

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 535**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2010 E 10795437 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2501363**

54 Título: **Soluciones para inhalación**

30 Prioridad:

17.11.2009 IN MU26572009

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

10.04.2015

73 Titular/es:

**CIPLA LIMITED (100.0%)
Cipla House, Peninsula Business Park,
Ganpatrao Kadam Marg, Lower Parel
Mumbai - 400013 , IN**

72 Inventor/es:

**LULLA, AMAR y
MALHOTRA, GEENA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 533 535 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

Soluciones para inhalación

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a soluciones para inhalación presurizadas y al proceso de preparación de las mismas, y a su uso para el tratamiento del asma, de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y de otros trastornos respiratorios.

10

Antecedentes y técnica anterior

El conocimiento del tamaño y de la distribución de las partículas producidas desde una formulación en aerosol es importante no solo desde el punto de vista de la optimización del producto, sino también por las potenciales características de inhalación tales como ciertos diseños del accionador, características de la válvula, propiedades del cartucho, etc.

15

La administración de formulaciones de medicamentos en aerosol por medio de inhaladores dosificadores presurizados (MDIs) se usa ampliamente en terapia, tal como en el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y del asma. En comparación con la administración oral, la inhalación proporciona un inicio más rápido de la acción minimizando los efectos secundarios sistémicos. Las formulaciones en aerosol pueden ser administradas mediante inhalación a través de la boca, o tópicamente mediante su aplicación en la mucosa nasal.

20

Las formulaciones para su administración en aerosol a través de MDIs pueden ser soluciones o suspensiones. Las formulaciones en solución ofrecen la ventaja de ser de naturaleza homogénea, estando el medicamento y el excipiente completamente disueltos en el vehículo propulsor. Las formulaciones en solución también obvian los problemas de estabilidad física asociados con las formulaciones en suspensión, y por lo tanto aseguran una administración uniforme de la dosis más coherente, eliminando a la vez la necesidad de tensioactivos.

25

La administración de formulaciones en solución en aerosol a través de MDIs depende de la fuerza propulsora del sistema propulsor usado en su elaboración. Tradicionalmente, el propulsor comprendía una mezcla de clorofluorocarbonos (CFCs) para proporcionar la solubilidad, la presión de vapor y la estabilidad deseadas para la formulación. Sin embargo, dado que en los últimos años se ha establecido que los CFCs son perjudiciales para el medio ambiente ya que contribuyen a la disminución de la capa de ozono de la Tierra, es deseable sustituir los propulsores de CFC perjudiciales para el medio ambiente por propulsores de hidrofluorocarbonos (HFC) seguros para el medio ambiente, o por otros propulsores no clorados, en las formulaciones para inhalación en aerosol. Por ejemplo, la Patente de EE.UU. N° 4.174.295 desvela el uso de sistemas propulsores que consisten en combinaciones de HFCs, que también pueden contener un componente hidrocarbonado saturado, adecuado para su aplicación en los ámbitos de productos del hogar tales como lacas para el cabello, productos antitranspirantes, perfumes, desodorantes, pinturas, insecticidas y similares.

30

35

40

Muchas de estas aplicaciones, en las que se usan HFAs como propulsores, proponen la adición de uno o más coadyuvantes que incluyen compuestos que actúan como codisolventes, agentes tensioactivos que incluyen tensioactivos fluorados y no fluorados, agentes dispersantes que incluyen polietoxilatos de alquilo y estabilizantes.

45

La eficacia de un dispositivo en aerosol, por ejemplo, de un MDI, es función de la dosis depositada en el sitio apropiado de los pulmones. La deposición se ve afectada por diversos parámetros, de los cuales el más importante es la dosis de partículas finas (FPD) y el tamaño de partícula aerodinámico. Las partículas sólidas y/o las gotitas de una formulación en aerosol pueden ser caracterizadas por su diámetro aerodinámico de la mediana de la masa (MMAD, el diámetro alrededor del cual se distribuyen igualmente los diámetros aerodinámicos de la masa). La FPD proporciona una medida directa de la masa de partículas dentro de un intervalo de tamaños especificado, y está estrechamente relacionada con la eficacia del producto.

50

En la solicitud internacional N° PCT/EP98/03533 depositada el 6 de octubre de 1998, el solicitante desvela composiciones en solución para su uso en un inhalador en aerosol, que comprenden un material activo, un propulsor que contiene un hidrofluoroalcano (HFA), un codisolvente y que comprende adicionalmente un componente de baja volatilidad para aumentar el diámetro aerodinámico de la mediana de la masa (MMAD) de las partículas del aerosol en la utilización del inhalador.

55

El documento WO 98/34596 desvela composiciones en solución para su uso en un inhalador en aerosol, que comprenden un material activo, un propulsor que contiene un hidrofluoroalcano (HFA), un codisolvente y que comprende adicionalmente un componente de baja volatilidad para aumentar el diámetro aerodinámico de la mediana de la masa (MMAD) de las partículas del aerosol en la utilización del inhalador. Dicha solicitud no aborda el problema técnico de la estabilidad química del principio activo, sino que más bien se refiere a la administración del fármaco en los pulmones.

60

65

El amplio uso de estas formulaciones está limitado por su inestabilidad química, que provoca la formación de productos de degradación.

