

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 957 459**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61K 31/4704** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61K 31/167** (2006.01)

**A61K 9/12** (2006.01)

**A61K 47/24** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2017** **E 21183659 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2023** **EP 3915555**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende glicopirrolato**

30 Prioridad:

**19.09.2016 GB 201615917**

**02.12.2016 GB 201620519**

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

**19.01.2024**

73 Titular/es:

**MEXICHEM FLUOR S.A. DE C.V. (100.0%)**  
**Eje 106, (sin número), Zona Industrial**  
**San Luis Potosi, S.L.P. C.P. 78395, MX**

72 Inventor/es:

**CORR, STUART y**  
**NOAKES, TIMOTHY JAMES**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 957 459 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende glicopirrolato

5 La presente invención se refiere a la administración de formulaciones de fármaco desde un dispositivo médico, tal como un inhalador de dosis medida (MDI en inglés), mediante un propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a). Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden propulsor HFA-152a y una formulación de fármaco que está disuelta o suspendida en el propulsor y a dispositivos médicos que contienen esas composiciones. Las composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente  
10 adecuadas para la administración desde un recipiente de aerosol presurizado mediante un inhalador de dosis medida (MDI).

Los MDI son el tipo más importante de sistemas de administración de fármacos por inhalación y son bien conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Están diseñados para administrar, a pedido, una cantidad particular y precisa de un fármaco al tracto respiratorio de un paciente mediante un propulsor licuado en el que el fármaco está disuelto, suspendido o dispersado. El diseño y el funcionamiento de los MDI se encuentran descritos en muchos libros de texto estándar y en la literatura sobre patentes. Todos ellos comprenden un recipiente presurizado que contiene la formulación de fármaco, una boquilla y un ensamblaje de válvula que es capaz de suministrar una cantidad controlada del fármaco a través de la boquilla cuando se activa. Por lo general, la boquilla y el ensamblaje  
15 de válvula se encuentran en una carcasa que está equipada con una pieza bucal. La formulación de fármaco comprenderá un propulsor, en el que el fármaco está disuelto, suspendido o dispersado, y puede contener otros materiales, tales como excipientes polares, tensioactivos y conservantes.

Para que un propulsor funcione satisfactoriamente en los MDI, debe tener algunas propiedades. Estas incluyen un punto de ebullición y presión de vapor adecuados de modo que pueda licuarse en un recipiente cerrado a temperatura ambiente pero así y todo desarrollar una presión lo suficientemente alta cuando el MDI se activa para suministrar el fármaco como una formulación atomizada incluso a temperaturas ambiente bajas. Además, el propulsor debe ser de baja toxicidad aguda y crónica y tener un alto umbral de sensibilización cardíaca. Debe tener un alto grado de estabilidad química en contacto con el fármaco, el recipiente y los componentes metálicos y no metálicos del dispositivo de MDI, y tener una baja propensión a extraer sustancias de bajo peso molecular de cualesquier materiales elastoméricos en el dispositivo de MDI. El propulsor también debe ser capaz de mantener el fármaco en una solución homogénea, en una suspensión estable o en una dispersión estable durante un tiempo suficiente para permitir la administración reproducible del fármaco en uso. Cuando el fármaco está en suspensión en el propulsor, es deseable que la densidad del propulsor líquido sea similar a la del fármaco sólido para evitar que las partículas del fármaco se hundan o suban rápidamente en el líquido. Finalmente, el propulsor no le debe suponer al paciente un riesgo significativo de inflamabilidad durante el uso. En particular, debe formar una mezcla no inflamable o de baja inflamabilidad al mezclarse con aire en el tracto respiratorio.  
25

El diclorodifluorometano (R-12) posee una combinación adecuada de propiedades y fue durante muchos años el propulsor de MDI más utilizado, a menudo combinado con triclorofluorometano (R-11). Debido a una preocupación internacional relacionada con el hecho de que los clorofluorocarbonos (CFC) total y parcialmente halogenados, tales como el diclorodifluorometano y el triclorofluorometano, estaban dañando la capa de ozono que protege la Tierra, muchos países firmaron un acuerdo, el Protocolo de Montreal, que estipula que debe limitarse con dureza su fabricación y uso y eliminarse por completo con el tiempo. El diclorodifluorometano y el triclorofluorometano se eliminaron gradualmente en lo que respecta a su uso en refrigeración en la década de 1990, pero aún se usan en pequeñas cantidades en el sector de MDI como resultado de una exención de uso esencial en el Protocolo de Montreal.  
40

Se introdujo 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134a) como refrigerante de reemplazo y propulsor de MDI para R-12. El 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA-227ea) también se introdujo como propulsor de reemplazo para el diclorotetrafluoroetano (R-114) en el sector de MDI y se usa algunas veces en soledad o mezclado con HFA-134a para esta aplicación.  
50

Si bien HFA-134a y HFA-227ea tienen bajos potenciales de agotamiento del ozono (ODP en inglés), sí tienen potenciales de calentamiento global (GWP en inglés), de 1430 y 3220 respectivamente, que hoy en día algunos organismos reguladores consideran demasiado elevados, especialmente para usos dispersivos cuando se liberan a la atmósfera.  
55

Un área industrial que ha recibido especial atención recientemente ha sido el sector de aire acondicionado automotriz, donde el uso de HFA-134a se ha puesto bajo control regulatorio como resultado de la Directiva europea relativa a las emisiones procedentes de sistemas de aire acondicionado en vehículos de motor (2006/40/EC). La industria está desarrollando una serie de posibles alternativas al HFA-134a en lo que respecta al aire acondicionado automotriz y otras aplicaciones que tengan un bajo potencial de calentamiento de efecto invernadero (GWP) así como un bajo potencial de agotamiento del ozono (ODP). Muchas de estas alternativas incluyen hidrofuropropanos, especialmente los tetrafluoropropanos, tales como 2,3,3,3-tetrafluoropropano (HFO-1234yf) y 1,3,3,3-tetrafluoropropano (HFO-1234ze).  
60  
65

Si bien las alternativas propuestas al HFA-134a tienen un GWP bajo, el estado toxicológico de muchos de los componentes, tales como ciertos fluoropropenos, no está claro y es poco probable que sean aceptables para su uso en el sector de MDI, por muchos años o en absoluto.

