

FORMULACIÓN FARMACÉUTICA PARA INHALADOR PRESURIZADO DE DOSIS**MEDIDAS**CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere en general a una
composición farmacéutica que comprende un agente de LABA, un
agente de LAMA, una mezcla de un ácido y un agente quelante,
un propulsante y un cosolvente; la invención se refiere
además al uso de estas composiciones farmacéuticas en el
10 tratamiento y prevención de enfermedades respiratorias.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los inhaladores presurizados de dosis medidas
(pMDIs, por sus siglas en inglés) son dispositivos bien
conocidos para administrar productos farmacéuticos al tracto
15 respiratorio por medio de la inhalación. Un dispositivo de
pMDI presenta típicamente un bote que contiene productos
médicos (o una "lata" como es referida en este documento) y
un alojamiento de accionador que tiene una boquilla. La lata
está engastada usualmente con un montaje de válvula medida.
20 Dependiendo de los ingredientes activos y de componentes
adicionales tales como excipientes, ácidos y similares, una
formulación de pMDI final puede estar en forma de una
solución o una suspensión. Como se sabe en el campo, una
solución se proporciona como que carece sustancialmente de
25 precipitados o partículas, mientras que una suspensión se

refiere típicamente a una formulación que tiene algún material no disuelto o precipitados. Los dispositivos de pMDI pueden usar un propulsante para expulsar gotitas que contienen los productos farmacéuticos al tracto respiratorio
5 como un aerosol.

El bromuro de glicopirronio (también conocido como glicopirrolato), clasificado entre los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA, por sus siglas en inglés), es un broncodilatador particularmente eficaz en el
10 tratamiento de enfermedades respiratorias cuando está en combinación con agentes de LABA y corticosteroides.

Las composiciones para inhalación de aerosol que son adecuadas para un dispositivo de pMDI que comprenden formoterol en combinación con bromuro de glicopirronio se han
15 descrito en la bibliografía.

El documento WO 2011/076842 describe una composición farmacéutica que comprende bromuro de glicopirronio disuelto en propulsante de HFA y un cosolvente, que contiene una cantidad de ácido clorhídrico 1M (HCl) en
20 donde la formulación muestra un buen perfil de estabilidad.

El documento WO 2011/076843 describe una composición farmacéutica estabilizada que comprende formoterol, bromuro de glicopirronio disuelto en propulsante de HFA y un cosolvente en donde la formulación contiene una
25 cantidad de HCl 1M comprendida en el intervalo de 0.1-0.3

µg/µl.

El documento WO 2015/101576 describe un dispositivo de pMDI que es particularmente adecuado para el uso con una solución de formoterol, dipropionato de beclometasona y bromuro de glicopirronio, contenida en una lata revestida con FEP. Como se da a conocer en este documento, la formulación contenida en una lata revestida con FEP está dotada con una estabilidad mejorada y una cantidad reducida de productos de degradación, principalmente con respecto al formamida de N-(3-bromo)-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(4-metoxifenil)propan-2-ilamino]etil]fenilo].

La estabilidad química de los ingredientes farmacéuticos activos (API, por sus siglas en inglés) contenidos en las composiciones farmacéuticas es particularmente deseable, en particular con el propósito de obtener formulaciones adecuadas para el mercado.

Aunque la técnica anterior mencionada anteriormente proporciona formulaciones y acuerdos técnicos efectivos, aún existe la necesidad de encontrar una formulación de aerosol alternativa que comprenda un agente de LABA particularmente en combinación con un agente de LAMA y un corticosteroide, que sea estable durante una vida útil prolongada del producto, con la posibilidad de usar latas comercialmente disponibles, tales como hechas de aluminio o acero inoxidable.

Se descubrió sorprendentemente que la inclusión de una mezcla de un ácido y un agente quelante en una formulación que comprende un agente de LAMA, opcionalmente en combinación con un agente de LABA y/o un corticosteroide evita sustancialmente la degradación de los ingredientes activos, lo que mantiene estable de esta manera la formulación durante un periodo prolongado, incluso cuando la formulación está contenida en un bote de aluminio.

Ventajosamente, las formulaciones de aerosol que comprenden una mezcla de un ácido y un agente quelante como se describe en este documento, cuando se formulan en un propulsante, en presencia de un cosolvente pueden ser utilizables en un dispositivo de pMDI, particularmente para el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como asma y/o EPOC, con excelentes desempeños de tratamiento con aerosol.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agente de LABA, un agente de LAMA, un cosolvente, un propulsante y una mezcla de un ácido un agente quelante.

Particularmente, la invención se refiere a esta formulación que también comprende un agente de corticosteroide.

En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de la composición farmacéutica que comprende un agente de

LABA, un agente de LAMA y opcionalmente un agente de corticosteroide, un cosolvente, un propulsante y una mezcla de un ácido y un agente quelante para el uso como un medicamento.

5 En un aspecto adicional, la invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica que comprende un agente de LABA, un agente de LAMA, un cosolvente, un propulsante y una mezcla de un ácido y un agente quelante, para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos
10 respiratorios, en particular asma y EPOC.

 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un bote para un dispositivo de pMDI, que contiene la composición farmacéutica de la invención.

