

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 464 520**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61K 9/72** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2010 E 10799029 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2515854**

54 Título: **Formulación en aerosol para EPOC**

30 Prioridad:

**23.12.2009 EP 09015980**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**03.06.2014**

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)**  
**Via Palermo, 26/A**  
**43100 Parma, IT**

72 Inventor/es:

**BONELLI, SAURO;**  
**USBERTI, FRANCESCA y**  
**ZAMBELLI, ENRICO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 464 520 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**

Formulación en aerosol para EPOC

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas en solución de aerosol que comprenden bromuro de glicopirronio, destinadas para su uso en inhaladores de dosis medida presurizados. La invención se refiere además al uso de tales formulaciones en la prevención y terapia de trastornos respiratorios, incluyendo la EPOC.

**Antecedentes de la invención**

10 El bromuro de glicopirronio (también conocido como glicopirrolato) es un agente anticolinérgico muscarínico M3 utilizado para reducir la salivación asociada con la administración de ciertos anestésicos, y como terapia adyuvante para las úlceras pépticas. También se ha descrito que es eficaz en el tratamiento de los síntomas asmáticos (Hansel et al, Chest 2005; 128:1974-1979).

El documento WO 2005/107873 se refiere al uso de glicopirrolato para el tratamiento del asma infantil.

15 El documento WO 01/76575 desvela una formulación de liberación controlada para la administración pulmonar de glicopirrolato. La formulación está destinada al uso en el tratamiento de la enfermedad respiratoria, en particular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La aplicación se centra en formulaciones de polvo seco adecuadas para la administración por medio de un inhalador de polvo seco (IPS).

20 Uno de los inconvenientes de los IPS es que la inhalación por el paciente de tasas de flujo insuficiente pueden dar lugar a la administración de una dosis reducida y la desagregación incompleta del polvo, lo que conduce a un rendimiento del dispositivo insatisfactorio. Por esta razón, los IPS se utilizan normalmente sólo en los niños mayores y adultos. Los niños más pequeños y otras personas con dificultades de inhalación se pueden beneficiar del uso de formulaciones de aerosol a base de propelente, administradas mediante inhaladores de dosis medida presurizados (IDMp). Los IDMp usan propelente para expeler gotitas que contienen el producto farmacéutico al tracto respiratorio en forma de aerosol.

25 El documento US 2004/1 01483 A1 en el Ejemplo 4 desvela la preparación de una formulación de aerosol (suspensión) en la que al bromuro de glicopirronio micronizado y un agente auxiliar sólido, tal como estearato de magnesio, se añade una mezcla de HFA 227 más HFA 134a, tratada previamente con 1,4% p/p de etanol.

La monografía de Martindale de Enero de 2002 sobre bromuro de glicopirronio muestra que en las investigaciones sobre la compatibilidad de esta sustancia con soluciones de infusión para inyecciones y aditivos mostró que la estabilidad del bromuro de glicopirronio es cuestionable por encima de un pH de 6, debido a la hidrólisis del éster.

30 El documento WO 2005/074900 A2 desvela una combinación inhalable de un anticolinérgico y un beta-2 mimético para el tratamiento de enfermedades respiratorias inflamatorias u obstructivas, tales como la EPOC. En la descripción se citan glicopirrolato racémico, uno de sus enantiómeros (R,R-glicopirrolato) o los diastereoisómeros y las sales en general, sin embargo, en los ejemplos sólo se desvela la formulación IPS y la formulación de la suspensión de IDMp del enantiómero R,R en combinación con formoterol.

35 El documento US 2006/0257324 desvela la administración de una combinación de dos o más medicamentos disueltos en un sistema de propelente HFA-co-disolvente con sustancialmente la misma distribución del tamaño de las partículas que permite su co-deposición en la misma región del tracto pulmonar. La formulación comprende un agonista beta 2 (se citan como ejemplo formoterol o carmoterol) y un corticosteroide (se cita dipropionato de beclometasona) o un anticolinérgico, tal como bromuro de ipratropio, oxitropio, tiotropio o glicopirronio (sólo citado genéricamente).

