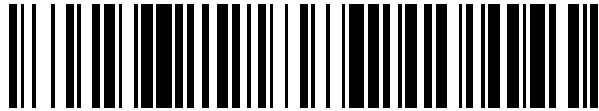


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 393**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2014 PCT/US2014/066872**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015 WO15077594**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2014 E 14809248 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 2897588**

54 Título: **Un medicamento inhalable**

30 Prioridad:

22.11.2013 US 201361907782 P

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

30.01.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DALVI, MUKUI y
WU, LIBO**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 739 393 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.

Campo de la invención

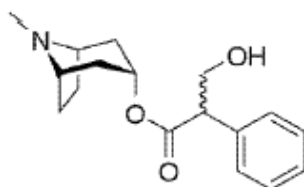
5 La presente invención se refiere a un medicamento inhalable y más específicamente a una formulación en solución que comprende un ingrediente activo susceptible de degradación química.

Discusión de la técnica relacionada

Una serie de ingredientes activos comúnmente usados en terapia de inhalación y en particular en el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de pacientes con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) son susceptibles de hidrólisis y/o solvólisis.

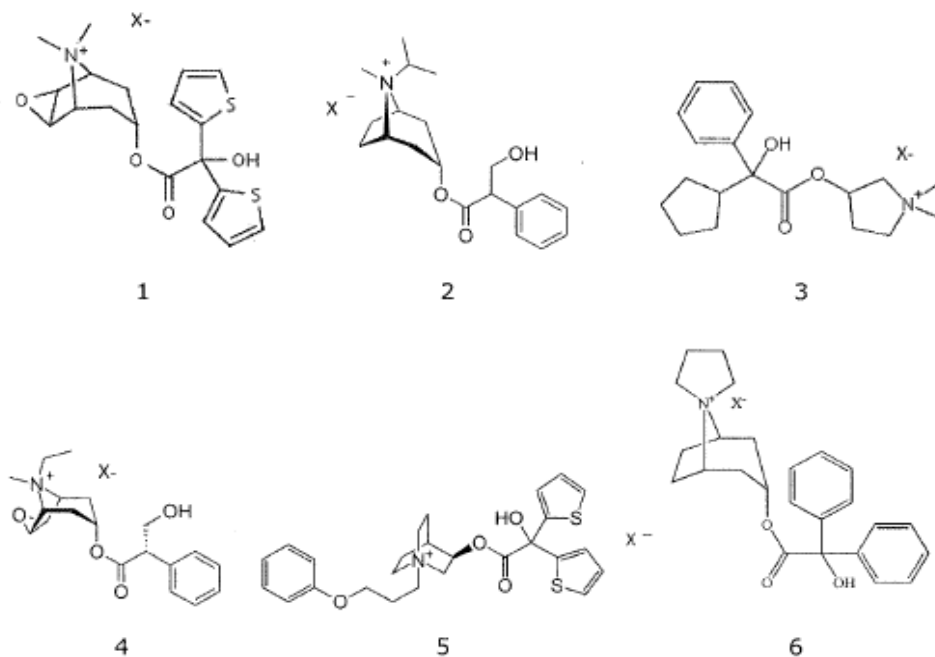
10 Un grupo de ingredientes activos de este tipo tiene estructuras basadas en derivados cuaternarios de atropina. Estos ingredientes activos tienden a pertenecer a una clase de compuestos conocidos como agentes antimuscarínicos, que son compuestos que operan sobre los receptores de acetilcolina muscarínicos.

La atropina tiene la estructura:



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

20 Los ejemplos comunes de tales ingredientes activos son tiotropio(1), ipratropio (2), glicopirronio (3), oxitropio (4), aclidinio (5) y tropio (6). Las estructuras de estos ingredientes activos se muestran a continuación, donde X⁻ se ha añadido para indicar el contraión.



25 Se han usado diversos enfoques para formular medicamentos inhalables, incluyendo formulaciones de inhalador de polvo seco (DPI), formulaciones de inhaladores de dosis medidas presurizadas (pMDI) y formulaciones de nebulizadores. El propósito de una formulación inhalable es presentar la formulación en forma de un aerosol de

partículas con un tamaño de partícula apropiado para la deposición pulmonar (por lo general un diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) de 1-5 micras). En el caso de una formulación líquida, la aerosolización forma gotitas de fármaco disuelto o suspendido en las gotitas, seguido de una evaporación total o parcial de la fase líquida que conduce a partículas que tienen un tamaño apropiado para la deposición pulmonar (MMAD como anteriormente).