 En un aspecto aún adicional, la invención se
15 refiere a un dispositivo de pMDI que contiene la formulación indicada anteriormente, contenida preferiblemente en el bote descrito en este documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

 A menos que se definan de otra manera, todos los
20 términos técnicos y científicos usados en este documento tienen los mismos significados entendidos comúnmente por la persona experta en el campo.

 La "relación molar" entre formoterol o una sal del mismo o un solvato de la sal y el ácido se calcula
25 considerando el número de moles de formoterol o una sal del

mismo o un solvato de la sal dentro de la formulación y el número de moles del ácido seleccionado en la formulación.

A menos que se indique lo contrario, el término "LABA" o "agente de LABA" incluye en su significado un
5 agonista beta 2 de acción prolongada, conocido en el campo, tal como fumarato de formoterol, arformoterol o fenoterol.

A menos que se proporcione lo contrario, el término "fumarato de formoterol" o "FF" se refiere a fumarato de (R,R)-(±)formoterol o dihidrato del mismo.

10 A menos que se indique lo contrario, el término "LAMA" o "agente de LAMA" incluye en su significado un antagonista de receptor muscarínico de acción prolongada, conocido en el campo, tal como glicopirronio, metescopolamina, ipratropio.

15 El bromuro de glicopirronio, definido químicamente como bromuro de 3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, tiene dos centros quirales que corresponden a cuatro posibles estereoisómeros diferentes con las configuraciones (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- y
20 (3S,2'S)-. El bromuro de glicopirronio en forma de cualquiera de estos enantiómeros o diastereómeros puros o cualquier combinación de los mismos se puede usar en la práctica de la presente invención.

A menos que se indique lo contrario, el término
25 "bromuro de glicopirronio" se refiere a una mezcla racémica

de bromuro de (3S,2'R), (3R,2'S)-3-
[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio
conocida también como glicopirrolato (nombre de USAN).

A menos que se indique lo contrario, el término
5 "EDTA" se refiere a ácido etilendiaminotetraacético.

A menos que se indique lo contrario, el término
"EDTANa₄" o "EDTA tetrasódico" o "edetato tetrasódico" se
refiere a la sal de ácido etilendiaminotetraacético con
cuatro átomos de sodio.

10 A menos que se indique lo contrario, el término
"EDTANa₂" o "EDTA disódico" o "edetato disódico" se refiere a
una sal de ácido etilendiaminotetraacético con dos átomos de
sodio.

A menos que se indique lo contrario, el término
15 "EDTANa₂Ca" o "edetato cálcico sódico" o "edetato cálcico
disódico" se refiere a una sal de ácido
etilendiaminotetraacético con dos átomos de sodio y un átomo
de calcio.

A menos que se indique lo contrario, el término
20 "EDTACa" o "edetato monocálcico" se refiere a una sal de
ácido etilendiaminotetraacético con un átomo de calcio.

El término "% en p/p" significa el porcentaje en
peso del componente con respecto al peso total de la
formulación.

25 El término "% en p/v" significa el porcentaje en

peso del componente con respecto al volumen total de la formulación.

Con respecto al término "pH aparente" como se propone en este documento, se debe advertir que el cálculo
5 del pH es característico generalmente de un líquido acuoso, específicamente donde el agua es el componente dominante. En solventes relativamente apróticos (tal como los propulsantes usados en la presente invención, por ejemplo, un sistema de HFA o HFO), los protones no son hidratados y sus coeficientes
10 de actividad pueden diferir de aquellos en una solución acuosa. Aunque se aplica la ecuación de Nerst (que describe el potencial de una celda electroquímica como una función de las concentraciones de iones que toman parte en la reacción) con respecto al campo electromagnético (EMF, por sus siglas
15 en inglés) y el sistema de electrodos de vidrio medidor de pH generará una salida milivoltios variable de acuerdo con la concentración de protones y la polaridad del vehículo, la lectura del medidor de pH representa el "pH aparente" de acuerdo con la presente invención. En este sentido, el pH
20 aparente de acuerdo con la invención se puede medir por medio de tecnologías conocidas en el campo, como se indica *por ejemplo* en "Correlation between Apparent pH and Acid or Base Concentration in ASTM Medium" Orest Popovych, Analytical Chemistry 1964, 36,4,878-882; Analytical Standard Test Method
25 (ASTM) D6423 - 19 "Standard Test Method for Determination of

pH of Denatured Fuel Ethanol and Ethanol Fuel Blends".

El término "agente quelante" se refiere a compuestos orgánicos capaces de enlazar iones de metal para formar estructuras complejas similares a anillos llamadas
5 quelatos, como se indica *por ejemplo* en Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents, 2009.

Como se mencionó anteriormente, la presente invención muestra inesperadamente que la inclusión de una mezcla de un ácido y un agente quelante en la formulación que
10 comprende un agente de LABA, en combinación opcionalmente con un agente de LAMA y/o un corticosteroide, estabiliza la formulación obtenida de esta manera cuando está contenida en una lata de aluminio, particularmente cuando la formulación está en forma de una solución.

