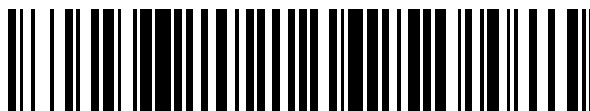


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 314**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2012** **PCT/EP2012/074690**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013** **WO13092237**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2012** **E 12806382 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016** **EP 2793886**

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

30 Prioridad:

19.12.2011 US 201161577315 P
13.01.2012 GB 201200525

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
20.02.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ZENG, XIAN-MING

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 602 314 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

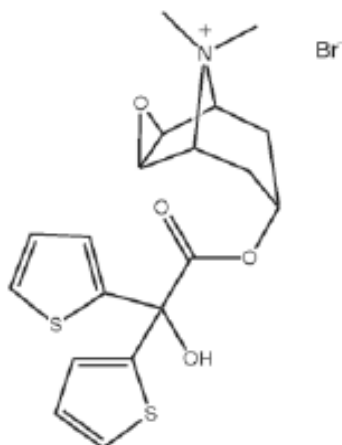
DESCRIPCIÓN

Medicamento inhalable que comprende tiotropio

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

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

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



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

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

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

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

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

Sin embargo, han surgido problemas importantes sobre el uso de ácidos para estabilizar formulaciones en solución, ya que los propios ácidos pueden reaccionar con la superficie metálica del cartucho conduciendo a la pérdida de

- sales metálicas en la formulación lo que puede conducir a más inestabilidad del principio activo y/o contaminación de la formulación. Por ejemplo, el documento EP 1666029 describe formulaciones en solución de pMDI en las que las superficies internas del inhalador consisten en acero inoxidable o aluminio anodizado, o en las que las superficies internas están revestidas con un revestimiento orgánico inerte, con el fin de minimizar los efectos del cartucho en la inestabilidad química del principio activo. Además, el documento EP 2201934 describe una formulación de pMDI que contiene una sal de tiotropio, un propulsor de HFA, uno o más codisolventes y un ácido mineral. Este documento enseña la importancia de usar un envase metálico de aerosol equipado con anillos y juntas de estanqueidad que están en contacto con la formulación, hechos de caucho de butilo o halogenobutilo, con el fin de evitar interacciones adversas de la formulación que contiene ácido con los materiales de los anillos y juntas.
- 5 El documento WO 2011/061498 describe un MDI en el que la composición farmacéutica comprende un agente anticolinérgico y un propulsor farmacéuticamente aceptable. Están incluidas formulaciones que contienen agua, glicerol, etanol y ácido cítrico. El documento WO 2004/054580 se refiere a formulaciones en solución que contienen tiotropio y un ácido inorgánico o un ácido orgánico.
- 10 Por lo tanto, siguen siendo necesarias en la técnica formulaciones en solución de pMDI de sales de tiotropio que sean químicamente estables y no reaccionen de forma adversa con las superficies internas del inhalador.
- 15 Por consiguiente, la presente invención proporciona una formulación en solución que comprende una sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0,1-1,5% de agua, 0,05-0,10% de ácido cítrico y un propulsor de HFA, en donde los porcentajes son porcentajes en peso en base al peso total de la formulación.
- 20 Esta formulación proporciona una limitación precisa de las cantidades absolutas y relativas del etanol, agua y ácido cítrico con el fin de proporcionar un grado alto de estabilidad química al principio activo, sin afectar de forma adversa al material del Inhalador.
- 25 La formulación de la presente invención es una formulación en solución y por lo tanto, la formulación es una sola fase homogénea. Por lo tanto, la sal de tiotropio y el ácido cítrico están disueltos en la fase de propulsor/etanol/agua. La formulación se puede enfriar a 4°C y después volver a calentar a temperatura ambiente sin precipitación del principio activo.
- 30 Puesto que la formulación es una solución, la formulación no requiere la presencia de tensioactivos (que se usan para estabilizar partículas suspendidas del principio activo en una formulación en suspensión). Por consiguiente, no es necesario añadir tensioactivo a la formulación y por lo tanto, la formulación de la presente invención preferiblemente está sustancialmente libre de tensioactivo (por ejemplo, la formulación contiene menos de 0,0001% en peso de tensioactivo en base al peso total de la formulación).
- 35 La formulación contiene la sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0,1-1,5% de agua, 0,05-0,10% de ácido cítrico y un propulsor de HFA. Todos los porcentajes son porcentajes en peso en base al peso total de la formulación, es decir el peso total del principio activo y todos los excipientes presentes. Preferiblemente, la formulación contiene de 0,15 a 0,75% de agua.
- 40 La presente invención es aplicable a sales de tiotropio en general, pero preferiblemente la presente formulación contiene bromuro de tiotropio que es la sal más comúnmente utilizada y la sal presente en el mercado. Las cantidades preferidas de excipientes expuestas en la presente invención están diseñadas, en particular, pero no exclusivamente, para su uso con bromuro de tiotropio como la sal de tiotropio.
- 45 La cantidad de sal de tiotropio presente variará dependiendo de la dosis de tiotropio que se requiera para el producto particular. Típicamente, la sal de tiotropio (preferiblemente el bromuro) está presente en una cantidad para proporcionar 1-10 microgramos de base de tiotropio, ex válvula, por actuación. Preferiblemente, 2-6 microgramos de base de tiotropio, ex válvula, por accionamiento. Es decir, la cantidad de equivalente de base libre en la dosis medida según lo medido como sale de la válvula. Esto corresponde a una cantidad preferida de bromuro de tiotropio de 0,00422-0,02110% en peso.
- 50 El etanol es preferiblemente etanol deshidratado de acuerdo con al LJSP. El etanol está presente principalmente para solubilizar la sal de tiotropio. En una realización preferida, la cantidad de etanol es 12-15%. El agua es preferiblemente agua purificada, según la USP. El agua está preferentemente presente en 0,30-0,60%. El ácido cítrico es preferiblemente ácido cítrico anhidro según la USP. En otra realización preferida, la cantidad de ácido cítrico es 0,05-0,08%. Se cree que la concentración relativamente alta de ácido cítrico proporciona la estabilidad química requerida a la sal de tiotropio. Sin embargo, la retención de un nivel relativamente bajo de agua evita que el ácido cítrico degrade el cartucho.
- 55 Se prefiere particularmente que las cantidades sean simultáneamente 12-15% de etanol, 0,30-0,60% de agua y 0,05-0,08% de ácido cítrico. Más preferiblemente, los componentes están presentes en aproximadamente 15% de etanol, aproximadamente 0,5% de agua y aproximadamente 0,06% de ácido cítrico.
- La formulación también contiene un propulsor de hidrofluoroalcano (HFA). Tales propulsores son bien conocidos en la técnica. Los HFA preferidos de la presente invención son HFA 134a y/o HFA 227. Preferiblemente se usa HFA

