

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 281**

51 Int. Cl.:

A61K 31/46	(2006.01)
A61K 47/10	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/12	(2006.01)
A61M 11/04	(2006.01)
A61M 15/00	(2006.01)
A61P 11/08	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2012 E 12196726 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2606892**

54 Título: **Un inhalador que comprende una composición de contiene tiotropio**

30 Prioridad:

19.12.2011 US 201161577314 P
13.01.2012 GB 201200504

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

07.12.2016

73 Titular/es:

**TEVA BRANDED PHARMACEUTICAL PRODUCTS
R&D, INC. (100.0%)
41 Moores Road
Frazer PA 19355 , US**

72 Inventor/es:

**ZENG, XIAN-MING y
FENLON, DEREK**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 593 281 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).

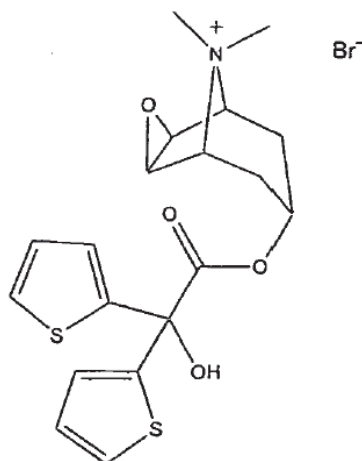
DESCRIPCIÓN

Un inhalador que comprende una composición de contiene tiotropio

La presente invención se refiere a un inhalador y más específicamente a un inhalador para la administración pulmonar de tiotropio.

- 5 El tiotropio es un agente anticolinérgico y está indicado como un tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar síntomas de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés). El tiotropio se comercializa como Spiriva® en la forma de un polvo de inhalación o una solución para inhalación.

El tiotropio contiene un catión amonio cuaternario y se usa típicamente como la sal de bromuro que tiene la siguiente estructura:



- 10 Los agentes anticolinérgicos son agentes farmacéuticos activos que reducen los efectos broncoconstrictores de la acetilcolina. Típicamente, los anticolinérgicos son inhibidores competitivos reversibles de uno de los dos tipos de receptores de acetilcolina: agentes antimuscarínicos que trabajan sobre los receptores de acetilcolina muscarínicos y agentes antinicotínicos que trabajan sobre los receptores de acetilcolina nicotínicos. El tiotropio es un ejemplo de un agente antimuscarínico. Bloquea los subtipos M₁-M₃ de receptores muscarínicos en la musculatura lisa bronquial. Mientras que los receptores M₁ y M₃ median en la broncoconstricción, los receptores M₂ inhiben la liberación de acetilcolina y por lo tanto proporcionan inhibición de la retroalimentación. El bloqueo del receptor M₂ con un agente antimuscarínico no selectivo puede conducir por lo tanto a un incremento en la liberación de acetilcolina, que puede vencer el bloqueo de otros receptores muscarínicos. El tiotropio se disocia más rápidamente del receptor M₂ que de los receptores M₁ y M₃ y por lo tanto es selectivamente agonista para los receptores que median en la broncoconstricción (es decir, muestra selectividad cinética).

- 25 Así, el tiotropio es un antagonista de receptores muscarínicos específico de acción prolongada. La elevada y lenta disociación del tiotropio por el receptor se correlaciona con una broncodilatación significativa y de acción prolongada en pacientes con COPD. Esta disociación extremadamente lenta proporciona una semivida de más de 36 h. En contraste, los antagonistas disponibles previamente, tales como atropina e ipratropio, son receptores M₁-M₃ de bloqueo muscarínicos no selectivos. La actividad más prolongada del tiotropio tiene el efecto de que el tiotropio se puede dosificar una vez al día, mientras que, por poner un ejemplo, el ipratropio (Atrovent®) requiere dosificar cuatro veces al día (véanse M.C. Durham "Tiotropium (Spiriva): a once-daily inhaled anticholinergic for chronic obstructive pulmonary disease" BUMC Proceedings, 2004,17, 366-373 y Rennard, The Lancet, 2004, 364, 791-802).

- 30 Aunque la alta potencia y la duración de acción prolongada dan como resultado que el tiotropio sea un broncodilatador extremadamente eficaz, conlleva el riesgo significativo de efectos secundarios no deseables si el tiotropio se aporta fortuitamente al ojo. La razón de que el tiotropio presente un riesgo particular es que los receptores muscarínicos regulan un número de procesos fisiológicos importantes en el ojo. En particular, el aporte tópico al ojo puede dar como resultado la dilatación de las pupilas (midriasis) y, en algunos casos, parálisis acomodativa (cicloplejia).