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

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

Los inconvenientes asociados con las suspensiones son el bloqueo potencial del orificio de la boquilla dispensadora de pMDI, la inestabilidad física de las partículas suspendidas y el requisito de usar agentes de suspensión tales como surfactantes. Las formulaciones de soluciones son más fáciles de fabricar y no presentan los inconvenientes descritos anteriormente. Sin embargo, un problema importante asociado con la formulación de ingredientes activos como una formulación en solución es que los ingredientes activos son químicamente más reactivos en solución que en fase sólida. Este es un problema particular para los ingredientes activos susceptibles de hidrólisis y/o solvólisis, porque son particularmente sensibles a la degradación química.

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

El documento US 2003/149007 se refiere a una solución de inhalación de broncodilatador doble, sistema, kit y método para aliviar el broncoespasmo en pacientes que padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). El documento EP 2 606 891 se refiere a una formulación en solución que comprende una sal de tiotropio, 12-20% de etanol, 0.1-1.5% de agua, 0.05-0.10% de ácido cítrico (u otro ácido orgánico) y un propelente de HFA, en el que los porcentajes son porcentajes de peso basado en el peso total de la formulación.

Resumen de la invención

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona una formulación en solución para inhalación que comprende: una fase líquida; un ingrediente activo que tiene un grupo funcional que es susceptible de hidrólisis y/o solvólisis, disuelto en la fase líquida; y una sal de magnesio o calcio, disuelta en la fase líquida; en la que la cantidad de sal es desde 0.0001 a 0.01% en peso, basado en el peso total de la formulación, y en la que el ingrediente activo se selecciona entre tiotropio, ipratropio, glicopirronio, oxitropio, aclidinio, y trospio.

Se ha encontrado inesperadamente que estos ingredientes activos están estabilizados por sales de magnesio y calcio disueltas.

Descripción del dibujo

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

Descripción detallada de ciertas realizaciones de la invención

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

La formulación de la presente invención contiene un ingrediente activo que tiene un grupo funcional que es susceptible de hidrólisis y/o solvólisis, en el que el ingrediente activo se selecciona entre tiotropio, ipratropio, glicopirronio, oxitropio, aclidinio, y trospio.

Un grupo funcional que es susceptible de hidrólisis y/o solvólisis es un grupo que se degrada químicamente en solución a través de una reacción de hidrólisis o solvólisis. Por lo general, la hidrólisis o solvólisis será hidrólisis ácida. Un grupo funcional que es particularmente propenso a la hidrólisis o solvólisis es un éster carboxílico. Aún más propensos son los ingredientes activos que contienen un éster carboxílico en el que el átomo de oxígeno está unido covalentemente a un heterociclo que contiene nitrógeno cuaternario. Tales grupos son particularmente sensibles a la hidrólisis y/o solvólisis del éster que conduce a la desesterificación y/o transesterificación (por reacción con cualquier alcohol presente en la fase líquida, por ejemplo, etanol). Otros ejemplos son una amida o un tioéster. El ingrediente activo también puede tener un grupo hidroxilo en la posición α o β con respecto al átomo de carbono (tio) carbonilo del éster, tioéster o amida, más particularmente la posición α .

Como se explicó anteriormente, estos ingredientes activos están relacionados conceptualmente con la atropina, pero contienen un átomo de nitrógeno cuaternario (esto es, un catión de amonio cuaternario). El heterociclo que contiene nitrógeno cuaternario está por lo general saturado. Puede ser mono, bi o tricíclico.

El ingrediente activo de la presente invención se selecciona entre tiotropio, ipratropio, glicopirronio, oxitropio, aclidinio y trospio. Preferiblemente, el ingrediente activo es una sal de bromuro de estos ingredientes activos, por ejemplo, bromuro de tiotropio.

5 La cantidad del ingrediente activo presente variará dependiendo de la dosis de ingrediente activo que se requiera para el producto particular, la indicación médica y el paciente. Por lo general, la cantidad de ingrediente activo es desde 0.001-0.4% en peso, basado en el peso total de la formulación y más preferiblemente de 0.005-0.1% en peso, basado en el peso total de la formulación.

