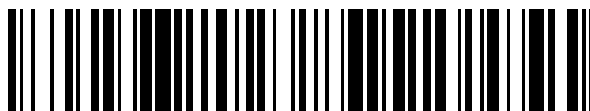


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 090**

51 Int. Cl.:

A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61M 11/00 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2014 PCT/US2014/066840**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015 WO15077574**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2014 E 14809570 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2897589**

54 Título: **Un medicamento inhalable**

30 Prioridad:

22.11.2013 US 201361907778 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DALVI, MUKUL y
WU, LIBO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 661 090 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 medicamento inhalable

Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas

5 Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 61 / 907.778, presentada el 22 de noviembre de 2013.

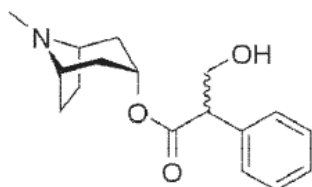
Campo de la invención

La presente invención se refiere a un medicamento inhalable y, más específicamente, a una formulación en solución que comprende un ingrediente activo susceptible a la degradación química.

Discusión de la técnica relacionada

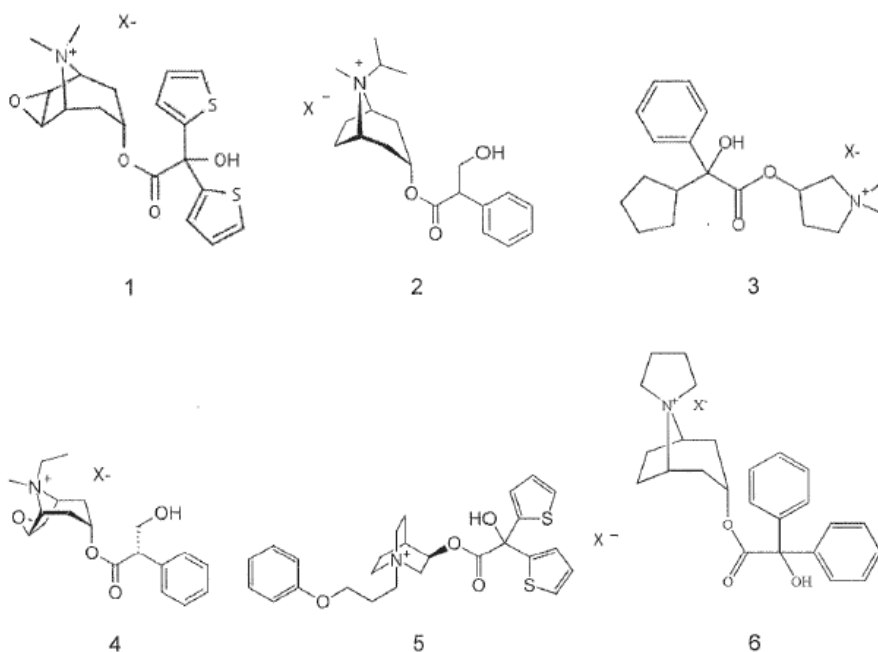
10 Diversos ingredientes activos, comúnmente usados en la terapia de inhalación y, en particular, en el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de pacientes con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tienen estructuras basadas en derivados cuaternarios de atropina. Estos ingredientes activos tienden a pertenecer a una clase de compuestos conocidos como agentes antimuscarínicos, que son compuestos que funcionan sobre los receptores de acetilcolina muscarínicos.

15 La atropina tiene la estructura:



20 La atropina se basa en un éster carboxílico en el que el átomo de oxígeno se une covalentemente a un heterociclo que contiene nitrógeno. Los derivados cuaternarios de atropina, que se han desarrollado posteriormente, contienen un éster carboxílico en el que el átomo de oxígeno se une covalentemente a un heterociclo que contiene nitrógeno cuaternario.

Ejemplos comunes de ingredientes activos que tienen esta funcionalidad son tiotropio (1), ipratropio (2), glicopirronio (3), oxitropio (4), aclidinio (5) y tropio (6). Las estructuras de estos ingredientes activos se muestran a continuación, donde X⁻ se ha agregado para indicar el contraión.



