

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
 - (i) un componente de fármaco que comprende beclometasona dipropionato y formoterol fumarato dihidrato;
 - 5 (ii) un componente propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a); y
 - (iii) glicerol.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición contiene menos de 500 ppm, preferentemente menos de 100 ppm, con mayor preferencia menos de 50 ppm, aún con mayor preferencia menos de 10 ppm y especialmente
10 menos de 5 ppm de agua en función del peso total de la composición farmacéutica.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición contiene más de 0.5 ppm, por ejemplo, más de 1 ppm, de agua en función del peso total de la composición farmacéutica.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones
15 anteriores, en donde la composición contiene menos de 1000 ppm, preferentemente menos de 500 ppm, con mayor preferencia menos de 100 ppm y particularmente menos de 50 ppm de oxígeno en función del peso total de la composición farmacéutica.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la composición contiene más de 0.5 ppm, por ejemplo, más de 1 ppm, de oxígeno en función del
20 peso total de la composición farmacéutica.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el beclometasona dipropionato y formoterol fumarato dihidrato están cada uno en una forma micronizada.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones
25 anteriores, en donde el componente de fármaco comprende adicionalmente al menos un

antagonista muscarínico de acción prolongada.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el al menos un antagonista muscarínico de acción prolongada se selecciona del grupo que consiste en umeclidinio, ipratropio, tiotropio, aclidinio y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el al menos un antagonista muscarínico de acción prolongada es una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato, especialmente bromuro de glicopirronio.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el al menos un antagonista muscarínico de acción prolongada está en forma micronizada.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente de fármaco comprende de 0.01 a 2.5% en peso, preferentemente de 0.01 a 2.0% en peso, con mayor preferencia de 0.05 a 2.0% en peso y especialmente de 0.05 a 1.5% en peso del peso total de la composición farmacéutica.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente propulsor comprende de 80.0 a 99.99% en peso, preferentemente de 90.0 a 99.99% en peso, con mayor preferencia de 96.5 a 99.99% en peso y especialmente de 97.5 a 99.95% en peso del peso total de la composición farmacéutica.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos 90% en peso, preferentemente al menos 95% en peso y con mayor preferencia al menos 99% en peso del componente propulsor es 1,1-difluoroetano (HFA-152a).

14. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el componente propulsor es 1,1-difluoroetano (HFA-152a) en su totalidad.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en donde el componente propulsor contiene de 0.5 a 10 ppm, por ejemplo, de 1 a 5 ppm, de impurezas insaturadas.
16. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos 95% en peso, preferentemente al menos 98% en peso y con mayor preferencia al menos 99% en peso de la composición consiste en los tres componentes (i), (ii) y (iii).
17. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un excipiente polar.
18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el excipiente polar es etanol.
19. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, la cual consiste completamente en los tres componentes (i), (ii) y (iii).
20. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, la cual está libre de tensioactivos.
21. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y 20, la cual está libre de estabilizantes ácidos.
22. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que produce menos de 2.0% en peso, preferentemente menos de 1.5% en peso y con mayor preferencia menos de 1.0% en peso de impurezas totales a partir de la degradación del beclometasona dipropionato en función del peso total del beclometasona dipropionato y las impurezas después del almacenamiento en recipientes de aluminio no recubierto a 40°C y 75% de humedad relativa durante 1 mes para cantidades de etanol de hasta 15% en peso en función del peso total de la composición farmacéutica.
23. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones

precedentes, que produce menos de 2.5% en peso, preferentemente menos de 2.0% en peso y con mayor preferencia menos de 1.5% en peso de impurezas totales a partir de la degradación del beclometasona dipropionato en función del peso total del beclometasona dipropionato y las impurezas después del almacenamiento en recipientes de aluminio no recubierto a 40°C y 75% de humedad relativa durante 3 meses para cantidades de etanol de hasta 15% en peso en función del peso total de la composición farmacéutica.

24. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de una suspensión.

25. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23 en forma de una solución.

26. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual está libre de microestructuras perforadas.

27. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual está libre de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de tanto ácido cromoglicólico como nedocromil.

28. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual está libre de polímeros que tienen unidades estructurales que repiten ésteres de ácido carboxílico y/o amida.

29. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente propulsor tiene un potencial de calentamiento global (GWP) de menos de 250, preferentemente de menos de 200 y con mayor preferencia de menos de 150.

30. Un recipiente sellado que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-29.

31. El recipiente sellado de acuerdo con la reivindicación 30, el cual es una lata de aluminio

no recubierto.

32. El recipiente sellado de acuerdo con la reivindicación 30 o la reivindicación 31, el cual es un recipiente de aerosol presurizado para usar con un inhalador de dosis medidas (MDI).

33. Un inhalador de dosis medidas (MDI) equipado con un recipiente sellado de acuerdo con lo reivindicado en la reivindicación 32.

34. El inhalador de dosis medidas de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende un ensamblaje de válvula y boquilla unido al recipiente de aerosol presurizado y una junta hecha de un material elastomérico seleccionado de gomas de copolímero de olefina cíclica, EPDM, clorobutilo y bromobutilo para sellar la unión entre el recipiente y el ensamblaje de válvula/boquilla.

35. Un método para mejorar la estabilidad de una composición farmacéutica que comprende un componente propulsor, un componente de fármaco que comprende beclometasona dipropionato, glicerol y etanol, en donde dicho método comprende usar un componente propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a).

