

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 706**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2013 E 13175177 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2015 EP 2682103**

54 Título: **Composiciones que comprenden antagonista del receptor muscarínico y sorbitol**

30 Prioridad:

05.07.2012 TR 201207842
12.09.2012 TR 201210438
02.10.2012 TR 201211213
18.06.2013 TR 201307351
18.06.2013 TR 201307336
18.06.2013 TR 201307343
18.06.2013 TR 201307348
18.06.2013 TR 201307349

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.08.2015

73 Titular/es:

ARVEN ILAC SANAYI VE TICARET A.S. (100.0%)
Balabandere Cad. Ilac Sanayi Yolu, No: 14, Istinye
Istanbul 34460, TR

72 Inventor/es:

CIFTER, ÜMIT;
TÜRKYILMAZ, ALI y
MUTLU, ONUR

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 543 706 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

Composiciones que comprenden antagonista del receptor muscarínico y sorbitol

5 **Campo técnico**

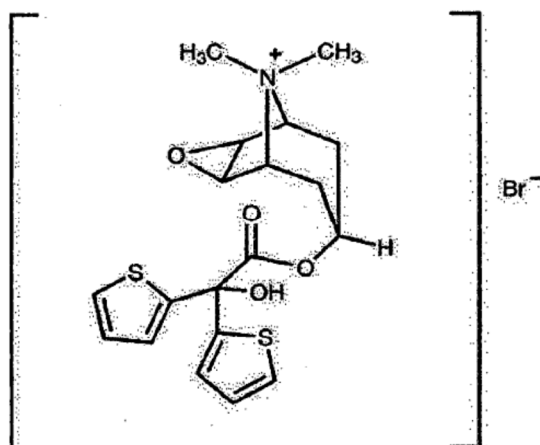
La invención se refiere a composiciones farmacéuticas en polvo administradas por medio de dispositivos inhaladores. Más particularmente, se refiere a composiciones farmacéuticas en polvo que tienen la uniformidad de contenido y la estabilidad deseada usada en dispositivos inhaladores.

10

Antecedentes de la invención

Bromuro de tiotropio broncodilatador anticolinérgico usado en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El nombre químico del mismo es bromuro de (1R,2R,4S,5S,7s)-7-[2-hidroxi-2,2-di(2-tienil)acetoxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano y su fórmula química es como se muestra en la fórmula I:

15



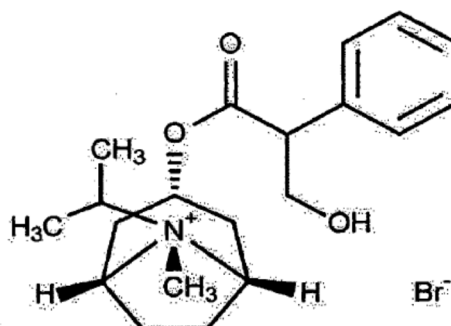
Fórmula I.

20

La molécula de tiotropio se divulgó por primera vez en el documento EP418716.

El bromuro de ipratropio es un broncodilatador anticolinérgico usado para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma agudo. Su nombre químico es bromuro de (1R,3r,5S,8r)-8-isopropil-3-((+/-)-tropiloxi)tropanio. La estructura química del mismo es como se muestra en la fórmula 2.

25



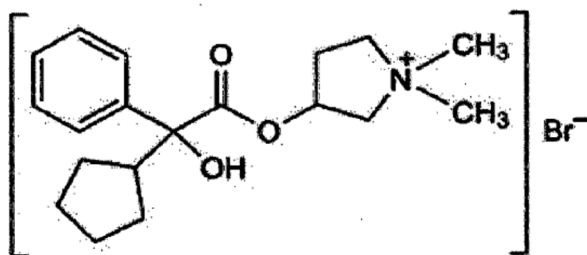
Fórmula 2

30

El documento US3505337 es la primera patente que divulga la molécula de ipratropio.

El bromuro de glicopirronio es un anticolinérgico. Su nombre químico es bromuro de 3-(alfa-ciclopentilmandeloiloxi)-1,1-dimetilpirrolidinio. La estructura química del mismo es como se muestra en la fórmula 3.

35

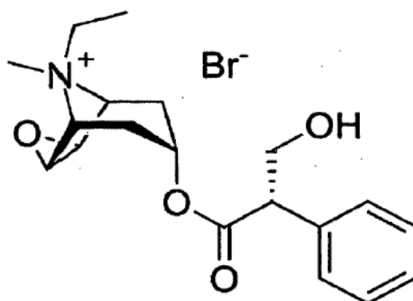


Fórmula 3

5 La molécula de glicopirronio se divulgó por primera vez en el documento US2956062.

El bromuro de oxitropio es un fármaco anticolinérgico. El nombre químico del mismo es bromuro (-)-tropato de (8r)-6beta,7beta-epoxi-8-etil-3alfa-hidroxi-1alfaH,5alfaH-tropanio. La estructura química del mismo es como se muestra en la fórmula 4.

10

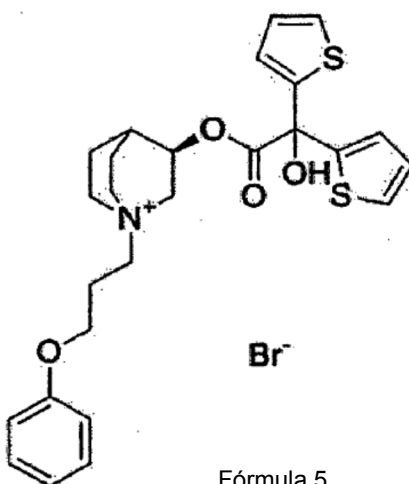


Fórmula 4

15 La molécula de oxitropio se divulgó por primera vez en la patente en EE UU US3472861.

El bromuro de aclidinio es un antagonista muscarínico. El nombre químico del mismo es bromuro de [(3R)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-3-il]2-hidroxi,2,2-tiofen-2-ilacetato. La estructura química del mismo es como se muestra en la fórmula 5.

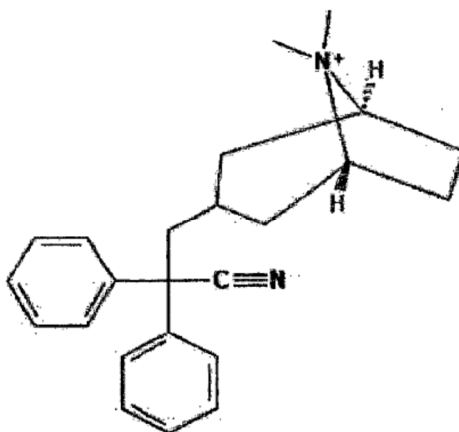
20



Fórmula 5

El darotropio es un antagonista muscarínico usado en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El nombre químico del mismo es bromuro de 3-[(1R,5S)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-2,2-difenilpeopanitrilo. La estructura química del mismo es como se muestra en la fórmula 6.

25



Fórmula 6

5 Las composiciones de inhalación muestran actividad alcanzando directamente al sistema respiratorio. Planear las composiciones se basa en que contenga el principio activo junto con el soporte y el extensor que tienen tamaños de partícula capaces de llevar dicho principio activo al sistema respiratorio. Por otra parte, el tamaño de partícula del soporte que permite llevar el principio activo al sistema respiratorio a los niveles deseados también es crítico. El flujo y la carga de los componentes que constituyen la composición también dependen del tamaño de partícula y las

10 proporciones intermedias se determinan en consecuencia. Que dicha proporción esté en los niveles deseados es sustancialmente crítico y la velocidad del proceso de llenado y la cantidad de la formulación que se va a cargar depende de esto. Alcanzar la mezcla homogénea y llevar a cabo la carga de dicha mezcla económicamente y de una manera ventajosa en términos de velocidad del proceso es una condición preferida.

15 Es una precondition para el medicamento poseer uniformidad de contenido, en términos de seguridad del usuario y eficacia del tratamiento. La diferencia de los tamaños de partícula entre el soporte y el extensor usados es importante para asegurar la uniformidad de contenido. Esta diferencia está más allá de impedimentos de medida para lograr la uniformidad de contenido deseada. Otro potencial problema es ser incapaz de alcanzar la precisión de dosis presente en cada cavidad o cápsula. Y es de vital importancia en términos de eficacia del tratamiento.

20 Para cumplir todos estos requisitos, los inhaladores de polvo seco (IPS) deben cumplir una serie de criterios considerando particularmente las siguientes circunstancias:

Uniformidad de contenido del fármaco activo:

25 Cada cápsula o blíster debe contener la misma cantidad de fármaco en el sistema de dosis unitaria. Mientras que en un sistema multidosis, se debe liberar la misma cantidad de fármaco en cada aplicación para asegurar que el paciente administra siempre la misma dosis cada vez. La presencia del soporte debe apoyar la uniformidad de contenido incluso en un fármaco de dosis baja.

Fluidez:

30 El diseño del dispositivo, las características del principio activo y la plataforma de llenado que se van a usar definen las propiedades requeridas del soporte necesario. Las características de flujo de la formulación tienen importancia en términos de asegurar que el dispositivo lleva a cabo todas las funciones apropiadamente y proporciona un rendimiento continuo. Elegir el soporte es de gran importancia en que asegura que el dispositivo funciona apropiadamente y lleva la cantidad precisa de principio activo al paciente. Por tanto, es bastante importante emplear sorbitol como el soporte, en dos tamaños de partícula diferentes (fino y grueso).

Consistencia de la dosis:

40 Para que todas las dosis que salgan del dispositivo contengan una cantidad precisa del principio activo, los dispositivos inhaladores de polvo seco (IPS) deben mostrar uniformidad de dosis consistente. Independientemente de la capacidad de inhalación de un paciente, es de sustancial importancia que la dosis liberada del dispositivo inhalador de polvo seco sea la misma cada vez. Por esta razón, emplear sorbitol como un soporte que posee características apropiadas en la formulación ayuda a que la dosis se administre consistentemente.

45 Las partículas pequeñas de fármaco es más probable que aglomeren. Dicha coagulación se puede prevenir empleando soporte o mezclas de soportes adecuadas. También ayuda a controlar la fluidez del fármaco que sale del dispositivo soporte y asegura que el principio activo que alcanza los pulmones es preciso y consistente.

Además de esto, la mezcla de las partículas de fármaco adheridas al soporte debe ser homogénea. La adhesión debe ser bastante fuerte ya que el fármaco no se podría separar de la partícula de soporte. Además, dosis menores de polvo también se deben cargar en el dispositivo y el fármaco se debe liberar siempre de la misma manera. Uno de los principales parámetros para la formulación es el tamaño de partícula. Por tanto, se ha encontrado que es muy importante emplear las partículas finas (pequeñas) y gruesas (grandes) del soporte seleccionado en las formulaciones de la presente invención en una proporción precisa.

Para cumplir todos estos requisitos, las formulaciones de inhalador de polvo seco (IPS) se deben adaptar especialmente eligiendo cuidadosamente los soportes empleados. Para cumplir estos requisitos, las partículas finas o microfinas, inhalables de los compuestos activos se mezclan con soportes. Por medio de procesos de mezcla, el tamaño de las partículas del soporte se puede cambiar para que una cierta cantidad del mismo se vuelva inhalable. El tamaño de partícula del soporte empleado depende de los requisitos y especificaciones del inhalador de polvo usado para la aplicación de la formulación. En esta mezcla, no se debe producir disociación durante todos los procedimientos requeridos, transporte, y almacenamiento y dosificación, es decir, el compuesto activo no se debe disociar de sus partículas soporte. Sin embargo, durante la disociación en el inhalador inducida por la inhalación del paciente, las partículas del compuesto activo se deben disociar tan eficazmente como sea posible, es decir, tanto como sea posible.

Además, en los principios activos administrados a través de inhalación, se encuentran ciertos problemas relacionados con la estabilidad debido a las condiciones medioambientales y físicas. Las sustancias activas mencionadas están influidas sustancialmente por las condiciones de temperatura, aire, y humedad. La exposición al aire y la humedad produce la destrucción estructural de dichas sustancias activas y produce que desarrollen un cambio en el comportamiento químico. La estabilidad de los productos desarrollados no está en niveles deseados y la vida útil de los mismos se hace más corta. Además, estas sustancias activas pueden reaccionar con sustancias auxiliares usadas junto con ellas en el paso de desarrollar la formulación. Esto, por otra parte, produce impurezas en las formulaciones y que composiciones indeseadas estén implicadas en las formulaciones. Es de importancia crítica para la formulación, emplear sustancias auxiliares y métodos que no lleven a los problemas mencionados. El contenido de humedad y aire de los principios activos mantenidos en el blíster o cápsula puede ser determinante para la estabilidad. Es decir, el contenido de aire y humedad en el blíster y cápsula cerrados, es bastante importante para estos tipos de formas farmacéuticas.

Por esta razón, aun hay una necesidad para los soportes capaces de superar los problemas mencionados anteriormente, problemas relacionados con la interacción entre el principio activo y el soporte y además, problemas relacionados con la aplicación pulmonar de los fármacos. La presente invención hace posible también obtener diferentes composiciones y composiciones de combinaciones que tienen características satisfactorias de una manera segura y eficaz, en términos de aumentar el almacenamiento del fármaco para aplicación pulmonar o aumentar las velocidades de liberación del fármaco.

