

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 754**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61K 31/167** (2006.01)  
**A61K 31/4704** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61M 15/00** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 9/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2012 PCT/GB2012/050478**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2012 WO2012120284**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2012 E 12709151 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2680841**

54 Título: **Uso de glicopirrolato para tratar la taquicardia**

30 Prioridad:

**04.03.2011 GB 201103770**  
**09.02.2012 GB 201202256**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.05.2017**

73 Titular/es:

**SOSEI R&D LTD. (100.0%)**  
**2 Royal College Street**  
**London NW1 0NH, GB**

72 Inventor/es:

**SNAPE, SUSAN y**  
**TANSLEY, ROBERT**

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 2 613 754 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

Uso de glicopirrolato para tratar la taquicardia

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a un nuevo uso del agente antimuscarínico glicopirrolato, por ejemplo, la sal bromuro de glicopirronio. En particular, la invención se refiere a glicopirrolato para uso como agente para reducir el ritmo cardíaco y más particularmente, pero no exclusivamente, para uso en pacientes que padecen afecciones respiratorias tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Antecedentes de la invención**

10 La taquicardia es un tipo de arritmia que se presenta con un alto ritmo cardíaco, típicamente por encima de 100 para un adulto. El trastorno da como resultado una aceleración del ritmo cardíaco normal que es conocida como taquicardia sinusal y que puede ser provocada por varios factores, tales como ejercicio, anemia, fiebre, ansiedad, embarazo o drogas. Alternativamente, la taquicardia sinusal puede ser causada por una afección patológica subyacente como resultado de una arritmia.

15 Se usa típicamente un electrocardiograma (ECG) para clasificar el tipo de arritmia. Las taquicardias se pueden clasificar como taquicardias de complejo estrecho (taquicardias supraventriculares) o taquicardias de complejo ancho. Estrecho y ancho se refiere a la anchura del complejo QRS en el electrocardiograma (ECG). Las taquicardias de complejo estrecho tienden a originarse en las aurículas, mientras que las taquicardias de complejo ancho tienden a originarse en los ventrículos. Las taquicardias se pueden clasificar adicionalmente como regulares o irregulares.

20 La taquicardia ventricular (VT o V-tach) es una arritmia cardíaca potencialmente mortal que se origina en los ventrículos. Es usualmente una taquicardia de complejo ancho regular con un ritmo entre 120 y 250 latidos por minuto. La taquicardia ventricular tiene el potencial de degradarse a la más grave fibrilación ventricular. La taquicardia ventricular es una complicación común y letal de un infarto de miocardio (ataque al corazón).

La taquicardia supraventricular es un tipo de taquicardia que se origina en la parte superior de los ventrículos.

25 Los ejemplos de taquiarritmias de complejo estrecho incluyen: fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia reentrante nodal AV, taquicardia mediada por vía accesoria, taquicardia auricular, taquicardia auricular multifocal y taquicardia de la unión.

30 La fibrilación auricular es una de las más comunes arritmias cardíacas. Es generalmente un ritmo de complejo estrecho irregular. Sin embargo, puede mostrar complejos QRS anchos en el ECG si está presente el bloqueo completo de la rama. Puede ser difícil de determinar la regularidad del ritmo cuando el ritmo excede de 150 latidos por minuto. Dependiendo de la salud del paciente y de otras variables tales como las medicaciones tomadas para el control del ritmo, la fibrilación auricular puede provocar ritmos cardíacos que van de 50 a 200 latidos por minuto (o incluso más altos si está presente una vía accesoria). Sin embargo, la fibrilación auricular de nueva aparición tiende a presentarse con ritmos entre 100 y 150 latidos por minuto.

35 La taquicardia reentrante nodal AV (AVNRT) es la taquicardia reentrante más común. Es una taquicardia compleja estrecha regular que usualmente responde bien a la maniobra de Valsalva o al fármaco adenosina.

40 La taquicardia reentrante AV (AVRT) requiere una vía accesoria para su mantenimiento. La AVRT puede implicar la conducción ortodrómica (en la que el impulso viaja por el nodo AV a los ventrículos y de regreso a las aurículas a través de la vía accesoria) o conducción antidrómica (que el impulso viaja por la vía accesoria y regresa a las aurículas a través del nodo AV). La conducción ortodrómica usualmente da como resultado una taquicardia de complejo ancho que a menudo se asemeja a la taquicardia ventricular.

La taquicardia de la unión es una taquicardia automática que se origina en la unión AV. Tiende a ser una taquicardia de complejo estrecho regular y puede ser un signo de toxicidad por digital.

45 Las taquicardias que son el resultado de un ritmo cardíaco rápido tienden a ser taquicardia sinusal o una taquiarritmia anormal, tal como una que es de origen supraventricular o ventricular. Los síntomas primarios de la taquicardia sinusal pueden ser percibidos como palpitación. En individuos susceptibles, esta sensación puede incluso inducir ansiedad. Típicamente, los síntomas de la taquicardia sinusal tienden a ser benignos a menos que el paciente tenga una patología coexistente que se agrave con un alto ritmo cardíaco, por ejemplo, isquemia coronaria (angina), insuficiencia cardíaca o enfermedad de válvula cardíaca. Esto puede conducir entonces a dificultad para respirar o dolor en el pecho o en raras circunstancias a infarto de miocardio, o fallo cardíaco agudo o crónico. Las taquiarritmias pueden provocar mareos, desvanecimientos y desmayos, etc.

El documento WO 2005/107873 se refiere el uso de glicopirrolato en el tratamiento de asma en niños.

El documento WO 2005/107872 describe el uso de glicopirrolato para el tratamiento como medicación de rescate.

El documento WO 2008/000482 describe un procedimiento para preparar formulaciones de polvo seco de una sal de glicopirrolato para inhalación.

Por lo tanto, existe la necesidad de agentes reductores del ritmo cardiaco efectivos para su uso en el tratamiento de trastornos de la taquicardia.

## 5 Sumario de la invención

Según un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende glicopirrolato o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para su uso como un agente reductor del ritmo cardiaco.

10 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica inhalable que comprende glicopirrolato o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para su uso como un agente reductor del ritmo cardiaco.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una dosis unitaria inhalable que comprende la composición farmacéutica como se define aquí para uso en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un dispositivo de administración por inhalación que comprende una o más dosis unitarias como se define aquí para uso en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia.

## 15 Descripción detallada de la invención

Según un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende glicopirrolato o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para su uso como un agente reductor del ritmo cardiaco.

20 El glicopirrolato es un agente antimuscarínico que es útil en el tratamiento de afecciones tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, fibrosis quística (FQ) y enfermedades relacionadas de las vías respiratorias. Es conocido proporcionar formulaciones de glicopirrolato en la forma de formulaciones de polvo seco, para administración usando inhaladores de polvo seco. Con frecuencia se usan sales de glicopirrolato, tales como bromuro de glicopirronio.

25 El término "glicopirrolato" como se usa en relación con la invención se desea que incluya formas de sal o formulaciones de contraión de glicopirrolato, tales como bromuro de glicopirrolato, así como estereoisómeros aislados y mezclas de estereoisómeros. También se incluyen derivados de glicopirrolato.

30 Es bien sabido que los antagonistas muscarínicos tales como el bromuro de glicopirronio incrementan el ritmo cardiaco dentro del intervalo normal y provocan taquicardia (por ejemplo, véase Markos and Snow (2006) Acta Physiol (Oxf). 186 (3), 179-84 inter alia). Además, el British National Formulary (BNF) indica que la bradicardia transitoria (seguida de taquicardia, palpitaciones y arritmias) es uno de los efectos secundarios de los antimuscarínicos (BNF 62, Sep 2011, sección 1.2). Los antagonistas muscarínicos también pueden inducir taquiarritmias patológicas de novo o, más comúnmente, en pacientes con propensión a taquiarritmias.

35 Además, tal es el pronunciado papel de los antagonistas muscarínicos en provocar afecciones taquicárdicas, que una de las indicaciones clave del bromuro de glicopirronio es para la bradicardia intraoperatoria (es decir, el tratamiento de un ritmo cardiaco lento) (véase BNF 62, Sep 2011, sección 15.1.3). Por lo tanto, sorprendentemente, y en contraposición con la enseñanza de la técnica anterior y la bibliografía médica aceptada, los inventores han identificado que el bromuro de glicopirronio es capaz de reducir el ritmo cardiaco como se demuestra en los datos proporcionados aquí.

40 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica inhalable que comprende glicopirrolato o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para su uso como un agente reductor del ritmo cardiaco.

45 Se proporcionan aquí datos que sorprendentemente demuestran que el bromuro de glicopirronio administrado por inhalación provocó una reducción del ritmo cardiaco a diferencia de otros antagonistas muscarínicos que se sabe que incrementan el ritmo cardiaco y provocan afecciones tales como taquicardia. Además, aunque ya se ha descrito el bromuro de glicopirronio para la prevención de la bradicardia intraoperatoria (es decir, el incremento de un ritmo cardiaco lento), el medicamento se administra típicamente por vía intravenosa (véase BNF 62, Sep 2011, sección 15.1.3). Por lo tanto, no sólo el medicamento de la invención se aplica para un uso diferente al descrito en la bibliografía, sino que el medicamento también se está administrando por una vía alternativa. Sin estar limitado por la teoría, se cree que la inhalación del bromuro de glicopirronio tiene el potencial de dar como resultado las propiedades de reducción del ritmo cardiaco observadas en los datos mostrados aquí.

50 En una realización, la composición se usa en el tratamiento de una afección o trastorno caracterizado por un ritmo cardiaco incrementado y en el que sería preferible reducir el ritmo cardiaco, tal como taquicardia y preferentemente por inhalación.

Se apreciará que la invención encuentra utilidad particular en el tratamiento de una afección o trastorno en el que sería preferible reducir el ritmo cardíaco. Además, la invención encuentra también particular utilidad en la prevención de un incremento del ritmo cardíaco. De este modo, en una realización, la composición se usa como un agente para prevenir un incremento del ritmo cardíaco. De este modo, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica inhalable que comprende glicopirrolato o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para su uso como un agente de depresión del ritmo cardíaco (por ejemplo, en condiciones de reposo) en comparación con la administración intravenosa de glicopirrolato o en comparación con placebo. En una realización, el uso es en un paciente que padece una afección respiratoria, tal como una afección seleccionada de: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, fibrosis quística (FQ) y enfermedades relacionadas de las vías respiratorias. En una realización, el ritmo cardíaco permanece deprimido durante un período de por lo menos 0,75 horas, por lo menos 1,5 horas, por lo menos 5 horas, por lo menos 10 horas, por lo menos 20 horas o por lo menos 30 horas. En una realización, el ritmo cardíaco permanece reprimido durante un periodo de 0,75 horas a 30 horas, de 1,5 horas a 30 horas, de 5 horas a 30 horas, de 10 horas a 30 horas, de 20 horas a 30 horas.

