



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 362 365**

⑯ Int. Cl.:

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61P 9/04** (2006.01)

⑫

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **06704250 .7**

⑯ Fecha de presentación : **24.01.2006**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1843764**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **17.10.2007**

④ Título: **Medicamentos para la prevención o tratamiento de la insuficiencia cardiaca que comprende la administración de un anticolinérgico.**

⑩ Prioridad: **28.01.2005 US 648012 P**

⑦ Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM  
INTERNATIONAL GmbH**  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim, DE

⑤ Fecha de publicación de la mención BOP: **04.07.2011**

⑦ Inventor/es: **Viel, Klaus y  
Kesten, Steven**

⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **04.07.2011**

⑦ Agente: **Isern Jara, Jorge**

**ES 2 362 365 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Medicamentos para la prevención o tratamiento de la insuficiencia cardíaca que comprende la administración de un anticolinérgico.

5 La presente invención está relacionada con la prevención o tratamiento de edema pulmonar asociado con insuficiencia cardíaca o fibrilación atrial resultado de una complicación de la insuficiencia cardíaca que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticolinérgico 1, medicamentos para la prevención o tratamiento de edema pulmonar asociado con insuficiencia cardíaca o fibrilación atrial resultado de una 10 complicación de la insuficiencia cardíaca que comprende uno o más, preferiblemente un anticolinérgico 1.

## Descripción de la invención

15 La invención está relacionada con la prevención o el tratamiento de edema pulmonar asociado con insuficiencia cardíaca o fibrilación atrial resultado de una complicación de la insuficiencia cardíaca que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticolinérgico 1 seleccionado de entre sales de tiotropio, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En las sales anteriormente mencionadas los cationes de tiotropio, el componente farmacológicamente activo. Dentro del alcance de la presente solicitud de patente, una referencia explícita a los cationes anteriores se indica mediante el uso del número 1'. Cualquier referencia a las sales anteriormente mencionadas 1 naturalmente también incluye una referencia a los ingredientes 1' (tiotropio). Mediante las sales 1 que pueden utilizarse dentro del alcance de la presente invención se entienden los compuestos que contienen, además del tiotropio, un contráion (anión), cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, nitrato de metanos, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, 25 benzoato o p-toluenosulfonato, en el que cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metanosulfonato o para-toluenosulfonato son preferibles. Dentro del alcance de la presente invención metanosulfonato, cloruro, bromuro y yoduro son preferibles de entre todas las sales 1. A partir de las sales anteriormente mencionadas en este documento el metanosulfonato y el bromuro son de particular importancia. La gran importancia de acuerdo con la invención son las sales 1 seleccionadas de entre bromuro de tiotropio. El bromuro de tiotropio es particularmente preferible. Las sales 30 anteriormente mencionadas pueden estar opcionalmente presentes en forma de sus solvatos o hidratos, preferiblemente en forma de sus hidratos. Si se utiliza el bromuro de tiotropio, este está preferiblemente presente en forma de bromuro de tiotropio monohidrato cristalino tal como se describe en WO 02/30928. En el caso que se utilice el bromuro de tiotropio en forma anhidra, este está preferiblemente presente en forma de bromuro de tiotropio anhidrato cristalino descrito en WO 03/000265.

35 Opcionalmente los agentes anticolinérgicos mencionados anteriormente en este documento poseen centros de carbono quirales. En este caso las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener los agentes anticolinérgicos en forma de sus enantiómeros, mezclas de enantiómeros o racematos. Preferiblemente los anticolinérgicos quirales están presentes en forma de uno de sus enantiómeros puros.

40 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" indicará que la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que ejercerá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo investigado por un investigador o un médico.

45 Por ejemplo, en las composiciones de acuerdo con la invención, el tiotropio puede administrarse por ejemplo en tales cantidades que cada dosis individual contiene de 0,1 a 80 µg, preferiblemente de 0,5 a 60 µg, más preferiblemente alrededor de 1 a 50 µg. Por ejemplo, 2,5 µg, 5 µg, 10 µg, 18 µg, 20 µg, 36 µg o 40 µg de tiotropio (cálculo basado en cationes) puede administrarse por dosis única.

50 Dentro del alcance de la presente invención, cualquier referencia a los compuestos 1' debe tenerse en cuenta como referencia a los cationes de tiotropio farmacológicamente activos contenidos en las sales 1 de la siguiente fórmula

55 La insuficiencia cardíaca es un trastorno común del corazón, en el que la contractibilidad del músculo del corazón (miocardio) está perjudicada debido a una serie de razones, incluyendo arterosclerosis de los vasos sanguíneos del corazón (enfermedad arterial coronaria), enfermedades genéticas, y trastornos circulatorios resultantes de enfermedades pulmonares (hipertensión pulmonar).

60 La descompensación de la insuficiencia cardíaca conduce al edema pulmonar, una enfermedad aguda grave con una mortalidad significativa. El potencial del tiotropio para mejorar la insuficiencia cardíaca sugiere un efecto protector del tiotropio en el desarrollo del edema pulmonar.

De acuerdo con esto, la invención está relacionada con la prevención o el tratamiento del edema pulmonar, asociado con el fallo cardíaco, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticolinérgico 1, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más,

