

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 572**

51 Int. Cl.:

A61K 31/46 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61M 11/04 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2012 PCT/EP2012/075230**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13092345**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2012 E 12805442 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2800567**

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

30 Prioridad:

19.12.2011 US 201161577314 P
13.01.2012 GB 201200504

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2017

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 y
FENLON, DEREK**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 644 572 T3

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

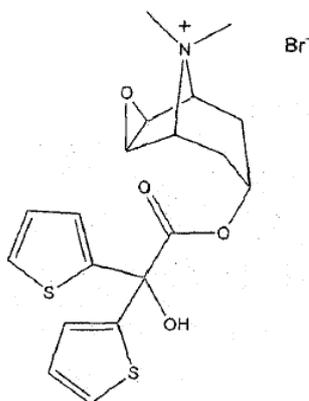
DESCRIPCIÓN

Un inhalador que comprende una composición que contiene tiotropio

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

- 5 El tiotropio es un agente anticolinérgico y está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El tiotropio se comercializa como Spiriva® en forma de un polvo para inhalación o solución para inhalación.

El tiotropio contiene un catión de amonio cuaternario y se usa normalmente en forma de la sal de bromuro que tiene la siguiente estructura:



10

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

15

20

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

25

30

Pese a que la alta potencia y duración de la acción prolongada resultan en que el tiotropio es un broncodilatador extremadamente eficaz, éste lleva consigo el riesgo significativo de efectos secundarios no deseados si el tiotropio se administra accidental en los ojos. La razón por la cual el tiotropio presenta un riesgo particular es que los receptores muscarínicos regulan una serie de procesos fisiológicos importantes en el ojo. En particular, la administración tópica en el ojo puede dar lugar a la dilatación de las pupilas (midriasis) y, en algunos casos, a la parálisis de la acomodación (cicloplejía).

35

Este inconveniente se ha notificado ampliamente. S.I. Rennard, *The Lancet*, 2004, 364, 791-802 discute la larga semivida del tiotropio (superior a 36 h) y advierte en la página 796 que "efectos locales pueden ocurrir si se pulveriza directamente en los ojos." *The Nurse's Drug Handbook*, décima edición, Ed. A. Sibley, Jones & Bartlett Learning, 2011 hace referencia al riesgo de midriasis y cicloplejía si el tiotropio se administra accidental en los ojos. El resumen de las características del producto (RCP) para el producto comercial actualmente en el mercado, Spiriva® HandiHaler®, advierte que "los pacientes deben de ser advertidos para evitar que apliquen el polvo del fármaco en sus ojos. Se debe aconsejar que esto puede dar lugar a la precipitación o empeoramiento del glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular o incomodidad, visión borrosa temporal, halos visuales o imágenes en color en asociación con ojos enrojecidos por la congestión conjuntival y edema corneal". Advertencias similares se proporcionan en el

40

producto nebulizador Spiriva® Respimat®.

5 El riesgo más significativo de la administración accidental en el ojo proviene del uso de un inhalador dosificador presurizado (IDp). El IDp es el enfoque más preferido para la administración pulmonar de medicamentos fuera del servicio de urgencias. Normalmente, el cumplimiento por parte del paciente es mayor con un IDp ya que tiende a ser más fácil de usar. Además, los IPS y los inhaladores nebulizadores presentan la desventaja de que sólo una pequeña porción del principio activo en polvo es realmente inhalada en los pulmones. No obstante, el IDp es el tipo más probable de dispositivo de administración para conducir a la administración accidental del medicamento en los ojos.

10 Es significativo que los dos productos en el mercado sean un inhalador de polvo seco (HandiHaler®) que no es propenso a la administración accidental en los ojos debido a que el inhalador no está presurizado, y un inhalador nebulizador (Respimat®) que produce una niebla de baja presión que hace que tenga menos probabilidades de que un IDp sea pulverizado accidental en los ojos.