5 El glicopirrolato (también conocido como glicopirronio) es un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA en inglés) que se usa en el tratamiento de EPOC. Normalmente, se usa como parte de una terapia de combinación en la que el componente de fármaco también incluye un beta-2-agonista de acción prolongada (LABA en inglés).

10 Desafortunadamente, ha resultado difícil formular glicopirrolato en una forma que sea adecuada para su administración mediante el uso de un MDI debido a su limitada estabilidad física y química. El problema ha sido abordado en el pasado mediante la incorporación de un estabilizante ácido, tal como un ácido orgánico o inorgánico, en la formulación del fármaco. Sin embargo, el uso de estabilizantes ácidos en la formulación del fármaco requiere el uso de latas revestidas caras para contener la formulación si se deben evitar problemas de corrosión.

15 Existe la necesidad de una composición farmacéutica de glicopirrolato que pueda administrarse mediante un MDI y que utilice un propulsor que tenga un GWP reducido en comparación con HFA-134a y HFA-227ea. También existe la necesidad de una composición farmacéutica que presente una estabilidad satisfactoria sin el uso de estabilizantes ácidos.

20 Se descubrió que los problemas asociados al uso de formulaciones a base de glicopirrolato en los MDI pueden resolverse mediante el uso de un propulsor que comprenda 1,1-difluoroetano (HFA-152a), particularmente cuando las formulaciones contienen cantidades bajas de agua. Estas formulaciones pueden presentar una estabilidad química mejorada, un rendimiento mejorado de la aerosolización para una mejor administración del fármaco, una buena estabilidad de la suspensión, un GWP reducido, una buena compatibilidad con las latas de aluminio no recubierto estándar y una buena compatibilidad con las válvulas y sellos estándar.

25 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, por ejemplo, una suspensión farmacéutica o una solución farmacéutica, comprendiendo dicha composición:

- 30
- (i) un componente de fármaco que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato, especialmente bromuro de glicopirronio, y al menos un beta-2-agonista de acción prolongada (LABA) seleccionado de formoterol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y
  - (ii) un componente propulsor del que al menos el 90 % en peso es 1,1-difluoroetano (HFA-152a),
- 35

Por lo general, la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención contiene menos de 500 ppm de agua en función del peso total de la composición farmacéutica. La estabilidad química mejorada se observa, en particular, cuando la composición farmacéutica contiene menos de 100 ppm, preferentemente menos de 50 ppm, con mayor preferencia menos de 10 ppm y particularmente menos de 5 ppm de agua en función del peso total de la composición farmacéutica. Al hacer referencia al contenido de agua de la composición farmacéutica, se hace referencia al contenido de agua libre en la composición y no a cualquier agua que esté presente en cualesquier compuestos de fármaco hidratados que puedan usarse como parte del componente de fármaco. En una forma de realización especialmente preferida, la composición farmacéutica está libre de agua. Alternativamente, la composición farmacéutica del primer aspecto puede contener más de 0,5 ppm de agua, por ejemplo, más de 1 ppm, pero menos que las cantidades discutidas anteriormente, ya que en la práctica puede ser difícil extraer toda el agua de la composición y, a continuación, retener esta última en tal estado libre de agua.

40 Por consiguiente, una forma de realización preferida del primer aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica, por ejemplo, una suspensión farmacéutica o una solución farmacéutica, en donde dicha composición comprende:

- 50
- (i) un componente de fármaco que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato, especialmente bromuro de glicopirronio, y al menos un beta-2-agonista de acción prolongada (LABA) seleccionado de formoterol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y
  - (ii) un componente propulsor del que al menos el 90 % en peso es 1,1-difluoroetano (HFA-152a),
- 55

en donde la composición contiene menos de 100 ppm, preferentemente menos de 50 ppm, con mayor preferencia menos de 10 ppm y especialmente menos de 5 ppm de agua en función del peso total de la composición farmacéutica.

60 En una forma de realización preferida, la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención 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 disuelto en función del peso total de la composición farmacéutica. En una forma de realización especialmente preferida, la composición farmacéutica está libre de oxígeno. Alternativamente, la composición farmacéutica del primer aspecto puede contener más de 0,5 ppm de oxígeno, por ejemplo 1 ppm o más, pero menos que las cantidades analizadas anteriormente, ya que en la práctica puede ser

65

difícil retener la composición en un estado libre de oxígeno. Se prefieren bajos contenidos de oxígeno porque tienden a reducir la degradación de los compuestos de fármaco, lo que da como resultado una composición con mayor estabilidad química.

5 Por consiguiente, una forma de realización preferida del primer aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica, por ejemplo, una suspensión farmacéutica o una solución farmacéutica, en donde dicha composición comprende:

- 10 (i) un componente de fármaco que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato, especialmente bromuro de glicopirronio, y al menos un beta-2-agonista de acción prolongada (LABA) seleccionado de formoterol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y  
 (ii) un componente propulsor del que al menos el 90 % en peso es 1,1-difluoroetano (HFA-152a),

15 en donde la composición contiene menos de 1000 ppm, preferentemente menos de 500 ppm, con mayor preferencia menos de 100 ppm y especialmente menos de 50 ppm de oxígeno en función del peso total de la composición farmacéutica.