preferiblemente un agente anticolinérgico mencionado anteriormente en este documento, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 La fibrilación atrial es una complicación común del fallo cardíaco. La congestión debida a la contractibilidad perjudicada del corazón extiende las fibras musculares hacia el vestíbulo del corazón, con la consecuencia potencial de instabilidad eléctrica de las células que disparan las anormalidades del ritmo como la reentrada de taquicardia que conduce al aleteo atrial o fibrilación atrial. Por lo tanto, la mejora de la insuficiencia cardíaca mediante un anticolinérgico 1 disminuye el riesgo de fibrilación atrial. De acuerdo con esto, en otra realización, la invención está relacionada con la prevención o el tratamiento de la fibrilación atrial que resulta de una complicación de la 10 insuficiencia cardíaca que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticolinérgico 1, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más, preferiblemente un agente anticolinérgico mencionado anteriormente en este documento, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 De acuerdo con la invención, la cantidad terapéuticamente efectiva del anticolinérgico puede administrarse opcionalmente en combinación con la cantidad terapéuticamente efectiva de otro ingrediente activo 2. Preferiblemente el segundo ingrediente activo está seleccionado de entre agonistas beta<sub>2</sub> (también referidos como betamiméticos), inhibidores de PDE1V, corticosteroides inhalados o antagonistas de LTB4.
- 20 En las combinaciones farmacéuticas anteriormente mencionadas las sustancias activas pueden combinarse en una preparación única o estar contenidas en dos formulaciones separadas.
- De acuerdo con la invención preferiblemente los agonistas beta<sub>2</sub> se coadministran con el agente anticolinérgico. Los agonistas beta<sub>2</sub> preferibles en estas combinaciones de acuerdo con la invención se seleccionan de entre el grupo que consiste de albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pирbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmeterol, salmefamol, soterenol, sulfonterol, tiaramida, terbutalina, tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etyl]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{{2-[3-(2-feniletoxi)propil]sulfonil}etyl}-amino]etyl]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino] etanol, 1-[3-(4-metoxibenzil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-imetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-ropilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2N-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino)etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol, opcionalmente en forma de racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y opcionalmente las sales de adición ácida farmacológicamente aceptables y los hidratos de los mismos.
- 40 De acuerdo con la presente invención los agonistas beta<sub>2</sub> 2 más preferibles se seleccionan de entre el grupo que consiste en bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pирbuterol, procaterol, reproterol, salmeterol, sulfonterol, terbutalina, tolubuterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etyl]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{{2-[3-(2-feniletoxi)propil]sulfonil}etyl}-amino]etyl]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino] etanol, 1-[3-(4-metoxibenzilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-imetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-ropilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino)etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol, opcionalmente en forma de racematos, de enantiómeros, de diastereómeros y opcionalmente las sales de adición ácida farmacológicamente aceptables y los hidratos de los mismos.
- 55 Más preferiblemente, los betamiméticos 2 utilizados dentro de las composiciones de acuerdo con la invención se seleccionan entre fenoterol, formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etyl]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 1-[3-(4-metoxibenzil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino] etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino] etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-(3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il)-2-metil-2-butilamino]etanol, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros, diastereómeros y opcionalmente las sales de adición ácida farmacológicamente aceptables de los mismos, y los hidratos de los mismos. De los betamiméticos mencionados anteriormente, los compuestos formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida, y 5-[2-(5,6,dietil-indan-2-

- 5 ilamino)-1-hidroxi-etyl]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona son particularmente preferibles, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros, diastereómeros y opcionalmente las sales de adición ácida farmacológicamente aceptables de los mismos, y los hidratos de los mismos. De los betamiméticos mencionados anteriormente los compuestos formoterol y salmeterol son particularmente preferibles, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros, diastereómeros y opcionalmente las sales de adición ácida farmacológicamente aceptables de los mismos, y los hidratos de los mismos.
- 10 Ejemplos de sales de adición ácida farmacológicamente aceptables de los betamiméticos 2 de acuerdo con la invención son las sales farmacéuticamente aceptables seleccionadas entre las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido 1-hidroxi-2-naftalenocarboxílico, ácido 4-fenilcinámico, ácido 5-(2,4-difluorofenil)salicílico o ácido maleico. Si se desea, las mezclas de los ácidos anteriormente mencionados pueden también utilizarse para preparar las sales 2.
- 15 15 De acuerdo con la invención, las sales de los betamiméticos 2 seleccionados de entre el clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, fumarato, metanosulfonato, 4-fenilcinamato, 5-(2,4-difluorofenil)salicilato, maleato y xinafoato son preferibles. Particularmente preferibles son las sales de 2 en el caso del salmeterol seleccionadas entre el clorhidrato, sulfato, 4-fenilcinamato, 5-(2,4-difluorofenil)salicilato y xinafoato, de los que el 4-fenilcinamato, 5-(2,4-difluorofenil)salicilato y especialmente el xinafoato son particularmente importantes. Particularmente preferibles son 20 las sales de 2 en el caso de formoterol se seleccionan a partir de clorhidrato, sulfato y fumarato, de los que el clorhidrato y el fumarato son particularmente preferibles. De excepcional importancia de acuerdo con la invención es formoterol y fumarato.
- 25 25 Las sales de salmeterol, formoterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroximetilfenil)-etilamino]-hexiloxi}- butil)-bencenosulfonamida, y 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etyl]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, se utilizan preferiblemente como betamiméticos 2 de acuerdo con la invención. De particular importancia de acuerdo con la invención son las sales de salmeterol y formoterol. Cualquier referencia al término betamiméticos 2 también incluye una referencia a los enantiómeros relevantes o mezclas de los mismos.
- 30 30 En las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, los compuestos 2 pueden estar presentes en forma de sus racematos, enantiómeros o mezclas de los mismos. La separación de los enantiómeros a partir de los racematos puede llevarse a cabo utilizando los métodos conocidos en la materia (por ejemplo mediante cromatografía en fases quirales, etc.) Si los compuestos 2 se utilizan en forma de sus enantiómeros, es particularmente preferible utilizar los enantiómeros en la configuración R en el grupo C-OH.
- 35 35 Como ejemplo, cualquier referencia a los compuestos 2 más preferibles de acuerdo con la invención, las sales of salmeterol y formoterol, también incluye las sales enantioméricas relevantes de R-salmeterol, S-salmeterol, R,R-formoterol, S,S-formoterol, R,S-formoterol, S,R-formoterol y las mezclas de los mismos, mientras que las sales enantioméricas de R-salmeterol y R,R-formoterol son de particular importancia. Los compuestos 2 pueden también 40 estar presentes de acuerdo con la invención en forma de hidratos o solvatos de los mismos.
- 45 45 Cuando la presente invención se refiere a betamiméticos que no están en forma de sales, está indicado mediante una referencia a los compuestos 2'. Por ejemplo, los betamiméticos 2' preferibles de acuerdo con la invención que no están en forma de sal incluye la base libre de formoterol, salmeterol mientras que los compuestos 2 particularmente preferibles de acuerdo con la invención son salmeterol xinafoato o formoterol fumarato.
- 50 50 Dentro del alcance de la presente invención los betamiméticos 2 pueden posiblemente también estar referidos como simpatomiméticos o beta-2-agonistas ( $\beta$ 2-agonistas). Todos estos términos son intercambiables dentro de la presente invención.
- 55 55 De acuerdo con la invención preferiblemente los esteroides se coadministran con el agente anticolinérgico. Los esteroides preferibles 2 en estas combinaciones de acuerdo con la invención se seleccionan a partir del grupo que consiste en los compuestos seleccionados entre metil prednisolona, prednisona, butixocort propionato, RPR-106541, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, ST-126, dexometasona, 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\beta$ -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioato de (S)-fluorometilo, y 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-1 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-17 $\alpha$ -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioato de (S)-(2-oxo-tetrahidro-furan-3S-ilo).
- 60 60 Preferiblemente, el esteroide 2 está seleccionado de entre flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponido, ST-126, dexometasona, 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioato de (S)-fluorometilo, y 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-17 $\alpha$ -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioato de (S)-(2-oxo-tetrahidro-furan-3-ilo). Más preferiblemente, el esteroide 2 se selecciona de entre budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, y 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-