134a.

En el accionamiento del inhalador, se libera una dosis medida de la formulación desde el inhalador. La dosis medida de la formulación pasa a través del vástago de la válvula y del bloque de vástago, donde es descargada a través de un orificio en la boquilla dispensadora del bloque de vástago en la boquilla y, por lo tanto, al paciente. En la liberación, el propulsor se evapora rápidamente dejando el principio activo disuelto en pequeñas gotitas de etanol y agua que a su vez se evaporan hasta cierto punto. El tamaño de partícula de las gotitas dependerá de una serie de factores, incluyendo las cantidades precisas de etanol y agua utilizadas, el tamaño del orificio en la boquilla dispensadora, la fuerza de pulverización, la geometría del penacho, etc. Típicamente, sin embargo, las gotitas tendrán un diámetro menor que 5 micrómetros. Para algunas aplicaciones, los tamaños de las gotitas serán demasiado pequeños para una deposición pulmonar óptima. En tales casos, se puede añadir glicerol a la formulación. El glicerol es menos volátil que el etanol y por lo tanto experimenta menos evaporación en el accionamiento, proporcionando así gotitas más grandes (por más grandes se entiende que tienen un diámetro aerodinámico mediano de masa más alto medido por un NGI). Por consiguiente, en una realización preferida, la formulación de la presente invención comprende además glicerol. En una realización particularmente preferida, la formulación de la presente invención consiste en una sal de tiotropio (preferiblemente el bromuro), 12-20% de etanol, 0,1-1,5% de agua, 0,05-0,10% de ácido cítrico, un propulsor HFA y opcionalmente glicerol, en una cantidad preferida de 0,5-5%. Las cantidades preferidas de los excipientes expuestos anteriormente se aplican igualmente a esta realización

La formulación en solución de la presente invención está destinada a ser administrada usando un inhalador de dosis medida presurizado (pMDI). Los pMDI son bien conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, *Drug Delivery to the Respiratory Tract*, Eds. D. Ganderton and T. Jones, Editores VCH, 1987, páginas 87-88, o *Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design*, Segunda Edición, Ed. M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 2002, páginas 476 y siguientes para más detalles).

