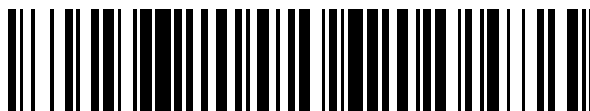


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 826 562**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/439** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2016 PCT/IB2016/000783**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2016 WO16185282**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2016 E 16731322 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 3297607**

54 Título: **Solución para inhalación de tiotropio por nebulizador**

30 Prioridad:

**18.05.2015 IN 1945MU2015**

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

**18.05.2021**

73 Titular/es:

**GLENMARK SPECIALTY S.A. (100.0%)  
Avenue Léopold-Robert 37  
2300 La Chaux-de-Fonds, CH**

72 Inventor/es:

**DHUPPAD, ULHAS;  
KOPPENHAGEN, FRANCISCUS;  
CHAUDHARI, SUNIL;  
RAJURKAR, SURESH;  
DHATRAK, CHANDRAKANT y  
KASLIWAL, ALKESH**

74 Agente/Representante:

**VIDAL GONZÁLEZ, Maria Ester**

ES 2 826 562 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**

Solución para inhalación de tiotropio por nebulizador

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica estéril que comprende tiotropio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhalación por vía de nebulización a un sujeto (por ejemplo, un ser humano). La invención también se refiere a un proceso para preparar la composición farmacéutica y su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en un sujeto.

**Antecedentes de la invención**

15 Se cree que los agentes anticolinérgicos inhiben los reflejos mediados por el nervio vago bloqueando la acetilcolina en el receptor colinérgico. También se cree que los agentes anticolinérgicos inhiben secreciones de las glándulas serosas y seromucosas de la mucosa nasal. Los agentes anticolinérgicos para el tratamiento o el control de los trastornos respiratorios incluyen tiotropio, oxitropio, ipratropio, glicopirrolato, aclidinio y sales de los mismos.

20 Un agente anticolinérgico conocido es el bromuro de tiotropio, cuyo nombre químico es monohidrato de bromuro de (1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 4 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonano. El bromuro de tiotropio se comercializa en los comercios en los Estados Unidos por Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. como cápsulas SPIRIVA® que contienen lactosa y 18  $\mu$ g de tiotropio (equivalentes a 22,5  $\mu$ g de monohidrato de bromuro de tiotropio) y una solución de inhalación SPIRIVA® RESPIMAT con contenido de bromuro de tiotropio, agua para inyección, edetato disódico, cloruro de benzalconio y ácido clorhídrico. El bromuro de tiotropio se indica para el tratamiento de mantenimiento de broncoespasmo asociado con EPOC y para reducir las exacerbaciones de EPOC.

30 El documento de patente US 2004/0019073 divulga una solución acuosa para inhalación que comprende tiotropio y el conservante cloruro de benzalconio.

Las soluciones para inhalación generalmente contienen conservantes tales como cloruro de benzalconio. La exposición frecuente a bajas concentraciones de cloruro de benzalconio puede conducir a efectos adversos. Algunos estudios (Beasley *et al.*, 1987, *British Medical Journal*, Vol 294, 1197 - 1198; Beasley *et al.*, 1988, *Br. J. Clin. Pharmac.* 25, 283 -287; Miszkiel *et al.*, 1988, *Br. J. Clin. Pharmac.* 25, 157 - 163) también sugieren que el uso repetido de tratamientos de EPOC con cloruro de benzalconio puede dar como resultado una broncoconstricción paradójica, ya que el cloruro de benzalconio tiene propiedades broncoconstrictoras 7,4 veces menos potentes que la histamina. Más aún, la exposición al cloruro de benzalconio puede conducir a asma ocupacional y también puede causar una broncoconstricción dependiente de la dosis.

El documento de patente US 2005/058606 se refiere a formulaciones de soluciones farmacéuticas estables que contienen tiotropio adecuadas para la administración en aerosol. El documento de patente US 2004/019073 se refiere a una formulación en aerosol libre de propelente de una sal de tiotropio farmacéuticamente aceptable disuelta en agua. El documento de patente US 2003/215396 se refiere a preparaciones farmacéuticas en forma de soluciones acuosas para la producción de aerosoles libres de propelente para inhalación. El documento de patente US 2003/0149007 se refiere a una solución, sistema, kit y procedimiento de inhalación de broncodilatador dual para aliviar el broncoespasmo en pacientes que padecen de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

50 Los tratamientos de EPOC a menudo vienen en dosis unitarias múltiples y se pueden diluir en concentraciones específicas apropiadas para tratar pacientes o se pueden suministrar directamente con ayuda de un dispositivo costoso y complicado. Esto impone varios problemas mientras se prepara la dosis final y/o dispositivo para suministro. Por ejemplo, los tratamientos de EPOC que requieren de la administración de una dosis unitaria simple de dosis unitarias múltiples carecen a veces de instrucciones de mezcla o dilución apropiadas, o las instrucciones para preparar y usar el tratamiento de EPOC pueden ser difíciles de seguir o se pueden perder con facilidad. Es de mayor importancia la dilución o la mezcla al azar de mediciones para EPOC, que puede dar como resultado la administración de la dosis equivocada. Esto podría ser especialmente dañino para pacientes que son menos tolerantes a mayores dosis de medicamentos para el asma. La mezcla incorrecta también puede dar como resultado la falla del tratamiento de modo tal que se requiera atención médica, lo que de ese modo incrementa el tiempo, el gasto y los costos de personal asociados con la terapia.

60 Por ende, hay una necesidad de una solución para una inhalación, un sistema, un kit y un procedimiento mejorados para aliviar los síntomas asociados con EPOC.

