(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 728 940**

(51) Int. Cl.:

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

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2012** **E 16185402 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019** **EP 3143998**

(54) Título: **Un medicamento inhalable que comprende tiotropio**

(30) Prioridad:

19.12.2011 US 201161577315 P
13.01.2012 GB 201200525

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

ZENG, XIAN-MING

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 728 940 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).

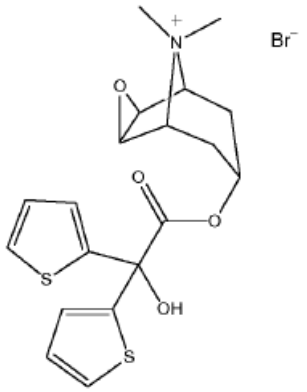
DESCRIPCIÓN

Un medicamento inhalable que comprende tiotropio.

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

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

La presente invención está dirigida a una formulación de tiotropio. El tiotropio contiene un catión de amonio cuaternario y se usa por lo general como la sal de bromuro que tiene la siguiente estructura:



Los dos enfoques más comunes para formular medicamentos inhalables para uso fuera de la sala de emergencias son el inhalador de polvo seco (DPI) y el inhalador de dosis medida presurizado (pMDI). Un ejemplo del DPI es el polvo de inhalación comercializado. El polvo de inhalación contiene bromuro de tiotropio monohidrato y lactosa almacenado en una cápsula dura y se administra usando el inhalador de polvo seco HandiHaler®. Sin embargo, el pMDI es un enfoque alternativo para administrar bromuro de tiotropio a los pulmones. Por lo general, el cumplimiento del paciente es mayor con un pMDI, ya que tienden a ser más fáciles de usar. Además, el DPI tiene el inconveniente de que solo una pequeña parte del ingrediente activo en polvo se inhala en los pulmones..

Las formulaciones de pMDI se pueden presentar como suspensiones o soluciones. El documento WO 03/082252 proporciona un ejemplo de bromuro de tiotropio monohidrato en HFA 134a o 227 formulado como una suspensión. En una formulación en solución, el ingrediente activo se disuelve en el sistema propelente y, por consiguiente, evita problemas como el posible bloqueo 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 surfactantes. Las formulaciones de soluciones también son más fáciles de fabricar. Sin embargo, un problema importante asociado con la formulación de sales de tiotropio como una formulación en solución es que el ingrediente activo es químicamente inestable en presencia de los cosolventes, tales como el etanol, requerido para solubilizar el ingrediente activo en el propelente de HFA.

La solución comercializada para inhalación supera este problema al evitar el pMDI por completo. En su lugar, el producto emplea el "inhalador de nebulización suave" Respimat®. La formulación contiene bromuro de tiotropio, cloruro de benzalconio, edetato disódico, agua purificada y ácido clorhídrico 3.6% (para ajuste del pH). En lugar de usar un propelente licuado, el inhalador Respimat® produce una neblina por la acción de un resorte dentro del inhalador. Sin embargo, el pMDI es un enfoque preferido y se han realizado un número de intentos para formular tiotropio como una formulación de pMDI.

El documento WO 94/13262 describe el uso de ácidos inorgánicos u orgánicos para estabilizar formulaciones en solución. Sin embargo, su divulgación está principalmente dirigida al bromuro de ipratropio y no es evidente cómo se debe modificar el enfoque para aplicar al tiotropio.

