(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 666 905**

(51) Int. Cl.:

A61K 45/06	(2006.01)	***A61K 31/40***	(2006.01)
A61K 47/02	(2006.01)	***A61K 31/537***	(2006.01)
A61K 47/06	(2006.01)	***A61K 47/08***	(2006.01)
A61K 45/08	(2006.01)	***A61K 47/10***	(2007.01)
A61M 39/22	(2006.01)	***A61K 31/573***	(2006.01)
B65D 83/14	(2006.01)		
A61K 9/00	(2006.01)		
A61M 15/00	(2006.01)		
B65D 83/54	(2006.01)		
A61K 31/167	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN REVISADA DE PATENTE EUROPEA T4

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2014 PCT/EP2014/079258**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2015 WO15101575**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2014 E 14827449 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 3096737**

(54) Título: **Composición en solución para aerosol estable presurizada de una combinación de bromuro de glicopirronio y formoterol**

(30) Prioridad:

30.12.2013 EP 13199783

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción revisada de la patente:
07.06.2018

(73) Titular/es:

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43100 Parma, IT

(72) Inventor/es:

BONELLI, SAURO;
COPELLI, DIEGO;
DAGLI ALBERI, MASSIMILIANO;
USBERTI, FRANCESCA y
ZAMBELLI, ENRICO

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 666 905 T4

DESCRIPCIÓN

Composición en solución para aerosol estable presurizada de una combinación de bromuro de glicopirronio y formoterol

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición en solución para aerosol para usar con un inhalador presurizado de dosis medida (pMDI), que comprende bromuro de glicopirronio y formoterol, o una sal del mismo o un solvato de la sal, opcionalmente en combinación con un corticosteroide para inhalación (ICS), estabilizado con una cantidad seleccionada de un ácido mineral, donde la composición está contenida en una lata de aerosol provista con una válvula dosificadora que tiene al menos una junta de caucho butílico.

Más particularmente, dicha invención proporciona las composiciones de pMDI anteriores que, cuando se almacenaron en una lata de aerosol provista con la válvula dosificadora mencionada anteriormente durante un período de tiempo prolongado bajo condiciones severas de temperatura y humedad relativa (HR), mostraron una cantidad de productos de degradación, particularmente de N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil] fenil] formamida, muy por debajo del límite de cuantificación (es decir, inferior a 0,10% p/p con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento).

La invención se refiere además a tales composiciones estables en solución para aerosol para usar en la prevención y terapia de enfermedades de las vías respiratorias, particularmente de trastornos respiratorios obstructivos tales como asma y COPD.

Antecedentes de la invención

El bromuro de glicopirronio (también conocido como glicopirrolato) es un agente anticolinérgico muscarínico M3 usado para reducir la salivación asociada con la administración de ciertos anestésicos, y como terapia adyuvante para úlceras pépticas. También se ha informado que es eficaz en el tratamiento de síntomas asmáticos (Hansel y otros, Chest 2005; 128:1974-1979).

WO 2005/107873 se refiere al uso de glicopirrolato para el tratamiento de asma infantil.

WO 01/76575 describe una formulación de liberación controlada para la administración pulmonar de glicopirrolato. La formulación se destina para usar en el tratamiento de enfermedades respiratorias, en particular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). La solicitud de patente se enfoca, esencialmente, en formulaciones en polvo seco apropiadas para administración por medio de un inhalador de polvo seco (DPI).

WO 2005/074918 describe combinaciones de glicopirrolato con fármacos glucocorticoides, y sus usos para tratar enfermedades del tracto respiratorio.

WO 2005/110402 se refiere a combinaciones de glicopirrolato con un agonista beta-2 de la clase del indano o derivados de benzotiazol-2-ona para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

WO 2006/105401 se refiere a combinaciones de un anticolinérgico, un corticosteroide y un agonista beta-2 de larga acción para la prevención y tratamiento de enfermedades respiratorias, inflamatorias u obstructivas; el glicopirrolato está entre los agentes anticolinérgicos opcionales.

De acuerdo con WO 2007/057223 y WO 2007/057222, se informa que las combinaciones de bromuro de glicopirronio con un antiinflamatorio esteroide, particularmente furoato de mometasona, proporcionan un beneficio terapéutico en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y obstructivas de las vías respiratorias.

WO 2007/057221 y WO 2007/057219 se refieren respectivamente a combinaciones de una sal de glicopirronio con un agonista beta-2 derivado de indanilo (o análogo) o con un antiinflamatorio esteroide, particularmente furoato de mometasona.

WO 00/07567 describe, en el ejemplo 4, una formulación en suspensión para aerosol donde a una mezcla de principios activos micronizados, es decir, fumarato de formoterol, bromuro de glicopirronio y cromoglicato disódico, se le añade una mezcla propelente que consiste de HFA y monóxido de dinitrógeno, junto con 2 % en peso de etanol.

La monografía “Martindale. The complete drug reference”, enero de 2002, sobre el bromuro de glicopirronio (página 467) muestra que, en las investigaciones sobre la compatibilidad de dicha sustancia con soluciones acuosas para infusión para inyecciones y aditivos, la estabilidad del bromuro de glicopirronio es cuestionable por encima de un pH 6, debido a la hidrólisis del éster.

US 2002/025299 describe formulaciones en solución, presurizadas, para aerosol de diferentes ingredientes activos entre los cuales está el formoterol o sus combinaciones con dipropionato de beclometasona, acidificada adicionalmente con

HCl y almacenada en determinadas latas tales como de acero inoxidable o aluminio anodizado, o incluso forradas con un recubrimiento orgánico inerte.

WO 2005/074900 describe una combinación inhalable de un agente anticolinérgico con un agente beta-2 mimético para el tratamiento de enfermedades respiratorias inflamatorias u obstructivas, en los ejemplos muestra formulaciones del enantiómero R,R del bromuro de glicopirronio en combinación con formoterol, como formulación de DPI o una suspensión para pMDI.

US 2006/0257324 describe la administración de una combinación de dos o más fármacos disueltos en un sistema de propelente-cosolvente de HFA, que tiene sustancialmente la misma distribución de tamaños de partícula y, por lo tanto, permite su depósito conjunto en el mismo tracto de la región pulmonar. Estas formulaciones comprenden un agonista beta-2 (se dan como ejemplos formoterol o carmoterol) y un corticosteroide (se da como ejemplo el dipropionato de beclometasona), o un agente anticolinégico tal como ipratropio, oxitropio, tiotropio o bromuro de glicopirronio, donde éstos últimos sólo se citan genéricamente en la descripción.

El formoterol es un medicamento agonista beta-2 adrenérgico capaz de relajar los músculos lisos en los bronquios y de abrir las vías respiratorias para reducir condiciones de sibilación. Se usa comúnmente en el tratamiento del asma y otras afecciones respiratorias.

Recientemente, se encuentra disponible una terapia de combinación eficaz que comprende fumarato de formoterol y dipropionato de beclometasona (BDP) con el nombre comercial Foster®. El producto se diseñó para suministrarlo a los pulmones a través de una variedad de medios en forma de aerosol que también incluyen inhaladores presurizados de dosis medida (pMDI).

Al respecto, se sabe que las soluciones en aerosol de fumarato de formoterol son relativamente inestables y tienen una vida corta cuando se almacenan en condiciones no óptimas. Para evitar esta desventaja, se ha desarrollado correctamente una composición denominada Foster® incorporando una cantidad adecuada de ácido inorgánico para estabilizar el componente de formoterol en un intervalo de pH aparente determinado seleccionado, por ejemplo, como se describe en EP 1157689.