65

**Sumario de la invención**

- 5 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un recipiente que comprende una composición farmacéutica, siendo una solución y siendo adecuada para su administración con un nebulizador que comprende (i) 0,0005% a 0,008% p/p de tiotropio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) agua; (iii) un agente complejante, siendo el agente complejante EDTA disódico y presente en una concentración de 0,01% en peso; y (iv) 0,9% en peso de cloruro de sodio; en el que el pH de la composición varía de 2,2 a 2,9 y dicha composición está libre de conservantes de amonio cuaternario.
- 10 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una solución farmacéutica adecuada para su administración con un nebulizador que consiste esencialmente en (i) 0,0005% a 0,008% p/p de tiotropio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) un agente complejante, siendo el agente complejante EDTA disódico; y (iii) 0,9% de cloruro de sodio; y (iv) agua, en la que el pH de la solución farmacéutica varía de 2,7 a 2,9, dicha solución farmacéutica está libre de conservantes de amonio cuaternario y la concentración del agente complejante está presente en una concentración de 0,01% en peso.
- 15 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un proceso de preparación de un recipiente o composición farmacéutica de acuerdo con el primer o segundo aspecto, en el que el proceso comprende las etapas de: (a) disolver tiotropio o su sal en agua; (b) adición de un agente complejante y cloruro de sodio a la solución de la etapa (a); (c) ajustar el pH de la solución de 2,7 a 2,9; (d) filtrar la solución (por ejemplo, con un filtro de 0,2 micrómetros); y (e) llenar un recipiente adecuado con la solución.
- 20 En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un kit que comprende un nebulizador, instrucciones de uso para el nebulizador y un vial de dosis unitaria, en el que el vial de dosis unitaria es un recipiente o comprende una solución farmacéutica de acuerdo con el primer, segundo o tercer aspecto; opcionalmente, en el que el nebulizador se selecciona entre un nebulizador a chorro, un nebulizador ultrasónico, un nebulizador de malla vibratoria y un nebulizador accionado por la respiración.
- 25 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica estéril para inhalación por vía de nebulización a un paciente (por ejemplo, un ser humano). La composición farmacéutica comprende de 0,0005% a aproximadamente 0,008% p/p de tiotropio o su sal (una sal farmacéuticamente aceptable) y agua. La composición farmacéutica es una solución. La composición farmacéutica del primer aspecto está contenida dentro de un recipiente apropiado para nebulización. La composición farmacéutica se puede administrar en forma nebulizada para aliviar el broncoespasmo en pacientes que sufren de EPOC o para reducir exacerbaciones de EPOC.
- 30 En una realización, una composición farmacéutica estéril es una solución farmacéutica nebulizable de dosis unitaria para inhalación que comprende de 0,0005% a 0,008% p/p de tiotropio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La solución farmacéutica se puede administrar en forma nebulizada para aliviar el broncoespasmo en un sujeto, tal como un sujeto que sufre de EPOC.
- 35 En una realización preferente, la composición o solución farmacéutica está libre o sustancialmente libre de conservante que incluye, pero sin limitación, conservantes de amonio cuaternario, tales como una sal de benzalconio (por ejemplo, cloruro de benzalconio). Por ejemplo, la composición o solución farmacéutica puede contener menos de aproximadamente 0,1% en peso de conservante (o conservante de amonio cuaternario) (tal como menos de aproximadamente 0,05%, menos de aproximadamente 0,02% o menos de aproximadamente 0,008%), basado en el 100% de peso total de la composición o solución.
- 40 Otra realización adicional es una solución farmacéutica nebulizable de dosis unitaria estéril adecuada para su administración con un nebulizador que comprende de 0,0005% a 0,008% p/p de tiotropio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición comprende el agente complejante EDTA disódico a una concentración de 0,001% en peso.
- 45 Las variantes de la divulgación se refieren a una solución farmacéutica nebulizable estéril para inhalación por vía de nebulización que comprende tiotropio o su sal, en la que la composición está libre o sustancialmente libre, de (a) EDTA o una de sus sales y (b) una sal de benzalconio, tal como cloruro de benzalconio.
- 50 En una realización preferente, la sal de tiotropio en la composición farmacéutica o solución farmacéutica descrita en la presente es bromuro de tiotropio, como monohidrato de bromuro de tiotropio (bromuro de (1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ )-7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0 $^{2,4}$ ]nonano, monohidrato).
- 55 En otra realización, la sal de tiotropio en la composición farmacéutica o solución farmacéutica descrita en la presente es bromuro de tiotropio amorfo.
- 60 En otra realización, la sal de tiotropio en la composición farmacéutica o solución farmacéutica descrita en la
- 65

presente es bromuro de tiotropio anhidro.

En otra realización, la sal de tiotropio en la composición farmacéutica o solución farmacéutica descrita en la presente es bromuro de tiotropio anhidro amorfo.

5 La composición o solución farmacéutica puede incluir de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 0,3 mg de tiotropio o su sal (tal como bromuro de tiotropio), tal como de aproximadamente 0,010 mg a aproximadamente 0,280 mg; de aproximadamente 0,020 mg a aproximadamente 0,260 mg; de aproximadamente 0,025 mg a aproximadamente 0,240 mg; de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 0,1 mg; de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 0,05 mg; de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,04 mg; de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,07 mg; de aproximadamente 0,04 mg a aproximadamente 0,08 mg; de aproximadamente 0,04 mg a aproximadamente 0,10 mg; de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,15 mg; de aproximadamente 0,10 mg a aproximadamente 0,19 mg; de aproximadamente 0,15 mg a aproximadamente 0,20 mg; de aproximadamente 0,20 mg a aproximadamente 0,25 mg; o de aproximadamente 0,26 mg a aproximadamente 0,30 mg de tiotropio o su sal. La composición o solución farmacéutica puede incluir de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 0,3 mg de tiotropio o su sal (tal como bromuro de tiotropio), tal como de aproximadamente 0,010 mg a aproximadamente 0,280 mg; de aproximadamente 0,020 mg a aproximadamente 0,260 mg; de aproximadamente 0,025 mg a aproximadamente 0,240 mg; de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 0,1 mg; de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 0,05 mg; de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,04 mg; de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,07 mg; de aproximadamente 0,04 mg a aproximadamente 0,08 mg; de aproximadamente 0,04 mg a aproximadamente 0,10 mg; de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,15 mg; de aproximadamente 0,10 mg a aproximadamente 0,19 mg; de aproximadamente 0,15 mg a aproximadamente 0,20 mg; de aproximadamente 0,20 mg a aproximadamente 0,25 mg; o de aproximadamente 0,26 mg a aproximadamente 0,30 mg de tiotropio por dosis unitaria de composición o solución farmacéutica.

La composición o solución farmacéutica incluye de 0,0005% a 0,008% en peso de tiotropio o su sal (tal como bromuro de tiotropio), tal como de aproximadamente 0,001% en peso a aproximadamente 0,005% en peso de tiotropio o su sal, basado en el 100% del peso total de la composición o solución farmacéutica. En variantes de la divulgación, la composición o solución farmacéutica puede incluir de aproximadamente 0,0002% en peso a aproximadamente 0,02% en peso; de aproximadamente 0,0003% en peso a aproximadamente 0,01% en peso; de aproximadamente 0,0002% en peso a aproximadamente 0,001% en peso; de aproximadamente 0,006% en peso a aproximadamente 0,010% en peso; de aproximadamente 0,011% en peso a aproximadamente 0,015% en peso; de aproximadamente 0,016% en peso a aproximadamente 0,020% en peso; de aproximadamente 0,021% en peso a aproximadamente 0,025% en peso; o de aproximadamente 0,026% en peso a aproximadamente 0,030% en peso tiotropio o su sal, basado en el 100% de peso total de la composición o solución farmacéutica.

La solución farmacéutica adecuada para su administración con un nebulizador consiste esencialmente en

- (a) 0,0005% a 0,008% p/p de tiotropio o una sal farmacéuticamente aceptable;
- (b) 0,01% en peso de EDTA disódico;
- (c) 0,9% en peso de cloruro de sodio; y
- (d) agua,

basado en el 100% de peso total de la solución farmacéutica, en la que el pH de la composición farmacéutica varía de 2,2 a 2,9 (tal como aproximadamente 2,7). La solución farmacéutica está libre de conservantes de amonio cuaternario. En otra realización preferente, la solución farmacéutica está libre o sustancialmente libre de conservantes.

En una realización, la composición o solución farmacéutica proporcionada en la presente tiene una larga vida útil, es decir, es estable durante un almacenamiento prolongado. La composición o solución farmacéutica puede contener más de aproximadamente 80%, tal como más de aproximadamente 85%, más de aproximadamente 90%, más de aproximadamente 95% o más de aproximadamente 98% de la cantidad inicial de tiotropio o su sal en la composición o solución farmacéutica después su almacenamiento durante 3 o 6 meses o 1, 2 o 3 años a 25 °C cuando se almacena en un recipiente de polietileno de baja densidad (LDPE) apropiado.