El glicopirrolato puede ser una sal, isómero o derivado de glicopirrolato, o sus mezclas. En una realización, el glicopirrolato no es R, R-glicopirrolato.

En una realización, el glicopirrolato o una de sus sales farmacéuticamente aceptable comprende bromuro de glicopirronio.

El bromuro de glicopirronio (conocido como NVA-237) es un antagonista muscarínico de acción prolongada que se lanzará en 2012.

Se apreciará que la invención encuentra una utilidad particular para el tratamiento de pacientes que padecen afecciones respiratorias tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, fibrosis quística (FQ) y enfermedades relacionadas de las vías respiratorias que se han identificado que tienen un riesgo de, o están diagnosticados de, trastornos cardíacos que es probable que empeoren con una arritmia caracterizada por un alto ritmo cardíaco, es decir, taquicardia.

La taquicardia se refiere a un ritmo cardíaco en reposo más rápido que el normal, en la que el ritmo cardíaco de un individuo en reposo o dormido es más rápido de lo que debería ser. En los seres humanos, el umbral de un ritmo cardíaco normal (pulso) se basa generalmente en la edad de la persona. La taquicardia puede ser peligrosa dependiendo de lo duro que tenga que trabajar el corazón. En general, el corazón en reposo de un adulto late entre 60 y 100 veces por minuto (algunos médicos colocan el límite saludable en 90). Cuando una persona tiene taquiarritmia, las cámaras superior o inferior del corazón laten significativamente más rápido - a veces esto les sucede a ambas cámaras. Cuando el corazón late demasiado rápido, bombea menos eficientemente y el flujo sanguíneo al resto del cuerpo, incluyendo al corazón mismo se reduce. El latido cardíaco más alto de lo normal significa que hay un incremento de la demanda de oxígeno por el miocardio (músculo cardíaco), si esto persiste puede conducir a un infarto de miocardio (ataque al corazón), provocado por la muerte de células miocárdicas carentes de oxígeno. Algunos pacientes con taquicardia pueden no presentar síntomas o complicaciones. Las taquiarritmias en general se pueden asociar con un riesgo incrementado de apoplejía, paro cardíaco repentino o muerte.

La mortalidad en la EPOC es más a menudo debida a causas cardíacas más que respiratorias (Chhabra and Gupta (2010) Indian J Chest Dis Allied Sci 52, 225-238). La coexistencia de la enfermedad arterial coronaria y la EPOC es frecuente (33,6%, Falk et al., 2008) Proc Am Thorac Soc 5 (4), 543-548), pero sigue siendo subdiagnosticada. Ambas afecciones comparten varias similitudes, incluyendo la edad de la población afectada, un factor de riesgo común en el tabaquismo y los síntomas de disnea de esfuerzo. Ambas afecciones están salpicadas de episodios de exacerbaciones agudas de síntomas de vez en cuando, en los que la diferenciación entre estos dos puede ser especialmente exigente. Aunque la coexistencia de las dos es común, más a menudo, solo una de las dos es diagnosticada dando como resultado un tratamiento insuficiente y una respuesta insatisfactoria. Más específicamente, la taquicardia es un síntoma común en pacientes que padecen EPOC y la palpitación es un síntoma característico de taquicardia en pacientes con EPOC.

Se cree que los pacientes con EPOC tienden a ser propensos a la arritmia debido a la hipoxia, infecciones asociadas, hipertensión pulmonar y cambios estructurales en el corazón, dilatación ventricular derecha y/o dilatación auricular.

La incidencia de diferentes arritmias y mortalidad asociada varía ampliamente en los estudios publicados de pacientes con EPOC, como se muestra en los siguientes estudios de pacientes con enfermedad estable y exacerbaciones agudas.

Un estudio monitorizó 24 pacientes con EPOC grave usando registro electrocardiográfico continuo (Kleiger, RE, Senior, RM, Chest 1974; 65: 483). Se encontraron arritmias en el 84 por ciento de los pacientes ambulatorios estables: el 72 por ciento de los pacientes tenían arritmias de origen ventricular, mientras que el 52 por ciento tenían arritmias de origen supraventricular. Un estudio separado, pero relacionado, observó que un FEV1 reducido (un

marcador de obstrucción de las vías respiratorias) es un indicador independiente de fibrilación auricular de nueva aparición en pacientes con EPOC estable (Buch, P, Friberg, J, Scharling, H et al. Eur Respir J 2003; 21: 1012).

Resultados similares se observaron en otro informe de 69 pacientes hipóxicos con EPOC grave pero estable (Shih, HT, Webb, CR, Conway, WA, et al., Chest 1988; 94: 44). La taquicardia supraventricular ocurrió en el 69 por ciento, mientras que la fibrilación auricular era el ritmo básico en el 8 por ciento. Los latidos ventriculares prematuros (principalmente multiformes) y la taquicardia ventricular no sostenida estaban presentes en el 83 por ciento y el 22 por ciento de los pacientes, respectivamente. Tanto el edema de las piernas como la hipercapnia, que están frecuentemente presentes con cor pulmonale complicando la EPOC grave, se asociaron con un riesgo incrementado de arritmia ventricular. Sin embargo, la presencia de una arritmia no estaba asociada a mortalidad incrementada.

El tercer estudio evaluó 590 pacientes con una exacerbación aguda de EPOC (Fuso, L, Incalzi, RA, Pistelli, R et al. Am J Med 1995; 98: 272). La fibrilación auricular y la arritmia ventricular eran indicadores independientes de muerte (además de la edad y un amplio gradiente de oxígeno alveolar-arterial).

Un estudio adicional evaluó 70 pacientes con EPOC grave admitidos por insuficiencia respiratoria aguda (Hudson, LD, Kurt, TL, Petty, TL, Genton, E. Chest 1973; 63: 661). El cuarenta y siete por ciento de los pacientes tenían arritmias principales tanto supraventriculares como ventriculares. En pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, la presencia de arritmia puede estar asociada a mortalidad incrementada, dado que ningún paciente con arritmia ventricular sobrevivió más allá del período de estudio.

En una gran cohorte de 1.429 pacientes con EPOC que se sometieron a registros de Holter 5226, hasta el 40 por ciento de los pacientes tenían taquicardias auriculares sin tratamiento en curso con agonistas beta de acción prolongada (Hanrahan, JP, Grogan, DR, Baumgartner, RA, (Baltimore) 2008; 87: 319).

Más críticamente, los estudios han mostrado que la taquicardia en reposo es un factor clave que se encuentra que disminuye la supervivencia (Burrows B, Earle RH, Prediction of survival in patients with chronic airway obstruction, Am Rev Respir Dis. 1969; 99: 865-71).

Por lo tanto, en una realización se usa glicopirrolato como un agente reductor del ritmo cardíaco en un paciente que padece una afección respiratoria. En una realización adicional, se usa glicopirrolato como un agente reductor del ritmo cardíaco en un paciente que padece una afección seleccionada de: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, fibrosis quística (FQ) y enfermedades relacionadas de las vías respiratorias. En una realización adicional, se usa glicopirrolato como un agente reductor del ritmo cardíaco en un paciente que padece enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). De este modo, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica inhalable que comprende glicopirrolato para uso como un agente reductor del ritmo cardíaco en un paciente que padece una afección respiratoria, tal como una afección seleccionada de: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, fibrosis quística (FQ) y enfermedades relacionadas de las vías respiratorias, en particular enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Se puede observar a partir de los datos presentados aquí que los efectos reductores del ritmo cardíaco se demostraron en pacientes con EPOC que tenían ritmos cardíacos en reposo de aproximadamente 70 lpm. Por lo tanto, la invención encuentra utilidad particular en la reducción de la probabilidad de que los pacientes con EPOC desarrollen cualquiera de los trastornos cardíacos mencionados aquí anteriormente que puede incrementar las tasas de mortalidad, tales como isquemia coronaria (angina), insuficiencia cardíaca o enfermedad de la válvula cardíaca. De este modo, en una realización, la composición farmacéutica se usa en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia.

También se apreciará que las composiciones reductoras del ritmo cardíaco de la invención se pueden administrar a un paciente con EPOC que ya experimenta los efectos cardíacos mencionados aquí anteriormente. De este modo, en una realización alternativa, el paciente tiene un ritmo cardíaco en reposo de más de 90 lpm, tal como un ritmo cardíaco en reposo de más de 100 lpm, en particular más de 110 lpm, por ejemplo, más de 120 lpm.

En una realización, el glicopirrolato está presente dentro de la composición en una cantidad mayor de 1 µg, tal como entre 10 y 500 µg. Cuando la composición se administra por la vía inhalada, se apreciará que las cantidades a las que se hace referencia aquí se refieren a la cantidad de medicamento dentro de la composición en oposición a la cantidad realmente administrada a los pulmones de un paciente. En una realización adicional, el glicopirrolato está presente dentro de la composición en una cantidad de entre 20 y 400 µg. En una realización adicional más, el glicopirrolato está presente dentro de la composición en una cantidad de entre 50 y 150 µg, tal como 50 µg o 100 µg. Aquí se presentan datos (en la Tabla 3 en particular) que muestra que la diferencia más significativa en la reducción del ritmo cardíaco se observó con la cantidad de dosificación de 400 µg, un efecto que se redujo en el punto de tiempo de 30 horas. Por lo tanto, en una realización adicional, el glicopirrolato está presente dentro de la composición en una cantidad de 400 µg. Por el contrario, los datos presentados aquí (en la Tabla 3 en particular) muestran que la cantidad de dosificación de 20 µg proporcionó una disminución más sostenida del ritmo cardíaco durante todo el transcurso del estudio (es decir, 30 horas). Por ejemplo, -3,4 lpm a 10 horas, -3,6 lpm a 20 horas y -2,7 lpm a 30 horas. Por lo tanto, en una realización adicional, el glicopirrolato está presente dentro de la composición en una cantidad de 20 µg.

En una realización, la composición farmacéutica de la invención se administra una vez al día. Se puede ver a partir de los datos presentados aquí (en la Tabla 3 en particular) que el cambio medio en el ritmo cardíaco desde la pre-dosis hasta 20 horas (para todas las dosis) y de la pre-dosis a 30 horas (para todas las dosis distintas de 125 µg y 250 µg) fue significativamente mayor que el placebo. Estas observaciones confirmaron que el glicopirrolato inhalado proporciona un efecto bradicárdico que se mantiene durante aproximadamente 1 a 1,5 días. Se han publicado ciertas observaciones que relacionan el glicopirrolato con una disminución del ritmo cardíaco (por ejemplo, véase [http://www.ld99.com/reference/notes/text/Anticholinergic\\_drugs.html](http://www.ld99.com/reference/notes/text/Anticholinergic_drugs.html)) que indica que cuando se administra por vía intravenosa, el glicopirrolato puede provocar una disminución transitoria paradójica del ritmo cardíaco antes de producir efectos taquicárdicos al contrarrestar los efectos bradicárdicos de otros agentes. Sin embargo, los datos aquí proporcionados confirman más que un mero efecto bradicárdico "transitorio" (porque el efecto bradicárdico se observó durante tanto como 30 horas) y, a diferencia de la administración intravenosa, el efecto taquicárdico subsecuente no es evidente en ninguna de las dosis inhaladas.