En WO 2011/076843 el solicitante divulga además formulaciones de pMDI en solución para aerosol que comprenden bromuro de glicopirronio en combinación con formoterol o las sales del mismo, que incluyen opcionalmente un corticosteroide para inhalación tal como BDP, donde se añadió una cantidad adecuada de un ácido mineral, particularmente HCl 1M en el intervalo de 0,1-0,3 µg/µl, de manera de estabilizar correctamente los componentes de formoterol y bromuro de glicopirronio. Además, las composiciones anteriores permitieron mantener en niveles bajos la cantidad de un producto de degradación, mencionado como DP3.

Sin embargo, cuando se usaron cantidades relativamente grandes de ácido como coadyuvante estabilizante para los componentes, formoterol y glicopirronio, la cantidad de DP3 que se detectó durante el almacenamiento durante 3 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa (RH), fue notable.

Por lo tanto, como se describe en WO 2011/076843, puede ser necesario una etapa adicional que comprende la eliminación del oxígeno del espacio superior del recipiente de aerosol, por ejemplo, mediante la incorporación de una etapa de purga de oxígeno por sellado al vacío durante el proceso de llenado de la lata de aerosol, para reducir el contenido de DP3.

Durante el desarrollo de la formulación de tales combinaciones, el producto de degradación DP3 se identificó como N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida (ver los detalles analíticos en la sección experimental).

En lo que se refiere a la formación del producto de degradación, cuando éste se cuantifica significativamente sobre el umbral de identificación/cualificación (≥1,0 % p/p con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento [como se define en la directriz Q3B(R2) de ICH]) puede representar un problema potencial para estas formulaciones de combinación de pMDI, puede ser particularmente ventajoso disponer de medios para reducir el contenido de DP3 por debajo de un umbral aceptable, diferentes de aquellos conocidos, que incluyen la eliminación de oxígeno y requieren una etapa de purga dedicada en el llenado del recipiente de aerosol durante la fabricación.

Por lo tanto, sería deseable proporcionar un producto de combinación para aerosol clínicamente útil que combine los beneficios terapéuticos del formoterol o las sales del mismo o un solvato de la sal y el bromuro de glicopirronio, opcionalmente en conjunto con ingredientes activos adicionales tales como los corticosteroides para inhalación, particularmente dipropionato de beclometasona o budesonida, de modo que cada componente farmacéuticamente activo individualmente se administre correctamente a los pulmones en dosis efectivas y consistentes durante un tiempo de vida prolongado, e idealmente sin necesidad de condiciones particulares de almacenamiento de temperatura o humedad, que de otra manera se requeriría para mantener bajos niveles de productos de degradación como DP3.

Ahora, hemos encontrado inesperadamente que una vez que las formulaciones de combinación anteriores se almacenan adecuadamente en una lata de aerosol provista con una válvula dosificadora que tiene al menos una junta de caucho butílico que puede seleccionarse entre una junta de caucho clorobutílico o bromobutílico y particularmente con una válvula dosificadora donde todas las juntas están hechas de un caucho butílico, permite minimizar las cantidades de productos de degradación durante su vida útil, particularmente de DP3 incluso por debajo del umbral de detección determinado después del almacenamiento en condiciones severas de temperatura y humedad.

Resumen de la invención

Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en solución para aerosol para su uso en un inhalador presurizado de dosis medida, que comprende:

(a) bromuro de glicopirronio a una dosificación en el intervalo de 5 a 26 µg por accionamiento;
(b) formoterol, o una sal del mismo o un solvato de dicha sal, a una dosificación en el intervalo de 1 a 25 µg por accionamiento;
(c) un propelente de HFA;
(d) un cosolvente;
(e) una cantidad estabilizante de un ácido mineral;

la composición está contenida en una lata de aerosol provista con una válvula dosificadora que tiene al menos una junta de caucho butílico.

De acuerdo con la presente invención, la cantidad del producto de degradación N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1- hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]- formamida, que de aquí en adelante mencionado de manera abreviada DP3, es menor que 0,10 % p/p con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento, que es el límite de cuantificación, cuando se almacena en condiciones aceleradas a 25 °C y 60 % de humedad relativa (RH) durante al menos 6 meses.

Opcionalmente, la composición comprende además un corticosteroide para inhalación seleccionado del grupo que consiste en dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, budesonida, flunisolida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, ciclesonida, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, metilprednisolona y prednisona.

En otro aspecto, la invención proporciona una lata de aerosol provista con una válvula dosificadora que tiene al menos una junta de caucho butílico para usar con una composición farmacéutica en solución para aerosol para usar en un inhalador presurizado de dosis medida que comprende:

(a) bromuro de glicopirronio a una dosificación en el intervalo de 5 a 26 µg por accionamiento;
(b) formoterol, o una sal del mismo o un solvato de dicha sal, a una dosificación en el intervalo de 1 a 25 µg por accionamiento;
(c) un propelente de HFA;
(d) un cosolvente;
(e) una cantidad estabilizante de un ácido mineral; y, opcionalmente,
(f) un corticosteroide para inhalación.

En otro aspecto más, la invención proporciona un método para reducir la cantidad del producto de degradación N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida (DP3) durante la vida útil de una composición farmacéutica en solución para aerosol, para usar en un inhalador presurizado de dosis medida que comprende:

(a) bromuro de glicopirronio a una dosificación en el intervalo de 5 a 26 µg por accionamiento;
(b) formoterol, o una sal del mismo o un solvato de dicha sal, a una dosificación en el intervalo de 1 a 25 µg por accionamiento;
(c) un propelente de HFA;
(d) un cosolvente;
(e) una cantidad estabilizante de un ácido mineral; y, opcionalmente,
(f) un corticosteroide para inhalación

dicho método comprende envasar la composición anterior en una lata de aerosol provista con una válvula dosificadora que tiene al menos una junta de caucho butílico.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona el uso de una lata de aerosol provista con una válvula dosificadora que tiene al menos una junta de caucho butílico, como un recipiente para una composición farmacéutica en solución para aerosol, para su uso en un inhalador presurizado de dosis medida que comprende:

(a) bromuro de glicopirronio a una dosificación en el intervalo de 5 a 26 µg por accionamiento;

(b) formoterol, o una sal del mismo o un solvato de dicha sal, a una dosificación en el intervalo de 1 a 25 µg por accionamiento;
(c) un propelente de HFA;
(d) un cosolvente;
(e) una cantidad estabilizante de un ácido mineral; y, opcionalmente,
(f) un corticosteroide para inhalación.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición para aerosol como se describió anteriormente para usar en la prevención y/o el tratamiento de un trastorno respiratorio obstructivo, que incluye asma y COPD.

Descripción detallada de las modalidades preferidas

Se ha descubierto inesperadamente que, en una composición farmacéutica en solución para aerosol para su uso en un inhalador presurizado de dosis medida que comprende:

(a) bromuro de glicopirronio a una dosificación en el intervalo de 5 a 26 µg por accionamiento;
(b) formoterol, o una sal del mismo o un solvato de dicha sal a una dosificación en el intervalo de 1 a 25 µg por accionamiento;
(c) un propelente de HFA;
(d) un cosolvente;
(e) una cantidad estabilizante de un ácido mineral; y, opcionalmente,
(f) un corticosteroide para inhalación.

mediante el uso de un lata de aerosol de metal provista con una válvula dosificadora específica que tiene al menos una junta de caucho butílico se conserva un nivel del producto de degradación N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5- [1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida menor al 0,10 % p/p, que es el límite de cuantificación (con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento), que se forma por interacción entre el formoterol y el bromuro de glicopirronio, cuando la composición se almacena en condiciones aceleradas a 25 °C y 60 % de humedad relativa (RH) durante al menos 6 meses, independientemente del tipo de lata usada.