Se han usado diversos enfoques para formular medicamentos inhalables, que incluyen formulaciones de inhalador de polvo seco (DPI), formulaciones de inhalador de dosis medidas presurizadas (pMDI) y formulaciones de nebulizador. El propósito de una formulación inhalable es presentar la formulación en forma de un aerosol de partículas que tienen un tamaño de partícula adecuado para la deposición pulmonar (típicamente un diámetro aerodinámico mediano másico (MMAD) de 1 - 5 micrómetros). En el caso de una formulación líquida, la aerosolización forma gotículas de fármaco disueltas o suspendidas en las gotitas, seguido de la evaporación total o parcial de la fase líquida que conduce a partículas que tienen un tamaño adecuado para la deposición pulmonar (MMAD como anteriormente).

Típicamente, los enfoques que usan polvos secos adolecen del inconveniente de que solo una pequeña porción del ingrediente activo en polvo se inhala realmente en los pulmones.

Los pMDI y los nebulizadores son generalmente más eficientes. Las formulaciones de pMDI y nebulizador pueden presentarse como suspensiones o soluciones. En una formulación en solución, el ingrediente activo se disuelve en una fase líquida - un propelente de hidrofluoroalcano (HFA) para pMDI o una fase acuosa para nebulizadores.

Los inconvenientes asociados con las suspensiones son el bloqueo potencial del orificio de la boquilla dispensadora de pMDI, la inestabilidad física de las partículas suspendidas y el requisito de usar agentes de suspensión tales como tensioactivos. Las formulaciones en solución son más fáciles de fabricar y no sufren los inconvenientes descritos anteriormente. Sin embargo, un problema significativo asociado con la formulación de ingredientes activos como una formulación de solución es que los ingredientes activos son químicamente más reactivos en solución que en la fase sólida. Este es un problema particular para los ingredientes activos que contienen un éster carboxílico en el que el átomo de oxígeno está unido covalentemente a un heterociclo que contiene nitrógeno cuaternario, porque son particularmente sensibles a la degradación química, particularmente la hidrólisis o solvólisis del éster que conduce a la desesterificación y/o transesterificación (por reacción con cualesquiera alcoholes presentes en la fase líquida, por ejemplo, etanol).

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad en la técnica de formulaciones en solución de tales ingredientes activos con estabilidad química incrementada.

El documento US 2003/149007 se refiere a una solución, sistema, kit y método de inhalación broncodilatador dual para aliviar los broncoespasmos en pacientes que padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El documento EP 2 606 891 se refiere a una formulación en solución que comprende una sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0,1-1,5% de agua, 0,05-0,10% de ácido cítrico (u otro ácido orgánico) y un propelente de HFA, en donde los porcentajes son porcentajes en peso, basado en el peso total de la formulación.

Sumario de la invención

Por consiguiente, la presente invención proporciona una formulación de solución para inhalación que comprende: una fase líquida; un ingrediente activo que contiene un éster carboxílico en el que el átomo de oxígeno está unido covalentemente a un heterociclo que contiene nitrógeno cuaternario, disuelto en la fase líquida; y una sal de magnesio o calcio, disuelta en la fase líquida, en el que la cantidad de sal es de 0,0001 a 0,01% en peso, basado en el peso total de la formulación, y en el que la cantidad de ingrediente activo es de 0,001-0,4% en peso, basado en el peso total de la formulación.

Es decir, inesperadamente se ha encontrado que los derivados cuaternarios de atropina en solución se estabilizan mediante sales disueltas de magnesio y calcio.

Descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra los resultados de un estudio de degradación usando bromuro de tiotropio.

Descripción detallada de ciertas realizaciones de la invención

La presente invención se describirá ahora con referencia al dibujo adjunto, en el que la Fig. 1 muestra los resultados de un estudio de degradación usando bromuro de tiotropio.

