

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

COMPOSICIÓN COMBINADA DE BROMURO DE GLICOPIRRONIO Y FORMOTEROL EN SOLUCIÓN ESTABLE PRESURIZADA PARA AEROSOL

2 Datos del Solicitante

Nombre:	CHIESI FARMACEUTICI S.P.A	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:	Via Palermo, 26/A, I-43100.	Domicilio/País de constitución:	ITALIA - EMILIA-ROMAGNA - PARMA

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE

Número: 516861773218-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1. CHIESI FARMACEUTICI S.P.A	EE	516861773218

4 Datos del Inventor

Nombre:	Sauro BONELLI	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:	c/o CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Via Palermo, 26/A, I-43100.	Domicilio/País de constitución:	ITALIA - EMILIA-ROMAGNA - PARMA
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica Número: -			
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	BONELLI Sauro	ITALIA	
2.	COPELLI Diego	ITALIA	
3.	DAGLI ALBERI Massimiliano	ITALIA	
4.	USBERTI Francesca	ITALIA	
5.	ZAMBELLI Enrico	ITALIA	
6	Datos Inventor(es)		
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad
1.	ITALIA	EMILIA-ROMAGNA	PARMA
		c/o CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Via Palermo, 26/A, I-43100.	
2.	ITALIA	EMILIA-ROMAGNA	PARMA
		c/o CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Via Palermo, 26/A, I-43100.	

3.	ITALIA	EMILIA-ROMAGNA	PARMA	c/o CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Via Palermo, 26/A, I-43100.
4.	ITALIA	EMILIA-ROMAGNA	PARMA	c/o CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Via Palermo, 26/A, I-43100.
5.	ITALIA	EMILIA-ROMAGNA	PARMA	c/o CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Via Palermo, 26/A, I-43100.

7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:		CARRERA 11 NO. 86-53, PISO 6	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 820349-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/EP2014/079259	Fecha Solicitud:	23/12/2014
Número Publicacion:		WO 2015/101576	Fecha Publicacion:	09/07/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	Codigo del país EP	(31) No. Solicitud 13199784.3	(32) Fecha 30/12/2013

10	Reivindicaciones		
Número reivindicaciones:		19	Pago Reivindicaciones: Si
11	Reducción de tasas.		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
12	Documentos Anexos		
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☐ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☐ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos			

COMPOSICIÓN COMBINADA DE BROMURO DE GLICOPIRRONIO Y FORMOTEROL EN SOLUCIÓN ESTABLE PRESURIZADA PARA AEROSOL

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición en solución para aerosol para utilizar con un inhalador presurizado de dosis medida (pMDI, por las iniciales en inglés de *pressurised Metered Dose Inhaler*), que comprende bromuro de glicopirronio y formoterol, o una sal del mismo o un solvato de dicha sal, opcionalmente en combinación con un corticoesteroide para inhalación (ICS, por las iniciales en inglés de *Inhalation CorticoSteroid*), estabilizado por una cantidad seleccionada de un ácido mineral, donde dicha composición está contenida en una lata de metal recubierta internamente por una resina que comprende un copolímero de etileno-propileno fluorado (FEP, por las iniciales en inglés de *Fluorinated Ethylene Propylene*).

Más particularmente, la invención provee las anteriores composiciones de pMDI que, cuando se almacenan en las latas recubiertas mencionadas anteriormente durante un período de tiempo prolongado en condiciones severas de temperatura y humedad relativa (RH, por las iniciales en inglés de *Relative Humidity*), mostraron una cantidad de productos de degradación, en particular de N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida, bien por debajo del límite de cuantificación (es decir menor al 0,10% peso en peso con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento).

La invención se refiere además al uso de dichas composiciones en solución estables para aerosol en la prevención y terapia de enfermedades de las vías respiratorias, en particular de trastornos respiratorios obstructivos tales como asma y EPOC.

Antecedentes de la invención

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

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

WO 01/76575 divulga una formulación de liberación controlada para la administración pulmonar de glicopirrolato. La formulación es para utilizar en el tratamiento de enfermedades respiratorias, en particular de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). La solicitud de patente se enfoca, esencialmente, en formulaciones en polvo seco apropiadas para administración por medio de un inhalador de polvo seco (DPI, por las iniciales en inglés de *Dry Powder Inhaler*).

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

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

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

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

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

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

La monografía "*Martindale. The complete drug reference*", enero de 2002, sobre el bromuro de glicopirronio (página 467) muestra que en las investigaciones

sobre compatibilidad de dicha sustancia con soluciones acuosas para infusión para inyecciones y aditivos, la estabilidad del bromuro de glicopirronio es discutible a un pH mayor de 6, debido a la hidrólisis del éster.

US 2002/025299 divulga formulaciones en solución presurizadas para aerosol de diferentes ingredientes activos entre los cuales figura el formoterol o sus combinaciones con dipropionato de beclometasona, acidificada adicionalmente con HCl y que se almacena en determinado tipo de latas tales como latas de acero inoxidable o aluminio anodizado, o aún forradas con un recubrimiento orgánico inerte.

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

US 2006/0257324 divulga la administración de una combinación de dos o más drogas disueltas en un sistema de propelente que consiste en un HFA y cosolvente, sustancialmente con la misma distribución de tamaños de partícula y de esa manera permitiendo su co-deposición en el mismo tracto de la región pulmonar. Dichas formulaciones comprenden un beta-2 agonista (se dan como ejemplos formoterol o carmoterol) y un corticoesteroide (se da como ejemplo el dipropionato de beclometasona), o un agente anticolinérgico tal como ipratropio, oxitropio, tiotropio o bromuro de glicopirronio, donde dichos últimos solo se citan genéricamente en la descripción.

El formoterol es un medicamento agonista beta-2 adrenérgico capaz de relajar los músculos lisos en los bronquios y de abrir las vías respiratorias para reducir condiciones de sibilación. El mismo se utiliza comúnmente en la gestión del asma y otras condiciones respiratorias.

Recientemente, se ha hecho disponible una terapia de combinación eficaz que comprende fumarato de formoterol y dipropionato de beclometasona (BDP, por las iniciales en inglés de *Beclometasone DiPropionate*) con la marca comercial Foster®. Dicho producto se ha diseñado para suministrarlo a los pulmones a través de una variedad de medios en forma de aerosol que también incluyen inhaladores

presurizados de dosis medida (pMDI).

Al respecto, se sabe que las soluciones en aerosol de fumarato de formoterol son relativamente inestables y tienen una vida de estante corta cuando se almacenan en condiciones menos que óptimas. Para obviar esta desventaja, se ha desarrollado correctamente una composición denominada Foster® incorporando una cantidad apropiada de ácido inorgánico para estabilizar el componente de formoterol en un determinado rango de pH aparente, por ejemplo según se describe en EP 1157689.

En WO 2011/076843 el solicitante además ha divulgado formulaciones de pMDI en solución para aerosol que comprende bromuro de glicopirronio en combinación con formoterol o las sales del mismo, que opcionalmente incluyen un corticoesteroide para inhalación tal como BDP, donde se agrega una cantidad apropiada de un ácido mineral, en particular HCl 1M dentro del rango entre 0,1-0,3 µg/µl, de manera tal de estabilizar correctamente ambos componentes, es decir al formoterol y el bromuro de glicopirronio. Además, las anteriores composiciones permitieron mantener en niveles bajos la cantidad de un producto de degradación, que allí se denomina DP3.

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

Por lo tanto, como se divulga en WO 2011/076843, por lo tanto, puede ser necesario un paso adicional que comprende la eliminación de oxígeno del espacio de cabeza de la lata de aerosol, por ejemplo incorporando un paso de purga de oxígeno por crimpado al vacío durante el proceso de llenado de la lata de aerosol, de manera de reducir el contenido de DP3.

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

En lo que se refiere a la formación del producto de degradación, cuando este se cuantifica significativamente sobre el umbral de identificación/calificación ($\geq 1,0\%$

peso en peso con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 μg /accionamiento [como se define en el lineamiento Q3B(R2) de ICH]) puede representar un problema potencial para dichas formulaciones de combinación de pMDI, puede ser particularmente ventajoso disponer de medios para reducir el contenido de DP3 para llevarlo por debajo de un umbral aceptable, diferentes de aquellos conocidos, que incluyen la eliminación de oxígeno y requieren un paso de purga dedicado en el llenado de la lata de aerosol durante la fabricación.