diona-17 $\beta$ -carbotioato de (S)-fluorometilo, más preferiblemente el esteroide 2 se selecciona de entre budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida.

5 Cualquier referencia a los esteroides 2 dentro del alcance de la presente invención incluye una referencia a las sales o derivados que pueden formarse a partir de los esteroides. Ejemplos de posibles sales o derivados incluye: sales de sodio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno fosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos. En algunos casos los esteroides 2 pueden también aparecer en forma de sus hidratos. Cualquier referencia a los esteroides 2 dentro del alcance de la presente invención también incluye una referencia a los esteroides 2 en forma de sus diastereómeros, mezclas de diastereómeros o en forma de racematos.

10 10 La presente invención está relacionada con el uso de cantidades terapéuticamente efectivas de las sales 1 para preparar una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de edema pulmonar, asociado con fallo cardíaco. La presente invención también está relacionada con el uso de cantidades terapéuticamente efectivas de las sales 1 para preparar una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de fibrilación atrial como 15 resultado de una complicación de fallo cardíaco.

20 De acuerdo con la invención el anticolinérgico y opcionalmente otro ingrediente activo se administran preferiblemente mediante inhalación. Las preparaciones inhalables de acuerdo con la invención incluye polvos inhalables, aerosoles de dosis predeterminada que contienen propelente o soluciones inhalables libres de 25 propelente. Los polvos inhalables de acuerdo con la invención que contienen las sustancias activas pueden consistir de las sustancias activas por sí solas o de una mezcla de las sustancias activas con excipientes fisiológicamente aceptables. Dentro del alcance de la presente invención, el término transportador puede utilizarse opcionalmente en lugar del término excipiente. Dentro del alcance de la presente invención, el término soluciones inhalables libres de propelente también incluye concentrados o soluciones inhalables estériles listas para ser utilizadas. Estas formulaciones que pueden utilizarse dentro del alcance de la presente invención se describen en más detalle en la siguiente parte de la especificación.

A) Polvos inhalables

30 30 Los polvos inhalables de acuerdo con la invención pueden contener 1 (opcionalmente combinado con 2) tanto solo como mezclado con excipientes adecuados fisiológicamente aceptables. Si la sustancia activa 1 (opcionalmente combinada con 2) está presente mezclada con excipientes fisiológicamente aceptables, los siguientes excipientes fisiológicamente aceptables pueden utilizarse para preparar estos polvos inhalables de acuerdo con la invención: monosacáridos (por ejemplo glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa), 35 oligo- y polisacáridos (por ejemplo dextrano), polialcoholes (por ejemplo sorbitol, manitol, xilitol), ciclodextrinas (por ejemplo  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina, metil-  $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil-  $\beta$ -ciclodextrina), sales (por ejemplo cloruro sódico, carbonato cálcico) o mezclas de estos excipientes entre ellos. Preferiblemente, se utilizan mono- o disacáridos, mientras que el uso de lactosa, trehalosa o glucosa es preferible, particularmente, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos.

40 40 Dentro del alcance de los polvos inhalables de acuerdo con la invención, los excipientes poseen un tamaño de partícula medio máximo de hasta 250  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 10 y 150  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 15 y 80  $\mu\text{m}$ . Puede parecer apropiado algunas veces añadir fracciones de excipientes más finas con un tamaño de partícula medio de 1 a 9  $\mu\text{m}$  al excipiente mencionado anteriormente. Estos excipientes más finos se seleccionan también a 45 partir del grupo de posibles excipientes listados hasta aquí. Finalmente, para poder preparar los polvos inhalables de acuerdo con la invención, la sustancia activa micronizada, preferiblemente con un tamaño de partícula medio de 0,5 a 10  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de 1 a 66  $\mu\text{m}$ , se añade a la mezcla de excipientes. Los procesos para producir los polvos inhalables de acuerdo con la invención mediante molienda y micronización y mezclando finalmente los ingredientes juntos son conocidos en el estado previo de la técnica.