15 De acuerdo con una modalidad, la formulación de la invención está caracterizada porque comprende una mezcla de un ácido seleccionado de un ácido orgánico, un ácido inorgánico o una mezcla de los mismos, con un agente quelante. De acuerdo con la presente invención, los ácidos
20 orgánicos que son adecuados para la formulación de la invención son aquellos descritos en *por ejemplo* el documento WO2019/236559.

En una modalidad preferida, la formulación de la invención está caracterizada porque comprende una mezcla de
25 un ácido inorgánico y un agente quelante.

En una modalidad preferida adicional, la formulación de la invención está caracterizada porque comprende un ácido inorgánico seleccionado del grupo que consiste en: ácido clorhídrico, nítrico y fosfórico.

5 Preferiblemente, el ácido inorgánico es ácido clorhídrico (HCl). Se prefiere aún una mezcla de ácido clorhídrico y fosfórico.

En una modalidad, la formulación de la invención está caracterizada porque comprende un agente quelante

10 seleccionado del grupo que consiste en EDTA, EDTANa₂, EDTANa₂Ca, EDTACa. Preferiblemente, la formulación comprende EDTANa₄.

En una modalidad preferida, la formulación de la invención está caracterizada porque comprende una mezcla de

15 un ácido inorgánico, preferiblemente el ácido clorhídrico (HCl) y un agente quelante, preferiblemente EDTANa₄.

En una modalidad particularmente preferida, la formulación de la invención comprende una mezcla de HCl y EDTANa₄. En este respecto, se ha descubierto

20 sorprendentemente que una formulación adecuada para la administración de pMDI y que comprende por lo menos un agente de LAMA, y opcionalmente un agente de LABA y/o un corticosteroide, es particularmente estable cuando se usa una mezcla de HCl y EDTANa₄. A partir de los datos recolectados

25 en la parte experimental posteriormente en este documento, es

evidente que el uso de la mezcla de HCl y EDTANa₄ proporciona un incremento en la estabilidad incluso cuando la formulación está contenida en una lata de aluminio. La mezcla de HCl y EDTANa₄ dota a la formulación obtenida de esta manera con un
5 grado de estabilidad en una lata de aluminio, comparable a la estabilidad que se puede obtener con la tecnología de FEP.

En una modalidad preferida, la formulación de la invención está en forma de una solución.

Como se muestra en la parte experimental, Tablas 2,
10 3, 5 y 6, la adición de una mezcla de HCl y EDTANa₄ a una formulación de solución que comprende fumarato de formoterol, bromuro de glicopirronio y BDP, contenida en una lata de aluminio, incrementa la estabilidad de la formulación en términos de % de residuo de los ingredientes activos, en
15 particular fumarato de formoterol, con respecto a las formulaciones correspondientes que comprenden el HCl que no está en una mezcla con EDTA. De hecho, como se puede apreciar la combinación de ácido inorgánico y un agente quelante es capaz de estabilizar no solo el fumarato de formoterol, sino
20 también los otros ingredientes activos que están contenidos en la formulación, tal como el bromuro de glicopirronio y el dipropionato de beclometasona, a tal grado que es comparable con la estabilidad obtenida por medio del uso de la tecnología de FEP.

25 La presente invención tiene varias ventajas sobre la

técnica anterior, tal como el incremento de la estabilidad de la formulación a través del tiempo, buena vida útil en almacenaje, buena reproducibilidad de la formulación final, el mantenimiento de condiciones químicas óptimas dentro de latas
5 disponibles fácilmente en el mercado y suministro consistente y una eficacia de medicación, particularmente cuando se formula como una solución para un dispositivo de pMDI.

Aún además, la mezcla de un ácido inorgánico y un agente quelante también puede evitar el uso de una lata
10 revestida con FEP, lo que proporciona de esta manera un proceso más simple de fabricación y un sistema de dispositivo final. Como se sabe a partir de la técnica anterior y como se expone anteriormente, la formulación que comprende formoterol y bromuro de glicopirronio contenida en una lata revestida
15 con FEP está dotada de hecho con estabilidad mejorada, que no se puede lograr cuando la misma formulación está contenida por ejemplo en una lata de aluminio.

Ahora se ha descubierto que la combinación de ácido inorgánico y un agente quelante, en particular la mezcla de
20 HCl y EDTANa₄, es inesperadamente capaz de proporcionar un grado de estabilización de una formulación de acuerdo con la presente invención, cuando está contenida en una lata de aluminio, lo cual es comparable con el grado de estabilización obtenido por medio del uso de la tecnología de
25 FEP de la técnica anterior.

De acuerdo con la invención, la formulación es adecuada para la administración de pMDI y comprende por lo menos un agente de LAMA y opcionalmente un agente de LABA y/o un corticosteroide y una mezcla de HCl y EDTANa₄.

5 En una modalidad, el HCl es 1M, es decir una cantidad definida de una solución acuosa que comprende HCl 1M se agrega a la formulación farmacéutica.

 En otra modalidad, el EDTANa₄ se agrega a la formulación como una solución acuosa en una concentración
10 comprendida entre 1 y 5 mg/ml. Preferiblemente, la concentración está comprendida entre 2 y 3 mg/ml.