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

Sin embargo, han surgido preocupaciones importantes sobre el uso de ácidos para estabilizar las formulaciones en solución, ya que los propios ácidos pueden reaccionar con la superficie metálica del bote, lo que lleva a la lixiviación de sales metálicas en la formulación, lo que puede conducir a una mayor inestabilidad del ingrediente activo y/o contaminación de la formulación. Por ejemplo, el documento EP 1 666 029 describe formulaciones de pMDI en solución en las que las superficies internas del inhalador consisten en acero inoxidable o aluminio anodizado, o en las que las superficies internas están revestidas con un recubrimiento orgánico inerte, para minimizar los efectos del bote. sobre la

inestabilidad química del ingrediente activo. Además, el documento EP 2 201 934 describe una formulación de pMDI que contiene una sal de tiotropio, un propelente de HFA, uno o más cosolventes y un ácido mineral. Este documento enseña la importancia de usar una lata de aerosol equipada con anillos de sellado y juntas que estén en contacto con la formulación, hecha de caucho de butilo o halo-butilo, para evitar interacciones adversas de la formulación que contiene ácido con los materiales de los anillos y juntas.

El documento WO 2011/061498 describe un MDI en el que la composición farmacéutica comprende un agente anticolinérgico y un propelente farmacéuticamente aceptable. Se incluyen formulaciones que contienen agua, glicerol, etanol y ácido cítrico.

El documento WO 2004/054580 se refiere a formulaciones en solución que contienen tiotropio y ya sea un ácido inorgánico u orgánico.

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad en la técnica de formulaciones de pMDI en solución de sales de tiotropio que sean químicamente estables y que no reaccionen adversamente con las superficies internas del inhalador.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación en un bote una formulación en solución que comprende una sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0.1-1.5% de agua, 0.05-0.10% de ácido cítrico y un propelente de HFA, en el que los porcentajes son porcentajes en peso basados en el peso total de la formulación.

Esta formulación proporciona una limitación precisa en las cantidades absolutas y relativas de etanol, agua y ácido cítrico para proporcionar un alto grado de estabilidad química al ingrediente activo sin afectar negativamente al material del inhalador.

La formulación de la presente invención es una formulación en solución y, por consiguiente, la formulación es una única fase homogénea. La sal de tiotropio y el ácido cítrico se disuelven de este modo en la fase propelente/etanol/agua. La formulación se puede enfriar a 4°C y luego recalentarse a temperatura ambiente sin precipitación del ingrediente activo.

Como la formulación es una solución, la formulación no requiere la presencia de surfactantes (que se usan para estabilizar partículas suspendidas del ingrediente activo en una formulación en suspensión). De acuerdo con lo anterior, no es necesario añadir surfactante a la formulación y, por consiguiente, la formulación de la presente invención está preferiblemente sustancialmente libre de surfactante (por ejemplo, la formulación contiene menos de 0.0001% en peso de surfactante en base al peso total de la formulación).

La formulación contiene la sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0.1-1.5% de agua, 0.05-0.10% de ácido cítrico y un propelente de HFA. Todos los porcentajes son porcentajes en peso basados en el peso total de la formulación, esto es, el peso total del ingrediente activo y todos los excipientes presentes. Preferiblemente, la formulación contiene 0.15 a 0.75% de agua.

La presente invención es aplicable a sales de tiotropio en general, pero preferiblemente la presente formulación contiene bromuro de tiotropio, que es la sal más comúnmente usada y la sal actualmente en el mercado. Las cantidades preferidas de excipientes expuestas en este documento están diseñadas particularmente, pero no exclusivamente, para uso con bromuro de tiotropio como la sal de tiotropio.

La cantidad de sal de tiotropio presente variará dependiendo de la dosis de tiotropio que se requiera para el producto en particular. Por lo general, la sal de tiotropio (preferiblemente el bromuro) está presente en una cantidad para proporcionar 1-10 microgramos de base de tiotropio, ex válvula, por actuación. Preferiblemente, 2-6 microgramos de base de tiotropio, ex válvula, por actuación. Es decir, la cantidad de base libre equivalente en la dosis medida, medida como sale de la válvula. Esto corresponde a una cantidad preferida de bromuro de tiotropio de 0.00422-0.02110% en peso.