Los pMDI típicamente tienen un cartucho que contiene un medicamento y un alojamiento del accionador que tiene una boquilla. El cartucho se forma usualmente a partir de una copa de aluminio que tiene una tapa engastada que lleva un ensamblaje de válvula dosificadora. El ensamblaje de válvula dosificadora está provisto de un vástago de válvula sobresaliente que se inserta como ajuste por empuje en un bloque de vástago en el alojamiento del accionador.

Para accionar, el usuario aplica una fuerza de compresión al extremo cerrado del cartucho. Los componentes internos del ensamblaje de válvula dosificadora están cargados por muelle de modo que, típicamente, se requiere una fuerza de compresión de 15 a 30 N para activar el dispositivo. En respuesta a esta fuerza de compresión, el cartucho se mueve axialmente con respecto al vástago de válvula en una cantidad que varía entre aproximadamente 2 y 4 mm. Este grado de movimiento axial es suficiente para accionar la válvula dosificadora y hacer que una cantidad dosificada de la formulación sea expulsada a través del vástago de la válvula. Esto se libera entonces en la boquilla a través de un orificio en la boquilla dispensadora del bloque de vástago. Un usuario que inhale a través de la boquilla del dispositivo en este punto recibirá así una dosis del principio activo.

Se prefiere particularmente un inhalador accionado por inhalación (también conocido como inhalador accionado por respiración) para evitar el accionamiento involuntario en el/los ojo/s del paciente. Los inhaladores adecuados se describen en los documentos WO 92/09323, GB 2 264 238 y WO 01/93933. La presente invención emplea con mayor preferencia el inhalador como se ha descrito con referencia a las Figs. 3 - 5 del documento WO 92/09323.

La presente invención proporciona además un inhalador de dosis medida presurizado que comprende un cartucho, en el que el cartucho contiene la formulación en solución como se describe en el presente documento. El recipiente está situado en el alojamiento del accionador como se ha discutido anteriormente. El cartucho contiene preferiblemente 100 accionamientos o menos, preferiblemente aproximadamente 60 accionamientos (es decir, un suministro de un mes, en base a dos accionamientos por dosis). Esta es una cantidad relativamente baja y por lo tanto el espacio de cabeza en el cartucho tiende a ser mayor que con los pMDI convencionales que proporcionan una tendencia incrementada a la degradación química de la sal de tiotropio. Sin embargo, incluso en este entorno más desafiante, la formulación de la presente invención es capaz de proporcionar el nivel requerido de estabilidad química. Por ejemplo, un cartucho de 10 ml de capacidad de llenado completo puede tener un volumen de llenado de 2,5-6,3 ml y un volumen de espacio de cabeza correspondiente de 7,5-3,7 ml. La válvula es preferiblemente una válvula de 25-63 microlitros, más preferiblemente una válvula de 25 ó 50 microlitros.

Se ha descubierto sorprendentemente que la formulación de la presente invención no sólo es capaz de reducir o impedir la degradación química del principio activo, sino que tampoco afecta significativamente al material del cartucho (véanse los Ejemplos 2 y 3 expuestos más adelante). Esto proporciona la ventaja significativa de que puede usarse un cartucho de aluminio no recubierto, reduciendo de este modo los costes del pMDI sin afectar negativamente a la formulación. De este modo, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el pMDI comprende un cartucho compuesto de aluminio en el que las superficies internas no están recubiertas. Se prevé que pueden conseguirse propiedades estabilizantes similares usando formulaciones similares de bromuro de tiotropio usando ácido ascórbico.