15 Además, *Anticholinergic Agents in the Upper and Lower Airway*, Ed. S.L. Spector, Marcel Dekker, Inc., 2005, explica en la discusión del tiotropio en la página 37 que "los efectos secundarios no parecen ser un problema en dosis que son útiles clínicamente, aunque será importante protegerse del contacto visual; lo más apropiado puede ser una formación con un inhalador de polvo seco en vez de un inhalador dosificador".

Existen por lo tanto razones técnicas de peso contra el uso de IDps para la administración de sales de tiotropio. Sigue siendo, por tanto, necesario en la técnica un enfoque eficaz para la administración de sales de tiotropio a los pulmones sin arriesgar la administración accidental en los ojos.

20 La patente europea EP 2 201 934 describe un inhalador dosificador presurizado que comprende un aerosol que puede equiparse con una válvula de dosificación que comprende anillo o anillos y/o junta o juntas de estanqueidad, que está o están en contacto con la formulación, fabricados de caucho de butilo o halo-butilo en donde la lata de aerosol contiene una formulación en solución medicinal en aerosol que comprende una sal de tiotropio, un propulsor de hidrofluorocarbono, uno o más co-disolventes y un ácido mineral.

25 Por consiguiente, la presente invención proporciona un inhalador dosificador presurizado que comprende un cartucho, en donde el cartucho contiene una formulación en solución que comprende una sal de tiotropio, un ácido orgánico, un primer co-disolvente y un propulsor de HFA, en donde el inhalador es un inhalador accionado por inhalación.

30 Así pues, mediante el uso de un inhalador accionado por inhalación (también conocido como inhalador accionado por la respiración), se pueden obtener los beneficios de la administración usando un sistema propulsor presurizado sin los riesgos significativos de la administración accidental en los ojos.

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

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

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

35 Fig. 3 muestra una vista ampliada del diafragma en una posición en (a) un estado pre-accionado y (b) un estado accionado.

El inhalador

40 Los IDp convencionales son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, *Drug Delivery to the Respiratory Tract*, Eds. D. Ganderton y T. Jones, VCH Publishers, 1987, páginas 87-88, o *Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design*, segunda edición, Ed. M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 2002, página 476 *et seq.*). Los IDp tienen normalmente un cartucho que contiene el medicamento ubicado en una carcasa del accionador que tiene una boquilla. El cartucho se forma por lo general a partir de una copa de aluminio que tiene una tapa engarzada que lleva un conjunto de válvulas de dosificación. El conjunto de válvulas de dosificación está provisto de un vástago de válvula prominente que se inserta con un ajuste sin huelgo en un bloque de vástago en la carcasa del accionador.

45 Para accionarlo, el usuario aplica una fuerza de compresión en el extremo cerrado del cartucho. Los componentes internos del conjunto de válvulas de dosificación son accionados por el resorte de manera que se requiere una fuerza de compresión de 15 a 30 N (generalmente de aproximadamente 20 N) para activar el

50 respuesta a esta fuerza de compresión, el cartucho se mueve axialmente con respecto al en una cantidad que varía entre aproximadamente 2 y 4 mm. Este grado de movimiento axial se realiza para accionar la válvula de dosificación y hacer que una cantidad dosificada de la formulación sea a través del vástago de válvula. Ésta se libera entonces en la boquilla por medio de un orificio en la tobera de dispensación del bloque de vástago. Un usuario que inhale a través de la boquilla del en este momento, recibirá de este modo una dosis del principio activo.

El inhalador accionado por inhalación opera en un principio similar, pero la acción de la inhalación acciona el inhalador sin que el usuario tenga que aplicar la fuerza de compresión al cartucho manualmente. Los inhaladores accionados por la respiración adecuados son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, los documentos WO 92/09323, GB 2 264 238 y WO 01/93933.