10 La formulación de la presente invención también contiene una sal de magnesio o calcio. Esta sal se disuelve en la fase líquida y, por consiguiente, es una sal soluble. La formulación proporciona una fase homogénea que contiene, entre otras cosas, la sal. Preferiblemente, la sal se selecciona entre cloruro de magnesio, citrato de magnesio, cloruro de calcio y citrato de calcio (aunque el citrato de magnesio es menos preferido para las formulaciones de HFA porque es más difícil de disolver en tales formulaciones), más preferiblemente de cloruro de magnesio y cloruro de calcio, y más preferiblemente, la sal es cloruro de magnesio. La cantidad de sal es desde 0.0001 a 0.01% en peso, basado en el peso total de la formulación. Preferiblemente, la cantidad de sal es desde 0.001 a 0.005% en peso, basado en el peso total de la formulación. La sal proporciona la estabilidad requerida al ingrediente activo cuando está en solución.

15 La relación molar del ingrediente activo (basado en el catión) a la sal (basada en el magnesio o calcio) es preferiblemente de 1:0.5 a 1:3.

20 De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona el uso de una sal de magnesio o calcio en una formulación en solución para inhalación, para la estabilización de un ingrediente activo que tiene un grupo funcional que es susceptible de hidrólisis y/o solvólisis, en la que el ingrediente activo se selecciona entre tiotropio, ipratropio, glicopirronio, oxitropio, aclidinio, y trospio.

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

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

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

35 Cuando la formulación según la presente invención es para un pMDI, la fase líquida puede comprender adicionalmente un cosolvente. Ejemplos apropiados de cosolventes son agua, alcoholes que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, alcanos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono y dialquil éteres que tienen de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos específicos de cosolventes apropiados son agua, etanol, propanol, isopropanol, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, propano, butano, isobutano, pentano, dimetil éter y dietil éter.

40 El cosolvente comprende preferiblemente etanol, agua y/o glicerol. Más preferiblemente, el cosolvente comprende etanol. En una realización particularmente preferida, el cosolvente comprende etanol y agua. Más preferiblemente, el cosolvente comprende etanol, agua y glicerol.

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

45 Cuando el cosolvente comprende agua, el agua es preferiblemente agua para inhalación. El agua está presente preferiblemente en 0.1 a 1.0% en peso y más preferiblemente 0.3 a 0.7% en peso, basado en el peso total de la formulación.

50 Cuando el cosolvente comprende glicerol, el glicerol está presente en un 0.5 a 2.0% en peso, basado en el peso total de la formulación. Para algunas aplicaciones, los tamaños de gota del ingrediente activo disuelto en la fase líquida serán demasiado pequeños para una deposición pulmonar óptima. En tales casos, se puede añadir glicerol a la formulación. El glicerol es menos volátil que la mayoría de los cosolventes usados en las formulaciones en solución según la presente invención (por ejemplo, etanol) y, por consiguiente, experimenta menos evaporación al actuar, lo que proporciona gotas más grandes (por más grande significa que tienen un MMAD más alto).

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

En el accionamiento de un pMDI, se libera una dosis medida de la formulación desde el inhalador. La dosis medida de la formulación pasa a través de un vástago de la válvula y un bloque del vástago donde se descarga a través de un orificio en una boquilla dispensadora del bloque del vástago en una boquilla y, por consiguiente, al paciente. Al liberarse, la mayor parte de la fase líquida se evapora rápidamente. El tamaño de partícula de las partículas emitidas dependerá de una serie de factores, incluido el tamaño del orificio en la boquilla dispensadora, la fuerza de pulverización, la geometría de la pluma, la cantidad precisa de cosolvente usado (si está presente), etc. Sin embargo, por lo general, las partículas tendrán un diámetro inferior a 5 micras (MMAD).

Se debe tener en cuenta que los MMAD se pueden medir usando un impactador de próxima generación (NGI).

Los pMDI son bien conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, Drug Delivery to the Respiratory Tract, Eds. D. Gandertonandy T. Jones, VCH Publishers, 1987, páginas 87-88, o Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Design, Second Edition, Ed. M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 2002, página 476 y siguientes para más detalles.

Los pMDI por lo general tienen un recipiente metálico hermético que contiene medicamento y una carcasa del accionador que tiene una boquilla. El recipiente metálico hermético 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 de empuje en el bloque del vástago en la carcasa del accionador.