Después de un almacenamiento de 6 meses a 25 °C y 60 % RH, la composición en solución para aerosol presurizada, de la presente combinación, que se fabrica con un envase provisto con esta válvula dosificadora específica, además del nivel del producto de degradación DP3 menor que el límite de calificación de 0,10 % p/p (con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento) mostró un nivel total de productos de degradación del formoterol dentro de límites aceptables menor que 10 % p/p (con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento), preferentemente menor que 3 % p/p y aún más preferentemente menor que 2 % p/p y la conservación de un nivel residual de fumarato de formoterol, el componente más inestable de la composición, mayor que 90 % p/p, preferentemente mayor que 92 % y aún más preferentemente mayor que 95 % p/p con respecto a su contenido inicial.

Los niveles del bromuro de glicopirronio y del corticosteroide opcional para inhalación se conservaron casi iguales a los respectivos niveles iniciales.

Otros tipos de válvulas que se pueden obtener comercialmente no fueron capaces de mantener estrictamente bajo control la formación del producto de degradación específico y el perfil de estabilidad química relevante de los componentes de la combinación.

El bromuro de glicopirronio, definido químicamente como bromuro de 3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, tiene dos centros quirales que corresponden a cuatro estereoisómeros potenciales diferentes con configuraciones (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- y (3S,2'S)-. El bromuro de glicopirronio en la forma de cualquiera de estos enantiómeros o diaestereómeros puros, o cualquier combinación de los mismos, se puede usar para llevar a la práctica la presente invención. En una modalidad de la invención, se prefiere la mezcla racémica de bromuro de (3S,2'R), (3R,2'S)3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, definida como la mezcla treo, conocida además como glicopirrolato. El bromuro de glicopirronio está presente en la formulación en una cantidad en el intervalo de 0,005 a 0,14 % (p/p), preferentemente entre 0,008 a 0,090 % (p/p), más preferentemente entre 0,01 a 0,045 % (p/p), donde % (p/p) significa la cantidad en peso del componente, expresado como porcentaje con respecto al peso total de la composición.

El glicopirrolato se encuentra comercialmente disponible, y puede sintetizarse de acuerdo al proceso descrito en la patente de los Estados Unidos 2,956,062 o en Franko BV and Lunsford CD, J Med Pharm Chem 2(5), 523-540, 1960.

El formoterol, que se usa normalmente en terapia como la mezcla racémica (R,R), (S,S) se define químicamente como (±),(R*,R*)-N-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1- (4-metoxifenil)propan-2-ilamino}etil]fenil]formamida, puede encontrarse en forma de base libre, o como una sal o un solvato del mismo. Preferentemente el formoterol se proporciona en forma de su sal de fumarato y más preferentemente la forma de solvato de la sal de formoterol es fumarato de formoterol dihidratado. El fumarato de formoterol puede emplearse, por ejemplo, en la formulación en una cantidad de 0,002-0,08% p/p, preferentemente 0,005-0,02 % p/p.

Se prefiere que los componentes farmacéuticamente activos de la composición se disuelvan completa y homogéneamente en la mezcla de propelente y cosolvente, es decir, la composición es preferentemente una formulación en solución.

Dado que la presente invención se refiere a una formulación en solución donde los ingredientes activos están completamente disueltos en la formulación, cuando en la descripción se cita genéricamente al fumarato de formoterol, se pretende hacer referencia al fumarato de formoterol y al fumarato de formoterol dihidratado, que es su forma solvatada disponible comercialmente.

El cosolvente incorporado en las formulaciones de la invención tiene una polaridad mayor que la del propelente y puede incluir una o más sustancias tal como un alcohol farmacéuticamente aceptable o poliol, en una cantidad capas de solubilizar los componentes farmacéuticamente activos de la composición (fumarato de formoterol, bromuro de glicopirronio y opcionalmente un corticosteroide para inhalación) en el propelente.

Ventajosamente el cosolvente alcohólico se selecciona del grupo de alcoholes inferiores de (C_1-C_4) alquílicos de cadena lineal o ramificada tal como etanol y alcohol isopropílico. Preferentemente el cosolvente es etanol.

Ventajosamente el cosolvente poliol se selecciona de glicerol, propilenglicol o polietilenglicol.

La concentración del cosolvente variará dependiendo de la concentración final del ingrediente activo en la formulación y del tipo de propelente. Por ejemplo, se puede usar etanol en una concentración comprendida en el intervalo de 5 a 30 % (p/p), preferentemente de 8 a 25 % (p/p), más preferentemente de 10 a 15 % (p/p). En una de las modalidades preferidas la concentración de etanol es de aproximadamente 12 % (p/p).

El componente propelente de la composición puede ser cualquier propelente que se licúa bajo presión y es preferentemente un hidrofluoroalcano (HFA) o una mezcla de diferentes HFA, más preferentemente seleccionado del grupo que consiste en HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), HFA 227 [1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano), y mezclas de los mismos. El HFA preferido es HFA 134a. Los HFA pueden estar presentes en la composición en una cantidad en el intervalo de 70 a 95 % (p/p), preferentemente de 85 a 90 % (p/p).

La relación de propelente a cosolvente en la composición está en el intervalo de 70:30 a 95:5 (p/p).

La cantidad de estabilizante de un ácido mineral, suficiente para estabilizar el bromuro de glicopirronio y el formoterol, es una cantidad de ácido equivalente a ácido clorhídrico (HCl) 1M en el intervalo de 0,1 a 0,3 µg/µl de formulación, preferentemente de 0,15 a 0,28 µg/µl, más preferentemente de 0,18 a 0,26 µg/µl, y particularmente 0,22 µg/µl de formulación.

En la composición de la invención, el HCl de diferente molaridad o ácidos inorgánicos alternativos (ácidos minerales) pueden sustituirse por HCl 1M. Por ejemplo, si se usa un ácido a una concentración diferente al HCl 1M, su cantidad debe ser proporcionada con respecto a la concentración, de acuerdo con las etapas de cálculo conocidas por el experto.

Los ácidos alternativos pueden ser cualquier ácido monoprótico o poliprótico farmacéuticamente aceptable, tal como (pero sin limitarse a): haluros de hidrógeno (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, etc.), ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, y oxoácidos de halógeno.

Opcionalmente, la composición en solución para aerosol puede comprender otros excipientes o aditivos farmacéuticos conocidos en la técnica. Particularmente, las composiciones de la invención pueden comprender uno o más componentes de baja volatilidad. Los componentes de baja volatilidad son útiles para aumentar el diámetro aerodinámico mediano en masa (MMAD) de las partículas de aerosol con el accionamiento del inhalador y/o para mejorar la solubilidad del ingrediente activo en la mezcla propelente/cosolvente.

El componente de baja volatilidad, cuando está presente, tiene una presión de vapor a 25 °C menor que 0,1 kPa, preferentemente menor que 0,05 kPa. Los ejemplos de componentes de baja volatilidad son ésteres tales como miristato de isopropilo, miristato de ascorbilo, ésteres de tocoferol; glicoles tales como propilenglicol, polietilenglicol, glicerol; y agentes tensioactivos tales como ácidos carboxílicos orgánicos saturados (por ejemplo, ácido láurico, mirístico, esteárico) o ácidos carboxílicos insaturados (por ejemplo, ácido oleico o ascórbico).

