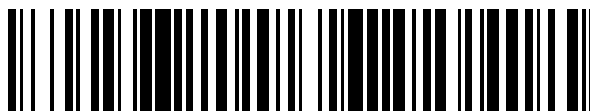


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 685**

51 Int. Cl.:

A61K 31/46 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2012 E 12196725 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 2606891**

54 Título: **Medicamento inhalable que comprende tiotropio**

30 Prioridad:

19.12.2011 US 201161577315 P
13.01.2012 GB 201200525

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.01.2015

73 Titular/es:

**TEVA BRANDED PHARMACEUTICAL
PRODUCTS, INC. (100.0%)**
425 Privet Road
Horsham PA 19044, US

72 Inventor/es:

ZENG, XIAN-MING

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 526 685 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).

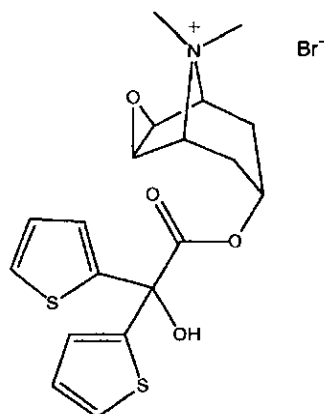
DESCRIPCIÓN

Medicamento inhalable que comprende tiotropio

La presente invención se refiere a un medicamento inhalable y más específicamente a una formulación en solución de tiotropio.

- 5 El tiotropio es un agente anticolinérgico y está indicado como un tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores para aliviar síntomas de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El tiotropio está comercializado como Spiriva® en forma de un polvo para inhalación o solución para inhalación.

La presente invención se dirige a una formulación de tiotropio. El tiotropio contiene un catión de amonio cuaternario y típicamente se usa en forma de la sal de bromuro que tiene la siguiente estructura:



- 10 Los dos procedimientos más comunes para formular medicamentos inhalables para usar fuera del servicio de urgencias son el inhalador de polvo seco (DPI) y el inhalador dosificador presurizado (pMDI). Un ejemplo de DPI es el polvo para inhalación comercializado. El polvo para inhalación contiene bromuro de tiotropio monohidrato y lactosa almacenados en una cápsula dura y se administra usando el inhalador de polvo seco HandiHaler®. Sin embargo, el pMDI es un procedimiento alternativo para suministrar bromuro de tiotropio a los pulmones. Típicamente la observancia del paciente es mayor con un pMDI ya que tiende a ser más fácil de usar. Además, el DPI tiene el inconveniente de que solo una pequeña parte del principio activo en polvo es realmente inhalada en los pulmones.

- 15 Las formulaciones de pMDI se pueden presentar como suspensiones o soluciones. El documento WO 03/082252 proporciona un ejemplo de bromuro de tiotropio monohidrato en HFA 134a o 227 formulado en forma de suspensión. En una formulación en solución, el principio activo se disuelve en el sistema propulsor y de esta forma se evitan problemas tales como el potencial bloqueo del orificio del inyector de dispensación del pMDI, inestabilidad física de las partículas suspendidas y el requisito de usar agentes de suspensión tales como tensioactivos. Las formulaciones en solución también son más fáciles de fabricar. Sin embargo, un problema importante asociado con la formulación de sales de tiotropio como una formulación en solución es que el principio activo es químicamente inestable en presencia de los codisolventes, tales como etanol, necesarios para solubilizar el principio activo en el propulsor de HFA.

- 20 La solución comercializada para la inhalación supera este problema evitando del todo el pMDI. En su lugar, el producto usa el "inhalador de niebla fina" Respimat®. La formulación contiene bromuro de tiotropio, cloruro de benzalconio, edentato disódico, agua purificada y ácido clorhídrico al 3,6% (para ajuste del pH). En lugar de usar un propulsor licuado, el inhalador Respimat® produce una niebla por acción de un muelle dentro del inhalador. Sin embargo, el pMDI es un procedimiento preferido y se han hecho una serie de intentos para formular el tiotropio como una formulación de pMDI.

- 25 El documento WO 94/13262 describe el uso de ácidos inorgánicos u orgánicos para estabilizar formulaciones en solución. Sin embargo, la descripción en el mismo se dirige principalmente al bromuro de ipatropio y no es evidente cómo debería modificarse el procedimiento para aplicarlo al tiotropio.