Por lo tanto sería deseable proveer un producto de combinación para aerosol clínicamente útil que combina los beneficios terapéuticos del formoterol o las sales del mismo o un solvato de dicha sal y bromuro de glicopirronio, opcionalmente en conjunto con ingredientes activos adicionales tales como los corticoesteroides para inhalación, en particular dipropionato de beclometasona, de manera tal de suministrar correctamente cada componente farmacéuticamente activo individual a los pulmones en dosis eficaces y consistentes durante un tiempo de vida útil prolongado del producto, y idealmente sin necesidad de condiciones de temperatura o humedad de almacenamiento particulares, que de otra manera podrían ser necesarias para conservar bajos los niveles de productos de degradación tales como DP3.

Ahora, los inventores han descubierto inesperadamente que una vez que las anteriores formulaciones de combinación se almacenan apropiadamente en latas de aluminio que están recubiertas por dentro por una resina que comprende un copolímero de etileno-propileno fluorado (FEP), y que además están equipadas con válvulas estándar, permiten minimizar las cantidades de productos de degradación durante su vida de estante, en particular de DP3 aún por debajo del umbral de detección determinadas después del almacenamiento en condiciones severas de temperatura y humedad.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

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

(a) bromuro de glicopirronio con una dosificación dentro del rango entre 5 y 26 μg por accionamiento;

(b) formoterol, o una sal del mismo o un solvato de dicha sal, con una dosificación dentro del rango entre 1 y 25 μg por accionamiento;

(c) un propelente que consiste en un HFA,

(d) un co-solvente;

(e) una cantidad útil como estabilizante de un ácido mineral,

donde dicha composición está contenida en una lata de aerosol recubierta internamente por una resina que comprende un copolímero de etileno-propileno fluorado (FEP).

De acuerdo con la presente invención, la cantidad del producto de degradación N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida, que de aquí en adelante se denominará de manera abreviada DP3, es menor al 0,10% peso en peso con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 μg /accionamiento, que es el límite de cuantificación, ya sea cuando se almacenan en condiciones de envejecimiento acelerado a 25°C y 60% de humedad relativa (RH) durante por lo menos 6 meses, o cuando se almacenan durante 1 mes en condiciones de envejecimiento acelerado a 40°C y 75% de humedad relativa (RH).

Opcionalmente, la composición además comprende un corticoesteroide para inhalación que se selecciona entre el grupo que consiste en dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, budesonida, flunisolida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, ciclesonida, triamcinolona, triamcinolona acetona, metilprednisolona y prednisona.

En otro aspecto, la invención provee una lata de aerosol recubierta internamente por una resina que comprende un copolímero de etileno-propileno fluorado (FEP) para utilizar con una composición farmacéutica en solución para aerosol para utilizar en un inhalador presurizado de dosis medida que comprende:

(a) bromuro de glicopirronio con una dosificación dentro del rango entre 5 y 26 μg por accionamiento;

(b) formoterol, o una sal del mismo o un solvato de dicha sal con una dosificación dentro del rango entre 1 y 25 μg por accionamiento;

(c) un propelente que consiste en un HFA,

(d) un co-solvente;

- (e) una cantidad útil como estabilizante de un ácido mineral, y, opcionalmente,
- (f) un corticoesteroide para inhalación.

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

- (a) bromuro de glicopirronio con una dosificación dentro del rango entre 5 y 26 μg por accionamiento;
- (b) formoterol, o una sal o un solvato de dicha sal del mismo con una dosificación dentro del rango entre 1 y 25 μg por accionamiento;
- (c) un propelente que consiste en un HFA,
- (d) un co-solvente;
- (e) una cantidad útil como estabilizante de un ácido mineral, y, opcionalmente,
- (f) un corticoesteroide para inhalación

donde dicho método comprende envasar la anterior composición en una lata de aerosol recubierta internamente por una resina que comprende un copolímero de etileno-propileno fluorado (FEP).

En aún otro aspecto, la invención provee el uso de una lata de aerosol recubierta internamente por una resina que comprende un copolímero de etileno-propileno fluorado (FEP), como recipiente para una composición farmacéutica en solución para aerosol para utilizar en un inhalador presurizado de dosis medida que comprende:

- (a) bromuro de glicopirronio con una dosificación dentro del rango entre 5 y 26 μg por accionamiento;
- (b) formoterol, o una sal del mismo o un solvato de dicha sal con una dosificación dentro del rango entre 1 y 25 μg por accionamiento;
- (c) un propelente que consiste en un HFA,
- (d) un co-solvente;
- (e) una cantidad útil como estabilizante de un ácido mineral, y, opcionalmente,
- (f) un corticoesteroide para inhalación.

En un aspecto adicional, la invención provee el uso de una composición para

aerosol según se describió anteriormente para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno respiratorio obstructivo, incluyendo asma y EPOC.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERIDAS

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

- (a) bromuro de glicopirronio con una dosificación dentro del rango entre 5 y 26 μg por accionamiento;
- (b) formoterol, o una sal del mismo o un solvato de dicha sal con una dosificación dentro del rango entre 1 y 25 μg por accionamiento;
- (c) un propelente que consiste en un HFA,
- (d) un co-solvente;
- (e) una cantidad útil como estabilizante de un ácido mineral, y, opcionalmente,
- (f) un corticoesteroide para inhalación

usando una lata de metal específica recubierta internamente que comprende un copolímero de etileno-propileno fluorado (FEP) se conserva un nivel del producto de degradación N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida menor al 0,10% peso en peso, que es el límite de cuantificación (con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 μg /accionamiento), que se forma por interacción entre el formoterol y el bromuro de glicopirronio, cuando la composición se almacena en condiciones de envejecimiento acelerado a 25°C y 60% de humedad relativa (RH) durante por lo menos 6 meses, independientemente del tipo de válvula dosificadora que se utilice.

La composición en solución para aerosol presurizada de la presente combinación que se fabrica con esta lata específica, después de un almacenamiento de 6 meses a 25°C y 60% RH, además del nivel del producto de degradación DP3 menor al límite de cuantificación del 0,10% peso en peso (con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 μg /accionamiento) mostró un nivel total de productos de degradación del formoterol dentro de límites aceptables menores al 10% peso en peso (con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 μg /accionamiento), preferiblemente menor al 3% peso en peso y aún más

preferiblemente menor al 2% peso en peso y la conservación de un nivel residual de fumarato de formoterol, el componente más inestable de la composición, mayor al 90% peso en peso, preferiblemente mayor al 92% y aún más preferiblemente mayor al 95% peso en peso con respecto a su contenido inicial.

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

Otras clases de latas, recubiertas internamente con diferentes polímeros o tecnologías de pasivación, que se pueden obtener comercialmente no fueron capaces de mantener bajo control la formación de dicho producto de degradación específico y el perfil de estabilidad química relevante de los componentes de dicha combinación.

El bromuro de glicopirronio, que químicamente se define como bromuro de 3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, tiene dos centros quirales que corresponden a cuatro potenciales estereoisómeros diferentes con configuraciones (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- y (3S,2'S)-. El bromuro de glicopirronio en la forma de cualquiera de dichos enantiómeros o diaestereómeros puros o cualquier combinación de los mismos se puede utilizar para llevar a la práctica la presente invención. En una forma de realización de la invención, se prefiere la mezcla racémica de bromuro de (3S,2'R), (3R,2'S) 3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, que se define como la mezcla treó, que también se conoce como glicopirrolato. El bromuro de glicopirronio está presente en la formulación en una cantidad dentro del rango entre 0,005 y 0,14% (peso en peso), preferiblemente entre 0,008 y 0,090% (peso en peso), más preferiblemente entre 0,01 y 0,045% (peso en peso), donde % (peso en peso) significa la cantidad en peso del componente, expresado como porcentaje con respecto al peso total de la composición.

El glicopirrolato se encuentra disponible comercialmente, y puede ser sintetizado de acuerdo al proceso descrito en US 2.956.062 o en Franko BV y Lunsford CD, J Med Pharm Chem 2(5), 523-540, 1960.

El formoterol, que normalmente se utiliza en terapia como la mezcla racémica (R,R), (S,S) se define químicamente como $(\pm), (R^*, R^*)$ -N-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida, puede encontrarse en la forma de la base libre, o como una sal o un solvato de las mismas. Preferiblemente el

formoterol se provee en la forma de su sal fumarato y más preferiblemente la forma solvato de la sal de formoterol es el fumarato de formoterol como dihidrato. El fumarato de formoterol se puede emplear, por ejemplo, en la formulación en una cantidad de 0,002-0,08% peso en peso, preferiblemente 0,005-0,02% peso en peso.