- 35 Esta desventaja ha sido ampliamente presentada. S.I. Rennard, The Lancet, 2004, 364, 791-802 analiza la semivida prolongada del tiotropio (mayor de 36 h) y advierte en la página 796 que "Se pueden producir efectos locales si se pulveriza directamente en el ojo." The Nurse's Drug Handbook, Décima Edición, Ed. A. Sibley, Jones & Bartlett Learning, 2011 se refiere al riesgo de midriasis y cicloplejia si el tiotropio se administra fortuitamente al ojo. El resumen de características del producto (SmPC, por sus siglas en inglés) para el producto comercial actualmente en el mercado, el Spiriva® HandiHaler®, advierte de que "Los pacientes deben tener precaución de evitar introducir el polvo de fármaco en los ojos. Deben saber que esto puede dar como resultado una precipitación o un

empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestias oculares, visión borrosa temporal, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con ojos rojos debido a congestión conjuntival y edema corneal." Se proporcionan advertencias similares para el producto en forma de nebulización suave Spiriva® Respimat®.

5 El riesgo más significativo de la administración fortuita al ojo viene del uso de un inhalador de dosis medida presurizado (pMDI, por sus siglas en inglés). El pMDI es el enfoque más preferido para la administración pulmonar de medicamentos fuera de la sala de urgencias. Típicamente, el cumplimiento terapéutico del paciente es mayor con un pMDI ya que tienden a ser más fáciles de usar. Por otra parte, los inhaladores DPI y de nebulización suave tienen la desventaja de que solo una pequeña porción del ingrediente activo en polvo se inhala realmente en los pulmones. Sin embargo, el pMDI es el tipo más probable de dispositivo de aporte para conducir al aporte accidental del medicamento al ojo.

10 Es destacable que los dos productos en el mercado son un inhalador de polvo seco (HandiHaler®) que no es propenso al aporte accidental al ojo debido a que el inhalador no está presurizado y un inhalador de nebulización suave (Respimat®) que produce una nebulización de baja presión que es menor probable que se pulverice fortuitamente al ojo que un pMDI.

15 Por otra parte, Anticholinergic Agents in the Upper and Lower Airway, Ed. S.L. Spector, Marcel Dekker, Inc., 2005 explica en el análisis del tiotropio en la página 37 que "Los efectos secundarios no parecen ser un problema a dosis que son clínicamente útiles, aunque será importante proteger del contacto con los ojos; una formación de inhalador de polvo seco puede ser la más apropiada en lugar de un inhalador de dosis medida."

20 Por lo tanto, existen razones técnicas fundadas contra el uso de pMDI para el aporte de sales de tiotropio. Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad en la técnica de un enfoque eficaz para administrar sales de tiotropio a los pulmones sin el riesgo de un aporte fortuito a los ojos.

25 El documento EP 2 201 934 divulga un inhalador de dosis medida presurizado que comprende un aerosol que puede estar equipado con una válvula dosificadora que comprende una arandela o arandelas y/o una junta o juntas, que está o están en contacto con la formulación, hechas de caucho butílico o halobutílico, en donde el aerosol puede contener una formulación de aerosol medicinal que comprende una sal de tiotropio, un propelente hidrofurocarbonado, uno o más codisolventes y un ácido mineral.

30 Según esto, la presente invención proporciona un inhalador de dosis medida presurizado que comprende un bote, en donde el bote contiene una formulación que comprende una sal de tiotropio y un propelente de HFA, en donde el inhalador es un inhalador accionado por inhalación que comprende un miembro deformable resiliientemente para aplicar una precarga capaz de accionar la válvula interna del bote para liberar una dosis medida de la formulación desde el bote, un mecanismo para aplicar una fuerza neumática de resistencia capaz de evitar el accionamiento de la válvula para aerosol y un dispositivo de liberación accionado por inhalación capaz de liberar la fuerza neumática de resistencia para permitir que la precarga accione la válvula para aerosol y permitir que la dosis medida de la formulación sea distribuida.

35 Así, al usar un inhalador accionado por inhalación (también denominado inhalador accionado por la respiración), se pueden obtener ventajas de la administración usando un sistema propelente presurizado sin los riesgos significativos de una administración fortuita al ojo.

La presente invención se describirá ahora con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

la Fig. 1 muestra una vista en sección de un inhalador accionado por inhalación según la presente invención;

40 la Fig. 2 muestra una vista ampliada de una diafragma para el uso en el inhalador mostrado en la Fig. 1; y

la Fig. 3 muestra una vista ampliada del diafragma en posición en (a) un estado preaccionado y (b) accionado.