50 50 Los polvos inhalables de acuerdo con la invención pueden administrarse utilizando inhaladores conocidos en el estado previo de la técnica. Los polvos inhalables de acuerdo con la invención que contienen uno o más excipientes fisiológicamente aceptables además de 1 pueden administrarse, por ejemplo, mediante inhaladores que liberan una dosis única a partir de un dispositivo que utiliza una cámara de medición como el que se describe en US 4570630, o 55 mediante otros métodos como los descritos en DE 36 25 685. Los polvos inhalables de acuerdo con la invención que contienen 1 opcionalmente junto con un excipiente fisiológicamente aceptable puede administrarse, por ejemplo, utilizando el inhalador conocido por el nombre Turbuhaler® o utilizando inhaladores como los descritos por ejemplo en PE 237507. Preferiblemente, los polvos inhalables de acuerdo con la invención que contienen un excipiente fisiológicamente aceptable además de 1 se empaquetan en cápsulas de inhalación (para producir los denominados inhalettes) que se utilizan en los inhaladores tal como se describe, por ejemplo, en WO 94/28958.

60 Un inhalador particularmente preferible para utilizar los productos farmacéuticos anteriormente mencionados dentro del método de acuerdo con la invención se muestra en la Figura 1.

Este inhalador para inhalar composiciones farmacéuticas en polvo a partir de cápsulas de inhalación se caracteriza por un alojamiento 1 que contiene dos ventanas 2, una cubierta 3 en la que hay puertos de entrada de aire y que se proporciona con una pantalla 5 asegurada mediante una carcasa 4, una cámara de inhalación 6 conectada a la cubierta 3 en la que hay un botón accionador 9 provisto de dos pernos afilados 7 y un contador desplazable a un accionador 8, y una boquilla 12 que está conectada al alojamiento 1, la cubierta 3 y una tapa 11 a través de un eje 10 para que pueda girar para abrir o cerrar, así como respiraderos 13 para ajustar la resistencia del flujo.

5 Si los polvos inhalables de acuerdo con la invención están empaquetados en cápsulas de inhalación (inhaladores) para el uso preferible descrito anteriormente, las cantidades empaquetadas en cada cápsula será de 1 a 30 mg por 10 cápsula.

B) Aerosoles de inhalación impulsados por un gas propelente:

15 Los aerosoles para inhalación que contienen un gas propelente de acuerdo con la invención pueden contener la sustancia 1 disuelta en el gas propelente o en forma dispersada. Los gases propelentes que pueden utilizarse para preparar los aerosoles para inhalación de acuerdo con la invención son conocidos en el estado previo de la técnica. Los gases propelentes adecuados se seleccionan entre los hidrocarburos como n-propano, n-butano o isobutano y los hidrocarburos como los derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propelentes mencionados anteriormente pueden utilizarse por sí solos o en mezclas de los mismos. Los gases propelentes particularmente preferibles son derivados de alcano halogenados seleccionados entre TG11, 20 TG12, TG134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) y TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) y mezclas de los mismos, de los que los gases propelentes TG134a, TG227 y mezclas de los mismos son preferibles.

25 Los Aerosoles de inhalación impulsados por un gas propelente de acuerdo con la invención también pueden contener otros ingredientes como codisolventes, estabilizadores, tensioactivos, antioxidantes, lubricantes y ajustadores de pH. Todos estos ingredientes son conocidos en la materia.

30 Los aerosoles para inhalación que contienen gas propelente de acuerdo con la invención pueden contener hasta un 5 % en peso de sustancia activa 1. Los aerosoles de acuerdo con la invención contienen, por ejemplo, entre 0,002 y 5 % en peso, 0,01 a 3 % en peso, 0,015 a 2 % en peso, 0,1 a 2 % en peso, 0,5 a 2 % en peso o 0,5 a 1 % en peso de sustancia activa 1.

35 Si las sustancias activas 1 están presentes en forma dispersada, las partículas de sustancia activa preferiblemente poseen un tamaño medio de partícula de hasta 10 µm, preferiblemente entre 0,1 y 6 µm, más preferiblemente entre 1 y 5 µm.

40 Los Aerosoles de inhalación impulsados por un gas propelente de acuerdo con la invención mencionados anteriormente pueden administrarse utilizando inhaladores conocidos en la materia (MDI = inhalador de dosis predeterminada). De acuerdo con esto, en otro aspecto, la presente invención está relacionada con composiciones farmacéuticas en forma de aerosoles dirigidos por un gas propelente tal como se ha descrito anteriormente en este documento, en combinación con uno o más inhaladores adecuados para administrar estos aerosoles. Además, la presente invención está relacionada con inhaladores que se caracterizan en que contienen los aerosoles que contienen el gas propelente descrito anteriormente de acuerdo con la invención. La presente invención también está relacionada con cartuchos ajustados con una válvula adecuada que puede utilizarse en un inhalador adecuado y que 45 contiene uno de los aerosoles para inhalación que contienen el gas propelente anteriormente mencionados de acuerdo con la invención. Los cartuchos adecuados y los métodos para llenar estos cartuchos con los aerosoles inhalables que contienen gas propelente de acuerdo con la invención son conocidos en el estado previo de la técnica.

50 C) Soluciones o suspensiones inhalables libres de propelente:

55 Las soluciones y suspensiones inhalables libres de propelente de acuerdo con la invención contienen, por ejemplo, solventes acuosos o alcohólicos, preferiblemente solventes etanólicos, opcionalmente solventes etanólicos mezclados con solventes acuosos. Si se utilizan mezclas de solventes acuosos/etanólicos, la proporción relativa de etanol en comparación con el agua no está limitada pero preferiblemente el máximo es de hasta un 70 por ciento en volumen, más en particular hasta un 60 por ciento en volumen de etanol. El resto del volumen es agua. Las soluciones o suspensiones que contienen 1 se ajustan a un pH de 2 a 7, preferiblemente de 2 a 5, utilizando ácidos adecuados. El pH puede ajustarse utilizando los ácidos seleccionados de ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente adecuados incluye ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos particularmente adecuados incluye ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico, etc. Los ácidos inorgánicos preferibles son los ácidos clorhídrico y sulfúrico. También es posible utilizar ácidos que ya han formado una sal de adición ácida con una de las sustancias activas. De los ácidos orgánicos son preferibles el ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Si se desea, pueden utilizarse mezclas de los ácidos anteriores, particularmente en el caso de ácidos que poseen otras propiedades además de sus 60 65

cualidades acidificantes, por ejemplo como aromatizantes, antioxidantes o agentes formadores de complejos, como por ejemplo el ácido cítrico o el ácido ascórbico. De acuerdo con la invención, es particularmente preferible utilizar ácido clorhídrico para ajustar el pH.