Otra realización adicional es un recipiente que contiene una composición o solución farmacéutica de la presente invención, en donde el volumen de la composición o solución es de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 5 ml, tal como de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 3 ml o de aproximadamente 1,5 ml a aproximadamente 2,5 ml. En otra realización, el volumen de la solución de tiotropio de la presente invención es de aproximadamente 0,05 ml a aproximadamente 1,0 ml; tal como de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 0,9 ml; de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 0,8 ml; de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 0,7 ml; de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 0,6 ml; de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 0,5 ml; de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 0,4 ml; de aproximadamente 0,1 ml a

aproximadamente 0,3 ml; o de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 0,2 ml.

En variantes de la divulgación, la composición o solución farmacéutica puede tener un pH de entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 6,0. Por ejemplo, la composición o solución farmacéutica puede tener un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0. El intervalo de pH preferido de soluciones de bromuro de tiotropio es de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,5, preferentemente, de aproximadamente 2,5 a 3,5, con máxima preferencia, de aproximadamente 2,7 a aproximadamente 3,2.

La solución para inhalación de la invención tiene un pH de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 2,9.

La osmolaridad de la composición o solución farmacéutica puede ser de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 mOsm/kg. En otras realizaciones de la presente invención, la osmolaridad de la solución puede ser de entre aproximadamente 275 y aproximadamente 325 mOsm/kg.

En variantes de la divulgación, la composición farmacéutica de la presente invención comprende aproximadamente 0,002% a aproximadamente 0,01% p/p de tiotropio o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, de aproximadamente 0% a aproximadamente 0,01% p/p de EDTA, de aproximadamente 0,9% de cloruro de sodio, en la que la composición está libre de conservante y en la que la composición tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0.

Otra realización es una solución para inhalación de bromuro de tiotropio preempaquetada, estéril, premezclada, premedida. Preferentemente, la solución es una solución lista para usar que no requiere mezcla o dilución por el sujeto antes de la administración. La solución se puede administrar para el alivio del broncoespasmo en un sujeto que sufre de EPOC.

Otra realización adicional son uno o más recipientes prellenados que contienen una composición o solución farmacéutica de la presente invención. En una realización, cada recipiente comprende una dosis unitaria simple de una composición o solución farmacéutica de la presente invención que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de tiotropio o su sal para el tratamiento de EPOC. En una realización, cada recipiente incluye una solución para inhalación sustancialmente libre de cloruro de benzalconio estéril, premezclada, premedida que comprende una dosis unitaria simple de una cantidad terapéuticamente eficaz de tiotropio o su sal en un recipiente simple.

En la presente memoria también se divulga un procedimiento de administración de tiotropio o una sal del mismo que comprende la administración por inhalación a un sujeto de una composición o solución farmacéutica de la presente invención.

En la presente memoria también se divulga un procedimiento de alivio del broncoespasmo (tal como aquel asociado con EPOC) que comprende la administración por inhalación a un sujeto que lo necesita de una composición o solución farmacéutica de la presente invención.

Otra realización adicional es un kit y/o sistema para administrar un broncodilatador para aliviar el broncoespasmo, por ejemplo, broncoespasmo asociado con EPOC. El kit y/o sistema pueden comprender una composición o solución farmacéutica de la presente invención. En una realización, el kit y/o sistema comprenden una solución para inhalación de la presente invención que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de tiotropio en una forma de dosis unitaria simple y/o preempaquetada, premedida, premezclada para el tratamiento de EPOC. En otra realización, el kit y/o sistema de inhalación preempaquetada comprenden uno o más viales de dosis unitaria premezclada, premedida que comprenden una composición o solución farmacéutica de la presente invención que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de tiotropio para el tratamiento de broncoespasmo (tal como aquel asociado con EPOC) e instrucciones de uso correspondientes.

El kit comprende un nebulizador, instrucciones de uso del nebulizador y los viales de dosis unitaria que contienen las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Otra realización adicional es un kit para el tratamiento, la prevención o mejora o uno o más síntomas de enfermedades o trastornos asociados con la broncoconstricción que comprende:

- (i) un nebulizador;
- (ii) una composición nebulizable para el tratamiento, la prevención o mejora o uno o más síntomas de enfermedades o trastornos asociados con broncoconstricción (como una composición o solución farmacéutica de la presente invención) que comprende:

- (a) tiotropio o una sal del mismo; y
- (b) agua.

Otra realización de la presente invención consiste en proporcionar un proceso para preparar una solución para inhalación que comprende tiotropio para usar en el alivio del broncoespasmo asociado con EPOC. El proceso comprende las etapas de:

- 5 (a) disolver tiotropio o su sal en agua;  
 (b) adición de un agente complejante y cloruro de sodio a la solución de la etapa (a);  
 (c) ajustar el pH de la solución a 2,7 a 2,9 (por ejemplo, la solución de la etapa (a) o la etapa (b)) con un ácido farmacéuticamente aceptable;  
 10 (d) filtrar la solución (por ejemplo, con un filtro de 0,2 micrómetros); y  
 (e) llenar un recipiente apropiado con la solución.

Otra realización de la invención se refiere a un dispositivo que comprende tiotropio o una sal del mismo, por ejemplo, para usar en el alivio de los síntomas de EPOC.

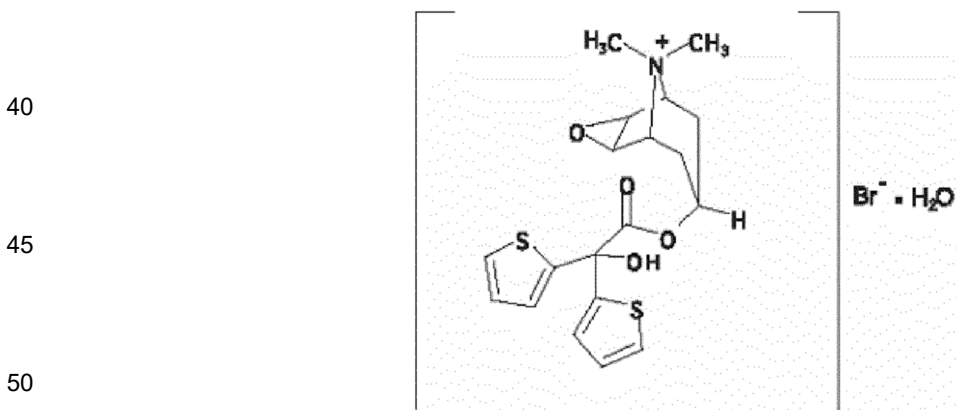
- 15 En la presente memoria también se divulga un procedimiento para mejorar la aceptación del usuario y/o la calidad de vida en comparación con tratamientos convencionales para EPOC. El procedimiento comprende iniciar el tratamiento con la composición o solución farmacéutica de la presente invención o un recipiente, kit o sistema de la presente invención. La presente invención proporciona un tratamiento conveniente, rápido y confiable para EPOC que representa una mejora respecto de tratamientos tradicionales de EPOC.

- 20 Otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán obvios para los expertos en la técnica en vista de la siguiente descripción detallada de la invención y los dibujos acompañantes.

#### 25 Descripción detallada de la invención

- Las sales de tiotropio incluyen, pero sin limitación, sales por adición de ácidos y sus sales básicas, sus solvatos y cualquiera de sus mezclas. Las sales de tiotropio apropiadas incluyen, pero sin limitación, sales de haluro tales como sales de bromuro, cloruro y yoduro. Estas y otras sales se describen, por ejemplo, en la patente U.S. N.º RE 39,820. La preparación del monohidrato de bromuro de tiotropio se describe en la patente U.S. N.º 6,777,423. El tiotropio y sus sales se pueden administrar para proporcionar un efecto de broncodilatación y alivio de los síntomas asociados con EPOC.