En una realización, la composición farmacéutica comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se apreciará que el glicopirrolato se administra típicamente para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en forma de una formulación de polvo seco.

Cuando la composición de la invención se formula en forma de una composición de polvo seco, en una realización la composición comprende adicionalmente un agente de control de fuerza.

El agente de control de fuerza es un agente que reduce la cohesión entre las partículas finas dentro de la formulación en polvo, promoviendo por ello la desaglomeración tras la dispensación del polvo del inhalador de polvo seco.

Los agentes de control de la fuerza apropiados se describen en los documentos WO 96/23485 y WO 2005/105043 y típicamente consisten en material fisiológicamente aceptable, a pesar del hecho de que el material puede no siempre llegar al pulmón.

El agente de control de fuerza puede comprender o consistir en uno o más compuestos seleccionados de aminoácidos y sus derivados, y péptidos y sus derivados, teniendo los péptidos apropiadamente un peso molecular de 0,25 a 1000 kDa.

Los aminoácidos, péptidos y derivados de péptidos son fisiológicamente aceptables y dan una liberación o desaglomeración aceptable de las partículas de material activo durante la inhalación. Cuando el agente de control de fuerza comprende un aminoácido, puede ser uno o más de cualquiera de los siguientes aminoácidos: leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina y fenilalanina. El agente de control de fuerza puede ser una sal o un derivado de un aminoácido, por ejemplo, aspartamo o acesulfamo K. También se pueden usar las formas D y DL de los aminoácidos.

Los agentes de control de fuerza pueden incluir una o más sustancias solubles en agua. Esto ayuda a la absorción del agente de control de fuerza por el cuerpo si llega al pulmón inferior.

El agente de control de fuerza puede incluir iones dipolares, que pueden ser iones híbridos. También es ventajoso incluir un agente dispersante como un agente de control de fuerza, para ayudar a la dispersión de la composición en los pulmones. Los agentes de dispersión apropiados incluyen tensioactivos tales como tensioactivos pulmonares conocidos (por ejemplo, ALEC, marca registrada) que comprenden fosfolípidos, por ejemplo, mezclas de DPPC (dipalmitoilfosfatidilcolina) y PG (fosfatidilglicerol). Otros agentes tensioactivos apropiados incluyen, por ejemplo, dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), dipalmitoilfosfatidilinositol (DPPI).

El agente de control de fuerza puede comprender un estearato metálico, o uno de sus derivados, por ejemplo estearilfumarato de sodio o estearilactilato de sodio. Ventajosamente, comprende un estearato metálico. Por ejemplo, estearato de zinc, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio o estearato de litio. En una realización particular que se puede mencionar, el material aditivo comprende o consiste en estearato de magnesio.

El agente de control de fuerza puede incluir o consistir en uno o más materiales tensioactivos, en particular materiales que son tensioactivos en estado sólido, que pueden ser solubles en agua o dispersables en agua, por ejemplo, lecitina, en particular lecitina de soja o sustancialmente insolubles en agua, por ejemplo, ácidos grasos en estado sólido tales como ácido oleico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido erúxico, ácido behénico, o sus derivados (tales como ésteres y sales) tales como behenato de glicerilo. Los ejemplos específicos de tales materiales son fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilgliceroles y otros ejemplos de tensioactivos pulmonares naturales y sintéticos; ácido láurico y sus sales, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio; triglicéridos tales como Dynsan 118 y Cutina HR; y ésteres de azúcar en general. Alternativamente, el agente de control de fuerza puede ser colesterol.

Otros posibles agentes de control de fuerza incluyen benzoato de sodio, aceites hidrogenados que son sólidos a

temperatura ambiente, talco, dióxido de titanio, dióxido de aluminio, dióxido de silicio y almidón. También son útiles como agentes de control de fuerza agentes formadores de película, ácidos grasos y sus derivados, así como lípidos y materiales del tipo de lípido.

5 Los agentes de control de fuerza que son particularmente apropiados para uso en la presente invención incluyen estearato de magnesio, aminoácidos que incluyen leucina, lisina, arginina, histidina, cisteína y sus derivados, lecitina y fosfolípidos. Se espera que la inclusión de estos agentes de control de fuerza mejore la eficacia del glicopirrolato para tratar trastornos respiratorios tales como EPOC, asma o fibrosis quística.

10 Cuando la composición de la invención se formula en forma de una formulación de polvo seco, en una realización la composición comprende adicionalmente un vehículo. En una realización adicional, el vehículo comprende lactosa, tal como monohidrato de lactosa.

15 En ciertas realizaciones de la invención, la composición comprenderá lactosa en ausencia de estearato de magnesio como agente de control de fuerza. Por ejemplo, en una realización, una composición apropiada de la invención comprende bromuro de glicopirronio y lactosa, tal como bromuro de glicopirronio al 1% (peso/peso) y lactosa al 99% (peso/peso). En ciertas realizaciones alternativas de la invención, la composición comprende glicopirrolato, lactosa y estearato de magnesio. Por ejemplo, en una realización, una composición apropiada de la invención comprende bromuro de glicopirronio, lactosa y estearato de magnesio, tal como bromuro de glicopirronio al 1,05% (peso/peso), lactosa al 98,8% (peso/peso) y estearato de magnesio al 0,15% (peso/peso) o bromuro de glicopirronio al 1% (peso/peso), lactosa al 98,8% (peso/peso) lactosa y estearato de magnesio al 0,2% (peso/peso).

20 Cuando está presente, se cree que es importante que cualquier agente de control de fuerza esté predominantemente presente en la superficie de las partículas de glicopirrolato, así como o en lugar de estar en la superficie de las partículas de vehículo. Se ha encontrado que es ventajoso un método de mezcla de alta cizalladura para conseguir esto.

25 Además de reducir la cohesión entre las partículas finas de la formulación de glicopirrolato, los materiales aditivos, que incluyen los agentes de control de fuerza mencionados anteriormente, pueden tener beneficios adicionales cuando se usan en la invención. Se ha sugerido que algunos agentes de control de fuerza, tales como estearato de magnesio, son capaces de reducir ellos mismos la penetración de humedad en la formulación de polvo seco.

30 Además, muchos agentes de control de fuerza actúan como tensioactivos. Cuando estos agentes se administran al pulmón, tienden a extenderse rápidamente sobre la superficie del pulmón. Se postula que esta rápida dispersión de los tensioactivos es muy probable que ayude a la dispersión del glicopirrolato en la formulación, ayudando y mejorando por ello su efecto terapéutico.

De lo anterior se puede ver que las mejoras deseadas en la fracción de partículas finas de las formulaciones de polvo seco que contienen glicopirrolato durante un período apropiado para un producto de inhalación (por ejemplo 1, 2, 3 años) se pueden lograr por apropiado acondicionamiento y/o protección de la formulación de la humedad y/o por la incorporación apropiada de un aditivo, tal como un agente de control de fuerza.

35 Una ventaja muy importante del procedimiento para preparar formulaciones estables que contienen glicopirrolato es que permite la administración de dosis más pequeñas que las usadas anteriormente. La reducción de la dosis es posible gracias a la administración más consistente y predecible del glicopirrolato, por ejemplo, por medio de una fracción de partículas finas y una dosis de partículas finas mejoradas consistentemente, comparado con la observada en relación con las formulaciones convencionales. Consecuentemente, aunque la dosis dispensada es menor, la cantidad de agente activo que se administra es la misma, consiguiendo el mismo efecto terapéutico.

40 Las formulaciones de la presente invención pueden incluir glicopirrolato como único agente farmacéuticamente activo. Alternativamente, las formulaciones pueden incluir uno más agentes activos adicionales, además del glicopirrolato. Los agentes activos adicionales pueden incluir, por ejemplo:

45 1) fármacos esteroides tales como, por ejemplo, alcometasona, beclometasona, dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, clobetasol, deflazacort, diflucortolona, desoximetasona, dexametasona, fludrocortisona, flunisolida, flucinolona, fuometolona, fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, furoato de mometasona, hidrocortisona, triamcinolona, decanoato de nandrolona, sulfato de neomicina, rimexolona, metilprednisolona y prednisolona;

50 2) agentes antibióticos y antibacterianos tales como, por ejemplo, metronidazol, sulfadiazina, triclosán, neomicina, amoxicilina, anfotericina, clindamicina, aclarubicina, dactinomicina, nistatina, mupirocina y clorhexidina;

3) fármacos sistémicamente activos tales como, por ejemplo, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, apomorfina y nicotina;

55 4) antihistamínicos tales como, por ejemplo, azelastina, clorfeniramina, astemizol, cetitizina, cinarizina, desloratadina, loratadina, hidroxizina, difenhidramina, fexofenadina, cetotifeno, prometazina, trimeprazina y terfenadina;

- 5) agentes antiinflamatorios tales como, por ejemplo, piroxicam, benzidamina, diclofenac sódico, cetoprofeno, ibuprofeno, heparinoide, nedocromil, cromoglicato de sodio, fasafungina y yodoxamida;
- 6) agentes antimuscarínicos/anticolinérgicos tales como, por ejemplo, atropina, benztropina, biperiden, ciclopentolato, oxibutinina, clorhidrato de orfenadina, prociclidina, propantelina, propiverina, tiotropio, tropicamida, tróspio, bromuro de ipratropio, GSK573719 y bromuro de oxitropio;
- 7) antieméticos tales como, por ejemplo, bestazistina, dolasetrón, nabilona, proclorperazina, ondansetrón, trifluoperazina, tropisetrón, domperidona, hioscina, cinarizina, metoclopramida, ciclizina, dimenhidrinato y prometazina;
- 8) fármacos hormonales tales como, por ejemplo, protirelina, tiroxina, salcotonina, somatropina, tetracosactida, vasopresina o desmopresina;
- 9) broncodilatadores, tales como salbutamol, fenoterol, formoterol, indacaterol, vilanterol y salmeterol;
- 10) fármacos simpatomiméticos, tales como adrenalina, noradrenalina, dexamfetamina, dipirefina, dobutamina, dopexamina, fenilefrina, isoprenalina, dopamina, pseudoefedrina, tramazolina y xilometazolina;
- 11) fármacos antifúngicos tales como, por ejemplo, anfotericina, caspofungina, clotrimazol, nitrato de econazol, fluconazol, cetoconazol, nistatina, itraconazol, terbinafina, voriconazol y miconazol;
- 12) anestésicos locales tales como, por ejemplo, ametocaína, bupivacaína, hidrocortisona, metilprednisolona, prilocaína, proximetacaína, ropivacaína, tirotricina, benzocaína y lignocaína;
- 13) opiáceos, tales como para el tratamiento del dolor, tales como, por ejemplo, buprenorfina, dextromoramida, diamorfina, fosfato de codeína, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, papaveretum, folcodeína, loperamida, fentanilo, metadona, morfina, oxicodona, fenazocina, petidina y sus combinaciones con un antiemético;
- 14) analgésicos y fármacos para tratar la migraña tales como clonidina, codina, coproxamol, dextropropoxipeno, ergotamina, sumatriptán, tramadol y fármacos antiinflamatorios no esteroideos;
- 15) agonistas narcóticos y antídotos opiáceos tales como naloxona y pentazocina;
- 16) inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5, tales como sildenafil; y
- 17) sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En una realización, los agentes activos adicionales son agentes farmacéuticamente activos que se sabe que son útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como  $\beta_2$ -agonistas, esteroides, antimuscarínicos/anticolinérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa 4 y similares. En una realización, la formulación de la invención no incluye formoterol.