La formulación de la presente invención contiene un ingrediente activo que contiene un éster carboxílico en el que el átomo de oxígeno está unido covalentemente a un heterociclo que contiene nitrógeno cuaternario. Como se explicó previamente, estos ingredientes activos están relacionados conceptualmente con la atropina, pero contienen un átomo de nitrógeno cuaternario (es decir, un catión de amonio cuaternario). El heterociclo que contiene nitrógeno cuaternario está típicamente saturado. Puede ser mono-, bi- o tri-cíclico. El ingrediente activo también puede tener un grupo hidroxilo en la posición α o β con respecto al átomo de carbono del éster de carbonilo, más particularmente, la posición α .

Preferiblemente, el ingrediente activo se selecciona de tiotropio, ipratropio, glicopirronio, oxitropio, aclidinio y tropio. Más preferiblemente, el ingrediente activo es una sal de bromuro de estos ingredientes activos, por ejemplo, bromuro de tiotropio.

La cantidad de ingrediente activo presente variará dependiendo de la dosis de ingrediente activo que se requiera para el producto particular, indicación médica y paciente. La cantidad de ingrediente activo es de 0,001-0,4% en peso, basado en el peso total de la formulación y, preferiblemente, 0,005-0,1% en peso, basado en el peso total de la formulación.

- 5 La formulación de la presente invención también contiene una sal de magnesio o calcio. Esta sal se disuelve en la fase líquida y, por lo tanto, es una sal soluble. La formulación proporciona una fase homogénea que contiene, entre otros, la sal. Preferiblemente, la sal se selecciona de cloruro de magnesio, citrato de magnesio, cloruro de calcio y citrato de calcio (aunque el citrato de magnesio es menos preferido para formulaciones de HFA porque es más difícil de disolver en tales formulaciones), más preferiblemente de cloruro de magnesio y cloruro de calcio, y lo más preferiblemente, la sal es cloruro de magnesio. La cantidad de sal es de 0,0001 a 0,01% en peso, basado en el peso total de la formulación. Preferiblemente, la cantidad de sal es de 0,001 a 0,005% en peso, basado en el peso total de la formulación. La sal proporciona la estabilidad requerida al ingrediente activo cuando está en solución.

La relación molar del ingrediente activo (basado en el catión) a la sal (basado en el magnesio o calcio) es preferiblemente de 1:0,5 a 1:3.

- 15 Por consiguiente, la presente invención también proporciona el uso de una sal de magnesio o calcio en una formulación de solución para inhalación, para la estabilización de un ingrediente activo que contiene un éster carboxílico en el que el átomo de oxígeno está unido covalentemente a un heterociclo que contiene nitrógeno cuaternario.

- 20 La formulación de la presente invención es una formulación en solución y, por lo tanto, el ingrediente activo, la sal y la fase líquida forman una sola fase homogénea. El ingrediente activo y la sal se disuelven en la fase líquida. Por lo tanto, el ingrediente activo y la sal deben ser solubles en la fase líquida. Preferiblemente, la formulación se puede enfriar a 4°C y luego volverse a calentar a temperatura ambiente sin precipitación del ingrediente activo. La presente invención no excluye la presencia de otros componentes en la formulación, que incluyen componentes que no están en solución, por ejemplo, otros ingredientes activos que están presentes en forma suspendida.

- 25 La formulación de la presente invención descrita en este documento puede ser una formulación de pMDI o de nebulizador. Es decir, las formulaciones de la presente invención se pueden usar en pMDI y/o nebulizadores.

Cuando la formulación, según la presente invención, es para un pMDI, la fase líquida comprende un propelente de HFA. Los propelentes de HFA son bien conocidos en la técnica. Los HFA preferidos de la presente invención son HFA 134a y/o HFA 227, más preferiblemente, HFA 134a.

- 30 Cuando la formulación según la presente invención es para un pMDI, la fase líquida puede comprender adicionalmente un codisolvente. Ejemplos adecuados de codisolventes son el agua, alcoholes que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, alcanos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono y dialquileteres que tienen de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos específicos de codisolventes adecuados son agua, etanol, propanol, isopropanol, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, propano, butano, isobutano, pentano, dimetiléter y dietiléter.

- 35 El codisolvente preferiblemente comprende etanol, agua y/o glicerol. Más preferiblemente, el codisolvente comprende etanol. En una realización particularmente preferida, el codisolvente comprende etanol y agua. Más preferiblemente, el codisolvente comprende etanol, agua y glicerol.