20 La composición farmacéutica de la presente invención es adecuada para la administración al tracto respiratorio mediante un inhalador de dosis medida (MDI).

La al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato en la composición farmacéutica de la invención en todos los aspectos y formas de realización descritos en la presente está preferentemente en forma micronizada. Además, la composición farmacéutica de la invención en todos los aspectos y formas de realización descritos en la presente está preferentemente libre de microestructuras perforadas.

25 La al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato puede estar disperso o suspendido en el propulsor. Las partículas de fármaco en tales suspensiones tienen preferentemente un diámetro menor de 100 micrómetros, por ejemplo, menor de 50 micrómetros. Sin embargo, en una forma de realización alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención son soluciones en las que la al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato está disuelta en el propulsor, por ejemplo, con la ayuda de un excipiente polar, tal como etanol.

30 La composición farmacéutica del primer aspecto de la invención incluye una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato (también conocido como glicopirronio). El glicopirrolato es una sal de amonio cuaternario. Los contraiones farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenilacetato o trifenilacetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanosulfonato y bencenosulfonato. Un compuesto preferido es la sal bromuro de glicopirrolato, también conocida como bromuro de glicopirronio.

40 Por consiguiente, en las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente de la invención, la al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato es preferentemente bromuro de glicopirronio.

45 Por lo general, la cantidad del componente de fármaco en la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención estará en el rango que va del 0,01 al 2,5 % en peso en función del peso total de la composición farmacéutica. Preferentemente, el componente de fármaco comprenderá del 0,01 al 2,0 % en peso, con mayor preferencia del 0,05 al 2,0 % en peso y especialmente del 0,05 al 1,5 % en peso del peso total de la composición farmacéutica. El componente de fármaco puede consistir esencialmente, o consistir completamente, en la al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato y el al menos un beta-2-agonista de acción prolongada (LABA) seleccionado de formoterol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. La expresión "consiste esencialmente en" significa que al menos el 98 % en peso, más preferentemente al menos el 99 % en peso, y especialmente al menos el 99,9 % en peso del componente de fármaco consiste en al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato y el al menos un beta-2-agonista de acción prolongada (LABA) seleccionado de formoterol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Alternativamente, el componente de fármaco puede contener otros fármacos, tales como al menos un corticoesteroide.

55 El componente propulsor en la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a). Por lo tanto, no excluimos la posibilidad de que el componente propulsor pueda incluir otros compuestos propulsores además del HFA-152a. Por ejemplo, el componente propulsor puede comprender adicionalmente uno o más compuestos propulsores de hidrofurocarbono o hidrocarburo adicionales, por ejemplo, seleccionados de HFA-227ea, HFA-134a, difluorometano (HFA-32), propano, butano, isobutano y dimetil éter. Los propulsores adicionales preferidos son HFA-227ea y HFA-134a.

65 Si se incluye un compuesto propulsor adicional, tal como HFA-134a o HFA-227ea, el HFA-152a constituirá al menos el 90 % en peso, por ejemplo, del 90 al 99 % en peso, del componente propulsor. Preferentemente, el HFA-152a constituirá al menos el 95 % en peso, por ejemplo, del 95 al 99 % en peso y con mayor preferencia al menos el 99 %

en peso del componente propulsor.

En una forma de realización preferida, el componente propulsor tiene un potencial de calentamiento global (GWP) de menos de 250, con mayor preferencia de menos de 200 y aún con mayor preferencia de menos de 150.

5 En una forma de realización especialmente preferida, el componente propulsor consiste completamente en HFA-152a, de modo que la composición farmacéutica de la invención comprende HFA-152a como el único propulsor. Queda claro que el término "consiste completamente en" no excluye la presencia de cantidades pequeñas, por ejemplo, de hasta unos pocos cientos de partes por millón, de impurezas que puedan estar presentes después del  
10 proceso que se utiliza para hacer el HFA-152a, siempre que no afecten la idoneidad del propulsor en aplicaciones médicas. Preferentemente, el propulsor HFA-152a contendrá no más de 10 ppm, por ejemplo, de 0,5 a 10 ppm, con mayor preferencia no más de 5 ppm, por ejemplo, de 1 a 5 ppm, de impurezas insaturadas, tales como compuestos de cloro-fluoroetileno, fluoruro de vinilo, cloruro de vinilo y fluoruro de vinilideno.

15 La cantidad de componente propulsor en la composición farmacéutica de la invención variará según las cantidades de los fármacos y otros componentes en la composición farmacéutica. Por lo general, el componente propulsor comprenderá del 80,0 al 99,99 % en peso del peso total de la composición farmacéutica. Preferentemente, el componente propulsor comprenderá del 90,0 al 99,99 % en peso, con mayor preferencia del 96,5 al 99,99 % en peso y especialmente del 97,5 al 99,95 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.