El etanol es preferiblemente etanol deshidratado según la USP. El etanol está presente principalmente para solubilizar la sal de tiotropio. En una realización preferida, la cantidad de etanol es 12-15%. El agua es preferiblemente agua purificada, según la USP. El agua está presente preferiblemente en 0.30-0.60%. El ácido cítrico es preferiblemente ácido cítrico anhidro según la USP. En otra realización preferida, la cantidad de ácido cítrico es 0.05-0.08%. Se cree que la concentración relativamente alta de ácido cítrico proporciona la estabilidad química requerida a la sal de tiotropio. Sin embargo, retener un nivel relativamente bajo de agua evita que el ácido cítrico degrade el bote.

Se prefiere particularmente que las cantidades sean simultáneamente 12-15% de etanol, 0.30-0.60% de agua y 0.05-0.08% de ácido cítrico. Más preferiblemente, los componentes están presentes en aproximadamente un 15% de etanol, aproximadamente un 0.5% de agua y aproximadamente un 0.06% de ácido cítrico.

La formulación también contiene un propelente hidrofluoroalcano (HFA). Tales propelentes son bien conocidos en la técnica. Los HFA preferidos de la presente invención son HFA 134a y/o HFA 227. Preferiblemente, se usa HFA 134a.

En el funcionamiento del inhalador, se libera una dosis medida de la formulación desde el inhalador. La dosis medida de la formulación pasa a través del vástago de la válvula y el bloque del vástago, donde se descarga a través de un orificio

en la boquilla dispensadora del bloque del vástago hacia la boquilla y, por consiguiente, hacia el paciente. Al liberarse, el propelente se evapora rápidamente dejando el ingrediente activo disuelto en pequeñas gotas de etanol y agua que a su vez se evaporarán hasta cierto punto. El tamaño de partícula de las gotitas dependerá de una serie de factores, que incluyen las cantidades precisas de etanol y agua usadas, el tamaño del orificio en la boquilla dispensadora, la fuerza de pulverización, la geometría de la pluma, etc. Sin embargo, por lo general, las gotitas tendrán menos de 5 micras de diámetro. Para algunas aplicaciones, los tamaños de gota serán demasiado pequeños para una deposición pulmonar óptima. En tales casos, se puede añadir glicerol a la formulación. El glicerol es menos volátil que el etanol y, por consiguiente, experimenta menos evaporación al actuar, por lo que proporciona gotas más grandes (por más grande se entiende que tienen una aerodinámica media de masa más alta según lo medido por un NGI). De acuerdo con lo anterior, en una realización preferida, la formulación de la presente invención comprende además glicerol. En una realización particularmente preferida, la formulación de la presente invención consiste en una sal de tiotropio (preferiblemente el bromuro), 12-20% de etanol, 0.1-1.5% de agua, 0.05-0.10% de ácido cítrico, un propelente de HFA y opcionalmente glicerol. en una cantidad preferida de 0.5-5%. Las cantidades preferidas de los excipientes que se exponen anteriormente en este documento se aplican igualmente a esta realización.

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

Los pMDI tienen por lo general un bote que contiene medicamento y una carcasa de accionador que tiene una boquilla. El bote generalmente se forma a partir de una copa de aluminio que tiene una tapa rizada 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 un bloque del vástago en la carcasa del actuador.

Para actuar, el usuario aplica una fuerza de compresión al extremo cerrado del bote. Los componentes internos del conjunto de la válvula dosificadora están cargados por resorte de modo que, por lo general, se requiere una fuerza de compresión de 15 a 30 N para activar el dispositivo. En respuesta a esta fuerza de compresión, el bote 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 dispensadora del bloque del vástago. Un usuario que inhala a través de la boquilla del dispositivo en este punto recibirá una dosis del ingrediente activo.

Se prefiere particularmente un inhalador accionado por inhalación (también conocido como inhalador accionado por la respiración) para evitar la activación inadvertida en el o los ojos del paciente. Los inhaladores apropiados se describen en los documentos WO 92/09323, GB 2 264 238 y WO 01/93933. La presente invención más preferiblemente emplea el inhalador como se describe con referencia a las figuras 3-5 del documento WO 92/09323.