5 La Patente de EE.UU. Nº 5.676.930 propone el uso de ácidos como estabilizantes para prevenir la degradación química del principio activo en las formulaciones en solución en aerosol que comprenden HFAs. De entre los medicamentos seleccionados se divulga el bromuro de ipratropio, para el que se proporcionan muchos ejemplos de composición, en que el principio activo está junto con un ácido orgánico o inorgánico.

10 El documento WO96/32099, el documento WO96/32150, el documento WO96/32151 y el documento WO96/32345 divulgan inhaladores dosificadores para la administración de diferentes principios activos en suspensión en el propulsor, en los que las superficies internas del inhalador están parcial o completamente recubiertas con uno o más polímeros fluorocarbonados, opcionalmente junto con uno o más polímeros no fluorocarbonados.

15 También es ampliamente conocido que las formulaciones en aerosol del tipo mencionado anteriormente a menudo se ven afectadas por la reducción del tamaño de partícula, por la reducción de la concentración de fármaco, por la inclusión de aditivos como tensioactivos en la formulación, por el aumento en la presión de vapor, y por ello juegan un papel importante en la identificación de la eficacia terapéutica que debe conseguirse en los pacientes, según se analiza en el Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 58, Nº 4, abril de 1969, titulado "Influence of formulation on Aerosol Particle Size" de Polli et al.

20 Las sales anticolinérgicas de amonio cuaternario, tales como el bromuro de oxitropio, el bromuro de tiotropio y el bromuro de ipratropio, se prescriben habitualmente en forma de formulaciones para inhalación, en pacientes que padecen trastornos respiratorios, debido a sus acciones broncodilatadoras, antisecretoras y de prevención del broncoespasmo.

25 Dichos fármacos, particularmente el bromuro de ipratropio, inducen una broncodilatación menos rápida que los agonistas beta-2 convencionales, pero proporcionan un pico de la respuesta mayor y una duración de la acción más larga. Dichas características los hacen particularmente adecuados para el tratamiento crónico en lugar del agudo (Ferguson G. et al. N Engl J Med 1993, 328, 1017 - 1022).

30 Aunque la dosis óptima individual para la administración de bromuro de ipratropio nebulizado en el tratamiento de la EPOC se ha establecido en 0,4 mg (Gross N J et al. Am Rev Respir Dis 1989, 139, 1188 - 1191), la dosis a través de inhaladores dosificados presurizados todavía no se ha establecido unívocamente. Algunos autores (Ferguson G. et al, passim) han sugerido sin embargo que el tratamiento de dicha enfermedad podría beneficiarse del uso de unas dosis mayores que las recomendadas (54 - 109 microgramos). Estudios recientes (Ikeda A et al. Thorax 1996, 51,48 - 53; Shivaram U et al. Resp Med 1997, 91, 327 - 334; Wood F et al. Amer J Resp Crit Care Med 1999, 159, A 523) han demostrado que la administración de unas dosis individuales que varían entre 80 y 320 microgramos es beneficiosa para mejorar la función pulmonar, la carga máxima y el consumo de oxígeno.

40 Sin embargo, ninguna de las técnicas anteriores enseña la reducción de la dosis del principio activo que se va a administrar a través de inhaladores dosificadores sin comprometer la FPD necesaria de las partículas activas / partículas del aerosol en la formulación, poniendo énfasis particularmente en los parámetros, según se analiza en la solicitud internacional Nº PCT/EP98/03533. Particularmente, sorprendentemente se ha averiguado que la administración de una formulación inhalable presurizada en aerosol en forma de una solución que comprende un principio activo a través de un accionador de orificio bajo daba como resultado la FPD deseada de las partículas activas / partículas del aerosol.

45 Por lo tanto, existe una necesidad de desarrollar una formulación inhalable presurizada en aerosol que consiga la FPD deseable de las partículas activas / partículas del aerosol en dicha formulación.

50 **Objetivo de la invención**

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación en aerosol inhalable que comprende una cantidad eficaz de un(os) principio(s) activo(s) o de una sal fisiológicamente aceptable del (los) mismo(s), junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Otro objetivo es proporcionar un proceso para la preparación de una formulación inhalable que comprende una cantidad eficaz de un(os) activo(s) o de una sal fisiológicamente aceptable de los mismos junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

60 Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un método para la profilaxis o el tratamiento del asma, de la EPOC o de trastornos respiratorios relacionados, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un(os) principio(s) principio(s) activo(s) o de una sal fisiológicamente aceptable del (los) mismo(s), junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

65

Sumario de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un inhalador para una formulación para inhalación, que comprende un cartucho que contiene una composición farmacéutica presurizada; una válvula dosificadora para administrar una dosis medida de la composición desde el cartucho para su administración a un paciente que la necesita; y un accionador para llevar a cabo la descarga de la dosis medida en el paciente; en el que el accionador incluye un orificio de descarga con un diámetro en el intervalo de entre 0,2 y 0,4 mm; y en el que la composición farmacéutica comprende un agente anticolinérgico y un propulsor farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque la válvula dosificadora está configurada para dispensar la dosis medida de la composición farmacéutica que contiene entre 2,5 y 18 microgramos del o de cada agente anticolinérgico.