36. El método de acuerdo con la reivindicación 35, que comprende además seleccionar los componentes y condiciones para que la preparación de la composición farmacéutica mantenga el contenido de agua de la composición farmacéutica por debajo de 500 ppm, preferentemente por debajo de 100 ppm, con mayor preferencia por debajo de 50 ppm, aún con mayor preferencia por debajo de 10 ppm y particularmente por debajo de 5 ppm en función del peso total de la composición farmacéutica.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 35 o 36, en donde el contenido de oxígeno de la composición farmacéutica resultante es menor de 1000 ppm, preferentemente menor de 500 ppm, con mayor preferencia menor de 100 ppm y particularmente menor de 50 ppm en función del peso total de la composición farmacéutica.

38. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-37, en donde el

beclometasona dipropionato está en forma micronizada.

39. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-38, en donde el componente de fármaco comprende adicionalmente formoterol fumarato dihidrato.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 39, en donde el formoterol fumarato dihidrato
5 está en forma micronizada.

41. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-40, en donde el componente de fármaco comprende adicionalmente al menos un antagonista muscarínico de acción prolongada.

42. El método de acuerdo con la reivindicación 41, en donde el al menos un antagonista
10 muscarínico de acción prolongada se selecciona del grupo que consiste en umeclidinio, ipratropio, tiotropio, aclidinio y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 41, en donde el al menos un antagonista muscarínico de acción prolongada es una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de
15 glicopirrolato, especialmente bromuro de glicopirronio.

44. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41-43, en donde el al menos un antagonista muscarínico de acción prolongada está en forma micronizada.

45. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-44 en donde el componente de fármaco comprende de 0.01 a 2.5% en peso, preferentemente de 0.01 a 2.0%
20 en peso, con mayor preferencia de 0.05 a 2.0% en peso y especialmente de 0.05 a 1.5% en peso del peso total de la composición farmacéutica.

46. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-45, en donde el componente propulsor comprende de 80.0 a 99.99% en peso, preferentemente de 90.0 a 99.99% en peso, con mayor preferencia de 96.5 a 99.99% en peso y especialmente de 97.5 a
25 99.95% en peso del peso total de la composición farmacéutica.

47. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-46, en donde al menos 90% en peso, preferentemente al menos 95% en peso y con mayor preferencia al menos 99% en peso del componente propulsor es 1,1-difluoroetano (HFA-152a).
48. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-46, en donde el
5 componente propulsor es 1,1-difluoroetano (HFA-152a) en su totalidad.
49. El método de acuerdo con la reivindicación 47 o 48, en donde el componente propulsor contiene de 0.5 a 10 ppm, por ejemplo, de 1 a 5 ppm, de impurezas insaturadas.
50. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-49, en donde al menos 95% en peso, preferentemente al menos 98% en peso y con mayor preferencia al menos 99%
10 en peso de la composición farmacéutica consiste en el componente de fármaco, el componente propulsor, glicerol y etanol.
51. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-50, en donde la composición farmacéutica está libre de tensioactivos.
52. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-51, en donde la
15 composición farmacéutica está libre de estabilizantes ácidos.
53. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-52, en donde la composición farmacéutica consiste completamente en el componente de fármaco, el componente propulsor, glicerol y etanol.
54. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-53, en donde la
20 composición farmacéutica, después del almacenamiento en recipientes de aluminio no recubierto a 40°C y 75% de humedad relativa durante 1 mes, produce menos de 2.0% en peso, preferentemente menos de 1.5% en peso y con mayor preferencia menos de 1.0% en peso de impurezas a partir de la degradación del beclometasona dipropionato en función del peso total del beclometasona dipropionato y las impurezas para cantidades de etanol de hasta 15% en
25 peso en función del peso total de la composición farmacéutica.

55. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-54, en donde la composición farmacéutica, después del almacenamiento en recipientes de aluminio no recubierto a 40°C y 75% de humedad relativa durante 3 meses, produce menos de 2.5% en peso, preferentemente menos de 2.0% en peso y con mayor preferencia menos de 1.5% en peso de impurezas a partir de la degradación del compuesto de beclometasona dipropionato en función del peso total del beclometasona dipropionato y las impurezas para cantidades de etanol de hasta 15% en peso en función del peso total de la composición farmacéutica.
56. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-55, en donde la composición farmacéutica está en forma de una suspensión.
57. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-55, en donde la composición farmacéutica está en forma de una solución.
58. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-57, en donde la composición farmacéutica está libre de microestructuras perforadas.
59. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-58, en donde la composición farmacéutica está libre de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de tanto ácido cromoglicico como nedocromil.
60. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-59, en donde la composición farmacéutica está libre de polímeros que tienen unidades estructurales que repiten ésteres de ácido carboxílico y/o amida.
61. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35-60, en donde el componente propulsor tiene un potencial de calentamiento global (GWP) de menos de 250, preferentemente de menos de 200 y con mayor preferencia de menos de 150.
62. Un método para reducir el potencial de calentamiento global (GWP) de una composición farmacéutica que comprende un componente de fármaco que comprende beclometasona dipropionato (BDP) y formoterol fumarato dihidrato; (ii) un componente propulsor y (iii) glicerol,

en donde dicho método comprende usar un componente propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a).

63. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en donde al menos 90% en peso, preferentemente al menos 95% en peso y con mayor preferencia al menos 99% en peso del
5 componente propulsor usado es 1,1-difluoroetano (HFA-152a).

64. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en donde el componente propulsor usado es 1,1-difluoroetano (HFA-152a) en su totalidad.

65. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en donde la composición farmacéutica es de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 2-29.

10 66. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-64, en donde el componente propulsor utilizado tiene un potencial de calentamiento global (GWP) de menos de 250, preferentemente de menos de 200 y con mayor preferencia de menos de 150.

67. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, la cual está adaptada para administrar los compuestos que constituyen el componente de fármaco
15 en alrededor de las mismas proporciones en las que aparecen en la composición farmacéutica.