La presente invención describe además un inhalador de dosis medida presurizado 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 la carcasa del actuador como se discutió anteriormente en este documento. El bote contiene preferiblemente 100 acciones o menos, preferiblemente alrededor de 60 acciones (esto es, un suministro de un mes, basado en dos acciones por dosis). Esta es una cantidad relativamente baja y, por consiguiente, el espacio de la cabeza en el bote tiende a ser mayor que con los pMDI convencionales, lo que proporciona una mayor tendencia a que la sal de tiotropio 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 completa de 10 mL puede tener un volumen de llenado de 2.5-6.3 mL y un volumen de espacio de cabeza correspondiente de 7.5-3.7 mL. La válvula es preferiblemente una válvula de 25-63 microlitros, más preferiblemente una válvula de 25 o 50 microlitros.

Se ha encontrado sorprendentemente que la formulación de la presente invención no solo es capaz de reducir o prevenir la degradación química del ingrediente activo, sino que también no afecta significativamente al material del bote (véanse los ejemplos 2 y 3 que se exponen a continuación en este documento). Esto proporciona la ventaja significativa de que se puede usar un bote de aluminio sin recubrimiento, lo que reduce los costos del pMDI sin afectar negativamente a la formulación. De este modo, según una realización preferida de la presente invención, el pMDI comprende un bote compuesto de aluminio en el que las superficies internas no están recubiertas. Se prevé que se puedan lograr propiedades estabilizantes similares usando formulaciones similares de bromuro de tiotropio usando otros ácidos orgánicos, tales como el ácido ascórbico.

Preferiblemente, la formulación contiene 0.15 a 0.75% de agua. Otras realizaciones preferidas de este aspecto se identifican en las reivindicaciones dependientes.

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

Ejemplos

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

Las formulaciones en solución de bromuro de tiotropio se prepararon usando HFA 134a y etanol solo con concentraciones de etanol de 8-15%. Una de tales formulaciones consiste en 0.08% p/p de bromuro de tiotropio, 12% p/p de etanol y 88% p/p de HFA 134a. La solución se enfrió a 4ºC y luego se recalentó a CRT sin precipitación del fármaco. Se observó una rápida degradación química del bromuro de tiotropio.

Ejemplo 2

Se prepararon lotes de formulaciones en solución combinando bromuro de tiotropio, etanol, agua y ácido cítrico y mezclando los componentes hasta que se formó una solución. Todas las formulaciones contenían 0.0071% p/p de bromuro de tiotropio y HFA 134a a 100% p/p. La solución se cargó en un bote de aluminio que luego se selló con una válvula de 50 microlitros y se llenó con HFA 134a. Todos, excepto el lote H, usaron un bote de aluminio recubierto con FEP. Las cantidades de los excipientes se exponen en la siguiente tabla.

Lote	Formulación objetivo (% p/p)		
	Etanol	Agua	Ácido cítrico
A	12	0.25	0.06
B			0.0035
I		0.5	0.06
J			0.0035
C	15	0.25	0.06
D			0.0035
E		0.5	0.06
F			0.0035
H			0.06
G			0

Después de 3 meses, solo los lotes A, I, C, E y H se sometieron a pruebas continuas. Los resultados se muestran en la siguiente tabla (en la que CRT representa la temperatura ambiente controlada, esto es, 25°C/60% de humedad relativa y ACC representa condiciones de prueba de estabilidad acelerada, esto es, 40°C, 75% de humedad relativa).