- El bromuro de tiotropio tiene un peso molecular de 472,416 g/mol y la fórmula empírica  $C_{19}H_{22}BrNO_4S_2$ . El monohidrato de bromuro de tiotropio es poco soluble en agua y es soluble en metanol. La estructura química establecida del monohidrato de bromuro de tiotropio es como sigue:



- El término "tiotropio" como se usa en la presente, incluye ácidos, sales, ásteres, hidratos, polimorfos, hemihidratos, solvatos y derivados del mismo.

- 55 El ácido 2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-ilacético es una impureza del Tiotropio identificada como impureza A en la presente invención.

- En la presente invención, el tiotropio se puede proporcionar en una variedad de vehículos farmacéuticamente aceptables, que incluye, pero sin limitación, agua o una solución hidroalcohólica o cualquier otra solución acuosa que comprenda una cantidad farmacéuticamente aceptable de un agente osmótico.

- En una realización preferente, la sal de tiotropio en la composición farmacéutica o solución farmacéutica descrita en la presente es bromuro de tiotropio, tales como monohidrato de bromuro de tiotropio (bromuro de (1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ )-7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0 $_{2,4}$ ]nonano, monohidrato).

En otra realización, la sal de tiotropio en la composición farmacéutica o solución farmacéutica descrita en la presente es bromuro de tiotropio amorfo.

5 En otra realización, la sal de tiotropio en la composición farmacéutica o solución farmacéutica descrita en la presente es bromuro de tiotropio anhidro.

En otra realización, la sal de tiotropio en la composición farmacéutica o solución farmacéutica descrita en la presente es bromuro de tiotropio anhidro amorfo.

10 Para tratar indicaciones con un agente terapéutico, una "cantidad eficaz" de un agente terapéutico será reconocida por médicos y expertos en la técnica e incluye una cantidad eficaz para tratar, reducir, aliviar, mejorar, eliminar o prevenir uno o más síntomas de la condición que se pretende tratar o, de modo alternativo, la condición de que se busca evitar o producir de otro modo un cambio favorable clínicamente reconocible en la condición o sus efectos.

15 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica estéril de tiotropio para inhalación, en la que la composición está sustancialmente libre de conservante, preferentemente, sustancialmente libre de cloruro de benzalconio para tratar broncoespasmo asociado con EPOC.

20 Una composición está "sustancialmente libre de cloruro de benzalconio" o "libre sustancialmente de cloruro de benzalconio" cuando la cantidad de cloruro de benzalconio no es una cantidad suficiente para actuar de modo material como un conservante para la composición o solución farmacéutica. Más aún, en una composición "sustancialmente libre de cloruro de benzalconio" o "libre sustancialmente de cloruro de benzalconio", el cloruro de benzalconio puede estar presente en una concentración inferior al 0,008% p/p en base al peso total de la composición o solución. La expresión "sustancialmente libre de conservante" denota que el conservante puede estar presente en una concentración inferior al 0,008% p/p en base al peso total de la composición o solución.

30 En general, las soluciones farmacéuticas para inhalación contienen un conservante tal como cloruro de benzalconio. Un problema con estas soluciones es que el cloruro de benzalconio puede causar una broncoconstricción paradójica si la solución se administra de forma repetida en intervalos cortos y la frecuente exposición a cloruro de benzalconio puede conducir a asma ocupacional. Otro problema es que, cuando es inhalado por pacientes, el cloruro de benzalconio puede causar una broncoconstricción dependiente de la dosis. Las soluciones para inhalación de la presente invención se pueden proporcionar sin cloruro de benzalconio, volviéndolas apropiadas en especial en situaciones en las que la solución para inhalación se administra de modo repetido durante un periodo de tiempo breve. Además, la administración de una solución sustancialmente libre de cloruro de benzalconio para inhalación a un paciente reduce la responsabilidad concomitante de efectos adversos asociados con el cloruro de benzalconio solo o en combinación con otros excipientes y/o tiotropio. También niega la toxicidad y otros efectos colaterales asociados con cloruro de benzalconio.

40 Las soluciones para inhalación de la presente invención también se pueden proporcionar en tratamientos de dosis unitarias estériles.

45 La divulgación proporciona una composición de solución farmacéutica de dosis unitaria estéril para inhalación por vía de nebulización que comprende tiotropio o su sal, en la que la composición está sustancialmente libre de un agente complejante como ácido etilendiamintetraacético (EDTA).

Una realización es una composición farmacéutica que comprende

- 50 (i) tiotropio o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;  
(ii) agua,

en la que dicha composición está libre de conservantes y agentes complejantes.

55 Se prefieren bajos niveles de pH, en particular a menos de 3,2, para la estabilidad a largo plazo de las sales de tiotropio en la formulación. La ausencia o la reducción en la concentración de EDTA aditivo también ayuda a reducir el efecto paradójico asociado con la tos.

60 En variantes de la divulgación, la solución para inhalación tiene un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0. La solución tiene un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0. El intervalo de pH preferido de soluciones de bromuro de tiotropio es de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,5, preferentemente, de aproximadamente 2,5 a 3,5, con máxima preferencia, de aproximadamente 2,7 a aproximadamente 3,2.

65 La solución para inhalación de la invención tiene un pH de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 2,9. El pH se puede ajustar por la adición de uno o más ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de

ácidos farmacéuticamente aceptables apropiados incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y sus combinaciones. Los ejemplos de otros ácidos farmacológicamente aceptables apropiados incluyen ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido mélico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico. En una realización, el pH se ajusta con ácido clorhídrico 1 N o ácido sulfúrico 1 N. En otra realización, el pH se ajusta con uno o más ácidos orgánicos seleccionados de ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Un ácido orgánico preferido es ácido cítrico. Si se desea, también se pueden usar mezclas de los ácidos antes mencionados, en particular en el caso de los ácidos que tienen otras propiedades además de sus propiedades de acidificación, por ejemplo, aquellos que actúan como saborizantes o antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico.

La solución para inhalación de la presente invención puede contener citrato de sodio en una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0% (p/p) y ácido cítrico en una concentración de aproximadamente 0,1 al 1,0% (p/p) para controlar el pH.

La solución para inhalación puede incluir opcionalmente un tampón. Los tampones generales y biológicos en el intervalo de pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 8,0 incluyen, pero sin limitación, tampones de acetato, barbital, borato, Britton-Robinson, cacodilato, citrato, colidina, formiato, maleato, McIlvaine, fosfato, Prideaux-Ward, succinato, citrato-fosfato-borato (Teorell-Stanhagen), acetato de veronal, MES, BIS-TRIS, ADA, ACES, PIPES, MOPSO, BIS-TRIS PROPANO, BES, MOPS, TES, HEPES, DIPSO, MOBS, TAPSO, TRIZMA, HEPPSO, POPSO, TEA, EPPS, TRICINE, GLY-GLY, BICINA, HEPBS, TAPS y AMPD.