Como resultado, hay una necesidad para una novedad en el campo que se refiere a las composiciones administrables por los pacientes que padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma.

Objeto y breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a composiciones de inhalación fácilmente aplicables que superan todos los problemas anteriormente mencionados y traen ventajas adicionales al campo técnico.

Empezando desde el estado de la técnica, el principal objeto de la invención es obtener una composición eficaz y estable aplicable en enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma.

Otro objeto de la invención es permitir una composición en la que se logre la velocidad de llenado y uniformidad de contenido deseados.

Aun otro objeto de la invención es obtener composiciones de inhalación que tienen tamaño de partícula y proporciones apropiadas que aseguran facilitar el proceso de llenado en el blíster o la cápsula, y permiten, por otra parte, realizar una mezcla homogénea.

Las composiciones de inhalación de polvo seco se desarrollan con el propósito de alcanzar los fines anteriormente mencionados y todos los objetivos que podrían surgir de la descripción detallada posterior.

En una forma de realización preferida de la invención, la novedad se logra mediante,

- al menos un antagonista de receptor muscarínico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- lactosa en partículas finas en la proporción del 1-20% en peso de dicha composición y que tienen un tamaño de partícula (d50) en el intervalo de 4-10 μm y sorbitol en partículas gruesas en la proporción del 80-99% en peso de dicha composición y que tienen un tamaño de partícula (d50) en el intervalo de 50-120 μm .

En una forma de realización preferida de la invención, el tamaño de partícula (d50) de dicha lactosa en partícula fina es preferiblemente 4-7 μm .

- 5 En una forma de realización preferida de la invención, el tamaño de partícula de dicha lactosa en partícula fina (d10) es 1-5 μm , preferiblemente 1-4 μm .

En una forma de realización preferida de la invención, el tamaño de partícula de dicha lactosa en partícula fina (d90) es 7-20 μm , preferiblemente 7-15 μm .

- 10 En una forma de realización preferida de la invención, el tamaño de partícula (d50) de dicho sorbitol en partícula gruesa es preferiblemente 50-75 μm .

- 15 En una forma de realización preferida de la invención, el tamaño de partícula de dicho sorbitol en partícula gruesa (d10) es preferiblemente 10-50 μm .

En una forma de realización preferida de la invención, el tamaño de partícula de dicho sorbitol en partícula gruesa (d90) es 120-300 μm , preferiblemente 75-250 μm .

- 20 Una forma de realización preferida de la invención comprende además lactosa en partículas gruesas de tamaño de partícula (d50) de 50-80 μm , preferiblemente 50-75 μm .

Una forma de realización preferida de la invención comprende además lactosa en partículas gruesas de tamaño de partícula (d10) de 10-50 μm .

- 25 Una forma de realización preferida de la invención comprende además lactosa en partículas gruesas de tamaño de partícula (d90) de 120-300 μm , preferiblemente 75-250 μm .

- 30 Una forma de realización preferida de la invención comprende además sorbitol en partículas finas de tamaño de partícula (d50) de 4-7 μm .

Una forma de realización preferida de la invención comprende además sorbitol en partículas finas (d10) que tiene un tamaño de partícula de 1-5 μm , preferiblemente 1-4 μm .

- 35 Una forma de realización preferida de la invención comprende además sorbitol en partículas finas (d90) que tiene un tamaño de partícula de 10-20 μm , preferiblemente 7-10 μm .

En una forma de realización preferida de la invención, dicha cantidad de lactosa está preferiblemente en el intervalo del 1-15%, más preferiblemente del 1-10% en peso.

- 40 En una forma de realización preferida de la invención, dicha cantidad de sorbitol está preferiblemente en el intervalo del 85-99%, más preferiblemente del 90-99% en peso de la composición.

En otra forma de realización preferida de la invención, dicho antagonista de receptor muscarínico se selecciona del grupo que consiste en al menos uno o una mezcla de tiotropio, glicopirronio, aclidinio, darotropio e ipratropio.

- 45 En otra forma de realización de invención, dicho antagonista de receptor muscarínico de retraso es tiotropio.

En otra forma de realización de invención, dicho antagonista de receptor muscarínico de retraso es glicopirronio.

- 50 En otra forma de realización de invención, dicho antagonista de receptor muscarínico de retraso es aclidinio.

En otra forma de realización de invención, dicho antagonista de receptor muscarínico de retraso es oxitropio.

- 55 En otra forma de realización de invención, dicho antagonista de receptor muscarínico de retraso es ipratropio.

En otra forma de realización de invención, dicho antagonista de receptor muscarínico de retraso es darotropio.

- 60 Otra forma de realización preferida de la invención comprende además uno o una combinación de dos o más seleccionados de corticoesteroide y agonista β 2-adrenérgico.

En una forma de realización preferida de la invención, dicho corticoesteroide se selecciona del grupo que consiste en al menos uno o una mezcla de ciclesonida, budesonida, fluticasona, aldosterona, beclometasona, betametasona, cloprednol, cortisona, cortivasol, desoxicortona, desonida, desoximetasona, dexametasona, difluocortolona, fluclorolona, flumetasona, flunisolida, fluocinolona, fluocinonida, fluocortisona, fluorocortolona, fluorometolona,

- 65

flurandrenolona, halcinonida, hidrocortisona, icometasona, meprednisona, metilprednisolona, mometasona, parametasona, prednisolona, prednisona, tixocortol, triamcinolona, o es una combinación de los mismos.

En una forma de realización preferida de la invención, dicho corticoesteroide es ciclesonida.

En otra forma de realización preferida de la invención, dicho corticoesteroide es budesonida.

En otra forma de realización preferida de la invención, dicho corticoesteroide es fluticasona.

En otra forma de realización preferida de la invención, dicho corticoesteroide es mometasona.

En una forma de realización preferida de la invención, dicho agonista beta-2 adrenérgico se selecciona del grupo que consiste en al menos uno o una mezcla de salmeterol, formoterol, arformoterol, salbutamol, indacaterol, terbutalina, metaproterenol, vilanterol, carmoterol, olodaterol, bambuterol, clenbuterol.

En otra forma de realización preferida de la invención, dicho agonista beta-2 adrenérgico es salmeterol.

En otra forma de realización preferida de la invención, dicho agonista beta-2 adrenérgico es formoterol.

En otra forma de realización preferida de la invención, dicho agonista beta-2 adrenérgico es arformoterol.

En otra forma de realización preferida de la invención, dicho agonista beta-2 adrenérgico es salbutamol.

En otra forma de realización preferida de la invención, dicho agonista beta-2 adrenérgico es bambuterol.

En otra forma de realización preferida de la invención, dicho agonista beta-2 adrenérgico es olodaterol.

En otra forma de realización preferida de la invención, dicho agonista beta-2 adrenérgico es vilanterol.

En otra forma de realización preferida de la invención, dicho agonista beta-2 adrenérgico indacaterol.

En otra forma de realización preferida de la invención, dicha composición comprende antagonista de receptor muscarínico y corticoesteroide

En otra forma de realización preferida de la invención, dicha composición comprende un agonista beta-2 adrenérgico y antagonista muscarínico.

En otra forma de realización preferida de la invención, dicha composición comprende corticoesteroide, β 2-adrenérgico y antagonista de receptor muscarínico.

Otra forma de realización preferida de la invención comprende además uno o una mezcla de excipientes de manitol, glucosa, glucosa anhidra, trehalosa, celobiosa.

En otra forma de realización preferida de la invención, dicha composición comprende una de las siguientes combinaciones terapéuticamente activas:

- i. Acilidinio y tiotropio
- ii. Acilidinio y glicopirronio
- iii. Acilidinio y darotropio
- iv. Acilidinio y oxitropio
- v. Acilidinio e ipratropio
- vi. Acilidinio y ciclesonida
- vii. Acilidinio y budesonida
- viii. Acilidinio y fluticasona
- ix. Acilidinio y mometasona
- x. Tiotropio y glicopirronio
- xi. Tiotropio y darotropio
- xii. Tiotropio y oxitropio
- xiii. Tiotropio e ipratropio
- xiv. Tiotropio y ciclesonida
- xv. Tiotropio y budesonida
- xvi. Tiotropio y fluticasona
- xvii. Tiotropio y mometasona
- xviii. Glicopirronio y tiotropio
- xix. Glicopirronio y glicopirronio
- xx. Glicopirronio y darotropio

- | | | |
|----|----------|-----------------------------|
| | xxi. | Glicopirronio y oxitropio |
| | xxii. | Glicopirronio e ipratropio |
| | xxiii. | Glicopirronio y ciclesonida |
| 5 | xxiv. | Glicopirronio y budesonida |
| | xxv. | Glicopirronio y fluticasona |
| | xxvi. | Glicopirronio y mometasona |
| | xxvii. | Oxitropio y tiotropio |
| | xxviii. | Oxitropio y darotropio |
| | xxix. | Oxitropio y aclidinio |
| 10 | xxx. | Oxitropio e ipratropio |
| | xxxi. | Oxitropio y ciclesonida |
| | xxxii. | Oxitropio y budesonida |
| | xxxiii. | Oxitropio y fluticasona |
| | xxxiv. | Oxitropio y mometasona |
| 15 | xxxv. | Darotropio y tiotropio |
| | xxxvi. | Darotropio y aclidinio |
| | xxxvii. | Darotropio y oxitropio |
| | xxxviii. | Darotropio e ipratropio |
| | xxxix. | Darotropio y ciclesonida |
| 20 | xl. | Darotropio y budesonida |
| | xli. | Darotropio y fluticasona |
| | xlii. | Darotropio y mometasona |

25 en donde los agentes terapéuticos anteriores pueden estar presentes como una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, o en forma enantioméricamente pura o como una mezcla racémica.

En otra forma de realización preferida de la invención, dicha composición comprende una de las siguientes composiciones terapéuticamente activas:

- | | | |
|----|---------|------------------------------|
| 30 | i. | Aclidinio y salmeterol |
| | ii. | Aclidinio y formoterol |
| | iii. | Aclidinio y arformoterol |
| | iv. | Aclidinio y salbutamol |
| | v. | Aclidinio e indacaterol |
| 35 | vi. | Aclidinio y vilanterol |
| | vii. | Aclidinio y carmoterol |
| | viii. | Aclidinio y olodaterol |
| | ix. | Aclidinio y bambuterol |
| 40 | x. | Tiotropio y salmeterol |
| | xi. | Tiotropio y formoterol |
| | xii. | Tiotropio y arformoterol |
| | xiii. | Tiotropio y salbutamol |
| | xiv. | Tiotropio e indacaterol |
| | xv. | Tiotropio y vilanterol |
| 45 | xvi. | Tiotropio y carmoterol |
| | xvii. | Tiotropio y olodaterol |
| | xviii. | Tiotropio y bambuterol |
| | xix. | Glicopirronio y salmeterol |
| | xx. | Glicopirronio y formoterol |
| 50 | xxi. | Glicopirronio y arformoterol |
| | xxii. | Glicopirronio y salbutamol |
| | xxiii. | Glicopirronio e indacaterol |
| | xxiv. | Glicopirronio y vilanterol |
| | xxv. | Glicopirronio y carmoterol |
| 55 | xxvi. | Glicopirronio y olodaterol |
| | xxvii. | Glicopirronio y bambuterol |
| | xxviii. | Oxitropio y salmeterol |
| | xxix. | Oxitropio y formoterol |
| | xxx. | Oxitropio y arformoterol |
| 60 | xxxi. | Oxitropio y salbutamol |
| | xxxii. | Oxitropio e indacaterol |
| | xxxiii. | Oxitropio y vilanterol |
| | xxxiv. | Oxitropio y carmoterol |
| | xxxv. | Oxitropio y olodaterol |
| 65 | xxxvi. | Oxitropio y bambuterol |
| | xxxvii. | Darotropio y salmeterol |

- xxxviii. Darotropio y formoterol
- xxxix. Darotropio y arformoterol
- xl. Darotropio y salbutamol
- xli. Darotropio e indacaterol
- xlii. Darotropio y vilanterol
- xliii. Darotropio y carmoterol
- xliv. Darotropio y olodaterol
- xlv. Darotropio y bambuterol

10 en donde los agentes terapéuticos anteriores pueden estar presentes como una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, o en forma enantioméricamente pura o como una mezcla racémica.