20 En una forma de realización, la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención consiste esencialmente en y, con mayor preferencia, consiste completamente en los dos componentes (i) y (ii) enumerados anteriormente. El término "consiste esencialmente en" significa que al menos el 98 % en peso, con mayor preferencia al menos el 99 % en peso y especialmente al menos el 99,9 % en peso de la composición farmacéutica  
25 consiste en los dos componentes enumerados.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención incluye adicionalmente un excipiente polar, tal como etanol. Los excipientes polares se han usado previamente en composiciones farmacéuticas para tratar trastornos respiratorios que se administran mediante inhaladores de dosis  
30 medida (MDI). También se los conoce como solventes, cosolventes, solventes portadores y adyuvantes. Su inclusión puede servir para solubilizar el tensioactivo o el fármaco en el propulsor y/o inhibir la deposición de partículas de fármaco en las superficies del inhalador de dosis medida que entran en contacto con la composición farmacéutica a medida que pasa del recipiente en el que está almacenada a la boquilla de salida. También se utilizan como agentes volumétricos en procesos de llenado de dos etapas en los que el fármaco se mezcla con un excipiente polar  
35 adecuado. El excipiente polar más utilizado es el etanol. Si se usa un excipiente polar, estará presente por lo general en una cantidad que va del 0,5 al 10 % en peso, preferentemente en una cantidad que va del 1 al 5 % en peso en función del peso total de la composición farmacéutica.

40 En una forma de realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención está libre de excipientes polares, tales como etanol.

La composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención también puede incluir un componente tensioactivo que comprende al menos un compuesto tensioactivo. Los compuestos tensioactivos del tipo que se han  
45 usado hasta el momento en formulaciones farmacéuticas para MDI pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Los tensioactivos preferidos se seleccionan de polivinilpirrolidona, tensioactivos de polietilenglicol, ácido oleico y lecitina. Con el término ácido oleico no se hace referencia necesariamente a ácido (9Z)-octadec-9-enoico puro. Cuando se vende para uso de tensioactivo en aplicaciones médicas, el ácido oleico es por lo general una mezcla de varios ácidos grasos, en donde el ácido (9Z)-octadec-9-enoico es el ácido graso predominante, por ejemplo, presente en una cantidad de al menos el 65 % en peso en  
50 función del peso total del tensioactivo.

En una forma de realización preferida, el componente tensioactivo consiste esencialmente y, aún con mayor preferencia, consiste completamente en al menos un compuesto tensioactivo seleccionado de polivinilpirrolidona, polietilenglicoles, ácido oleico y lecitina. En una forma de realización particularmente preferida, el componente  
55 tensioactivo consiste esencialmente y, aún con mayor preferencia, consiste completamente en al menos un compuesto tensioactivo seleccionado de polivinilpirrolidona y polietilenglicoles. El término "consiste esencialmente en" significa que al menos el 95 % en peso, con mayor preferencia al menos el 98 % en peso y especialmente al menos el 99 % en peso del componente tensioactivo está compuesto de los tensioactivos enumerados.

60 Si se usa un componente tensioactivo, estará presente por lo general en una cantidad que va del 0,1 al 2,5 % en peso, preferentemente en una cantidad que va del 0,2 al 1,5 % en peso en función del peso total de la composición farmacéutica.

65 En una forma de realización preferida, la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención está libre de estabilizantes ácidos, tales como ácidos orgánicos e inorgánicos.

La composición farmacéutica de la invención también puede incluir un corticoesteroide. Cualquiera de los corticoesteroides que se han usado hasta ahora para tratar el asma y las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y que se pueden administrar usando un MDI se puede usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Los corticoesteroides adecuados incluyen budesonida, mometasona, beclometasona y fluticasona, así como sus derivados farmacéuticamente aceptables, tales como sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos preferidos incluyen budesonida, beclometasona, dipropionato de beclometasona, furoato de fluticasona y propionato de fluticasona.

Por consiguiente, un segundo aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica, p. ej., una suspensión farmacéutica o una solución farmacéutica, comprendiendo dicha composición:

- (i) un componente de fármaco que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato, especialmente bromuro de glicopirronio, al menos un beta-2-agonista de acción prolongada (LABA) seleccionado del formoterol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y al menos un corticoesteroide, particularmente al menos un corticoesteroide seleccionado de fluticasona, budesonida, mometasona y beclometasona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y
- (ii) un componente propulsor del que al menos el 90 % en peso es 1,1-difluoroetano (HFA-152a),

La composición farmacéutica del segundo aspecto de la invención típicamente contiene menos de 500 ppm de agua en función del peso total de la composición farmacéutica. Preferentemente, la composición farmacéutica del segundo aspecto de la presente invención contiene menos de 100 ppm, más preferentemente menos de 50 ppm, particularmente menos de 10 ppm y especialmente menos de 5 ppm de agua en función del peso total de la composición farmacéutica. Se ha encontrado que pequeñas cantidades de agua junto con el uso de HFA-152a como propulsor pueden dar como resultado una composición farmacéutica con estabilidad química mejorada. Al referirnos al contenido de agua de la composición farmacéutica, nos referimos al contenido de agua libre en la composición y no a cualquier agua que esté presente en cualquier compuesto de fármaco hidratado que pueda usarse como parte del componente de fármaco. En una realización especialmente preferida, la composición farmacéutica del segundo aspecto de la presente invención no contiene agua. Alternativamente, la composición farmacéutica del segundo aspecto puede contener más de 0,5 ppm de agua, p. ej., más de 1 ppm, pero menos que las cantidades discutidas anteriormente, ya que en la práctica puede ser difícil eliminar toda el agua de la composición y luego retenerla en tal estado libre de agua.

En una realización preferida, la composición farmacéutica del segundo aspecto de la invención contiene menos de 1000 ppm, preferentemente menos de 500 ppm, más preferentemente menos de 100 ppm y particularmente menos de 50 ppm de oxígeno disuelto en función del peso total de la composición farmacéutica. En una realización especialmente preferida, la composición farmacéutica no contiene oxígeno. Alternativamente, la composición farmacéutica del segundo aspecto puede contener más de 0,5 ppm de oxígeno, p. ej., 1 ppm o más, pero menos de las cantidades discutidas anteriormente, ya que en la práctica puede ser difícil retener la composición en un estado libre de oxígeno. Se prefieren bajos contenidos de oxígeno porque tienden a reducir la degradación de los compuestos farmacológicos dando como resultado una composición con mayor estabilidad química.