En una realización particular que se puede mencionar, el agente activo adicional incluye indacaterol. El indacaterol es un agonista beta-adrenérgico de acción ultra-larga actualmente aprobado en Europa como Onbrez™, comercializado por Novartis. Está autorizado para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y se entrega en forma de una formulación en aerosol en el inhalador de polvo seco Breezhaler™. Un producto de combinación de indacaterol y bromuro de glicopirronio (conocido como QVA-149) se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase III para la EPOC y se lanzará en 2013.

En una realización alternativa, el agente adicional incluye fumarato de formoterol. Un producto de doble combinación de fumarato de formoterol y glicopirrolato (conocido como PT003) está programado para entrar en ensayos clínicos de Fase III para la EPOC en 2012 y está siendo desarrollado por Pearl Therapeutics, Inc. Un producto de combinación triple de fumarato de formoterol, glicopirrolato y un corticosteroide inhalado (Conocido como PT010) está siendo desarrollado actualmente por Pearl Therapeutics, Inc.

En una realización alternativa, el agente adicional incluye un agonista beta, tal como  $\beta_2$ -agonista. Es bien sabido que tales agonistas beta provocan taquicardia (véase The Merck Manuals Online Medical Dictionary - Chronic Obstructive Pulmonary Disease). De este modo, en una realización, la composición de la invención se usa en el tratamiento concomitante de un paciente que padece una afección respiratoria y que está siendo tratado con un agonista beta.

En una realización adicional, la composición farmacéutica que comprende glicopirrolato o una de sus sales farmacéuticamente aceptable se administra a una población de pacientes que padece taquicardia que ha sido inducida farmacéuticamente.

La composición farmacéutica que comprende glicopirrolato o una de sus sales farmacéuticamente aceptable se administra a un paciente en el que se ha inducido o exacerbado taquicardia mediante un fármaco inhalable, más preferentemente un fármaco inhalable usado para tratar un trastorno pulmonar, más preferentemente salbutamol. El



5 fármaco puede alternativamente ser efedrina, anfetaminas o cocaína. Preferentemente, la administración de la composición farmacéutica que comprende glicopirrolato o una de sus sales farmacéuticamente aceptable es separada o secuencial a la del fármaco inductor de taquicardia. Cuando la administración es separada o secuencial, preferentemente la administración del glicopirrolato o una de sus sales farmacéuticamente aceptable tiene lugar dentro de las 4 horas siguientes a la del fármaco inductor de taquicardia, preferentemente dentro de las 2 horas siguientes a la del fármaco inductor de taquicardia, preferentemente dentro de 1 hora siguiente a la del fármaco inductor de taquicardia, preferentemente dentro de los 10 minutos siguientes a la del fármaco inductor de taquicardia.

10 En una realización adicional, la composición farmacéutica que comprende glicopirrolato o una de sus sales farmacéuticamente aceptable se administra a una población de pacientes que padece taquicardia que no ha sido inducida farmacéuticamente, tal como trastornos endocrinos, por ejemplo, feocromocitoma o hipertiroidismo.

15 Preferentemente, la composición farmacéutica que comprende glicopirrolato o una de sus sales farmacéuticamente aceptable se administra a una población de pacientes que padece una forma de taquicardia seleccionada del grupo que consiste en taquicardia ventricular, taquicardia supraventricular, fibrilación auricular, taquicardia reentrante nodal AV (AVNRT), taquicardia reentrante AV (AVRT) y taquicardia de la unión.

20 Se apreciará que las composiciones de la invención se pueden formular según procedimientos conocidos. En particular, a la persona experta se le dirige al contenido del documento WO 2005/105043 que proporciona una descripción detallada de cómo se pueden preparar formulaciones estables que contienen glicopirrolato. En particular, se pueden preparar formulaciones que son estables durante un periodo de por lo menos 1 año, tal como un período de por lo menos 2 años y en particular un período de por lo menos 3 años.

25 La estabilidad de una composición se debe indicar por la dispersabilidad consistente del polvo durante estos períodos, que por ejemplo, se pueden medir en términos de una fracción de partículas finas consistentemente buena o dosis de partículas finas en el tiempo. En una realización de la composición estable, la fracción de partículas finas (<5 µm) es consistentemente mayor de alrededor de 30% durante un período de por lo menos 1 año, por lo menos 2 años o por lo menos 3 años cuando se almacena a temperaturas y humedades normales para productos farmacéuticos. En otra realización de la invención, la fracción de partículas finas (<5 µm) es consistentemente mayor de alrededor de 40% durante un período de por lo menos 1 año, por lo menos 2 años o por lo menos 3 años. En una realización, la fracción de partículas finas (<5 µm) es consistentemente mayor de 30% o mayor de 40% cuando las formulaciones se almacenan en condiciones de ensayo estándar, tales como 25°C / 60% HR, 30°C / 60% HR, 40°C / 70% de HR o 40°C / 75% HR.

30 En una realización de la composición estable, la fracción de partículas finas de las formulaciones de polvo seco es consistentemente por lo menos alrededor de 30%, por lo menos alrededor de 40%, por lo menos alrededor de 50%, por lo menos alrededor de 60%, por lo menos alrededor de 70% o por lo menos alrededor de 80%.

35 En una realización de la composición estable, la dosis de partículas finas de las formulaciones de polvo seco es consistentemente por lo menos alrededor de 30%, por lo menos alrededor de 40%, por lo menos alrededor de 50%, por lo menos alrededor de 60%, por lo menos alrededor de 70% o por lo menos alrededor de 80%.

40 En otra realización de la composición estable, las formulaciones de polvo seco se envasan para almacenamiento y/o administración con un inhalador de polvo seco y las formulaciones envasadas son estables durante por lo menos 1, 2, o 3 años cuando se almacenan a temperaturas y humedades normales, es decir, las composiciones o productos envasados que comprenden las formulaciones no se tienen que almacenar en un medio controlado para exhibir la deseada estabilidad.

Dado que la inestabilidad de las formulaciones de glicopirrolato convencionales parece ser debida a la absorción de humedad, hay varias medidas que se proponen para incrementar la estabilidad.

45 En primer lugar, el contenido amorfo del glicopirrolato se debe reducir para mejorar el procesado del glicopirrolato. Cuando el glicopirrolato se microniza, el procedimiento de micronización se puede mejorar, por ejemplo, ajustando las condiciones en las que tiene lugar la molienda, para prevenir la formación de material amorfo. Adicional o alternativamente, el producto micronizado se puede "acondicionar" para retirar material amorfo.

50 Alternativamente, las partículas de glicopirrolato se pueden manipular de modo que incluyan poco o nada material amorfo. Los métodos apropiados para hacer esto son conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar polvos de glicopirrolato con bajo contenido no cristalino usando métodos tales como procesado de fluido supercrítico usando dióxido de carbono, u otras formas controladas de cristalización o precipitación, tales como precipitación lenta, por métodos de emulsión, sonocristalización y similares.

55 En segundo lugar, la exposición de la formulación de polvo seco a la humedad cuando el polvo se almacena se reduce apropiadamente. Con respecto a esto, es particularmente deseable reducir la exposición de la formulación a la humedad durante el almacenamiento en cápsulas o blísteres.

Finalmente, la inclusión de materiales aditivos en la formulación de polvo seco puede mejorar la dispersabilidad del polvo y proteger la formulación del ingreso de humedad.

Se obtuvieron lotes de glicopirrolato micronizado y, después de almacenamiento sellado durante varias semanas, se observaron los cambios físicos del material de polvos cohesivos finos a aglomerados sólidos.

- 5 La siguiente sección resume los ensayos realizados en los lotes citados de glicopirrolato que recibieron la siguiente micronización:

Lote A:

Micronizado a 0,5 kg/h

Presión de inyección: 10 bar

- 10 Presión de micronización: 7 bar

Tamaño Sympatec: d10 0,7  $\mu\text{m}$ , d50 1,8  $\mu\text{m}$ , d90 3,6  $\mu\text{m}$

Pérdida al secar 0,7%

La DVS indicaba material cristalino. Al almacenar, se encontraron aglomerados blandos de material en polvo a granel, y el análisis granulométrico repetido dio valores d50 que varían entre 2,6 y 3,5  $\mu\text{m}$ .

- 15 Lote B:

Micronizado a 0,5 kg/h

Presión de inyección: 10 bar

Presión de micronización: 7 bar

Tamaño Sympatec: d10 1,0  $\mu\text{m}$ , d50 2,4  $\mu\text{m}$ , d90 4,8  $\mu\text{m}$

- 20 Pérdida al secar 0,6%

Actividad de agua: 54% HR

La DVS indicaba que estaba presente material amorfo. Al almacenar, se encontraron aglomerados duros de material, y el análisis granulométrico repetido dio valores d50 que varían entre 36 y 160  $\mu\text{m}$ .

Lote C:

- 25 Micronizado a 0,4 kg/h

Presión de inyección: 10 bar

Presión de micronización: 9,8 bar

Tamaño Sympatec: d10 0,8  $\mu\text{m}$ , d50 2,3  $\mu\text{m}$ , d90 4,8  $\mu\text{m}$

Pérdida al secar 0,4%

- 30 La DVS indicaba que estaba presente material amorfo. Al almacenar, se encontraron grandes aglomerados duros de material en polvo a granel, y el análisis granulométrico repetido dio un valor d50 de 51  $\mu\text{m}$ .