40

Sería deseable proporcionar un producto de aerosol clínicamente útil en la forma de una solución que ofrezca los beneficios terapéuticos del bromuro de glicopirronio en dosis eficaces y uniformes durante más de una vida útil prolongada del producto, e idealmente sin la necesidad de almacenamiento en condiciones especiales de temperatura o humedad

**Sumario de la invención**

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende bromuro de glicopirronio a una dosis en el intervalo de 0,5-100 µg por accionamiento disuelto en un propelente HFA y un co-disolvente, caracterizada por que dicha composición contiene una cantidad de ácido clorhídrico (HCl) 1M en el intervalo de 0,005-1,0 µg/µl. También se pueden incluir componentes farmacéuticamente activos adicionales.

50 En un aspecto adicional, la invención proporciona un inhalador de dosis medida presurizado u otro recipiente adecuado para la administración en aerosol, que comprende la composición farmacéutica de la invención.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de composiciones farmacéuticas como se describe en la presente memoria para el tratamiento terapéutico o paliativo o prevención de trastornos respiratorios, tales como la EPOC.

#### **Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

5 Se preparó una formulación en solución de bromuro de glicopirronio en propelente HFA con etanol como co-disolvente y se verificó la estabilidad después de 3 meses después del almacenamiento en condiciones diferentes de temperatura y humedad. Un lote se almacenó en condiciones óptimas (de refrigeración); los demás lotes se almacenaron en condiciones de degradación acelerada de alta temperatura y humedad. Mientras que el lote refrigerado se mantuvo estable durante el período de 3 meses, los otros lotes se degradaron significativamente durante ese lapso de tiempo. Esta es la primera vez que se ha observado que el bromuro de glicopirronio presenta una mala estabilidad en cualquier tipo de formulación.

Por lo tanto, una formulación en solución de aerosol de bromuro de glicopirronio sencilla disuelta en propelente y co-disolvente no cumple con los requisitos para el uso práctico, a saber, que debe ser capaz de ser llevado por la persona sin refrigeración y, sin embargo, suministrar dosis uniformes del principio activo.

15 Los presentes inventores fueron capaces de superar estos problemas de estabilidad mediante la inclusión de una cantidad específica de ácido inorgánico en la formulación. En particular, observaron que la inclusión de una cantidad de ácido clorhídrico (HCl) 1M en el intervalo de 0,005-1,0 µg/µl, preferentemente de 0,099-0,74 µg/µl y más preferentemente de 0,18 a 0,32 µg/µl, a la solución es suficiente para eliminar la degradación del bromuro de glicopirronio durante un período prolongado de almacenamiento no óptimo, garantizando así una dosis uniforme de bromuro de glicopirronio por accionamiento del IDMp que contiene la formulación en disolución.

20 El bromuro de glicopirronio, definido químicamente como 3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-bromuro de dimetilpirrolidonio, tiene dos centros quirales que corresponden a cuatro posibles estereoisómeros diferentes con configuraciones de (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- y (3S, 2'S)-. El bromuro de glicopirronio en la forma de cualquiera de estos enantiómeros o diastereoisómeros puros o cualquier combinación de los mismos puede utilizarse en la práctica de la presente invención. En una forma de realización de la invención, se prefiere la mezcla racémica bromuro de (3S,2'R), (3R,2'S)-3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidonio, también conocido como glicopirrolato. El bromuro de glicopirronio está presente en la formulación en una cantidad en el intervalo de 0,005 a 0,14% (p/p), preferentemente de 0,010 a 0,13% (p/p), más preferentemente de 0,015 a 0,04% (p/p), en el que % (p/p) significa la cantidad en peso del componente, expresada como porcentaje con respecto al peso total de la composición.

30 El glicopirrolato se encuentra disponible comercialmente y se puede sintetizar de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento US 2.956.062 o en Franko BV y Lunsford CD, J. Med. Chem. Pharm 2(5), 523-540, 1960.

El componente propelente de la composición puede ser cualquier propelente licuado a presión y es preferentemente un hidrofluoroalcano (HFA) o una mezcla de diferentes HFA, más preferentemente seleccionado del grupo que consiste en HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y mezclas de los mismos. El HFA preferido es HFA 134a. El HFA puede estar presente en la formulación en una cantidad en el intervalo de 75 a 95% (p/p), preferentemente de 85 a 90% (p/p).