- 35 El documento US 2005/0058606 aborda el problema de estabilizar una formulación en solución de bromuro de tiotropio usando también ácidos inorgánicos u orgánicos.

- 40 Sin embargo, han surgido problemas importantes sobre el uso de ácidos para estabilizar formulaciones en solución, ya que los propios ácidos pueden reaccionar con la superficie metálica del cartucho conduciendo a la pérdida de sales metálicas en la formulación lo que puede conducir a más inestabilidad del principio activo y/o contaminación de la formulación. Por ejemplo, el documento EP 1666029 describe formulaciones en solución de pMDI en las que las superficies internas del inhalador consisten en acero inoxidable o aluminio anodizado, o en las que las superficies

internas están revestidas con un revestimiento orgánico inerte, con el fin de minimizar los efectos del cartucho en la inestabilidad química del principio activo. Además, el documento EP 2201934 describe una formulación de pMDI que contiene una sal de tiotropio, un propulsor de HFA, uno o más codisolventes y un ácido mineral. Este documento enseña la importancia de usar un envase metálico de aerosol equipado con anillos y juntas de estanqueidad que están en contacto con la formulación, hechos de caucho butilo o halogenobutilo, con el fin de evitar interacciones adversas de la formulación que contiene ácido con los materiales de los anillos y juntas.

El documento WO 2011/061498 describe un MDI en el que la composición farmacéutica comprende un agente anticolinérgico y un propulsor farmacéuticamente aceptable. Están incluidas formulaciones que contienen agua, glicerol, etanol y ácido cítrico. El documento WO 2004/054580 se refiere a formulaciones en solución que contienen tiotropio y un ácido inorgánico o un ácido orgánico.

Por lo tanto, siguen siendo necesarias en la técnica formulaciones en solución de pMDI de sales de tiotropio que sean químicamente estables y no reaccionen de forma adversa con las superficies internas del inhalador.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una formulación en solución que comprende una sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0,1-1,5% de agua, 0,05-0,10% de ácido cítrico y un propulsor de HFA, en donde los porcentajes son porcentajes en peso basado en el peso total de la formulación.

Esta formulación proporciona una limitación precisa de las cantidades absolutas y relativas del etanol, agua y ácido cítrico con el fin de proporcionar un grado alto de estabilidad química al principio activo, sin afectar de forma adversa al material del inhalador.

La formulación de la presente invención es una formulación en solución y por lo tanto, la formulación es una sola fase homogénea. Por lo tanto, la sal de tiotropio y el ácido cítrico están disueltos en la fase de propulsor/etanol/agua. La formulación se puede enfriar a 4°C y después volver a calentar a temperatura ambiente sin precipitación del principio activo.

Puesto que la formulación es una solución, la formulación no requiere la presencia de tensioactivos (que se usan para estabilizar partículas suspendidas del principio activo en una formulación en suspensión). Por consiguiente, no es necesario añadir tensioactivo a la formulación y por lo tanto, la formulación de la presente invención preferiblemente está sustancialmente exenta de tensioactivo (p. ej., la formulación contiene menos de 0,0001% en peso de tensioactivo basado en el peso total de la formulación).

La formulación contiene la sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0,1-1,5% de agua, 0,05-0,10% de ácido cítrico y un propulsor de HFA. Todos los porcentajes son porcentajes en peso basado en el peso total de la formulación, es decir el peso total del principio activo y todos los excipientes presentes. Preferiblemente, la formulación contiene de 0,15 a 0,75% de agua.

La presente invención se puede aplicar a sales de tiotropio en general, pero preferiblemente, la presente formulación contiene bromuro de tiotropio que es la sal usada más habitualmente y la sal actualmente en el mercado. Las cantidades preferidas de excipientes expuestas en la presente memoria están diseñadas en particular, pero no exclusivamente, para usar con bromuro de tiotropio como la sal de tiotropio.

La cantidad de sal de tiotropio presente variará dependiendo de la dosis de tiotropio que se requiere para el producto particular. Típicamente, la sal de tiotropio (preferiblemente el bromuro) está presente en una cantidad para proporcionar 1-10 microgramos de base de tiotropio, fuera de la válvula, por accionamiento. Preferiblemente, 2-6 microgramos de base de tiotropio, fuera de la válvula, por accionamiento. Es decir, la cantidad de base libre equivalente en el dosificador medida cuando sale de la válvula. Esto corresponde a una cantidad preferida de bromuro de tiotropio de 0,00422-0,02110% en peso.