Lote C remicronizado:

Micronizado a 0,5 kg/h

Presión de inyección: 10 bar

- 35 Presión de micronización: 9 bar

Tamaño Sympatec: d10 1,0  $\mu\text{m}$ , d50 2,4  $\mu\text{m}$ , d90 4,5  $\mu\text{m}$

Pérdida al secar 0,5%

Al almacenar, solo se encontraron aglomerados blandos de material en polvo a granel.

Este resumen muestra que los lotes seleccionados de glicopirrolato micronizado habían formado aglomerados

duros, y esto parece estar asociado a la presencia de material amorfo, ya que el primer lote, que no contenía material amorfo detectable, exhibía buenas propiedades de polvo después del almacenamiento. Consecuentemente, se cree que la formación de aglomerados duros ocurre dentro de un polvo micronizado que contiene material superficial no cristalino, bien formulado con excipiente, cualquier agente de protección de la humedad, un agente de control de fuerza, o solo

El material amorfo estará localizado sobre la superficie para tener el mayor efecto de este tipo. La cantidad de material amorfo con relación a la masa total puede ser muy pequeña, con tal de que sea suficiente para producir este efecto. El material no cristalino extraerá humedad de sus alrededores. Las fuentes de humedad pueden incluir el aire o gas circundante, los excipientes o aditivos (tales como lactosa o agentes de control de fuerza), el envase o dispositivo, tal como una gelatina u otro material en cápsula, o un plástico.

Los ensayos han mostrado que todas las formulaciones prototipo de bromuro de glicopirronio micronizado preparadas usando métodos convencionales, que incluyen aquellos que comprenden aditivos (que incluyen estearato de magnesio), se ha encontrado que se degradan o deterioran en rendimiento de aerosolización en un periodo de 6 meses. Se ha encontrado que este deterioro ocurre incluso cuando se almacena en condiciones secas. El deterioro de rendimiento se ha visto que es aproximadamente de 30 a 50% del rendimiento original o más. Tal deterioro haría estas formulaciones no atractivas para uso comercial.

Se ha sugerido que efectuar la micronización con el uso de aire humidificado u otro gas puede ayudar a reducir la generación de materiales amorfos. Tanto el documento WO 99/54048 como el WO 00/32165 describen que moler con humedad incrementada puede reducir la generación de material amorfo. El documento WO 00/32313 describe la molienda de material a temperatura reducida usando helio o una mezcla de helio y otro gas para reducir la formación de material amorfo. Se debe advertir que ninguno de estos documentos de la técnica anterior describe que la molienda de glicopirrolato en estas condiciones especiales es beneficiosa.

Sin embargo, las condiciones de molienda descritas en la técnica anterior no son estándar en la práctica de la micronización y es muy probable que resulte difícil controlar estos procedimientos. También puede resultar difícil usar tales procedimientos a escala comercial.

Finalmente, el punto hasta el que tales procedimientos pueden ayudar a controlar la generación de material amorfo para el problema específico del glicopirrolato tampoco es conocido.

Como se mencionó anteriormente, el glicopirrolato presenta problemas particulares debido a su inestabilidad inherente.

Según una realización de la composición estable, la formulación de polvo seco que comprende glicopirrolato se preparara usando un procedimiento, apropiadamente un procedimiento de micronización, que se lleva a cabo en condiciones que reducen la formación de material amorfo. Los ejemplos de apropiadas condiciones de micronización incluyen humedad relativa incrementada (por ejemplo 30-70%) o micronización usando helio a temperaturas reducidas.

En otra realización, la formulación de polvo seco que comprende glicopirrolato se microniza y a continuación sufre una etapa de "acondicionamiento" para retirar o reducir el contenido de material amorfo. Tales etapas de acondicionamiento incluyen la exposición a humedad para estimular la recristalización del material amorfo sin la formación de aglomerados duros. Los ejemplos de tal acondicionamiento se discuten con más detalle a continuación.

Los ejemplos de formulaciones de polvo seco apropiadas que se pueden usar según la invención incluyen aquellos descritos en el documento WO 2008/000482 tales como los Ejemplos 1 y 2 a continuación:

#### Ejemplo 1

Se mezclan 37 g de estearato de magnesio con 1 kg de bromuro de glicopirronio cristalino en un mezclador Turbula(R) durante 5 horas. La mezcla resultante se microniza usando un molino de chorro opuesto de lecho fluido Hosokawa Alpine (R) 100 AFG con los siguientes parámetros: velocidad del clasificador, 13.000 rpm; presión de gas de molienda, 3,5 bar. El molino está equipado con 3 boquillas de 1,9 mm de diámetro.

La mezcla resultante tiene una mediana del tamaño de partícula de alrededor de 3 micrómetros (x90 = 7 micrómetros, x50 = 3 micrómetros, x10 = 1 micrómetro). El estearato de magnesio está bien distribuido sobre la superficie de la sustancia farmacológica.

Se mezclan partículas de vehículo de lactosa (99,7% peso/peso de composición final) para dar un polvo seco inhalable.

#### Ejemplo 2

Substancia farmacológica 1: se mezclan 50 g de estearato de magnesio con 1 kg de bromuro de glicopirronio

crystalino en mezclador Turbula(R) durante 5 horas. La mezcla resultante se microniza usando un molino de chorro opuesto de lecho fluidizado Hosokawa Alpine (R) 100 AFG (equipado con 3 boquillas de 1,9 mm de diámetro) con los siguientes parámetros: velocidad del clasificador, 13.000 rpm; presión del gas de molienda, 3,5 bar, para dar partículas que tienen un tamaño medio de partícula de menos de 5 micrómetros.

- 5 Substancia farmacológica 2: se microniza 1 kg de bromuro de glicopirronio cristalino usando un molino de chorro opuesto de lecho fluido Hosokawa Alpine (R) 100 AFG (equipado con 3 boquillas de 1,9 mm de diámetro) con los siguientes parámetros: velocidad del clasificador, 13.000 rpm; presión de gas de molienda, 3,5 bar, para dar partículas que tienen un tamaño medio de partícula de menos de 5 micrómetros.

Estas substancias farmacológicas se usan para preparar las formulaciones siguientes:

- 10 Formulación 1: las partículas de vehículo de lactosa (99% peso/peso de composición final) se mezclan con la substancia farmacológica 2 para dar un polvo seco inhalable.

Formulación 2: las partículas de vehículo de lactosa (98,8% peso/peso de composición final) y estearato de magnesio (0,15%) se mezclan con la substancia farmacológica 2 para dar un polvo seco inhalable.

- 15 Formulación 3: las partículas de vehículo de lactosa (98,8% peso/peso de composición final) y estearato de magnesio (0,15%) se mezclan con la substancia farmacológica 1 para dar un polvo seco inhalable.

Los polvos resultantes se rellenan en alícuotas de 25 mg en cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de tamaño 3. Las cápsulas resultantes se ensayan para determinar la distribución de tamaño de partícula aerodinámica (fracción de partícula fina) inmediatamente después de la fabricación o después del almacenamiento en diferentes condiciones.

- 20 La fracción de partículas finas (FPF) y dosis emitida (ED) del polvo en cada cápsula se mide usando el impactador de cascada de clasificación de partículas Next Generation Impactor (NG1) con un caudal de 85 l/min.

Según un aspecto adicional de la invención se proporciona una dosis unitaria inhalable que comprende la composición farmacéutica como se define aquí anteriormente para uso en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia. En una realización, la dosis unitaria comprende una cápsula. En una realización adicional, la cápsula es opaca o transparente. En una realización adicional, la cápsula es transparente. Tal realización proporciona la ventaja de informar a un usuario de que se ha conseguido la inhalación con éxito de la dosis.

- 25 En una realización, la capsula comprende una cápsula de gelatina. Es sabido que las cápsulas de gelatina contienen del orden de 10 a 15% peso/peso de agua, y para que esto proporcione una fuente suficiente de agua para crear un problema de inestabilidad de humedad.

- 30 Se ha mostrado que el contenido de humedad de las cápsulas de gelatina disminuye a medida que se extrae el agua por los contenidos de la cápsula. El contenido de agua en las cápsulas de gelatina actúa como plastificante de modo que cuando se extrae el agua y disminuye el contenido de agua, las cápsulas se vuelven más frágiles, lo que afectará a la perforación y similares.

- 35 Un artículo sobre las mejoras en cápsulas de hipromelosa (B.E. Jones, Drug Delivery Technology, Vol 3 No. 6, page 2, 2003), describe los problemas asociados a cápsulas de gelatina para uso en inhaladores de polvo seco. Estos problemas incluyen cambios de fragilidad y por consiguiente la consistencia de perforación, y el rendimiento de dispersión relacionado como función de los cambios del contenido de humedad de la gelatina. El potencial de la gelatina para actuar como una fuente de humedad, que se puede liberar a los contenidos en polvo de la cápsula, también se discute, como lo son las variaciones de propiedades de carga electrostática.

- 40 En una realización, la cápsula está hecha con hipromelosa (HPMC) u otras celulosas o derivados de celulosa que no dependen de la humedad como plastificante. El contenido de humedad de tales cápsulas puede ser menor del 10%, o incluso por debajo del 5% o 3% peso/peso, y esto hace a tales cápsulas más apropiadas para uso con glicopirrolato.

- 45 Las cápsulas también se pueden hacer de gelatina que contiene uno o más plastificantes distintos de agua, tales como PEG, glicerol, sorbitol, propilenglicol u otros polímeros y copolímeros similares, por consiguiente permitiendo que el contenido de humedad se reduzca a por debajo del 10%, o incluso por debajo del 5% o 3% peso/peso.

- 50 Alternativamente, las cápsulas se pueden hacer de plásticos o termoplásticos sintéticos (polietileno o policarbonato o plásticos relacionados) que contienen contenido de humedad reducido por debajo del 10%, o incluso por debajo del 5% o 3% peso/peso. Las cápsulas alternativas adicionales con reducido contenido de humedad se hacen de almidón o derivados de almidón o quitosano.

En las cápsulas precedentes, el problema de fragilidad se reduce. Además, se ha encontrado que las cápsulas tales como aquellas hechas de celulosas se perforan más consistentemente y fiablemente, y el agujero de perforación efectuado parece ser más limpiamente formado y esférico, con menos pérdida de partículas. Se ha encontrado

también que la aerosolización de los contenidos de polvo ha mejorado, además de ser es más consistente.