Para actuar, el usuario aplica una fuerza de compresión al extremo cerrado del recipiente metálico hermético. 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 35 N para activar el dispositivo. En respuesta a esta fuerza de compresión, el recipiente metálico hermético 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 de este modo 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. Cuando la formulación de la presente invención es para un pMDI, 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 proporciona además un pMDI que comprende un recipiente metálico hermético, en el que el recipiente metálico hermético contiene la formulación en solución como se describe en este documento. El recipiente metálico hermético está ubicado en la carcasa del accionador como se explica en este documento. El recipiente metálico hermético 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 recipiente metálico hermético tiende a ser mayor que con los pMDI convencionales, lo que proporciona una mayor tendencia a que el ingrediente activo se degrade químicamente. Sin embargo, incluso en este entorno más desafiante, la formulación de la presente invención puede proporcionar el nivel requerido de estabilidad química. Por ejemplo, un recipiente metálico hermético de capacidad completa de 10 mL puede tener un volumen de llenado de 2.5 a 6.3 mL y un volumen de espacio de cabeza correspondiente de 7.5 a 3.7 mL. La válvula es preferiblemente una válvula de 25 a 63 microlitros, más preferiblemente una válvula de 25 o 50 microlitros.

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

Cuando la formulación según la presente invención es para un nebulizador, la fase líquida comprende agua. Los cosolventes también pueden estar presentes, como se describe en este documento anteriormente con referencia a pMDI.

En un nebulizador, la solución se atomiza para suministrar gotitas del ingrediente activo en la fase líquida. Los nebulizadores son bien conocidos en la técnica y se pueden encontrar más detalles en, por ejemplo, Pharmaceuticals - The Science of Dosage form Design" Second Edition, Ed. M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 2002. Los nebulizadores incluyen dispositivos generadores de nebulización suave, tales como RespiMat®.

La formulación de la presente invención puede comprender adicionalmente ácido cítrico. Se ha encontrado que el ácido cítrico proporciona una estabilización adicional en presencia de las sales. Preferiblemente, el ácido cítrico está presente en 0.01 a 0.2% en peso, basado en el peso total de la formulación.

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

10 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).

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

Ejemplo

15 Se prepararon lotes de formulaciones de solución combinando bromuro de tiotropio, etanol, agua, glicerol y cloruro de magnesio (invención) o cloruro de manganeso (comparativo) y mezclando los componentes hasta que se formó una solución. Todas las formulaciones contenían 0.015% en peso de bromuro de tiotropio y HFA 134a a 100% en peso. La solución se cargó en un recipiente metálico hermético (como se especifica en la tabla 1) que luego se selló con una válvula (como se especifica en la tabla 1) y se llenó con HFA 134a. Las cantidades de los excipientes se exponen en la tabla 1.

Tabla 1. Formulaciones para estudios de degradación.

Lote	Formulación (% en peso)							
	Bromuro de tiotropio	Etanol	Agua	Glicerol	MnCl ₂	MgCl ₂	Válvula	Recipiente metálico hermético
A	0.015	20	0.5	1.5	0.0005	0	BK361(RB700)	AA*
B	0.015	20	0.5	1.5	0.00025	0	BK361(RB700)	AA*
C	0.015	20	0.5	1.5	0	0	BK361(RB700)	AA*
D	0.015	20	0.5	1.5	0	0	BK361(RB700)	FEP**
E	0.015	20	0.5	1.5	0	0.003	BK361(RB700)	AA*
F	0.015	20	0.5	0	0	0	BK357(BK701)	AA*

* Aluminio anodizado.
** Etileno propileno fluorado

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

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

35

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en solución para inhalación que comprende:
una fase líquida;
un ingrediente activo que tiene un grupo funcional que es susceptible de hidrólisis y/o solvólisis, disuelto en la fase líquida y
una sal de magnesio o calcio, disuelta en la fase líquida;
en la que la cantidad de sal es desde 0.0001 a 0.01% en peso, basado en el peso total de la formulación;
y en el que el ingrediente activo se selecciona entre tiotropio, ipratropio, glicopirronio, oxitropio, aclidinio, y trospio.
2. La formulación según la reivindicación 1, en la que la cantidad de ingrediente activo es desde 0.001 a 0.4% en peso, basado en el peso total de la formulación.
3. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que la cantidad de ingrediente activo es desde 0.005-0.1% en peso, basado en el peso total de la formulación.
4. La formulación según cualquier reivindicación precedente, en la que la relación molar del ingrediente activo, basada en el catión, a la sal, basada en el magnesio o el calcio, es de 1: 0.5 a 1: 3.
5. La formulación según cualquier reivindicación precedente, en la que la sal se selecciona entre cloruro de magnesio, citrato de magnesio, cloruro de calcio y citrato de calcio.
6. La formulación según cualquier reivindicación precedente, en la que la formulación es para un inhalador de dosis medida presurizado y la fase líquida comprende un propelente de HFA.
7. La formulación según la reivindicación 6, en la que la fase líquida comprende además un cosolvente, preferiblemente en la que el cosolvente comprende etanol.
8. La formulación según la reivindicación 7, en la que la formulación comprende bromuro de tiotropio, etanol, glicerol, agua, ácido cítrico, cloruro de magnesio y un propelente de HFA.
9. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la formulación es para un nebulizador y la fase líquida comprende agua.
10. Un inhalador de dosis medida que comprende un recipiente metálico hermético, en el que el recipiente metálico hermético contiene la formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, preferiblemente en el que el recipiente metálico hermético está compuesto de aluminio en el que las superficies internas no están recubiertas.
11. Un nebulizador que comprende un depósito, en el que el depósito contiene la formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o 9.
12. Uso de una sal de magnesio o calcio en una formulación en solución para inhalación, para la estabilización de un ingrediente activo que tiene un grupo funcional que es susceptible de hidrólisis y/o solvólisis, en la que el ingrediente activo, el ingrediente activo, se selecciona entre tiotropio, ipratropio, glicopirronio, oxitropio, aclidinio y trospio.
13. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento de la COPD.
14. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento del asma.