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

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

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

Ventajosamente el co-solvente alcohol se selecciona entre el grupo de alcoholes (C_1 - C_4) alquílicos de cadena poco ramificada o lineal tales como alcohol etanol e isopropílico. Preferentemente el cosolvente es etanol.

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

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

El componente propelente de la composición puede ser cualquier propelente que se licua bajo presión y es preferiblemente un hidrofluoroalcano (HFA) o una

mezcla de diferentes HFAs, más preferiblemente se selecciona entre el grupo que consiste en HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano), y mezclas de los mismos. El HFA preferido es HFA 134a. Los HFAs pueden estar presentes en la composición en una cantidad dentro del rango entre 70 y 95% (peso en peso), preferiblemente entre 85 y 90% (peso en peso).

La proporción entre propelente y co-solvente en la composición se encuentra dentro del rango entre 70:30 y 95:5 (peso en peso).

La cantidad útil como estabilizante de un ácido mineral, suficiente para estabilizar el bromuro de glicopirronio y formoterol, es una cantidad de ácido equivalente a ácido clorhídrico (HCl) 1M dentro del rango entre 0,1 y 0,3 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ de formulación, preferiblemente entre 0,15 y 0,28 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, más preferiblemente entre 0,18 y 0,26 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, aún más preferiblemente entre 0,200 y 0,240 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, aún más preferiblemente entre 0,200 y 0,227 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ y en particular entre 0,213 y 0,222 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ de formulación.

En la composición de la invención, el HCl 1M se puede sustituir por HCl de una molaridad diferente o por otros ácidos inorgánicos alternativos (ácidos minerales). Por ejemplo, si se usa un ácido y/o una concentración diferente al HCl 1M, su cantidad debe guardar proporción con respecto a la concentración, de acuerdo con pasos de cálculo conocidos por las personas con experiencia.

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

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

El componente de baja volatilidad, cuando está presente, tiene una presión de vapor a 25°C menor de 0,1 kPa, preferentemente menor de 0,05 kPa.

Los ejemplos de componentes de baja volatilidad son ésteres tales como miristato de isopropilo, miristato de ascorbilo, ésteres de tocoferol; glicoles tales como propilenglicol, polietilenglicol, glicerol; y agentes tensioactivos tales como ácidos carboxílicos orgánicos saturados (por ejemplo ácido láurico, mirístico, esteárico) o ácidos carboxílicos insaturados (por ejemplo ácido oleico o ascórbico).

La cantidad de componente de baja volatilidad puede variar entre 0,1 y 10% de peso en peso, preferentemente entre 0,5 y 5% (peso en peso), más preferentemente entre 1 y 2% (peso en peso).

En otra forma de realización opcionalmente se puede agregar una cantidad de agua comprendida entre 0,005 y 0,3% (peso en peso) a las composiciones para afectar favorablemente la solubilidad del ingrediente activo sin aumentar el MMAD de las gotas de aerosol con el accionamiento.

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención además pueden comprender uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales para un uso separado, en secuencia o simultáneo. Los uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales de la composición incluyen a todos los ingredientes activos conocidos en el arte que se usan para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades respiratorias y sus síntomas. Algunos ejemplos de uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales se pueden seleccionar entre las siguientes clases:

beta-2 agonistas, que se pueden seleccionar entre el grupo de: salbutamol, fenoterol, carmoterol (TA-2005; CHF 4226), indacaterol, milveterol, vilanterol (GSK 642444), olodaterol, abediterol, terbutalina, salmeterol, bitolterol, metaproterenol y una sal de los mismos, opcionalmente en forma de un único estereoisómero o de una mezcla de los mismos;

corticoesteroides para inhalación, que se pueden seleccionar entre el grupo de: dipropionato de beclometasona, budesonida o su epímero 22R-, ciclesonida, flunisolida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, furoato de mometasona,

butixocort, triamcinolona acetonida, triamcinolona, metilprednisolona, prednisona, loteprednol y rofleponida;

drogas antimuscarínicas que se pueden seleccionar entre metescopolamina, ipratropio, oxitropio, trospium, tiotropio, aclidinio y umeclidinio como sal bromuro o una sal con cualquier otro contraíón farmacéuticamente aceptable;

inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4) que se pueden seleccionar entre CHF 6001, cilomilast, roflumilast, tetomilast, oglemilast y una sal de los mismos.

En una forma de realización preferida, la composición de la invención comprende un corticoesteroide para inhalación que se puede seleccionar entre: dipropionato de beclometasona (BDP), budesonida, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona y furoato de mometasona además de los componentes fumarato de formoterol y bromuro de glicopirronio. En dicha forma de realización el corticoesteroide para inhalación más preferido se selecciona entre BDP y budesonida. El BDP o budesonida están presentes en una cantidad de 0,02-0,8% peso en peso, más preferiblemente 0,042-0,43% peso en peso. El corticoesteroide para inhalación más preferido es el BDP.

Las composiciones de la invención pueden ser inhaladas desde cualquier dispositivo MDI presurizado adecuado conocido. Las dosis deseadas de los componentes farmacéuticamente activos individuales de la formulación son dependientes de la identidad del componente y del tipo y severidad de la condición de la enfermedad, pero preferentemente son tales que una cantidad terapéutica del ingrediente activo se administra en uno o dos accionamientos. En términos generales, las dosis de ingrediente activo se encuentran en el rango de aproximadamente entre 0,5 y 1000 μg por accionamiento, por ejemplo aproximadamente entre 1 y 300 μg /accionamiento, y a veces aproximadamente entre 5 y 50 μg /accionamiento. La persona con experiencia en el campo está familiarizada con la forma de determinar la dosificación apropiada para cada ingrediente farmacéuticamente activo individual.

Con referencia al fumarato de formoterol en su forma de dihidrato, la dosificación preferida se encuentra dentro del rango entre 1 y 24 μg por accionamiento, más preferiblemente dentro del rango entre 6 y 12 μg por accionamiento. En una forma de realización específica, la dosis de fumarato de

formoterol como dihidrato es de 6 o 12 µg por accionamiento.

Con referencia al bromuro de glicopirronio, la dosificación preferida se encuentra dentro del rango entre 5 y 26 µg por accionamiento, más preferiblemente dentro del rango entre 6 y 25 µg por accionamiento. En una forma de realización específica, la dosis de bromuro de glicopirronio es de 6, 12,5 o 25 µg por accionamiento.

Con referencia al componente opcional, cuando se lo selecciona entre los corticoesteroides para inhalación, la dosificación preferida se encuentra dentro del rango entre 20 y 1000 µg por accionamiento, preferiblemente dentro del rango entre 50 y 250 µg por accionamiento. En algunas formas de realización específicas la dosis de dipropionato de beclometasona y de budesonida que se selecciona es de entre 50, 100 o 200 µg por accionamiento.

La composición farmacéutica de la invención se usa para llenar dispositivos del tipo pMDI conocidos en el arte. Dichos dispositivos comprenden una lata equipada con una válvula dosificadora. El accionamiento de la válvula dosificadora permite liberar una pequeña porción del producto en forma de spray.

Parte de las latas conocidas en el arte, o todas ellas, pueden estar hechas de metal, por ejemplo aluminio, aleación de aluminio, acero inoxidable o aluminio anodizado. Como alternativa la lata puede ser de plástico o una botella de vidrio recubierta de plástico.

Las latas de metal para pMDI pueden tener parte de sus superficies internas o todas ellas forradas o pasivadas con un recubrimiento orgánico o inorgánico inerte que se aplica por recubrimiento convencional o por recubrimiento con plasma. Algunos ejemplos de recubrimientos son resinas de epoxi-fenol, polímeros perfluorados tales como perfluoroalcoxialcano, perfluoroalcoxialquileno, perfluoroalquilenos tales como poli-tetrafluoroetileno (Teflón), etileno-propileno fluorados (FEP), poliéter sulfona (PES) o mezclas de etileno-propileno fluorado-poliéter sulfona (FEP-PES) o combinaciones de los mismos. Otros recubrimientos adecuados pueden ser poliamida, poliimida, poliamidaimida, sulfuro de polifenileno o sus combinaciones.

De acuerdo con la invención, las latas tienen su superficie interna recubierta con una resina que comprende un copolímero de FEP o una mezcla de FEP-PES.

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

La lata se cierra con una válvula dosificadora para la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de los ingredientes activos. Generalmente la válvula dosificadora comprende un virola que tiene una abertura formada en la misma, un cuerpo moldeado unido a la virola que alberga la cámara dosificadora, un vástago que consiste de un núcleo y una extensión del núcleo, un sello interno y uno externo alrededor de la cámara dosificadora, un resorte alrededor del núcleo, y una junta para evitar pérdidas del propelente a través de la válvula.