5 La Fig. 1 muestra un inhalador que tiene un cuerpo principal 400 que es generalmente cilíndrico en sección transversal, con una sección de boquilla 405 en un extremo y un tapón terminal 407 que aloja entradas de aire 420 en el otro extremo. Un tipo conocido de cartucho de dispensación de aerosol 25 de forma generalmente cilíndrica se aloja dentro del cuerpo principal del inhalador. El cartucho de dispensación de aerosol tiene un vástago 40 que contiene una válvula de dispensación de aerosol (no mostrada). El agujero 15 es tal que se forma un sellado hermético en el vástago 40 del cartucho de dispensación de aerosol 25. Un hombro 45 limita y ubica la posición del vástago 40, que, a su vez, ubica el cartucho de dispensación de aerosol 25 en posición en el cuerpo principal 400. Un paso 50 se extiende desde el agujero 15, continuando por el hombro 45 hasta interconectarse con una tobera de dispensación 55.

10 El extremo opuesto del cartucho de dispensación se contiene dentro de un manguito 420 de sección transversal similar al cuerpo principal 400. El eje longitudinal tanto del manguito 420 como del cuerpo principal 400 es generalmente coaxial. El manguito está en contacto corredizo suelto con la pared interior del cuerpo principal y puede incluir varias ranuras con rebajes 430 en sus paredes para permitir el paso libre de aire en el cuerpo principal más allá del manguito. El manguito 420 puede sostenerse por una conexión con un diafragma 440 mantenido en conexión con la parte superior del cuerpo principal 400, como se describirá ahora. De este modo, el manguito 420 cuelga efectivamente en la parte superior del cuerpo principal.

15 Un extremo de p. ej., un diafragma flexible moldeado 440 (como se muestra sólo en la Fig. 2) que comprende una sección rígida similar a un disco 441, una sección de pared generalmente cilíndrica flexible 445 y una sección de conector más rígida 447, está colocado en torno a una ranura 450 fabricada expresamente en el manguito, p. ej., ajuste a presión. Una tapa 470 moldeada adicional en el diafragma proporciona un ajuste preciso para un extremo de un resorte de compresión 460. El resorte de compresión es de este modo ubicado y queda libre para actuar en el manguito. El otro extremo del resorte de compresión se ubica por un hombro anular 481 en un inserto 480 con pestaña predominantemente cilíndrica alojado en la sección superior del cuerpo principal 400. Este inserto incluye una ranura 490 en la que la sección similar a un disco 441 del diafragma flexible 440 se ajusta a presión.

20 La unión entre la sección de conector de diafragma 447 y la ranura del manguito interior 450 se disponen para que sea hermético y la forma de la superficie superior del manguito 422 se conforme con la forma interna del diafragma de manera tal que en la posición de reposo del inhalador las dos superficies están en estrecha proximidad y el espacio cerrado entre ellas es muy pequeño.

25 El inserto cilíndrico 480 permanece en su lugar por medio del tapón terminal 407 ajustado en el cuerpo principal del inhalador. Esto forma una cámara 590 entre las muescas de entrada de aire 420 y la parte rígida 441 del diafragma. La cámara está provista de una o más vías de aire 580 de manera tal que el aire puede pasar desde las muescas de entrada de aire 420 a la boquilla 405. La sección rígida similar a un disco 441 del diafragma también incluye un pequeño puerto de la válvula 495 que está normalmente cubierto por una junta de válvula (aleta) 540 alojada en una paleta 550 conectada de forma pivotante al inserto 480.

30 La paleta 550 en su posición de reposo divide la cámara 590 entre las entradas de aire 420 y las vías de aire 580 que se vinculan con la boquilla de manera tal que pueden moverse desde su posición de reposo por medio de una caída de presión entre las entradas de aire y la boquilla. En el movimiento de la paleta a la posición accionada, la junta de válvula (aleta) 540 se mueve lo suficiente como para abrir el puerto de la válvula 495. (La paleta 550 puede cerrarse de forma inclinada por una flexión ligera del resorte, un peso o un imán no mostrado).