Según un aspecto adicional de la invención se proporciona un dispositivo de administración de inhalación que comprende una o más dosis de la composición farmacéutica como se define aquí anteriormente para uso en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia. En una realización, el dispositivo de administración es un inhalador. En una realización adicional, el dispositivo de administración es un inhalador de dosis medidas presurizado. Se apreciará que el inhalador de dosis medidas puede comprender apropiadamente un dispositivo que contiene un depósito o un dispositivo que contiene múltiples dosis unitarias o un dispositivo que contiene una dosis unitaria. También se apreciará que el inhalador de dosis medidas presurizado puede ser apropiado para cuando la composición de la invención adicionalmente comprende propulsores tales como hidrofluoroalcanos (HFAs) y similares o cualquiera de tales propulsores apropiados para uso con composiciones de la invención. Los ejemplos de formulaciones según la invención que son apropiados para administración por medio de inhaladores de dosis medida presurizados (pMDIs) incluyen los desarrollados por Pearl Therapeutics, Inc. Tales como PT001 (monoterapia de glicopirrolato HFA-MDI para EPOC), PT003 (combinación de glicopirrolato y fumarato de formoterol HFA-MDI formulación para EPOC) y PT010 (triple combinación de glicopirrolato, fumarato de formoterol y un corticosteroide inhalado en forma de una formulación de HFA-MDI para EPOC). Un ejemplo adicional incluye una formulación de pMDI que contiene 100 µg de glicopirrolato que se ha usado en ensayos clínicos por Chiesi Farmaceutici S.p.A.

En una realización, el dispositivo de administración es un nebulizador.

En una realización adicional, el dispositivo de administración es un inhalador de polvo seco. Los ejemplos de dispositivos apropiados incluyen, sin limitación, el TURBUHALER (Astra Zeneca), CLICKHALER, DUOHALER (Innovata Biomed), EASYHALER (Orion), ACCUHALER, DISKUS, DISKHALER, ROTAHALER, GEMINI (GlaxoSmithKline), HANDIHALER, INHALATOR, AEROHALER (Boehringer Ingelheim), TWISTHALER (Schering Plough), AEROLIZER, BREEZHALER, SOLIS (Novartis), MONOHALER (Miat), AIRMAX, CYCLOHALER (Teva), GENUAIR (Almirall), NEXTDPI (Chiesi) y NOVOLIZER (ASTA Medica).

En una realización, el dispositivo inhalador incluye un medio para proteger la formulación de la humedad, por ejemplo, dentro de un blíster sellado, tal como un blíster de lámina de aluminio, con un sellado apropiado para evitar la entrada de humedad. Tal realización busca resolver el problema de la absorción de humedad por formulaciones de glicopirrolato en polvo seco. Tales dispositivos son conocidos, por ejemplo los dispositivos GYROHALER (Vectura) o DISKUS (GlaxoSmithKline).

Se cree que es particularmente ventajoso si el blíster se perfora usando un mecanismo simple, tal como con el GYROHALER. Este dispositivo y esta tecnología han sido desarrollados por Vectura y se refiere a un dispositivo de inhalación para administración oral o nasal de un medicamento en forma de polvo. El medicamento en polvo se almacena en una tira de blísteres y cada blíster tiene una tapa perforable. Cuando se va a usar el inhalador, se perfora la tapa del blíster alineado, permitiendo por ello que se genere un flujo de aire a través del blíster para arrastrar la dosis contenida en el mismo y transportar la dosis fuera del blíster y hacia la vía aérea del usuario a través de la boquilla del inhalador. Esta disposición con blísteres que tienen tapas perforables permite que los blísteres tengan el mejor sellado posible. Por el contrario, en sistemas de blíster tales como el Diskus en el que se abren por pelado las tapas de los blísteres, es más difícil mantener un sellado óptimo debido a las restricciones sobre la naturaleza de la unión requerida para permitir que ocurra el pelado.

En una realización adicional, la formulación de polvo seco que comprende glicopirrolato se almacena en envases hechos de un material que tiene él mismo un contenido de humedad inferior al 10%, tal como menos del 5% y en particular menos del 3%.

El envase también debe prevenir apropiadamente la entrada de humedad, de modo que el polvo se proteja de fuentes externas de humedad. Los blísteres sellados con lámina de aluminio son un ejemplo de un envase que previene la entrada de humedad.

En este último aspecto, la prevención de la penetración de humedad de fuentes externas puede estar ayudada por un envasado adicional. Por ejemplo, las cápsulas de HPMC se pueden almacenar en un medio sellado, tal como una capa adicional de envase de lámina de aluminio.

En una realización alternativa, la formulación de polvo seco se dispensa desde un dispositivo inhalador de polvo seco multidosis en el que el polvo se almacena en un depósito en oposición a las dosis envasadas individualmente. En tal realización, el dispositivo debería ofrecer una protección superior contra la humedad en comparación con los dispositivos de depósito convencionales. Por ejemplo, el dispositivo debe incluir una o más de las siguientes características: una cámara de depósito sellada (por ejemplo, que incluye una junta de sellado para sellar la cámara del depósito), materiales plásticos que exhiben una permeabilidad a la humedad muy baja (para formar las paredes de la cámara del depósito), y un desecante.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica como se define aquí, contenida en un envase que comprende adicionalmente instrucciones para administrar dicha composición a un paciente que necesita un agente reductor del ritmo cardiaco, o en previsión de la necesidad de un agente reductor

del ritmo cardíaco. Preferentemente, las instrucciones comprenden indicaciones para administrar dicha composición a un paciente que padece taquicardia o que necesita una profilaxis de la taquicardia.

5 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una dosis unitaria inhalable como se define aquí, contenida en un envase que comprende además instrucciones para administrar dicha composición a un paciente que necesita un agente reductor del ritmo cardíaco o en previsión de la necesidad de un agente reductor del ritmo cardíaco. Preferentemente, las instrucciones comprenden indicaciones para administrar dicha composición a un paciente que padece taquicardia o que necesita una profilaxis de la taquicardia.

10 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un dispositivo de administración por inhalación como se define aquí, contenido en un envase que comprende además instrucciones para administrar dicha composición a un paciente que necesita un agente reductor del ritmo cardíaco o en previsión de la necesidad de un agente reductor del ritmo cardíaco. Preferentemente, las instrucciones comprenden indicaciones para administrar dicha composición a un paciente que padece taquicardia o que necesita una profilaxis de la taquicardia.

15 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento o profilaxis de una afección o trastorno caracterizado por un incremento del ritmo cardíaco, tal como taquicardia, comprendiendo dicho método administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica inhalable que comprende glicopirrolato o una de sus sales farmacéuticamente aceptable a un paciente que lo necesite. El método preferentemente comprende administrar la composición a un paciente que también padece una afección respiratoria, tal como una afección seleccionada de: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, fibrosis quística (FQ) y enfermedades relacionadas de las vías respiratorias.

20 El siguiente estudio ilustra la invención:

#### **Metodología del estudio**

##### (a) Diseño y plan del estudio

25 El estudio era un estudio de Fase IIa, multicéntrico, distribuido al azar, doble ciego, controlado con placebo, cruzado de dosis variable, que usa cuatro niveles de dosis de bromuro de glicopirronio en sujetos con EPOC. Se requirió un total de 40 sujetos para completar el estudio.

Los sujetos se distribuyeron al azar para recibir una sola dosis inhalada de 20, 125, 250 y 400 µg de bromuro de glicopirronio en orden ascendente, con una dosis de placebo distribuida al azar en la secuencia durante 5 visitas del estudio. Los sujetos se distribuyeron al azar para recibir tratamiento el día 1 del estudio antes de la dosificación. Todas las dosis, incluido el placebo, se administraron usando el Miat Monohaler.

30 El estudio consistió en un período de selección, un período de tratamiento de cinco visitas de estudio (separadas por un período de lavado de 5 a 14 días) y una visita de seguimiento, 7-14 días después del tratamiento final y antes del alta del estudio.

##### (b) Calendario del estudio

35 Los sujetos se sometieron a una visita inicial de preselección para firmar un Formulario de Consentimiento Informado (ICF), seguida de una Visita de Selección para confirmar la elegibilidad. La visita de preselección y la visita de selección se podrían haber combinado si el sujeto hubiera firmado el ICF y no hubiera tomado ningún broncodilatador dentro del período prohibido antes de los ensayos de función pulmonar (PFTs). Después de la visita de selección, los sujetos fueron luego distribuidos al azar el día de estudio 1 antes de la dosificación.

40 El período de tratamiento consistió entonces en cinco visitas de estudio (separadas por un período de lavado de 5-14 días), durante los cuales los sujetos fueron dosificados con una sola dosis inhalada de bromuro de glicopirronio usando un Miat Monohaler, en orden ascendente (20, 125, 250 o 400 µg). Se administró un placebo aleatoriamente (usando un Miat Monohaler) en una de las visitas de estudio; las visitas subsecuentes continuaron con la siguiente dosis más alta de bromuro de glicopirronio a la que se administró antes del placebo.

45 Al final del estudio, se solicitó que los sujetos se presentaran en la clínica para una visita de seguimiento, 7-14 días después del tratamiento final. Los sujetos a continuación fueron dados de alta del estudio.

Se esperaba que cada sujeto participara en el estudio durante entre 8-10 semanas.

##### (c) Población del estudio

50 La población a estudiar debía ser de sexo masculina o femenina, de 40 años y más con un diagnóstico de EPOC de leve a moderada que respondía a la terapia anticolinérgica. La respuesta a la terapia anticolinérgica se define como un incremento de  $FEV_1 \geq 12\%$  y por lo menos 150 ml después de la administración de 80 µg de bromuro de ipratropio.

(i) Número de sujetos

Se debían seleccionar hasta 140 sujetos y se requirieron 40 sujetos para completar el estudio.

5 La estimación del número de sujetos a seleccionar se basó en los datos de selección de estudios previos en los que los sujetos tenían que demostrar reversibilidad para ser elegibles para participar en el estudio. Esta información indicó que se necesitaría seleccionar entre 2 y 4 sujetos para lograr un sujeto elegible. No se especificó el número máximo de sujetos elegibles para ser inscriptos, ya que no se sabía cuántos sujetos era probable que abandonaran prematuramente el estudio.