También se divulga en la presente invención una solución para inhalación que comprende:

- i) un anticolinérgico elegido de entre el grupo que consiste en tiotropio, ipratropio, oxitropio, aclidinio o sus sales, solvatos, tautómeros, derivados, enantiómeros, isómeros, hidratos, profármacos o polimorfos de los mismos farmacéuticamente aceptables
- ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

También se divulga en la presente invención una solución para inhalación que comprende tiotropio o sus sales, solvatos, tautómeros, derivados, enantiómeros, isómeros, hidratos, profármacos o polimorfos de los mismos farmacéuticamente aceptables, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que comprende un propulsor de HFC y un codisolvente.

También se divulga en la presente invención un método de administración de una solución para inhalación que comprende tiotropio o sus sales, solvatos, tautómeros, derivados, enantiómeros, isómeros, hidratos, profármacos o polimorfos de los mismos farmacéuticamente aceptables, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que comprende un propulsor de HFC y un codisolvente, administrados a través de un inhalador dosificador.

También se divulga en la presente una solución para inhalación que comprende tiotropio o sus sales, solvatos, tautómeros, derivados, enantiómeros, isómeros, hidratos, profármacos o polimorfos de los mismos farmacéuticamente aceptables, y otro principio activo que comprende agonistas beta adrenérgicos y/o corticoesteroides, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que comprende un propulsor de HFC y un codisolvente, administrados a través de un inhalador dosificador.

Descripción detallada de la invención

Según se analiza en el presente documento, los inventores han averiguado sorprendentemente que la administración de una formulación inhalable presurizada en aerosol en forma de una solución que comprende un principio activo a través de un accionador de orificio bajo 20 daba como resultado la FPD deseada de las partículas activas / partículas del aerosol.

El accionador de orificio bajo tiene ventajosamente un diámetro del orificio que varía entre 0,2 mm y 0,4 mm. Preferiblemente el diámetro es de entre 0,2 mm y 0,33 mm, más preferiblemente de entre 0,28 mm y 0,33 mm.

La solución inhalable, de acuerdo con la presente invención, puede comprender uno o más agentes anticolinérgicos que comprenden tiotropio, ipratropio, oxitropio, aclidinio o sus sales, solvatos, tautómeros, derivados, enantiómeros, isómeros, hidratos, profármacos o polimorfos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Una sal preferida es la sal de bromuro, especialmente las sales de bromuro de tiotropio, de ipratropio, de oxitropio y de aclidinio. En una forma de realización particularmente preferida de acuerdo con la presente invención, la solución para inhalación puede comprender tiotropio o una sal del mismo, lo más preferiblemente bromuro de tiotropio, como principio activo, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con la presente invención, algunos excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden comprender uno o más propulsores de HFC, codisolventes, un componente de baja volatilidad, estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de ajuste del pH, antioxidantes, conservantes, agentes quelantes, agentes tensioactivos o mezclas de los mismos.

También puede haber presente una pequeña cantidad de agua (de hasta aproximadamente el 1 % en peso) en el sistema propulsor / codisolvente.

Algunos propulsores de HFC adecuados son aquellos que, cuando se mezclan con el (los) codisolvente(s), forman un sistema propulsor homogéneo en el que puede disolverse una cantidad terapéuticamente eficaz del medicamento. El propulsor de HFC debe ser toxicológicamente seguro y debe tener una presión de vapor que sea adecuada para permitir que el medicamento sea administrado a través de un MDI presurizado. Adicionalmente, el propulsor de HFC debe ser compatible con los componentes del dispositivo MDI (tal como recipientes, válvulas y

juntas de cierre, etc.) que se emplean para la administración del medicamento. Algunos propulsores de HFC preferidos son 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFC-134(a)) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFC-227). El HFC-134(a) es particularmente preferido. Otros ejemplos de propulsores de HFC son el HFC-32 (difluorometano), el HFC-143(a) (1,1,1-trifluoroetano), el HFC-134 (1,1,2,2-tetrafluoroetano) y el HFC-152a (1,1-difluoroetano).

5 Los expertos en la técnica apreciarán que en la presente invención pueden usarse propulsores hidrocarbonados no halogenados en lugar de los propulsores de HFC. Algunos ejemplos de hidrocarburos no halogenados son hidrocarburos saturados, que incluyen propano, n-butano e isobutano, y éteres, que incluyen éter dietílico.

10 Los expertos en la técnica también apreciarán que, aunque se prefiere el uso de un único propulsor de HFC, puede emplearse una mezcla de dos o más propulsores de HFC, o una mezcla de al menos un propulsor de HFC y uno o más propulsores no CFC en la formulación en solución en aerosol de la presente invención.

15 Algunos codisolventes adecuados que pueden emplearse en la solución para inhalación pueden comprender uno o más codisolventes polares tales como alcoholes alifáticos C₂₋₆ y polioles, por ejemplo etanol, isopropanol, propilenglicol. El codisolvente está presente preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 15 - 20 % en peso de la formulación.

20 Adecuadamente, el componente de baja volatilidad que puede emplearse en la solución para inhalación puede comprender un poliol, preferiblemente, glicerol, miristato de isopropilo. El componente de baja volatilidad puede estar presente en un intervalo del 0,5 - 1 % de la formulación.