35 Como se muestra en la Fig. 1, el extremo del cuerpo principal que tiene un pivote 500 tiene un rebaje adaptado para recibir una leva 520 incorporada con una cubierta antipolvo 510 que opera en el pivote. El rebaje incluye además un paso que se comunica con un paso similar moldeado en la pared interna del cuerpo principal 400. Un seguidor de leva 530 que se extiende desde el borde inferior del manguito interior 420 actúa sobre la leva de manera tal que cuando la cubierta antipolvo está en la posición cerrada el manguito interior es forzado por el seguidor de leva a su posición más elevada.

40 Cuando la cubierta antipolvo se gira a su posición abierta, el perfil de la leva es tal que el seguidor de leva queda libre para moverse hacia abajo por una cantidad suficiente para permitir el accionamiento del inhalador.

45 En su posición de reposo, la cubierta antipolvo 510 se cierra, el seguidor de leva 530 retiene el manguito interior 420 en su posición más elevada de manera tal que el espacio cerrado atrapado entre el diafragma 440 y la superficie superior 422 del manguito interior se encuentra en un nivel mínimo y el resorte 460 se comprime. El puerto de la válvula 495 se cierra por la junta de válvula (aleta) 540 y el manguito 420 queda libre de la parte superior de la lata de aerosol 25 que se descarga de este modo.

50 La cubierta antipolvo se abre girando la leva incorporada 520 que permite el seguidor de leva 530 a una cantidad AA. El manguito interior es forzado hacia abajo bajo la acción del resorte 460. A medida que el manguito interior se