En otra realización de la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de tiotropio puede incluir de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 0,3 mg de bromuro de tiotropio. Las cantidades terapéuticamente eficaces también pueden incluir los siguientes intervalos intermedios de bromuro de tiotropio: de aproximadamente 0,010 mg a aproximadamente 0,280 mg; de aproximadamente 0,020 mg a aproximadamente 0,260 mg; de aproximadamente 0,025 mg a aproximadamente 0,240 mg; de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 0,1 mg; de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 0,05 mg; de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,04 mg; de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,07 mg; de aproximadamente 0,04 mg a aproximadamente 0,08 mg; de aproximadamente 0,04 mg a aproximadamente 0,10 mg; de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,15 mg; de aproximadamente 0,10 mg a aproximadamente 0,19 mg; de aproximadamente 0,15 mg a aproximadamente 0,20 mg; 0,20 mg a aproximadamente 0,25 mg; y aproximadamente 0,26 mg a aproximadamente 0,30 mg. La composición o solución farmacéutica puede incluir de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 0,3 mg de tiotropio o su sal (tal como bromuro de tiotropio), tal como de aproximadamente 0,010 mg a aproximadamente 0,280 mg; de aproximadamente 0,020 mg a aproximadamente 0,260 mg; de aproximadamente 0,025 mg a aproximadamente 0,240 mg; de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 0,1 mg; de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 0,05 mg; de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,04 mg; de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,07 mg; de aproximadamente 0,04 mg a aproximadamente 0,08 mg; de aproximadamente 0,04 mg a aproximadamente 0,10 mg; de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,15 mg; de aproximadamente 0,10 mg a aproximadamente 0,19 mg; de aproximadamente 0,15 mg a aproximadamente 0,20 mg; de aproximadamente 0,20 mg a aproximadamente 0,25 mg; o de aproximadamente 0,26 mg a aproximadamente 0,30 mg de tiotropio por dosis unitaria de composición o solución farmacéutica.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de tiotropio puede incluir de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 0,030% en peso bromuro de tiotropio, incluyendo los siguientes intervalos intermedios de bromuro de tiotropio: aproximadamente 0,0002% en peso a aproximadamente 0,02% en peso; de aproximadamente 0,0003 % en peso a aproximadamente 0,01% en peso; de aproximadamente 0,0005% en peso a aproximadamente 0,008% en peso; de aproximadamente 0,0002% en peso a aproximadamente 0,001 % en peso; de aproximadamente 0,001 % en peso a aproximadamente 0,005% en peso; de aproximadamente 0,006% en peso a aproximadamente 0,010% en peso; de aproximadamente 0,011% en peso a aproximadamente 0,015% en peso; de aproximadamente 0,016% en peso a aproximadamente 0,020% en peso; de aproximadamente 0,021% en peso a aproximadamente 0,025% en peso; o aproximadamente 0,026% en peso a aproximadamente 0,030% en peso.

Una realización es una solución farmacéutica apropiada para administración con un nebulizador que consiste esencialmente en

- (a) aproximadamente 0,0005% a aproximadamente 0,008% p/p de tiotropio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) 0,01% de EDTA disódico;
- (c) 0,9% en peso de cloruro de sodio; y
- (d) agua,

basado en el 100% de peso total de la solución farmacéutica, en la que el pH de la composición farmacéutica es



de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 2,9 (tal como aproximadamente 2,7). La solución farmacéutica está libre de conservantes de amonio cuaternario. En otra realización preferente, la solución farmacéutica está libre o sustancialmente libre de conservantes.

5 En una realización, la composición o solución farmacéutica proporcionada en la presente tiene una larga vida útil, es decir, es estable durante un almacenamiento a largo plazo. La composición o solución farmacéutica puede contener más de aproximadamente 80%, tal como más de aproximadamente 85%, más de aproximadamente 90%, más de aproximadamente 95% o más de aproximadamente 98% de la cantidad inicial de tiotropio o su sal en la composición o solución farmacéutica después su almacenamiento durante 3 o 6 meses o 1, 2 o 3 años a 25  
10 °C cuando se almacena en un recipiente de LDPE apropiado, un recipiente de polímero de defina cíclica, un recipiente de copolímero de defina cíclica o un recipiente de vidrio. La estabilidad se puede determinar usando cinética de Arrhenius.

15 Otra realización es un recipiente que contiene una composición o solución farmacéutica de la presente invención, en la que el volumen de la composición o solución es de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 5 ml, tal como de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 3 ml o de aproximadamente 1,5 ml a aproximadamente 2,5 ml. En otra realización, el volumen de la solución de tiotropio de la presente invención es de aproximadamente 0,05 ml a aproximadamente 1,0 ml; tal como de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 0,9 ml; de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 0,8 ml; de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 0,7 ml; de  
20 aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 0,6 ml; de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 0,5 ml; de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 0,4 ml; de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 0,3 ml; o de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 0,2 ml.

25 En variantes de la divulgación, la composición farmacéutica de la presente invención comprende aproximadamente 0,002% a aproximadamente 0,01% p/p de tiotropio o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, aproximadamente 0% a aproximadamente 0,01% p/p de EDTA, aproximadamente 0,9% de cloruro de sodio, en la que la composición está libre de conservante y en la que la composición tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0.

30 Otra realización es una solución de tiotropio preempaquetada, estéril, premezclada, premedida para inhalación para el alivio del broncoespasmo en pacientes que sufren de EPOC.

35 Otra realización de la presente invención consiste en proporcionar una solución de tiotropio sustancialmente libre de cloruro de benzalconio para inhalación para tratar broncoespasmo asociado con EPOC. En otra realización, la presente invención comprende uno o más recipientes prellenados. Cada recipiente comprende una dosis unitaria simple de una solución acuosa que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de tiotropio para el tratamiento de EPOC. En otra realización, la presente invención se refiere a una solución para inhalación sustancialmente libre de cloruro de benzalconio estéril, premezclada, premedida que comprende una dosis unitaria simple de una cantidad terapéuticamente eficaz de tiotropio en un recipiente simple.

40 Otra realización de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento para tratar o aliviar el broncoespasmo asociado con EPOC que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una formulación de tiotropio para inhalación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en la presente.

45 Una realización adicional de la presente invención consiste en proporcionar un kit y/o sistema para administrar un broncodilatador para aliviar el broncoespasmo asociado con EPOC. En una realización alternativa, el kit y/o el sistema de la presente invención comprende una solución para inhalación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de tiotropio en una forma de dosis unitaria simple y/o preempaquetada, premedida, premezclada para el tratamiento de EPOC. En otra realización alternativa, el kit y/o el sistema de inhalación  
50 preempaquetada de la presente invención proporciona uno o más viales de dosis unitaria premezclada, premedida que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de tiotropio para el tratamiento de broncoespasmo asociados con EPOC e instrucciones para su uso.

55 Más específicamente, la presente invención proporciona un kit para el tratamiento, la prevención o mejora o uno o más síntomas de enfermedades o trastornos asociados con la broncoconstricción que comprende:

- (i) un nebulizador;
- (ii) una composición nebulizable para el tratamiento, la prevención o mejora o uno o más síntomas de enfermedades o trastornos asociados con broncoconstricción que comprende:

- 60 (a) tiotropio o una sal del mismo; y
- (b) agua.

65 El kit comprende un nebulizador, instrucciones de uso del nebulizador y los viales de dosis unitaria que contiene las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

En otra realización de la presente invención, la osmolaridad de la solución para inhalación puede ser de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 mOsm/kg. En otra realización, la osmolaridad de la solución puede ser de aproximadamente 275 a aproximadamente 325 mOsm/kg. En otra realización, las composiciones de la presente invención pueden comprender aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1,0% en peso de sal iónica.