5 De acuerdo con la invención, la adición de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o una de las sales conocidas del mismo, edetato sódico, como estabilizante o agente formador de complejos no es necesario en la presente formulación. Otras realizaciones pueden contener este compuesto o estos compuestos. En una realización preferible el contenido basado en el edetato sódico es inferior a 100 mg / 100 ml, preferiblemente inferior a 50 mg/100 ml, más preferiblemente inferior a 20 mg/100 ml. En general, las soluciones inhalables en que el contenido de edetato sódico 10 está entre 0 y 10 mg/100 ml son preferibles.

Los cosolventes y/o otros excipientes pueden añadirse a las soluciones inhalables libres de propelente de acuerdo con la invención. Los cosolventes preferibles son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - particularmente alcohol de isopropilo, glicoles - particularmente propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, alcoholes de polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno. Los términos excipientes y aditivos en este contexto denotan cualquier sustancia farmacológicamente aceptable que no es una sustancia activa pero que puede formularse con la sustancia o sustancias activas en el solvente farmacológicamente adecuado para poder mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de la sustancia activa. Preferiblemente, estas sustancias no poseen efecto farmacológico o en conexión con la terapia deseada, 20 ningún efecto farmacológico no apreciable o al menos no indeseable. Los excipientes y aditivos incluyen, por ejemplo, tensioactivos como la lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitan, como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizadores, agentes formadores de complejos, antioxidantes y/o conservantes que garantizan o prolongan la vida media en estantería de la formulación farmacéutica finalizada, aromatizantes, 25 vitaminas y/o otros aditivos conocidos en la materia. Los aditivos también incluyen sales farmacológicamente aceptables como el cloruro de sodio como agentes isotónicos. Los excipientes preferibles incluye antioxidantes como por ejemplo, el ácido ascórbico, siempre que no se haya utilizado ya para ajustar el pH, la vitamina A, la vitamina E, tocoferoles y vitaminas similares y provitaminas que aparecen en el cuerpo humano.

30 Los conservantes pueden utilizarse para proteger la formulación de la contaminación con patógenos. Los conservantes adecuados son aquellos que son conocidos en la materia, particularmente cloruro de cetil piridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos como el benzoato sódico en la concentración conocida a partir del estado previo de la técnica. Los conservantes mencionados anteriormente están preferiblemente presentes en concentraciones de hasta 50 mg/ 100 ml, más preferiblemente entre 5 y 20 mg/ 100 ml.

35 Las formulaciones preferibles contienen, además del agua como solvente y de las sustancias activas 1, solamente cloruro de benzalconio y edetato sódico. En otra realización preferible, no está presente el edetato sódico.

40 Las soluciones inhalables libres de propelente de acuerdo con la invención se administran en particular en el tipo de inhaladores que son capaces de nebulizar una pequeña cantidad de una formulación líquida en la dosis terapéutica en pocos segundos para producir un aerosol adecuado para la inhalación terapéutica. Dentro del alcance de la presente invención, los inhaladores preferibles son aquellos en los que una cantidad inferior a 100  $\mu$ L, preferiblemente inferior a 50  $\mu$ L, más preferiblemente entre 20 y 30  $\mu$ L de solución de sustancia activa puede nebulizarse en preferiblemente una acción nebulizadora para formar un aerosol con un tamaño de partícula medio inferior a 20  $\mu$ m, preferiblemente inferior a 10  $\mu$ m, de tal forma que la parte inhalable del aerosol corresponde con la 45 cantidad terapéuticamente efectiva.

50 Un aparato de este tipo para la liberación libre de propelente de una cantidad de dosis predeterminada de una composición farmacéutica líquida para inhalación se describe por ejemplo en la Solicitud de Patente Internacional WO 91/14468 y también en WO 97/12687 (cf. en las Figuras 6a y 6b). Los nebulizadores (dispositivos) descritos allí son conocidos por el nombre Respimat®.

55 Este nebulizador (Respimat®) puede utilizarse de forma ventajosa para producir los aerosoles inhalables de acuerdo con la invención que contienen las sustancias activas 1. Debido a su forma cilíndrica y tamaño de manipulación inferior a 9 a 15 cm de longitud y de 2 a 4 cm de ancho, este dispositivo puede llevarse en todo momento por el paciente. El nebulizador pulveriza un volumen definido de una formulación farmacéutica utilizando altas presiones a través de boquillas pequeñas para poder producir aerosoles inhalables.

60 El atomizador preferible consiste en esencia de un alojamiento superior, una carcasa de la bomba, una boquilla, un mecanismo de bloqueo, un alojamiento del accionador, un accionador y un contenedor de almacenamiento, que se caracteriza por

- una carcasa de la bomba que se asegura en el alojamiento superior y que comprende en un extremo el cuerpo de la boquilla con la boquilla o adaptador de boquilla,

65 - un émbolo hueco con válvula,

- un accionador de la toma de energía en el que se asegura el émbolo hueco y que está localizado en el alojamiento superior,
- 5 - un mecanismo de bloqueo situado en el alojamiento superior,
- un alojamiento del accionador que contiene el accionador, que se monta de forma rotativa en el alojamiento superior por medio de un cojinete giratorio,
- 10 - un alojamiento inferior que se ajusta al alojamiento del accionador en dirección axial.