- 5 mueve hacia abajo el volumen cerrado entre el diafragma 440 y el manguito se aumenta por una cantidad equivalente lineal A'A', inferior o igual a AA. Dado que el puerto de la válvula 495 se cierra, esto crea un volumen de baja presión o vacío próximo en (Fig. 2). El efecto de la presión diferencial entre el volumen cerrado 600 y la presión atmosférica es tal que el manguito interior tiende a resistir la acción del. A medida que el manguito interior se mueve hacia abajo contacta con la lata del aerosol 25 y se inicia la válvula de aerosol (no mostrado).
- 10 El movimiento hacia abajo del manguito interior continuará hasta que haya un equilibrio de fuerzas entre la fuerza de compresión en el resorte 460 y las fuerzas de resistencia creadas por la presión diferencial y la compresión de la válvula del aerosol. La geometría del inhalador se dispone de manera tal que este equilibrio se produce antes de que la válvula de aerosol se haya comprimido lo suficiente para accionar la misma.
- También puede ser posible hacer que el equilibrio de fuerzas tenga lugar antes de que el manguito interior haya contactado con la lata de aerosol, de manera tal que la fuerza del resorte se equilibre con la fuerza de resistencia producida en el manguito interior en virtud de la presión diferencial.
- 15 Tras la inhalación del paciente a través de la boquilla 405, se crea una pequeña presión diferencial a través de la paleta 550 que se pivota hacia un extremo. La presión diferencial hace que la paleta se mueva desde la posición de reposo a la posición accionada. La paleta y el diseño del pasillo de aire 580 en la cámara 590 son tales que en la posición accionada el aire puede fluir libremente desde las entradas de aire 420 al paciente.
- 20 El movimiento de la paleta 550 hace que la junta de válvula (aleta) 540 se mueva fuera de una posición de sellado con el puerto de la válvula 495. La apertura del puerto de la válvula permite el aire en el hueco 600 entre el diafragma y el manguito interior de manera tal que el espacio cerrado alcance la presión atmosférica. Esto provoca un desequilibrio de fuerzas que actúan sobre el manguito 420 y el cartucho 25. El manguito y el cartucho son así forzados hacia abajo por el resorte 460 dando como resultado la liberación de una dosis medida de medicamento a través de la boquilla de la tobera de dispensación 55 y en la boquilla al mismo tiempo que el paciente aspira. Así, el
- 25 paciente inhala aire con una dosis dosificada de medicamento.
- Tras la inhalación de la dosis por el paciente, la cubierta antipolvo 510 regresa a su posición cerrada. Esta hace girar la leva 520 y hace que el seguidor de leva 530 sea forzado.
- 30 Este a su vez actúa sobre el manguito interior 420 moviéndolo hacia arriba para comprimir el resorte 460 y cerrar el hueco 600 entre el diafragma y la superficie superior del manguito interior 422. Esto fuerza fuera del espacio cerrado 600 que escapa a través del puerto de válvula 495 levantando la (aleta) 540. Puesto que la junta de válvula (aleta) está sólo ligeramente inclinada hacia su posición cerrada, presenta poca resistencia al flujo de aire fuera del espacio cerrado. La lata de aerosol queda libre para volver a la posición de reposo bajo la acción del propio resorte de la válvula de aerosol.
- 35 En uso, el paciente carga el cartucho de dispensación de aerosol en el cuerpo principal. El cartucho de aerosol puede cargarse proporcionando un tornillo grueso roscado en el cuerpo principal 400, por ejemplo, alrededor de la línea I-I. Cuando una parte del cuerpo principal 400 se ha desenroscado, el aerosol puede ser insertado. El cuerpo principal 400 puede entonces reemplazarse ubicando el manguito interior sobre el extremo superior de la lata y el inhalador está listo para su uso. Como se describe previamente, el inhalador podría fabricarse como una unidad sellada.
- 40 El inhalador puede estar provisto de medios que proporcionen un flujo de aire regulado al usuario o inhalador. De este modo puede proporcionarse un dispositivo sonoro, p. ej., una lengüeta, que suena cuando el flujo de aire inspirado es superior a un nivel preestablecido, p. ej., por encima de 30 a 50 litros por minuto. El dispositivo sonoro puede estar ubicado en la boquilla 95 o bajo la entrada de aire 420. El sonido producido avisa al paciente para que respire a una velocidad más baja.
- 45 El inhalador también puede estar provisto de un medio tal que no va a operar por debajo de un cierto caudal de aire predeterminado, p. ej., 10 a 30 litros por minuto. En una realización, la paleta 550 o 110 se inclinará por medio de un resorte de manera tal que el flujo de aire mínimo predeterminado sea necesario para que se mueva a su posición accionada y permita que la junta de válvula se abra.
- 50 Por consiguiente, en una realización preferida, el inhalador de la presente invención comprende un miembro elásticamente deformable 460 para aplicar una precarga capaz de accionar la válvula interna del cartucho para liberar una dosis dosificada de la formulación desde el cartucho, un mecanismo 440, 495, 540 para aplicar una fuerza neumática de resistencia capaz de evitar el accionamiento de la válvula de aerosol 40 y un dispositivo de liberación accionado por inhalación 540 capaz de liberar la fuerza neumática de resistencia para permitir que la precarga accione la válvula de aerosol 40 y permita que la dosis dosificada de la formulación se distribuya. El cuerpo principal de un inhalador está fabricado preferiblemente de un plástico tal como polipropileno, acetal o poliestireno moldeado. No obstante, puede ser fabricado a partir de metal o de otro material adecuado.
- 55

La formulación

La formulación de la presente invención es una formulación en solución.

Puesto que las sales de tiotropio son generalmente insolubles en propulsores de HFA, sin más, una sal de tiotropio formará una formulación en suspensión. Una suspensión se expone en el documento US 2004/018153. Este documento describe un monohidrato de bromuro en HFA 134a o 227 formulado como una suspensión. La puede contener opcionalmente otros excipientes para estabilizar la suspensión, tales como un tensioactivo, los tensioactivos adecuados son polisorbato 20, polisorbato 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, isopropilmiristato, ácido oleico, propilenglicol, polietilenglicol, Brij, oleato de etilo, trioleato, monolaurato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monorricinoleato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol estérilico, cloruro de cetilpiridinio o combinaciones.