Adecuadamente, la solución para inhalación puede comprender otras sustancias, por ejemplo, alcoholes de polioxietileno, y estrés de ácidos grasos de polioxietileno;

25 Adecuadamente, los conservantes que pueden emplearse en la solución para inhalación pueden estar presentes en un intervalo del 0,01 - 0,03 % de la formulación. El conservante que puede emplearse en la solución para inhalación puede comprender cloruro de benzalconio. Adecuadamente, los agentes quelantes que pueden emplearse en la solución para inhalación pueden estar presentes en un intervalo del 0,0002 - 0,001 % de la formulación. Los agentes quelantes que pueden emplearse en la solución para inhalación pueden comprender EDTA. Adecuadamente, el agente de ajuste del pH que puede emplearse en la solución para inhalación puede comprender ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido cítrico, etc.

30 Pueden emplearse uno o más tensioactivos que pueden servir para estabilizar las soluciones para inhalación y proporcionar lubricación al sistema de válvula del inhalador dosificador. Algunos de los tensioactivos empleados más habitualmente pueden comprender aceites (por ejemplo, aceite de maíz, aceite de oliva, etc.), fosfolípidos tales como lecitinas, ácidos tales como ácido oleico.

35 Las soluciones para inhalación, de acuerdo con la presente invención, pueden comprender adicionalmente uno o más agentes activos elegidos de entre agonistas beta adrenérgicos o corticoesteroides, o sus sales, solvatos, tautómeros, derivados; enantiómeros, isómeros, hidratos, profármacos o polimorfos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

40 De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, la solución inhalable puede comprender un agente anticolinérgico o sus sales, solvatos, tautómeros, derivados, enantiómeros, isómeros, hidratos, profármacos o polimorfos de los mismos, preferiblemente, tiotropio, ipratropio, oxitropio, aclidinio o sus sales, solvatos, tautómeros, derivados, enantiómeros, isómeros, hidratos, profármacos o polimorfos de los mismos farmacéuticamente aceptables, más preferiblemente bromuro de tiotropio, que se va a usar con un inhalador dosificador que comprende una válvula dosificadora y un accionador de orificio bajo que varía entre 0,2 mm y 0,4 mm de diámetro (preferiblemente entre 0,2 y 0,33 mm, más preferiblemente entre 0,28 y 0,33 mm) caracterizado por una FPD deseable de dichas partículas activas / partículas del aerosol.

45 De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, la solución inhalable puede comprender tiotropio o sus sales, solvatos, tautómeros, derivados, enantiómeros, isómeros, hidratos, profármacos o polimorfos de los mismos farmacéuticamente aceptables, más preferiblemente bromuro de tiotropio, que se va a usar con un inhalador dosificador presurizado, en el que dicha concentración de tiotropio se corresponde con unas dosis individuales que varían entre 2,5 microgramos y 18 microgramos, preferiblemente entre 2,5 y 15 microgramos, más preferiblemente entre 4,5 y 9 microgramos, caracterizado por una FPD deseable de dichas partículas activas / partículas del aerosol.

50 Preferiblemente, la solución inhalable puede comprender bromuro de tiotropio con una dosis individual que varía entre 2,5 microgramos y 18 microgramos, preferiblemente entre 2,5 y 15 microgramos, más preferiblemente entre 4,5 y 9 microgramos, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden uno o más codisolventes, un componente de baja volatilidad, propulsores de HFC o mezclas de los mismos y que se va a usar con un inhalador dosificador que comprende una válvula dosificadora y un accionador de orificio bajo que varía entre 0,2 mm y 0,4 mm de diámetro (preferiblemente entre 0,2 y 0,33 mm, más preferiblemente entre 0,28 y 0,33 mm) caracterizado por una FPD deseable de dichas partículas activas / partículas del aerosol.

Preferiblemente, la solución inhalable puede comprender un agente anticolinérgico o sus sales, solvatos, tautómeros, derivados, enantiómeros, isómeros, hidratos, profármacos o polimorfos del mismo, preferiblemente, tiotropio, ipratropio; oxitropio, aclidinio o sus sales, solvatos, tautómeros, derivados, enantiómeros, isómeros, hidratos, profármacos o polimorfos de los mismos farmacéuticamente aceptables, más preferiblemente bromuro de tiotropio, y uno o más agentes beta adrenérgicos o corticoesteroides o ambos, y que se va a usar con un inhalador dosificador que comprende una válvula dosificadora y un accionador de orificio bajo que varía entre 0,2 mm y 0,4 mm de diámetro (preferiblemente entre 0,2 y 0,33 mm, más preferiblemente entre 0,28 y 0,33 mm) caracterizado por una FPD deseable de dichas partículas activas / partículas del aerosol.

De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, la solución inhalable puede comprender tiotropio o sus sales, solvatos, tautómeros, derivados, enantiómeros, isómeros, hidratos, profármacos o polimorfos de los mismos farmacéuticamente aceptables, más preferiblemente bromuro de tiotropio, y uno o más agentes beta adrenérgicos o corticoesteroides o ambos, que se van a usar con un inhalador dosificador presurizado que se va a usar con un inhalador dosificador presurizado, en el que la concentración de dicho tiotropio se corresponde con unas dosis individuales que varían entre 2,5 microgramos y 18 microgramos, preferiblemente entre 2,5 y 15 microgramos, más preferiblemente entre 4,5 y 9 microgramos, caracterizado por una FPD deseable de dichas partículas activas / partículas del aerosol.