El inhalador

45 Los pMDI estándar son muy conocidos en la técnica (véanse, por ejemplo, Drug Delivery to the Respiratory Tract, Eds. D. Ganderton y T. Jones, VCH Publishers, 1987, páginas 87-88, o Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design, Segunda Edición, Ed. M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 2002, página 476 y siguientes.). Los pMDI tienen típicamente un bote que contiene medicamento situado en un receptáculo accionado que tiene una boquilla. El bote está formado habitualmente por un recipiente de aluminio que tiene una tapa ondulada que soporta un montaje de válvula dosificadora. El montaje de válvula dosificadora está provisto de un vástago de válvula saliente que está insertado como un ajuste por empuje en un bloque para el vástago en el receptáculo accionador.

50 Para accionar, el usuario aplica una fuerza compresiva en el extremo cerrado del bote. Los componentes internos del montaje de válvula dosificadora están cargados por resorte de modo que se requiera una fuerza compresiva de 15 a 30 N (habitualmente alrededor de 20 N) para activar la respuesta a esta fuerza compresiva, el bote se mueve axialmente con respecto al en una cantidad que varía entre aproximadamente 2 y 4 mm. Este grado de movimiento axial es para accionar la válvula dosificadora y hacer que una cantidad medida de la formulación atraviese el

vástago de válvula. A continuación, esto se libera a la boquilla a través de un orificio en la tobera distribuidora del bloque para el vástago. Un usuario que inhale a través de la boquilla en este punto recibirá así una dosis del ingrediente activo.

5 El inhalador accionado por inhalación funciona sobre un principio similar, pero la acción de inhalación acciona el inhalador sin que el usuario tenga que aplicar la fuerza compresiva al bote manualmente. Inhaladores accionados por la respiración adecuados se conocen en la técnica. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 92/09323, GB 2 264 238 y WO 01/93933.

10 La Fig. 1 muestra un inhalador que tiene un cuerpo 400 principal que generalmente es de sección transversal cilíndrica, con una sección 405 de boquilla en un extremo y una tapa 407 que aloja entradas 420 para aire en el otro extremo. Un tipo conocido de bote 25 distribuidor de aerosol de conformación generalmente cilíndrica está alojado dentro del cuerpo principal del inhalador. El bote dispensador de aerosol tiene un vástago 40 que contiene una válvula distribuidora de aerosol (no mostrada). La barra 15 es tal que forma una junta estanca sobre el vástago 40 del bote 25 distribuidor de aerosol. Un hombro 45 limita y sitúa la posición del vástago 40, que a su vez sitúa el bote 25 distribuidor de aerosol en posición en el cuerpo 400 principal. Un pasaje 50 se extiende desde la barra 15, continuando desde el hombro 45 para interconectar con una tobera 55 distribuidora.

15 El extremo opuesto del bote distribuidor está contenido dentro de un manguito 420 de sección transversal similar al cuerpo 400 principal. El eje longitudinal tanto del manguito 420 como del cuerpo 400 principal es generalmente coaxial. El manguito está en contacto deslizante libre con la pared interna del cuerpo principal y puede incluir varias ranuras 430 rebajadas en sus paredes para permitir el paso libre de aire al cuerpo principal por el vástago. El manguito 420 puede mantenerse en su lugar mediante conexión con un diafragma 440 mantenido en conexión con la parte superior del cuerpo 400 principal, como se describirá ahora. Así, el manguito 420 cuelga efectivamente de la parte superior del cuerpo principal.

20 Un extremo de un diafragma 440, p. ej. flexible moldeado (según se muestra solo en la Fig. 2), que comprende una sección 441 discoidal rígida, una sección 445 de pared flexible generalmente cilíndrica y una sección 447 conectora más inflexible, se ajusta alrededor de una ranura 450 especial en el manguito, p. ej. mediante ajuste a presión. Un reborde 470 moldeado adicional en el diafragma proporciona un ajuste exacto para un extremo de un resorte 460 de compresión. El resorte de compresión está así situado y libre para actuar sobre el manguito. El otro extremo del resorte de compresión está situado mediante un hombro 481 anular en una inserción 480 embreada predominantemente cilíndrica alojada en la sección superior del cuerpo 400 principal. Esta inserción incluye una ranura 490 en la que está ajustada a presión la sección 441 discoidal del diafragma 440 flexible.