En otra forma de realización preferida de la invención, dicha composición comprende una de las siguientes composiciones terapéuticamente activas:

- i. Acclidinio, tiotropio y salmeterol
- ii. Acclidinio, tiotropio y formoterol
- iii. Acclidinio, tiotropio y arformoterol
- iv. Acclidinio, tiotropio e indacaterol
- v. Acclidinio, tiotropio y olodaterol
- vi. Acclidinio, tiotropio y vilanterol
- vii. Acclidinio, tiotropio y carmoterol
- viii. Acclidinio, tiotropio y bambuterol
- ix. Acclidinio, glicopirronio y salmeterol
- x. Acclidinio, glicopirronio y formoterol
- xi. Acclidinio, glicopirronio y arformoterol
- xii. Acclidinio, glicopirronio e indacaterol
- xiii. Acclidinio, glicopirronio y olodaterol
- xiv. Acclidinio, glicopirronio y vilanterol
- xv. Acclidinio, glicopirronio y carmoterol
- xvi. Acclidinio, glicopirronio y bambuterol
- xvii. Acclidinio, oxitropio y salmeterol
- xviii. Acclidinio, oxitropio y formoterol
- xix. Acclidinio, oxitropio y arformoterol
- xx. Acclidinio, oxitropio e indacaterol
- xxi. Acclidinio, oxitropio y olodaterol
- xxii. Acclidinio, oxitropio y vilanterol
- xxiii. Acclidinio, oxitropio y carmoterol
- xxiv. Acclidinio, oxitropio y bambuterol
- xxv. Glicopirronio, tiotropio y salmeterol
- xxvi. Glicopirronio, tiotropio y formoterol
- xxvii. Glicopirronio, tiotropio y arformoterol
- xxviii. Glicopirronio, tiotropio e indacaterol
- xxix. Glicopirronio, tiotropio y olodaterol
- xxx. Glicopirronio, tiotropio y vilanterol
- xxxi. Glicopirronio, tiotropio y carmoterol
- xxxii. Glicopirronio, tiotropio y bambuterol
- xxxiii. Glicopirronio, oxitropio y salmeterol
- xxxiv. Glicopirronio, oxitropio y formoterol
- xxxv. Glicopirronio, oxitropio y arformoterol
- xxxvi. Glicopirronio, oxitropio e indacaterol
- xxxvii. Glicopirronio, oxitropio y olodaterol
- xxxviii. Glicopirronio, oxitropio y vilanterol
- xxxix. Glicopirronio, oxitropio y carmoterol
- xl. Glicopirronio, oxitropio y bambuterol
- xli. Darotropio, tiotropio y salmeterol
- xlii. Darotropio, tiotropio y formoterol
- xliii. Darotropio, tiotropio y arformoterol
- xliv. Darotropio, tiotropio e indacaterol
- xlvi. Darotropio, tiotropio y olodaterol
- xlvi. Darotropio, tiotropio y vilanterol
- xlvi. Darotropio, tiotropio y carmoterol
- xlvi. Darotropio, tiotropio y bambuterol
- xlvi. Darotropio, glicopirronio y salmeterol
- li. Darotropio, glicopirronio y arformoterol

	lii.	Darotropio, glicopirronio e indacaterol
	liii.	Darotropio, glicopirronio y olodaterol
	liv.	Darotropio, glicopirronio y vilanterol
5	lv.	Darotropio, glicopirronio y carmoterol
	lvi.	Darotropio, glicopirronio y bambuterol
	lvii.	Darotropio, aclidinio y salmeterol
	lviii.	Darotropio, aclidinio y formoterol
	lix.	Darotropio, aclidinio y arformoterol
10	lx.	Darotropio, aclidinio e indacaterol
	lxi.	Darotropio, aclidinio y olodaterol
	lxii.	Darotropio, aclidinio y vilanterol
	lxiii.	Darotropio, aclidinio y carmoterol
	lxiv.	Darotropio, aclidinio y bambuterol
15	lxv.	Darotropio, oxitropio y salmeterol
	lxvi.	Darotropio, oxitropio y formoterol
	lxvii.	Darotropio, oxitropio y arformoterol
	lxviii.	Darotropio, oxitropio e indacaterol
	lxix.	Darotropio, oxitropio y olodaterol
20	lxx.	Darotropio, oxitropio y vilanterol
	lxxi.	Darotropio, oxitropio y carmoterol
	lxxii.	Darotropio, oxitropio y bambuterol
	lxxiii.	Indacaterol, tiotropio y salmeterol
	lxxiv.	Indacaterol, tiotropio y formoterol
25	lxxv.	Indacaterol, tiotropio y arformoterol
	lxxvi.	Indacaterol, tiotropio y olodaterol
	lxxvii.	Indacaterol, tiotropio y vilanterol
	lxxviii.	Indacaterol, tiotropio y carmoterol
	lxxix.	Indacaterol, tiotropio y bambuterol
30	lxxx.	Indacaterol, glicopirronio y salmeterol
	lxxx.i.	Indacaterol, glicopirronio y formoterol
	lxxx.ii.	Indacaterol, glicopirronio y arformoterol
	lxxx.iii.	Indacaterol, glicopirronio y olodaterol
	lxxx.iv.	Indacaterol, glicopirronio y vilanterol
35	lxxx.v.	Indacaterol, glicopirronio y carmoterol
	lxxx.vi.	Indacaterol, glicopirronio y bambuterol
	lxxx.vii.	Indacaterol, aclidinio y salmeterol
	lxxx.viii.	Indacaterol, aclidinio y formoterol
	lxxx.ix.	Indacaterol, aclidinio y arformoterol
40	xc.	Indacaterol, aclidinio y olodaterol
	xc.i.	Indacaterol, aclidinio y vilanterol
	xc.ii.	Indacaterol, aclidinio y carmoterol
	xc.iii.	Indacaterol, aclidinio y bambuterol
	xc.iv.	Indacaterol, oxitropio y salmeterol
45	xc.v.	Indacaterol, oxitropio y formoterol
	xc.vi.	Indacaterol, oxitropio y arformoterol
	xc.vii.	Indacaterol, oxitropio y olodaterol
	xc.viii.	Indacaterol, oxitropio y vilanterol
	xc.ix.	Indacaterol, oxitropio y carmoterol
50	c.	Indacaterol, oxitropio y bambuterol
	ci.	Vilanterol, tiotropio y salmeterol
	cii.	Vilanterol, tiotropio y formoterol
	ciii.	Vilanterol, tiotropio y arformoterol
	civ.	Vilanterol, tiotropio e indacaterol
55	cv.	Vilanterol, tiotropio y olodaterol
	cvi.	Vilanterol, tiotropio y carmoterol
	cvii.	Vilanterol, tiotropio y bambuterol
	cviii.	Vilanterol, glicopirronio y salmeterol
	cix.	Vilanterol, glicopirronio y formoterol
60	cx.	Vilanterol, glicopirronio y arformoterol
	cx.i.	Vilanterol, glicopirronio e indacaterol
	cx.ii.	Vilanterol, glicopirronio y olodaterol
	cx.iii.	Vilanterol, glicopirronio y carmoterol
	cx.iv.	Vilanterol, glicopirronio y bambuterol
65	cxv.	Vilanterol, aclidinio y salmeterol
	cxvi.	Vilanterol, aclidinio y formoterol
	cxvii.	Vilanterol, aclidinio y arformoterol

	cxviii.	Vilanterol, aclidinio e indacaterol
	cxix.	Vilanterol, aclidinio y olodaterol
	cxx.	Vilanterol, aclidinio y carmoterol
5	cxxi.	Vilanterol, aclidinio y bambuterol
	cxxii.	Vilanterol, oxitropio y salmeterol
	cxxiii.	Vilanterol, oxitropio y formoterol
	cxxiv.	Vilanterol, oxitropio y arformoterol
	cxxv.	Vilanterol, oxitropio e indacaterol
10	cxxvi.	Vilanterol, oxitropio y olodaterol
	cxxvii.	Vilanterol, oxitropio y carmoterol
	cxxviii.	Vilanterol, oxitropio y bambuterol
	cxxix.	Carmoterol, tiotropio y salmeterol
	cxx.	Carmoterol, tiotropio y formoterol
	cxxxi.	Carmoterol, tiotropio y arformoterol
15	cxxxii.	Carmoterol, tiotropio e indacaterol
	cxxxiii.	Carmoterol, tiotropio y olodaterol
	cxxxiv.	Carmoterol, tiotropio y vilanterol
	cxxxv.	Carmoterol, tiotropio y bambuterol
20	cxxxvi.	Carmoterol, glicopirronio y salmeterol
	cxxxvii.	Carmoterol, glicopirronio y formoterol
	cxxxviii.	Carmoterol, glicopirronio y arformoterol
	cxxxix.	Carmoterol, glicopirronio e indacaterol
	cxl.	Carmoterol, glicopirronio y olodaterol
25	cxli.	Carmoterol, glicopirronio y vilanterol
	cxlii.	Carmoterol, glicopirronio y bambuterol
	cxliii.	Carmoterol, aclidinio y salmeterol
	cxliv.	Carmoterol, aclidinio y formoterol
	cxlv.	Carmoterol, aclidinio y arformoterol
30	cxlvi.	Carmoterol, aclidinio e indacaterol
	cxlvii.	Carmoterol, aclidinio y olodaterol
	cxlviii.	Carmoterol, aclidinio y vilanterol
	cxlix.	Carmoterol, aclidinio y bambuterol
	cli.	Carmoterol, oxitropio y salmeterol
35	cli.	Carmoterol, oxitropio y formoterol
	clii.	Carmoterol, oxitropio y arformoterol
	cliii.	Carmoterol, oxitropio e indacaterol
	cliv.	Carmoterol, oxitropio y olodaterol
	clv.	Carmoterol, oxitropio y vilanterol
40	clvi.	Carmoterol, oxitropio y bambuterol
	clvii.	Olodaterol, tiotropio y salmeterol
	clviii.	Olodaterol, tiotropio y formoterol
	clix.	Olodaterol, tiotropio y arformoterol
	clx.	Olodaterol, tiotropio e indacaterol
45	clxi.	Olodaterol, tiotropio y vilanterol
	clxii.	Olodaterol, tiotropio y bambuterol
	clxiii.	Olodaterol, glicopirronio y salmeterol
	clxiv.	Olodaterol, glicopirronio y formoterol
	clxv.	Olodaterol, glicopirronio y arformoterol
50	clxvi.	Olodaterol, glicopirronio e indacaterol
	clxvii.	Olodaterol, glicopirronio y vilanterol
	clxviii.	Olodaterol, glicopirronio y bambuterol
	clxix.	Olodaterol, aclidinio y salmeterol
	clxx.	Olodaterol, aclidinio y formoterol
55	clxxi.	Olodaterol, aclidinio y arformoterol
	clxxii.	Olodaterol, aclidinio e indacaterol
	clxxiii.	Olodaterol, aclidinio y vilanterol
	clxxiv.	Olodaterol, aclidinio y bambuterol
	clxxv.	Olodaterol, oxitropio y salmeterol
60	clxxvi.	Olodaterol, oxitropio y formoterol
	clxxvii.	Olodaterol, oxitropio y arformoterol
	clxxviii.	Olodaterol, oxitropio e indacaterol
	clxxix.	Olodaterol, oxitropio y vilanterol
	clxxx.	Olodaterol, oxitropio y bambuterol

65 en donde los agentes terapéuticos anteriores pueden estar presentes como una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, o en forma enantioméricamente pura o como una mezcla racémica.

Dichas composiciones se usan para la prevención o tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma en mamíferos, especialmente en seres humanos.

- 5 En otra forma de realización preferida de la invención, dicha composición comprende un blíster que tiene una propiedad de barrera al aire y la humedad, lo que permite la aplicación simultánea, respectiva y sincrónica.

- 10 En otra forma de realización preferida de la invención, dicha composición comprende un dispositivo inhalador de polvo seco adecuado para la aplicación simultánea, respectiva y sincrónica en un blíster y que tiene al menos un mecanismo de bloqueo que asegura que el dispositivo se puede mantener bloqueado en ambas de las posiciones en la que está listo para la inhalación y su tapa está cerrada y que asegura que el dispositivo se reajusta automáticamente una vez que la tapa se cierra.

- 15 En otra forma de realización preferida de la invención, dicha composición comprende un dispositivo inhalador de polvo seco adecuado para la aplicación simultánea, respectiva y sincrónica en un blíster.

En otra forma de realización preferida de la invención, se administra una cantidad farmacéuticamente aceptable de dicha composición una vez al día.

- 20 En otra forma de realización preferida de la invención, se administra una cantidad farmacéuticamente aceptable de dicha composición dos veces al día.