En cambio, la formulación en solución es una fase homogénea única. La sal de tiotropio se disuelve de este modo en el propulsor y un co-disolvente está presente para solubilizar el principio activo. Ya que el principio activo se disuelve en el sistema propulsor, este enfoque evita los problemas tales como el potencial bloqueo del orificio de la tobera de dispensación del IDp, la inestabilidad física de las partículas en suspensión y el requisito de usar agentes de suspensión tales como tensioactivos. Las formulaciones en solución también son más fáciles de fabricar.

Una formulación en solución no requiere la presencia de tensioactivos (que se utilizan para estabilizar las partículas en suspensión del principio activo en una formulación en suspensión). Por consiguiente, no es necesario añadir tensioactivos a la formulación y, por ende, la formulación en solución de la presente invención preferiblemente está sustancialmente libre de tensioactivos (p. ej., la formulación en solución contiene menos de 0,0001 % en peso de tensioactivo basado en el peso total de la formulación).

La formulación en solución de la presente invención comprende además un primer co-disolvente, más preferiblemente etanol. El etanol es preferiblemente etanol deshidratado según la USP. El etanol se incluye preferiblemente al 12-20 %, más preferiblemente 12-15%, en peso basado en el peso total de la formulación.

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

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

Se indican dos formulaciones adecuadas:

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

Se administran 5,25 µg de tiotropio en forma de 6,3 µg de bromuro de tiotropio (fuera de la válvula) por accionamiento de una válvula de 50 µl.

Como se describe anteriormente, al accionar el inhalador, se libera una dosis dosificada de la formulación desde el inhalador. La dosis dosificada de la formulación pasa a través del vástago de la válvula y el bloque de vástago en el que se descarga por medio de un orificio en la tobera de dispensación del bloque de vástago a la boquilla y por ende al paciente. En la liberación, el propulsor se evapora rápidamente dejando el principio activo disuelto en pequeñas gotas de etanol y agua que a su vez se evaporarán en cierta medida. El tamaño de partículas de las gotas dependerá de una serie de factores, incluyendo las cantidades exactas de etanol y agua usadas, el tamaño del

- 5 orificio en la tobera de dispensación, la fuerza de pulverización, la geometría de la nube, etc. Normalmente, no obstante, las gotas serán inferiores a 5 micrómetros de diámetro. Para algunas aplicaciones, los tamaños de las gotas serán demasiado pequeños para la deposición pulmonar óptima. En tales casos, puede usarse un segundo co-disolvente que tiene un punto de ebullición más alto que el primer co-disolvente. Por ejemplo, el primer co-disolvente puede ser etanol y el segundo co-disolvente puede ser glicerol. El glicerol es menos volátil que el etanol y por ende experimenta menos evaporación en el accionamiento, proporcionando de esta manera gotas más grandes (por más grandes se entiende que tienen una masa media aerodinámica superior medida por un ISG). Por consiguiente, en una realización preferida, la formulación en solución de la presente invención comprende además glicerol.
- 10 La presente invención es aplicable a sales de tiotropio en general, pero preferiblemente, la presente formulación contiene bromuro de tiotropio que es la sal usada más habitualmente y la sal actualmente en el mercado. Las formulaciones expuestas anteriormente están diseñadas particularmente, pero no exclusivamente, para usar con bromuro de tiotropio como la sal de tiotropio.
- 15 La cantidad de sal de tiotropio presente variará dependiendo de la dosis de tiotropio que se requiere para el producto particular. Normalmente, la sal de tiotropio (preferiblemente el bromuro) está presente en una cantidad para proporcionar 2-10 microgramos de base de tiotropio, fuera de la válvula, por accionamiento. Es decir, la cantidad de base libre equivalente en la dosis dosificada medida cuando la válvula. Esto corresponde a una cantidad preferida de bromuro de tiotropio de 0,00422- % en peso.
- 20 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.