- 40 Cuando el codisolvente comprende etanol, el etanol es preferiblemente etanol deshidratado. El etanol está presente principalmente para solubilizar el ingrediente activo. En una realización preferida, la cantidad de etanol es de 5 a 25% en peso, más preferiblemente de 10 a 20% en peso, basado en el peso total de la formulación.

Cuando el codisolvente comprende agua, el agua es preferiblemente agua para inhalación. El agua está presente preferiblemente en 0,1 a 1,0% en peso y, más preferiblemente, de 0,3 a 0,7% en peso, basado en el peso total de la formulación.

- 45 Cuando el codisolvente comprende glicerol, el glicerol está presente en un 0,5 a un 2,0% en peso, basado en el peso total de la formulación. Para algunas aplicaciones, los tamaños de las gotitas del ingrediente activo disuelto en la fase líquida serán demasiado pequeños para una deposición pulmonar óptima. En tales casos, se puede agregar glicerol a la formulación. El glicerol es menos volátil que la mayoría de los codisolventes usados en formulaciones en solución según la presente invención (por ejemplo, etanol) y, por lo tanto, experimenta menos evaporación al actuar, proporcionando gotas más grandes (por más grande significa que tienen un MMAD mayor).

- 50 En una realización preferida, la formulación comprende bromuro de tiotropio, etanol, glicerol, agua, ácido cítrico, cloruro de magnesio y un propelente de HFA.

- 55 Al activar un pMDI, se libera una dosis medida de la formulación desde el inhalador. La dosis medida de la formulación pasa a través de un vástago de válvula y un bloque de vástago, donde se descarga a través de un orificio en una boquilla de dispensación del bloque de vástago en una boquilla y, por lo tanto, al paciente. Al liberarse, la mayor parte de la fase líquida se evapora rápidamente. El tamaño de partícula de las partículas emitidas

dependerá de varios factores, incluido el tamaño del orificio en la boquilla dispensadora, la fuerza de la pulverización, la geometría de la pluma, la cantidad precisa de co-disolvente utilizado (si está presente), etc. Típicamente, sin embargo, las partículas tendrán menos de 5 micras de diámetro (MMAD).

Cabe señalar que los MMAD pueden medirse utilizando un impactador de última generación (NGI).

- 5 Los pMDI 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 Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Design, Segunda Edición, Ed. M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 2002, página 476 y siguientes para más detalles.

10 Los pMDI típicamente tienen un bote que contiene el medicamento y un receptáculo actuador que tiene una boquilla. El bote se forma generalmente a partir de una copa de aluminio que tiene una tapa ondulada que lleva un conjunto de válvula dosificadora. El conjunto de la válvula dosificadora está provisto de un vástago de válvula saliente que se inserta como un ajuste a presión en el bloque del vástago en el receptáculo actuador.

15 Para accionarlo, el usuario aplica una fuerza de compresión al extremo cerrado del recipiente. Los componentes internos del conjunto de la válvula dosificadora están cargados por resorte de modo que, típicamente, se requiere una fuerza de compresión de 15 a 35 N para activar el dispositivo. En respuesta a esta fuerza de compresión, el cartucho se mueve axialmente con respecto al vástago de la válvula en una cantidad que varía entre aproximadamente 2 y 4 mm. Este grado de movimiento axial es suficiente para accionar la válvula dosificadora y hacer que una cantidad medida de la formulación sea expulsada a través del vástago de la válvula. Esto luego se libera en la boquilla a través de un orificio en la boquilla de dispensación del bloque del vástago. Un usuario que inhale a través de la boquilla del dispositivo en ese momento recibirá una dosis del ingrediente activo.

20 Se prefiere particularmente un inhalador accionado por inhalación (también conocido como inhalador accionado por la respiración) para evitar el accionamiento inadvertido en el ojo u ojos del paciente. Inhaladores adecuados se describen en los documentos WO 92/09323, GB 2 264 238 y WO 01/93933. Cuando la formulación de la presente invención es para un pMDI, la presente invención emplea lo más preferiblemente el inhalador como se describe con referencia a las Figs. 3-5 del documento WO 92/09323.