(ii) Criterios de selección

Criterios de inclusión

10 Los sujetos se incluyeron en el estudio siempre y cuando cumplieran los siguientes criterios:

1. Hombre o mujer, de 40 años o más.
2. Se les hubiera diagnosticado EPOC (tos, producción de esputo, disnea y/o antecedentes de exposición a factores de riesgo de la enfermedad).
3. Fueran fumadores o ex-fumadores con un historial de tabaquismo de por lo menos 10 paquetes al año.
- 15 4. Tuvieran un FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatador entre 40% y 80% del valor normal previsto.
5. Tuvieran una relación FEV<sub>1</sub>/CVF pre-broncodilatador <70%.
6. Mejorara su FEV<sub>1</sub> en un 12% o más y en por lo menos 150 ml después de la administración de 80 µg de Atrovent (bromuro de ipratropio) administrado vía espaciador.
- 20 7. Estuvieran dispuestos y fueran capaces de detener la terapia anticolinérgica de acción prolongada durante el estudio.
8. Fueran capaces de entender la naturaleza del estudio y dar su consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión

Los sujetos fueron excluidos del estudio por cualquiera de las siguientes razones:

- 25 1. Estuvieran embarazadas o en periodo de lactancia. Las mujeres en edad fértil tenían que usar un método anticonceptivo apropiado durante el curso del estudio y tenían que tener una prueba de embarazo negativa antes de recibir el fármaco del estudio.
2. Tuvieran antecedentes de glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia de próstata u obstrucción del cuello de la vejiga.
3. Tuvieran una enfermedad cardíaca, renal, hepática o metabólica concurrente significativa.
- 30 4. Hubiera evidencia de atopia, rinitis alérgica o, en opinión del investigador, tuvieran asma predominante en lugar de EPOC.
5. Tuvieran un recuento de células de eosinófilos en sangre > 600 mm<sup>3</sup>.
6. hubieran sido tratados con esteroides orales 8 semanas antes de la selección o durante 4 o más semanas en los 12 meses anteriores a la visita de selección.
- 35 7. Estuvieran recibiendo corticosteroides inhalados o teofilina oral, pero no hubieran mantenido una dosis estable en las 4 semanas anteriores a la visita de selección y no fueran capaces de mantener una dosis estable durante el período de tratamiento.
8. Fueran sensibles a agentes antimuscarínicos.
9. Requirieran oxigenoterapia.
- 40 10. Hubieran experimentado una infección del tracto respiratorio superior o tuvieran exacerbaciones de su EPOC que requiriesen tratamiento con antibióticos en las 6 semanas previas a la visita de selección.
11. Hubiera tomado parte en cualquier otro ensayo clínico que implique la administración de un fármaco de investigación dentro de los 3 meses anteriores al inicio de la dosificación.

(d) Tratamiento del estudio

(i) Tratamientos administrados

5 Se programó que todos los sujetos fueran dosificados entre las 08:00 y las 10:00 am. Para los sujetos individuales, la dosificación fue a la misma hora del día ( $\pm$  30 minutos). En cada visita de dosificación, los sujetos recibieron una sola dosis de bromuro de glicopirronio o placebo administrado vía Miat Monohaler. Cada dosis diferente (20, 125, 250 o 400  $\mu$ g) estaba contenida en una cápsula. También se suministró al sitio un número apropiado de Miat Monohalers para efectuar el estudio. Se usó un nuevo Miat Monohaler para administrar cada dosis en cada visita.

10 En la sala, la enfermera del estudio colocó cada cápsula en el Miat Monohaler para que el sujeto inhalara. Esto se hizo inmediatamente antes de la inhalación. Para cada cápsula, se pidió a los sujetos que inhalaran dos veces a través del Miat Monohaler.

(ii) Descripción del producto de investigación

15 El bromuro de glicopirronio se presentó en cápsulas de gelatina, duras, blancas opacas, de tamaño 3 envasadas en bolsas de aluminio. Las cápsulas se presentaron en cuatro concentraciones de dosis que contenían 20, 125, 250 o 400  $\mu$ g de bromuro de glicopirronio. Además del bromuro de glicopirronio, el excipiente presente en la formulación de la cápsula consistía en la formulación PowderHale™ de lactosa y estearato de magnesio

Tabla 1. Formulación del producto de investigación

	Descripción del producto			
	20 $\mu$ g	125 $\mu$ g	250 $\mu$ g	400 $\mu$ g
Bromuro de glicopirronio / PowderHale™ (% peso/peso)	0,08	0,50	1,60	1,60
Peso del relleno de la cápsula (mg)	25,0	25,0	15,6	25,0

También se proporcionó un placebo para imitar al producto que consistía en cápsulas de gelatina dura, opacas, blancas, de tamaño 3 que contenían la formulación PowderHale™ no activa sola.

20 Las cápsulas de bromuro de glicopirronio para inhalación se almacenaron por debajo de 25°C en un lugar seco.

(iii) Selección y calendario de la dosis para sujetos Individuales

Cada sujeto recibió 20, 125, 250 y 400  $\mu$ g de bromuro de glicopirronio en orden ascendente, con una dosis de placebo distribuida al azar dentro de la secuencia durante cinco visitas de estudio (es decir, una dosis por visita).

25 Estaba programado que todos los sujetos recibieran la medicación del estudio entre las 08:00 am y las 10:00 am. Se administró la medicación del estudio a cada sujeto aproximadamente al mismo tiempo (dentro de 30 minutos) de cada día de estudio.

(e) Evaluaciones del estudio

30 Se midieron todos los signos vitales cada día de estudio, incluyendo el ritmo cardíaco (con el sujeto semi-supino durante 5 minutos antes de la medida); presión sanguínea; frecuencia respiratoria y temperatura en cada visita y antes de recibir la medicación del estudio (pretratamiento), si procede. La presión sanguínea y el ritmo cardíaco también se midieron a los 45, 90 minutos y 5, 10, 20 y 30 horas después del tratamiento en los días de estudio.

(f) Análisis estadístico planificado

Los análisis estadísticos se debían publicar usando tablas de resumen y listas de datos. Los tests estadísticos para la evaluación se debían realizar con el nivel de significancia de 0,05 usando un test bilateral.

35 Todos los análisis y tabulaciones se realizaron usando SAS® Versión 6.12 en una plataforma de PC. Las variables continuas se debían resumir en tamaño de la muestra (n), media, desviación estándar (DE), mínimo, mediana y máximo. La mediana, el mínimo y el máximo se debían mostrar con el mismo número de decimales con los que se debían registrar los resultados. La media debía tener un decimal adicional y la desviación estándar debía tener dos decimales adicionales. Las variables categóricas se debían resumir en número y porcentaje de sujetos.

40 **Resultados**

Los resultados de este estudio se pueden ver en las Tablas 2-4.



Todos los sujetos tenían un ritmo cardíaco normal en el momento de la selección. Después del estudio, hubo una disminución dependiente de la dosis del ritmo cardíaco medio respecto de la línea base del día del ensayo hasta 5 horas post-dosis.

5 A las 10 horas, la disminución del ritmo cardíaco medio respecto de la línea base del día del ensayo era intermitente, con la mayor disminución registrada en el grupo de tratamiento de 400 µg a -6,4 lpm.

A las 20 horas, la disminución del ritmo cardíaco medio respecto de la línea base del día del ensayo también era intermitente, registrándose la mayor disminución en el grupo de tratamiento de 400 µg a -5,6 lpm.

La significancia estadística se logró en los puntos de tiempo de 45 minutos a 10 horas, inclusive, con relación al placebo ( $p < 0,05$ ) para la dosis de 400 µg.

10

Tabla 2 Signos vitales - Ritmo cardíaco (lpm)

5	Punto de tiempo	20µg (N=45)	125µg (N=43)	250µg (N=41)	400µg (N=40)	Placebo (N=42)
10	Pre-dosis					
	n	45	42	41	40	41
	Media	72,8	69,3	70,8	72,7	70,6
	SD	11,73	10,58	12,16	11,02	10,62
15	Min	48	50	50	54	52
	Mediana	72,0	68,0	68,0	72,0	70,0
	Max	105	93	115	100	100
20	45 min post-dosis					
	n	45	42	40	40	41
	Media	70,3	65,5	65,1	65,4	68,0
	SD	11,65	9,94	9,44	9,09	9,82
25	Min	49	50	48	52	52
	Mediana	68,0	63,5	64,0	65,0	67,0
	Max	113	88	90	91	87
30	90 min post-dosis					
	n	45	42	39	40	41
	Media	72,5	67,6	68,2	67,1	71,6
	SD	13,61	10,29	9,65	10,19	10,68
35	Min	51	47	51	50	50
	Mediana	71,0	69,0	69,0	67,5	70,0
	Max	126	87	92	89	98
40	5 h post-dosis					
	n	45	40	40	39	41
	Media	72,8	70,6	68,4	69,7	72,2
	SD	11,89	10,89	10,96	9,61	11,46
40	Min	48	48	53	49	53
	Mediana	74,0	73,0	68,5	69,0	72,0
	Max	95	96	97	87	109

Tabla 2 (continuación) Signos vitales - Ritmo cardíaco (lpm)

Punto de tiempo	20µg (N=45)	125µg (N=43)	250µg (N=41)	400µg (N=40)	Placebo (N=42)
5					
10	10 h post-dosis n Media SD Min Mediana Max	39 67,0 10,47 48 67,0 90	39 66,3 10,62 49 65,0 97	38 65,7 8,96 49 65,5 84	39 68,5 10,03 49 68,0 97
15					
20	20 h post-dosis n Media SD Min Mediana Max	44 68,8 9,76 48 69,5 95	40 66,4 9,36 51 66,0 90	36 66,7 8,57 52 66,0 83	40 68,1 8,71 51 67,5 98
25	30 h post-dosis n Media SD Min Mediana Max	43 69,8 10,69 42 70,0 93	38 72,1 10,46 55 72,0 103	36 70,9 10,52 42 70,0 96	39 71,1 9,22 42 71,0 100
30					

Tabla 3 Signos vitales - Ritmo cardíaco (pm) - Cambio de la línea base del día de ensayo

Punto de tiempo	20µg (N=45)	125µg (N=43)	250µg (N=41)	400µg (N=40)	Placebo (N=42)	
5						
10	Pre-dosis n Media SD Min Mediana Max	45 72,8 11,73 48 72,0 105	42 69,3 10,58 50 68,0 93	41 70,8 12,16 50 68,0 115	40 72,7 11,01 54 72,0 100	41 70,6 10,62 52 70,0 100
15	Cambio de pre-dosis a 45 min post-dosis n Media SD Min Mediana Max	45 -2,5 8,61 -16 -2,0 37	42 -3,8 5,74 -17 -4,0 10	40 -4,6 6,05 -20 -4,5 10	40 -7,4 7,23 -22 -6,5 4	41 -2,7 5,72 -15 -3,0 11
20						
25	Cambio de pre-dosis a 90 min post-dosis n Media SD Min Mediana Max	45 -0,2 11,82 -20 0,0 50	42 -1,6 6,84 -15 -2,0 19	39 -1,7 8,12 -24 -1,0 20	40 -5,7 9,29 -27 -4,5 12	41 0,9 7,35 -16 0,0 16
30						
35	Cambio de pre-dosis a 5 horas post-dosis n Media SD Min Mediana Max	45 -0,0 9,35 -20 1,0 19	40 1,2 7,97 -13 0,5 22	40 -1,4 7,31 -22 0,0 13	39 -3,1 9,74 -23 -4,0 22	41 1,6 8,39 -18 2,0 19
40						