Lote	Composición (%) Ácido cítrico, agua, etanol	1 mes		3 meses		6 meses	
	Lata	CRT	ACC	CRT	ACC	CRT	ACC
A	0.06, 0.25, 12 Recubierta[1]	97.5%	98.0%	98.8%	92.6%	102.5%	91.7%
I	0.06, 0.5, 12 Recubierta[1]	95.7%	97.2%	96.8%	91.0%	96.6%	85.1%
C	0.06, 0.25, 15 Recubierta[1]	98.0%	97.5%	97.9%	95.8%	106.1%	95.2%
E	0.06, 0.5, 15 Recubierta[1]	97.5%	100.1%	97.5%	92.7%	103.5%	94.0%
H	0.06, 0.5, 15 Sin recubrimiento	99.3%	101.7%	101.0%	97.4%	104.6%	96.5%

[1] Lata con recubrimiento de FEP.

Los resultados muestran un nivel de degradación química aceptablemente bajo después de 6 meses. Los lotes E y H también muestran esencialmente los mismos resultados que indican que la formulación de la presente invención se puede tolerar en botes sin recubrimiento.

Ejemplo 3

Dado el riesgo significativo de que la formulación ácida pudiera corroer el bote de aluminio, los botes no recubiertos del lote H se investigaron más a fondo. En primer lugar, se determinó el contenido de aluminio de la formulación después de 3 meses. La concentración se registró como 1.59 ppm, lo que no representa un riesgo toxicológico. En segundo lugar, el bote se sometió a análisis de superficie por SEM. Se cortaron tiras de dimensiones de 25 mm x 15 mm del bote y se examinaron sus superficies usando JEOL 840 SEM. Las imágenes se tomaron en tres ubicaciones diferentes (extremo superior, medio e inferior de la tira) usando dos aumentos (100x y 250x) y se compararon con los resultados obtenidos con un bote no usado. No se observaron daños en los botes usados con la formulación de bromuro de tiotropio.

Ejemplo 4

Las tres formulaciones comerciales apropiadas son las siguientes:

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Concentración (% p/p)	Concentración (% p/p)
Bromuro de tiotropio	0.01107	0.01107	0.00716%
Etanol, anhidro, EP	20.0	20.0	15.0%
Ácido cítrico, EP	0.06	0.06	0.06%
Agua purificada, EP	0.50	0.50	0.50%
Glicerol EP	1.50	-	-
HFA 134a	77.93	79.43	84.43%
Total	100.0	100.0	100.0

Administrar 5.25 µg de tiotropio en forma de 6.3 µg de bromuro de tiotropio (exválvula) por actuación desde una válvula dosificadora de 50 µL.

Un procedimiento de mezcla apropiado para el sublote de concentrado es el siguiente:

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

Un procedimiento apropiado para rellenar el sublote de concentrado en botes pMDI es el siguiente:

Etapa	Descripción
1	Colocar los botes vacíos en los estantes de viales capaces de contener 60 botes cada uno.
2	Dispensar el objetivo (aprox. 3.51 mL) del concentrado de fármaco en botes de aluminio del pMDI
3	Colocar una válvula de medición del pMDI en cada bote lleno.
4	Acoplar la válvula en el bote con un acople de la válvula del pMDI apropiado.
5	Añadir la cantidad objetivo de HFA 134a a través de la válvula usando un equipo de llenado a presión.
6	Verificar que los pesos de relleno netos se logren usando una balanza o verificar la pesa.
7	Imprimir la información del producto y del lote en cada bote. (por ejemplo, ID del producto, número de lote, fecha y número de serie).

Ejemplo 5

Ensayo y sustancias relacionadas

El ensayo y las sustancias relacionadas son indicadores críticos de la estabilidad química del producto farmacéutico y se han supervisado para las primera y tercera formulaciones en el ejemplo 4 bajo las condiciones de almacenamiento de ACC y CRT.