Descripción detallada de la invención

25 Ejemplos - A

a)

Contenido	% en peso (p/p)
Antagonista de receptor muscarínico	0,1-12
Lactosa (partícula fina)	4,3-5,3
Sorbitol (partícula gruesa)	84-96

b)

Contenido	% en peso (p/p)
Antagonista de receptor muscarínico	0,1-12
Sorbitol (partícula fina)	4,3-5,3
Lactosa (partícula gruesa)	84-96

30

c)

Contenido	% en peso (p/p)
Antagonista de receptor muscarínico	0,1-12
Sorbitol + Lactosa (partícula fina)	4,3-5,3
Lactosa + Sorbitol (partícula gruesa)	84-96

Tabla 1

Contenido/ Cantidad % (p/p)	Acildinio		Glicopirronio		Darotropio		Tiotropio		Ipratropio		Oxitropio		Lactosa + Glucosa anhidra	
	5 mg	25 mg	5 mg	25 mg	5 mg	25 mg	5 mg	25 mg	5 mg	25 mg	5 mg	25 mg	5 mg	25 mg
Ej. 1.1	4	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	96,0	99,2
Ej. 1.2	8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	92,0	98,4
Ej. 1.3	-	-	2	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	98,0	99,6
Ej. 1.4	-	-	4	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	96,0	99,2
Ej. 1.5	-	-	-	-	0,4	0,08	-	-	-	-	-	-	99,6	99,92
Ej. 1.6	-	-	-	-	-	-	0,36	0,072	-	-	-	-	99,64	99,28
Ej. 1.7	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	0,1	-	-	99,5	99,9
Ej. 1.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	0,8	96	99,2

Ejemplos B

a)

Contenido	Cantidad % (p/p)
Antagonista de receptor muscarínico	
Agonista beta-2 adrenérgico	
Lactosa + sorbitol	

Tabla 2.1

Contenido/ Cantidad % (p/p) 5 mg	Acildinio		Glicopirronio		Dartropio	Tiotropio	Oxitropio	Ipratropio		Carmoterol	Olodaterol	Salmeterol	Formoterol		Arformoterol	Indacaterol	Olodaterol	Vilanterol	Lactosa + Sorbitol	
Ej. 2.1	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-	0,10 0,24	-	-	-	-	95,0	91,0
Ej. 2.2	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	95,9	91,76
Ej. 2.3	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3	-	-	-	95,7	91,7
Ej. 2.4	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,0	-	-	93,0	89,0
Ej. 2.5	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	95,9	91,9
Ej. 2.6	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	95,5	91,5
Ej. 2.7	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	95,96	91,92
Ej. 2.8	-	-	2,0	4,0	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-	-	-	-	-	-	97,0	95,0
Ej. 2.9	-	-	2,0	4,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,10 0,24	-	-	-	-	-	97,9	95,76
Ej. 2.10	-	-	2,0	4,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3	-	-	-	97,7	95,7
Ej. 2.11	-	-	2,0	4,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,0	-	-	95,0	93,0
Ej. 2.12	-	-	2,0	4,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	97,9	95,9
Ej. 2.13	-	-	2,0	4,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	97,5	95,5
Ej. 2.14	-	-	2,0	4,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	95,96	91,92
Ej. 2.15	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	1,0	-	-	-	-	-	-	-	98,6
Ej. 2.16	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	0,10 0,24	-	-	-	-	-	99,5	99,36
Ej. 2.17	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3	-	-	-	-	99,3
Ej. 2.18	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,0	-	-	-	96,6
Ej. 2.19	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	99,5
Ej. 2.20	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	99,1	-
Ej. 2.21	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99,56	99,52
Ej. 2.22	-	-	-	-	-	-	-	3,0	6,0	-	-	1,0	-	-	-	-	-	-	96,0	93,0
Ej. 2.23	-	-	-	-	-	-	-	3,0	6,0	-	-	-	0,10 0,24	-	-	-	-	-	96,9	96,76
Ej. 2.24	-	-	-	-	-	-	-	3,0	6,0	-	-	-	-	-	0,3	-	-	-	96,7	93,7
Ej. 2.25	-	-	-	-	-	-	-	3,0	6,0	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	96,9	93,9
Ej. 2.26	-	-	-	-	-	-	-	3,0	6,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	96,5	93,5
Ej. 2.27	-	-	-	-	-	-	-	3,0	6,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	96,96	96,92
Ej. 2.28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-	-	-	-	-	-	98,5	-
Ej. 2.29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,10 0,24	-	-	-	-	-	99,4	99,26
Ej. 2.30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3	-	-	-	99,2	-
Ej. 2.31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,0	-	-	96,5	-
Ej. 2.32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	99,4	-
Ej. 2.33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99,46	99,42

[illegible]

Tabla 2.2-a

Contenido/ Cantidad % (p/p) 25 mg	Tiotropio	Ipratropio	Oxitropio	Indacaterol	Vilanterol	Carmoterol	Olodaterol	Salmeterol	Formoterol	Arformoterol	Indacaterol	Olodaterol	Vilanterol	Carmoterol	Lactosa + Sorbitol
Ej. 2.1				-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-	99,0 98,2
Ej. 2.2				-	-	-	-	-	0,02 0,05	-	-	-	-	-	99,18 98,35
Ej. 2.3				-	-	-	-	-	-	0,06	-	-	-	-	99,14 98,34
Ej. 2.4				-	-	-	-	-	-	-	0,6	-	-	-	98,6 97,8
Ej. 2.5				-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	-	-	99,18 93,38
Ej. 2.6				-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	99,1 98,3
Ej. 2.7				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01 0,02	99,19 98,38
Ej. 2.8				-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-	99,4 99,0
Ej. 2.9				-	-	-	-	-	0,02 0,05	-	-	-	-	-	99,58 99,15
Ej. 2.10				-	-	-	-	-	-	0,06	-	-	-	-	99,54 99,32
Ej. 2.11				-	-	-	-	-	-	-	0,6	-	-	-	99,0 98,6
Ej. 2.12				-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	-	-	99,58 99,18
Ej. 2.13				-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	99,5 99,1
Ej. 2.14				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01 0,02	99,59 99,18
Ej. 2.15				-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-	99,72
Ej. 2.16				-	-	-	-	-	0,02 0,05	-	-	-	-	-	99,90 99,87
Ej. 2.17				-	-	-	-	-	-	0,06	-	-	-	-	99,86
Ej. 2.18				-	-	-	-	-	-	-	0,6	-	-	-	99,32
Ej. 2.19				-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	-	-	99,9
Ej. 2.20				-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	99,82
Ej. 2.21				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01 0,02	99,91 99,90
Ej. 2.22			0,6 1,2	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-	99,2 98,6
Ej. 2.23			0,6 1,2	-	-	-	-	-	0,02 0,05	-	-	-	-	-	99,38 98,75
Ej. 2.24			0,6 1,2	-	-	-	-	-	-	0,06	-	-	-	-	99,43 98,74
Ej. 2.25			0,6 1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	-	-	99,38 98,78
Ej. 2.26			0,6 1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	99,3 98,7
Ej. 2.27			0,6 1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01 0,02	99,39 98,78
Ej. 2.28			-	-	0,1	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-	99,7
Ej. 2.29			-	-	0,1	-	-	-	0,02 0,05	-	-	-	-	-	99,88 99,85
Ej. 2.30			-	-	0,1	-	-	-	-	0,06	-	-	-	-	99,84
Ej. 2.31			-	-	0,1	-	-	-	-	-	0,6	-	-	-	99,3
Ej. 2.32			-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	0,02	-	-	99,88
Ej. 2.33			-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01 0,02	99,98 99,88

[illegible]

Tabla 2-2 b

Contenido/ Cantidad % (p/p) 25 mg	Acildinio		Glicopirronio		Darotopio	Indacaterol		Vilanterol	Carmoterol		Olodaterol	Formoterol		Arformoterol	Indacaterol	Olodaterol	Vilanterol	Carmoterol		Lactosa + Sorbitol	
Ej. 2.1	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99,0	98,2
Ej. 2.2	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	0,05	-	-	-	-	-	-	99,18	98,35
Ej. 2.3	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,06	-	-	-	-	-	99,14	98,34
Ej. 2.4	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	-	-	-	-	98,6	97,8
Ej. 2.5	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	-	-	-	99,18	98,38
Ej. 2.6	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	99,1	98,3
Ej. 2.7	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01	0,02	99,19	98,38
Ej. 2.8	-	-	0,4	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99,4	99,0
Ej. 2.9	-	-	0,4	0,8	-	-	-	-	-	-	-	0,02	0,05	-	-	-	-	-	-	99,58	99,15
Ej. 2.10	-	-	0,4	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,06	-	-	-	-	-	99,54	99,32
Ej. 2.11	-	-	0,4	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	-	-	-	-	99,0	98,6
Ej. 2.12	-	-	0,4	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	-	-	-	99,58	99,18
Ej. 2.13	-	-	0,4	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	99,5	99,1
Ej. 2.14	-	-	0,4	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01	0,02	99,59	99,18
Ej. 2.15	-	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99,72
Ej. 2.16	-	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	0,02	0,05	-	-	-	-	-	-	99,90	99,97
Ej. 2.17	-	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	0,06	-	-	-	-	-	-	99,86
Ej. 2.18	-	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	-	-	-	-	-	99,32
Ej. 2.19	-	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	-	-	-	-	99,9
Ej. 2.20	-	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	99,82
Ej. 2.21	-	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01	0,02	99,91	99,90
Ej. 2.22	-	-	-	-	-	0,6	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99,2	98,6
Ej. 2.23	-	-	-	-	-	0,6	1,2	-	-	-	-	0,02	0,05	-	-	-	-	-	-	99,38	98,75
Ej. 2.24	-	-	-	-	-	0,6	1,2	-	-	-	-	-	-	0,06	-	-	-	-	-	99,43	98,74
Ej. 2.25	-	-	-	-	-	0,6	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	-	-	-	99,38	98,78
Ej. 2.26	-	-	-	-	-	0,6	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	99,3	98,7
Ej. 2.27	-	-	-	-	-	0,6	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01	0,02	99,39	98,78
Ej. 2.28	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99,7
Ej. 2.29	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	0,02	0,05	-	-	-	-	-	-	99,88	99,85
Ej. 2.30	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	0,06	-	-	-	-	-	-	99,84
Ej. 2.31	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	0,6	-	-	-	-	-	99,3
Ej. 2.32	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	-	0,02	-	-	-	-	99,88
Ej. 2.33	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01	0,02	99,89	99,88
Ej. 2.34	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01	0,02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99,79	99,78

[illegible]

Ejemplos C

a)

Contenido	cantidad % (p/p)
Antagonista de receptor muscarínico	
Agonista beta-2 adrenérgico	
Lactosa + sorbitol	

Tabla 3.1

Contenido/ Cantidad % (p/p) 5 mg	Acildinio		Glicopirronio	Darotropio	Indacaterol	Vilanterol	Carmoterol	Olodaterol	Tiotropio	Glicopirronio	Ipratropio	Acildinio	Lactosa + Glucosa anhidra
Ej. 3.1	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	0,1 0,36	-	-	-	95,9 91,64
Ej. 3.2	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	2,0 4,0	-	-	94,0 88,0
Ej. 3.3	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	95,2 91,2
Ej. 3.4	-	-	2,0 4,0	-	-	-	-	-	0,1 0,36	-	-	-	97,9 95,64
Ej. 3.5	-	-	2,0 4,0	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	93,2 95,2
Ej. 3.6	-	-	2,0 4,0	-	-	-	-	-	-	-	-	4,0 8,0	94,0 88,0
Ej. 3.7	-	-	-	0,4	-	-	-	-	0,1 0,36	-	-	-	99,5 99,24
Ej. 3.8	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	2,0 4,0	-	-	97,6 95,6
Ej. 3.9	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	0,8	-	98,8
Ej. 3.10	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	95,6 91,6
Ej. 3.11	-	-	-	-	3,0 6,0	-	-	-	0,1 0,36	-	-	-	96,9 93,64
Ej. 3.12	-	-	-	-	3,0 6,0	-	-	-	-	2,0 4,0	-	-	95,0 90,0
Ej. 3.13	-	-	-	-	3,0 6,0	-	-	-	-	-	0,8	-	96,2 93,2
Ej. 3.14	-	-	-	-	3,0 6,0	-	-	-	-	-	-	4,0 8,0	93,0 86,0
Ej. 3.15	-	-	-	-	-	0,5	-	-	0,1 0,36	-	-	-	99,4 99,14
Ej. 3.16	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	-	-	-	97,5 95,5
Ej. 3.17	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	2,0 4,0	-	-	98,7
Ej. 3.18	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	-	0,8	-	95,5 91,5
Ej. 3.19	-	-	-	-	-	-	0,04 0,08	-	0,1 0,36	-	-	-	99,86 99,56
Ej. 3.20	-	-	-	-	-	-	0,04 0,08	-	-	2,0 4,0	-	-	97,96 95,92
Ej. 3.21	-	-	-	-	-	-	0,04 0,08	-	-	-	0,8	-	99,16 99,12
Ej. 3.22	-	-	-	-	-	-	0,04 0,08	-	-	-	-	4,0 8,0	95,96 91,96
Ej. 3.23	-	-	-	-	-	-	-	0,1 0,2	0,1 0,36	-	-	-	99,8 99,44
Ej. 3.24	-	-	-	-	-	-	-	0,1 0,2	-	2,0 -	-	-	97,9 95,8
Ej. 3.25	-	-	-	-	-	-	-	0,1 0,2	-	-	0,8	-	99,1 99,0
Ej. 3.26	-	-	-	-	-	-	-	0,1 0,2	-	-	-	4,0 8,0	95,9 91,8