El émbolo hueco con la válvula corresponde a un dispositivo descrito en WO 97/12687. Se proyecta parcialmente en el cilindro de la carcasa de la bomba y es desplazable axialmente dentro del cilindro. Se hace referencia en particular a las Figuras 1 a 4, especialmente la Figura 3, y las partes relevantes de la descripción. El émbolo hueco con la válvula ejerce una presión de 5 a 60 Mpa (alrededor de 50 a 600 bar), preferiblemente de 10 a 60 Mpa (alrededor de 100 a 600 bar) en el fluido, la cantidad medida de solución de sustancia activa, la alta presión finaliza en el momento que se acciona el accionador. Son preferibles los volúmenes de 10 a 50 microlitros, mientras que los volúmenes de 10 a 20 microlitros son particularmente preferibles y un volumen de 15 microlitros por pulverización es lo más particularmente preferible.

20 El cuerpo de la válvula está montado preferiblemente al final del émbolo hueco frente al cuerpo de la válvula.

La boquilla en el cuerpo de la boquilla está preferiblemente microestructurada, es decir, producido mediante microtecnología. Los cuerpos de boquilla microestructuradas se describe por ejemplo en WO 94/07607: La se hace referencia aquí a los contenidos de esta especificación, particularmente la Figura 1 y la descripción asociada.

El cuerpo de la boquilla consiste por ejemplo de dos láminas de vidrio y/o silicona firmemente unidas entre ellas, al menos una de las cuales posee uno o más canales microestructurados que conecta la entrada de la boquilla a la salida de la boquilla. La salida de la boquilla contiene al menos una abertura redondeada o no redondeada de 2 a 10 micras de profundidad y de 5 a 15 micras de ancho, la profundidad es preferiblemente de 4,5 a 6,5 micras mientras que la longitud es preferiblemente de 7 a 9 micras.

35 En el caso de una pluralidad de aberturas de boquilla, preferiblemente dos, las direcciones de pulverización de las boquillas en el cuerpo de la boquilla puede extenderse en paralelo entre ellas o puede inclinarse en relación entre ellas en la dirección de la abertura de la boquilla. En un cuerpo de boquilla con al menos dos aberturas de boquilla en el extremo de salida, las direcciones de pulverización pueden estar en un ángulo de 20 a 160° entre ellas, preferiblemente de 60 a 150°, más preferiblemente de 80 a 100°. Las aberturas de la boquilla están preferiblemente dispuestas en un espacio de 10 a 200 micras, más preferiblemente espaciadas de 10 a 100 micras, más preferiblemente de 30 a 70 micras. Los espacios de 50 micras son los más preferibles. Las direcciones de pulverización se encontrarán por lo tanto en las proximidades de las aberturas de la boquilla.

40 La preparación farmacéutica líquida golpea el cuerpo de la boquilla con una presión de entrada de hasta 600 bar, preferiblemente de 200 a 300 bar, y se atomiza en un aerosol inhalable a través de las aberturas de la boquilla. Los tamaños de partícula preferibles o tamaños de las gotitas de aerosol son de hasta 20 micras, preferiblemente de 3 a 10 micras.

45 El mecanismo de bloqueo contiene un muelle, preferiblemente un muelle cilíndrico de compresión helicoidal, que actúa como un depósito de energía mecánica. El muelle actúa sobre el accionador de la toma de energía como un miembro accionador cuyo movimiento está determinado por la posición del miembro de bloqueo. El desplazamiento del accionador de la toma de energía está precisamente limitado por un tope superior e inferior. El muelle está preferiblemente contraído, mediante un engranaje multiplicador, por ejemplo una arandela de ajuste helicoidal, mediante un giro externo que se produce cuando el alojamiento superior gira contra el alojamiento del muelle en el alojamiento inferior. En este caso, el alojamiento superior y el accionador de la toma de energía poseen un engranaje en V sencillo o múltiple.

55 El miembro de bloqueo con superficies de acoplamiento de bloqueo está dispuesto en un anillo alrededor del accionador de la toma de energía. Consiste en, por ejemplo, un anillo de plástico o metal que es deformable de forma elástica y radial inherentemente. El anillo está dispuesto en un plano en ángulos rectos respecto al eje del atomizador. Tras la contracción del muelle, las superficies de bloqueo del miembro de bloqueo se mueven en el recorrido del accionador de la toma de energía y evitan que el muelle se relaje. El miembro de bloqueo se acciona mediante un botón. El botón de accionamiento está conectado o acoplado al miembro de bloqueo. Para poder accionar el mecanismo de bloqueo, el botón de accionamiento se desplaza en paralelo al plano anular, preferiblemente hacia el atomizador; provocando así la deformación del anillo deformable en el plano anular. Los detalles de la construcción del mecanismo de bloqueo se proporcionan en la patente WO 97/20590.

El alojamiento inferior se desplaza por empuje de forma axial sobre el alojamiento del muelle y cubre el montaje, la dirección del eje y el contenedor de almacenamiento para el fluido.

5 Cuando el atomizador se acciona, el alojamiento superior gira en relación con el alojamiento inferior, el alojamiento inferior se lleva el alojamiento del muelle consigo. El muelle se comprime de esta manera y se contrae mediante la arandela de ajuste helicoidal y el mecanismo de bloqueo se acopla de forma automática. El ángulo de rotación es preferiblemente una fracción de número entera de 360 grados, por ejemplo 180 grados. A la misma vez que el muelle se contrae, el accionador de la toma de energía en el alojamiento superior se desplaza una distancia determinada, el émbolo hueco se desplaza dentro del cilindro en el alojamiento de bombeo, como resultado de esto parte del fluido se aspira fuera del contenedor de almacenamiento y dentro de la cámara de alta presión frente a la boquilla.

10 Si se desea, una serie de contenedores de almacenamiento intercambiables que contienen el fluido que se va a atomizar puede introducirse en el atomizador uno tras otro y utilizarse sucesivamente. El contenedor de almacenamiento contiene una preparación de aerosol acuosa de acuerdo con la invención. El proceso de atomización se inicia al presionar suavemente el botón de accionamiento. Como resultado, el mecanismo de bloqueo despeja el camino para el accionador de la toma de energía. El muelle contraído empuja el émbolo en el cilindro del alojamiento de bombeo. El fluido abandona la boquilla del atomizador en forma atomizada.