25 La presente invención proporciona además un IDMp que comprende un bote, en el que el bote contiene la formulación en solución como se describe en este documento. El bote está ubicado en el receptáculo actuador como se describe en este documento. El bote preferiblemente contiene 100 accionados o menos, preferiblemente aproximadamente 60 accionados (es decir, un suministro de un mes, basado en dos accionados por dosis). Esta es una cantidad relativamente baja y, por lo tanto, el espacio de cabeza en el bote tiende a ser mayor que con los pMDI convencionales, lo que proporciona una tendencia mayor para que el ingrediente activo se degrade químicamente. Sin embargo, incluso en este entorno más desafiante, la formulación de la presente invención puede proporcionar el nivel requerido de estabilidad química. Por ejemplo, un bote de capacidad total de 10 ml puede tener un volumen de llenado de 2,5 a 6,3 ml y un volumen del espacio de cabeza correspondiente de 7,5 a 3,7 ml. La válvula es preferiblemente una válvula de 25 a 63 microlitros, más preferiblemente, una válvula de 25 ó 50 microlitros.

35 También se ha encontrado que la formulación de la presente invención no solo es capaz de reducir o prevenir la degradación química del ingrediente activo, sino que tampoco afecta significativamente al material del bote. Esto proporciona la ventaja significativa de que se puede usar un bote de aluminio sin recubrimiento, reduciendo de este modo los costes del pMDI sin afectar negativamente a la formulación. Por lo tanto, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el pMDI comprende un bote compuesto de aluminio no recubierto, aluminio anodizado (por ejemplo, con ácido fluorhídrico o nítrico) o aluminio en el que las superficies internas están recubiertas con un polímero fluorado (por ejemplo, FEP o FCP), más preferiblemente aluminio no revestido.

40 Cuando la formulación, según la presente invención, es para un nebulizador, la fase líquida comprende agua. También pueden estar presentes codisolventes, como se describió anteriormente con referencia a pMDI.

45 En un nebulizador, la solución se atomiza para administrar gotitas del ingrediente activo en la fase líquida. Los nebulizadores son bien conocidos en la técnica y se pueden encontrar detalles adicionales en, por ejemplo, Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Design", Segunda Edición, Ed. M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 2002. Los nebulizadores incluyen dispositivos generadores de niebla suave, como Respimat®.

50 La formulación de la presente invención puede comprender adicionalmente ácido cítrico. Se ha encontrado que el ácido cítrico proporciona una estabilización adicional en presencia de las sales. Preferiblemente, el ácido cítrico está presente en 0,01 a 0,2% en peso, basado en el peso total de la formulación.

La presente invención proporciona además un nebulizador que comprende un depósito, en el que el depósito contiene la formulación como se describe en este documento.

55 Como la formulación es una solución, la formulación no requiere la presencia de tensioactivos (que se usan para estabilizar partículas suspendidas del ingrediente activo en una formulación en suspensión). Por consiguiente, no es necesario añadir un surfactante a la formulación y, por lo tanto, la formulación de la presente invención

preferiblemente está sustancialmente libre de surfactante (por ejemplo, la formulación contiene menos de 0,0001% en peso de surfactante).

La presente invención se describirá ahora con referencia al siguiente ejemplo, que no pretende ser limitante.

Ejemplo

- 5 Se prepararon lotes de formulaciones en solución combinando bromuro de tiotropio, etanol, agua, glicerol y cloruro de magnesio (invención) o cloruro de manganeso (comparativo) y mezclando los componentes hasta que se formó una solución. Todas las formulaciones contenían 0,015% en peso de bromuro de tiotropio y HFA 134a a 100% en peso. La solución se cargó en un bote (como se especifica en la Tabla 1) que luego se selló con una válvula (como se especifica en la Tabla 1) y se llenó con HFA 34a. Las cantidades de los excipientes se establecen en la Tabla 1.