Se determinaron los datos de ensayo (% p/p) en el inicio y en la estabilidad para la tercera formulación en el ejemplo 4 (promedio de n = 3 unidades en cada punto de tiempo). Las formulaciones se probaron en una orientación vertical de la válvula ("VU") y una orientación descendente de la válvula ("VD"). La concentración objetivo para este lote fue de 0.0071%. Los resultados se exponen en la siguiente tabla:

Condición	Punto de tiempo	VU	VD
Inicial	0	0.0071%	
CRT	3	0.0070%	0.0071%
	6	0.0069%	0.0068%
	8	0.0071%	NA
	9	0.0076%	0.0073%
	12	0.0065%	0.0067%
	18	0.0073%	0.0072%
ACC	3	0.0071%	0.0068%
	6	0.0068%	0.0067%
INT	1	NA	0.0068%
	8	NA	0.0070%

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

Lote No.		**I-120103**	**I-120201**	**I-120301**	**I-120401**	**I-120502**
Condición	Punto de tiempo (meses)	**VD**	**VU**	**VD/VU**	**VD/VU**	**VD/VU**
Inicial		0.011%	0.011%	0.011%	0.011%	0.011%
CRT	3	0.011%	0.011%	N/A	N/A	N/A
	6	0.011%	N/A	N/A	N/A	N/A
ACC	1	0.011%	0.011%	N/A	N/A	N/A
	3	0.011%	0.011%	N/A	N/A	N/A
	6	0.011%	N/A	N/A	N/A	N/A
INT	3	0.011%	N/A	N/A	N/A	N/A
N/A: los puntos de tiempo de estabilidad no se habían alcanzado cuando se compilaron los datos.						

Los datos del ensayo demostraron que no hubo cambios en la concentración de la formulación. Los datos de sustancias relacionadas confirmaron estos hallazgos.

Ejemplo 6

Uniformidad de dosis administrada.

La uniformidad de la dosis administrada se midió en los cinco lotes de la primera formulación del ejemplo 4 en el inicio y en la estabilidad. La dosis administrada objetivo es de 4.5 µg/actuación de tiotropio, exactuador. Se midieron tres botes de DDU a través de la vida en cada punto de tiempo para cada condición de estabilidad. Para cada bote, se determinaron diez dosis de exactuador, tres al comienzo (BOL), cuatro en el medio (MOL) y tres al final de la vida del bote (EOL). Los promedios numéricos para cada punto de tiempo se resumen en la siguiente tabla (promedio de n = 30 en cada punto de tiempo):

Lote	Condición	Orientación	Punto de tiempo (meses)			
			0	**1**	**3**	**6**
I120103	Inicial		4.9	-	-	-
	CRT	VD		-	4.6	4.5
	ACC	VD		4.8	4.8	4.6
I120201	Inicial		4.9	-	-	-
	CRT	VU		-	4.8	-
	ACC	VU		4.7	4.5	-
I120301	Inicial		4.7	-	-	-
I120401	Inicial		4.5	-	-	-
I120502	Inicial		4.3	-	-	-

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

Ejemplo 7

Distribución aerodinámica del tamaño de partícula.

La distribución de tamaño de partícula aerodinámica (aPSD) se midió usando el impactador de próxima generación (aparato de NGI E, Ph. Eur.) en los cinco lotes de la primera formulación del ejemplo 4 en el inicio y en la estabilidad. Estas mediciones se realizaron al principio y al final de la vida del bote. El método usó 20 actuaciones en el NGI por determinación. Los resultados fueron los siguientes (promedio de n = 6 en cada punto de tiempo):

Componente	I-120103		I-120201		I-120301	I-120401	I-120502
	VD		VU		Inicial	Inicial	Inicial
	CRT	ACC	CRT	ACC			
	6 Meses	6 Meses	3 Meses	3 Meses			
Actuador (µg)	0.4	0.5	0.3	0.4	0.4	0.3	0.3
Adaptador (µg)	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
Puerto de inducción(µg)	2.4	2.3	2.8	2.6	2.6	2.6	2.4
Etapa 1 (µg)	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3
Etapa 2 (µg)	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Etapa 3 (µg)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3

Etapa 4 (µg)	0.6	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6
Etapa 5 (µg)	0.5	0.5	0.5	0.4	0.5	0.5	0.4
Etapa 6 (µg)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Etapa 7 (µg)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
MOC (µg)	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1	0.0
FPD (µg)	1.6	1.6	1.5	1.4	1.5	1.6	1.5
FPF (%)	35.6	34.3	32.4	31.5	32.7	33.8	33.8

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

Las realizaciones de la divulgación proporcionan a continuación:

1. Una formulación en solución que comprende una sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0.1-1.5% de agua, 0.05-0.10% de ácido cítrico y un propelente de HFA, en el que los porcentajes son porcentajes en peso basados en el peso total de la formulación.