Preferiblemente, la solución inhalable puede comprender bromuro de tiotropio con una dosis individuales que varían entre 2,5 microgramos y 18 microgramos, preferiblemente entre 2,5 y 15 microgramos, más preferiblemente entre 4,5 y 9 microgramos, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y uno o más agentes beta adrenérgicos o corticoesteroides o ambos, con uno o más codisolventes, un componente de baja volatilidad, propulsores de HFC o mezclas de los mismos, y que se van a usar con un inhalador dosificador que comprende una válvula dosificadora y un accionador de orificio bajo que varía entre 0,2 mm y 0,4 mm de diámetro (preferiblemente entre 0,2 y 0,33 mm, más preferiblemente entre 0,28 y 0,33 mm) caracterizado por una FPD deseable de dichas partículas activas / partículas del aerosol.

De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, se proporciona un método de administración de un agente anticolinérgico o de sus sales, solvatos, tautómeros, derivados, enantiómeros, isómeros, hidratos, profármacos o polimorfos de los mismos preferiblemente, tiotropio, ipratropio, oxitropio, aclidinio o sus sales, solvatos, tautómeros, derivados, enantiómeros, isómeros, hidratos, profármacos o polimorfos de los mismos farmacéuticamente aceptables, más preferiblemente bromuro de tiotropio, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que comprende propulsores de HFC, codisolventes, un componente de baja volatilidad, estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de ajuste del pH, agentes tensioactivos o mezclas de los mismos, y que se van a usar con un inhalador dosificador que comprende una válvula dosificadora y un accionador de orificio bajo que varía entre 0,2 mm y 0,4 mm de diámetro (preferiblemente entre 0,2 y 0,33 mm, más preferiblemente entre 0,28 y 0,33 mm) caracterizado por una FPD deseable de dichas partículas activas / partículas del aerosol.

De acuerdo con otra forma de realización de la presente invención, se proporciona un método de administración de tiotropio o de sus sales, solvatos, tautómeros, derivados, enantiómeros, isómeros, hidratos, profármacos o polimorfos de los mismos farmacéuticamente aceptables, más preferiblemente bromuro de tiotropio y uno o más agentes beta adrenérgicos o corticoesteroides, o ambos, y que se van a usar con un inhalador dosificador presurizado, en el que la concentración de dicho tiotropio se corresponde con unas dosis individuales que varían entre 2,5 microgramos y 18 microgramos, preferiblemente entre 2,5 y 15 microgramos, más preferiblemente entre 4,5 y 9 microgramos, caracterizado por una FPD deseable de dichas partículas activas / partículas del aerosol.

Preferiblemente, se proporciona un método de administración de bromuro de tiotropio con una dosis individual que varía entre 2,5 microgramos y 18 microgramos, preferiblemente entre 2,5 y 15 microgramos, más preferiblemente entre 4,5 y 9 microgramos, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que comprende uno o más codisolventes, un componente de baja volatilidad, propulsores de HFC o mezclas de los mismos, y que se va a usar con un inhalador dosificador que comprende una válvula dosificadora y un accionador de orificio bajo que varía entre 0,2 mm y 0,4 mm de diámetro (preferiblemente entre 0,2 y 0,33 mm, más preferiblemente entre 0,28 y 0,33 mm) caracterizado por una FPD deseable de dichas partículas activas / partículas del aerosol.

Breve descripción de los dibujos

Se hace referencia a la Fig. 1, que es una vista en sección transversal de una forma de realización de un inhalador de acuerdo con la invención.

Descripción detallada de los dibujos

Con referencia a la Fig. 1, se divulga una forma de realización típica de la invención en forma de un inhalador dosificador (MDI) designado de forma general como 10.

El inhalador 10 comprende un cartucho 12, que contiene una composición farmacéutica líquida 14 que comprende

un agente anticolinérgico. También hay presente una copa de retención 24 en el cartucho, que acopla una válvula dosificadora 18. Hay presente una fase de gas presurizado 16 en el cartucho 12, cuya presión dirige la composición 14 desde el cartucho 12 en dosis medidas, cuando la válvula dosificadora 18 es abierta mediante un accionador 22.

- 5 La válvula dosificadora 18 tiene una cámara dosificadora 20 que contiene la dosis requerida de la composición 14. La válvula dosificadora 18 sirve para administrar la dosis requerida de la composición 14, cuando es accionada mediante el accionador 22. Como se ha mencionado anteriormente, la dosis requerida del agente anticolinérgico en la composición 14 es preferiblemente de entre 2,5 y 18 microgramos.
- 10 El accionador 22 es accionado por el paciente para administrar la dosis requerida. La dosis fluye desde la cámara dosificadora 20 hasta una cámara de expansión 26 del accionador 22, y a través de una boquilla del accionador 28. La expansión de la composición 14 en la cámara de expansión 26, seguido del flujo a través de la boquilla del accionador 28, forman un aerosol a elevada velocidad 30 de la composición 14 para su administración al paciente.
- 15 La estructura del inhalador según se muestra en la Fig. 1 es convencional, y su manejo debería ser bien comprendido por una persona experta en la técnica. Sin embargo, hemos averiguado que proporcionando la boquilla del accionador 28 con un diámetro en el intervalo de entre 0,2 y 0,4 mm, la dosis requerida del agente anticolinérgico puede ser menor de la esperada (en particular, de entre 2,5 y 18 microgramos, preferiblemente de entre 2,5 y 15 microgramos, más preferiblemente de entre 4,5 y 9 microgramos), proporcionando todavía una FPD eficaz.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos tienen únicamente el fin de ilustrar la invención y no pretenden limitar en modo alguno el ámbito de la presente invención.