El co-disolvente incorporado en la formulación de la invención tiene una polaridad mayor que la del propelente y puede incluir una o más sustancias tales como un alcohol farmacéuticamente aceptable, en particular el etanol, o un poliol, tal como propilenglicol o polietilenglicol.

40 Ventajosamente, el co-disolvente se selecciona entre el grupo de alcoholes de alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) inferior ramificado o lineal, tales como etanol y alcohol isopropílico. Preferentemente, el co-disolvente es etanol.

La concentración del co-disolvente variará dependiendo de la concentración final del principio activo en la formulación y del tipo de propelente. Por ejemplo se puede usar etanol en una concentración comprendida en el intervalo de 5 a 25% (p/p), preferentemente de 8 a 20% (p/p), más preferentemente del 10 al 15% (p/p). En una de las realizaciones preferidas, la concentración de etanol es 12% (p/p).

La relación entre propelente y co-disolvente en la formulación está preferentemente en el intervalo de 50:50 a 95-5 (p/p).

Los componentes farmacéuticamente activos de la composición se disuelven preferentemente de forma completa y homogénea en la mezcla de propelente y co-disolvente, es decir, la composición es preferentemente una formulación en solución.

Opcionalmente, las composiciones de formulación pueden comprender otros excipientes o aditivos farmacéuticos conocidos en la técnica. En particular, las composiciones de la invención pueden comprender uno o más componentes de baja volatilidad. Los componentes de baja volatilidad son útiles con el fin de aumentar el diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) de las partículas de aerosol al accionar el inhalador y/o mejorar la solubilidad del principio activo en la mezcla de propelente/co-disolvente.