La cantidad de componentes de baja volatilidad puede variar de 0,1 a 10 % de p/p, preferentemente de 0.5 a 5 % (p/p), más preferentemente de 1 a 2 % (p/p).

En otra modalidad una cantidad de agua comprendida entre 0,005 y 0,3 % (p/p) puede añadirse opcionalmente a las composiciones para afectar favorablemente la solubilidad del ingrediente activo sin aumentar el MMAD de las gotas de aerosol con el accionamiento.

Ventajosamente, las composiciones de la invención están libres de otros excipientes (tales como tensioactivos) diferentes del cosolvente, propelente y una cantidad estabilizante de un ácido.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales para su uso separado, en secuencia o simultáneo. Uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales de la composición incluyen cualquier ingrediente activo conocido en la técnica para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades respiratorias y sus síntomas. Ejemplos de uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales pueden seleccionarse de las siguientes clases:

agonistas beta-2, seleccionados del grupo de salbutamol, fenoterol, carmoterol (TA-2005; CHF 4226), indacaterol, milveterol, vilanterol (GSK 642444), olodaterol, abediterol, terbutalina, salmeterol, bitolterol, metaproterenol y una sal de los mismos, opcionalmente en forma de un único estereoisómero o de una mezcla de los mismos;
corticosteroides para inhalación, seleccionados del grupo de dipropionato de beclometasona, budesonída o su epímero-22R, ciclesonida, flunisolida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, furoato de mometasona, butixocort, acetónido de triamcinolona, triancinolona, metilprednisolona, prednisona, loteprednol y rofleponida;
fármacos antimuscarínicos seleccionados de metescopolamina, ipratropio, oxitropio, trospio, tiotropio, aclidinio y umeclidinio como sal de bromuro o una sal con cualquier otro contraión farmacéuticamente aceptable;
inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4) seleccionados de CHF 6001, cilomilast, roflumilast, tetomilast, oglemilast y una sal de los mismos.

En una modalidad preferida, la composición de la invención comprende un corticosteroide para inhalación seleccionados de; dipropionato de beclometasona (BDP), budesonida, furoato de fluticasora, propionato de fluticasona y furoato de mometasona además de los componentes fumarato de formoterol y bromuro de glicopirronio. En esa modalidad el corticosteroide para inhalación más preferido se selecciona de BDP y budesonida. BDP o budesonida están presentes en una cantidad de 0,02-0,8 % p/p, más preferentemente 0,042-0,43 % p/p. El corticosteroide para inhalación más preferido es BDP.

Las composiciones de la invención pueden ser inhaladas desde cualquier dispositivo MDI presurizado adecuado, conocido. Las dosis deseadas de los componentes farmacéuticamente activos individuales de la formulación son dependientes de la identidad del componente y del tipo y severidad de la condición de la enfermedad, pero preferentemente son tales que una cantidad terapéutica del ingrediente activo se administra en uno o dos accionamientos. En términos generales, la dosis del ingrediente activo está en el intervalo de aproximadamente 0,5 - 1000 µg por accionamiento, por ejemplo, aproximadamente 1-300 µg/accionamiento, y a veces aproximadamente 5-150 µg/accionamiento. La persona con experiencia en el campo está familiarizada con la forma de determinar la dosificación adecuada para cada ingrediente farmacéuticamente activo individual.

Con referencia al fumarato de formoterol en su forma de dihidrato, la dosificación preferida está en el intervalo de 1 a 24 µg por accionamiento, más preferentemente en el intervalo de 6 a 12 µg por accionamiento. En una modalidad específica, la dosis de fumarato de formoterol dihidratado es de 6 o 12 µg por accionamiento.

Con referencia al bromuro de glicopirronio, la dosificación preferida está en el intervalo de 5 a 26 µg por accionamiento, más preferentemente en el intervalo de 6 a 25 µg por accionamiento. En una modalidad específica, la dosis de bromuro de glicopirronio es de 6, 12,5 o 25 µg por accionamiento.

Con referencia al componente opcional, cuando se selecciona de un corticosteroide para inhalación, la dosificación preferida está en el intervalo de 20 a 1000 µg por accionamiento, preferentemente en el intervalo de 50 a 250 µg por accionamiento. En algunas modalidades, específicas la dosis de dipropionato de beclometasona y de budesonida se selecciona de 50, 100 o 200 µg por accionamiento.

La composición farmacéutica de la invención se rellena en dispositivos pMDI conocidos en la técnica. Dichos dispositivos comprenden una lata equipado con una válvula dosificadora. El accionamiento de la válvula dosificadora permite liberar una pequeña porción del producto en forma de pulverización.

Una parte o todas las latas conocidas en la técnica pueden fabricarse de metal, por ejemplo, aluminio, aleación de aluminio, acero inoxidable o aluminio anodizado. Alternativamente el recipiente puede ser de plástico o una botella de vidrio recubierta de plástico.

Los recipientes metálicos para pMDI pueden tener una parte o la totalidad de sus superficies internas revestidas o pasivadas con un recubrimiento orgánico o inorgánico inerte aplicado mediante recubrimiento convencional o mediante recubrimiento con plasma. Los ejemplos de recubrimientos son resinas de epoxi-fenol, polímeros perfluorados tales como perfluoroalcoxialcano, perfluoroalcoxialquileno, perfluoroalquilenos tales como poli-tetrafluoroetileno (Teflón), etileno-propileno fluorados (FEP¡, poliéter sulfona (PES) o mezclas de etileno-propileno fluorado-poliéter sulfona (FEP-PES) o combinaciones de los mismos. Otros recubrimientos adecuados pueden ser poliamida, poliimida, poliamidaimida, sulfuro de polifenileno o sus combinaciones.

Las latas adecuadas se pueden obtener de fabricantes tales como, por ejemplo, 3M, Presspart y Pressteck.

La lata se cierra con una válvula dosificadora para la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de los ingredientes activos. Generalmente la válvula dosificadora comprende una virola que tiene una abertura formada en la

misma, un cuerpo moldeado unido a la virola que alberga la cámara dosificadora, un vástago que consiste de un núcleo y una extensión del núcleo, un sello interno y uno externo alrededor de la cámara dosificadora, un resorte alrededor del núcleo, y una junta para evitar pérdidas del propelente a través de la válvula.

El sello de la junta y los sellos alrededor de la válvula dosificadora pueden comprender el mismo material elastomérico o uno diferente, seleccionado de EPDM (monómero de etileno propileno dieno), neopreno y caucho butílico. Entre los cauchos butílicos los preferidos son el caucho clorobutílico y el caucho bromobutílico y se prefiere particularmente el caucho clorobutílico. La válvula dosificadora más preferida tiene todos los sellos hechos del mismo material elastomérico seleccionada de un caucho butílico y particularmente de un caucho clorobutílico o un caucho bromobutílico.

La cámara dosificadora, el núcleo y la extensión del núcleo se fabrican usando materiales adecuados tales como acero inoxidable, poliésteres (por ejemplo, tereftalato de polibutileno) (PBT)), o acetales. El resorte se fabrica de acero inoxidable incluyendo eventualmente titanio. La virola puede fabricarse de un metal, por ejemplo, aluminio, aleación de aluminio, acero inoxidable o aluminio anodizado. Las válvulas adecuadas están disponibles de fabricantes tales como, por ejemplo, Valois-Aptar, Bespak plc, V.A.R.I., 3M-Neotechnic Ltd, Rexam, Coster.

El pMDI se acciona por medio de una válvula dosificadora con capacidad de administrar un volumen en el intervalo de 25 a 150 µl, preferentemente en el intervalo de 50 a 100 µl, y más preferentemente de 50 µl o 63 µl por accionamiento.