Las sales de glicopirrolato adecuadas y preferidas son las discutidas anteriormente para la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención.

Las cantidades típicas y preferidas del componente de fármaco y el componente propulsor en la composición farmacéutica del segundo aspecto de la presente invención y las composiciones adecuadas, típicas y preferidas para el componente propulsor son las discutidas anteriormente para la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención. El componente de fármaco puede consistir esencialmente, o consistir completamente, en al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato, al menos un beta-2-agonista de acción prolongada (LABA) seleccionado de formoterol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo y al menos un corticoesteroide. La expresión "consiste esencialmente en" significa que al menos el 98 % en peso, más preferentemente al menos el 99 % en peso y especialmente al menos el 99,9 % en peso del componente del fármaco consiste en al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato, la al menos un beta-2-agonista de acción prolongada (LABA) seleccionado de formoterol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo y al menos un corticoesteroide.

En una realización, la composición farmacéutica del segundo aspecto de la presente invención consiste esencialmente, y más preferentemente consiste completamente, en los dos componentes (i) y (ii) enumerados anteriormente. La expresión "consiste esencialmente en" significa que al menos el 98 % en peso, más preferentemente al menos el 99 % en peso y especialmente al menos el 99,9 % en peso de la composición farmacéutica consiste en los dos componentes enumerados.

En otra realización, la composición farmacéutica del segundo aspecto de la invención puede contener uno o ambos de un excipiente polar y un componente tensioactivo como se ha discutido anteriormente para la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención. Los excipientes polares y tensioactivos adecuados y preferidos son los que se han discutido anteriormente para la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención. Las cantidades típicas y preferidas del excipiente polar y el componente tensioactivo son como se ha discutido

anteriormente para la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención.

En una realización especialmente preferida del segundo aspecto de la invención, el componente de fármaco comprende bromuro de glicopirronio, al menos un beta-2-agonista de acción prolongada (LABA) seleccionado de formoterol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo y al menos un corticoesteroide seleccionado de budesonida, beclometasona, dipropionato de beclometasona, furoato de fluticasona y propionato de fluticasona. Preferentemente, el bromuro de glicopirronio, el al menos un beta-2-agonista de acción prolongada seleccionado de formoterol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo y el al menos un corticoesteroide seleccionado son los únicos principios activos farmacéuticos en la composición farmacéutica del segundo aspecto de la invención.

En una realización preferida, la composición farmacéutica del segundo aspecto de la presente invención está libre de estabilizadores de ácidos, tales como ácidos orgánicos e inorgánicos.

Se ha descubierto que el uso de propulsores que comprenden 1,1-difluoroetano (HFA-152a) en composiciones farmacéuticas que contienen una sal de glicopirrolato, tal como bromuro de glicopirronio, y el propulsor puede mejorar inesperadamente la estabilidad química del compuesto de glicopirrolato en comparación con la estabilidad que presenta en formulaciones que contienen ya sea HFA-134a o HFA-227ea como propulsor.

Por consiguiente, se describe en la presente, pero no se reivindica, un método para mejorar la estabilidad de una composición farmacéutica que comprende un componente propulsor y un componente de fármaco que comprende al menos una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato, en donde dicho método comprende usar un componente propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a).

La composición farmacéutica en el método de estabilización puede ser una suspensión o una solución.

La estabilidad química mejorada puede ocurrir, en particular, cuando la composición farmacéutica 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 particularmente menos de 5 ppm de agua en función del peso total de la composición farmacéutica. Al hacer referencia al contenido de agua de la composición farmacéutica, se hace referencia al contenido de agua libre en la composición y no a cualquier agua que esté presente en cualesquier compuestos de fármaco hidratados que puedan usarse como parte del componente de fármaco. En un método especialmente preferido, la composición farmacéutica está libre de agua. Alternativamente, la composición farmacéutica en el método de estabilización puede contener más de 0,5 ppm de agua, por ejemplo, más de 1 ppm, pero menos que las cantidades discutidas anteriormente, ya que en la práctica puede ser difícil extraer toda el agua de la composición y, a continuación, retener esta última en tal estado libre de agua.

Por consiguiente, también se describe en la presente, pero no se reivindica, un método para mejorar la estabilidad de una composición farmacéutica que comprende un componente propulsor y un componente de fármaco que comprende al menos una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato, en donde dicho método comprende usar un componente propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a) y 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 100 ppm, preferentemente por debajo de 50 ppm, con mayor preferencia por debajo de 10 ppm y particularmente por debajo de 5 ppm en función del peso total de la composición farmacéutica.

En la práctica, preparar una composición farmacéutica con los bajos niveles de agua descritos anteriormente implica el uso de un componente propulsor con un contenido de agua adecuadamente bajo, ya que generalmente es el elemento de mayor masa en el dispositivo terminado, y, a continuación, preparar la composición farmacéutica en condiciones adecuadamente secas, por ejemplo, en una atmósfera de nitrógeno seco. La preparación de composiciones farmacéuticas en condiciones secas es bien conocida y las técnicas involucradas son bien conocidas por las personas del oficio de nivel medio. Otras etapas para obtener un bajo contenido de agua en el dispositivo terminado incluyen secar y almacenar la lata y los componentes de la válvula en una atmósfera de humedad controlada, por ejemplo, aire o nitrógeno seco, antes y durante el ensamblaje del dispositivo. Si la composición farmacéutica contiene una cantidad significativa de etanol, entonces también puede ser importante controlar el contenido de agua del etanol y el propulsor, por ejemplo, al secar, para reducir el contenido de agua a niveles adecuadamente bajos. Las técnicas de secado adecuadas son bien conocidas por las personas del oficio de nivel medio e incluyen el uso de un tamiz molecular u otro desecante inorgánico y procesos de secado con membrana.