 En una modalidad, la cantidad de HCl 1M contenido en la formulación farmacéutica está en un intervalo de 0.01 a 0.08% en p/p. Preferiblemente, la cantidad de HCl 1M está en
15 un intervalo de 0.010 a 0.035% en p/p; más preferiblemente, la cantidad de HCl 1M está en un intervalo de 0.015 a 0.020% en p/p; aún más preferiblemente, la cantidad de HCl 1M es 0.018% en p/p.

 En otra modalidad, la cantidad de EDTANa₄ contenida
20 en la formulación farmacéutica está en un intervalo de 0.00002 a 0.002% en p/p. Preferiblemente, la cantidad de EDTANa₄ está en un intervalo de 0.0001 a 0.0009% en p/p; más preferiblemente la cantidad de EDTANa₄ está en un intervalo de 0.0001 a 0.0005% en p/p; más preferiblemente la cantidad de
25 EDTANa₄ está en un intervalo de 0.0001 a 0.0003% en p/p; aún

más preferiblemente la cantidad de EDTANa₄ es 0.0002% en p/p.

En una modalidad preferida, la cantidad de HCl 1M contenido en la formulación farmacéutica está en un intervalo de 0.01 a 0.08% en p/p y la cantidad de EDTANa₄ está en un
5 intervalo de 0.00002 a 0.002% en p/p.

Más preferiblemente, la cantidad de HCl está en un intervalo de 0.015 a 0.035% en p/p y la cantidad de EDTANa₄ está en un intervalo de 0.0001 a 0.0009% en p/p. Aún más preferiblemente, la cantidad de HCl está en un intervalo de
10 0.015 a 0.025% en p/p y la cantidad de EDTANa₄ está en un intervalo de 0.0001 a 0.0005% en p/p. Aún más preferiblemente, la cantidad de HCl está en un intervalo de 0.015 a 0.025% en p/p y la cantidad de EDTANa₄ está en un intervalo de 0.0001 a 0.0003% en p/p. De manera
15 particularmente más preferible, la cantidad de HCl es 0.018% en p/p y la cantidad de EDTANa₄ es 0.0002% en p/p.

En una modalidad, la formulación de la invención es una solución que comprende un agente de LABA, un agente de LAMA, una mezcla de un ácido inorgánico, preferiblemente HCl,
20 y un agente quelante, preferiblemente EDTANa₄, y un corticosteroide, en cantidades de acuerdo con las modalidades indicadas anteriormente.

En una modalidad preferida, el agente de LABA de la formulación de acuerdo con la invención se selecciona del
25 grupo que consiste en: fenoterol, fumarato de formoterol,

dihidrato de fumarato de formoterol, arformoterol, carmoterol (TA-2005), indacaterol, milveterol, bambuterol, clenbuterol, vilanterol, olodaterol, abediterol, terbutalina, salmeterol, mezclas diastereoisoméricas y una sal farmacéuticamente
5 aceptable de los mismos o un hidrato de los mismos.

En una modalidad preferida adicional, el LABA es fumarato de formoterol, preferiblemente dihidrato de fumarato de formoterol.

En otra modalidad, la formulación de la presente
10 invención comprende salbutamol, o (R)-salbutamol (levalbuterol) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo.

Preferiblemente, la cantidad de LABA de acuerdo con la presente invención está comprendida entre 0.0005-0.04% en
15 p/p, más preferiblemente entre 0.001-0.03% en p/p, aún más preferiblemente entre 0.005-0.02% en p/p.

En una modalidad, el agente de LAMA de la formulación de acuerdo con la invención se selecciona del grupo que consiste en: glicopirronio, ipratropio, oxitropio,
20 trospio, tiotropio, aclidinio y umeclidinio con cualquier contraíón farmacéuticamente aceptable del mismo.

El agente de LAMA preferido es bromuro de glicopirronio.

En una modalidad, el agente de LAMA,
25 preferiblemente bromuro de glicopirronio, está presente en la

formulación de la invención en una cantidad en el intervalo de 0.005 a 0.14% (p/p), preferiblemente de 0.010 a 0.13% (p/p), más preferiblemente de 0.010 a 0.045% (p/p), en donde el % (p/p) significa la cantidad en peso del componente, expresada como porcentaje con respecto al peso total de la composición.

En una modalidad, el componente de corticosteroide de la formulación de acuerdo con la invención se selecciona del grupo que consiste en: budesonida, beclometasona, *por ejemplo* como el éster de mono- o dipropionato, flunisolida, fluticasona, *por ejemplo* como el propionato o éster de furoato, ciclesonida, mometasona, *por ejemplo* como el éster de furoato, desonida de mometasona, rofleponida, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metil-prednisolona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, acetonida de fluocinolona, fluocinonida, clocortolona, tipredano, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, rimexolona, propionato de deprodona, triamcinolona, betametasona, fludrocortisona, desoxicorticosterona, rofleponida, dicloacetato de etiprednol.

El dipropionato de beclometasona (BDP) y la budesonida se prefieren particularmente.

En una modalidad aún preferida, el componente de corticosteroide es dipropionato de beclometasona (BDP).

De acuerdo con otra modalidad de la presente

invención, la cantidad del componente de corticosteroide, preferiblemente BDP, está comprendida entre 0.01-0.7% en p/p, más preferiblemente entre 0.05-0.5% en p/p, aún más preferiblemente entre 0.08-0.35% en p/p.