REIVINDICACIONES

1. Un inhalador dosificador presurizado que comprende un cartucho, en donde el cartucho contiene una formulación en solución que comprende una sal de tiotropio, un ácido orgánico, un primer co-disolvente y un propulsor de HFA, en donde el inhalador es un inhalador accionado por inhalación.
- 5 2. Un inhalador según la reivindicación 1, en donde la sal de tiotropio es bromuro de tiotropio.
3. Un inhalador según las reivindicaciones 1 o 2, en donde el propulsor de HFA es HFA 134a y/o HFA 227.
4. Un inhalador según la reivindicación 1, en donde la formulación en solución comprende además un segundo co-disolvente que tiene un punto de ebullición más alto que el primer co-disolvente.
- 10 5. Un inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en donde la formulación en solución comprende una sal de tiotropio, etanol, agua, ácido cítrico, HFA 134a y opcionalmente glicerol.
6. Un inhalador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el inhalador comprende un miembro elásticamente deformable (460) para aplicar una precarga capaz de accionar la válvula interna (40) del cartucho (25) para liberar una dosis dosificada de la formulación desde el cartucho (25), un mecanismo (440, 495, 540) para aplicar una fuerza neumática de resistencia capaz de evitar el accionamiento de la válvula de aerosol (40) y un dispositivo de liberación accionado por inhalación (540) capaz de liberar la fuerza neumática de resistencia para permitir que la precarga accione la válvula de aerosol (40) y permita que la dosis dosificada de la formulación se distribuya.
- 15