En el método de estabilización descrito en la presente, las sales de glicopirrolato adecuadas y preferidas son como se han descrito anteriormente para la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención. Además, las cantidades típicas y preferidas del componente de fármaco y el componente propulsor en el método de estabilización y las composiciones adecuadas, típicas y preferidas para el componente propulsor son como se analizó anteriormente para la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención.

El componente de fármaco en el método de estabilización puede consistir esencialmente en o consistir completamente en la al menos una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato. El término

"consiste esencialmente en" significa que al menos el 98 % en peso, con mayor preferencia al menos el 99 % en peso y especialmente al menos el 99,9 % en peso del componente de fármaco consiste en la al menos una sal de glicopirrolato. Alternativamente, el componente de fármaco puede comprender adicionalmente al menos un corticoesteroide y/o al menos un beta-2-agonista de acción prolongada.

5 Cuando se incluye un corticoesteroide, los corticoesteroides adecuados y preferidos son como se han descrito anteriormente para la composición farmacéutica del segundo aspecto de la presente invención.

10 Cuando se incluye un beta-2-agonista de acción prolongada, se puede usar cualquiera de los beta-2-agonistas de acción prolongada que se han usado hasta ahora para tratar el asma y las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y que se pueden administrar usando un IDM en el método de estabilización. Los beta-2-agonistas de acción prolongada adecuados incluyen el formoterol, el arformoterol, el bambuterol, el clenbuterol, el salmeterol, el indacaterol, el olodaterol y el vilanterol, así como sus derivados aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los compuestos preferidos incluyen el indacaterol, el olodaterol, el formoterol y el vilanterol y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los mismos. Los compuestos particularmente preferidos son el indacaterol y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico del mismo, especialmente el maleato de indacaterol.

20 En un método de estabilización, la composición farmacéutica consiste esencialmente en y, con mayor preferencia, consiste completamente en el componente de fármaco y el componente propulsor, como se han definido anteriormente. El término "consiste esencialmente en" significa que al menos el 98 % en peso, con mayor preferencia al menos el 99 % en peso y especialmente al menos el 99,9 % en peso de la composición farmacéutica consiste en los dos componentes.

25 En un método de estabilización alternativo, la composición farmacéutica puede contener uno o ambos de un excipiente polar y un componente tensioactivo como se analizó anteriormente para la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención. Los excipientes polares y tensioactivos adecuados y preferidos son como se analizó anteriormente para la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención. Las cantidades típicas y preferidas del excipiente polar y el componente tensioactivo son como se analizó anteriormente para la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención.

Preferentemente, la composición farmacéutica que se proporciona en el método de estabilización está libre de estabilizantes ácidos, tales como ácidos orgánicos e inorgánicos.

35 En un método de estabilización preferido, la composición farmacéutica resultante después del almacenamiento a 25 °C y el 60 % de humedad relativa durante 3 meses producirá menos del 1,0 % en peso, preferentemente menos del 0,8 % en peso y con mayor preferencia menos del 0,6 % en peso de impurezas a partir de la degradación de la al menos una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato en función del peso total de la al menos una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato y sus impurezas.

40 En otro método de estabilización preferido, la composición farmacéutica resultante después del almacenamiento a 40 °C y el 75 % de humedad relativa durante 3 meses producirá menos del 1,2 % en peso, preferentemente menos del 1,0 % en peso y con mayor preferencia menos del 0,8 % en peso de impurezas a partir de la degradación de la al menos una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato en función del peso total de la al menos una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato y sus impurezas.

50 En aún otro método de estabilización preferido en el que la composición farmacéutica también comprende al menos un corticoesteroide y/o al menos un beta-2-agonista de acción prolongada, la composición farmacéutica resultante después del almacenamiento a 25 °C y el 60 % de humedad relativa durante 3 meses producirá menos del 1,0 % en peso, preferentemente menos del 0,8 % en peso y con mayor preferencia menos del 0,6 % en peso de impurezas a partir de la degradación de la al menos una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato en función del peso total de la al menos una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato y las impurezas.

55 En aún otro método de estabilización preferido en el que la composición farmacéutica también comprende al menos un corticoesteroide y/o al menos un beta-2-agonista de acción prolongada, la composición farmacéutica resultante después del almacenamiento a 40 °C y el 75 % de humedad relativa durante 3 meses producirá menos del 1,2 % en peso, preferentemente menos del 1,0 % en peso y con mayor preferencia menos del 0,8 % en peso de impurezas a partir de la degradación de la al menos una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato en función del peso total de la al menos una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato y las impurezas.