Los agentes de ajuste de la tonicidad apropiados pueden incluir, pero sin limitación, carbonato de amonio, cloruro de amonio, lactato de amonio, nitrato de amonio, fosfato de amonio, sulfato de amonio, ácido ascórbico, tartrato de bismuto y sodio, ácido bórico, cloruro de calcio, edetato de calcio disódico, gluconato de calcio, lactato de calcio, ácido cítrico, dextrosa, dietanolamina, dimetilsulfóxido, edetato disódico, edetato trisódico monohidrato, fluoresceína sódica, fructosa, galactosa, glicerina, ácido láctico, lactosa, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, manitol, polietilenglicol, acetato de potasio, clorato de potasio, cloruro de potasio, yoduro de potasio, nitrato de potasio, fosfato de potasio, sulfato de potasio, propilenglicol, nitrato de plata, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, bifosfato de sodio, bisulfito de sodio, borato de sodio, bromuro de sodio, cacodilato de sodio, carbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, yoduro de sodio, lactato de sodio, metabisulfito de sodio, nitrato de sodio, nitrito de sodio, fosfato de sodio, propionato de sodio, succinato de sodio, sulfato de sodio, sulfito de sodio, tartrato de sodio, tiosulfato de sodio, sorbitol, sacarosa, ácido tartárico, trietanolamina, urea, uretano, uridina, sulfato de zinc y mezclas de los mismos.

Los agentes de ajuste osmóticos apropiados que se pueden usar incluyen, pero sin limitación, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de zinc, cloruro de calcio y mezclas de los mismos. Otros agentes de ajuste osmóticos también pueden incluir, pero sin limitación, manitol, glicerol, dextrosa y mezclas de los mismos.

Se puede usar cualquier cosolvente que es apropiado para inhalación y capaz de disolver o solubilizar el tiotropio en la mezcla de cosolvente y agua. Los ejemplos de cosolventes apropiados incluyen, por ejemplo, alcoholes, éteres, hidrocarburos y perfluorocarburos. Preferentemente, el cosolvente es un alcohol polar de cadena corta. Con mayor preferencia, el cosolvente es un alcohol alifático que tiene de uno a seis átomos de carbono, tales como etanol o isopropanol. El cosolvente de máxima preferencia es etanol. Los ejemplos de hidrocarburos apropiados incluyen n-butano, isobutano, pentano, neopentano e isopentanos. Los ejemplos de éteres apropiados incluyen éter dimetilico y éter dietílico. Los ejemplos de perfluorocarburos apropiados incluyen perfluoropropano, perfluorobutano, perfluorociclobutano y perfluoropentano.

Cuando se utiliza etanol como el cosolvente, el cosolvente está usualmente presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% en peso, en base al peso total de la formulación. El etanol debería estar presente en una cantidad que disuelva o solubilice por completo el tiotropio en la mezcla de etanol y agua. Preferentemente, el etanol está presente en una cantidad suficiente para mantener por completo el tiotropio en solución a temperaturas de congelamiento, tales como 0° C. En general, cuando se reduce la temperatura, se reduce la solubilidad de ingrediente activo en etanol. Por lo tanto, se prefiere un exceso de etanol respecto de la cantidad requerida para disolver o solubilizar por completo el ingrediente activo a temperatura ambiente. En este sentido, el etanol está presente, preferentemente, en una cantidad de al menos el 10% en peso, con mayor preferencia, al menos el 15% en peso, con mayor preferencia aún, al menos el 20% en peso y con máxima preferencia, al menos el 25% en peso. En base a la descripción proporcionada en la presente, un experto en la técnica reconocerá que menores concentraciones de ingrediente activo requieren usualmente menores concentraciones de cosolvente y viceversa, a fin de formar una solución estable.

Los tensioactivos apropiados que se pueden usar incluyen, pero sin limitación, alcoholes grasos C5-20, ácidos grasos C5-20, ésteres de ácidos grasos C5-20, lecitina, glicéridos, ésteres de propilenglicol, polioxietilenos, polisorbatos, ésteres de sorbitano y/o carbohidratos. Se prefieren ácidos grasos C5-20, diésteres de propilenglicol y/o triglicéridos y/o sorbitanos de los ácidos grasos C5-20, mientras que se prefieren en particular mono-, di- o trioleatos de ácido oleico y sorbitano.

Los antioxidantes apropiados que se pueden usar incluyen, pero sin limitación, ácido ascórbico, por ejemplo, siempre que ya no se haya usado para ajustar el pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas similares o provitaminas que se producen en el cuerpo humano.

La solución para inhalación puede estar contenida en un recipiente de polietileno de baja densidad (LDPE) de dosis unitaria, un recipiente de polipropileno o un recipiente de poliolefina cíclica. Cada recipiente de dosis unitaria puede disponerse en una bolsa de aluminio y cada bolsa de aluminio puede contener 2 o más recipientes de dosis unitarias. Cada bolsa de aluminio que contiene el recipiente de dosis unitaria se puede disponer en un estuche de cartón. La solución para inhalación comprende una dosis unitaria simple de una cantidad terapéuticamente eficaz de tiotropio. Este sistema y/o kit puede proporcionar tales recipientes en forma preempaquetada. Se prefieren recipientes con una tapa TWIST-FLEX™, de modo que tal tapa comprenda un asa de tipo lengüeta fácil de asir para que el recipiente se pueda abrir, por ejemplo, girando la lengüeta a mano. La tapa TWIST-FLEX™ es ventajosa porque permite dispersar fácilmente la solución, evita los derrames y elimina la necesidad de abrir el recipiente o desgarrar cortando o rasgando la parte superior o de modo similar, lo

que de ese modo reduce la contaminación cruzada. Uno o más de los recipientes de dosis unitarias simples semipermeables se pueden preempaquetar en una bolsa de aluminio, de modo tal que la lámina proporcione una barrera de protección contra contaminantes ambientales y luz ya que ayuda a mejorar la vida útil y la estabilidad de la solución de inhalación. Los viales de dispensación pueden incluir, pero sin limitación, cualquier recipiente que comprende vidrio, polietileno de baja densidad, polipropileno, poliolefinas cíclicas o cualquier otro material capaz de evitar que la solución salga del recipiente. El vial se puede cerrar por medios convencionales que incluyen, pero sin limitación, tapa roscada, sellado térmico, tapa de cierre, tapa giratoria, tapón giratorio, tapa que se despegas, y similares.

La solución para inhalación de la presente invención se puede administrar por medio de un nebulizador. Los nebulizadores apropiados incluyen, pero sin limitación, un nebulizador a chorro, un nebulizador ultrasónico, nebulizador de malla vibratoria y un nebulizador accionado por la respiración. Preferentemente, el nebulizador es un nebulizador a chorro conectado con un compresor de aire con un flujo de aire adecuado. El nebulizador se equipa con una boquilla o una máscara facial apropiada. La solución para inhalación se puede administrar por nebulizadores fabricados, diseñados o vendidos por Omron, tales como el Nebulizador Ultrasónico Omron MICRO AIR™. Otros nebulizadores también pueden incluir aquellos fabricados, diseñados o vendidos por Aerogen. Además, las formulaciones descritas en la presente se pueden nebulizar usando inhaladores distintos de los descritos con anterioridad, por ejemplo, inhaladores con corriente de chorro.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran de modo apropiado las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

**Ejemplo 1**

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir los siguientes ingredientes en cantidades proporcionadas en la siguiente tabla:

N.º de Sr.	Ingredientes	Intervalo (% p/p)
1	Bromuro de Tiotropio	0,0005 a 0,1
2	Cloruro de Benzalconio	0 a 0,008
3	EDTA Disódico	0,001 a 0,008
4	Cloruro de Sodio	0 a 0,9
5	HCl 1N	0 a 1,4
6	Agua para inyección	c.s.