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

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

La presente invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos que no pretenden ser limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

- 10 Las formulaciones en solución de bromuro de tiotropio se prepararon usando HFA 134a y etanol solamente con concentraciones de etanol de 8-15%. Una de tales formulaciones consiste en 0,08% p/p de bromuro de tiotropio, 12% p/p de etanol y 88% p/p de HFA 134a. La solución se enfrió hasta 4°C y luego se volvió a calentar a CRT sin precipitación del fármaco. Se observó una rápida degradación química del bromuro de tiotropio.

Ejemplo 2

- 15 Se prepararon lotes de formulaciones en solución combinando bromuro de tiotropio, etanol, agua y ácido cítrico y mezclando los componentes hasta que se formó una solución. Todas las formulaciones contenían 0,0071% p/p de bromuro de tiotropio y HFA 134a hasta 100% p / p. La solución se cargó en un cartucho de aluminio que luego se selló con una válvula de 50 microlitros y se llenó con HFA 134a. Todos excepto el lote H utilizaron un cartucho de aluminio recubierto con FEP Las cantidades de los excipientes se exponen en la siguiente tabla.

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

- 20 Después de 3 meses sólo los lotes A, I, C, E y H fueron sometidos a pruebas continuas. Los resultados se muestran en la siguiente tabla en la que CRT representa la temperatura ambiente controlada, es decir, 25°C / 60% de humedad relativa y ACC representa condiciones de ensayo de estabilidad acelerada, es decir 40°C, 75% de humedad relativa).

Lote	Composición (%) Ácido cítrico, agua, etanol Envase metálico	1 mes		3 meses		6 meses	
		CRT	ACC	CRT	ACC	CRT	ACC
A	0,06, 0,25, 12 Recubierto ¹	97,5%	98,0%	98,8%	92,6%	102,5%	91,7%
I	0,06, 0,5, 12 Recubierto ¹	95,7%	97,2%	96,8%	91,0%	96,6%	85,1%
C	0,06, 0,25, 15 Recubierto ¹	98,0%	97,5%	97,9%	95,8%	106,1%	95,2%
E	0,06, 0,5, 15 Recubierto ¹	97,5%	100,1%	97,5%	92,7%	103,5%	94,0%
H	0,06, 0,5, 15 Sin recubrir	99,3%	101,7%	101,0%	97,4%	104,6%	96,5%

¹Envase metálico recubierto con FEP.

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

Ejemplo 3

Dado el riesgo significativo de que la formulación ácida pudiera corroer el cartucho de aluminio, se investigaron adicionalmente los cartuchos no recubiertos del lote H. En primer lugar, se determinó el contenido de aluminio de la formulación después de 3 meses. La concentración se registró como 1,59 ppm que no representa un peligro toxicológico. En segundo lugar, el cartucho se sometió a análisis de superficie por SEM. Se cortaron tiras de dimensiones de 25 mm x 15 mm del cartucho y se examinaron sus superficies utilizando JEOL 840 SEM. Se tomaron imágenes en tres lugares diferentes (extremo superior, medio y extremo inferior de la tira) utilizando dos ampliaciones (100x y 250x) y se compararon con los resultados obtenidos con un recipiente no utilizado. No se observaron daños en los cartuchos usados con la formulación de bromuro de tiotropio.

Ejemplo 4

Tres formulaciones comerciales apropiadas son las siguientes:

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Concentración (% p/p)	Concentración (% p/p)
Bromuro de tiotropio	0,01107	0,01107	0,00716%
Etanol, anhidro, EP	20,0	20,0	15,0%
Ácido cítrico, EP	0,06	0,06	0,06%
Agua purificada, EP	0,50	0,50	0,50%
Glicerol EP	1,50	-	-

ES 2 602 314 T3

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Concentración (% p/p)	Concentración (% p/p)
HFA 134a	77,93	79,43	84,43%
Total	100,0	100,0	100,0

Entregan 5,25 µg de tiotropio como 6,3 µg de bromuro de tiotropio (ex válvula) por accionamiento de una válvula de dosificación de 50 µl.

Un proceso de mezclado adecuado para el sub lote de concentrado es el siguiente:

Etapas	Descripción
1	Dispensar el ácido cítrico en un recipiente de mezcla
2	Añadir el agua purificada al recipiente de mezcla y disolver completamente el ácido cítrico. Agitar hasta que esté disuelto y visualmente claro.
3	Añadir el etanol al recipiente y continuar mezclando durante unos 5 minutos.
4	Añadir el bromuro de tiotropio al recipiente de mezclado, tapar y mezclar bien hasta que se disuelva visiblemente. A continuación, mezclar durante 10 minutos adicionales.