El etanol preferiblemente es etanol deshidratado según la USP. El etanol está principalmente presente para solubilizar la sal de tiotropio. En una realización preferida, la cantidad de etanol es 12-15%. El agua preferiblemente es agua purificada, según la USP. El agua preferiblemente está presente en 0,30-0,60%. El ácido cítrico preferiblemente es ácido cítrico anhidro según la USP. En otra realización preferida, la cantidad de ácido cítrico es 0,05-0,08%. Se cree que la concentración relativamente alta de ácido cítrico proporciona la estabilidad química requerida a la sal de tiotropio. Sin embargo, retener un nivel relativamente bajo de agua previene que el ácido cítrico degrade el cartucho.

Se prefiere en particular, que las cantidades sean simultáneamente 12-15% de etanol, 0,30-0,60% de agua y 0,05-0,08% de ácido cítrico. Más preferiblemente, los componentes están presentes en una cantidad de aproximadamente 15% de etanol, aproximadamente 0,5% de agua y aproximadamente 0,06% de ácido cítrico.

La formulación también contiene un propulsor de hidrofluoroalcano (HFA). Dichos propulsores son bien conocidos en la técnica. Los HFA preferidos de la presente invención son HFA 134a y/o HFA 227. Preferiblemente, se usa HFA 134a.

Al accionar el inhalador, se libera una dosis medida de la formulación desde el inhalador. La dosis medida de la

formulación pasa a través del vástago de la válvula y el bloque del vástago donde es descargada por un orificio del inyector de dispensación del bloque del vástago a la boquilla y por lo tanto al paciente. En la liberación, el propulsor se evapora rápidamente dejando el principio activo disuelto en pequeñas gotas de etanol y agua que a su vez se evaporarán en cierta medida. El tamaño de partículas de las gotas dependerá de una serie de factores, incluyendo las cantidades exactas de etanol y agua usadas, el tamaño del orificio en el inyector de dispensación, la fuerza de pulverización, la geometría de la nube, etc. Sin embargo, típicamente, las gotas tendrán menos de 5 micrómetros de diámetro. Para algunas aplicaciones, los tamaños de las gotas serán demasiado pequeños para la deposición pulmonar óptima. En dichos casos, se puede añadir glicerol a la formulación. El glicerol es menos volátil que el etanol y por lo tanto experimenta menos evaporación en el accionamiento, proporcionando así gotas más grandes (por más grandes se entiende que tienen una mediana de la masa aerodinámica mayor medida por un NGI). Por consiguiente, en una realización preferida, la formulación de la presente invención comprende además glicerol. En una realización particularmente preferida, la formulación de la presente invención consiste en una sal de tiotropio (preferiblemente el bromuro), 12-20% de etanol, 0,1-1,5% de agua, 0,05-0,10% de ácido cítrico, un propulsor de HFA y opcionalmente glicerol, en una cantidad preferida de 0,5-5%. Las cantidades preferidas de los excipientes expuestas en lo que antecede se aplican igualmente a esta realización.

La formulación en solución de la presente invención está dirigida a ser administrada usando un inhalador dosificador presurizado (pMDI). Los pMDI son bien conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, "Drug Delivery to the Respiratory Tract", Eds. D. Ganderton and T. Jones, VCH Publishers, 1987, páginas 87-88, o "Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", Second Edition, Ed. M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 2002, página 476 y sucesivas para detalles).

Los pMDI típicamente tienen un cartucho que contiene medicamento y una carcasa accionadora que tiene una boquilla. El cartucho normalmente está formado de una copa de aluminio que tiene una tapa engarzada que lleva un conjunto de válvula dosificadora. El conjunto de válvula dosificadora se proporciona con un vástago de válvula que sobresale que está insertado con ajuste por presión en un bloque de vástago en la carcasa accionadora.

Par accionarlo, el usuario aplica una fuerza de compresión en el extremo cerrado del cartucho. Los componentes interiores del conjunto de válvula dosificadora son accionados por resorte de modo que, típicamente, se requiere una fuerza de compresión de 15 a 30 N para activar el dispositivo. En respuesta a esta fuerza de compresión, el cartucho se mueve axialmente con respecto al vástago de la válvula en una cantidad que varía entre aproximadamente 2 y 4 mm. Este grado de movimiento axial es suficiente para accionar la válvula dosificadora y hacer que una cantidad medida de la formulación sea expulsada a través del vástago de la válvula. Ésta entonces es liberada en la boquilla por un orificio en el inyector de dispensación del bloque del vástago. Así, un usuario que inhale a través de la boquilla del dispositivo en este momento, recibirá una dosis del principio activo.