**Ejemplo 2**

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir los siguientes ingredientes y cantidades:

N.º de Sr.	Ingredientes	Intervalo (%p/p)
1	Bromuro de Tiotropio	0,0005 a 0,1
2	Ácido cítrico	0 a 0,008
3	Citrato de sodio	0,001 a 0,008
4	Cloruro de Sodio	0 a 0,9
5	HCl 1N	0 a 1,4
6	Agua para inyección	c.s.

Las composiciones farmacéuticas del Ejemplo 1 y Ejemplo 2 se pueden esterilizar por filtración (a través de un filtro de 0,2 micrómetros) y se llenan en un recipiente apropiado. Las composiciones en solución se pueden insertar en un nebulizador apropiado y el paciente respira en el nebulizador para suministrar la dosis a los pulmones.

**Ejemplo 3**

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir lo siguiente:

N.º de Sr.	Ingredientes	10mcg/2ml	20mcg/2ml	40mcg/2ml	80mcg/2ml
		Cantidad (%p/p)			
5	1 Bromuro de tiotropio anhidro eq. a tiotropio	0,0005	0,001	0,002	0,004
	2 Cloruro de sodio	0,9			
	3 Edetato disódico	0,001			
	4 Ácido clorhídrico como solución de HCl 1N	c.s. a pH 2,7			
10	5 Agua para inyección	c.s.			

**Proceso de fabricación:**

- 15 1. Recolectar el 95% de la cantidad de agua para inyección por lote en el recipiente de fabricación. Enfriar el agua para inyección hasta 15-25 °C.
2. Añadir y disolver una cantidad por lote de cloruro de sodio bajo agitación. Controlar la claridad de la solución.
- 20 3. Añadir y disolver una cantidad por lote de edetato disódico bajo agitación. Controlar la claridad de la solución.
4. Controlar el pH y ajustar el pH a 2,7 usando una solución de HCl 1N.
- 25 5. Añadir y disolver una cantidad por lote de bromuro de tiotropio anhidro bajo agitación. Controlar la claridad de la solución.
6. Completar el volumen a granel.
- 30 7. Filtrar a granel a través de un filtro de PVDF de 0,22 µm.
8. Llenar en recipientes apropiados.

**Ejemplo 4**

35 El siguiente ejemplo ilustra el efecto de diferentes concentraciones de EDTA sobre la estabilidad de la composición.

#	Ingredientes	4A		4B		4C	
		mcg/2ml	%p/p	mcg/2ml	%p/p	mcg/2ml	%p/p
40	1 Bromuro de tiotropio anhidro eq. a tiotropio	80	0,004	80	0,004	80	0,004
	2 EDTA Disódico	--	--	20	0,001	200	0,01
45	3 Cloruro de Sodio	18000	0,9	18000	0,9	18000	0,9
	5 HCl 1N solution	c.s. a pH 2,7					
	6 Agua para inyección	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
50	pH de la solución	2,69		2,71		2,7	

Datos de estabilidad				
Sustancias relacionadas				
Impureza A (ácido 2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-ilacético)				
#	4A	4B	4C	
55	Inicial	0,02	ND	0,01
	1M 2-8°C	0,01	0,03	0,02
60	1M_25°C/60% de HR	0,05	0,06	0,05
	1M_40°C/75% de HR	0,17	0,16	0,2
Impurezas totales				
65	Inicial	0,07	ND	0,06

## ES 2 826 562 T3

1M 2-8°C	0,08	0,00	0,12
1M_25°C/60% de HR	0,13	0,09	0,16
1M_40°C/75% de HR	0,26	0,17	0,39
<b>% del Ensayo</b>			
Inicial	101,5	101,1	103,1
1M 2-8°C	101,1	99,7	102,6
1M_25°C/60% de HR	101,1	100,2	102,4
1M_40°C/75% de HR	100,8	100,6	102,1

### Proceso de fabricación:

1. Se recolectó 90% de cantidad por lote de agua para inyección en un recipiente.
2. Se añadió cantidad por lote de cloruro de sodio y se disolvió bajo agitación.
3. Se añadió cantidad por lote de edetato disódico y se disolvió bajo agitación.
4. Se controló el pH y se ajustó a pH 2,7 usando una solución de HCl 1N.
5. Se añadió cantidad por lote de bromuro de tiotropio y se disolvió bajo agitación.
6. Se completó el volumen a granel.

### Ejemplo 5

El siguiente ejemplo ilustra las composiciones con diferentes agentes de ajuste del pH tales como tampón de citrato y HCl 1N.

N.º de Sr.	Ingredientes	5A		5B	
		mcg/2ml	%p/p	mcg/2ml	%p/p
1	Bromuro de tiotropio anhidro eq. a tiotropio	80	0,004	80	0,004
2	EDTA Disódico	20	0,001	20	0,001
3	Cloruro de Sodio	18000	0,9	18000	0,9
4	Monohidrato de ácido cítrico	8000	0,40	--	--
5	Dihidrato de citrato de sodio	1200	0,06	--	--
6	HCl 1N	--		c.s. a pH 2,7	
7	Agua para inyección	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
pH de la solución		2,65		2,71	

Datos de estabilidad		
Sustancias relacionadas (Impureza A (ácido 2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-ilacético))		
#	5A	5B
Inicial	0,02	ND
1M 2-8°C	0,03	0,03
1M_25°C/60% de HR	0,06	0,06
1M_40°C/75% de HR	0,18	0,16
Impurezas totales		
Inicial	0,07	ND
1M 2-8°C	0,16	0
1M_25°C/60% de HR	0,26	0,09
1M_40°C/75% de HR	0,38	0,17
% del Ensayo		

Inicial	104,9	101,1
1M 2-8°C	104,2	99,7
1M_25°C/60% de HR	104,4	100,2
1M_40°C/75% de HR	103,5	100,6

**Proceso de fabricación (5A)**

1. Se recolectó 90% de cantidad por lote de agua para inyección en un recipiente.
2. Se añadió cantidad por lote de cloruro de sodio y se disolvió bajo agitación.
3. Se añadió cantidad por lote de edetato disódico y se disolvió bajo agitación.
4. Se añadió cantidad por lote de monohidrato de ácido cítrico y se disolvió bajo agitación.
5. Se añadió cantidad por lote de dihidrato de citrato de sodio y se disolvió bajo agitación.
6. Se añadió cantidad por lote de bromuro de tiotropio y se disolvió bajo agitación.
7. Se completó el volumen a granel.

**Proceso de fabricación (5B)**

**1. Se recolectó 90% de cantidad por lote de agua para inyección en un recipiente.**

2. Se añadió cantidad por lote de cloruro de sodio y se disolvió bajo agitación.
3. Se añadió cantidad por lote de edetato disódico y se disolvió bajo agitación.
4. Se controló el pH y se ajustó a pH 2,7 usando una solución de HCl 1N.
5. Se añadió cantidad por lote de bromuro de tiotropio y se disolvió bajo agitación.
6. Se completó el volumen a granel.

**Ejemplo 6**

El siguiente ejemplo ilustra las composiciones a diferentes intervalos de pH.