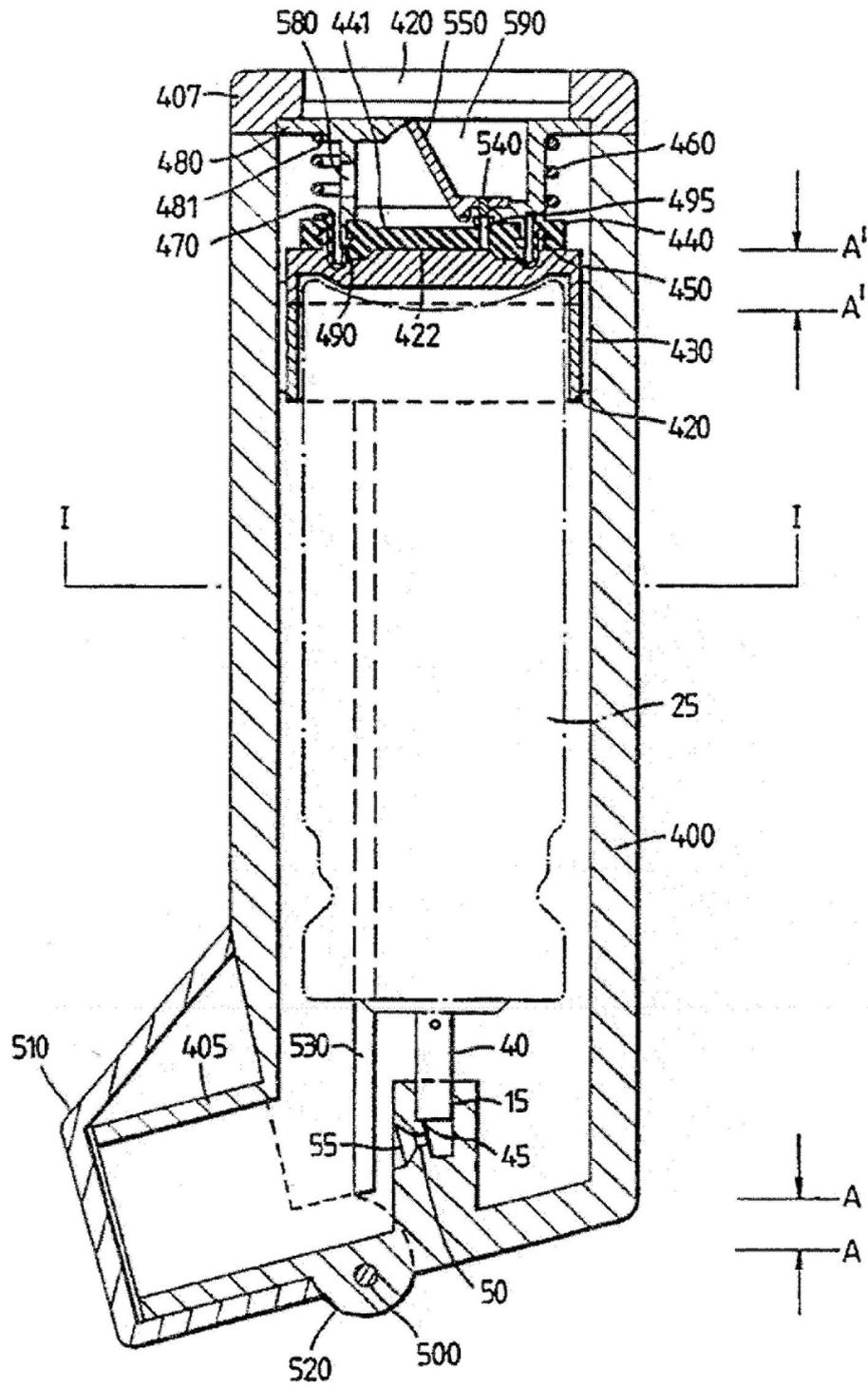


Fig. 1

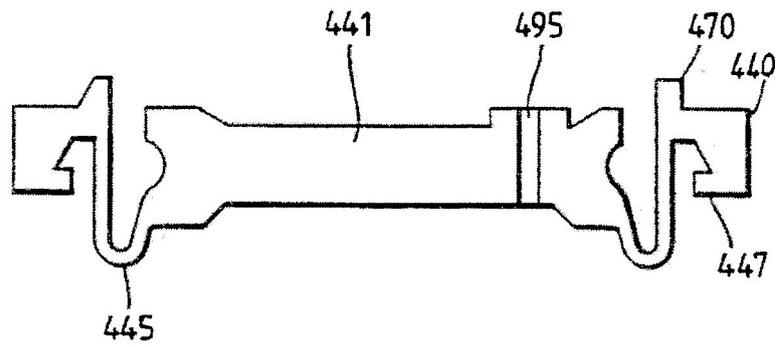


Fig. 2

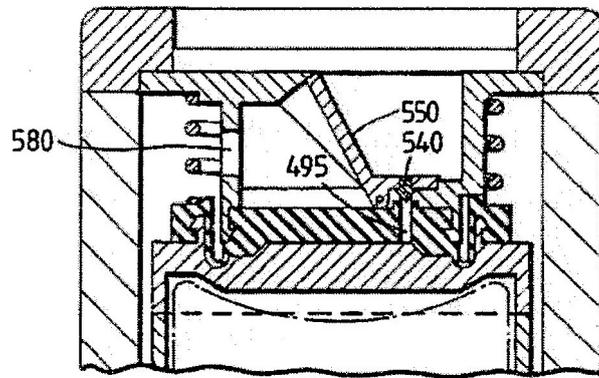


Fig. 3(a)

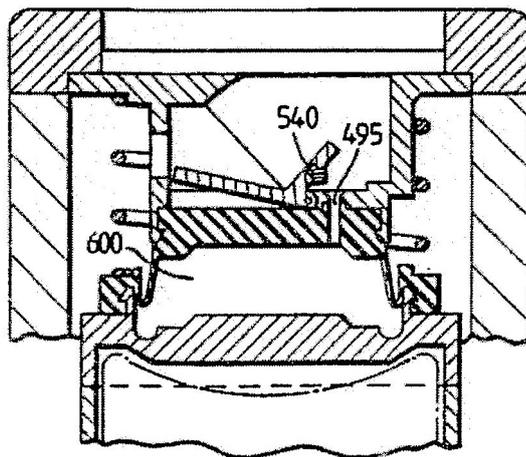


Fig. 3(b)