25 La junta entre la sección 447 conectora del diafragma y la ranura 450 del manguito interno está dispuesta para ser estanca y la conformación de la superficie superior del manguito 422 para adaptarse a la conformación interna del diafragma, de modo que en la posición de reposo del inhalador las dos superficies estén en gran proximidad y el espacio cerrado entre ellas sea muy pequeño.

35 La inserción 480 cilíndrica es retenida en su lugar por la tapa 407 ajustada al cuerpo principal del inhalador. Esto forma una cámara 590 entre las rendijas 420 de entrada de aire y la parte 441 rígida del diafragma. La cámara está provista de una o más vías 580 para el aire de modo que el aire pase desde las rendijas 420 de entrada de aire y la boquilla 405. La sección 441 discoidal rígida del diafragma también incluye una pequeña entrada 495 de la válvula que normalmente está cubierta por una junta 540 de válvula (plana) alojada en una aleta 550 conectada de forma pivotante a la inserción 480.

40 La aleta 550 en su posición de reposo divide la cámara 590 entre las entradas 420 para el aire y las vías 580 para el aire que se unen a la boquilla de modo que se pueda mover desde su posición de reposo por medio de una caída de presión entre las entradas para el aire y la boquilla. Durante el movimiento de la aleta hasta la posición accionada, la junta (plana) 540 de válvula se mueve suficientemente para abrir la entrada 495 de válvula. (La aleta 550 puede estar cerrada parcialmente mediante una ligera flexión del resorte, un peso o un imán no mostrado.)

45 Según se muestra en la Fig. 1, el extremo del cuerpo principal que tiene un pivote 500 tiene un rebaje adaptado para recibir una leva 520 integral con un sombrerete 510 que funciona sobre el pivote. El rebaje incluye además una vía que comunica con una vía similar moldeada en la pared interna del cuerpo 400 principal. Un levantaválvula 530 que se extiende desde el borde inferior del manguito 420 interno actúa sobre la leva de modo que cuando el sombrerete esté en la posición cerrada, el manguito interno sea forzado por el levantaválvula hasta su posición más elevada.

Cuando el sombrerete se hace girar hasta su posición abierta, el perfil de la leva es tal que el levantaválvula es libre de moverse descendentemente en una cantidad suficiente para permitir el accionamiento del inhalador.

55 En su posición de reposo, el sombrerete 510 está cerrado, el levantaválvula 530 retiene el manguito 420 interno en su posición más elevada de modo que el espacio cerrado comprendido entre el diafragma 440 y la superficie 422 superior del manguito interno esté en un mínimo y el resorte 460 está comprimido. La entrada 495 de válvula se cierra mediante la junta (plana) 540 de válvula y el manguito 420 está separado de la parte superior del bote 25 de aerosol que así está descargado.