Ejemplo I

Sr. Nº	Ingredientes	Cantidad / envase
1	bromuro de tiotropio monohidratado	2,5 / 4,5 / 9 / 18 microgramos por aerosol
2	cloruro de benzalconio - solución al 50 %	0,02 % de la formulación
3	EDTA disódico	0,001 % de la formulación
4	agua purificada	0,5 % de la formulación
5	glicerol	1 % de la formulación
6	etanol	15 % de la formulación
7	ácido clorhídrico 1 N	c. s. para ajustar el pH a entre 2,7 y 3,1
8	HFA134a	c. s.

Proceso de elaboración:

- 1) se disolvió EDTA disódico en agua purificada
- 2) la solución anterior se añade a etanol que contiene cloruro de benzalconio & glicerol y el pH se ajustó a entre 2,7 y 3,1 con la ayuda de HCl 1 N
- 3) se añadió bromuro de tiotropio monohidratado a la solución anterior & se mezcló para disolver, seguido del llenado del envase y el engarzado con una válvula dosificadora adecuada.
- 4) carga del HFA - el propulsor 134a se cargó a través de la válvula.

Ejemplo II

Sr. Nº	Ingredientes	Cantidad / envase
1	bromuro de tiotropio monohidratado	2,5 / 4,5 / 9 / 18 microgramos por aerosol
2	agua purificada	0,5 % de la formulación
3	glicerol	1 % de la formulación
4	etanol	15 % de la formulación
5	ácido cítrico anhidro	c. s. para ajustar el pH a entre 2,7 y 3,1
6	HFA134a	c. s.

Proceso de elaboración:

- 1) se disolvió glicerol en agua purificada y etanol.
- 2) el pH se ajustó a entre 2,7 y 3,1 con la ayuda de ácido cítrico anhidro.
- 3) se añadió bromuro de tiotropio monohidratado a la solución anterior & se mezcló para disolver, seguido del llenado del envase y el engarzado con una válvula dosificadora adecuada.
- 4) carga del HFA - el propulsor 134a se cargó a través de la válvula.

Ejemplo III

10

Sr. Nº	Ingredientes	Cantidad / envase
1	bromuro de tiotropio monohidratado	2,5 / 4,5 / 9 / 18 microgramos por aerosol
2	agua purificada	0,5 % de la formulación
3	etanol	20 % de la formulación
4	ácido cítrico anhidro	c. s. para ajustar el pH a entre 2,7 y 3,1
5	HFA134a	c. s.

Proceso de elaboración:

- 1) se disolvió agua purificada en etanol.
- 2) el pH se ajustó a entre 2,7 y 3,1 con la ayuda de ácido cítrico anhidro.
- 3) se añadió bromuro de tiotropio monohidratado a la solución anterior & se mezcló para disolver, seguido del llenado del envase y el engarzado con una válvula dosificadora adecuada.
- 4) carga del HFA - el propulsor 134a se cargó a través de la válvula.

Ejemplo IV

20

Sr. Nº	Ingredientes	Cantidad / envase
1	bromuro de tiotropio monohidratado	2,5 / 4,5 / 9 / 18 microgramos por aerosol
2	etanol	20 % de la formulación
3	ácido cítrico anhidro	c. s. para ajustar el pH a entre 2,7 y 3,1
4	HFA134a	c. s.

Proceso de elaboración:

- 1) se disolvió ácido cítrico en etanol para ajustar el pH a entre 2,7 y 3,1.
- 2) se añadió bromuro de tiotropio monohidratado a la solución anterior & se mezcló para disolver, seguido del llenado del envase y el engarzado con una válvula dosificadora adecuada.
- 4) carga del HFA - el propulsor 134a se cargó a través de la válvula.

Ejemplo V

30

Sr. Nº	Ingredientes	Cantidad / envase
1	bromuro de tiotropio monohidratado	2,5 / 4,5 / 9 / 18 microgramos por aerosol
2	agua purificada	0,5 % de la formulación
3	etanol	15 % de la formulación
4	ácido cítrico anhidro	c. s. para ajustar el pH a entre 2,7 y 3,1
5	HFA134a	c. s.

Proceso de elaboración:

- 1) se disolvió agua purificada en etanol.
- 2) el pH se ajustó a entre 2,7 y 3,1 con la ayuda de ácido cítrico anhidro.
- 3) se añadió bromuro de tiotropio monohidratado a la solución anterior & se mezcló para disolver, seguido del llenado del envase y el engarzado con una válvula dosificadora adecuada.
- 4) carga del HFA - el propulsor 134a se cargó a través de la válvula.

40

Ejemplo VI

Sr. Nº	Ingredientes	Cantidad / envase
1	bromuro de tiotropio monohidratado	2,5 / 4,5 / 9 / 18 microgramos por aerosol
2	etanol	15 % de la formulación
3	ácido cítrico anhidro	c. s. para ajustar el pH a entre 2,7 y 3,1
4	HFA134a	c. s.