Se prefiere en particular un inhalador accionado por inhalación (también conocido como inhalador accionado por la respiración) con el fin de prevenir el accionamiento accidental en el o los ojos del paciente. Se describen inhaladores adecuados en los documentos WO 92/09323, GB 2264238 y WO 01/93933. La presente invención usa lo más preferiblemente el inhalador descrito con referencia a las figuras 3-5 del documento WO 92/09323.

La presente invención proporciona además un inhalador dosificador presurizado que comprende un cartucho, en donde el cartucho contiene la formulación en solución descrita en la presente memoria. El cartucho está colocado en la carcasa accionadora como se ha descrito en lo que antecede. El cartucho preferiblemente contiene 100 accionamientos o más, preferiblemente aproximadamente 60 accionamientos (es decir, un suministro de un mes, basado en dos accionamientos por dosis). Esta es una cantidad relativamente baja y por lo tanto, el espacio libre superior en el cartucho tiende a ser mayor que en los pMDI convencionales que tienen una mayor tendencia a que la sal de tiotropio se degrade químicamente. Sin embargo, incluso en este entorno más desafiante, la formulación de la presente invención es capaz de proporcionar el nivel requerido de estabilidad química. Por ejemplo, un cartucho a plena capacidad de 10 ml puede tener un volumen lleno de 2,5-6,3 ml y un volumen del espacio libre superior correspondiente de 7,5-3,7 ml. La válvula preferiblemente es una válvula de 25-63 microlitros, más preferiblemente una válvula de 25 a 50 microlitros.

Se ha encontrado sorprendentemente que la formulación de la presente invención no solo es capaz de reducir o prevenir la degradación química del principio activo, sino que además no afecta significativamente al material del cartucho (véase los ejemplos 2 y 3 expuestos en lo sucesivo). Esto proporciona la ventaja significativa de que se puede usar un cartucho de aluminio sin revestimiento, reduciendo así el coste del pMDI sin afectar de forma adversa a la formulación. Por lo tanto, según una realización preferida de la presente invención, el pMDI comprende un cartucho compuesto de aluminio en el que las superficies internas no están revestidas. Está previsto que se puedan lograr propiedades de estabilización similares usando formulaciones similares de bromuro de tiotropio usando otros ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona una formulación en solución que comprende una sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0,1-1,5% de agua, 0,05-0,10% de un ácido orgánico, preferiblemente ácido ascórbico, y un propulsor de HFA, en donde los porcentajes son porcentajes en peso basados en el peso total de la formulación.

Preferiblemente, la formulación contiene de 0,15 a 0,75% de agua. Otras realizaciones preferidas de este aspecto se identifican en las reivindicaciones dependientes.

La presente invención ahora se describirá con referencia a los siguientes ejemplos que no se pretende que sean limitantes.

5 **Ejemplos**

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

10 Se prepararon formulaciones en solución de bromuro de tiotropio usando HFA 134a y etanol solo, con concentraciones de etanol de 8-15%. Una de dichas formulaciones consiste en 0,08% en p/p de bromuro de tiotropio, 12% en p/p de etanol y 88% en p/p de HFA 134. La solución se enfrió a 4°C y después se volvió a calentar a TAC (temperatura ambiente controlada) sin precipitación del fármaco. Se observó una degradación química rápida del bromuro de tiotropio.

Ejemplo 2

15 Se prepararon lotes de formulaciones en solución combinando bromuro de tiotropio, etanol, agua y ácido cítrico y mezclando los componentes hasta formar una solución. Todas las formulaciones contenían 0,0071% en p/p de bromuro de tiotropio y HFA134a hasta 100% en p/p. La solución se cargó en un cartucho de aluminio que después se cerró herméticamente con una válvula de 50 microlitros y se llenó con HFA 134a. Todos salvo el lote H usaron un cartucho de aluminio revestido con FEP. Las cantidades de los excipientes se exponen en la siguiente tabla.