- 5 El sombrerete se abre girando la leva 520 integral permitiendo que el levantaválvula 530 alcance AA. El manguito interno es forzado descendientemente bajo la acción del resorte 460. El manguito interno se mueve descendientemente, el volumen cerrado entre el diafragma 440 y el manguito se incrementa en una cantidad lineal equivalente A'A', menor o igual que AA. Puesto que la entrada 495 de la válvula está cerrada, esto crea un volumen de baja presión o casi vacío en la (Fig. 2). El efecto de la diferencia de presión entre el volumen 600 cerrado y la presión atmosférica es tal que el manguito interno tiende a resistir la acción del manguito interno mueve descendientemente contacta el bote 25 de aerosol e inicia la válvula para aerosol (no mostrada).
- 10 El movimiento descendente del manguito interno continuará hasta que haya un equilibrio de fuerzas entre la fuerza compresiva en el resorte 460 y fuerzas de resistencia creadas por la diferencia de presión y la compresión de la válvula para aerosol. La geometría del inhalador está dispuesta de modo que este equilibrio se produzca antes de que la válvula para aerosol se haya comprimido suficientemente para accionarla.
- 15 Un aerosol típico requiere una fuerza de aproximadamente 20 N para el accionamiento. Según esto, el resorte 460 debe proporcionar una fuerza mayor, preferiblemente de 10% a 50% mayor.
- También es posible disponer que el equilibrio de fuerzas tenga lugar antes de que el manguito interno haya entrado en contacto con el bote de aerosol, de modo que la fuerza del resorte esté equilibrada por la fuerza de resistencia producida sobre el manguito interno en virtud de la diferencia de presión.
- 20 Durante la inhalación por el paciente a través de la boquilla 405, se crea una pequeña diferencia de presión a través de la aleta 550 que se hace pivotar hacia un extremo. La diferencia de presión hace que la aleta se mueva desde la posición de reposo hasta la posición accionada. La aleta y el diseño de la vía 580 de aire en la cámara 590 son tales que en la posición accionada el aire puede fluir libremente desde las entradas 420 para aire hasta el paciente.
- 25 El movimiento de la aleta 550 hace que la junta (plana) 540 de válvula se mueva fuera de una posición hermética con la entrada 495 de válvula. La apertura de la entrada de válvula admite aire dentro del hueco 600 entre el diafragma y el manguito interno de modo que el espacio cerrado alcance presión atmosférica. Esto provoca un desequilibrio de fuerzas que actúa sobre el manguito 420 y el bote 25. Así, el manguito y el bote son forzados descendientemente por el resorte 460 dando como resultado la liberación de una dosis medida de medicamento a través de la tobera 55 distribuidora y dentro de la boquilla al mismo tiempo que el paciente aspira. Así, el paciente inhala aire con una dosis medida de medicamento.
- 30 Después de la inhalación de la dosis por el paciente, el sombrerete 510 se devuelve a su posición cerrada. Esto hace girar la leva 520 y hace que el levantaválvula 530 se fuerce. Esto a su vez actúa sobre el manguito 420 interno moviéndolo ascendientemente para comprimir el resorte 460 cerca del hueco 600 entre el diafragma y la superficie 422 superior del manguito interno. Esto fuerza fuera del espacio 600 cerrado que escapa a través de la entrada 495 de válvula elevando la (plana) 540. Puesto que la junta (plana) de válvula solo se desvía ligeramente hasta su posición cerrada, poca resistencia al flujo de aire fuera del espacio cerrado. El bote de aerosol es libre de volver a la posición de reposo bajo la acción de su propio resorte de la válvula para aerosol.
- 35 Durante el uso, el paciente carga el bote distribuidor de aerosol en el cuerpo principal. El bote de aerosol se puede cargar proporcionando un tornillo de rosca gruesa en el cuerpo 400 principal, por ejemplo aproximadamente la línea I-I. Cuando parte del cuerpo 400 principal se ha desenroscado, el aerosol se puede insertar. El cuerpo 400 principal se pueden reemplazar a continuación situando el manguito interno sobre el extremo superior del bote, y el inhalador está listo para usar. Según se describe previamente, el inhalador se podría fabricar como una unidad sellada.
- 40 El inhalador puede estar provisto de medios para proporcionar un flujo de aire regulado al usuario o el inhalador. Así, se puede proporcionar un dispositivo sonoro, p. ej. una lengüeta, que suene cuando el flujo de aire inspirado sea mayor que un nivel prefijado, p. ej. por encima de 30 a 50 litros por minuto. El dispositivo sonoro puede estar situado en la boquilla 95 o por debajo de la entrada 420 de aire. El sonido producido advierte al paciente de que respire a un ritmo inferior.
- 45 El inhalador también puede estar provisto de medios tales que no funcione por debajo de un cierto caudal de aire predeterminado, p. ej. de 10 a 30 litros por minuto. En una realización, la aleta 550 o 110 será desviada por un resorte de modo que el flujo de aire mínimo predeterminado sea necesario para que se mueva hasta su posición accionada y permitir que la junta de la válvula se abra.
- 50 Según esto, en una realización preferida, el inhalador de la presente invención comprende un miembro 460 deformable resiliestamente para aplicar una precarga capaz de accionar la válvula interna del bote para liberar una dosis medida de la formulación desde el bote, un mecanismo 440, 495, 540 para aplicar una fuerza neumática de resistencia capaz de evitar el accionamiento de la válvula 40 para aerosol y un dispositivo 540 de liberación accionado por inhalación capaz de liberar la fuerza neumática de resistencia para permitir que la precarga accione la válvula 40 para aerosol y permitir que se distribuya la dosis medida de la formulación.
- 55 El cuerpo principal de un inhalador está fabricado preferiblemente de un plástico tal como polipropileno, acetal o poliestireno moldeado. Sin embargo, puede estar fabricado de metal u otro material adecuado.

La formulación

La formulación de la presente invención puede ser una formulación en suspensión o una formulación en solución.

Como las sales de tiotropio generalmente son insolubles en propelentes de HFA, sin ninguno adicional, una sal de tiotropio formará una formulación en suspensión. Una suspensión adecuada en la presente invención se indica en el documento US 2004/018153. Este documento divulga monohidrato de bromuro en HFA 134a o 227 formulado como una suspensión. Opcionalmente, contienen otros excipientes para estabilizar la suspensión, tales como un tensoactivo. Tensioactivos son Polysorbate 20, Polysorbate 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol, polietilenglicol, Brij, oleato de etilo, trioleato, monolaurato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monorricinoleato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cloruro de cetilpiridinio o combinaciones.