Tabla 3.2

Contenido/ Cantidad % (p/p) 25 mg	Acildinio		Glicopirronio		Darotropio	Indacaterol	Vilanterol	Carmoterol	Olodaterol		Tiotropio		Glicopirronio	Ipratropio	Acildinio	Lactosa + anhidra	
Ej. 3.1	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	0,072	0,02	-	-	-	99,13	98,38
Ej. 3.2	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,8	-	98,8	97,6
Ej. 3.3	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,16	-	99,04	98,24
Ej. 3.4	-	-	0,4	0,8	-	-	-	-	-	-	0,072	0,02	-	-	-	99,53	99,18
Ej. 3.5	-	-	0,4	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,16	-	99,44	99,02
Ej. 3.6	-	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	0,072	0,02	-	-	-	99,85	99,90
Ej. 3.7	-	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,8	-	99,52	99,12
Ej. 3.8	-	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	0,16	-	99,76	-
Ej. 3.9	-	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	1,6	99,12
Ej. 3.10	-	-	-	-	-	0,6	1,2	-	-	-	0,072	0,02	-	-	-	99,33	98,78
Ej. 3.11	-	-	-	-	-	0,6	1,2	-	-	-	-	-	0,4	0,8	-	99,0	98,0
Ej. 3.12	-	-	-	-	-	0,6	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	99,24	98,64
Ej. 3.13	-	-	-	-	-	0,6	1,2	-	-	-	-	-	-	-	0,8	1,6	98,6
Ej. 3.14	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	0,072	0,02	-	-	-	99,83	99,88
Ej. 3.15	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	0,4	0,8	-	99,5	99,1
Ej. 3.16	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	-	99,74	-
Ej. 3.17	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	0,16	-	-
Ej. 3.18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,072	0,02	-	-	0,8	1,6	99,1
Ej. 3.19	-	-	-	-	-	-	-	0,01	0,02	-	-	-	-	-	-	99,92	99,96
Ej. 3.20	-	-	-	-	-	-	-	0,01	0,02	-	-	-	0,4	0,8	-	99,59	99,18
Ej. 3.21	-	-	-	-	-	-	-	0,01	0,02	-	-	-	-	0,16	-	99,83	99,82
Ej. 3.22	-	-	-	-	-	-	-	0,01	0,02	-	-	-	-	-	0,8	1,6	99,19
Ej. 3.23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	0,04	0,02	-	-	-	99,91	99,94
Ej. 3.24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	0,04	-	0,4	0,8	-	99,58	99,16
Ej. 3.25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	0,04	-	-	-	0,16	99,82	99,80
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	0,04	-	-	-	0,8	1,6	99,18
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	0,04	-	-	-	-	99,18	98,36

Ejemplos D

a)

Contenido	Cantidad % (p/p)
Antagonista de receptor muscarínico	
Agonista beta-2 adrenérgico	
Lactosa + sorbitol	

5

Tabla 4.1

Contenido/ Cantidad % (p/p) 5 mg	Acildinio		Glicopirronio	Dartotropio	Indacaterol	Vilanterol	Carmoterol	Olodaterol	Salbutamol	Levosalbutamol	Terbutalina 200 mcg	Pirbuterol 200 mcg	Bitolterol 370 mcg	Metaproterenol 650 mcg	Lactosa + glucosa anhidra	
	4,0	8,0													94,0	90,0
Ej. 4.1	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	2,0	-	-	-	-	-	95,0	91,0
Ej. 4.2	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-	-	-	-	92,0	88,0
Ej. 4.3	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	4,0	-	-	-	92,0	86,0
Ej. 4.4	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,0	-	-	88,6	84,6
Ej. 4.5	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,4	-	83,0	79,0
Ej. 4.6	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13,0	96,0	94,0
Ej. 4.7	-	-	2,0	4,0	-	-	-	-	2,0	-	-	-	-	-	97,0	95,0
Ej. 4.8	-	-	2,0	4,0	-	-	-	-	-	1,0	-	-	-	-	94,0	92,0
Ej. 4.9	-	-	2,0	4,0	-	-	-	-	-	-	4,0	-	-	-	94,0	92,0
Ej. 4.10	-	-	2,0	4,0	-	-	-	-	-	-	-	4,0	-	-	90,6	88,6
Ej. 4.11	-	-	2,0	4,0	-	-	-	-	-	-	-	-	7,4	-	85,0	83,0
Ej. 4.12	-	-	2,0	4,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13,0	97,6	98,6
Ej. 4.13	-	-	-	0,4	-	-	-	-	2,0	-	-	-	-	-	95,6	95,6
Ej. 4.14	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	1,0	4,0	-	-	-	93,0	90,0
Ej. 4.15	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	93,0	90,0
Ej. 4.16	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	4,0	-	-	89,6	86,6
Ej. 4.17	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	7,4	-	84,0	81,0
Ej. 4.18	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13,0	97,5	98,5
Ej. 4.19	-	-	-	-	3,0	6,0	-	-	2,0	-	-	-	-	-	95,5	95,5
Ej. 4.20	-	-	-	-	3,0	6,0	-	-	-	1,0	-	-	-	-	92,1	86,5
Ej. 4.21	-	-	-	-	3,0	6,0	-	-	-	-	4,0	-	-	-	97,96	97,92
Ej. 4.22	-	-	-	-	3,0	6,0	-	-	-	-	-	4,0	-	-	97,96	97,92
Ej. 4.23	-	-	-	-	3,0	6,0	-	-	-	-	-	-	7,4	-	97,96	97,92
Ej. 4.24	-	-	-	-	3,0	6,0	-	-	-	-	-	-	-	13,0	97,96	97,92
Ej. 4.25	-	-	-	-	-	0,5	-	-	2,0	-	-	-	-	-	97,96	97,92
Ej. 4.26	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	1,0	-	-	-	-	97,96	97,92
Ej. 4.27	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	-	4,0	-	-	-	97,96	97,92
Ej. 4.28	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	-	-	4,0	-	-	97,96	97,92
Ej. 4.29	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	-	-	-	7,4	-	97,96	97,92
Ej. 4.30 (% p/p)	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	-	-	-	-	13,0	97,96	97,92
Ej. 4.31 (% p/p)	-	-	-	-	-	-	0,04	0,08	2,0	-	-	-	-	-	97,96	97,92

Ej. 4.32 (% p/p)	-	-	-	-	-	-	-	0,08	0,04	-	-	1,0	-	-	-	-	98,96	98,92
Ej. 4.33 (% p/p)	-	-	-	-	-	-	-	0,08	0,04	-	-	4,0	-	-	-	-	95,96	95,92
Ej. 4.34 (% p/p)	-	-	-	-	-	-	-	0,08	0,04	-	-	-	-	4,0	-	-	95,96	95,92
Ej. 4.35 (% p/p)	-	-	-	-	-	-	-	0,08	0,04	-	-	-	-	-	7,4	-	92,56	92,52
Ej. 4.36 (% p/p)	-	-	-	-	-	-	-	0,08	0,04	-	-	-	-	-	-	13,0	86,96	86,92
Ej. 4.37 (% p/p)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,2	2,0	-	-	-	-	97,9	97,8
Ej. 4.38 (% p/p)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,2	-	1,0	-	-	-	98,9	98,8
Ej. 4.39 (% p/p)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,2	-	-	-	-	-	95,9	95,8
Ej. 4.40 (% p/p)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,2	-	-	-	-	-	95,9	95,8
Ej. 4.41 (% p/p)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,2	-	-	-	-	7,4	92,5	92,4
Ej. 4.42 (% p/p)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,2	-	-	-	-	-	86,9	86,8

Tabla 4.2

Contenido/ Cantidad % (p/p) 25 mg	Acildinio		Glicopirronio	Darotropio	Indacaterol	Vilanterol	Carmoterol	Olodaterol	Salbutamol	Levosalbutamol	Terbutalina 200 mcg	Pirbuterol 200 mcg	Bitolterol 370 mcg	Metaproterenol 650 mcg	Lactosa + glucosa anhidra
Ej. 4.1	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	98,8 98,0
Ej. 4.2	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	99,0 98,2
Ej. 4.3	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	98,4 97,6
Ej. 4.4	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	98,4 97,6
Ej. 4.5	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5	-	97,7 96,9
Ej. 4.6	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,6	96,6 95,8
Ej. 4.7	-	-	0,4 0,8	-	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	99,2 98,8
Ej. 4.8	-	-	0,4 0,8	-	-	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	99,4 99,0
Ej. 4.9	-	-	0,4 0,8	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	98,8 98,4
Ej. 4.10	-	-	0,4 0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	98,8 98,4
Ej. 4.11	-	-	0,4 0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5	-	98,1 97,7
Ej. 4.12	-	-	0,4 0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,6	97,0 96,6
Ej. 4.13	-	-	-	0,08	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	99,52
Ej. 4.14	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	99,72
Ej. 4.15	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	99,12
Ej. 4.16	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	99,12
Ej. 4.17	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5	-	98,42
Ej. 4.18	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,6	97,32
Ej. 4.19	-	-	-	-	0,6 1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99,0 98,4
Ej. 4.20	-	-	-	-	0,6 1,2	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	99,2 98,6
Ej. 4.21	-	-	-	-	0,6 1,2	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	98,6 98,0
Ej. 4.22	-	-	-	-	0,6 1,2	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	98,6 98,0
Ej. 4.23	-	-	-	-	0,6 1,2	-	-	-	-	-	-	-	1,5	-	97,9 97,3
Ej. 4.24	-	-	-	-	0,6 1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	2,6	96,8 96,2
Ej. 4.25	-	-	-	-	-	0,1	-	-	0,4	-	-	-	-	-	99,5
Ej. 4.26	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	0,2	-	-	-	-	99,7
Ej. 4.27	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	0,8	-	-	-	99,1
Ej. 4.28	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	0,8	-	-	99,1
Ej. 4.29	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	1,5	-	98,4
Ej. 4.30	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	-	2,6	97,3
Ej. 4.31	-	-	-	-	-	-	0,01 0,02	-	0,4	-	-	-	-	-	99,59 99,58
Ej. 4.32	-	-	-	-	-	-	0,01 0,02	-	-	0,2	-	-	-	-	99,79 99,78
Ej. 4.33	-	-	-	-	-	-	0,01 0,02	-	-	-	0,8	-	-	-	99,19 99,18

[illegible]

Ejemplos E

a)

Contenido	Cantidad % (p/p)
Antagonista de receptor muscarínico	
Agonista beta-2 adrenérgico	
Corticoesteroide	
Lactosa + sorbitol	

5

Tabla 6.1

Contenido/ Cantidad % (p/p) 5 mg	Acildinio		Glicopirronio	Darotropio	Indacaterol	Vilanterol	Carmoterol	Olodaterol	Fluticasona	Ciclesonida	Budesonida	Mometasona		Beclometasona	Lactosa + Glucosa anhidra	
Ej. 5.1	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	2,0	10,0	-	-	-	-	94,0	82,0
Ej. 5.2	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	4,0	-	-	-	-	-	88,0
Ej. 5.3	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	4,0	8,0	-	-	92,0	84,0
Ej. 5.4	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0	4,0	-	94,0	88,0
Ej. 5.5	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0	8,0	84,0
Ej. 5.9	-	-	2,0	4,0	-	-	-	-	2,0	10,0	-	-	-	-	96,0	86,0
Ej. 5.10	-	-	2,0	4,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	94,0	92,0
Ej. 5.11	-	-	2,0	4,0	-	-	-	-	-	4,0	-	-	-	-	94,0	88,0
Ej. 5.12	-	-	2,0	4,0	-	-	-	-	-	-	4,0	8,0	-	-	96,0	92,0
Ej. 5.13	-	-	2,0	4,0	-	-	-	-	-	-	-	2,0	4,0	-	96,0	92,0
Ej. 5.17	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	10,0	-	-	-	2,0	8,0	88,0
Ej. 5.18	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	97,6	89,6
Ej. 5.19	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	4,0	-	-	-	-	95,6
Ej. 5.20	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	2,0	4,0	-	-	91,6
Ej. 5.21	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0	8,0	91,6
Ej. 5.25	-	-	-	-	3,0	6,0	-	-	2,0	10,0	-	-	-	-	95,0	84,0
Ej. 5.26	-	-	-	-	3,0	6,0	-	-	-	-	-	-	-	-	93,0	90,0
Ej. 5.27	-	-	-	-	3,0	6,0	-	-	-	4,0	-	-	-	-	93,0	96,0
Ej. 5.28	-	-	-	-	3,0	6,0	-	-	-	-	4,0	8,0	-	-	95,0	90,0
Ej. 5.29	-	-	-	-	3,0	6,0	-	-	-	-	-	2,0	4,0	-	95,0	86,0
Ej. 5.33	-	-	-	-	-	0,5	-	-	2,0	10,0	-	-	-	-	97,5	89,5
Ej. 5.34	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	4,0	-	-	-	-	-	95,5
Ej. 5.35	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	-	4,0	8,0	-	-	95,5	91,5
Ej. 5.36	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	-	-	2,0	4,0	-	97,5	95,5
Ej. 5.37	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	-	-	-	-	2,0	8,0	91,5
Ej. 5.41	-	-	-	-	-	-	0,04	0,08	2,0	10,0	-	-	-	-	97,96	89,92
Ej. 5.42	-	-	-	-	-	-	0,04	0,08	-	-	-	-	-	-	-	95,96
Ej. 5.43	-	-	-	-	-	-	0,04	0,08	-	4,0	-	-	-	-	95,96	91,96
Ej. 5.44	-	-	-	-	-	-	0,04	0,08	-	-	4,0	8,0	-	-	97,96	95,96
Ej. 5.45	-	-	-	-	-	-	0,04	0,08	-	-	-	2,0	4,0	-	97,96	91,97
Ej. 5.49	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,2	2,0	10,0	-	-	2,0	8,0	89,8
Ej. 5.50	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,2	-	-	-	-	-	-	95,9
Ej. 5.51	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,2	-	-	4,0	8,0	-	-	91,8

Ej. 5.52	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,2	-	-	-	-	2,0	4,0	-	-	97,9	95,8	
Ej. 5.53	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,2	-	-	-	-	-	-	-	2,0	8,0	97,9	91,8