15 20 Más detalles de la construcción se describen en la Solicitudes PCT WO 97/12683 y WO 97/20\_590.

25 Los componentes del atomizador (nebulizador) se fabrican de un material adecuado para este propósito. La carcasa del atomizador y, si su operación lo permite, otras partes también, se fabrican preferiblemente de plástico, por ejemplo mediante modelado por inyección. Para los propósitos medicinales, se utilizan materiales fisiológicamente seguros.

Las Figuras 6a/b de WO 97/12687, muestran el nebulizador (Respimat®) que puede utilizarse ventajosamente para inhalar las preparaciones de aerosol acuosas de acuerdo con la invención.

30 La Figura 6a de WO 97/12687 muestra una sección longitudinal a través del atomizador con el muelle contraído mientras que la Figura 6b de WO 97/12687 muestra una sección longitudinal del atomizador con el muelle relajado.

35 El alojamiento superior (51) contiene el alojamiento de bombeo (52) al final del cual se monta el soporte (53) de la boquilla del atomizador. En el soporte está el cuerpo de la boquilla (54) y un filtro (55). El émbolo hueco (57) fijado en el accionador de la toma de energía (56) del mecanismo de bloqueo se proyecta parcialmente en el cilindro del alojamiento de bombeo. En su extremo el émbolo hueco es portador del cuerpo de la válvula (58). El émbolo hueco queda sellado mediante una junta (59). Dentro del alojamiento superior está el tope (60) sobre el que el accionador de la toma de energía se apoya cuando el muelle está relajado. En el accionador de la toma de energía está el tope (61) sobre el que el accionador de la toma de energía se apoya cuando el muelle está contraído. Tras la contracción del muelle, el miembro de bloqueo (62) se mueve entre el tope (61) y un soporte (63) en el alojamiento superior. El botón de accionamiento (64) está conectado a la pestaña de bloqueo. El alojamiento superior termina en la boquilla (65) y queda sellado mediante la cubierta protectora (66) que puede situarse encima.

40 45 El alojamiento del muelle (67) con el muelle de compresión (68) está montado de forma giratoria sobre el alojamiento superior por medio de agarraderas (69) y cojinete giratorio. El alojamiento inferior (70) se desplaza sobre el alojamiento del muelle. Dentro del alojamiento del muelle está el contenedor de almacenamiento intercambiable (71) para el fluido (72) que debe atomizarse. El contenedor de almacenamiento se sella mediante el obturador (73) a través del cual el émbolo hueco se proyecta hacia el contenedor de almacenamiento y se sumerja su extremo en el fluido (suministro de solución de sustancia activa).

50 55 El eje (74) del contador mecánico se monta en la cubierta del alojamiento del muelle. Al final del eje frente el alojamiento superior está el piñón diferencial (75). El deslizador (76) se asienta sobre el eje.

El nebulizador descrito anteriormente es adecuado para nebulizar las preparaciones de aerosol de acuerdo con la invención para producir un aerosol adecuado para inhalación.

60 Si la formulación de acuerdo con la invención se nebuliza utilizando el método descrito anteriormente (Respimat®) la cantidad liberada deberá corresponderse con una cantidad definida con una tolerancia no superior al 25%, preferiblemente del 20% de esta cantidad en al menos el 97%, preferiblemente al menos el 98% de todos los accionamientos del inhalador (actuaciones de pulverización). Preferiblemente, se liberan entre 5 y 30 mg de formulación, más preferiblemente entre 5 y 20 mg de formulación como masa definida en cada actuación.

65 No obstante, la formulación de acuerdo con la invención puede también nebulizarse mediante inhaladores diferentes a los descritos anteriormente, por ejemplo inhaladores de chorro de aire u otros nebulizadores estacionarios.

Los Ejemplos que siguen sirven para ilustrar la presente invención en más detalle.

## Ejemplos de Formulaciones

Los siguientes ejemplos de formulaciones, que pueden obtenerse de forma análoga a los métodos conocidos en la materia, sirven para ilustrar la presente invención en su globalidad.

5

Sólo los ejemplos que comprenden sales de tiotropio se incluyen en la invención.

Polvos inhalables:

10 1)

Ingredientes	μg por cápsula
bromuro de tiotropio	10,8
lactosa	4989,2
Total	5000

2)

Ingredientes	μg por cápsula
bromuro de tiotropio	21,7
lactosa	4978,3
Total	5000

15 3)

Ingredientes	μg por cápsula
bromuro de tiotropio x H <sub>2</sub> O	22,5
lactosa	4977,5
Total	5000

4)

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 2,2-difenilpropionato de escopina	200
lactosa	23000
Total	25000

20

5)

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 2,2-difenilpropionato de escopina	100
lactosa	12400
Total	12500

6)

25

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 2,2-difenilpropionato de escopina	50
lactosa	4950
Total	5000

7)

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 2,2-difenilpropionato de tropenol	200
lactosa	24800
Total	25000

30

8)

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 3,3',4,4'-tetrafluorobencílato de escopina	100
lactosa	12400

Total	12500
-------	-------

9)

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 4,4'-tetrafluorobencílato de escopina	100
lactosa	12400
Total	12500

5 10)

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 4,4'-tetrafluorobencílato de tropenol	100
lactosa	12400
Total	12500

11)

Ingredientes	μg por cápsula
1a-en (bromuro)	150
lactosa	12350
Total	12500

10

12)

Ingredientes	μg por cápsula
1a-en (bromuro)	200
lactosa	24800
Total	25000

13)

15

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de escopina	80
lactosa	12408
Total	12500

14)

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de escopina	30
lactosa	12420
Total	12500

20 15)