El sello de la junta y las juntas alrededor de la válvula dosificadora pueden comprender un material elastomérico que se puede seleccionar entre: EPDM (monómero de etileno propileno dieno), neopreno y caucho butílico. Entre los cauchos butílicos, preferiblemente se seleccionan los cauchos clorobutílicos y bromobutílicos. El caucho de EPDM es particularmente preferido.

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

El pMDI se acciona por medio de una válvula dosificadora con capacidad de administrar un volumen dentro del rango entre 25 y 150 μl , preferiblemente dentro del rango entre 50 y 100 μl , y más preferiblemente de 50 μl o 63 μl por accionamiento.

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

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

En ciertas formas de realización de la invención, puede ser útil utilizar orificios del accionador que tengan un diámetro en un rango entre 0,10 y 0,22 mm, en particular entre 0,12 y 0,18 mm, tal como aquellos descritos en WO 03/053501. El uso de dichos orificios finos también puede aumentar la duración de la generación de nube y por lo tanto, puede facilitar la coordinación de la generación de la nube con la lenta inspiración del paciente.

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

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

En el caso que se quiera evitar el ingreso de agua dentro de la formulación, puede ser deseable envolver el producto MDI en un envase flexible capaz de

resistir el ingreso de agua. También puede ser deseable incorporar un material dentro del envase que sea capaz de absorber cualquier propelente y cosolvente que pueda escapar de la lata (por ejemplo gel de sílice o un tamiz molecular).

Opcionalmente, el dispositivo MDI lleno con la composición de la invención se puede utilizar junto con dispositivos auxiliares apropiados que favorecen el correcto uso del inhalador. Dichos dispositivos auxiliares están disponibles comercialmente y, dependiendo de su forma y tamaño, se los conoce como “espaciadores”, “reservorios” o “cámaras de expansión”. El Volumatic™ es, por ejemplo, uno de los reservorios que más ampliamente se conocen y se usan, mientras que el Aerochamber™ es uno de los espaciadores que más ampliamente se conocen y se usan. Una cámara de expansión apropiada se informa por ejemplo en WO 01/49350.

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

Además la composición de la invención se puede administrar a través de un accionador provisto de un contador de dosis mecánico o electrónico o un indicador de dosis conocidos en el arte que se puede montar en la parte superior en la parte externa del accionador o puede estar integrado en la parte interna del accionador. Un contador de dosis o indicador de dosis con dichas características pueden mostrar, respectivamente, el número o el rango de las dosis que se administran y/o el número o el rango de las dosis que aún quedan dentro de la lata.

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

La distribución aerodinámica de los tamaños de partícula de la composición de la invención se puede caracterizar usando un impactador de cascada de acuerdo con el procedimiento descrito en la Farmacopea Europea, 7ª edición, 2013 (7.8), parte 2.9.18. Se utiliza un Aparato E, operando con un rango de caudales de entre 30 l/min y 100 l/min. La deposición de la droga sobre cada vaso del impactador de cascada se determina por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, por las

iniciales en inglés de *High Performance Liquid Chromatography*).

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

- i) el diámetro aerodinámico medio másico (MMAD) es el diámetro alrededor del cual se distribuyen equivalentemente los diámetros aerodinámicos másicos de las partículas emitidas;
- ii) la dosis administrada se calcula a partir de la deposición acumulada en el impactador de cascada, dividido por el número de accionamientos por experimento;
- iii) La dosis respirable (dosis de partículas finas = FPD, por las iniciales en inglés de *Fine Particle Dose*) corresponde a la masa de partículas con un diámetro ≤ 5 micrones, dividido por el número de accionamiento por experimento;
- iv) la fracción respirable (fracción de partículas finas = FPF) es la proporción porcentual entre la dosis respirable y la dosis administrada.
- v) la dosis “superfina” se obtiene a partir del depósito del vaso 6 (C6) al filtro, lo que corresponde a partículas de diámetro $\leq 1,1$ micrones, dividido por el número de accionamientos por experimento;

Las soluciones de la invención son capaces de proveer, ante el accionamiento del dispositivo pMDI en el cual las mismas están contenidas, una FPF total mayor al 25%, preferiblemente mayor al 30%, más preferiblemente mayor al 35%.

Además, las composiciones de la invención pueden proveer, al ser accionadas, una fracción mayor o igual al 15% de partículas emitidas con un diámetro menor o igual a 1,4 micrones según se la define mediante el contenido de los vasos de un filtro C6 (C6-F) del impactador de cascada, con relación a la dosis total de partículas finas recolectadas en los vasos de un filtro C3 (C3-F) del impactador. Preferiblemente la fracción de partículas emitidas con un diámetro menor o igual a 1,4 micrones es mayor o igual al 20%, más preferiblemente mayor al 25%.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se provee un método para rellenar un inhalador de aerosol con una composición de la invención. Se pueden emplear los métodos y la maquinaria para fabricación a granel

convencional bien conocidos en el arte de la fabricación de aerosoles farmacéuticos para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de latas llenas.

Un primer método comprende:

- a) preparar una solución de bromuro de glicopirronio, fumarato de formoterol y opcionalmente del corticoesteroide para inhalación, que preferiblemente se puede seleccionar entre: dipropionato de beclometasona y budesonida, en un co-solvente (por ejemplo etanol), ácido mineral, propelente que comprende un HFA y un componente opcional de baja volatilidad a una temperatura entre -50 y -60 °C a la cual la composición no se vaporiza;
- b) llenar en frío la lata con la solución preparada; y
- c) colocar la válvula sobre el recipiente vacío y crimpar.

Un método alternativo comprende:

- a) preparar una solución de bromuro de glicopirronio, fumarato de formoterol y opcionalmente del corticoesteroide para inhalación, que preferiblemente se puede seleccionar entre: dipropionato de beclometasona y budesonida, en un co-solvente (por ejemplo etanol), ácido mineral, y un componente opcional de baja volatilidad,
- b) rellenar el recipiente abierto con la solución a granel;
- c) colocar la válvula sobre el recipiente y crimpar; y
- d) rellenar a presión el recipiente con el propelente de HFA a través de la válvula.

Un método alternativo adicional comprende:

- a) preparar una solución de bromuro de glicopirronio, fumarato de formoterol y opcionalmente del corticoesteroide para inhalación, que preferiblemente se puede seleccionar entre: dipropionato de beclometasona y budesonida, en un co-solvente (por ejemplo etanol), ácido mineral, un propelente que comprende un HFA y un componente opcional de baja volatilidad usando un recipiente presurizado:
- b) colocar la válvula sobre el recipiente vacío y crimpar; y
- c) llenar a presión la lata con la solución final a través de la válvula

En una forma de realización de la invención, se elimina sustancialmente el

oxígeno del espacio cabeza del frasco de aerosol usando técnicas convencionales con el objetivo de estabilizar adicionalmente el componente de formoterol, en especial a concentraciones mayores de ácido. Esto se puede conseguir de diferentes maneras dependiendo del método de rellenado del recipiente. Se puede hacer una purga crimpando el recipiente al vacío o usando, por ejemplo, un propelente. En una forma de realización preferida, el segundo método de rellenado que se describió previamente se modifica para incorporar un paso de purga de oxígeno en el paso (c) por crimpado del recipiente al vacío.

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

Las composiciones estables optimizadas satisfacen las especificaciones que requiere la normativa Q1A(R2) del ICH relevante para pruebas de estabilidad de productos droga para los propósitos del registro de drogas.

Las composiciones de producto combinado de la invención se pueden usar para propósitos profilácticos o propósitos terapéuticos o para el alivio sintomático de un amplio rango de estados, y en un aspecto la invención por lo tanto se relaciona con el uso de cualquiera de estas composiciones farmacéuticas como medicamento. En particular, los productos combinados de la invención son útiles en la prevención o el tratamiento de muchos trastornos respiratorios, tales como asma de todos los tipos y enfermedad pulmonar

obstructiva crónica (EPOC).

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

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

Los trastornos respiratorios para los que también puede ser beneficioso el uso de las composiciones farmacéuticas de la invención son los que se caracterizan por la obstrucción de las vías aéreas periféricas como resultado de la inflamación y presencia de mucus, tales como bronquiolitis obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema, injuria aguda de pulmón (ALI), fibrosis quística, rinitis, y síndrome de distrés respiratorio agudo o de adultos (ARDS).