Lote	Objetivo de la formulación (% en p/p)		
	Etanol	Agua	Ácido cítrico
A	12	0,25	0,06
B			0,0035
I		0,5	0,06
J	0,0035		
C	15	0,25	0,06
D			0,0035
E		0,5	0,06
F	0,0035		
H	0,06		
G	0		

20 Después de 3 meses solo los lotes A, I, C, E y H se sometieron a ensayo continuado. Los resultados se muestran en la siguiente tabla (en la que TAC representa la temperatura ambiente controlada, es decir, 25°C/humedad relativa de 60%, y CAE representan condiciones aceleradas de ensayo de estabilidad, es decir 40°C, humedad relativa de 75%).

Lote	Composición (%), ácido cítrico, agua, etanol Cartucho	1 mes		3 meses		6 meses	
		TAC	CAE	TAC	CAE	TAC	CAE
A	0,06, 0,25, 12 Revestido ¹	97,5%	98,0%	98,8%	92,6%	102,5%	91,7%
I	0,06, 0,5, 12 Revestido ¹	95,7%	97,2%	96,8%	91,0%	96,6%	85,1%
C	0,06, 0,25, 15 Revestido ¹	98,0%	97,5%	97,9%	95,8%	106,1%	95,2%
E	0,06, 0,5, 15 Revestido ¹	97,5%	100,1%	97,5%	92,7%	103,5%	94,0%
H	0,06, 0,5, 15 No revestido	99,3%	101,7%	101,0%	97,4%	104,6%	96,5%

¹ Cartucho revestido con FEP

25 Los resultados muestran un nivel aceptablemente bajo de degradación química después de 6 meses. Los lotes E y H también muestran esencialmente los mismos resultados indicando que la formulación de la presente invención puede ser tolerada en cartuchos no revestidos.

Ejemplo 3

30 Debido al riesgo significativo de que la formulación ácida pueda corroer el cartucho de aluminio, se investigaron más los cartuchos no revestidos del lote H. En primer lugar, se determinó el contenido de aluminio de la formulación después de 3 meses. La concentración registrada era 1,59 ppm lo que no representa un peligro toxicológico. En

- segundo lugar, el cartucho se sometió a análisis de superficie por SEM. Se cortaron tiras de 25 mm x 15 mm de tamaño del cartucho y se examinaron sus superficies usando SEM JEOL 840. Se tomaron imágenes en tres sitios distintos (parte superior, media e inferior de la tira) usando dos aumentos (100x y 250x) y se compararon con los resultados obtenidos con un cartucho no usado. No se observaron daños en los cartuchos usados con la formulación de bromuro de tiotropio.

Ejemplo 4

Tres formulaciones comerciales adecuadas son las siguientes:

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Concentración (% p/p)	Concentración (% p/p)
Bromuro de tiotropio	0,01107	0,01107	0,00716%
Etolanol, anhidro, EP	20,0	20,0	15,0%
Ácido cítrico, EP	0,06	0,06	0,06%
Agua purificada, EP	0,50	0,50	0,50%
Glicerol EP	1,50	-	-
HFA 134a	77,93	79,43	84,43%
Total	100,0	100,0	100,0

- 10 Suministraban 5,25 µg de tiotropio en forma de 6,3 µg de bromuro de tiotropio (fuera de la válvula) por accionamiento de una válvula dosificadora de 50 µl.

Un procedimiento de mezclamiento adecuado para el sublote concentrado es como sigue:

Etapa	Descripción
1	Dispensar ácido cítrico en un recipiente de mezclamiento
2	Añadir agua purificada al recipiente de mezclamiento y disolver bien el ácido cítrico. Agitar hasta que esté disuelto y transparente a la vista.
3	Añadir el etanol al recipiente y continuar mezclando durante aproximadamente 5 minutos.
4	Añadir el bromuro de tiotropio al recipiente de mezclamiento, tapar y mezclar bien hasta que esté visiblemente disuelto. Después mezclar durante 10 minutos adicionales.

Un procedimiento adecuado para llenar con el sublote concentrado cartuchos de pMDI es como sigue:

Etapa	Descripción
1	Poner cartuchos vacíos en rejillas de viales capaces de soportar 60 cartuchos cada uno.
2	Dispensar el objetivo (aproximadamente 3,51 ml) del concentrado de fármaco en los cartuchos de aluminio de pMDI.
3	Poner una válvula dosificadora de pMDI en cada cartucho llenado.
4	Engarzar la válvula al cartucho usando una engarzadora de válvula de pMDI adecuada.
5	Añadir la cantidad objetivo de HFA 134a por la válvula usando equipo de llenado a presión.
6	Verificar que se alcanzan los pesos de carga netos usando una balanza o balanza de control.
7	Imprimir la información del producto y lote en cada cartucho (p. ej., ID del producto, número de lote, fecha y número de serie).