Tabla 6.2

Contenido/ Cantidad % (p/p) 25 mg	Acildinio		Glicopirronio	Darotropio	Indacaterol	Vilanterol	Carmoterol	Olodaterol	Fluticasona		Ciclesonida	Budesonida	Mometasona	Beclometasona		Lactosa + Glucosa anhidra
Ej. 5.1	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	0,4	2,0	-	-	-	-	98,8	96,4
Ej. 5.2	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	97,6
Ej. 5.3	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	1,6	-	98,4	96,8
Ej. 5.4	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,8	-	98,8
Ej. 5.5	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	99,88
Ej. 5.9	-	-	0,4	0,8	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	99,2	97,2
Ej. 5.10	-	-	0,4	0,8	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	98,8	98,4
Ej. 5.11	-	-	0,4	0,8	-	-	-	-	-	-	-	0,8	1,6	-	98,2	97,6
Ej. 5.12	-	-	0,4	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,8	-	99,2
Ej. 5.13	-	-	0,4	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	99,2
Ej. 5.17	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	2,0	-	-	-	-	99,52	97,92
Ej. 5.18	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	99,12
Ej. 5.19	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	0,8	1,6	-	99,12	98,32
Ej. 5.20	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,8	-	99,52
Ej. 5.21	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	99,52
Ej. 5.25	-	-	-	-	0,6	1,2	-	-	0,4	2,0	-	-	-	-	99,0	96,8
Ej. 5.26	-	-	-	-	0,6	1,2	-	-	-	-	0,8	-	-	-	98,6	98,0
Ej. 5.27	-	-	-	-	0,6	1,2	-	-	-	-	-	0,8	1,6	-	98,6	97,2
Ej. 5.28	-	-	-	-	0,6	1,2	-	-	-	-	-	-	0,4	0,8	-	99,0
Ej. 5.29	-	-	-	-	0,6	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	99,0
Ej. 5.33	-	-	-	-	-	0,1	-	-	0,4	2,0	-	-	-	-	99,5	97,9
Ej. 5.34	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	99,1
Ej. 5.35	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	0,8	1,6	-	99,1	98,3
Ej. 5.36	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	0,4	0,8	-	99,5
Ej. 5.37	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	99,5
Ej. 5.41	-	-	-	-	-	-	0,01	0,02	-	0,4	2,0	-	-	-	99,59	97,98
Ej. 5.42	-	-	-	-	-	-	0,01	0,02	-	-	-	0,8	-	-	99,19	99,18
Ej. 5.43	-	-	-	-	-	-	0,01	0,02	-	-	-	-	0,8	1,6	-	99,19
Ej. 5.44	-	-	-	-	-	-	0,01	0,02	-	-	-	-	-	0,4	0,8	99,59
Ej. 5.45	-	-	-	-	-	-	0,01	0,02	-	-	-	-	-	-	0,4	99,59

[illegible]

Ejemplo F

Contenido	Cantidad % (p/p)
Antagonista de receptor muscarínico	
Corticoesteroide	
Lactosa + sorbitol	

Tabla 7.1

Contenido/ Cantidad % (p/p) 5 mg	Acildinio		Glicopirronio		Darotropio	Tiotropio	Ipratropio	Oxitropio	Fluticasona	Ciclesonida	Budesonida	Mometasona	Beclometasona	Lactosa + Sorbitol
Ej. 5.1	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	2,0 10,0	-	-	-	-	94,0 82,0
Ej. 5.2	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	4,0	-	-	-	- 88,0
Ej. 5.3	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	4,0 8,0	-	-	92,0 84,0
Ej. 5.4	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0 4,0	-	94,0 88,0
Ej. 5.5	4,0	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0 8,0	94,0 84,0
Ej. 5.9	-	-	2,0 4,0	-	-	-	-	-	2,0 10,0	-	-	-	-	96,0 86,0
Ej. 5.10	-	-	2,0 4,0	-	-	-	-	-	-	4,0	-	-	-	94,0 92,0
Ej. 5.11	-	-	2,0 4,0	-	-	-	-	-	-	-	4,0 8,0	-	-	94,0 88,0
Ej. 5.12	-	-	2,0 4,0	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0 4,0	-	96,0 92,0
Ej. 5.13	-	-	2,0 4,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0 8,0	96,0 88,0
Ej. 5.17	-	-	-	-	0,4	-	-	-	- 10,0	-	-	-	-	97,6 89,6
Ej. 5.18	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	4,0	-	-	-	- 95,6
Ej. 5.19	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	4,0 8,0	-	-	95,6 91,6
Ej. 5.20	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	2,0 4,0	-	97,6 95,6
Ej. 5.21	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	2,0 8,0	97,6 91,6
Ej. 5.25	-	-	-	-	-	0,36	-	-	2,0 10,0	-	-	-	-	97,64 89,64
Ej. 5.26	-	-	-	-	-	0,36	-	-	-	4,0	-	-	-	- 95,64
Ej. 5.27	-	-	-	-	-	0,36	-	-	-	-	4,0 8,0	-	-	95,64 91,64
Ej. 5.28	-	-	-	-	-	0,36	-	-	-	-	-	2,0 4,0	-	97,64 95,64
Ej. 5.29	-	-	-	-	-	0,36	-	-	-	-	-	-	2,0 8,0	97,64 91,64
Ej. 5.33	-	-	-	-	-	-	3 6	-	2,0 10,0	-	-	-	-	97,5 89,5
Ej. 5.34	-	-	-	-	-	-	3 6	-	-	4,0	-	-	-	93 90
Ej. 5.35	-	-	-	-	-	-	3 6	-	-	-	4,0 8,0	-	-	93 86
Ej. 5.36	-	-	-	-	-	-	3 6	-	-	-	-	2,0 4,0	-	95 90
Ej. 5.37	-	-	-	-	-	-	3 6	-	-	-	-	-	2,0 8,0	95 86
Ej. 5.41	-	-	-	-	-	-	-	4	2,0 10,0	-	-	-	-	94 86
Ej. 5.42	-	-	-	-	-	-	-	4	-	4,0	-	-	-	- 92
Ej. 5.43	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	4,0 8,0	-	-	92 88
Ej. 5.44	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	2,0 4,0	-	94 92
Ej. 5.45	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	2,0 8,0	96 88
Ej. 5.49	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0 10,0	-	-	-	-	97,9 89,8
Ej. 5.50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,0	-	-	-	95,9 95,8
Ej. 5.51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,0 8,0	-	-	95,9 91,8

Ej. 5.52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0	4,0	-	-	97,9	95,8
Ej. 5.53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	97,9	91,8

Tabla 7.2

Contenido/ Cantidad % (p/p) 25 mg	Acildinio		Glicopirronio		Dartropio		Tiotropio		Ipratropio		Oxitropio		Fluticasona		Ciclesonida		Budesonida		Mometasona		Beclometasona		Lactosa + Sorbitol	
Ej. 5.1	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	2,0	-	-	-	-	-	-	-	-	98,8	96,4
Ej. 5.2	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	97,6
Ej. 5.3	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	1,6	-	-	-	-	98,4	96,8
Ej. 5.4	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,8	-	-	98,8	97,6
Ej. 5.5	0,8	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	1,6	99,88	-
Ej. 5.9	-	-	0,4	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99,2	97,2
Ej. 5.10	-	-	0,4	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	-	-	-	98,8	98,4
Ej. 5.11	-	-	0,4	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	1,6	-	-	-	-	98,2	97,6
Ej. 5.12	-	-	0,4	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,8	-	-	99,2	97,6
Ej. 5.13	-	-	0,4	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	1,6	99,2	97,6
Ej. 5.17	-	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0	-	-	-	-	-	-	-	-	99,52	97,92
Ej. 5.18	-	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	-	-	-	99,12	-
Ej. 5.19	-	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	1,6	-	-	-	-	99,12	98,32
Ej. 5.20	-	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,8	-	-	99,52	99,12
Ej. 5.21	-	-	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	1,6	99,52	98,32
Ej. 5.25	-	-	-	-	-	-	0,072	-	-	-	-	-	0,4	2,0	-	-	-	-	-	-	-	-	99,0	96,8
Ej. 5.26	-	-	-	-	-	-	0,072	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	-	-	-	98,6	98,0
Ej. 5.27	-	-	-	-	-	-	0,072	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	1,6	-	-	-	-	98,6	97,2
Ej. 5.28	-	-	-	-	-	-	0,072	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,8	-	-	99,0	98,0
Ej. 5.29	-	-	-	-	-	-	0,072	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	1,6	99,0	97,2
Ej. 5.33	-	-	-	-	-	-	-	3	6	-	-	-	0,4	2,0	-	-	-	-	-	-	-	-	96,6	92
Ej. 5.34	-	-	-	-	-	-	-	3	6	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	-	-	-	96,2	93,2
Ej. 5.35	-	-	-	-	-	-	-	3	6	-	-	-	-	-	-	-	0,8	1,6	-	-	-	-	96,2	92,4
Ej. 5.36	-	-	-	-	-	-	-	3	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,8	-	-	96,6	93,2
Ej. 5.37	-	-	-	-	-	-	-	3	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	1,6	96,6	92,4
Ej. 5.41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	0,4	2,0	-	-	-	-	-	-	-	-	98,8	97,2
Ej. 5.42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	98,4
Ej. 5.43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	-	0,8	1,6	-	-	-	-	98,4	97,6
Ej. 5.44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,8	-	-	98,8	98,4
Ej. 5.45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	1,6	98,2	97,6
Ej. 5.49	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	2,0	-	-	-	-	-	-	-	-	99,58	97,96

Ej. 5.50	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ej. 5.51	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ej. 5.52	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ej. 5.53	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Ejemplo G

Contenido	% en peso (p/p)
Antagonista de receptor muscarínico	
Corticoesteroide	
Lactosa	
Sorbitol	

1 -

5

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Lactosa	1,2391	4,9564	0,2391	4,782
Sorbitol	23,5429	94,1716	4,5429	90,858
TOTAL	25		5	

2 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Sorbitol	1,2391	4,9564	0,2391	4,782
Lactosa	23,5429	94,1716	4,5429	90,858
TOTAL	25		5	

10

3 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Lactosa	1,2291	4,9164	0,2291	4,582
Sorbitol	23,3529	93,4116	4,3529	87,058
TOTAL	25		5	

4 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Sorbitol	1,2291	4,9164	0,2291	4,582
Lactosa	23,3529	93,4116	4,3529	87,058
TOTAL	25		5	

15

5 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2

Lactosa	1,2441	4,9764	0,2441	4,882
Sorbitol	23,6379	94,5516	4,6379	92,758
TOTAL	25		5	

6 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Sorbitol	1,2441	4,9764	0,2441	4,882
Lactosa	23,6379	94,5516	4,6379	92,758
TOTAL	25		5	

5 7 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Lactosa	1,2366	4,9464	0,2366	4,732
Sorbitol	23,4954	93,9816	4,4954	89,908
TOTAL	25		5	

8 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Sorbitol	1,2366	4,9464	0,2366	4,732
Lactosa	23,4954	93,9816	4,4954	89,908
TOTAL	25		5	

10

9 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Fluticasona	0,05	0,2	0,05	1
Lactosa	1,2466	4,9864	0,2466	4,932
Sorbitol	23,6854	94,7416	4,6854	93,708
TOTAL	25		5	

10 -

15

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	25 mg	%	5 mg	%
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Fluticasona	0,05	0,2	0,05	1
Sorbitol	1,2466	4,9864	0,2466	4,932
Lactosa	23,6854	94,7416	4,6854	93,708
TOTAL	25		5	

Ejemplos - F

Contenido	% en peso (p/p)
Corticoesteroide	
Agonista β 2-adrenérgico	
Antagonista de receptor muscarínico	
Lactosa	
Sorbitol	
Excipiente	

1 -

5

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Formoterol	0,012	0,048	0,012	0,24
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2385	4,954	0,2385	4,77
Sorbitol	23,5315	94,126	4,5315	90,63
TOTAL	25	100	5	100

2 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Formoterol	0,012	0,048	0,012	0,24
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Sorbitol	1,2385	4,954	0,2385	4,77
Lactosa	23,5315	94,126	4,5315	90,63
TOTAL	25		5	

10 3 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Formoterol	0,012	0,048	0,012	0,24
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2285	4,914	0,2285	4,57
Sorbitol	23,3415	93,366	4,3415	86,83
TOTAL	25	100	5	100

4 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Formoterol	0,012	0,048	0,012	0,24
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Sorbitol	1,2285	4,914	0,2285	4,57
Lactosa	23,3415	93,366	4,3415	86,83
TOTAL	25		5	

15

5 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Ciclesonida	0,2	0,8	0,2	4
Formoterol	0,006	0,024	0,006	0,12
Tiotropio	0,009	0,036	0,009	0,18
Lactosa	1,23925	4,957	0,23925	4,785
Sorbitol	23,54575	94,183	4,54575	90,915
TOTAL	25		5	

6 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Ciclesonida	0,2	0,8	0,2	4
Formoterol	0,006	0,024	0,006	0,12
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Sorbitol	1,2388	4,9552	0,2388	4,776
Lactosa	23,5372	94,1488	4,5372	90,774
TOTAL	25		5	