EJEMPLO 1

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

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

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

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

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

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

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

bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida estándar mostró un patrón de fragmentación comparable al patrón de fragmentación de la DP3.

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

Los resultados, que se resumen a continuación en la tabla 2 mostraron que, después de 6 meses a 25°C/60% de humedad relativa (RH), las configuraciones que tuvieron mejor desempeño en términos del mayor contenido de ingrediente activo (en particular de bromuro de glicopirronio y formoterol), los menores niveles de total de productos de degradación del formoterol (con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento) e, inesperadamente, un contenido del producto de degradación DP3 menor que el límite de cuantificación del 0,10% peso en peso (con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento), fueron aquellos donde la composición se almacenó en latas de aluminio recubiertas internamente con una resina que comprendía un copolímero de etileno-propileno fluorado (FEP).

Aún si, como se sabe de WO 2011/076843 que se citó anteriormente, el crimpado al vacío mejora la estabilidad de la composición por eliminación del oxígeno de la lata de aerosol, por cierto se obtuvieron mejoras inesperadas de la estabilidad al utilizar latas recubiertas con FEP.

Después del almacenamiento en las condiciones que se utilizaron, la composición de la invención envasada en latas recubiertas internamente con una resina que comprendía un copolímero de etileno-propileno fluorado (FEP) mostró un nivel del producto de degradación DP3 menor al límite de cuantificación del 0,10% peso en peso (con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento), niveles totales del producto de degradación del formoterol menores al 2% peso en peso (con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento) y una conservación del fumarato de formoterol, el componente más inestable de la composición, en términos de su nivel residual, que

fue mayor al 95% peso en peso.

Tabla 2: Resultados de la prueba de estabilidad del Ejemplo 1 que se llevó a cabo sobre la composición almacenada durante 6 meses a 25°C y 60% de humedad relativa (RH)

LATA	VÁLVULA	CRIMPADO	FF RESIDUAL (% peso en peso)	GLI RESIDUAL (% peso en peso)	BDP RESIDUAL (% peso en peso)	DP3 (% peso en peso con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol)	Cantidad total de productos de degradación del formoterol (% peso en peso con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol)
Aluminio recubierto de FEP	EPDM 1	Normal	97,0	99,2	99,5	<0,10	1,6
Aluminio recubierto de FEP	EPDM 1	Vacio	96,9	98,9	99,3	<0,10	1,6

Aluminio recubierto de FEP	EPDM 2	Normal	98,6	100,2	99,0	<0,10	1,8
Aluminio recubierto de FEP	EPDM 2	Vacío	99,6	100,8	99,6	<0,10	1,6
Aluminio recubierto de FEP	EPDM 3	Normal	96,1	98,5	97,9	<0,10	0,58
Aluminio recubierto de FEP	EPDM 4	Normal	97,7	99,0	99,4	<0,10	1,5
Aluminio recubierto de FEP	EPDM 4	Vacío	96,3	98,6	99,1	<0,10	0,74

Aluminio recubierto de FEP	EPDM 5	Normal	99,1	100,3	99,2	<0,10	1,3
Aluminio recubierto de FEP	EPDM 5	Vacío	98,2	100,0	98,9	<0,10	1,8
Aluminio recubierto con plasma 2	EPDM 2	Normal	74,5	99,1	99,7	8,98	16,0
Aluminio recubierto con plasma 2	EPDM 2	Vacío	91,8	101,2	100,6	3,40	5,6
Aluminio recubierto con plasma 2	EPDM 4	Normal	94,8	98,4	98,3	1,21	2,6

Aluminio recubierto con plasma 2	EPDM 4	Vacio	85,2	98,5	98,6	5,00	8,1
Aluminio recubierto con plasma 2	EPDM 5	Normal	93,5	99,2	99,7	1,9	3,7
Aluminio anodizado	EPDM 2	Normal	84,6	96,5	99,4	1,4	4,9
Aluminio anodizado	EPDM 3	Normal	89,0	98,0	99,1	0,41	4,6
Aluminio recubierto con plasma 3	EPDM 2	Normal	90,6	98,7	99,8	1,8	3,1
Superficie del aluminio pasivada con flúor	EPDM 2	Normal	70,0	96,8	99,7	10,4	14,0

Superficie del aluminio pasivada con flúor	EPDM 3	Normal	82,4	97,8	99,7	5,2	8,0
Aluminio anodizado	EPDM 6	Normal	73,8	85,8	96,5	1,43	11,9
Aluminio anodizado	EPDM 3	Normal	83,0	94,4	97,3	0,74	5,4
Superficie del aluminio pasivada con flúor 2	EPDM 6	Normal	86,0	95,8	94,5	1,97	5,6
Aluminio recubierto con plasma 3	EPDM 6	Normal	88,0	96,0	94,2	0,66	2,5

Superficie del aluminio pasivada con flúor 2	EPDM 3	Normal	82,0	96,8	97,3	5,78	10,4
Aluminio recubierto con plasma 3	EPDM 3	Normal	76,8	96,0	97,5	0,17	4,3

- % (peso en peso), a no ser que se defina específicamente, se refiere al contenido en peso de cada sustancia con respecto a su contenido inicial en la formulación.
- Los diferentes números cerca de cada válvula o lata definen diferentes clases de latas o válvulas del mismo proveedor o de proveedores diferentes según se informa a continuación: Válvulas: EPDM 1 a 3 representan respectivamente Bepak: RB700, BK700, BK701; EPDM 4 a 6 representan respectivamente Aptar 808, 810 y 820; Latas: las recubiertas con FEP eran de 3M; las latas de aluminio anodizado, aluminio recubierto con plasma 2 y 3 y con la superficie del aluminio pasivada con flúor eran de Presspart.

EJEMPLO 2**Estabilidad de una composición combinada triple en solución para aerosol almacenada durante 1 mes a 40°C y 75% de humedad relativa (RH)**

Se llevó a cabo un estudio adicional para investigar la estabilidad de la combinación triple de fumarato de formoterol (FF), bromuro de glicopirronio (GLI) y dipropionato de beclometasona (BDP) en una formulación en solución para aerosol con la misma composición que se mostró en la tabla 1 del Ejemplo 1 y que se almacenó en condiciones de mayor estrés, y en particular durante 1 mes a 40°C y 75% de humedad relativa (RH), usando diferentes clases de latas, crimpadas con diferentes clases de válvulas.

Se almacenaron lotes de muestra en posición invertida, que se estimó que era el peor caso de condiciones para la estabilidad del producto droga y se analizó en 3 latas de cada lote el contenido residual de ingredientes activos y el total de productos de degradación del formoterol (entre los cuales se encontraba la DP3, que corresponde a N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida) en punto de control a 1 mes.

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

Los resultados, que se resumen a continuación en la tabla 3, confirmaron aquellos que se obtuvieron después de 6 meses de almacenamiento a 25°C y 60% RH.

Tabla 3: Resultados de la prueba de estabilidad del Ejemplo 2 que se llevó a cabo sobre la composición almacenada durante 1 mes a 40°C y 75% de humedad relativa (RH)

LATA	VÁLVULA	CRIMPADO	FF RESIDUAL (% peso en peso)	GLI RESIDUAL (% peso en peso)	BDP RESIDUAL (% peso en peso)	DP3 (% peso en peso con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol)	Cantidad total de productos de degradación del formoterol (% peso en peso con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol)
Aluminio recubierto de FEP	EPDM 1	Normal	96,2	99,5	99,0	<0,10	1,1
Aluminio recubierto de FEP	EPDM 1	Vacío	96,2	99,2	99,7	<0,10	1,3

Aluminio recubierto de FEP	EPDM 2	Normal	100,0	101,0	100,0	<0,10	1,5
Aluminio recubierto de FEP	EPDM 2	Vacío	100,1	101,0	99,7	<0,10	1,5
Aluminio recubierto de FEP	EPDM 4	Normal	98,7	99,5	100,2	<0,10	1,0
Aluminio recubierto de FEP	EPDM 4	Vacío	98,6	99,1	99,4	<0,10	0,8
Aluminio recubierto de FEP	EPDM 5	Normal	99,5	100,8	99,4	<0,10	1,0

Aluminio recubierto de FEP	EPDM 5	Vacío	99,2	100,0	99,6	<0,10	1,0
Aluminio anodizado	EPDM 2	Normal	90,4	97,0	98,3	0,47	3,2
Aluminio recubierto con plasma 3	EPDM 2	Normal	89,8	98,3	99,0	0,81	2,9
Aluminio recubierto con plasma 3	EPDM 3	Normal	94,0	99,7	100,4	0,15	1,5
Superficie del aluminio pasivada con flúor	EPDM 2	Normal	82,7	94,5	96,3	1,7	6,2

Superficie del aluminio pasivada con flúor	EPDM 3	Normal	88,0	97,3	99,4	0,98	4,6
--	--------	--------	------	------	------	------	-----

- % (peso en peso), a no ser que se defina específicamente, se refiere al contenido en peso de cada sustancia con respecto a su contenido inicial en la formulación.
- Los diferentes números cerca de cada válvula o latan definir diferentes clases de latas o válvulas del mismo proveedor o de proveedores diferentes según se informa a continuación: Válvulas: EPDM 1 a 3 representan respectivamente Bepak: RB700, BK700, BK701; EPDM 4 y 5 representan respectivamente Aptar 808, 810. Latas: las recubiertas con FEP eran de 3M; las latas de aluminio anodizado, aluminio recubierto con plasma 2 y 3 y con la superficie del aluminio pasivada con flúor eran de Presspart.