Cada recipiente lleno se instala convenientemente en un dispositivo de canalización antes del uso para formar un inhalador de dosis medida para la administración del medicamento en los pulmones de un paciente. Los dispositivos de canalización adecuados comprenden, por ejemplo, un accionador de válvula y un pasaje cilíndrico o cónico a través del cual se puede administrar el medicamento desde el recipiente lleno a través de la válvula dosificadora a la boca de un paciente, por ejemplo, una boquilla accionadora.

En una disposición típica el vástago de la válvula está apoyado en un receptáculo para el vástago de la válvula dentro del bloque de boquilla que tiene un orificio que conduce a una cámara de expansión. La cámara de expansión tiene un orificio de salida que se extiende en la boquilla. Los orificios de salida del accionador que tienen un diámetro en el intervalo de 0,15 - 0,45 mm y una longitud de 0,30 a 1,7 mm son generalmente adecuados. Preferentemente, se usa un orificio que tiene un diámetro de 0,2 a 0,45 mm, por ejemplo 0,22, 0,25, 0,30, 0,33 o 0,42 mm.

En ciertas modalidades de la invención, puede ser útil usar orificios del accionador que tengan un diámetro en el intervalo de 0,10 a 0,22 mm, particularmente de 0,12 a 0,18 mm, tal como los descritos en WO 03/053501. El uso de dichos orificios finos también puede aumentar la duración de la generación de nube y, por lo tanto, puede facilitar la coordinación de la generación de la nube con la inspiración lenta del paciente.

Los accionadores adecuados para la administración de la composición de la invención son los convencionales, donde el eje longitudinal de la lata (alineado con el eje longitudinal del receptáculo del vástago de la válvula) está inclinado en un ángulo mayor o igual a 90° con respecto al eje longitudinal de la pieza de boquilla que está alineada en general con el orificio del accionador, pero también se puede usar un accionador de acuerdo con WO 2012/032008, donde el eje longitudinal del orificio de salida del accionador está alineado con el eje longitudinal del receptáculo del vástago de la válvula.

Otros accionadores adecuados para la administración de la composición de la invención son los descritos en WO 2014/033057, en donde el orificio del bloque de la boquilla se caracteriza por la presencia de un elemento tubular que se extiende en la porción de la pieza de boquilla desde la abertura del orificio un eje longitudinal alineado con un eje longitudinal de la porción de la pieza de boquilla. En particular, dicho elemento tubular se posiciona para encerrar la abertura del orificio dentro de una cavidad.

En el caso que se quiera evitar el ingreso de agua dentro de la formulación, puede ser deseable envolver el producto MDI en un envase flexible capaz de resistir el ingreso de agua. También puede ser deseable incorporar un material dentro del envase que sea capaz de absorber cualquier propelente y cosolvente que pueda escapar del envase (por ejemplo, un tamiz molecular).

Opcionalmente, el dispositivo MDI lleno con la composición de la invención puede usarse junto con dispositivos auxiliares adecuados que favorecen el uso correcto del inhalador. Los dispositivos auxiliares están disponibles comercialmente y, dependiendo de su forma y tamaño, se los conocen como "espaciadores", "depósitos" o "cámaras de expansión". Volumatic™ es, por ejemplo, uno de los depósitos que más ampliamente se conocen y se usan, mientras que el Aerochamber™ es uno de los espaciadores que más ampliamente se conocen y se usan. Una cámara de expansión adecuada se reporta por ejemplo en WO 01/49350.

La composición de la invención también se puede usar con inhaladores presurizados comunes, activados por la respiración, tales como los que se conocen con las marcas registradas de Easi-Breathe™ y Autohaler™.

Además, la composición de la invención puede administrarse a través de un accionador provisto de un contador de dosis mecánico o electrónico, o un indicador de dosis, conocidos en la técnica, que se pueden montar en la parte superior en

la parte externa del accionador o pueden estar integrados en la parte interna del accionador. Un contador de dosis o indicador de dosis puede mostrar, respectivamente, el número o el intervalo de las dosis que se administran y/o el número o el intervalo de las dosis que aún quedan dentro de la lata.

La eficacia de un dispositivo MDI es una función de la dosis depositada en un sitio adecuado de los pulmones. El depósito es afectado por la distribución del tamaño de partícula aerodinámica de la formulación, que se puede caracterizar in vitro a través de diversos parámetros.

La distribución aerodinámica de los tamaños de partícula de la composición de la invención se puede caracterizar usando un impactador de cascada de acuerdo con el procedimiento descrito en la Farmacopea Europea, 7a edición, 2013 (7.8), parte 2.9.18. Se usa un Aparato E, que funciona con un intervalo de caudales de entre 30 l/min a 100 l/min. La deposición del fármaco sobre cada vaso del impactador de cascada se determina por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Se pueden determinar los siguientes parámetros de las partículas emitidas por un MDI presurizado:

i) el diámetro aerodinámico mediano en masa (MMAD) es el diámetro alrededor del cual se distribuyen equivalentemente los diámetros aerodinámicos másicos de las partículas emitidas;
ii) la dosis administrada se calcula a partir del depósito acumulado en el impactador de cascada, dividido entre el número de accionamientos por experimento;
iii) la dosis respirable (dosis de partículas finas = FPD) corresponde a la masa de partículas con un diámetro ≤ 5 micrómetros, dividido por el número de accionamientos por experimento;
iv) la fracción respirable (fracción de partículas finas = FPF) es la relación porcentual entre la dosis respirable y la dosis administrada;
v) la dosis "superfina" se obtiene a partir del depósito del vaso 6 (C6) al filtro, lo que corresponde a partículas de diámetro ≤ 1,4 micrómetros, dividido por el número de accionamientos por experimento.

Las soluciones de la invención son capaces de proporcionar, con el accionamiento del dispositivo pMDI en el cual están contenidas, una FPF total mayor que 25 %, preferentemente mayor que 30 %, más preferentemente mayor que 35 %.

Además, las composiciones de la invención son capaces de proporcionar, tras el accionamiento, una fracción mayor o igual que 15 % de partículas emitidas con un diámetro menor o igual a 1,4 micrómetros como se define por el contenido de los vasos de C6 al filtro (C6-F) del impactador de cascada, con relación a la dosis total de partículas finas recolectadas en los vasos de C3 al filtro (C3-F) del impactador. Preferentemente, la fracción de partículas emitidas con un diámetro menor o igual a 1,4 micrómetros es mayor o igual que 20 %, más preferentemente mayor que 25 %.

De acuerdo con otro aspecto adicional de la invención se proporciona un método para rellenar un inhalador de aerosol con una composición de la invención. Se pueden emplear los métodos y la maquinaria para fabricación a granel convencionales bien conocidas en la técnica de fabricación de aerosoles farmacéuticos para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de recipientes llenos.

Un primer método comprende:

a) preparar una solución de bromuro de glicopirronio, fumarato de formoterol y opcionalmente del corticosteroide para inhalación, que se selecciona preferentemente de dipropionato de beclometasona y budesonida, en un cosolvente (por ejemplo, etanol), ácido mineral, propelente que comprende un HFA y un componente opcional de baja volatilidad a una temperatura entre -50 y -60 °C a la cual la composición no se vaporiza;
b) rellenar en frío la lata con la solución preparada; y
c) colocar la válvula sobre la lata vacía y sellar.