5 En una modalidad, la presente invención se refiere a una formulación, preferiblemente una solución que es adecuada para la administración de pMDI, que comprende: un agente de LABA, un agente de LAMA, un corticosteroide y una mezcla de un ácido y un agente quelante.

10 En una modalidad preferida, la presente invención se refiere a una formulación, preferiblemente una solución que es adecuada para la administración de pMDI, que comprende: un agente de LABA, un agente de LAMA, un corticosteroide y una mezcla de un ácido inorgánico y un
15 agente quelante.

 En una modalidad preferida adicional, la presente invención se refiere a una formulación, preferiblemente una solución que es adecuada para la administración de pMDI, que comprende: un agente de LABA, un agente de LAMA, un
20 corticosteroide y una mezcla de HCl y EDTANa₄.

 En una modalidad aún preferida, la presente invención se refiere a una formulación, preferiblemente una solución que es adecuada para la administración de pMDI, que comprende fumarato de formoterol, bromuro de glicopirronio,
25 BDP y una mezcla de un ácido inorgánico y un agente quelante.

En una modalidad aún preferida, la presente invención se refiere a una formulación, preferiblemente una solución, que comprende: glicopirronio, formoterol, BDP, una mezcla de HCl y EDTANa₄.

5 Como se indicó anteriormente, la formulación de la invención es particularmente adecuada para la administración como una solución de pMDI. En este respecto, la presente formulación también comprende un propulsante y preferiblemente, un cosolvente, como se describe
10 posteriormente en este documento.

El propulsante de la formulación de acuerdo con la invención se selecciona de hidrofluoroalcano (HFA) e hidrofluoroolefinas (HFOs) y una mezcla de los mismos.

En una modalidad, el propulsante de
15 hidrofluoroalcano se selecciona del grupo que consiste en: HFA134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, HFA152a (1,1-Difluoroetano) y mezclas de los mismos.

En una modalidad, el propulsante de HFO de la
20 formulación de acuerdo con la invención se selecciona del grupo que consiste en: 1,3,3,3-tetrafluoropropeno (HFO-1234ze) y 2,3,3,3-tetrafluoropropeno (HFO-1234yf).

Preferiblemente, el propulsante es un propulsante de HFA, más preferiblemente HFA134a.

25 En una modalidad igualmente preferida, el

propulsante es HFA152a.

Los HFAs o HFOs pueden estar presentes en la formulación en una cantidad en el intervalo de 75 a 95% (p/p), preferiblemente de 85 a 90% (p/p).

5 De acuerdo con las modalidades preferidas descritas anteriormente, la invención se refiere a una formulación como se describiera anteriormente en detalle, que también comprende un cosolvente y opcionalmente un componente de baja volatilidad.

10 Preferiblemente, el cosolvente es un compuesto polar capaz de incrementar la solubilidad de los componentes dentro de la formulación. Los cosolventes preferidos son alcoholes alifáticos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol y similares,
15 preferiblemente etanol, más preferiblemente etanol anhidro.

Cuando está presente, el cosolvente se usa en una cantidad comprendida de 5% en p/p y 20% en p/p, más preferiblemente de 10% y 15% en p/p.

Incluso si en una modalidad la formulación de la
20 invención consiste en los componentes indicados anteriormente, en una modalidad adicional, la formulación de la invención puede comprender opcionalmente además componentes adicionales tales como excipientes, aditivos o componentes de baja volatilidad. La adición de los
25 componentes se puede calibrar adecuadamente con el propósito

de modular *por ejemplo* las propiedades físico-químicas de la formulación.

Cuando está presente, el componente de baja volatilidad es un compuesto caracterizado porque tiene una
5 presión de vapor a 25°C más baja que 0.1 kPa, preferiblemente más baja que 0.05 kPa. Los componentes de baja volatilidad preferidos se seleccionan del grupo que consiste en: glicoles, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol o ésteres de los mismos, palmitato de ascorbilo y miristato de
10 isopropilo, en donde el miristato de isopropilo y el glicerol se prefieren particularmente.

En una modalidad preferida adicional, la presente invención se refiere a una formulación, preferiblemente una solución que es adecuada para la administración de pMDI, que
15 comprende, que consiste en o que consiste esencialmente en: un agente de LAMA, un agente de LABA y un corticosteroide, una mezcla de un ácido inorgánico y un agente quelante, un propulsante de HFA y un alcohol alifático que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente etanol.

20 En una modalidad particularmente preferida, la presente invención se refiere a una formulación, preferiblemente una solución que es adecuada para la administración de pMDI, que comprende, que consiste en o que consiste esencialmente en: bromuro de glicopirronio, fumarato
25 de formoterol, BDP, una mezcla de HCl y EDTANa₄, un

propulsante de HFA, preferiblemente HFA 134a o HFA 152a y etanol, más preferiblemente etanol anhidro.

En una modalidad particularmente más preferida, la presente invención se refiere a una formulación, preferiblemente una solución que es adecuada para la administración de pMDI, que comprende, que consiste en o que consiste esencialmente en: bromuro de glicopirronio, fumarato de formoterol, BDP, una mezcla de HCl y EDTANa₄, HFA 134a y etanol, preferiblemente etanol anhidro.