5 Un procedimiento adecuado para llenar el sub lote de concentrado en cartuchos de pMDI es el siguiente:

Etapas	Descripción
1	Colocar los cartuchos vacíos en los racks de viales capaces de sostener 60 cartuchos cada uno.
2	Dispensar el objetivo (aproximadamente 3,51 ml) del concentrado de fármaco en cartuchos de pMDI de aluminio.
3	Colocar una válvula de medición de pMDI en cada cartucho lleno.
4	Engarzar la válvula al recipiente usando una pinza de engarzar de válvula de pMDI adecuada.
5	Añadir la cantidad objetivo de HFA 134a a través de la válvula utilizando un equipo de llenado a presión.
6	Verificar que los pesos netos de llenado se alcancen usando una balanza o un pesador de control.

Etapas	Descripción
7	Imprimir la información del producto y lote en cada cartucho (por ejemplo, ID del producto, número de lote, fecha y número de serie)

Ejemplo 5

Ensayo y sustancias relacionadas

5 El ensayo y sustancias relacionadas son indicadores críticos de la estabilidad química del producto farmacéutico y han sido monitoreados para la primera y tercera formulaciones en el Ejemplo 4 en condiciones de almacenamiento ACC y CRT.

10 Se determinaron los datos del ensayo (% en peso) en las condiciones iniciales y en la estabilidad para la tercera formulación en el Ejemplo 4 (promedio de n = 3 unidades en cada punto de tiempo). Las formulaciones se ensayaron en una orientación de válvula vertical ("V") y una orientación de válvula hacia abajo ("VD") La concentración diana para este lote era 0,0071% Los resultados se exponen en la siguiente tabla:

Condición	Punto de tiempo	VU	VD
Inicial	0	0,0071%	
CRT	3	0,0070%	0,0071%
	6	0,0069%	0,0068%
	8	0,0071%	NA
	9	0,0076%	0,0073%
	12	0,0065%	0,0067%
	18	0,0073%	0,0072%
ACC	3	0,0071%	0,0068%
	6	0,0068%	0,0067%
INT	1	NA	0,0068%
	8	NA	0,0070%

También se ensayaron cinco lotes de la primera formulación en el Ejemplo 4. Los resultados se exponen en la siguiente tabla:

Lote no.		I-120103	I-120201	I-120301	I-120401	I-120502
Condición	Punto de tiempo (meses)	VD	VU	VD/VU	VD/VU	VD/VU
Inicial		0,011%	0,011%	0,011%	0,011%	0,011%
CRT	3	0,011%	0,011%	N/A	N/A	N/A
	6	0,011%	N/A	N/A	N/A	N/A
ACC	1	0,011%	0,011%	N/A	N/A	N/A

Lote no.		I-120103	I-120201	I-120301	I-120401	I-120502
Condición	Punto de tiempo (meses)	VD	VU	VD/VU	VD/VU	VD/VU
	3	0,011%	0,011%	N/A	N/A	N/A
	6	0,011%	N/A	N/A	N/A	N/A
INT	3	0,011%	N/A	N/A	N/A	N/A

N/A: Los puntos de tiempo de estabilidad no se habían alcanzado cuando se recopilaban los datos.

Los datos del ensayo demostraron que no había ningún cambio en la concentración de la formulación. Los datos de sustancias relacionadas confirmaron estos hallazgos.

Ejemplo 6

5 Uniformidad de la dosis entregada

La uniformidad de la dosis entregada se midió en los cinco lotes de la primera formulación del Ejemplo 4 en las condiciones iniciales y en la estabilidad. La dosis administrada es 4,5 mcg/accionamiento de tiotropio, ex-accionador. Se midieron tres recipientes en cuanto a DDU de vida útil en cada punto de tiempo para cada condición de estabilidad. Para cada cartucho, se determinaron diez dosis ex-accionador, tres al principio (BOL), cuatro a la mitad (VOL) y tres al final de la vida útil del envase (EOL). Los promedios numéricos para cada punto de tiempo se resumen en la siguiente tabla (promedio de n = 30 en cada punto de tiempo):