En contraste, la formulación en solución está en una sola fase homogénea. La sal de tiotropio está así disuelta en el propelente y típicamente está presente un codisolvente para solubilizar el ingrediente activo. A medida que el ingrediente activo se disuelve en el sistema propelente, este enfoque evita problemas tales como el bloque potencial del orificio de la tobera distribuidora del pMDI, inestabilidad física de las partículas suspendidas y el requerimiento de usar agentes de suspensión tales como tensioactivos. Además, las formulaciones en solución son más fáciles de fabricar.

Una formulación en solución no requiere la presencia de tensioactivos (que se usan para estabilizar partículas suspendidas del ingrediente activo en una formulación en suspensión). Según esto, no es necesario añadir tensoactivo a la formulación y de ahí que la formulación en solución de la presente invención preferiblemente esté sustancialmente libre de tensoactivo (p. ej., la formulación en solución contiene menos de 0,0001% en peso de tensoactivo basado en el peso total de la formulación).

Preferiblemente, la formulación en solución de la presente invención comprende además un primer codisolvente, más preferiblemente etanol. El etanol es preferiblemente etanol deshidratado según la USP. El etanol está incluido preferiblemente en 12-20%, más preferiblemente 12-15%, en peso basado en el peso total de la formulación.

La formulación en solución también puede contener agua, preferiblemente agua purificada, según la USP. El agua está presente preferiblemente en menos de 1,00%, más preferiblemente 0,15-0,75%, lo más preferiblemente 0,30-0,60%, en peso basado en el peso total de la formulación.

Preferiblemente, la formulación en solución comprende además un ácido mineral o un ácido orgánico. El ácido ayuda a prevenir la degradación química de la sal de tiotropio en presencia del codisolvente o codisolventes. El más preferido es el ácido cítrico, preferiblemente ácido cítrico anhidro según la USP. La cantidad de ácido es probablemente menor de 0,5%, más preferiblemente 0,05-0,10%, lo más preferiblemente 0,05-0,08%, en peso basado en el peso total de la formulación.

Dos formulaciones adecuadas son como sigue:

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

Aportan 5,25 µg de tiotropio como 6,3 µg de bromuro de tiotropio (desde la válvula) por accionamiento desde una válvula de 50 µl.

Según se describe anteriormente en la presente memoria, durante el accionamiento del inhalador, una dosis medida de la formulación se libera desde el inhalador. La dosis medida de la formulación pasa a través del vástago de la válvula y el bloque del vástago donde se descarga a través de un orificio en la tobera distribuidora del bloque del vástago hacia la boquilla y de ahí al paciente. Durante la liberación, el propelente se evapora rápidamente dejando el

5 ingrediente activo disuelto en pequeñas gotículas de etanol y agua que a su vez se evaporan en algún grado. El tamaño de partícula de las gotículas dependerá de un número de factores, incluyendo las cantidades precisas de etanol y agua usadas, el tamaño del orificio de la tobera distribuidora, la fuerza de pulverización, la geometría de la pluma, etc. Típicamente, sin embargo, las gotículas serán de un diámetro menor de micras. Para algunas aplicaciones, los tamaños de las gotículas serán demasiado pequeños para una deposición óptima en los pulmones. En tales casos, se puede usar un segundo codisolvente que tiene un punto de ebullición superior que el primer codisolvente. Por ejemplo, el primer codisolvente puede ser etanol y el segundo codisolvente puede ser glicerol. El glicerol es menos volátil que el etanol y de ahí que experimente menos evaporación durante el accionamiento, proporcionando de ese modo gotículas más grandes (por más grandes se entiende que tienen una aerodinámica mediana en masa superior según se mide mediante un NGI). Según esto, en una realización preferida, la formulación en solución de la presente invención comprende además glicerol.

10 La presente invención es aplicable generalmente a sales de tiotropio, pero preferiblemente la presente formulación contiene bromuro de tiotropio que es la sal más comúnmente usada y la sal actualmente en el mercado. Las formulaciones indicadas anteriormente en la presente memoria están diseñadas particularmente, pero no exclusivamente, para el uso con bromuro de tiotropio como la sal de tiotropio.