10 Tabla 1. Formulaciones para estudios de degradación

Lote	Formulación (% en peso)							
	Bromuro de tiotropio	Etanol	Agua	Glicerol	MnCl ₂	MgCl ₂	Válvula	Bote
A	0,015	20	0,5	1,5	0,0005	0	BK361 (RB700)	AA*
B	0,015	20	0,5	1,5	0,00025	0	BK361 (RB700)	AA*
C	0,015	20	0,5	1,5	0	0	BK361 (RB700)	AA*
D	0,015	20	0,5	1,5	0	0	BK361 (RB700)	FEP**
E	0,015	20	0,5	1,5	0	0,003	BK361 (RB700)	AA*
F	0,015	20	0,5	0	0	0	BK357(BK701)	AA*

* Aluminio anodizado;

* Etileno propileno fluorado

- 15 Los resultados de los estudios de degradación realizados a 50°C se muestran en la Fig. 1. Las impurezas de izquierda a derecha dentro de cada lote son: impureza conocida A; impureza conocida B; impureza conocida TB-iso; impureza conocida E; éster etílico conocido; total de impurezas conocidas; impurezas totales desconocidas; y total impurezas conocidas + desconocidas. Las impurezas conocidas son: A ácido 2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-ilacético; B 2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-ilacetato de (1R,2R,4S,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-7-ilo; C bromuro de (1R,3s,5S)-3-[(2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-ilacetil)oxi]-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-6-eno; D 2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-ilacetato de (1R,3s,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ilo; E 2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-ilacetato de metilo; F ditiofen-2-ilmetanona; G bromuro de (1R,2R,4S,5S,7s)-7-hidroxi-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano; H bromuro de (1s,3RS,4RS,5RS,7SR)-4-hidroxi-6,6-dimetil-2-oxa-6-azoniatriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano; I bromuro de (1R,2R,4S,5S,7r)-7-[(2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-ilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano; J cloruro de (1R,3s,5S,8s)-8-(clorometil)-3-[(2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-ilacetil)oxi]-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-6-eno; y K 2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-ilacetato de (1R,2R,4S,5S,7s)-9-acetil-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-7-ilo.
- 20
- 25

Los resultados muestran un nivel aceptablemente bajo de degradación química después de 6 semanas para el lote.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en solución para inhalación que comprende:
 - una fase líquida;
 - un ingrediente activo que contiene un éster carboxílico en el que el átomo de oxígeno está unido covalentemente a un heterociclo que contiene nitrógeno cuaternario, disuelto en la fase líquida;
 - una sal de magnesio o calcio, disuelta en la fase líquida;
 - en donde la cantidad de sal es de 0,0001 a 0,01% en peso, basado en el peso total de la formulación, y
 - en donde la cantidad de ingrediente activo es de 0,001-0,4% en peso, basado en el peso total de la formulación.
2. La formulación según la reivindicación 1, en la que el ingrediente activo se selecciona de tiotropio, ipratropio, glicopirronio, oxitropio, aclidinio y tropio, preferiblemente en donde el ingrediente activo es bromuro de tiotropio.
3. La formulación, según cualquier reivindicación precedente, en la que la cantidad de ingrediente activo es de 0,005-0,1% en peso, basado en el peso total de la formulación.
4. La formulación, según cualquier reivindicación precedente, en la que la relación molar del ingrediente activo (basado en el catión) a la sal (basado en el magnesio o el calcio) es de 1:0,5 a 1:3.
5. La formulación, según cualquier reivindicación precedente, en la que la sal se selecciona de cloruro de magnesio, citrato de magnesio, cloruro de calcio y citrato de calcio.
6. La formulación, según cualquier reivindicación precedente, en la que la formulación es para un inhalador presurizado de dosis medida y la fase líquida comprende un propelente de HFA.
7. La formulación, según la reivindicación 6, en la que la fase líquida comprende adicionalmente un codisolvente, preferiblemente en el que el codisolvente comprende etanol.
8. La formulación, según la reivindicación 7, en la que la formulación comprende bromuro de tiotropio, etanol, glicerol, agua, ácido cítrico, cloruro de magnesio y un propelente de HFA.
9. La formulación, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la formulación es para un nebulizador y la fase líquida comprende agua.
10. Un inhalador de dosis medida que comprende un bote, en el que el bote contiene la formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
11. El inhalador de dosis medida según la reivindicación 10, en el que el bote está compuesto de aluminio en el que las superficies internas están sin revestir.
12. Un nebulizador que comprende un depósito, en el que el depósito contiene la formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 ó 9.
13. El uso de una sal de magnesio o calcio en una formulación en solución para inhalación, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para la estabilización de un ingrediente activo que contiene un éster carboxílico en el que el átomo de oxígeno está unido covalentemente a un heterociclo que contiene un nitrógeno cuaternario.