Tabla 3 (continuación) Signos vitales - Ritmo cardíaco (lpm) - Cambio de la línea base del día de ensayo

Punto de tiempo	20µg (N=45)	125µg (N=43)	250µg (N=41)	400µg (N=40)	Placebo (N=42)
5					
10	Cambio de pre-dosis a 10 horas post-dosis				
	n	39	39	38	39
	Media	-2,1	-3,6	-6,4	-2,1
	SD	10,03	8,48	8,46	7,26
	Min	-26	-26	-26	-18
	Mediana	-1,0	-4,0	-5,5	-3,0
	Max	11	17	10	12
15					
20	Cambio de pre-dosis a 20 horas post-dosis				
	n	44	40	36	40
	Media	-3,6	-2,5	-5,6	-2,4
	SD	9,23	8,91	11,04	9,40
	Min	-29	-25	-29	-20
	Mediana	-3,0	-1,5	-4,0	-2,0
	Max	17	23	18	23
25	Cambio de pre-dosis a 30 horas post-dosis				
	n	43	38	36	39
	Media	-2,7	2,8	-1,4	0,3
	SD	8,56	9,31	10,19	8,27
	Min	-24	-18	-29	-20
	Mediana	-2,0	1,0	0,0	0,0
	Max	13	28	16	11
30					

Tabla 4. Signos vitales - Medias ajustadas para el cambio medio de ritmo cardíaco (ppm) de la línea base del día de ensayo al punto de tiempo programado

		20µg	125µg	250µg	400µg
5					
		Placebo			
10		Cambio de la línea base del día de ensayo a 45 min post-dosis			
	n	45	42	40	40
	Media ajustada	-2,323	-2,854	-3,593	7,052
	95% CI	(-4,09422, -0,56267)	(-5,07662, -0,63184)	(-5,90752, -1,47803)	( 9,88041, 4,22321)
15		Dosis y Placebo			
	Diferencia	0,005	-0,526	-1,364	-4,723
	95% CI	(-3,07363, 3,08375)	(-3,33005, 2,27648)	(-4,09076, 1,36209)	(-8,02112, -1,42561)
	valor p	0,997	0,712	0,324	0,005
20		Cambio de la línea base del día de ensayo a 90 min post-dosis			
	n	45	42	39	40
	Media ajustada	1,272	-0,650	-0,763	-4,315
	95% CI	(-0,74950, 3,29304)	(-3,20085, 1,90171)	(-3,32741, 1,60079)	(-7,55658, -1,07293)
30		Dosis y Placebo			
	Diferencia	-1,239	-1,921	-2,035	-5,587
	95% CI	(-4,76442, 2,28726)	(-5,13729, 1,29462)	(-5,17883, 1,10867)	(-9,36612, -1,80692)
	valor p	0,489	0,240	0,203	0,004
35		Nota: Medias ajustadas y CIs calculados usando ANCOVA			

Tabla 4 (continuación) Signos vitales - Medias ajustadas para el cambio medio de ritmo cardíaco (lpm) de la línea base del día de ensayo al punto de tiempo programado

	Placebo		20µg	125µg	250µg	400µg
5	Cambio de la línea base del día de ensayo a 5 h post-dosis					
10	n	41	45	40	40	39
15	Media ajustada	2.047	1.933	2.382	-0.586	-3.455
	95% CI	(0.19190, 3.90181)	( 0.79314, 4.65850)	(-0.02094, 4.78474)	(-2.91632, 1.74388)	(-6.43492, -0.47462)
	Dosis y Placebo					
20	Diferencia	-0.114	0.335	-2.633	-5.502	
	95% CI	(-3.35614, 3.12779)	(-2.66650, 3.33659)	(-5.49990, 0.23375)	(-8.97358, -2.02968)	
	valor p	0.945	0.826	0.072	0.002	
25	Cambio de la línea base del día de ensayo a 10 h post-dosis					
	n	39	43	39	39	38
	Media ajustada	-1.824	-0.126	-0.186	-4.657	-6.919
	95% CI	(-3.86270, 0.21448)	(-3.13166, 2.87986)	(-2.84168, 2.46864)	(-7.20022, -2.11286)	(-10.1839, -3.65480)
	Dosis y Placebo					
30	Diferencia	1.698	1.638	-2.832	-5.095	
	95% CI	(-1.87535, 5.27177)	(-1.73715, 5.01331)	(-5.98176, 0.31690)	(-8.84274, -1.34775)	
	valor p	0.349	0.339	0.078	0.008	
35	Nota: Medias ajustadas y CIs calculados usando ANCOVA					

Tabla 4 (continuación) Signos vitales - Medias ajustadas para el cambio medio de ritmo cardíaco (lpm) de la línea base del día de ensayo al punto de tiempo programado

		Placebo	20µg	125µg	250µg	400µg	
5							
10	<b>Cambio de la línea base del día de ensayo a 20 h post-dosis</b>						
	n	40	44	40	39	36	
	Media ajustada	1,468	-4,339	-1,596	-1,858	-2,371	
	95% CI	(-3,20697, 0,27186)	(-6,94011,-1,73828)	(-3,83515, 0,65493)	(-4,05201, 0,33697)	(-5,20811, 0,46674)	
15	<b>Dosis y Placebo</b>						
	Diferencia		-2,872	-0,123	-0,390	-0,903	
	95% CI		(-5,95884, 0,21556)	(-2,96521, 2,72010)	(-3,05829, 2,27836)	(-4,15040, 2,34414)	
20	valor p		0,068	0,932	0,773	0,583	
	<b>Cambio de la línea base del día de ensayo a 30 h post-dosis</b>						
25	n	39	43	36	38	36	
	Media ajustada	0,619	-0,860	2,796	1,436	0,475	
	95% CI	(-1,26084, 2,49824)	(-3,74493, 1,96437)	(0,29937, 5,29187)	(-0,93038, 3,80168)	(-2,55383, 3,50427)	
30	<b>Dosis y Placebo</b>						
	Diferencia		-1,499	2,177	0,817	-0,143	
	95% CI		(-4,85467, 1,85672)	(-0,92921, 5,28305)	(-2,09946, 3,73337)	(-3,62665, 3,33970)	
35	valor p		0,379	0,168	0,581	0,935	

Nota: Medias ajustadas y CIs calculados usando ANCOVA



## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica inhalable que comprende glicopirrolato o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia.
- 5 2. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia según la reivindicación 1, en la que el uso es en un paciente que padece una afección respiratoria, tal como una afección seleccionada de: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, fibrosis quística (FQ) y enfermedades relacionadas de las vías respiratorias, más preferentemente en la que el glicopirrolato se usa en un paciente que padece enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- 10 3. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, para la administración a una población de pacientes que padecen taquicardia que ha sido farmacéuticamente inducida.
4. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia según la reivindicación 3, en la que la taquicardia ha sido inducida por la administración de salbutamol.
- 15 5. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, para la administración a una población de pacientes que padecen taquicardia que no ha sido farmacéuticamente inducida.
6. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la administración a una población de pacientes que padecen una forma de taquicardia seleccionada del grupo que consiste en taquicardia ventricular, taquicardia supraventricular, fibrilación auricular, taquicardia reentrante nodal AV (AVNRT), taquicardia reentrante AV (AVRT) y taquicardia de la unión.
- 20 7. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el glicopirrolato o una de sus sales farmacéuticamente aceptable comprende bromuro de glicopirronio.
- 25 8. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el glicopirrolato está presente dentro de la composición en una cantidad de entre 10 y 500 µg, tal como entre 20 y 400 µg.
9. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que se administra una vez al día.
- 30 10. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la composición farmacéutica se formula en forma de una formulación de polvo seco, preferentemente en la que la composición adicionalmente comprende un agente de control de fuerza, más preferentemente en la que el agente de control de fuerza comprende un estearato metálico, o uno de sus derivados, por ejemplo, estearilfumarato de sodio o estearillactilato de sodio, o alternativamente en la que el agente de control de fuerza comprende un estearato metálico tal como estearato de cinc, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio o estearato de litio, más preferentemente en la que el agente de control de fuerza comprende estearato de magnesio.
- 35 11. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la composición adicionalmente comprende uno o más agentes activos adicionales, preferentemente en la que el agente activo adicional incluye indacaterol o un beta-agonista, tal como un β<sub>2</sub>-agonista, tal como fumarato de formoterol.
- 40 12. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el tratamiento concomitante de un paciente que padece una afección respiratoria con un beta-agonista, tal como un β<sub>2</sub>-agonista.
- 45 13. Una dosis unitaria inhalable que comprende la composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia.
14. Un dispositivo de administración de inhalación que comprende una o más dosis unitarias como se define en la reivindicación 13 para uso en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia.
- 50 15. El dispositivo de administración como se define en la reivindicación 14, en el que el dispositivo de administración es un inhalador de polvo seco.
16. Una composición farmacéutica inhalable que comprende glicopirrolato o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para uso como agente de depresión del ritmo cardíaco en condiciones de reposo.

- 5 17. La composición farmacéutica para uso como un agente de depresión del ritmo cardiaco según la reivindicación 16, en la que el uso es en un paciente que padece una afección respiratoria, tal como una afección seleccionada de: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, fibrosis quística (FQ) y enfermedades relacionadas de las vías respiratorias, preferentemente en la que el ritmo cardíaco permanece reprimido durante un periodo de por lo menos 0,75 horas, por lo menos 1,5 horas, por lo menos 5 horas, por lo menos 10 horas, por lo menos 20 horas o por lo menos 30 horas.
- 10 18. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento o profilaxis de la taquicardia según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, contenida en un envase que comprende adicionalmente instrucciones para administrar dicha composición a un paciente que necesite un agente reductor del ritmo cardíaco, o en anticipación de la necesidad de un agente reductor del ritmo cardíaco, preferentemente en la que las instrucciones son para administrar dicha composición a un paciente que padece taquicardia o que necesite profilaxis de la taquicardia.
- 15 19. Una dosis unitaria inhalable según la reivindicación 13, contenida en un envase que comprende adicionalmente instrucciones para administrar dicha composición a un paciente que necesite un agente reductor del ritmo cardiaco, o en anticipación de la necesidad de un agente reductor del ritmo cardiaco, preferentemente en la que las instrucciones son para administrar dicha composición a un paciente que padece taquicardia o que necesite profilaxis de la taquicardia.
- 20 20. Un dispositivo de administración de inhalación según las reivindicaciones 14 o 15, contenido en un envase que comprende adicionalmente instrucciones para administrar dicha composición a un paciente que necesite un agente reductor del ritmo cardíaco, o en anticipación de la necesidad de un agente reductor del ritmo cardiaco, preferentemente en la que las instrucciones son para administrar dicha composición a un paciente que padece taquicardia o que necesite profilaxis de la taquicardia.