- 5 El componente de volatilidad baja, cuando está presente, tiene una presión de vapor a 25 °C más baja que 0,1 kPa, preferentemente inferior a 0,05 kPa. Ejemplos de componentes de baja volatilidad pueden ser ésteres tales como miristato de isopropilo, miristato de ascorbilo, ésteres de tocoferol; glicoles tales como propilenglicol, polietilenglicol, glicerol o agentes tensioactivos tales como un ácido orgánico carboxílico saturado (es decir, láurico, mirístico, ácido esteárico) o un ácido carboxílico insaturado (es decir, ácido oleico o ácido ascórbico).
- La cantidad de componente de baja volatilidad puede variar de 0,1 a 10% p/p, preferentemente de 0,5 a 5% (p/p), más preferentemente entre 1 y 2% (p/p).
- 10 En una realización de la invención, una cantidad de agua comprendida entre 0,005 y 0,5% (p/p) puede añadirse opcionalmente a las formulaciones con el fin de afectar favorablemente la solubilidad del principio activo sin incrementar el MMAD de las gotitas de aerosol sobre el accionamiento.
- Ventajosamente, las formulaciones de la invención están libres de excipientes (tales como tensioactivos) distintos del co-disolvente, el propelente y una cantidad estabilizante de un ácido.
- 15 La invención también se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, que comprende la adición de HCl 1M o a una solución de bromuro de glicopirronio en propelente HFA y co-disolvente, en el que la cantidad de HCl 1M añadido está en el intervalo de 0,005-1,0 µg por µl de la solución final.
- 20 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además otros agentes farmacéuticamente activos adicionales, para la utilización por separado, secuencial o simultánea. Componentes adicionales opcionales farmacéuticamente activos de la composición incluyen cualquiera de los conocidos en la técnica para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades respiratorias y sus síntomas. Ejemplos de estos componentes activos son: beta-2-agonistas, tales como formoterol, salbutamol, fenoterol, carmoterol (TA 2005), indacaterol, milveterol, vilanterol (GSK 642444), terbutalina, salmeterol, bitolterol, metaproterenol todos en forma de estereoisómeros o mezclas individuales de los mismos y sales de los mismos; corticosteroides tales como dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, butixocort, furoato de mometasona, acetónido de triamcinolona, budesonida y su epímero 22R, ciclesonida, flunisolida, loteprednol y rofleponida; otros fármacos anti-muscarínicos, tales como metescopolamina, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio y bromuro de tiotropio; inhibidores de la fosfodiesterasa IV, tales como: cilomilast, roflumilast y tetomilast. Entre estos componentes activos adicionales se prefiere particularmente el fumarato de formoterol.
- 25 Las composiciones de la invención pueden ser inhaladas desde cualquier dispositivo IDM adecuado conocido por el experto en la técnica. Dosis deseadas de los componentes activos farmacéuticamente individuales de la formulación dependen de la identidad del componente y el tipo y gravedad del trastorno, pero son preferentemente tales que una cantidad terapéutica del principio activo se suministra en una o dos actuaciones. En términos generales, las dosis de principio activo están en el intervalo de aproximadamente 0,5 µg-1.000 µg por accionamiento, por ejemplo, aproximadamente 1-100 µg/accionamiento y algunas veces aproximadamente 5-50 µg/accionamiento. La persona experta en el campo está familiarizada con la forma de determinar la dosificación apropiada para cada principio activo farmacéuticamente individual.
- 30 Con referencia específica al bromuro de glicopirronio, la dosificación preferida es de aproximadamente 0,5-100 µg por accionamiento, preferentemente de aproximadamente 1-40 µg por accionamiento, más preferentemente de aproximadamente 5-26 µg por accionamiento, incluso más preferentemente 25 µg por accionamiento.
- 35 La formulación farmacéutica de la invención se introduce en dispositivos IDMp conocidos en la técnica. Dichos dispositivos comprenden un recipiente equipado con una válvula dosificadora. El accionamiento de la válvula dosificadora permite que una pequeña porción del producto de pulverización sea liberada.
- Parte o la totalidad del recipiente pueden estar hechos de un metal, por ejemplo aluminio, aleación de aluminio, acero inoxidable o aluminio anodizado. Alternativamente, el recipiente puede ser de plástico o una botella de vidrio con revestimiento de plástico.
- 40 Los recipientes de metal pueden tener parte o la totalidad de las superficies internas revestidas con un recubrimiento orgánico inerte. Ejemplos de recubrimientos preferidos son resinas epoxi-fenol, polímeros perfluorados, tales como perfluoroalcoxilalcanos, perfluoroalcoxilaquilenos, perfluoroalquilenos, tales como poli-tetrafluoroetileno (Teflón), etileno-propileno fluorado (FEP), poliéter sulfona (PES) o mezclas de etileno-propileno fluorado poliéter sulfona (FEP-PES) o combinaciones de los mismos. Otros recubrimientos adecuados podrían ser poliamida, poliimida, poliamidaimida, sulfuro de fenileno o sus combinaciones.
- 45 En ciertas realizaciones se pueden utilizar preferentemente los recipientes que tienen la superficie interior revestida con FEP-PSA o de Teflón.
- En otras realizaciones particulares se pueden usar recipientes de acero inoxidable.
- 50 El recipiente se cierra con una válvula dosificadora para suministrar una dosis terapéuticamente eficaz diaria del principio activo. En general, el conjunto de válvula dosificadora comprende un casquillo que tiene una abertura
- 55

formada en el mismo, un cuerpo de moldeo unido al casquillo que alberga la cámara de dosificación, un vástago que consta de un núcleo y una extensión de núcleo, un sello interior y uno exterior alrededor de la cámara de dosificación, un resorte alrededor de la muesca y una junta para evitar la fuga de propelente a través de la válvula.

5 El sello de las juntas y los sellos alrededor de la válvula de dosificación pueden comprender material elastomérico tal como EPDM, caucho de clorobutilo, caucho de bromobutilo, caucho de butilo o neopreno. Los cauchos de EPDM son particularmente preferidos. La cámara de dosificación, el núcleo y la extensión de núcleo se fabrican utilizando materiales adecuados tales como acero inoxidable, poliésteres (por ejemplo tereftalato de polibutileno (PBT)) o acetales. El resorte está fabricado en acero inoxidable incluyendo eventualmente titanio. El casquillo puede estar  
10 hecho de un metal, por ejemplo aluminio, aleación de aluminio, acero inoxidable o aluminio anodizado: Las válvulas adecuadas están disponibles de fabricantes tales como Valois, Bepak plc y 3M-Neotechnic Ltd

El IDMp se acciona por una válvula dosificadora capaz de suministrar un volumen de entre 25-100  $\mu$ l, preferentemente entre 40-70  $\mu$ l y opcionalmente de aproximadamente 50  $\mu$ l o aproximadamente 63  $\mu$ l por accionamiento.