15 Ejemplo 5

Sustancias de ensayo y relacionadas

Las sustancias de ensayo y relacionadas son indicadores críticos de la estabilidad química del fármaco y se han controlado para la primera y tercera formulación del ejemplo 4 en condiciones de almacenamiento de CAE y TAC.

Se determinaron los datos de ensayo (% en p/p) iniciales y en la estabilidad para la tercera formulación del ejemplo

ES 2 526 685 T3

4 (media de n = 3 unidades en cada tiempo de medición). Las formulaciones se ensayaron con una orientación de la válvula hacia arriba ("VAR") y orientación de la válvula hacia abajo ("VAB"). La concentración objetivo para este lote era 0,0071%. Los resultados se exponen en la siguiente tabla:

Condiciones	Tiempo de medición	VAR	VAB
Inicial	0	0,0071%	
TAC	3	0,0070%	0,0071%
	6	0,0069%	0,0068%
	8	0,0071%	NA
	9	0,0076%	0,0073%
	12	0,0065%	0,0067%
	18	0,0073%	0,0072%
CAE	3	0,0071%	0,0068%
	6	0,0068%	0,0067%
INT	1	NA	0,0068%
	8	NA	0,0070%

5 También se ensayaron 5 lotes de la primera formulación del ejemplo 4. Los resultados se exponen en la siguiente tabla:

Lote nº		I-120103	I-120201	I-120301	I-120401	I-120502
Condiciones	Tiempo de medición (meses)	VAB	VAR	VAB/VAR	VAB/VAR	VAB/VAR
Inicial		0,011%	0,011%	0,011%	0,011%	0,011%
TAC	3	0,011%	0,011%	N/A	N/A	N/A
	6	0,011%	N/A	N/A	N/A	N/A
CAE	1	0,011%	0,011%	N/A	N/A	N/A
	3	0,011%	0,011%	N/A	N/A	N/A
	6	0,011%	N/A	N/A	N/A	N/A
INT	3	0,011%	N/A	N/A	N/A	N/A

N/A: no se habían alcanzado los tiempos de medición de estabilidad cuando se compilaron los datos.

Los datos de ensayo demostraron que no había cambio en la concentración de la formulación. Los datos de las sustancias relacionadas confirmaron estos descubrimientos.

10 Ejemplo 6

Uniformidad de la dosis suministrada

La uniformidad de la dosis suministrada se midió en los cinco lotes de la primera formulación del ejemplo 4 al inicio y en la estabilidad. La dosis objetivo suministrada es 4,5 mcg/accionamiento de tiotropio, fuera del accionador. Se midió en tres cartuchos la DDU (uniformidad de la dosis suministrada) a lo largo del ciclo de vida en cada tiempo de medición para cada una de las condiciones de estabilidad. Para cada cartucho, se determinaron 10 dosis fuera del accionador, 3 al principio (BOL, inicio de vida), 4 en medio (MOL, medio de la vida), y 3 al final de la vida del cartucho (EOL, final de la vida). Las medias numéricas para cada tiempo de medición se resumen en la siguiente tabla (media de n= 30 en cada tiempo de medición):

15

Lote	Condiciones	Orientación	Tiempo de medición (meses)			
			0	1	3	6
I120103	Inicial		4,9	-	-	-
	TAC	VAB		-	4,6	4,5
	CAE	VAB		4,8	4,8	4,6
I120201	Inicial		4,9	-	-	-
	TAC	VAR		-	4,8	-
	CAE	VAR		4,7	4,5	-
I120301	Inicial		4,7	-	-	-
I120401	Inicial		4,5	-	-	-
I120502	Inicial		4,3	-	-	-

20 Los datos demuestran que la dosis suministrada es constante a lo largo de las etapas de vida en todas las condiciones de almacenamiento y los puntos de medición ensayados con muy poca variabilidad.