15 La cantidad de sal de tiotropio presente variará dependiendo de la dosis de tiotropio requerida para el producto particular. Típicamente, la sal de tiotropio (preferiblemente presente en una cantidad para proporcionar 2-10 microgramos de base de tiotropio, desde la válvula, por. Esto es, la cantidad de base libre equivalente en la dosis medida según se mide cuando válvula. Esto corresponde a una cantidad preferida de bromuro de tiotropio de 0,00422% en peso.

20 La formulación también contiene un propelente de hidrofluoroalcano (HFA). Tales propelentes son muy conocidos en la técnica. Los HFA preferidos de la presente invención son HFA 134a y/o HFA 227. Preferiblemente, se usa HFA 134a.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un inhalador de dosis medida presurizado que comprende un bote (25), en donde el bote (25) contiene una formulación que comprende una sal de tiotropio y un propelente de HFA, en donde el inhalador es un inhalador accionado por inhalación que comprende un miembro (460) deformable resiliestamente para aplicar una precarga capaz de accionar la válvula (40) interna del bote (25) para liberar una dosis medida de la formulación desde el bote (25), un mecanismo (440, 495, 540) para aplicar una fuerza neumática de resistencia capaz de evitar el accionamiento de la válvula (40) para aerosol y un dispositivo (540) de liberación accionado por inhalación capaz de liberar la fuerza neumática de resistencia para permitir que la precarga accione la válvula (40) para aerosol y permitir que la dosis medida de la formulación sea distribuida.
- 10 2. Un inhalador según la reivindicación 1, en el que la sal de tiotropio es bromuro de tiotropio.
3. Un inhalador según las reivindicaciones 1 o 2, en el que el propelente de HFA es HFA 134a y/o HFA 227.
4. Un inhalador según cualquier reivindicación precedente, en el que la formulación es una formulación en suspensión.
- 15 5. Un inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la formulación es una formulación en solución.
6. Un inhalador según la reivindicación 5, en el que la formulación en solución comprende además un primer codisolvente.
7. Un inhalador según la reivindicación 6, en el que la formulación en solución comprende además un segundo codisolvente que tiene un punto de ebullición superior que el primer codisolvente .
- 20 8. Un inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que la formulación en solución comprende además un ácido mineral o un ácido orgánico.
9. Un inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que la formulación en solución comprende una sal de tiotropio, etanol, agua, ácido cítrico, HFA 134a y opcionalmente glicerol.