65 En aún otro método de estabilización preferido, al menos el 95,0 % en peso, preferentemente al menos el 96,0 % en peso y con mayor preferencia al menos el 97,0 % en peso de la al menos una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato que está contenido originalmente en la composición farmacéutica inmediatamente después de la preparación estará presente en la composición después del almacenamiento a 25 °C y el 60 % de

humedad relativa durante 3 meses y después del almacenamiento a 40 °C y el 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

5 En aún otro método de estabilización preferido en el que la composición farmacéutica también comprende al menos un corticoesteroide y/o al menos un beta-2-agonista de acción prolongada, al menos el 95,0 % en peso, preferentemente al menos el 96,0 % en peso y con mayor preferencia al menos el 97,0 % en peso de la al menos una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato que está contenido originalmente en la composición farmacéutica inmediatamente después de la preparación estará presente en la composición después del almacenamiento a 25 °C y el 60 % de humedad relativa durante 3 meses y después del almacenamiento a 40 °C y el 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

15 En un método de estabilización preferido adicional, al menos el 95,0 %, preferentemente al menos el 96,0 % y con mayor preferencia al menos el 97,0 % de la actividad farmacéutica original de la composición se retiene después del almacenamiento a 25 °C y el 60 % de humedad relativa durante 3 meses y después del almacenamiento a 40 °C y el 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

20 Una composición farmacéutica preferida del primer y segundo aspectos de la presente invención producirá menos del 1,0 % en peso, preferentemente menos del 0,8 % en peso y con mayor preferencia menos del 0,6 % en peso del total de impurezas a partir de la degradación de la al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato después del almacenamiento a 25 °C y el 60 % de humedad relativa durante 3 meses.

25 Otra composición farmacéutica preferida del primer y segundo aspectos de la presente invención producirá menos del 1,2 % en peso, preferentemente menos del 1,0 % en peso y con mayor preferencia menos del 0,8 % en peso del total de impurezas a partir de la degradación de la al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato después del almacenamiento a 40 °C y el 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

El % en peso de impurezas indicado anteriormente es en función del peso total de la al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato y las impurezas.

30 En una composición farmacéutica preferida adicional del primer y segundo aspectos de la presente invención, al menos el 95,0 % en peso, preferentemente al menos el 96,0 % en peso y con mayor preferencia al menos el 97,0 % en peso de la al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato que está contenido originalmente en la composición farmacéutica de la invención inmediatamente después de la preparación estará presente en la composición después del almacenamiento a 25 °C y el 60 % de humedad relativa durante 3 meses y después del almacenamiento a 40 °C y el 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

40 En otra composición farmacéutica preferida más del primer y segundo aspectos de la presente invención, al menos el 95,0 %, preferentemente al menos el 96,0 % y con mayor preferencia al menos el 97,0 % de la actividad farmacéutica original de la composición farmacéutica de la invención se retiene después del almacenamiento a 25 °C y el 60 % de humedad relativa durante 3 meses y después del almacenamiento a 40 °C y el 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

45 Al hacer referencia al almacenamiento de las composiciones farmacéuticas en los métodos de estabilización descritos anteriormente, se hace referencia, en particular, al almacenamiento de esas composiciones en recipientes de aluminio no recubierto. De manera similar, al hacer referencia al almacenamiento de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, se hace referencia, en particular, a su almacenamiento en recipientes de aluminio no recubierto.

50 Se ha descubierto que el uso de un propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a) en composiciones farmacéuticas que contienen una sal de glicopirrolato, tal como bromuro de glicopirronio, y el propulsor que están diseñados para administrarse mediante un inhalador de dosis medida puede mejorar inesperadamente el rendimiento de aerosolización de la composición farmacéutica cuando esa composición se administra desde el inhalador de dosis medida en comparación con el rendimiento que se observa cuando se usa ya sea HFA-134a o HFA-227ea como el propulsor. En particular, la fracción de partículas finas de la sal de glicopirrolato en la dosis emitida comprende por lo general al menos el 35 % en peso, preferentemente al menos el 40 % en peso y con mayor preferencia al menos el 45 % en peso de la dosis emitida de la sal de glicopirrolato. Las fracciones de partículas finas de la sal de glicopirrolato en la dosis emitida no solo se observan inmediatamente después de que la composición farmacéutica se haya colocado en un recipiente de MDI y antes de cualquier almacenamiento a largo plazo, sino también después del almacenamiento bajo condiciones de estrés, por ejemplo, almacenamiento durante 60 1 mes a 40 °C y el 75 % de humedad relativa.

65 Por consiguiente, también se describe en la presente, pero no se reivindica, un método para mejorar el rendimiento de aerosolización de una composición farmacéutica que comprende un componente propulsor y un componente de fármaco que comprende al menos una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato, en donde dicho método comprende usar un componente propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a).

La composición farmacéutica en el método para mejorar el rendimiento de la estabilización puede ser una suspensión o una solución.

5 También se describe en la presente, pero no se reivindica, un método para mejorar el rendimiento de aerosolización de una composición farmacéutica que comprende un componente propulsor y un componente de fármaco que comprende al menos una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato, en donde dicho método comprende usar un componente propulsor que comprende 1,1-difluoroetano (HFA-152a) y proporcionar una composición farmacéutica que, cuando se administra desde un inhalador de dosis medida, produce una fracción de partículas finas de la al menos una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato que es al menos el 35 % en peso, preferentemente al menos el 40 % en peso y con mayor preferencia al menos el 45 % en peso de la dosis emitida de la al menos una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de glicopirrolato.

15 Aumentar la fracción de partículas finas de la dosis emitida es altamente beneficioso, ya que son las partículas finas del fármaco las que pueden penetrar en los conductos profundos de los bronquiolos y los conductos alveolares del pulmón para maximizar el alivio de los efectos de un ataque de asma o EPOC.

20 La fracción de partículas finas es un término ampliamente reconocido en la técnica. Es una medida de la fracción de masa de partículas de aerosol emitidas que tienen un diámetro menor de 5  $\mu\text{m}$ , que se acepta generalmente como el rango de tamaño de partícula más deseable para la administración eficaz de fármacos por vía alveolar.