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de ciclopropiltropina	80
lactosa	12370
Total	12500

16)

25

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de escopina	100
lactosa	24875
Total	25000

17)

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de escopina	24

lactosa	4964
Total	5000

18)

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de tropenol	24
lactosa	4964
Total	5000

5 19)

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de tropenol	80
lactosa	12408
Total	12500

20)

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de tropenol	30
lactosa	12428
Total	12500

10

21)

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de tropenol	100
lactosa	24875
Total	25000

22)

15

Ingredientes	μg por cápsula
bromuro de tiotropio	10,8
fumarato de formoterol dihidrato	27,9
lactosa	4961,3
Total	5000

23)

Ingredientes	μg por cápsula
bromuro de tiotropio	21,7
fumarato de R,R-formoterol dihidrato	9,0
lactosa	4969,3
Total	5000

20 24)

Ingredientes	μg por cápsula
bromuro de tiotropio x H <sub>2</sub> O	22,5
xinafoato de salmeterol	35,0
lactosa	4942,5
Total	5000

25)

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 2,2-difenilpropionato de escopina	200
fumarato de R,R-formoterol	12
lactosa	24788
Total	25000

25

26)

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 2,2-difenilpropionato de escopina	100
xinafoato de salmeterol	50
lactosa	12350
Total	12500

27)

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 2,2-difenilpropionato de escopina	50
fumarato de formoterol dihidrato	50
lactosa	4900
Total	5000

5

28)

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 2,2-difenilpropionato de tropenol	200
fumarato de R,R-formoterol dihidrato	24
lactosa	24776
Total	25000

29)

10

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 3,3',4,4'-tetrafluorobencílato de escopina	100
xinafoato de salmeterol	50
lactosa	12350
Total	12500

30)

Ingredientes	μg por cápsula
metobromuro del 3,3',4,4'-tetrafluorobencílato de tropenol	100
xinafoato de salmeterol	50
lactosa	12350
Total	12500

15 B) Aerosoles inhalables que contienen propelente:

31)

Ingredientes	% en peso
metobromuro del 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de escopina	0,010
lecitina de soja	0,2
TG 134a : TG 227 = 2:3	hasta 100

20 32)

Ingredientes	% en peso
metobromuro del 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de escopina	0,030
etanol absoluto	0,5
miristato de isopropilo	0,1
TG 227	hasta 100

33)

Ingredientes	% en peso
metobromuro del 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de escopina	0,010
lecitina de soja	0,2
TG 134a : TG 227 = 2:3	hasta 100

25

34)

Ingredientes	% en peso
bromuro de tiotropio	0,015
lecitina de soja	0,2
TG 134a : TG 227 = 2:3	hasta 100

35)

5

Ingredientes	% en peso
bromuro de tiotropio	0,029
etanol absoluto	0,5
miristato de isopropilo	0,1
TG 227	hasta 100

36)

Ingredientes	% en peso
bromuro de tiotropio	0,042
etanol absoluto	30
agua purificada	1,5
ácido cítrico anhidro	0,002
TG 134a	hasta 100

10 37)

Ingredientes	% en peso
metobromuro del 2,2-difenilpropionato de escopina	0,020
lecitina de soja	0,2
TG 11 : TG 12 = 2:3	hasta 100

38)

Ingredientes	% en peso
metobromuro del 2,2-difenilpropionato de escopina	0,039
etanol absoluto	0,5
miristato de isopropilo	0,1
TG 227	hasta 100

15

39)

Ingredientes	% en peso
metobromuro del 2,2-difenilpropionato de tropenol	0,020
lecitina de soja	0,2
TG 11: TG 12 = 2:3	hasta 100

20

40)

Ingredientes	% en peso
metobromuro del 2,2-difenilpropionato de tropenol	0,039
etanol absoluto	0,5
miristato de isopropilo	0,1
TG 227	hasta 100

41)

Ingredientes	% en peso
metobromuro del 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de tropenol	0,050
lecitina de soja	0,2
TG 134a : TG 227 = 2:3	hasta 100

25 42)

Ingredientes	% en peso
metobromuro del 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de tropenol	0,080
etanol absoluto	0,5
miristato de isopropilo	0,1
TG 227	hasta 100

43)

Ingredientes	% en peso
metobromuro del 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de tropenol	0,050
lecitina de soja	0,2
TG 134a : TG 227 = 2:3	hasta 100

**REIVINDICACIONES**

1. La utilización de una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticolinérgico 1, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, para la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento del edema pulmonar asociado con la insuficiencia cardíaca o la fibrilación atrial como complicaciones de la insuficiencia cardíaca, en el que el anticolinérgico 1 se selecciona de entre las sales de tiotropio.  
5
2. La utilización de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza porque las sales 1 contienen como contraión (anión) el cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluenosulfonato.  
10
3. La utilización de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que se caracteriza porque la sal 1 es bromuro de tiotropio.  
15
4. La utilización de acuerdo con alguna de las reivindicaciones de 1 a 3, que se caracteriza porque 1 se administra en forma de una preparación adecuada para la inhalación.  
20
5. La utilización de acuerdo con la reivindicación 4, que se caracteriza porque es una preparación seleccionada de entre polvos inhalables, aerosoles de dosis predeterminada que contienen propelente y soluciones inhalables libres de propelente.  
25
6. La utilización de acuerdo con la reivindicación 5, que se caracteriza porque la preparación es un polvo inhalable que contiene 1 mezclado con excipientes fisiológicamente aceptables adecuados seleccionados de entre monosacáridos, disacáridos, oligo y polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos excipientes entre ellos.  
30
7. La utilización de acuerdo con la reivindicación 5, que se caracteriza porque la preparación es un aerosol inhalable que contiene propelente.  
30
8. La utilización de acuerdo con la reivindicación 5, que se caracteriza porque la preparación es una solución inhalable libre de propelente que contiene agua, etanol o una mezcla de agua y etanol como solvente.

FIG. 1.