15 Cada recipiente relleno se ajusta convenientemente en un dispositivo de canalización adecuado antes de su uso para formar un inhalador de dosis medida para la administración del medicamento en los pulmones de un paciente. Dispositivos de canalización adecuados comprenden, por ejemplo, un accionador de válvula y un paso cilíndrico o cónico a través del cual el medicamento se puede suministrar desde el recipiente lleno a través de la válvula dosificadora a la boca de un paciente, por ejemplo, un accionador de boquilla.

20 En una disposición típica, el vástago de la válvula se asienta en un bloque de boquilla que tiene un orificio que conduce a una cámara de expansión. La cámara de expansión tiene un orificio de salida que se extiende dentro de la boquilla. Los orificios (salida) del accionador que tienen un diámetro en el intervalo de 0,15 a 0,45 mm y una longitud de 0,30 a 1,7 mm son generalmente adecuados. Preferentemente se utiliza un orificio que tiene un diámetro de 0,2 a 0,44 mm, por ejemplo, 0,22, 0,25, 0,30, 0,33 o 0,42 mm.

25 En ciertas formas de realización de la invención, puede ser útil utilizar orificios de accionador que tienen un diámetro que varía desde 0,10 hasta 0,22 mm, en particular de 0,12 a 0,18 mm, tales como los descritos en el documento WO 03/053501. El uso de dichos orificios finos también puede aumentar la duración de la generación de nube y por lo tanto, pueden facilitar la coordinación de la generación de nube con la lenta inspiración del paciente.

30 En caso de que deba evitarse la entrada de agua en la formulación, puede ser deseable sobreenvolver el producto de IDM en un envase flexible, capaz de resistir la entrada de agua. También puede ser deseable incorporar dentro un material de envasado que sea capaz de adsorber cualquier propelente y co-disolvente que pueda gotear desde el bote (por ejemplo, un tamiz molecular).

35 Opcionalmente, el dispositivo de IDM lleno con la formulación de la invención se puede utilizar junto con dispositivos auxiliares adecuados que favorezcan el uso correcto del inhalador. Dichos dispositivos auxiliares están disponibles comercialmente y, dependiendo de su tamaño y forma se conocen como "espaciadores", "reservorios" o "cámaras de expansión", Volumatic™ es, por ejemplo, uno de los reservorios más ampliamente conocidos y utilizados, mientras que Aerochamber™ es uno de los espaciadores más utilizados y conocidos. Una cámara de expansión adecuada se describió, por ejemplo, en el documento WO 01/49350.

La formulación de la invención también se puede utilizar con inhaladores activados por respiración a presión comunes, tales como los conocidos con los nombres registrados de Easi-Breathe™ y Autohaler™.

40 La eficacia de un dispositivo IDM es una función de la dosis depositada en el sitio apropiado en los pulmones. La deposición se ve afectada por la distribución del tamaño de las partículas aerodinámicas de la formulación que se puede caracterizar in vitro a través de varios parámetros.

45 La distribución del tamaño de las partículas aerodinámicas de la formulación de la invención puede caracterizarse usando un impactador en cascada de acuerdo con el procedimiento descrito en la Farmacopea Europea 6ª Edición de 2009 (6.5), parte 2.09.18. Se puede utilizar un aparato E, operando en un intervalo de caudal de 30 litros/min a 100 litros/min o un Aparato D, Impactador de Cascada Andersen (ACI), que funciona a un caudal de 28,3 l/min. La deposición del fármaco en cada placa del ACI se determinó por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

Se pueden determinar los siguientes parámetros de las partículas emitidas por un IDM presurizado:

- 50 i) diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) es el diámetro alrededor del cual los diámetros aerodinámicos de la masa de las partículas emitidas se distribuyen por igual;
- ii) dosis administrada, se calcula a partir de la deposición acumulativa en el ACI, dividido por el número de actuaciones por experimento;
- 55 iii) dosis respirable (dosis de partículas finas = FPD) se obtiene a partir de la deposición de las etapas 3 (S3) hasta (AF) del ACI, correspondiente a partículas de diámetro  $\leq$  4,7 micrómetros, dividido por el número de actuaciones por experimento;
- iv) fracción respirable (fracción de partículas finas = FPF), que es la relación de porcentaje entre la dosis

respirable y la dosis suministrada.

v) dosis "superfina" se obtiene a partir de la deposición de las etapas 6 (S6) hasta filtrar, correspondiente a las partículas de diámetro  $\leq 1,1$  micrómetros, dividido por el número de actuaciones por experimento.

5 Las soluciones de la invención son capaces de proporcionar, tras el accionamiento del dispositivo de IDMP en el que están contenidas, un total de FPF superior al 40%, preferentemente superior al 50%, más preferentemente superior al 60%.

10 Además las formulaciones de la invención son capaces de proporcionar, durante el accionamiento, una fracción mayor que o igual al 30% de partículas emitidas de diámetro igual o inferior a 1,1 micrómetros tal como se define por las etapas de contenido S6-AF de un impactador de cascada Andersen, con respecto a la dosis de partículas finas total recogidas en las etapas S3-AF del impactador. Preferentemente, la fracción de partículas emitidas de diámetro igual o inferior a 1,1 micrómetros es superior a o igual a 40%, más preferentemente mayor que 50%, incluso más preferentemente mayor que 60%, lo más preferentemente mayor que 70%.

15 De acuerdo con otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento de llenar un inhalador en aerosol con una composición de la invención. Se pueden emplear los procedimientos de fabricación a granel y la maquinaria convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica de fabricación de aerosoles farmacéuticos para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de recipientes llenos.

El procedimiento comprende:

- 20 a) preparar una solución que comprende bromuro de glicopirronio, un co-disolvente (por ejemplo etanol), un ácido mineral, un propelente que comprende un HFA y opcionalmente un componente de baja volatilidad a una temperatura desde -50 hasta -60 °C a la que la solución no vaporiza;
- b) llenar en frío el inhalador con la solución preparada y
- c) colocar la válvula en el recipiente y engastar.

Un procedimiento alternativo comprende:

- 25 a) preparar una solución que comprende bromuro de glicopirronio, un co-disolvente (por ejemplo etanol), un ácido mineral y opcionalmente un componente de baja volatilidad;
- b) llenar el recipiente abierto con la solución a granel;
- c) colocar la válvula en el recipiente y engastar (vacío) y
- d) llenar a presión el recipiente con el propelente de HFA a través de la válvula.

Un procedimiento alternativo comprende además:

- 30 a) preparar una solución que comprende bromuro de glicopirronio, un co-disolvente (por ejemplo etanol), un ácido mineral, un componente de baja volatilidad opcional y propelente HFA usando un recipiente presurizado;
- b) colocar la válvula sobre el recipiente vacío y engastar y
- c) llenar a presión el recipiente con la formulación de la solución final a través de la válvula.

35 Las formulaciones envasadas de la invención son estables durante períodos de tiempo prolongados cuando se almacenan en condiciones normales de temperatura y humedad. En una realización preferida, las formulaciones envasadas son estables durante al menos 6 meses a 25 °C y 60% HR, más preferentemente durante al menos 1 año, los más preferentemente durante al menos 2 años. La estabilidad se evaluó midiendo el contenido de principio activo residual. Una formulación "estable" como se define en la presente memoria significa una retención de al menos aproximadamente 85%, preferentemente al menos aproximadamente 90% y lo más preferentemente al menos aproximadamente 95% de contenido residual de cada principio activo en un punto de tiempo dado, tal como se mide por HPLC- UV VIS.

40 Las formulaciones estables optimizadas cumplen con las especificaciones requeridas por la directriz ICH Q1B o CPMP/QWP/122/02 Rev.1 relevante para las pruebas de estabilidad del fármaco a los efectos del registro de fármacos.