Lote	Condición	Orientación	Punto de tiempo (meses)			
			0	1	3	6
I120103	Inicial		4,9	-	-	-
	CRT	VD		-	4,6	4.5
	ACC	VD		4,8	4,8	4.6
I120201	Inicial		4,9	-	-	-
	CRT	VU		-	4,8	-
	ACC	VU		4,7	4,5	-
I120301	Inicial		4.7	-	-	-
I120401	Inicial		4.5	-	-	-
I120502	Inicial		4.3	-	-	-

Los datos demuestran que la dosis administrada es consistente a lo largo de la etapa de vida útil en todas las condiciones de almacenamiento y puntos de tiempo probados con muy poca variabilidad.

15 Ejemplo 7

Distribución de tamaño de partícula aerodinámica

Se midió la distribución de tamaño de partícula aerodinámica (aPSD) usando el impactador de próxima generación (NGI - aparato E, Ph. Eur.) en los cinco lotes de la primera formulación del Ejemplo 4 en las condiciones iniciales y en estabilidad. Estas mediciones se realizaron al principio y al final de la vida útil del cartucho. El método utilizó 20 accionamiento en el NGI por determinación. El método utilizó 20 accionamientos en el NGI por determinación. Los resultados fueron los siguientes (promedio de n = 6 en cada punto de tiempo):

ES 2 602 314 T3

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

Los resultados muestran un perfil aPSD consistente de tiotropio HFA BAI independientemente de los lotes, sus tiempos de almacenamiento y condiciones. Esto es consistente con el desempeño de una formulación en solución.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en solución que comprende una sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0,1-1,5% de agua, 0,05-0,10% de ácido cítrico y un propulsor de HFA, en donde los porcentajes son porcentajes en peso, en base al peso total de la formulación.
- 5 2. Una formulación según la reivindicación 1, en donde la sal de tiotropio es bromuro de tiotropio.
3. Una formulación según la reivindicación 1 o 2, en donde la sal de tiotropio está presente en una cantidad para proporcionar 1-10 microgramos, preferiblemente 2-6 microgramos, de base de tiotropio, fuera de la válvula, por accionamiento.
- 10 4. Una formulación según cualquier reivindicación precedente, en donde el propulsor de HFA es HFA 134a y/o HFA 227.
5. Una formulación según cualquier reivindicación precedente, en donde la formulación comprende además glicerol.
6. Una formulación según cualquier reivindicación precedente, en donde la cantidad de etanol es 12-15%.
7. Una formulación según cualquier reivindicación precedente, en donde la cantidad de agua es 0,30-0,60%.
- 15 8. Una formulación según cualquier reivindicación precedente, que comprende aproximadamente 15% de etanol, aproximadamente 0,5% de agua y aproximadamente 0,06% de ácido cítrico y un propulsor de HFA.
9. Una formulación según cualquier reivindicación precedente que consiste en una sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0,1-1,5% de agua, 0,05-0,10% de ácido cítrico, un propulsor de HFA y opcionalmente 0,5-5% de glicerol.
10. Un inhalador dosificador presurizado que comprende un cartucho, en donde el cartucho contiene la formulación en solución según cualquier reivindicación precedente, o una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13.
- 20 11. Una formulación en solución que comprende una sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0,1-1,5% de agua, 0,05-0,10% de ácido ascórbico, y un propulsor de HFA, en donde los porcentajes son porcentajes en peso, en base al peso total de la formulación.
12. Una formulación según la reivindicación 11, que comprende aproximadamente 15% de etanol, aproximadamente 0,5% de agua y aproximadamente 0,06% de ácido ascórbico y un propulsor de HFA.
- 25 13. Una formulación según una cualquiera de la reivindicación 11 o 12, que consiste en una sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0,1-1,5% de agua, 0,05-0,10% de ácido ascórbico, un propulsor de HFA y opcionalmente 0,5-5% de glicerol.
14. Una formulación según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o 11 a 13 para su uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 30 15. Uso de una formulación de solución que comprende, 12-20% de etanol, 0,1-1,5% de agua, 0,05-0,10% de ácido cítrico y un propulsor de HFA para estabilizar una sal de tiotropio, en donde los porcentajes son porcentajes en peso en base al peso total de la formulación.