En una modalidad igualmente preferida, la presente invención se refiere a una formulación, preferiblemente una solución que es adecuada para la administración de pMDI, que comprende, que consiste en o que consiste esencialmente en: bromuro de glicopirronio, fumarato de formoterol, BDP, una mezcla de HCl y EDTANa₄, HFA 152a y etanol, preferiblemente etanol anhidro.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una formulación, preferiblemente una solución que es adecuada para la administración de pMDI, que comprende, que consiste en o que consiste esencialmente en: bromuro de glicopirronio, fumarato de formoterol, BDP, una cantidad de HCl 1M en un intervalo de 0.01 a 0.08% en p/p, una cantidad de EDTANa₄ en un intervalo de 0.00002 a 0.002% en p/p, un propulsante de HFA seleccionado de HFA 134a y HFA 152a, etanol, preferiblemente etanol anhidro.

En una modalidad preferida, la presente invención se refiere a una formulación, preferiblemente una solución que es adecuada para la administración de pMDI, que comprende, que consiste en o que consiste esencialmente en: bromuro de glicopirronio, fumarato de formoterol, BDP, una cantidad de HCl 1 M en un intervalo de 0.010 a 0.035% en p/p, una cantidad de EDTANa₄ en un intervalo de 0.0001 a 0.0009% en p/p, un propulsante de HFA seleccionado de HFA 134a y HFA 152a y etanol, preferiblemente etanol anhidro.

En una modalidad preferida adicional, la presente invención se refiere a una formulación, preferiblemente una solución que es adecuada para la administración de pMDI, que comprende, que consiste en o que consiste esencialmente en: bromuro de glicopirronio, fumarato de formoterol, BDP, una cantidad de HCl 1M en un intervalo de 0.015 a 0.020% en p/p, una cantidad de EDTANa₄ en un intervalo de 0.0001 a 0.0005% en p/p, preferiblemente de 0.0001 a 0.0003% en p/p, un propulsante de HFA seleccionado de HFA 134a y HFA 152a y etanol, preferiblemente etanol anhidro.

En una modalidad particularmente preferida, la presente invención se refiere a una formulación, preferiblemente una solución que es adecuada para la administración de pMDI, que comprende, que consiste en o que consiste esencialmente en: fumarato de formoterol, BDP, una cantidad de HCl 1M de 0.024 en p/p, una cantidad de EDTANa₄

de 0.000025% en p/p, HFA 134a y etanol, preferiblemente etanol anhidro.

En una modalidad igualmente preferida, la presente invención se refiere a una formulación, preferiblemente una
5 solución que es adecuada para la administración de pMDI, que comprende, que consiste en o que consiste esencialmente en: bromuro de glicopirronio, fumarato de formoterol, BDP, una cantidad de HCl 1M de 0.018 en p/p, una cantidad de EDTANa₄ de 0.00002% en p/p, HFA 152a y etanol, preferiblemente etanol
10 anhidro.

En algunas modalidades, la formulación está libre de excipientes adicionales diferentes de aquellos definidos anteriormente de manera explícita. Por ejemplo, la formulación puede estar libre de excipientes diferentes del
15 cosolvente, el propulsante, el ácido inorgánico y el agente quelante (por ejemplo HCl y EDTANa₄).

De acuerdo con la invención, la presente formulación puede ser una solución, una suspensión o un sistema que comprende solución y suspensión.

20 En una modalidad preferida, la formulación de la invención es una solución. Preferiblemente uno o más, más preferiblemente la totalidad, de los componentes farmacéuticamente activos de la formulación, por ejemplo el LABA, LAMA y/o corticosteroide se disuelve completa y
25 homogéneamente en el propulsante y el cosolvente.

En lo que respecta a la lata o el bote, una parte o la totalidad del bote del dispositivo de pMDI que es adecuado para contener la formulación de la invención puede estar hecha de un metal, por ejemplo aluminio, o aleaciones de metales, acero inoxidable o aluminio anodizado, aluminio pasivado con flúor y similares. Alternativamente, el bote puede ser una lata de plástico o una botella de vidrio revestida con plástico.

Los botes de metal pueden tener una parte o la totalidad de las superficies internas forradas con un revestimiento orgánico inerte.

El revestimiento se aplica típicamente a la superficie interna de la lata, lo que proporciona de esta manera una capa interna que actúa como una interfaz entre la superficie interna de la lata y la formulación contenida en la misma.

En este respecto, una lata revestida adecuada de la invención puede tener una parte o la totalidad de sus superficies internas recubiertas con un revestimiento orgánico o inorgánico inerte que comprende preferiblemente: una resina de epoxi-fenol, un polímero perfluorado, un polímero de perfluoroalcoxialcano, un polímero de perfluoroalcoxialquileno (PFA), un polímero de perfluoroalquileno, un polímero de poli-tetrafluoroetileno (PTFE o Teflón), un polímero de etileno-propileno fluorado

(FEP), un polímero de sulfona de poliéter (PES), un polímero de etileno-propileno-sulfona de poliéter fluorado (FEP-PES), una poliamida, poliimida, poliamidaimida, sulfuro de polifenileno, plasma, mezclas o combinaciones de los mismos.