N.º de Sr.	Ingredientes	6A	6B	6C	6D	% p/p
		mcg/ 2ml	mcg/ 2ml	mcg/ 2ml	mcg/ 2ml	
1	Bromuro de tiotropio anhidro eq. a tiotropio	80	80	80	80	0,004
2	EDTA Disódico	20	20	20	20	0,001
3	Cloruro de Sodio	18000	18000	18000	18000	0,9
5	HCl 1N	c.s. a pH 2,7	c.s. a pH 2,9	c.s. a pH 2,4	c.s. a pH 2,2	--
6	Agua para inyección	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.

Datos de estabilidad				
Sustancias relacionadas				
Impureza A (ácido 2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-ilacético)				
#	6A	6B	6C	6D
Inicial	0,03	0,03	0,02	0,03
1M 2-8°C	0,04	0,05	0,05	0,06
1M_25°C/60% de HR	0,07	0,09	0,09	0,12
1M_40°C/75% de HR	0,21	0,27	0,19	0,23

Impurezas totales				
Inicial	0,19	0,19	0,19	0,18
1M 2-8°C	0,18	0,20	0,21	0,18
1M_25°C/60% de HR	0,20	0,13	0,23	0,26
1M_40°C/75% de HR	0,33	0,41	0,33	0,35
% del Ensayo				
Inicial	97,9	102,5	103,1	102,8
1M 2-8°C	95,6	102,30	102,2	102,2
1M_25°C/60% de HR	95,6	102,3	101,6	101,9
1M_40°C/75% de HR	95,0	101,4	100,8	101,2

**Proceso de fabricación:**

1. Se recolectó 90% de cantidad por lote de agua para inyección en un recipiente.
2. Se añadió cantidad por lote de cloruro de sodio y se disolvió bajo agitación.
3. Se añadió cantidad por lote de edetato disódico y se disolvió bajo agitación.
4. Se controló el pH y se ajustó según se desee usando una solución de HCl 1N.
5. Se añadió cantidad por lote de bromuro de tiotropio y se disolvió bajo agitación.
6. Se completó el volumen a granel.

**Ejemplo 7**

El siguiente ejemplo ilustra composiciones con diferentes volúmenes de llenado por forma de dosis unitaria.

N.º de Sr.	Ingredientes	7A		7B		7C	
		80mcg/1ml	%p/p	80mcg/2ml	%p/p	80mcg/3ml	%p/p
1	Bromuro de tiotropio anhidro eq. a tiotropio	80	0,008	80	0,004	80	0,0026
2	EDTA Disódico	20	0,002	20	0,001	20	0,0006
3	Cloruro de Sodio	9000	0,9	18000	0,9	27000	0,9
4	HCl 1N	c.s. a pH 2,7					
5	Agua para inyección	c.s. 1 ml		c.s. 2 ml		c.s. 3 ml	
<b>pH de la solución</b>		2,69		2,71		2,68	

Sustancias relacionadas			
Impureza A (ácido 2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-ilacético)			
#	7A	7B	7C
Inicial	ND	ND	ND
1M 2-8°C	0,01	ND	ND
1M_25°C/60% de HR	0,04	0,09	0,04
1M_40°C/75% de HR	0,15	0,17	0,15
Impurezas totales			
Inicial	0,09	0	0
1M 2-8°C	0,11	0,16	0
1M_25°C/60% de HR	0,17	0,19	0,04
1M_40°C/75% de HR	0,29	0,28	0,15

% del Ensayo			
Inicial	103,2	102,9	104,1
1M 2-8°C	102,9	102,7	103,4
1M_25°C/60% de HR	101,8	101,8	102,1
1M_40°C/75% de HR	100,9	102,1	101,4

5

10 **Proceso de fabricación:**

1. Se recolectó 90% de cantidad por lote de agua para inyección en un recipiente.
2. Se añadió cantidad por lote de cloruro de sodio y se disolvió bajo agitación.
3. Se añadió cantidad por lote de edetato disódico y se disolvió bajo agitación.
4. Se controló el pH y se ajustó a pH 2,7 usando una solución de HCl 1N.
5. Se añadió cantidad por lote de bromuro de tiotropio y se disolvió bajo agitación.
6. Se completó el volumen a granel.

15

20

25

A pesar de que la invención en la presente se describió con referencia a realizaciones particulares, se ha de entender que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y la aplicación de la presente invención.

30

35

40

45

50

55

60

65



## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un recipiente que comprende una composición farmacéutica, siendo una solución y siendo adecuada para su administración con un nebulizador que comprende
- (i) 0,0005% a 0,008% p/p de tiotropio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (ii) agua;
- 10 (iii) un agente complejante, siendo el agente complejante EDTA disódico y presente en una concentración de 0,01% en peso; y
- (iv) 0,9% en peso de cloruro de sodio,
- en el que el pH de la composición varía de 2,2 a 2,9, y dicha composición está libre de conservantes de amonio cuaternario.
- 15 2. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el pH de la composición varía de 2,7 a 2,9.
3. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el recipiente es un recipiente de polietileno de baja densidad.
- 20 4. Un recipiente de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en el que la composición comprende más del 95% de la cantidad inicial de tiotropio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo después de haber sido almacenada durante 3 meses a 25 °C en el recipiente.
5. Un recipiente de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en el que la composición es una solución.
- 25 6. Una solución farmacéutica adecuada para su administración con un nebulizador que consiste esencialmente en
- (i) 0,0005% a 0,008% p/p de tiotropio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 30 (ii) un agente complejante, siendo el agente complejante EDTA disódico;
- (iii) 0,9% de cloruro de sodio; y
- (iv) agua,
- en la que el pH de la solución farmacéutica varía de 2,2 a 2,9, dicha solución farmacéutica está libre de conservantes de amonio cuaternario y la concentración del agente complejante está presente en una
- 35 concentración de 0,01% en peso.
7. Una solución farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el pH de la composición o solución varía de 2,7 a 2,9.
- 40 8. Un recipiente de acuerdo con la reivindicación 5 o una solución farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en los que el tiotropio está presente en la composición en una cantidad de 0,001 mg a 0,3 mg.
- 45 9. Un recipiente o solución farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 a 8, en los que el pH de la composición o solución es de 2,7.
10. Un recipiente o una solución farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-9, en los que la osmolaridad de la composición se encuentra entre aproximadamente 275 mOsm/kg y aproximadamente
- 50 325 mOsm/kg.
11. Un recipiente o una solución farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en los que la composición no requiere ninguna mezcla o dilución antes de la administración.
- 55 12. Un recipiente o solución farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-11 para su uso en el alivio del broncoespasmo asociado con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
13. Un recipiente o solución farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en los que la composición se administra en forma nebulizada.
- 60 14. Un proceso de preparación de un recipiente o solución farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que el proceso comprende las etapas de:
- (a) disolver tiotropio o su sal en agua;
- 65 (b) adición de un agente complejante y cloruro de sodio a la solución de la etapa (a);

- (c) ajustar el pH de la solución de 2,7 a 2,9;
- (d) filtrar la solución (por ejemplo, con un filtro de 0,2 micrómetros); y
- (e) llenar un recipiente adecuado con la solución.

- 5     **15.** Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la etapa (b) comprende la adición de cloruro de sodio y EDTA disódico como agente complejante en la solución acuosa de bromuro de tiotropio.
- 10     **16.** Un kit que comprende un nebulizador, instrucciones de uso para el nebulizador y un vial de dosis unitaria, en el que el vial de dosis unitaria es un recipiente o comprende una solución farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15; opcionalmente, en el que el nebulizador se selecciona entre un nebulizador a chorro, un nebulizador ultrasónico, un nebulizador de malla vibratoria y un nebulizador accionado por la respiración.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65