Ejemplo 7

Distribución de tamaño aerodinámico de partículas

5 La distribución de tamaño aerodinámico de partículas (aPSD) se midió usando el Next Generation Impactor (NGI - aparato E, Ph. Eur.) en los 5 lotes de la primera formulación del ejemplo 4 al inicio y en la estabilidad. Estas mediciones se llevaron a cabo al principio y al final de la vida del cartucho. El método usaba 20 accionamientos en el NGI por determinación. Los resultados eran los siguientes (media de n = 6 en cada tiempo de medición):

Componente	I-120103		I-120201		I-120301 Inicial	I-120401 Inicial	I-120502 Inicial
	VAB		VAR				
	TAC	CAE	TAC	CAE			
	6 meses	6 meses	3 meses	3 meses			
Accionador (µg)	0,4	0,5	0,3	0,4	0,4	0,3	0,3
Adaptador (µg)	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1
Puerto de inducción (µg)	2,4	2,3	2,8	2,6	2,6	2,6	2,4
Etapa 1 (µg)	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3
Etapa 2 (µg)	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Etapa 3 (µg)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Etapa 4 (µg)	0,6	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6
Etapa 5 (µg)	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,4
Etapa 6 (µg)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Etapa 7 (µg)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
MOC (µg)	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0
FPD (µg)	1,6	1,6	1,5	1,4	1,5	1,6	1,5
FPF (%)	35,6	34,3	32,4	31,5	32,7	33,8	33,8

10 Los resultados muestran un perfil de aPSD uniforme del inhalador accionado por respiración de tiotropio y HFA independientemente de los lotes, sus tiempos y condiciones de almacenamiento. Esto está de acuerdo con el rendimiento de una formulación en solución.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una formulación en solución que comprende una sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0,1-1,5% de agua, 0,05-0,10% de ácido cítrico y un propulsor de HFA, en donde los porcentajes son porcentajes en peso, basados en el peso total de la formulación.
- 5 2.- Una formulación según la reivindicación 1, en donde la sal de tiotropio es bromuro de tiotropio.
- 3.- Una formulación según la reivindicación 1 o 2, en donde la sal de tiotropio está presente en una cantidad para proporcionar 1-10 microgramos, preferiblemente 2-6 microgramos, de base de tiotropio, fuera de la válvula, por accionamiento.
- 10 4.- Una formulación según cualquier reivindicación precedente, en donde el propulsor de HFA es HFA 134a y/o HFA 227.
- 5.- Una formulación según cualquier reivindicación precedente, en donde la formulación comprende además glicerol.
- 6.- Una formulación según cualquier reivindicación precedente, en donde la cantidad de etanol es 12-15%.
- 7.- Una formulación según cualquier reivindicación precedente, en donde la cantidad de agua es 0,30-0,60%.
- 15 8.- Una formulación según cualquier reivindicación precedente, en donde la cantidad de ácido cítrico es 0,05-0,08%.
- 9.- Una formulación según cualquier reivindicación precedente, que comprende aproximadamente 15% de etanol, aproximadamente 0,5% de agua y aproximadamente 0,06% de ácido cítrico y un propulsor de HFA.
- 20 10.- Una formulación según cualquier reivindicación precedente que consiste en una sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0,1-1,5% de agua, 0,05-0,10% de ácido cítrico, un propulsor de HFA y opcionalmente 0,5-5% de glicerol.
- 11.- Una formulación en solución que comprende una sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0,1-1,5% de agua, 0,05-0,10% de un ácido orgánico, preferiblemente ácido ascórbico, y un propulsor de HFA, en donde los porcentajes son porcentajes en peso, basado en el peso total de la formulación.
- 25 12.- Una formulación según la reivindicación 11, que incluye una o más de las características de las reivindicaciones 2 a 7.
- 13.- Una formulación según la reivindicación 11 o reivindicación 12, en donde la cantidad de ácido orgánico es 0,05-0,08%.
- 14.- Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, que comprende aproximadamente 15% de etanol, aproximadamente 0,5% de agua y aproximadamente 0,06% de ácido orgánico y un propulsor de HFA.
- 30 15.- Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, que consiste en una sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0,1-1,5% de agua, 0,05-0,10% de ácido orgánico, un propulsor de HFA y opcionalmente 0,5-5% de glicerol.
- 16.- Un inhalador dosificador presurizado que comprende un cartucho, en donde el cartucho contiene la formulación en solución según cualquier reivindicación precedente.
- 35 17.- Un inhalador dosificador presurizado según la reivindicación 16, en donde el cartucho está compuesto de aluminio en el que las superficies internas no están revestidas.