5 En una modalidad preferida, la invención se refiere a la formulación descrita anteriormente, contenida en un bote de pMDI hecho de aluminio o acero inoxidable. De esta manera, en un aspecto, la invención se refiere a un bote de pMDI hecho de aluminio o acero inoxidable, llenado con la
10 formulación de la invención como se describiera en detalle anteriormente. Se prefieren las latas de aluminio.

El bote de un dispositivo de pMDI está engastado típicamente con una válvula dosificadora para administrar una dosis terapéuticamente efectiva de los ingredientes activos.

15 El montaje de la válvula dosificadora comprende por lo menos un sello de junta de caucho hecho de un material elastomérico apropiado que se selecciona de: polietileno de baja densidad, cauchos de butilo o halobutilo tales como cauchos de clorobutilo o bromobutilo (opcionalmente
20 copolímeros halogenados de isobutileno con isopreno), butadieno-acrilonitrilo, neopreno, EPDM (un polímero de monómero de etilen-propilen-dieno), TPE (elastómero termoplástico), copolímero de cicloolefina (COC) o una combinación de los mismos.

25 Típicamente, la válvula dosificadora de acuerdo con

la invención es capaz de suministrar un volumen en el intervalo de 25 a 150 μ l, preferiblemente en el intervalo de 50 a 100 μ l, y más preferiblemente de 50 μ l a 70 μ l por accionamiento; los volúmenes más preferidos son 50, 63 y 100 μ l por accionamiento. Las válvulas adecuadas para la presente invención están disponibles comercialmente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para llenar un inhalador de aerosol con una composición farmacéutica de la invención. Los métodos y la maquinaria convencionales de fabricación a granel bien conocidos por aquellas personas expertas en el campo de la fabricación de aerosoles farmacéuticos se pueden emplear para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de botes llenos.

A manera de ejemplo general, la metodología puede comprender los pasos que consisten en:

- a) preparar una solución que comprende: fumarato de formoterol, BDP, bromuro de glicopirronio y etanol;
- b) agregar la cantidad de HCl 1M a la solución etanólica y mezclar la solución a granel;
- c) agregar la cantidad de EDTANa₄ (como solución acuosa) a la solución etanólica y
- d) llenar el bote con la solución;
- e) engastar con una válvula y llenar con propulsante de HFA.

Las formulaciones empacadas de la invención son estables durante periodos de tiempo prolongados cuando se almacenan bajo condiciones normales de temperatura y humedad.

La estabilidad se evalúa al medir el contenido de
5 ingrediente activo residual.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a la formulación descrita anteriormente para el uso como un medicamento. De esta manera, la invención se refiere al uso de la formulación como se describe en este documento para la
10 preparación de un medicamento.

Preferiblemente, la formulación de la invención es para fines profilácticos o para el alivio sintomático de una amplia gama de trastornos respiratorios, tales como asma de todo tipo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

15 En una modalidad preferida, la invención se refiere a la formulación como se describe en este documento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos respiratorios, preferiblemente para el tratamiento y/o profilaxis del asma o EPOC.

20 Otros trastornos respiratorios para los cuales puede ser benéfico el uso de las composiciones farmacéuticas de la invención son aquellos caracterizados por la obstrucción de las vías respiratorias periféricas como resultado de la inflamación y presencia de moco, tal como bronquiolitis
25 obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema, lesión

pulmonar aguda (ALI, por sus siglas en inglés), fibrosis quística, rinitis y síndrome de dificultad respiratoria en adultos o aguda (ARDS, por sus siglas en inglés).

5 Como se reconocerá, todas las modalidades descritas en este documento deben considerarse incluidas dentro del alcance de la presente invención, también en cualquier combinación posible con todas las otras modalidades preferidas, como se establece anteriormente y a continuación en este documento.

10 La invención ahora será descrita por medio de los siguientes ejemplos no limitativos.

PARTE EXPERIMENTAL

EJEMPLO 1

Se realizó un estudio para investigar la
15 estabilidad química de una formulación hecha para la administración de pMDI que comprende dihidrato de fumarato de formoterol (FF), bromuro de glicopirronio (GB) y dipropionato de beclometasona (BDP). La formulación es una solución contenida en una lata de aluminio (Al) o en una lata
20 revestida con FEP (FEP) engastada con una válvula dosificadora que tiene un volumen de medición de 63 µl.

Una cantidad de HCl ya sea solo o en mezcla con EDTANa₄ se agregó a la formulación, lo que proporciona de esta manera las Formulaciones 1-2, como se reporta en la
25 Tabla 1.

Tabla 1

COMPONENTE	Formulación 1 % en p/p	Formulación 2 % en p/p
FF	0.008	0.008
BDP	0.136	0.136
GB	0.017	0.017
HCl 1M	0.018	0.018
EDTANa₄	0.0002	-
Etanol anhidro	12	12
HFA 134a	87.8208	87.821

Las Formulaciones 1-2 se colocaron en cámaras de estabilidad en posición invertida a 40°C, 75% de R.H. durante 1 mes, el ensayo de API y los productos de degradación relevantes se midieron en T1 (1 mes).