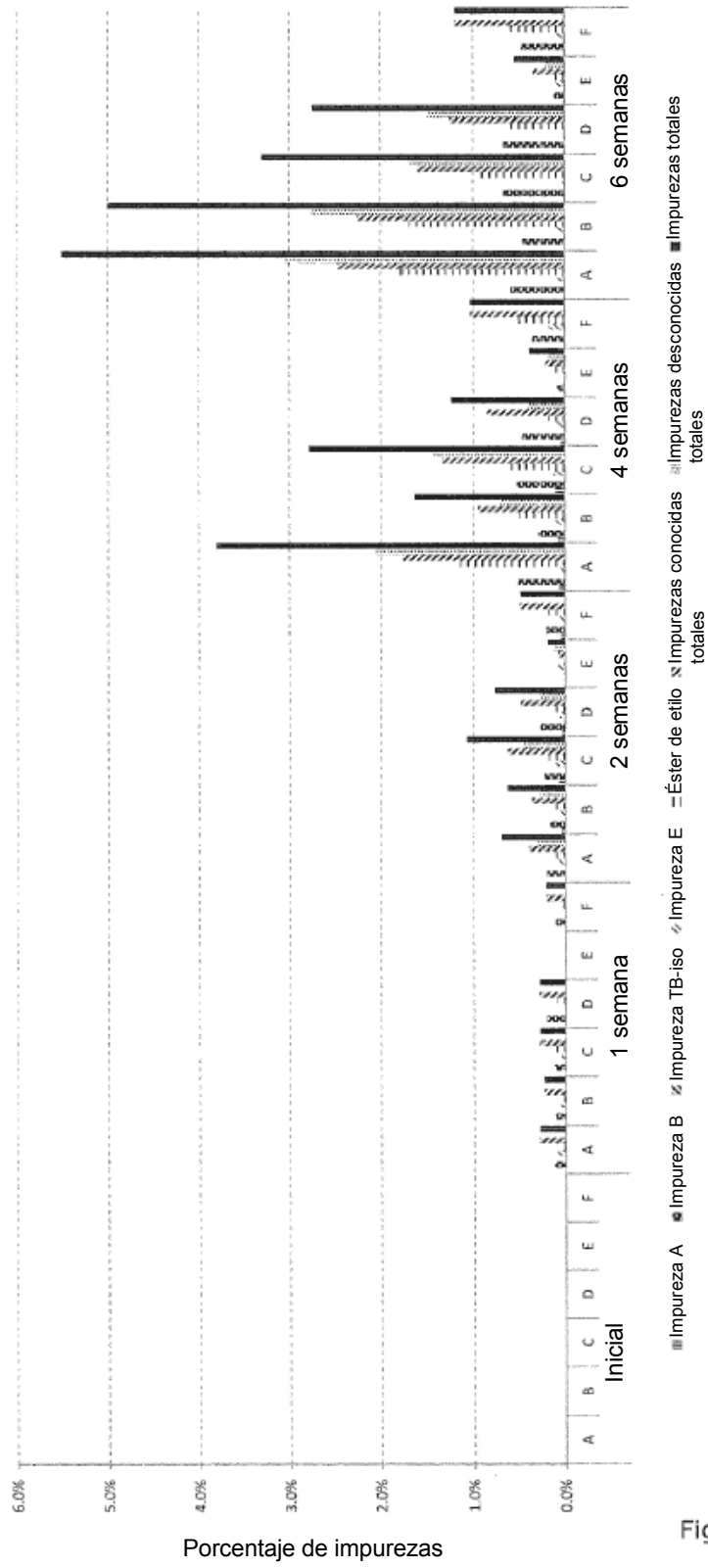


Fig. 1