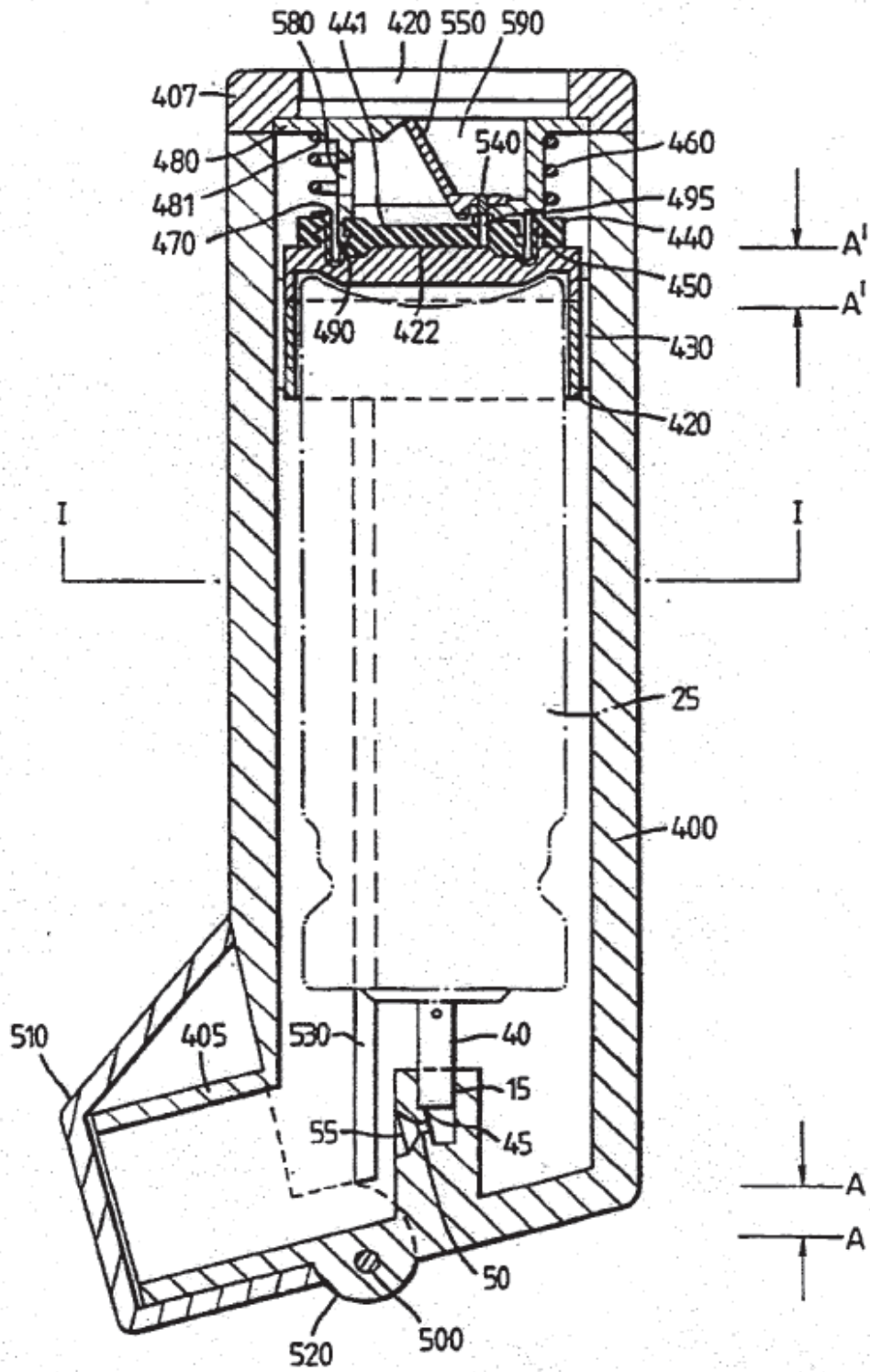


Fig. 1

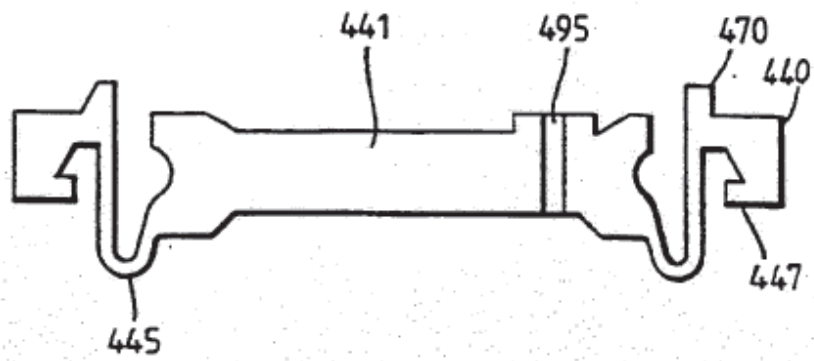


Fig. 2

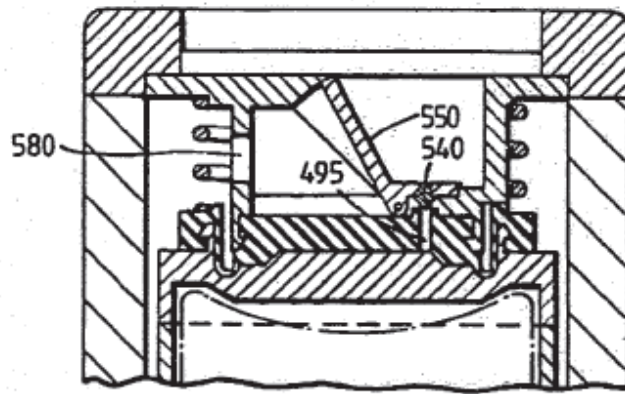


Fig. 3(a)

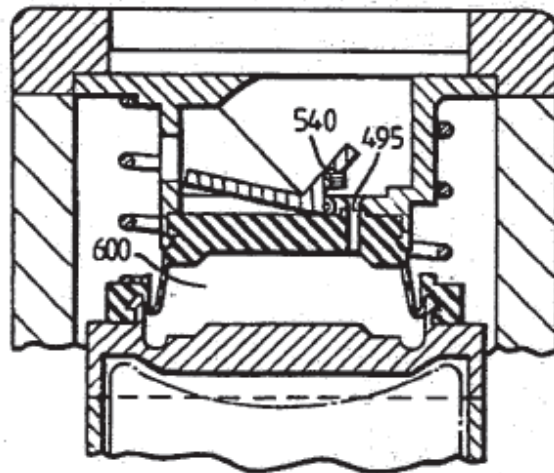


Fig. 3(b)