5 7 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2416	4,9664	0,2416	4,832
Sorbitol	23,5904	94,3616	4,5904	91,808
TOTAL	25		5	

8 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Sorbitol	1,2416	4,9664	0,2416	4,832
Lactosa	23,5904	94,3616	4,5904	91,808
TOTAL	25		5	

10

9 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2341	4,9364	0,2341	4,682
Sorbitol	23,4479	93,7916	4,4479	88,958
TOTAL	25		5	

10 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Sorbitol	1,2341	4,9364	0,2341	4,682
Lactosa	23,4479	93,7916	4,4479	88,958
TOTAL	25		5	

11 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,05	0,2	0,05	1
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2441	4,9764	0,2441	4,882
Sorbitol	23,6379	94,5516	4,6379	92,758
TOTAL	25		5	

5

12 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,05	0,2	0,05	1
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Sorbitol	1,2441	4,9764	0,2441	4,882
Lactosa	23,6379	94,5516	4,6379	92,758
TOTAL	25		5	

13 -

10

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Arformoterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,24335	4,9734	0,24335	4,867
Sorbitol	23,62365	94,4946	4,62365	92,473
TOTAL	25		5	

14 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Arformoterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Sorbitol	1,24335	4,9734	0,24335	4,867
Lactosa	23,62365	94,4946	4,62365	92,473
TOTAL	25		5	

15 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Arformoterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,23585	4,9434	0,23585	4,717
Sorbitol	23,48115	93,9246	4,48115	89,623
TOTAL	25		5	

16 -

5

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Arformoterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Sorbitol	1,23585	4,9434	0,23585	4,717
Lactosa	23,48115	93,9246	4,48115	89,623
TOTAL	25		5	

17 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,05	0,2	0,05	1
Arformoterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,24585	4,9834	0,24585	4,917
Sorbitol	23,67115	94,6846	4,67115	93,423
TOTAL	25		5	

10

18 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,05	0,2	0,05	1
Arformoterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Sorbitol	1,24585	4,9834	0,24585	4,917
Lactosa	23,67115	94,6846	4,67115	93,423
TOTAL	25		5	

19 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2366	4,9464	0,2366	4,732
Sorbitol	23,4954	93,9816	4,4954	89,908
TOTAL	25		5	

20 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Sorbitol	1,2366	4,9464	0,2366	4,732
Lactosa	23,4954	93,9816	4,4954	89,908
TOTAL	25		5	

5 21 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2291	4,9164	0,2291	4,582
Sorbitol	23,3529	93,4116	4,3529	87,058
TOTAL	25		5	

22 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Sorbitol	1,2291	4,9164	0,2291	4,582
Lactosa	23,3529	93,4116	4,3529	87,058
TOTAL	25		5	

10

23 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,05	0,2	0,05	1
Indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2391	4,9564	0,2391	4,782
Sorbitol	23,5429	94,1716	4,5429	90,858
TOTAL	25		5	

24 -

15

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,05	0,2	0,05	1
Indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Sorbitol	1,2391	4,9564	0,2391	4,782
Lactosa	23,5429	94,1716	4,5429	90,858

TOTAL	25		5	
-------	----	--	---	--

25 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2316	4,9264	0,2316	4,632
Sorbitol	23,4004	93,6016	4,4004	88,008
TOTAL	25		5	

5 26 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Sorbitol	1,2316	4,9264	0,2316	4,632
Lactosa	23,4004	93,6016	4,4004	88,008
TOTAL	25		5	

27 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,2216	4,8864	0,2216	4,432
Sorbitol	23,2104	92,8416	4,2104	84,208
TOTAL	25		5	

10

28 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Sorbitol	1,2216	4,8864	0,2216	4,432
Lactosa	23,2104	92,8416	4,2104	84,208
TOTAL	25		5	

29 -

15

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Olodaterol	0,005	0,02	0,005	0,1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,23885	4,9554	0,23885	4,777

ES 2 543 706 T3

Sorbitol	23,53815	94,1526	4,53815	90,763
TOTAL	25		5	

30 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Olodaterol	0,005	0,02	0,005	0,1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Sorbitol	1,23885	4,9554	0,23885	4,777
Lactosa	23,53815	93,1526	4,53815	90,763
TOTAL	25		5	

5 31 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Olodaterol	0,005	0,02	0,005	0,1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,22885	4,9154	0,22885	4,577
Sorbitol	23,34815	93,3926	4,34815	86,963
TOTAL	25		5	

32 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Olodaterol	0,005	0,02	0,005	0,1
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Sorbitol	1,22885	4,9154	0,22885	4,577
Lactosa	23,34815	93,3926	4,34815	86,963
TOTAL	25		5	

10

33 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Vilanterol	0,025	0,1	0,025	0,5
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,23785	4,9514	0,23785	4,757
Sorbitol	23,51915	94,0766	4,51915	90,383
TOTAL	25		5	

34 -

15

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Budesonida	0,2	0,8	0,2	4
Vilanterol	0,025	0,1	0,025	0,5
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36

Sorbitol	1,23785	4,9514	0,23785	4,757
Lactosa	23,51915	94,0766	4,51915	90,383
TOTAL	25		5	

35 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	8
Vilanterol	0,025	0,1	0,025	0,5
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,22785	4,9114	0,22785	4,557
Sorbitol	23,32915	93,3166	4,32915	86,583
TOTAL	25		5	

5 36 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Budesonida	0,4	1,6	0,4	4
Vilanterol	0,025	0,1	0,025	0,5
Tiotropio	0,018	0,072	0,018	0,36
Lactosa	1,22785	4,9114	0,22785	4,557
Sorbitol	23,32915	93,3166	4,32915	86,583
TOTAL	25		5	

37 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Mometasona	0,1	0,4	0,1	2
Indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Glicopirronio	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,2325	4,93	0,2325	4,65
Sorbitol	23,4175	93,67	4,4175	88,35
TOTAL	25		5	

10

38 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Mometasona	0,1	0,4	0,1	2
Indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Glicopirronio	0,1	0,4	0,1	2
Sorbitol	1,2325	4,93	0,2325	4,65
Lactosa	23,4175	93,67	4,4175	88,35
TOTAL	25		5	

39 -

15

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Mometasona	0,2	0,8	0,2	4
Indacaterol	0,15	0,6	0,15	3

Glicopirronio	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,2275	4,91	0,2275	4,55
Sorbitol	23,3225	93,29	4,3225	86,45
TOTAL	25		5	

40 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Mometasona	0,2	0,8	0,2	4
Indacaterol	0,15	0,6	0,15	3
Glicopirronio	0,1	0,4	0,1	2
Sorbitol	1,2275	4,91	0,2275	4,55
Lactosa	23,3225	93,29	4,3225	86,45
TOTAL	25		5	

5 41 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,2375	4,95	0,2375	4,75
Sorbitol	23,5125	94,05	4,5125	90,25
TOTAL	25		5	

42 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Sorbitol	1,2375	4,95	0,2375	4,75
Lactosa	23,5125	94,05	4,5125	90,25
TOTAL	25		5	

10

43 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,23	4,92	0,23	4,6
Sorbitol	23,37	93,48	4,37	87,4
TOTAL	25		5	

44 -

15

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5

ES 2 543 706 T3

Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Sorbitol	1,23	4,92	0,23	4,6
Lactosa	23,37	93,48	4,37	87,4
TOTAL	25		5	

45 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,5	2	0,5	10
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,2175	4,87	0,2175	4,35
Sorbitol	23,1325	92,53	4,1325	82,65
TOTAL	25		5	

5 46 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,5	2	0,5	10
Salmeterol	0,05	0,2	0,05	1
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Sorbitol	1,2175	4,87	0,2175	4,35
Lactosa	23,1325	92,53	4,1325	82,65
TOTAL	25		5	

47 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Arformoterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,23925	4,957	0,23925	4,785
Sorbitol	23,54575	94,183	4,54575	90,915
TOTAL	25		5	

10

48 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,1	0,4	0,1	2
Arformoterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Sorbitol	1,23925	4,957	0,23925	4,785
Lactosa	23,54575	94,183	4,54575	90,915
TOTAL	25		5	

49 -

15

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
--	----	---	----	---

Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Arformoterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,23175	4,927	0,23175	4,635
Sorbitol	23,40325	93,613	4,40325	88,065
TOTAL	25		5	

50 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,25	1	0,25	5
Arformoterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Sorbitol	1,23175	4,927	0,23175	4,635
Lactosa	23,40325	93,613	4,40325	88,065
TOTAL	25		5	

5 51 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,5	2	0,5	10
Arformoterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Lactosa	1,21925	4,877	0,21925	4,355
Sorbitol	23,16575	92,663	4,16575	83,315
TOTAL	25		5	

52 -

Cantidad en peso y porcentaje Contenido	mg	%	mg	%
Fluticasona	0,5	2	0,5	10
Arformoterol	0,015	0,06	0,015	0,3
Salbutamol	0,1	0,4	0,1	2
Sorbitol	1,21925	4,877	0,21925	4,385
Lactosa	23,16575	92,663	4,16575	83,315
TOTAL	25		5	

10 Las composiciones según la invención se fabrican por los procesos del estado de la técnica de tal manera que incluyen mezclas de lactosa en partículas finas - sorbitol en partículas gruesas, sorbitol en partículas finas - lactosa en partículas gruesas y los principios activos.

15 Para soportes de partícula fina (lactosa o sorbitol) podrían estar en el intervalo de:

d10; 1,0-5,0 μm o d10; 1,0-4,0 μm ,
d50; 4,0-10,0 μm o d50; 4,0-7,0 μm ,
d90; 7,0-20,0 μm o d90; 7,0-15,0 μm

20 Para soportes de partícula gruesa (lactosa o sorbitol) podrían estar en el intervalo de:

d10; 10,0-50,0 μm ,
d50; 50,0-120,0 μm o d50; 50,0-75,0 μm ,
d90; 12,0-300,0 μm o d90; 75,0-250,0 μm .

Dichas composiciones se pueden formar como:

- i. Principio activo + lactosa en partículas finas + sorbitol en partículas gruesas,
 - ii. Principio activo + lactosa en partículas finas + lactosa en partículas gruesas,
 - iii. Principio activo + lactosa en partículas finas + sorbitol en partículas finas + sorbitol en partículas gruesas,
 - iv. Principio activo + lactosa en partículas finas + sorbitol en partículas finas + lactosa en partículas gruesas,
 - 5 v. Principio activo + lactosa en partículas finas + sorbitol en partículas gruesas + lactosa en partículas gruesas,
 - vi. Principio activo + lactosa en partículas finas + sorbitol en partículas finas + sorbitol en partículas gruesas + lactosa en partículas gruesas.
- 10 Sorprendentemente, dicho sorbitol de la invención aumenta la estabilidad absorbiendo humedad contenida en los principios activos dentro del blíster que tienen barreras de aire y humedad o la cápsula hermética al aire y la humedad. La deshumidificación del principio o principios activo(s) llevan los valores de estabilidad al nivel deseado. Además, por medio de proporción ideal de lactosa y sorbitol y sus tamaños de partículas determinados, se desarrollan composiciones con uniformidad de contenido. Además de esto, la precisión de la dosis presente en cada
- 15 cavidad o cápsula también se asegura. Estos valores preferidos facilitan la fluidez y carga de los componentes también, durante el proceso. Se asegura que se obtiene una mezcla homogénea y esta carga es económica y rápida.
- 20 Se usan partículas de soporte gruesas para prevenir la aglomeración (nueva) de las partículas finas del principio activo. Para obtener este efecto, se usa un soporte, cuyo tamaño de partícula es 10 veces el del principio activo. En general, se forma una capa única compuesta de las partículas de principio activo sobre las partículas grandes de soporte. Durante la inhalación, como el principio activo y la sustancia soporte necesitan separarse, la forma y la rugosidad de superficie de las partículas de soporte son especialmente importantes. Las partículas de superficie lisa se separarán mucho más fácil del principio activo comparadas con las partículas del mismo tamaño pero de alta
- 25 porosidad.
- Las partículas finas de soporte se usan para ayudar al principio activo a alcanzar los pulmones de forma más segura y en altas dosis. El principio activo tenderá a concentrarse en las regiones que tienen mayor energía ya que la energía de superficie normalmente no se disipa sobre la superficie de las partículas de soporte uniformemente. Esto
- 30 podría obstruir que el principio activo se separe del soporte después de la administración pulmonar, especialmente en formulaciones de dosis baja. Como las regiones de alta energía estarán cubiertas por partículas finas de soporte y por tanto el principio activo tenderá a unirse a regiones de baja energía, el uso de partículas finas de soporte, cuyo tamaño es menor de 10,0 micrómetros o 5,0 micrómetros, ayudará a prevenir esta situación. Se ha descubierto que aumentando la fracción de partículas finas de soporte, también aumenta la toma en los pulmones. Según esto, una
- 35 disminución en el tamaño de partícula (tener partículas más finas) aumenta la energía de fluidez y esto, a cambio, aumenta la cantidad de fármaco que alcanza los pulmones.
- Las partículas de fármaco se adherirán después a regiones de adhesión débil y se liberarán más fácilmente durante la inhalación. El área de superficie aumentará significativamente tras la adición de partículas finas y la capacidad de
- 40 transporte disminuirá. El hecho de que las partículas finas de soporte sean ligeramente más gruesas que las partículas de fármaco es suficiente para eliminar las fuerzas friccionales entre el fármaco y el soporte durante el proceso de mezcla.
- Otro objeto de la invención es ajustar la fluidez de las formulaciones de forma precisa para asegurar que se dan
- 45 cantidades correctas de principio activo a los IPS mediante dispositivos adecuados. En otras palabras, la presente invención proporciona formulaciones que fluyen libremente eligiendo los soportes adecuados para asegurar la producción continua de formulaciones, carga mecánica del inhalador de polvo, dosis correcta y liberación con el inhalador de polvo.
- Otro objeto de la invención es prevenir la aglomeración usando un soporte adecuado excepto lactosa. Las partículas
- 50 activas tienen partículas finas o algunas veces microfinas para poder penetrar profundamente en los pulmones. Por esta razón estas partículas pequeñas de fármaco tienden a aglomerarse.
- En un sistema ideal de soporte de fármacos, la unión del principio activo al soporte debe ser tan fuerte que prevenga
- 55 el deterioro de la muestra pero deber ser lo suficientemente fuerte para que el principio activo y soporte necesiten separarse durante la inhalación. Según esto, la forma de las partículas de soporte y la rugosidad de la superficie son de particular importancia. Se observa que las partículas de sorbitol secadas por rociado se separan del principio activo más fácilmente en comparación con las partículas de alta porosidad del mismo tamaño. Entonces, el sorbitol
- 60 secado por rociado forma más partículas de forma esférica y una superficie lisa. La característica de tales partículas es que tienen un área de contacto menor y una distribución de tamaño de partícula menor y más homogénea, lo que produce que las partículas inhalables sean más, comparado con los soportes cuyos diámetros se disminuyen mecánicamente. Una ventaja de usar sorbitol secado por rociado es obtener partículas en las que la distribución del tamaño de partícula es estrecha y los diámetros son de unos pocos micrómetros. Y esto asegura que el fármaco embebido en las regiones traqueo-bronquial y alveolos profundos se almacene a proporciones máximas por
- 65 velocidades de inhalación normales, una vez que se obtiene el tamaño de partícula adecuado. Además, el sorbitol secado por rociado muestra tamaño de partícula estrecho, es decir, la proporción entre el tamaño de partícula (d50)