Un método alternativo comprende:

a) preparar una solución de bromuro de glicopirronio, fumarato de formoterol y opcionalmente del corticosteroide para inhalación, que se selecciona preferentemente de dipropionato de beclometasona y budesonida, en un cosolvente (por ejemplo, etanol), ácido mineral, y un componente opcional de baja volatilidad;
b) rellenar la lata abierta con la solución a granel;
c) colocar la válvula sobre el recipiente y sellar; y
d) rellenar a presión el recipiente con el propelente de HFA a través de la válvula.

Un método alternativo adicional comprende:

a) preparar una solución de bromuro de glicopirronio, fumarato de formoterol y opcionalmente el corticosteroide para inhalación, que se selecciona preferentemente de dipropionato de beclometasona y budesonida, en un cosolvente (por ejemplo, etanol), ácido mineral, un propelente que comprende un HFA y un componente opcional de baja volatilidad usando un recipiente presurizado;
b) colocar la válvula sobre la lata vacía y sellar; y
c) rellenar a presión la lata con la solución final a través de la válvula.

En una modalidad de la invención, se elimina sustancialmente el oxígeno del espacio superior del recipiente de aerosol usando técnicas convencionales, para estabilizar adicionalmente el componente de formoterol, especialmente a concentraciones mayores de ácido. Esto se puede conseguir de diferentes maneras dependiendo del método de rellenado del recipiente. La purga puede realizarse mediante sellado al vacío o mediante el uso, por ejemplo, de un propelente. En una modalidad preferida, el segundo método de rellenado descrito anteriormente se modifica para incorporar una etapa de purga de oxígeno en la etapa (c) por sellado al vacío.

La composición de la invención envasada es estable durante períodos de tiempo prolongados cuando se almacena en condiciones normales de temperatura y humedad. En una modalidad preferida, la composición envasada es estable durante más de 6 meses a 25 °C y 60 % RH, más preferentemente durante al menos 9 meses. La estabilidad se evalúa midiendo el contenido del ingrediente activo residual y el contenido de impurezas/productos de degradación. Una composición "estable" como se define en la presente descripción, significa que el contenido del ingrediente activo residual es de al menos aproximadamente 90 % p/p (que es el contenido como porcentaje en peso con respecto a su contenido inicial al tiempo 0), preferentemente de al menos aproximadamente 95 % p/p, y que el contenido total de producto de degradación no es mayor que aproximadamente 10 % en peso con respecto al contenido inicial del ingrediente activo al tiempo 0, preferentemente no es mayor que aproximadamente 5 % en peso, en un determinado punto de tiempo, medido por HPLC/UV-VIS.

Las composiciones estables optimizadas satisfacen las especificaciones requeridas por la directriz Q1A(R2) del ICH relevante para pruebas de estabilidad de productos fármacos para los propósitos del registro de fármacos.

Las composiciones de productos de combinación de la invención se pueden usar para propósitos profilácticos o propósitos terapéuticos o para el alivio sintomático de una amplia gama de afecciones, y por lo tanto en un aspecto la invención se relaciona con el uso de cualquiera de estas composiciones farmacéuticas como medicamento. Particularmente, los productos de combinación de la invención son útiles para la prevención o el tratamiento de muchos trastornos respiratorios, tales como asma de todos los tipos y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Por lo tanto, en otro aspecto la invención se relaciona con un método para prevenir y/o tratar una enfermedad respiratoria, tal como asma y COPD, que comprende administrar a un paciente, que necesite tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

La invención también proporciona las composiciones farmacéuticas de la invención para usar en el tratamiento terapéutico o paliativo o la prevención de enfermedades respiratorias y sus síntomas.

Los trastornos respiratorios para los que también puede ser beneficioso el uso de las composiciones farmacéuticas de la invención son los que se caracterizan por la obstrucción de las vías respiratorias periféricas como resultado de la inflamación y presencia de moco, tal como bronquiolitis obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema, daño pulmonar agudo (ALI), fibrosis quística, rinitis, y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o de adultos (ARDS).

Ejemplo 1

Estabilidad de una composición en solución para aerosol combinada triple almacenada durante 6 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa (RH)

Se llevó a cabo un estudio para investigar la estabilidad de una combinación triple de fumarato de formoterol (FF), bromuro de glicopirronio (GLY) y dipropionato de beclometasona (BDP) en una formulación en solución para aerosol cuya composición se muestra en la Tabla 1 y que se almacenó durante 6 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa (RH), en diferentes tipos de latas, selladas con diferentes clases de válvulas.

Tabla 1: Composición de la composición en solución para aerosol de la combinación triple de dihidrato del fumarato de formoterol (FF), bromuro de glicopirronio (GLY) y dipropionato de beclometasona (BDP). Contenido % p/p significa el contenido como porcentaje en peso de cada componente con respecto al peso total de la composición.

Componente	**Masa en µg por accionamiento (63µL)**	**Masa en µg/µL**	**Contenido % (p/p)**
BDP	100	1,59	0,135
FF dihidratado	6	0,095	0,0081
GLY	12,5	0,20	0,0169
Etanol (anhidro)	8856	140,57	12,000
1M HCl	14	0,22	0,0019
HFA 134a	64811,5	1028,75	87,820

Los lotes de muestra se almacenaron en orientación invertida, considerada la peor condición del caso para la estabilidad del producto farmacéutico, y se analizaron 3 recipientes de cada lote para determinar el contenido residual de ingredientes activos y el total de productos de degradación del formoterol (entre los cuales se encuentra DP3: que corresponde a N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4- metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida) en el punto de control a los 6 meses.

La estructura de DP3 se identificó por HPLC/MS/MS, y los experimentos se llevaron a cabo sobre muestras degradadas de una combinación triple de fumarato de formoterol, bromuro de glicopirronio y dipropionato de beclometasona en una formulación en solución para aerosol.

Para asignar la posición del átomo de bromo sustituyente, se preparó una combinación triple de fumarato de formoterol deuterado (N-(3-deutero)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi- 2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida), bromuro de glicopirronio y dipropionato de beclometasona en latas de aluminio simples, selladas con válvulas provistas de sellos de caucho EPDM (monómero de etileno propileno dieno) (RB700 de Bespak) y se almacenaron a 40 °C y 75 % de RH durante 1 mes. El análisis de los productos de degradación indicó que el átomo de deuterio del fumarato de formoterol deuterado se sustituyó por el átomo de bromo para dar el producto de degradación DP3. Además, se sintetizó la N-[3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida estándar y se caracterizó por ^{1}H-NMR y análisis de MS/MS. El espectro MS/MS del estándar de N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1- hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida mostró un patrón de fragmentación comparable al patrón de fragmentación de DP3.

El contenido residual de cada ingrediente activo, DP3 y de la cantidad total de productos de degradación del formoterol se midió usando un método de HPLC/UV-VIS validado. Se usó un detector de espectros de masas para confirmar los pesos moleculares de los productos de degradación detectados que se encontraron en cada lata.

Los resultados, que se resumen a continuación en la Tabla 2 después de 6 meses de almacenamiento a 25 °C/60 % de humedad relativa (RH) reportados, mostraron que las configuraciones que obtuvieron los mejores resultados en términos de mayor contenido de ingrediente activo (particularmente de bromuro de glicopirronio y formoterol), los niveles más bajos de productos de degradación del formoterol totales (con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento) e, inesperadamente, un contenido del producto de degradación DP3 menor que el límite de cuantificación de 0,10 % p/p (con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol), fueron aquellos donde la composición se almacenó en un lata de aerosol provista con una válvula dosificadora con una junta de caucho butílico.