35

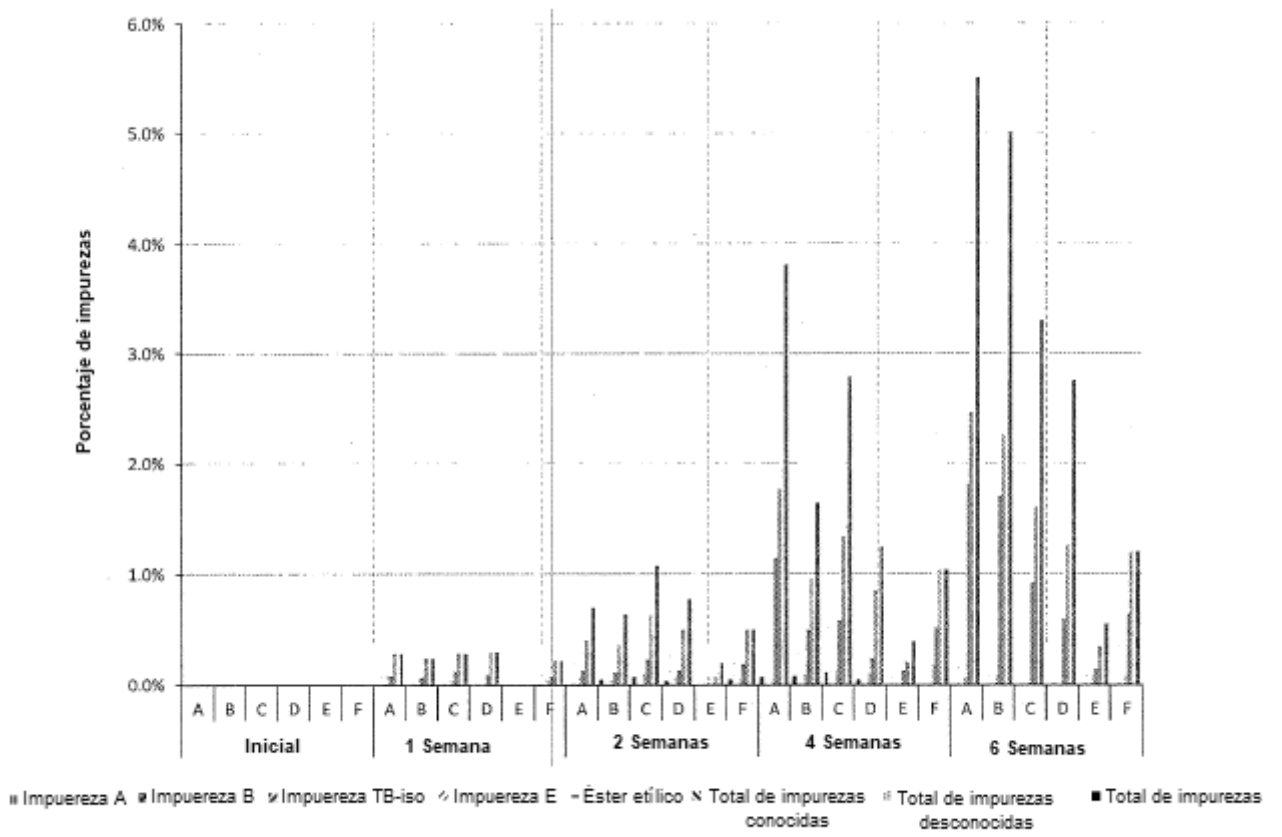


Fig. 1