45 El producto de la invención puede ser utilizado con fines profilácticos o para el alivio sintomático de una amplia gama de trastornos respiratorios, tales como asma de todos los tipos y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

50 Otros trastornos respiratorios para los que el uso de las composiciones farmacéuticas de la invención puede ser beneficioso son los caracterizados por la obstrucción de las vías respiratorias periféricas como resultado de inflamación y presencia de moco, tales como bronquiolitis obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema, lesión pulmonar aguda (ALI), fibrosis quística, rinitis y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) o del adulto.

**Ejemplos****Ejemplo 1: Estabilidad del bromuro de glicopirronio durante el almacenamiento con o sin adición de ácido**

Las formulaciones en solución se prepararon con las composiciones mostradas en la Tabla 1.

**Tabla 1:** Composición de las formulaciones en solución de Gly ensayadas en IDMp

	Fórmula unitaria teórica ( $\mu\text{g}$ /accionamiento para una válvula de 63 $\mu\text{l}$ )				
	<b>Bromuro de glicopirronio (GLY)</b>	<b>Etanol anhidro</b>	<b>HCl 1M</b>	<b>HFA 134a</b>	<b>Total</b>
Sin ácido	25	8856	-	64919	73800
Con ácido	25	8856	14	64905	73800

5

Las muestras que contienen ácido se formularon por la adición de HCl 1M en una cantidad correspondiente a 0,222  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  de la solución.

10 La solución se envasó en recipientes que se almacenaron invertidos en diferentes condiciones: 5 °C; 25 °C/60% HR; 30 °C/75% HR; 40 °C/75% HR. Las muestras se analizaron cromatográficamente para el contenido de bromuro de glicopirronio después de 1-3 meses de almacenamiento y después de 6 meses de almacenamiento sólo para 5 °C; 25 °C/60% HR. Los resultados se presentan en la siguiente Tabla 2.

**Tabla 2:** Contenido de GLY en el IDMp (media del % de residuo  $\pm$  desviación estándar)

Temperatura/humedad relativa	Bromuro de glicopirronio (sin ácido)				Bromuro de glicopirronio (con ácido)			
	1M	2M	3M	6M	1M	2M	3M	6M
5 °C	98,4 $\pm$ 0,9	99,9 $\pm$ 1,3	99,3 $\pm$ 2,1	99,6 $\pm$ 0,4	102,8 $\pm$ 1,1	101,4 $\pm$ 0,5	103,3 $\pm$ 0,4	103,5 $\pm$ 0,4
25 °C/60%	93,8 $\pm$ 1,4	91,3 $\pm$ 0,7	90,3 $\pm$ 1,1	84,2 $\pm$ 0,2	101,7 $\pm$ 0,7	101,9 $\pm$ 0,5	102,7 $\pm$ 0,0	102,8 $\pm$ 0,4
30 °C/75%	90,5 $\pm$ 4,2	87,8 $\pm$ 11,8	88,9 $\pm$ 2,3	-	101,1 $\pm$ 1,2	100,7 $\pm$ 0,0	102,3 $\pm$ 0,4	-
40 °C/75%	92,5 $\pm$ 3,1	88,4 $\pm$ 4,7	80,2 $\pm$ 1,9	-	100,1 $\pm$ 2,4	101,8 $\pm$ 0,4	102,0 $\pm$ 1,4	-

- 5 Como se muestra en la Tabla 2, Gly era relativamente inestable cuando se almacenaba en condiciones subóptimas. Después de 3 meses a 40 °C/75% HR, el contenido de GLY en las muestras disminuyó hasta aproximadamente 80%. Sin embargo, en presencia de ácido no había degradación significativa de Gly en 3 meses, independientemente de las condiciones de almacenamiento. Los datos obtenidos a 5 °C; 25 °C/60% HR muestran que en presencia de ácido, el producto puede ser almacenado tanto en condiciones normales como aceleradas mientras que sin el ácido no es posible almacenarlo a 25 °C/60% HR

**Ejemplo 2: Estabilidad del bromuro de glicopirronio durante el almacenamiento con diferente cantidad de HCl**

- 10 Las formulaciones en solución se prepararon con una composición correspondiente a la del Ejemplo 1, Tabla 1, a las que se añadieron las diferentes cantidades de HCl 1 M mostradas a continuación:

<b>HCl 1M</b>	
µg/accionamiento (para una válvula de 63 µl)	µg/µl de la formulación
0,312	0,0050
3,13	0,0497
6,25	0,0992
11,8	0,187
15,6	0,248
20,6	0,327
25,0	0,397
28,1	0,446
46,8	0,743
65,6	1,041

- 15 Las soluciones se introdujeron en recipientes de aluminio convencionales provistos de válvulas de EPDM que fueron almacenados invertidos durante 1 mes a 40 °C/75% HR. Las muestras se analizaron cromatográficamente para el contenido de bromuro de glicopirronio y los valores son los valores medios de tres recipientes.
- 15 No se encontraron problemas de estabilidad para toda la gama de concentraciones de ácido.
- El contenido de bromuro de glicopirronio residual varió de  $95,9 \pm 0,5\%$  a  $101,9 \pm 2,4\%$  con respecto al contenido en el tiempo 0 y el producto total de la degradación varió de  $0,8 \pm 0,1$  a  $3,7 \pm 1,0\%$  de la composición total. Por otra parte, cuando las concentraciones del ácido fueron menores que  $0,187 \mu\text{g}/\mu\text{l}$  o mayores que  $0,743 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ , se obtenía menos principio activo residual, mayores niveles de productos de degradación y más variabilidad de sus niveles.
- 20 Por consiguiente, se pueden obtener formulaciones en solución de bromuro de glicopirronio con HFA estables utilizando una cantidad de ácido clorhídrico (HCl) 1M en el intervalo de  $0,005\text{-}1,0 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ , preferentemente de  $0,099$  a  $0,74 \mu\text{g}/\mu\text{l}$  y más preferentemente de  $0,18\text{-}0,32 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ .

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que comprende bromuro de glicopirronio a una dosis en el intervalo de 0,5-100 µg por accionamiento disuelto en un propelente HFA y un co-disolvente, **caracterizada porque** dicha composición contiene una cantidad de ácido clorhídrico (HCl) 1M en el intervalo de 0,005-1,0 µg/µl.
- 5 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el intervalo de HCl 1M es 0,18 hasta 0,32 µg/µl.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el co-disolvente es etanol.
4. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el bromuro de glicopirronio está en una dosis en el intervalo de 1-40 µg por accionamiento.
- 10 5. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el bromuro de glicopirronio está en una dosis en el intervalo de 5-26 µg por accionamiento.
6. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el bromuro de glicopirronio está en una dosis de 25 µg por accionamiento.
- 15 7. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que comprende adicionalmente uno o más principios farmacéuticamente activos seleccionados del grupo que consiste en beta-2-agonistas, corticosteroides, agentes antimuscarínicos e inhibidores de la fosfodiesterasa (IV).
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende, además, fumarato de formoterol.
9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, que comprende, además, dipropionato de beclometasona.
- 20 10. Un inhalador de dosis medida que comprende una composición farmacéutica como se define en cualquier reivindicación precedente.
11. Un kit de partes que comprende la composición farmacéutica como se define en la reivindicación 1 y que comprende además uno o más principios farmacéuticamente activos para administración separada, secuencial o simultánea, en el que dichos principios farmacéuticamente activos están seleccionados de entre el grupo que consiste en beta-2-agonistas, corticosteroides, agentes antimuscarínicos e inhibidores de la fosfodiesterasa (IV).
- 25 12. Uso de una composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad respiratoria, tal como el asma y la EPOC.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en la prevención o el tratamiento del asma y la EPOC.
- 30 14. Un procedimiento de llenado de un recipiente de aerosol con la composición farmacéutica tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende las etapas de:
  - a) preparar una solución que comprende bromuro de glicopirronio, un co-disolvente, un ácido mineral y opcionalmente un componente de baja volatilidad;
  - b) llenar el recipiente abierto con la solución;
  - 35 c) colocar la válvula en el recipiente y engastar y
  - d) llenar a presión el recipiente con el propelente HFA a través de la válvula.