Incluso si, como se conoce de WO 2011/076843 citado anteriormente, el sellado al vacío mejora la estabilidad de la composición por eliminación del oxígeno de la lata de aerosol; de hecho, se obtuvieron mejoras inesperadas de la estabilidad cuando se usó una lata de aerosol provista con una válvula dosificadora con una junta de caucho butílico.

La composición de la invención envasada en un lata de aerosol provista con una válvula dosificadora con una junta de caucho butílico mostró un nivel del producto de degradación DP3 menor que el límite de cuantificación de 0,10 % p/p (con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento), niveles totales del producto de degradación del formoterol inferiores a 2% p/p con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento) y una conservación del fumarato de formoterol, el componente más inestable de la composición, en términos de su nivel residual, que fue mayor que 95 % p/p después del almacenamiento en las condiciones reportadas.

Tabla 2: Resultados de la prueba de estabilidad del Ejemplo 1 realizada en la composición almacenada 6 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa (RH)

LATA	VÁLVULA	SELLADO	FF RESIDUAL (% p/p)	GLY RESIDUAL (% p/p)	BDP RESIDUAL (% p/p)	DP3 (% p/p con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol))	CANTIDAD TOTAL DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE FORMOTEROL (% p/p con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol)
Aluminio simple	Caucho butílico 1	Normal	94,7	99,9	99,0	<0,10	0,81
Aluminio simple	Caucho butílico 1	Vacío	94,7	99,7	98,9	<0,10	0,88
Aluminio simple	Caucho butílico 2	Normal	96,5	100,5	100,0	<0,10	1,7
Aluminio simple	Caucho butílico 3	Normal	95,2	100,5	99,2	<0,10	2,0
Aluminio recubierto con FEP	Caucho butílico 1	Normal	95,3	102,0	101,1	<0,10	1,3
Aluminio recubierto con FEP	Caucho butílico 2	Normal	97,2	100,5	100,0	<0,10	1,7
Aluminio recubierto con FEP	Caucho butílico 3	Normal	94,1	99,5	98,6	<0,10	2,2
Aluminio recubierto con plasma 2	EPDM 2	Normal	74,5	99,1	99,7	8,98	16,0
Aluminio recubierto con plasma 2	EPDM 2	Vacío	91,8	101,2	100,6	3,40	5,6
Aluminio recubierto con plasma 2	EPDM 4	Normal	94,8	98,4	98,3	1,21	2,6
Aluminio recubierto con plasma 2	EPDM 4	Vacío	85,2	98,5	98,6	5,00	8,1

continuación

LATA	VÁLVULA	SELLADO	FF RESIDUAL (% p/p)	GLY RESIDUAL (% p/p)	BDP RESIDUAL (% p/p)	DP3 (% p/p con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol))	CANTIDAD TOTAL DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE FORMOTEROL (% p/p con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol)
Aluminio recubierto con plasma 2	EPDM 5	Normal	93,5	99,2	99,7	1,9	3,7
Aluminio anodizado	EPDM 2	Normal	84,6	96,5	99,4	1,4	4,9
Aluminio anodizado	EPDM 3	Normal	89,0	98,0	99,1	0,41	4,6
Aluminio anodizado	Caucho butílico 1	Normal	91,7	98,3	99,4	<0,10	1,9
Aluminio anodizado	Caucho butílico 2	Normal	94,4	99,2	99,2	<0,10	2,4
Aluminio anodizado	Caucho butílico 3	Normal	95,2	101,0	99,6	<0,10	2,6
Aluminio recubierto con plasma 3	EPDM 2	Normal	90,6	98,7	99,8	1,8	3,1
Aluminio recubierto con plasma 3	Caucho butílico 1	Normal	93,4	100,3	100,2	<0,10	1,3
Superficie de aluminio pasivada con flúor	EPDM 2	Normal	70,0	96,8	99,7	10,4	14,0
Superficie de aluminio pasivada con flúor	EPDM 3	Normal	82,4	97,8	99,7	5,2	8,0

continuación

LATA	VÁLVULA	SELLADO	FF RESIDUAL (% p/p)	GLY RESIDUAL (% p/p)	BDP RESIDUAL (% p/p)	DP3 (% p/p con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol))	CANTIDAD TOTAL DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE FORMOTEROL (% p/p con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol)
Superficie de aluminio pasivada con flúor	EPDM 2	Normal	70,0	96,8	99,7	10,4	14,0
Superficie de aluminio pasivada con flúor	EPDM 3	Normal	82,4	97,8	99,7	5,2	8,0
Superficie de aluminio pasivada con flúor	Caucho butílico 1	Normal	93,9	100,2	99,2	<0,10	1,4
Superficie de aluminio pasivada con flúor	Caucho butílico 2	Normal	96,1	100,0	99,6	<0,10	2,6
Superficie de aluminio pasivada con flúor	Caucho butílico 3	Normal	94,7	100,5	99,6	<0,10	2,2
Aluminio simple	Caucho butílico 4	Normal	97,6	99,5	99,8	<0,10	1,8
Aluminio recubierto con FEP	Caucho butílico 4	Normal	97,5	99,7	100,0	<0,10	1,7
Aluminio anodizado	Caucho butílico 4	Normal	97,5	100,2	100,8	<0,10	1,9
Superficie de aluminio pasivada con flúor	Caucho butílico 4	Normal	97,2	99,8	100,0	<0,10	1,9

continuación

LATA	VÁLVULA	SELLADO	FF RESIDUAL (% p/p)	GLY RESIDUAL (% p/p)	BDP RESIDUAL (% p/p)	DP3 (% p/p con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol))	CANTIDAD TOTAL DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE FORMOTEROL (% p/p con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol)
Aluminio recubierto con plasma 3	Caucho butílico 4	Normal	96,6	99,3	99,2	<0,10	1,8

• % (p/p), a menos que se defina específicamente, se refiere al contenido en peso de cada sustancia con respecto a su contenido inicial en la formulación.
Los diferentes números cerca de cada válvula o lata definen diferentes tipos de latas o válvulas del mismo proveedor o de proveedores diferentes como se informa a continuación: VÁLVULAS: EPDM 2 y 3 representa respectivamente Bespak: BK700, BK701; EPDM 4 y 5 representan respectivamente Aptar 808 y 810. Caucho butílico 1 a 4 representan respectivamente a las válvulas de caucho butílico de VARI, Rexam, Coster; Caucho butílico 5 representa a la válvula de caucho bromobutílico Bespak (BK357); LATAS: FEP recubierto de 3M; Aluminio simple, aluminio anodizado, aluminio revestido con plasma 2 y 3 y latas de superficie de aluminio pasivado con flúor fueron de Presspart.

Ejemplo 2

Estabilidad de otra composición en solución para aerosol combinada triple almacenada durante 6 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa (RH)

Se llevó a cabo un estudio adicional para investigar la estabilidad de la combinación triple de fumarato de formoterol (FF), bromuro de glicopirronio (GLY) y budesonida una formulación en solución para aerosol con la misma composición que se muestra en la Tabla 3 y que se almacenó durante 6 meses a 25 °C y 60% de humedad relativa (RH), en diferentes tipos de latas, selladas con diferentes tipos de válvula.

Tabla 3: Composición de la composición en solución para aerosol combinada triple de dihidrato del fumarato de formoterol (FF), bromuro de glicopirronio (GLY) y budesonida. Contenido % p/p significa el contenido como porcentaje en peso de cada componente con respecto al peso total de la composición.