Las formulaciones también se sometieron a prueba en diferentes condiciones de estabilidad, a 25°C, 60% de R.H. durante 6 meses, el ensayo de API y los productos de degradación relevantes se midieron en T3 (3 meses) y T6 (6 meses). El % de residuo de APIs se reporta en las Tablas 2 y 3.

Tabla 2

Formulación	Lata	T1 40°/75%			
		% de FF	% de BDP	% de GB	pH aparente
1	AI	98.1	102.5	103.0	4.92
1	FEP	99.6	103.8	104.0	4.94
2	AI	92.2	101.9	103.0	5.51
2	FEP	99.2	101.6	102.3	4.70

Tabla 3

Formulación	Lata	T3 25°/60%				T6 25°/60%			
		% de FF	% de BDP	% de GB	pH aparente	% de FF	% de BDP	% de GB	pH aparente
1	Al	97.4	98.5	100	5.52	94.2	100.0	99.0	5.41
1	FEP	100.8	103.2	104	5.20	92.2	98.1	97.0	5.26
2	Al	92.5	99.7	100	5.91	81.7	99.7	99.0	6.29
2	FEP	99.9	99.4	101.5	5.02	94.4	98.5	97.8	5.11

Como se puede observar por medio de las Tablas 2 y 3 cuando se agrega una mezcla de HCl y EDTANa₄ de acuerdo con la Formulación 1, se logra un mejoramiento significativo de la estabilidad química de formoterol (FF), bromuro de glicopirronio (GB) y dipropionato de beclometasona (BDP). Cabe señalar que el % de residuo de FF puede alcanzar valores más altos que 90% incluso en una lata de aluminio de manera diferente de la Formulación 2 en donde el % de residuo de FF disminuye significativamente después de 3 meses en una lata de aluminio.

La formulación 1 en lata de aluminio muestra una estabilidad significativamente mejorada, en términos de % de residuo de FF, lo cual es comparable con la estabilidad de la formulación en una lata revestida con FEP.

Como es evidente a partir de las Tablas 2 y 3, la mezcla de HCl y EDTANa₄ de acuerdo con la invención proporciona una estabilización, en términos del % de residuo

de los APIs, en relación particularmente al formoterol, comparable con el alto grado de estabilización que se puede obtener por medio del uso de la tecnología de FEP.

EJEMPLO 2

5 Se realizó un segundo estudio para investigar la estabilidad química de la formulación hecha para la administración de pMDI que comprende dihidrato de fumarato de formoterol (FF), bromuro de glicopirronio (GB) y dipropionato de beclometasona (BDP) en propulsante HFA152a. La formulación
10 es una solución contenida en una lata de aluminio (Al) o en una lata revestida con FEP (FEP) engastada con una válvula dosificadora que tiene un volumen de medición de 63 µl.

Una cantidad de HCl en mezcla con EDTANa₄ se agregó a la formulación, lo que proporcionó de esta manera la
15 Formulación 3, como se reporta en la Tabla 4.

Tabla 4

COMPONENTE	Formulación 3 % en p/p
FF	0.0107
BDP	0.1788
GB	0.0224
HCl 1M	0.0240
EDTANa₄	0.0003
Etanol anhidro	10
HFA 152a	89.7

25 La Formulación 3 se colocó en cámaras de

estabilidad en posición invertida a 40°C, 75% de R.H. durante 1 mes, el ensayo de API y los productos de degradación relevantes se midieron en T1 (1 mes).

La formulación también se sometió a prueba en 5 diferentes condiciones de estabilidad, a 25°C, 60% de R.H. durante 3 meses, el ensayo de API y los productos de degradación relevantes se midieron en T3 (3 meses).

El % de residuo de APIs se reporta en las Tablas 5 y 6.

10

Tabla 5

Formulación	Lata	T1 40°/75%			
		% de FF	% de BDP	% de GB	pH aparente
3	Al	96.6	100.6	101.0	4.48
3	FEP	98.6	102.5	102.5	4.27

15

Tabla 6

Formulación	Lata	T3 25°/60%			
		% de FF	% de BDP	% de GB	pH aparente
3	Al	100.4	102.5	103.0	4.57
3	FEP	99.8	101.3	102.0	4.50

20

Como se puede observar por medio de las Tablas 5 y 6 cuando se agrega una mezcla de HCl y EDTANa₄ de acuerdo con la Formulación 3, se logra una estabilidad química óptima de formoterol (FF), bromuro de glicopirronio (GB) y dipropionato de beclometasona (BDP).

25

La formulación 3 en lata de aluminio muestra una

estabilidad significativamente mejorada, en términos de % de residuo de FF, lo cual es comparable con la estabilidad de la formulación en una lata revestida con FEP, especialmente después de 3 meses en una lata de aluminio.

5 Como es evidente a partir de las Tablas 5 y 6, la mezcla de HCl y EDTANa₄ de acuerdo con la invención proporciona una estabilización, en términos de % de residuo de los APIs, con respecto particularmente al formoterol, comparable al alto grado de estabilización que se puede
10 obtener por medio del uso de la tecnología de FEP.

15

20

25