Proceso de elaboración:

- 5
- 1) se disolvió ácido cítrico en etanol para ajustar el pH a entre 2,7 y 3,1.
 - 2) se añadió bromuro de tiotropio monohidratado a la solución anterior & se mezcló para disolver, seguido del llenado del envase y el engarzado con una válvula dosificadora adecuada.
 - 3) carga del HFA - el propulsor 134a se cargó a través de la válvula.
- 10

Ejemplo VII

Se realizaron varios ensayos para demostrar la eficacia del inhalador con un orificio en el intervalo de entre 0,2 y 0,4 mm.

Ensayo 1

20

NOMBRE DEL PRODUCTO: INHALADOR DE BR DE TIOTROPIO HFA (4,5 MCG/SP) 120 MD
TIPO DE ENVASE: 19 ml ANODIZADO
TIPO DE VÁLVULA: 50 mcl PE
Formulación: 15 % de etanol + 0,5 % de agua + ácido cítrico + HFA134a

Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 1. Los resultados de la masa de partículas finas (FPM) se determinaron mediante un impactador en cascada, y los resultados se proporcionan en microgramos.

Ensayo 2

30

NOMBRE DEL PRODUCTO: INHALADOR DE BR DE TIOTROPIO HFA (4,5 MCG/SP) 120 MD
TIPO DE ENVASE: 19 ml ANODIZADO
TIPO DE VÁLVULA: 50 mcl PE
Formulación: 15 % de etanol + ácido cítrico + HFA134a

Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 2. Los resultados de la masa de partículas finas (FPM) se determinaron mediante un impactador en cascada, y los resultados se proporcionan en microgramos.

Ensayo 3

40

NOMBRE DEL PRODUCTO: INHALADOR DE BR DE TIOTROPIO HFA (4,5 MCG/SP) 120 MD
TIPO DE ENVASE: 19 ml ANODIZADO
TIPO DE VÁLVULA: 50 mcl PE
Formulación: 15 % de etanol + 0,5 % de agua + 1 % de glicerol + ácido cítrico + HFA 134a

Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 3. Los resultados de la masa de partículas finas (FPM) se determinaron mediante un impactador en cascada, y los resultados se proporcionan en microgramos.

Ensayo 4

50

NOMBRE DEL PRODUCTO: INHALADOR DE BR DE TIOTROPIO HFA (4,5 MCG/SP) 120 MD
TIPO DE ENVASE: 19 ml ANODIZADO
TIPO DE VÁLVULA: 50 mcl PE
Formulación: 15 % de etanol + 0,5 % de agua + BKC + EDTA disódico + HCl 1 N + HFA134a

Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 4. Los resultados de la masa de partículas finas (FPM) se determinaron mediante un impactador en cascada, y los resultados se proporcionan en microgramos.

55

Tabla 1

ACCIONADOR	0,28 mm			0,30 mm		
	ENVASE - 1	ENVASE - 2	ENVASE - 3	ENVASE - 1	ENVASE - 2	ENVASE - 3
BM* (mcg)	4,01	4,01	3,88	4,13	4,17	4,11
FPD	1,44	1,42	1,42	1,11	1,14	1,16
MMAD (mcg)	1,3	1,20	1,20	1,4	1,3	1,4

* Balance de masa

Tabla 2

ACCIONADOR	0,28 mm			0,33 mm			0,48 mm		0,58 mm	
	ENV. - 1	ENV. - 2	ENV. - 3	ENV. - 1	ENV. - 2	ENV. - 3	ENV. - 1	ENV. - 2	ENV. - 1	ENV. - 2
BM (mcg)	3,67	3,86	3,73	3,92	4,23	4,15	4,18	4,37	4,43	4,26
FPD	1,31	1,27	1,29	1,05	1,05	1,05	0,57	0,65	0,48	0,5
MMAD (mcg)	1,1	1,2	1,10	1,3	1,3	1,3	1,4	1,3	1,6	1,4

5

Tabla 3

ACCIONADOR	0,28 mm		
	ENVASE - 1	ENVASE - 2	ENVASE - 3
MS (mcg)	3,79	3,97	3,88
FPD	1,00	0,99	1,02
MMAD (mcg)	2,7	2,7	2,7

Tabla 4

ACCIONADOR	0,28 mm		
	ENVASE - 1	ENVASE - 2	ENVASE - 3
BM (mcg)	3,85	3,80	3,76
FPD	1,18	1,19	1,12
MMAD (mcg)	0,8	0,9	0,9

10

El experto en la técnica apreciará fácilmente que pueden realizarse diversas sustituciones y modificaciones en la invención divulgada en este documento sin desviarse del espíritu de la invención. Por lo tanto, debería entenderse que aunque la presente invención se ha divulgado específicamente mediante las formas de realización preferidas y las características opcionales, los expertos en la técnica pueden recurrir a modificaciones y variaciones de los conceptos divulgados en este documento, y se considera que dichas modificaciones y variaciones están englobadas en el ámbito de la invención.

15

Debe apreciarse que la fraseología y la terminología usadas en este documento tienen el fin de describir, y no deberían interpretarse como limitantes. Se entiende que el uso de "que incluye", "que comprende" o "que tiene", y las variaciones de los mismos en este documento, engloban los conceptos indicados a continuación y equivalentes de los mismos, así como conceptos adicionales.