EJEMPLO 3

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

Se llevó a cabo un estudio adicional para investigar la estabilidad de una combinación triple de fumarato de formoterol (FF), bromuro de glicopirronio (GLI) y dipropionato de beclometasona (BDP) en formulaciones en solución para aerosol que correspondían a la del Ejemplo 1 (Tabla 1) donde la cantidad de ácido clorhídrico 1M se cambió, manteniéndolo dentro del rango entre 0,200 y 0,240 µg/µL y se almacenó durante 6 meses a 25°C y 60% de humedad relativa (RH), en latas de aluminio recubiertas con FEP de acuerdo con la invención (según se definió anteriormente), crimpadas con válvulas de EPDM (del tipo 2, que corresponde a Bepak BK 700).

Los lotes de muestra se almacenaron en posición invertida, que se estimó que era el peor caso de condiciones para la estabilidad del producto droga, y se analizó en 3 latas de cada lote el contenido residual de ingredientes activos y el total de productos de degradación del formoterol (entre los cuales se encontraba la DP3, que corresponde a N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida) en el punto de control a los 6 meses.

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

Los resultados, que se resumen a continuación en la tabla 4, confirmaron aquellos que se obtuvieron después de 6 meses de almacenamiento a 25°C y 60% de RH pero en un rango más detallado de cantidades de HCl 1M presente en la formulación que se almacenó en latas recubiertas con FEP.

Tabla 4: resultados de la prueba de estabilidad del Ejemplo 3 que se llevó a cabo sobre la composición en solución que contenía BDP (100 µg/dosis) FF dihidrato (6 µg/dosis) GLI (12,5 µg/dosis), etanol anhidro (12 % peso en peso; 8856 µg/dosis), HFA 134a (hasta 100% peso en peso), HCl 1M (en diversas cantidades según se especifica más adelante) almacenada durante 6 meses a 25°C y 60% de humedad relativa (RH)

Contenido HCl 1M (µg/ µl)	CRIMPADO	FF RESIDUAL (% peso en peso)	GLI RESIDUAL (% peso en peso)	BDP RESIDUAL (% peso en peso)	DP3 (% peso en peso con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol)	Cantidad total de productos de degradación del formoterol (% peso en peso con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol)
0,200	Normal	92,1	95,6	96,9	<0,10	2,58
0,213	Normal	95,3	97,0	96,9	<0,10	1,68
0,222	Normal	96,8	101,0	102,3	<0,10	0,70
0,227	Normal	97,3	101,7	103,0	<0,10	0,60
0,231	Normal	96,5	101,2	102,1	<0,10	0,97
0,236	Normal	94,8	101,2	102,3	<0,10	1,67
0,240	Normal	92,1	102,3	101,5	<0,10	2,80

EJEMPLO 4

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

Se llevó a cabo un estudio para investigar la estabilidad de una combinación triple de fumarato de formoterol (FF), bromuro de glicopirronio (GLI) y budesonida en una formulación en solución para aerosol cuya composición se muestra en la tabla 5 y que se almacenó durante 6 meses a 25°C y 60% de humedad relativa (RH), en diferentes clases de latas, crimpadas, con diferentes clases de válvulas.

Tabla 5: Composición combinada triple en solución para aerosol de dihidrato del fumarato de formoterol (FF), bromuro de glicopirronio (GLI) y budesonida. El contenido % peso en peso se refiere al contenido como porcentaje en peso de cada componente con respecto al peso total de la composición.

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

Los lotes de muestra se almacenaron en posición invertida, que se estimó que era el peor caso de condiciones para la estabilidad del producto droga, y se analizó en 3 latas de cada lote el contenido residual de ingredientes activos y el total de productos de degradación del formoterol (entre los cuales se encontraba la DP3, que corresponde a N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida) en el punto de control a los 6 meses.

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

en cada lata.

Los resultados, que se resumen a continuación en la tabla 6 confirmaron que, después de 6 meses a 25°C/60% de humedad relativa (RH), las configuraciones que tuvieron mejor desempeño en términos del mayor contenido de ingrediente activo (en particular de bromuro de glicopirronio y formoterol), los menores niveles de total de productos de degradación del formoterol (con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento) y principalmente un contenido del producto de degradación DP3 menor que el límite de cuantificación del 0,10% peso en peso (con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento), fueron aquellos donde la composición se almacenó en latas de aluminio recubiertas internamente con una resina que comprendía un copolímero de etileno-propileno fluorado (FEP).

La composición de la invención envasada en latas recubiertas internamente con una resina que comprendía un copolímero de etileno-propileno fluorado (FEP), aún en presencia de un corticoesteroide para inhalación diferente (budesonida en vez de BDP) mostraron niveles del producto de degradación DP3 menores al límite de cuantificación del 0,10% peso en peso (con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento), niveles totales del producto de degradación del formoterol menores al 2% peso en peso (con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento) y conservación del fumarato de formoterol, el componente más inestable de la composición, con un nivel residual mayor al 95% peso en peso después del almacenamiento en las condiciones que se usaron.

Tabla 6: resultados de la prueba de estabilidad de Ejemplo 4 que se llevó a cabo sobre la composición almacenada durante 6 meses a 25°C y 60% de humedad relativa (RH)

LATA	VÁLVUL A	CRIMPADO	FF RESIDUAL (% peso en peso)	GLI RESIDUAL (% peso en peso)	BUDESONIDA RESIDUAL (% peso en peso)	DP3 (% peso en peso con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol)	Cantidad total de productos de degradación del formoterol (% peso en peso con res uto al contenido teórico de fumarato de formoterol)
Aluminio recubierto de FEP	EPDM 2	Normal	97,1	99,0	100,6	<0,10	0,82

Superficie del aluminio pasivada con flúor	EPDM 2	Normal	91,3	97,3	99,2	1,92	3,86
Aluminio recubierto con plasma 3	EPDM 2	Normal	94,2	96,7	98,6	0,20	0,85

▪ Los diferentes números cerca de cada válvula o lata definen diferentes clases de latas o válvulas del mismo proveedor o de proveedores diferentes según se informa a continuación: Válvulas: EPDM 2 representa Bepak BK700; latas: las recubiertas con FEP eran de 3M; las latas de aluminio recubierto con plasma 3 y con la superficie del aluminio pasivada con flúor eran de Presspart.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en solución para aerosol para utilizar en un inhalador presurizado de dosis medida CARACTERIZADA PORQUE comprende:

(a) bromuro de glicopirronio con una dosificación dentro del rango entre 5 y 26 μg por accionamiento;

(b) formoterol, o una sal del mismo o un solvato de dicha sal, con una dosificación dentro del rango entre 1 y 25 μg por accionamiento;

(c) un propelente que consiste en un HFA,

(d) un co-solvente;

(e) una cantidad útil como estabilizante de un ácido mineral,

donde dicha composición está contenida en una lata de aerosol recubierta internamente por una resina que comprende un copolímero de etileno-propileno fluorado (FEP).

2. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADA PORQUE la cantidad del producto de degradación N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida (DP3), es menor al 0,10% peso en peso con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 μg /accionamiento, cuando se almacena en condiciones de envejecimiento acelerado a 25°C y 60% de humedad relativa durante por lo menos 6 meses.

3. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 CARACTERIZADA PORQUE la cantidad de ácido mineral útil como estabilizante es una cantidad de ácido equivalente a ácido clorhídrico 1M dentro del rango entre 0,15 y 0,28 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$.

4. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 3 CARACTERIZADA PORQUE la cantidad útil como estabilizante de ácido mineral es una cantidad de ácido equivalente a ácido clorhídrico 1M dentro del rango entre 0,200 y 0,240 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$.

5. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 4 CARACTERIZADA PORQUE la cantidad de ácido mineral útil como estabilizante es una cantidad de ácido equivalente a ácido clorhídrico 1M dentro del

rango entre 0,200 y 0,227 µg/ µl.

6. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 CARACTERIZADA PORQUE el co-solvente es etanol.

7. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADA PORQUE la sal de formoterol es fumarato de formoterol.

8. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADA PORQUE la forma solvato de la sal de formoterol es fumarato de formoterol como dihidrato.

9. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADA PORQUE además comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente activos que se seleccionan entre el grupo que consiste en beta-2 agonistas, corticoesteroides para inhalación, agentes antimuscarínicos, e inhibidores de fosfodiesterasa-4.

10. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 9 CARACTERIZADA PORQUE el corticoesteroide para inhalación se selecciona entre el grupo de: dipropionato de beclometasona, budesonida o su epímero 22R-, ciclesonida, flunisolida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, furoato de mometasona, butixocort, triamcinolona acetonida, triamcinolona, metilprednisolona, prednisona, loteprednol y rofleponida.

11. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 10 CARACTERIZADA PORQUE el corticoesteroide para inhalación dipropionato de beclometasona está presente en una cantidad dentro del rango entre 50 y 250 µg por accionamiento.

12. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 10 CARACTERIZADA PORQUE el corticoesteroide para inhalación budesonida está presente en una cantidad dentro del rango entre 50 y 250 µg por accionamiento.

13. Una composición farmacéutica en solución para aerosol de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADA PORQUE el nivel total de productos de degradación del formoterol es menor al 10% peso en peso con respecto al contenido

teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento y el nivel residual de fumarato de formoterol es mayor al 90% peso en peso con respecto a su contenido inicial.

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

15. Una lata de aerosol recubierta internamente por una resina que comprende un copolímero de etileno-propileno fluorado (FEP) para utilizar con una composición farmacéutica en solución para aerosol para utilizar en un inhalador presurizado de dosis medida CARACTERIZADA PORQUE comprende:

- (a) bromuro de glicopirronio con una dosificación dentro del rango entre 5 y 26 µg por accionamiento;
- (b) formoterol, o una sal del mismo o un solvato de dicha sal, con una dosificación dentro del rango entre 1 y 25 µg por accionamiento;
- (c) un propelente que consiste en un HFA,
- (d) un co-solvente;
- (e) una cantidad útil como estabilizante de un ácido mineral, y, opcionalmente,
- (f) un corticoesteroide para inhalación.

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

- (a) bromuro de glicopirronio con una dosificación dentro del rango entre 5 y 26 µg por accionamiento;
- (b) formoterol, o una sal del mismo o un solvato de dicha sal, con una dosificación dentro del rango entre 1 y 25 µg por accionamiento;
- (c) un propelente que consiste en un HFA,
- (d) un co-solvente;

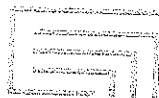
- (e) una cantidad útil como estabilizante de un ácido mineral, y, opcionalmente,
- (f) un corticoesteroide para inhalación

CARACTERIZADO PORQUE dicho método comprende envasar la anterior composición en una lata de aerosol recubierta internamente por una resina que comprende un copolímero de etileno-propileno fluorado (FEP).

17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16 CARACTERIZADO PORQUE, además, el nivel total de productos de degradación del formoterol es menor al 10% peso en peso con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento y el nivel residual de fumarato de formoterol es mayor al 90 % peso en peso con respecto a su contenido inicial.

18. Un método de acuerdo con la reivindicación 16 o 17 CARACTERIZADO PORQUE, además, el nivel total de productos de degradación del formoterol es menor al 2% peso en peso con respecto al contenido teórico de fumarato de formoterol de 6 µg/accionamiento y el nivel residual del fumarato de formoterol es mayor al 95% peso en peso con respecto a su contenido inicial.

19. Uso de la composición farmacéutica en solución para aerosol que se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 CARACTERIZADO PORQUE es para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno respiratorio obstructivo que se selecciona entre asma y EPOC.



Clarke, Modet & Co.
Colombia

E-MAIL: clarkemodet@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, A.A. 92397
COLOMBIA

CESION

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

1. BONELLI Sauro 2. COPELLI Diego 3. DAGLI ALBERI
Massimiliano 4. USBERTI Francesca 5. ZAMBELLI Enrico

en su carácter de inventor /diseñador
con domicilio en:

c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.
Via Palermo, 26/A – PARMA, Italy

por el presente documento declara que cede todos y
cada uno de los derechos que le corresponden o
puedan corresponderle sobre la siguiente invención ,
modelo de utilidad, diseño industrial

**Stable pressurised aerosol solution composition of
glycopyrronium bromide and formoterol combination**

a:
CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.

con domicilio en
Via Palermo, 26/A – PARMA, Italy

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión
ambas partes CEDENTE y CESIONARIO firman el presente
documento.

Dado y firmado en

A los Días de De

BONELLI Sauro

COPELLI Diego

DAGLI ALBERI Massimiliano

USBERTI Francesca

ZAMBELLI Enrico

El Cedente /The Assignor

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.
El Cesionario/The Assignee

ASSIGNMENT

The undersigned (Hereinafter THE ASSIGNOR

1. BONELLI Sauro 2. COPELLI Diego 3. DAGLI ALBERI
Massimiliano 4. USBERTI Francesca 5. ZAMBELLI Enrico

inventor /designor of patent
domiciled at

c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.
Via Palermo, 26/A – PARMA, Italy

do hereby declares that it assigns all and ech of his rights
and privileges on the following invention, industrial
design, utility model

**Stable pressurised aerosol solution composition of
glycopyrronium bromide and formoterol combination**

to
CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.

with domicile in
Via Palermo, 26/A – PARMA, Italy

As a proof of the mutual acceptance of this assignment,
both parties ASSIGNOR and ASSIGNEE sign the present
document.

Granted and signed at

on this day of of

BONELLI Sauro

COPELLI Diego

DAGLI ALBERI Massimiliano

USBERTI Francesca

ZAMBELLI Enrico

[Handwritten signatures of BONELLI Sauro, COPELLI Diego, DAGLI ALBERI Massimiliano, USBERTI Francesca, and ZAMBELLI Enrico]

El Cedente /The Assignor

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.
El Cesionario/The Assignee

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International application No. PCT/EP2014/079259	International filing date (day/month/year) 23.12.2014	Priority date (day/month/year) 30.12.2013
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. A61K9/00 A61M15/00 A61K31/167 A61K31/40 B65D83/54 A61K31/573 A61K31/54		
Applicant CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Telephone No. +49 89 2399-0	
---	--	---	---

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-14, 16-19</u>
	No: Claims	<u>15</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-14, 16-19</u>
	No: Claims	<u>15</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-19</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement.

Reference is made to the following documents:

- D1 EP 2 201 934 A1 (CHIESI FARMA SPA [IT]) 30 June 2010 (2010-06-30)
- D2 US 2004/126325 A1 (LEWIS DAVID [GB] ET AL) 1 July 2004 (2004-07-01)
- D3 WO 2011/076843 A2 (CHIESI FARMA SPA [IT]; BONELLI SAURO [IT]; USBERTI FRANCESCA [IT]; ZAM) 30 June 2011 (2011-06-30)
- D4 WO 2011/076841 A2 (CHIESI FARMA SPA [IT]; BONELLI SAURO [IT]; USBERTI FRANCESCA [IT]; ZAM) 30 June 2011 (2011-06-30)

Claim 19 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Their assessment will be carried out based on the alleged effects of the composition searched in the International Search Report.

Claim 15

(N)

Documents D1 and D2 disclose an aerosol can coated by a resin comprising a fluorinated ethylene propylene (FEP) polymer (see D1; page 8, lines 31, 43; page 9, line 4; pages 9 and 10, Table 2; claim 10, -- D2; claim 15).

In context with novelty, it is pointed out that the intended purpose "*... for use with a pharmaceutical aerosol solution comprising ... (a) to (f)*", which is included in wording of claim 15, does not delimit the scope of said claim, since said expression does not imply any technical feature to the claimed aerosol can as such, to which the claim is directed.

(IS)

The question - Is there inventive step - only arises if there is novelty.

(IA)

The industrial applicability is beyond any doubt.