y (d90) es igual a 0,40 o mayor. La proporción entre el tamaño de partícula d50 y d90 preferiblemente está entre 0,45 y 0,50, más preferiblemente entre 0,50 y 0,70.

Además de esto, esta distribución de tamaño de partícula estrecha que es igual a 0,40 o mayor también se aplica al sorbitol contenido en las composiciones de la presente invención. Preferiblemente, la distribución del tamaño de partícula estrecha está entre 0,45 y 0,50, más preferiblemente entre 0,50 y 0,70.

El análisis del tamaño de partícula se realiza por un dispositivo Malvern Mastersizer 2000 con técnica de difracción láser. Según el principio activo seleccionado se pueden preferir técnicas de caracterización de partículas que pueden ser dispersión húmeda (partículas dispersadas en un líquido) o dispersión seca (partículas dispersadas en un gas (habitualmente aire)). La distribución del tamaño de partícula midió volumen - base.

Según una forma de realización preferida de la invención, se administra una cantidad terapéuticamente activa de dichas composiciones farmacéuticas una vez al día y/o dos veces al día.

Según una forma de realización preferida, las composiciones farmacéuticas se usan en el tratamiento de enfermedades respiratorias seleccionadas de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras enfermedades respiratorias obstructivas. Las combinaciones de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de las enfermedades o trastornos respiratorios incluyendo asma, insuficiencia respiratoria aguda, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y silicosis o enfermedades y trastornos inmunitarios incluyendo rinitis alérgica o sinusitis crónica.

Según otra aplicación, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración separada, respectiva o simultánea con un blíster resistente a la humedad y encapsulado con una barrera segura o con una cápsula.

El blíster especialmente contiene aluminio para prevenir la toma de humedad y por tanto la fracción de partículas finas (FPF) de la dosis de la composición farmacéutica se mantiene. El blíster se encapsula además con una barrera segura resistente a la humedad. Por este medio, el blíster previene la penetración de agua en la dosis de fármaco y la toma de humedad desde el exterior en el envase se previene.

En otra forma de realización preferida de la invención, el polvo seco está en el interior de una cápsula y esta cápsula puede ser una gelatina o un polímero farmacéuticamente aceptable natural o sintético tal como hidroxipropilmetilcelulosa.

Las cantidades de dosis de 25 mg se almacenan dentro de cápsulas herméticas al aire y la humedad, mientras que las cantidades de dosis de 5 mg se almacenan dentro de blísteres.

Además, como dichas fórmulas pueden contener el principio activo en cantidades de 3 o 5 mg solo o más en las cantidades que son múltiplos de 3 o 5 mg, también es posible fabricar combinaciones de dicho principio activo que comprende las cantidades de 3 o 5 mg o más que sean múltiplos de 3 o 5 mg.

También se puede usar una sal, solvato, polimorfo o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable de dicho principio activo.

Dicha ciclesonida puede contener sal, solvato, polimorfo o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable de la misma.

Dicha budesonida puede contener sal, solvato, polimorfo o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable de la misma.

Como dicha fluticasona puede contener sal, solvato, polimorfo o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable de la misma, es preferiblemente propionato o furoato de fluticasona.

Como dicha mometasona puede contener sal, solvato, polimorfo o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable de la misma, es preferiblemente furoato de mometasona o furoato de mometasona anhidrato.

Como dicho tiotropio puede contener sal, solvato, polimorfo o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable del mismo, es preferiblemente bromuro de tiotropio.

Como dicho glicopirronio puede contener sal, solvato, polimorfo o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable del mismo, es preferiblemente bromuro de glicopirronio.

Dicho aclidinio puede contener sal, solvato, polimorfo o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como dicho darotrópio puede contener sal, solvato, polimorfo o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable del mismo, es preferiblemente bromuro de darotrópio.

Como dicho salmeterol puede contener sal, solvato, polimorfo o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable del mismo, es preferiblemente xinafoato de salmeterol.

5 Como dicho formoterol puede contener sal, solvato, polimorfo o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable del mismo, es preferiblemente fumarato de formoterol.

Como dicho arformoterol puede contener sal, solvato, polimorfo o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable del mismo, es preferiblemente tartrato de arformoterol.

10 Como dicho indacaterol puede contener sal, solvato, polimorfo o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable del mismo, es preferiblemente maleato de indacaterol.

15 Dicho salbutamol puede contener sal, solvato, polimorfo o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable del mismo.

Dicho vilanterol puede contener sal, solvato, polimorfo o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Dicho carmoterol puede contener sal, solvato, polimorfo o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable del mismo.

Dicho olodaterol puede contener sal, solvato, polimorfo o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Dichas composiciones se insertan en un dispositivo inhalador de polvo seco que contiene un blíster y una tapa. Dicho dispositivo tiene al menos un mecanismo de bloqueo que asegura que el dispositivo se va a mantener bloqueado en ambas de las posiciones en que está listo para la inhalación y su tapa está cerrada y que asegura que el dispositivo se reajusta automáticamente una vez la tapa se cierra.

30 Posterior a la apertura de la tapa del dispositivo, el usuario ejerce una fuerza en la espita del dispositivo. Después de ello, la espita se emperna al ser guiada por las vías dentro del cuerpo del dispositivo y las vías en sí misma. Se asegura que el mecanismo funciona mediante esta acción. Al final del empernado, la espita se bloquea al sujetar y se permite que una única dosis de fármaco que sale del blíster se administre. Al empujar el usuario la espita completamente hasta que la posición de bloqueo asegura que el blíster se separe por completo y la cantidad de dosis se administra de forma precisa. Como resultado de este bloqueo la espita se inmoviliza y se inutiliza durante un tiempo corto. Esta acción de empujar además produce que el resorte dentro del mecanismo se comprima entre la

35 espita y el cuerpo interno del dispositivo. Dicho dispositivo está listo para reutilizar después de que el usuario cierre la tapa después de la administración de la composición en polvo, sin necesidad de ser ajustado de nuevo, gracias al mecanismo implicado.

40 Cuando se usan dichas composiciones en un inhalador de polvo que comprende una cápsula, dicha cápsula se pone una a una en el dispositivo y se usa por medio de explotar la cápsula.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de inhalación de polvo seco que comprende,
 - al menos un antagonista de receptor muscarínico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 - lactosa en partículas finas en la proporción del 1-20% en peso de dicha composición y que tiene tamaño de partícula (d50) en el intervalo de 4-10 μm y sorbitol en partículas gruesas en la proporción del 80-99% en peso de dicha composición y que tiene tamaño de partícula (d50) en el intervalo de 50-120 μm .
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el tamaño de partícula (d50) de dicha lactosa en partículas finas es preferiblemente 4-7 μm .
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde el tamaño de partícula de dicha lactosa en partículas finas (d10) es 1-5 μm , preferiblemente 1-4 μm .
4. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tamaño de partícula de dicha lactosa en partículas finas (d90) es 7-20 μm , preferiblemente 7-15 μm .
5. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tamaño de partícula (d50) de dicho sorbitol en partículas gruesas es preferiblemente 50-75 μm .
6. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tamaño de partícula de dicho sorbitol en partículas gruesas (d10) es preferiblemente 10-50 μm .
7. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tamaño de partícula de dicho sorbitol en partículas gruesas (d90) es 120-300 μm , preferiblemente 75-250 μm .
8. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde comprende además lactosa en partículas gruesas de tamaño de partícula (d50) de 50-80 μm , preferiblemente 50-75 μm .
9. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde comprende además lactosa en partículas gruesas (d10), cuyo tamaño de partícula es preferiblemente 10-50 μm .
10. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde comprende lactosa en partículas gruesas, cuyo tamaño de partícula (d90) es 120-300 μm , preferiblemente 75-250 μm .
11. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde comprende además sorbitol en partículas finas, cuyo tamaño de partícula (d50) es 4-7 μm .
12. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde comprende además sorbitol en partículas finas, cuyo tamaño de partícula (d10) es 1-5 μm , preferiblemente 1-4 μm .
13. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde comprende además sorbitol en partículas finas, cuyo tamaño de partícula (d90) es 10-20 μm , preferiblemente 7-10 μm .
14. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha cantidad de lactosa está preferiblemente en el intervalo del 1-15%, más preferiblemente del 1-10% en peso.
15. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha cantidad de sorbitol está preferiblemente en el intervalo del 85-99%, más preferiblemente del 90-99% en peso de la composición.
16. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho antagonista de receptor muscarínico se selecciona del grupo que consiste en al menos uno o una mezcla de tiotropio, glicopirronio, aclidinio, darotropio, oxitropio e ipratropio.
17. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha composición comprende además corticoesteroide y agonista β_2 -adrenérgico.
18. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho corticoesteroide se selecciona del grupo que consiste en al menos uno o una mezcla de ciclesonida, budesonida, fluticasona, aldosterona, beclometasona, betametasona, cloprednol, cortisona, cortivasol, desoxicortona, desonida, desoximetasona, dexametasona, difluocortolona, flucicortolona, flumetasona, flunisolida, fluocinolona, fluocinonida, flurocortisona, fluorocortolona, fluorometolona, flurandrenolona, halcinonida, hidrocortisona, icometasona, meprednisona, metilprednisolona, mometasona, parametasona, prednisolona, prednisona, tixocortol, triamcinolona.

- 5 19. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho agonista beta-2 adrenérgico se selecciona del grupo que consiste en al menos uno o una mezcla de salmeterol, formoterol, arformoterol, salbutamol, indacaterol, terbutalina, metaproterenol, vilanterol, carmoterol, olodaterol, bambuterol, clenbuterol.
20. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha composición comprende corticoesteroide y agonista de receptor muscarínico.
- 10 21. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha composición comprende agonista β 2-adrenérgico y agonista de receptor muscarínico.
- 15 22. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha composición comprende corticoesteroide, agonista β 2-adrenérgico y agonista de receptor muscarínico.
23. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además excipiente seleccionado del grupo que consiste en al menos uno o una mezcla de manitol, glucosa, glucosa anhidra, trehalosa, celobiosa.
- 20 24. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha composición comprende un blíster que tiene propiedad de barrera al aire y la humedad, lo que permite la aplicación simultánea, respectiva y sincrónica.
- 25 25. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha composición comprende un blíster que tiene propiedad de impermeabilidad al aire y la humedad, lo que permite la aplicación simultánea, respectiva y sincrónica.
- 30 26. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha composición comprende un dispositivo inhalador de polvo seco adecuado para la aplicación simultánea, respectiva y sincrónica en un blíster y que tiene al menos un mecanismo de bloqueo que asegura que el dispositivo se va a mantener bloqueado en ambas de las posiciones en las que está listo para inhalación y su tapa está cerrada y asegura que el dispositivo se reajusta automáticamente una vez la tapa está cerrada.
- 35 27. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha composición comprende un dispositivo inhalador de polvo seco adecuado para la aplicación simultánea, respectiva y sincrónica en una cápsula.