Componente	Masa en µg por accionamiento (63µL)	Masa en µg/µL	Contenido % (p/p)
Budesonida	100	1,59	0,135
FF dihidratado	6	0,095	0,0081
GLY	12,5	0,20	0,0169
Etanol (anhidro)	8856	140,57	12,000
1M HCl	14	0,22	0,0019
HFA 134a	64811,5	1028,75	87,820

Los lotes de muestra se almacenaron en orientación invertida, considerada la peor condición de caso para la estabilidad del producto farmacéutico, y 3 recipientes para cada lote se analizaron para determinar el contenido residual de ingredientes activos y productos totales de degradación de formoterol (entre ellos DP3: correspondiente a N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil] formamida) en el punto de control de 6 meses.

El contenido residual de cada ingrediente activo, DP3 y la cantidad total de productos de degradación del formoterol se midió usando un método HPLC/UV-VIS validado. Se usó un detector de espectros de masas para confirmar los pesos moleculares de los productos de degradación detectados que se encontraron en cada lata.

Los resultados, que se resumen a continuación en la Tabla 4 confirmaron que, después de 6 meses a 25 °C/60 % de humedad relativa (RH), las configuraciones que tuvieron mejor desempeño en términos de mayor contenido de ingrediente activo (particularmente de bromuro de glicopirronio y formoterol), los niveles más bajos de productos de degradación del formoterol totales (con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento) e inesperadamente un contenido del producto de degradación DP3 menor que el límite de cuantificación de 0,10 % p/p (con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento), fueron aquellos donde la composición se almacenó en una lata provista con una válvula de caucho butílico incluso en presencia de un corticosteroide para inhalación diferente (budesonida en vez de BDP).

Tabla 4: Resultados de la prueba de estabilidad del Ejemplo 2 realizada a la composición almacenada durante 6 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa (RH)

LATA	VÁLVULA	SELLADO	FF RESIDUAL (% p/p)	GLY RESIDUAL (% p/p)	BUDESONIDA RESIDUAL (% p/p)	DP3 (% p/p con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol)	CANTIDAD TOTAL DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE FORMOTEROL (% p/p con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol)
Superficie de aluminio pasivada con flúor	EPDM 2	Normal	91,3	97,3	99,2	1,92	3,9
Superficie de aluminio pasivada con flúor	Caucho butílico 1	Normal	93,7	98,5	99,0	<0,10	0,79
Aluminio recubierto con plasma 3	EPDM 2	Normal	94,2	96,7	98,6	0,20	0,85
Aluminio recubierto con plasma 3	Caucho butílico 1	Normal	91,2	98,2	99,4	<0,10	1,0

• % (p/p), a menos que se defina específicamente, se refiere al contenido en peso de cada sustancia con respecto a su contenido inicial en la formulación,
Los diferentes números cerca de cada válvula o lata definen diferentes tipos de latas o válvulas del mismo proveedor o de proveedores diferentes como se informa a continuación: VÁLVULAS: EPDM 2 representa Bespak BK701; Caucho butílico 1 representa una válvula de caucho butílico de VARI; ENVASES: Las latas de aluminio recubierto con plasma 3 y con la superficie del aluminio pasivada con flúor eran de Presspart,

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica en solución para aerosol, para su uso en un inhalador presurizado de dosis medida que comprende:

(a) bromuro de glicopirronio a una dosificación en el intervalo de 5 a 26 µg por accionamiento;
(b) formoterol, o una sal del mismo o un solvato de dicha sal, a una dosificación en el intervalo de 1 a 25 µg por accionamiento;
(c) un propelente de HFA;
(d) un cosolvente;
(e) una cantidad estabilizante de un ácido mineral;

dicha composición está contenida en una lata de aerosol provista con una válvula dosificadora que tiene al menos una junta de caucho butílico.

2. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la cantidad del producto de degradación N-[3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil) propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida es menor que 0,10 % p/p con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento, cuando se almacena en condiciones aceleradas a 25 °C y 60 % de humedad relativa (RH) durante al menos 6 meses.

3. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde la cantidad de ácido mineral estabilizante es una cantidad de ácido equivalente a ácido clorhídrico 1M en el intervalo de 0,15 a 0,28 µg/µl.

4. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 3, en donde un ácido mineral es una cantidad de ácido equivalente a 0,22 µg/µl de ácido clorhídrico 1M.

5. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el cosolvente es etanol.

6. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal de formoterol es fumarato de formoterol.

7. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma solvato de la sal de formoterol es fumarato de formoterol dihidratado.

8. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además uno o más ingredientes farmacéuticamente activos seleccionados del grupo que consiste en agonistas beta-2, corticosteroides para inhalación, agentes antimuscarínicos, e inhibidores de fosfodieaterasa-4.

9. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el corticosteroide para inhalación se selecciona del grupo de dipropionato de beclometasona, budesonida o su epímero-22R, ciclesonida, flunisolida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, furoato de mometasona, butixocort, acetónido de triamcinolona, triamcinolona, metilprednisolona, prednisona, loteprednol y rofleponida.

10. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el corticosteroide para inhalación dipropionato de beclometasona está presente en una cantidad en el intervalo de 50 a 250 µg por accionamiento.

11. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el corticosteroide para inhalación budesonida está presente en una cantidad en el intervalo de 50 a 250 µg por accionamiento.

12. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el nivel de productos de degradación del formoterol es menor que 10 % p/p con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento y el nivel residual de fumarato de formoterol es mayor que 90 % p/p con respecto a su contenido inicial.

13. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el nivel total de productos de degradación del formoterol es menor que 2 % p/p con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento y el nivel residual del fumarato de formoterol es mayor que 95 % p/p con respecto a su contenido inicial.

14. Un inhalador presurizado de dosis medida que incluye una lata de aerosol provista con una válvula dosificadora que tiene al menos una junta de caucho butílico, dicha lata contiene una composición farmacéutica en solución para aerosol que comprende:

(a) bromuro de glicopirronio a una dosificación en el intervalo de 5 a 26 µg por accionamiento;
(b) formoterol, o una sal del mismo o un solvato de dicha sal, a una dosificación en el intervalo de 1 a 25 µg por accionamiento;
(c) un propelente de HFA;
(d) un cosolvente;
(e) una cantidad estabilizante de un ácido mineral; y, opcionalmente,
(f) un corticosteroide para inhalación.

15. Un método para reducir la cantidad del producto de degradación N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida (DP3) durante la vida útil de una composición farmacéutica en solución para aerosol destinada para usar en un inhalador presurizado de dosis medida que comprende:

(a) bromuro de glicopirronio a una dosificación en el intervalo de 5 a 26 µg por accionamiento;
(b) formoterol, o una sal del mismo o un solvato de dicha sal, a una dosificación en el intervalo de 1 a 25 µg por accionamiento;
(c) un propelente de HFA;
(d) un cosolvente;
(e) una cantidad estabilizante de un ácido mineral; y, opcionalmente,
(f) un corticosteroide para inhalación

dicho método comprende envasar la composición anterior en una lata de aerosol provista con una válvula dosificadora que tiene al menos una junta de caucho butílico.

16. Un método de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado además por el hecho de que el nivel total de productos de degradación del formoterol es menor que 10 % p/p con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento y el nivel residual de fumarato de formoterol es mayor que 90 % p/p con respecto a su contenido inicial.

17. Un método de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, caracterizado además por el hecho de que el nivel total de productos de degradación del formoterol es menor que 2 % p/p con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento y el nivel residual del fumarato de formoterol es mayor que 95 % p/p con respecto a su contenido inicial.

18. Una composición farmacéutica en solución para aerosol como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para usar en la prevención y/o tratamiento de un trastorno respiratorio obstructivo seleccionado entre asma y COPD.