Claims 1-14, 16-19

(N)

The subject-matter of claims 1-14 and 16-19 of present application is new over the documents cited in the search report, due to the defined internal coating of the aerosol can being a resin comprising a fluorinated ethylene propylene (FEP) polymer

(IS)

The object of the present application is to provide a clinically useful aerosol combination, combining the active ingredients as defined in claims 1 and 9, without the need for particular storage conditions of temperature or humidity to maintain the levels of degradation products low (description of the present application; page 4, line 27 to line 5, line 7).

Said object has been achieved by providing a pharmaceutical aerosol composition solution as defined in claims 1 and 9 of the present application, being contained in an aerosol can coated with a resin comprising a fluorinated ethylene propylene (FEP) polymer (see pages 20, 28, 31 and 33, Examples 1-4; Tables 2-6).

The Applicant provides comparative data wherein it is shown that the compositions performing the best results with regard to the highest active ingredient content (glycopyrronium bromide and formoterol) and to the lowest degradation products of said active ingredients (cf. description; pages 24-27, 29, 30, 32 and 35), were achieved when the compositions were stored in aerosol cans with an internal coating comprising a fluorinated ethylene propylene (FEP) polymer (cf. Tables 2-6).

This is not suggested by documents D3 and D4 which represent the nearest prior art.

Said documents disclose identical aerosol solution compositions being contained in aerosol cans. The examples of D3 and D4, are silent about the material and the coating of the cans. According to the description of D3 and D4, different materials can be used such as aluminium, aluminium alloy, stainless steel or anodized aluminium and different organic coatings can be applied. (see D3; page 9, lines 15-27 and D4, page 9, line 28 to page 10, line 14).

Although a fluorinated ethylene propylene (FEP) polymer is mentioned as an alternative among others, there is no hint that said choice (fluorinated ethylene propylene (FEP) polymer) would provide those stability effects as shown in Tables 2-6 of the present Application.

(IA)

The industrial applicability is given.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference SCB 1605 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2014/079259	International filing date (<i>day/month/year</i>) 23 December 2014 (23-12-2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 30 December 2013 (30-12-2013)
Applicant CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐

With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐

as suggested by the applicant

☐

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/079259

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61M15/00 A61K31/167 A61K31/40 B65D83/54
A61K31/573 A61K31/54

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61M B65D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 2 201 934 A1 (CHIESI FARMA SPA [IT]) 30 June 2010 (2010-06-30) page 8, lines 31,43 page 9, line 4 claim 10; table 2	15 1-14, 16-19
X A	US 2004/126325 A1 (LEWIS DAVID [GB] ET AL) 1 July 2004 (2004-07-01) claims 14,20	15 1-14, 16-19
	----- -/--	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 February 2015

Date of mailing of the international search report

04/03/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Toulacis, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/079259

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/076843 A2 (CHIESI FARMA SPA [IT]; BONELLI SAURO [IT]; USBERTI FRANCESCA [IT]; ZAM) 30 June 2011 (2011-06-30) page 3, lines 4-19 page 4, line 13 - page 5, line 1 page 9, line 11 - page 10, line 18 page 15, line 25 - page 23, line 7; claims 1-13; examples 1,2; tables 1-6 -----	1-19
A	WO 2011/076841 A2 (CHIESI FARMA SPA [IT]; BONELLI SAURO [IT]; USBERTI FRANCESCA [IT]; ZAM) 30 June 2011 (2011-06-30) page 3, line 10 - page 5, line 16 page 9, line 24 - page 11, line 3 page 16, line 10 - page 21, line 24 claims 1-20; example 1; tables 1-7 -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/079259

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2201934	A1	30-06-2010	NONE
US 2004126325	A1	01-07-2004	NONE
WO 2011076843	A2	30-06-2011	AR 079726 A1 15-02-2012
		AU 2010334859 A1 12-07-2012	
		CA 2785321 A1 30-06-2011	
		CN 102665679 A 12-09-2012	
		CN 104055765 A 24-09-2014	
		CO 6541628 A2 16-10-2012	
		DK 2515855 T3 30-06-2014	
		EA 201290375 A1 30-01-2013	
		EP 2515855 A2 31-10-2012	
		ES 2468840 T3 17-06-2014	
		HK 1197036 A2 02-01-2015	
		HR P20140582 T1 01-08-2014	
		JP 2013515696 A 09-05-2013	
		KR 20120103653 A 19-09-2012	
		MA 33823 B1 03-12-2012	
		NZ 600790 A 26-09-2014	
		PE 13962012 A1 24-10-2012	
		PT 2515855 E 11-06-2014	
		RS 53391 B 31-10-2014	
		SG 181868 A1 30-07-2012	
		SI 2515855 T1 29-08-2014	
		US 2011150782 A1 23-06-2011	
		WO 2011076843 A2 30-06-2011	
WO 2011076841	A2	30-06-2011	CA 2785349 A1 30-06-2011
		CN 102665678 A 12-09-2012	
		EP 2515853 A2 31-10-2012	
		ES 2468835 T3 17-06-2014	
		KR 20120097530 A 04-09-2012	
		RU 2012125966 A 27-12-2013	
		US 2011150784 A1 23-06-2011	
		US 2014363384 A1 11-12-2014	
		WO 2011076841 A2 30-06-2011	



(43) International Publication Date
9 July 2015 (09.07.2015)

(10) International Publication Number
WO 2015/101576 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/00 (2006.01) *B65D 83/54* (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01) *A61K 31/573* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) *A61K 31/54* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2014/079259

(22) International Filing Date:

23 December 2014 (23.12.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

13199784.3 30 December 2013 (30.12.2013) EP

(71) Applicant: **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.** [IT/IT];
Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).

(72) Inventors: **BONELLI, Sauro**; c/o CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **COPELLI, Diego**; c/o CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **DAGLI ALBERI, Massimiliano**; c/o CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **USBERTI, Francesca**; c/o CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **ZAMBELLI, Enrico**; c/o CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).

(74) Agent: **MINOJA, Fabrizio**; Bianchetti Bracco Minoja S.r.l., Via Plinio, 63, I-20129 Milano (IT).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: STABLE PRESSURISED AEROSOL SOLUTION COMPOSITION OF GLYCOPYRRONIUM BROMIDE AND FORMOTEROL COMBINATION

(57) Abstract: The invention concerns an aerosol solution composition intended for use with a pressurised metered dose inhaler, comprising glycopyrronium bromide and formoterol, or a salt thereof or a solvate of said salt, optionally in combination with one or more additional active ingredient, stabilised by a selected amount of a mineral acid and wherein the amount of the degradation product N-(3-bromo)-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-(4-methoxyphenyl)propan-2-ylamino]ethyl]phenyl]formamide is lower than the limit of quantification, when stored in accelerated conditions at 25 °C and 60% relative humidity (RH) for 6 months in a can internally coated by a resin comprising a fluorinated ethylene propylene (FEP) polymer. The optional one or more active ingredient may be an inhalation corticosteroid selected from beclometasone dipropionate, budesonide or its 22R-epimer, ciclesonide, flunisolide, fluticasone propionate, fluticasone furoate, mometasone furoate, etc.



WO 2015/101576 A1

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 · Fax: (57 1) 6350824 · Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

I (we), the undersigned

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

legal representative(s) of

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de Italia

an organization existing under the laws of Italy

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italia

and in present execution of its business activity, domiciled at Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italy

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, con Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 de Barranquilla, y tp. 147463 y/o **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, identification card No. 22.468.787 of Barranquilla, and tp. 147463 and/or **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Dado y firmado en

Granted and signed at

a los días de

on this day of

Firma / signatura

**COMPOSICIÓN COMBINADA DE BROMURO DE GLICOPIRRONIO Y
FORMOTEROL EN SOLUCIÓN ESTABLE PRESURIZADA PARA AEROSOL**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Una composición en solución para aerosol para utilizar con un inhalador presurizado de dosis medida, que comprende bromuro de glicopirronio y formoterol, o una sal del mismo o un solvato de dicha sal, opcionalmente en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, estabilizado con una cantidad seleccionada de un ácido mineral y donde la cantidad del producto de degradación N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenil]formamida es menor que el límite de cuantificación, cuando se almacena en condiciones de envejecimiento acelerado a 25°C y 60% de humedad relativa (RH) durante 6 meses en una lata recubierta internamente por una resina que comprende un copolímero de etileno-propileno fluorado (FEP). Los uno o más ingredientes activos opcionales pueden ser corticoesteroides para inhalación que se pueden seleccionar entre: dipropionato de beclometasona, budesonida o su epímero 22R-, ciclesonida, flunisolida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, furoato de mometasona, etc.