20

Debe destacarse que, según se usan en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un," "uno/a" y "el/la" incluyen las referencias en plural, salvo que el contexto lo indique claramente de otro modo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un inhalador para una formulación para inhalación, que comprende un cartucho que contiene una composición farmacéutica presurizada; una válvula dosificadora para la dosificación de dosis medidas de la composición desde el cartucho para su administración a un paciente que la necesita; y un accionador para accionar la descarga de las dosis medidas en el paciente; en donde el accionador incluye un orificio de descarga con un diámetro en el intervalo de entre 0,2 y 0,4 mm; y en donde la composición farmacéutica comprende un agente anticolinérgico y un propulsor farmacéuticamente aceptable, **caracterizado por que** la válvula dosificadora está configurada para dispensar las dosis medidas de la composición farmacéutica que contienen entre 2,5 y 18 microgramos del o de cada agente anticolinérgico.
- 10
2. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anticolinérgico se elige de entre tiotropio, ipratropio, oxitropio, aclidinio, sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.
- 15 3. Un inhalador de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el agente anticolinérgico es bromuro de tiotropio.
- 20 4. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el propulsor incluye uno o más propulsores de HFC farmacéuticamente aceptables, y/o uno o más propulsores hidrocarbonados farmacéuticamente aceptables.
5. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición incluye adicionalmente un codisolvente, que preferiblemente es un codisolvente polar.
- 25 6. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el codisolvente comprende uno o más alcoholes alifáticos C₂₋₆ y/o polioles.
- 30 7. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más agentes beta adrenérgicos.
- 35 8. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más corticoesteroides.
9. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica comprende tiotropio o una sal del mismo, uno o más propulsores de HFC farmacéuticamente aceptables, y/o uno o más propulsores hidrocarbonados farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 40 10. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más agentes beta adrenérgicos.
- 45 11. Un inhalador de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en el que la composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más corticoesteroides.
12. Un inhalador según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores adecuado para su uso en el tratamiento de un trastorno respiratorio.
- 50 13. Un inhalador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, adecuado para su uso en el tratamiento del asma y/o de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

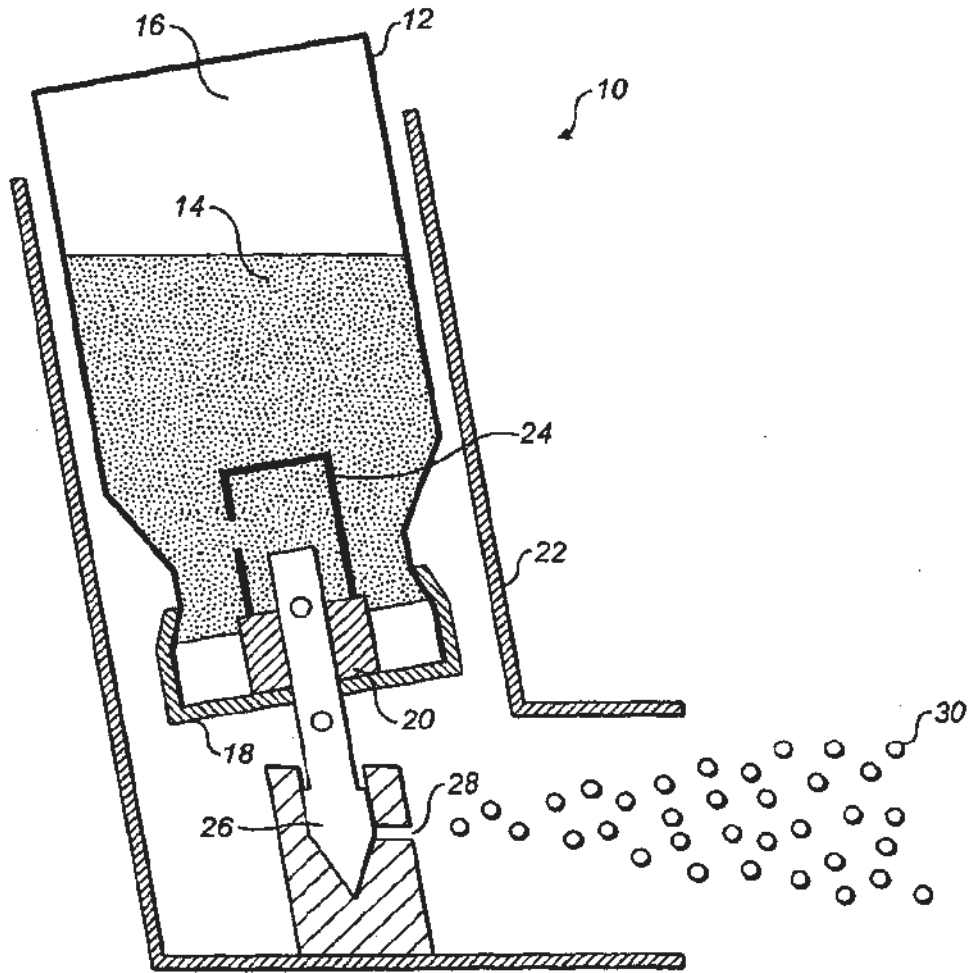


FIG. 1