2. Una formulación de la realización 1, en la que la sal de tiotropio es bromuro de tiotropio.

3. Una formulación de las realizaciones 1 o 2, en la que la sal de tiotropio está presente en una cantidad para proporcionar 1-10 microgramos, preferiblemente 2-6 microgramos, de base de tiotropio, exválvula, por actuación.

4. Una formulación de cualquier realización precedente, en la que el propelente de HFA es HFA 134a y/o HFA 227.

5. Una formulación de cualquier realización precedente, en la que la formulación comprende además glicerol.

6. Una formulación de cualquier realización precedente, en la que la cantidad de etanol es 12-15%.

7. Una formulación de cualquier realización precedente, en la que la cantidad de agua es 0.30-0.60%.

8. Una formulación de cualquier realización precedente, en la que la cantidad de ácido cítrico es 0.05-0.08%

9. Una formulación de cualquier realización precedente que comprende aproximadamente 15% de etanol, aproximadamente 0.5% de agua y aproximadamente 0.06% de ácido cítrico y un propelente de HFA.

10. Una formulación de cualquier realización precedente que consiste en una sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0.1-1.5% de agua, 0.05-0.10% de ácido cítrico, un propelente de HFA y opcionalmente 0.5-5% de glicerol.

11. Un inhalador de dosis medida presurizado que comprende un bote, en el que el bote contiene la formulación en solución de cualquier realización precedente, o cualquiera de las realizaciones 13 a 17.

12. Un inhalador de dosis medida presurizado de la realización 11, en el que el bote está compuesto de aluminio en el que las superficies internas no están recubiertas.

13. 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 un ácido orgánico, preferiblemente ácido ascórbico y un propelente de HFA, en el que los porcentajes son porcentajes en peso basados en el peso total de la formulación.

14. Una formulación de la realización 13, que incluye una o más de las características de las realizaciones 2 a 7.

15. Una formulación de la realización 13 o la realización 14, en la que la cantidad de ácido orgánico es 0.05-0.08%.

16. Una formulación de una cualquiera de las realizaciones 13 a 15 que comprende aproximadamente 15% de etanol, aproximadamente 0.5% de agua y aproximadamente 0.06% de ácido orgánico y un propelente de HFA.

17. Una formulación de una cualquiera de las realizaciones 13 a 16 que consiste en una sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0.1-1.5% de agua, 0.05-0.10% de ácido orgánico, un propelente de HFA y opcionalmente 0.5-5% de glicerol.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de una formulación en un bote de pMDI que comprende las etapas de:

proporcionar un sublote de concentrado que comprende bromuro de tiotropio, etanol, agua y ácido cítrico en un recipiente;

dispensar el sublote de concentrado en botes de aluminio;

y añadir un propelente de HFA en los botes,

en el que la formulación es una formulación en solución que comprende bromuro de tiotropio, 12-20% de etanol, 0.1-1.5% de agua, 0.05-0.10% de ácido cítrico y un propelente de HFA, en el que los porcentajes son porcentajes en peso basados en el peso total de la formulación.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el propelente de HFA es HFA 134a y/o HFA 227.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la formulación comprende además glicerol.

4. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la cantidad de etanol es 12-15%.

5. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la cantidad de agua es 0.30-0.60%.

6. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la cantidad de ácido cítrico es 0.05-0.08%.

7. Una formulación en un bote obtenible por el procedimiento de cualquier reivindicación precedente.