25 En el método para mejorar el rendimiento de la aerosolización, las sales de glicopirrolato adecuadas y preferidas son como se describieron anteriormente para la composición farmacéutica del primer aspecto de la presente invención. Además, las cantidades típicas y preferidas del componente de fármaco y el componente propulsor en el método y las composiciones adecuadas, típicas y preferidas para el componente propulsor son como se analizó anteriormente para la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención.

30 El componente de fármaco en el método para mejorar el rendimiento de la aerosolización puede consistir esencialmente en o consistir completamente en la al menos una sal de glicopirrolato, tal como bromuro de glicopirronio. El término "consiste esencialmente en" significa que al menos el 98 % en peso, con mayor preferencia al menos el 99 % en peso y especialmente al menos el 99,9 % en peso del componente de fármaco consiste en la al menos una sal de glicopirrolato. Alternativamente, el componente de fármaco puede comprender adicionalmente al menos un corticoesteroide y/o al menos un beta-2-agonista de acción prolongada.

35 Cuando se incluye un corticoesteroide, los corticoesteroides adecuados y preferidos son como se describieron anteriormente para las composiciones farmacéuticas del segundo aspecto de la presente invención.

40 Cuando se incluye un beta-2-agonista de acción prolongada, los beta-2-agonistas de acción prolongada adecuados y preferidos son como se describieron anteriormente para el método de estabilización.

45 En un método para mejorar el rendimiento de la aerosolización, la composición farmacéutica consiste esencialmente en y, con mayor preferencia, consiste completamente en el componente de fármaco y el componente propulsor, como se han definido anteriormente. El término "consiste esencialmente en" significa que al menos el 98 % en peso, con mayor preferencia al menos el 99 % en peso y especialmente al menos el 99,9 % en peso de la composición farmacéutica consiste en los dos componentes.

50 En un método alternativo para mejorar el rendimiento de la aerosolización, la composición farmacéutica puede contener uno o ambos de un excipiente polar y un componente tensioactivo como se analizó anteriormente para la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención. Los excipientes polares y tensioactivos adecuados y preferidos son como se analizó anteriormente para la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención. Las cantidades típicas y preferidas del excipiente polar y el componente tensioactivo son como se analizó anteriormente para la composición farmacéutica del primer aspecto de la invención.

55 En un método particularmente preferido para mejorar el rendimiento de la aerosolización, el componente de fármaco comprende bromuro de glicopirronio, indacaterol y propionato de fluticasona y la fracción de partículas finas de cada fármaco en la dosis emitida es al menos el 35 %, preferentemente al menos el 40 % en peso y con mayor preferencia al menos el 45 % en peso de la dosis emitida de ese fármaco. Las fracciones de partículas finas de bromuro de glicopirronio, indacaterol y propionato de fluticasona en la dosis emitida no solo se observan inmediatamente después de que la composición farmacéutica se haya colocado en un recipiente de MDI y antes de cualquier almacenamiento a largo plazo, sino también después del almacenamiento bajo condiciones de estrés, por ejemplo, almacenamiento durante 1 mes a 40 °C y el 75 % de humedad relativa. Además, en este método preferido se ha descubierto de forma sorprendente que las relaciones de los tres fármacos pueden retenerse sustancialmente en la dosis emitida a diferencia de cuando se usa HFA-134a como el propulsor.

65 Las composiciones farmacéuticas de la invención son de utilidad particular en la administración de las sales de glicopirrolato, los compuestos beta-2-agonistas de acción prolongada y, cuando se incluye, el corticoesteroide, desde un recipiente de aerosol presurizado, por ejemplo, mediante un inhalador de dosis medida (MDI). Para esta

aplicación, las composiciones farmacéuticas están contenidas en el recipiente de aerosol presurizado y el propulsor HFA-152a funciona para administrar el fármaco como un aerosol fino.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender uno o más aditivos del tipo que se usan convencionalmente en formulaciones de fármaco para MDI presurizados, tales como lubricantes para válvulas. Cuando se incluyen otros aditivos en las composiciones farmacéuticas, normalmente se usan en cantidades que son convencionales en la técnica.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención se almacenan normalmente en un recipiente presurizado que se ha de usar en combinación con un dispositivo de administración de medicamentos. Cuando se almacenan así, las composiciones farmacéuticas son normalmente un líquido. En una forma de realización preferida, el recipiente presurizado está diseñado para su uso en un inhalador de dosis medida (MDI). En una forma de realización particularmente preferida, el recipiente presurizado es una lata de aluminio recubierto o una lata de aluminio no recubierto, especialmente esta última.

15 Por consiguiente, un tercer aspecto de la presente invención proporciona un recipiente presurizado que contiene la composición farmacéutica del primer o segundo aspecto de la presente invención. En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo de administración de medicamentos, especialmente un inhalador de dosis medida, que tiene un recipiente presurizado que contiene la composición farmacéutica del primer o segundo aspecto de la presente invención.

20 Por lo general, el inhalador de dosis medida comprende un ensamblaje de válvula y boquilla que se engasta en un recipiente que contiene la composición farmacéutica a suministrar. Se usa una junta elastomérica para sellar la unión entre el recipiente y el ensamblaje de válvula/boquilla. Los materiales de junta elastomérica preferidos son las gomas de copolímero de olefina cíclica, EPDM, clorobutilo y bromobutilo, ya que pueden presentar una buena compatibilidad con HFA-152a y también proporcionar una buena barrera para impedir o limitar la filtración de HFA-152a hacia afuera del recipiente.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son para usar en medicina para tratar a un paciente que padece o que es probable que padezca un trastorno respiratorio y especialmente asma o una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

30 En consecuencia, se describe en la presente un método para tratar a un paciente que padece o que es probable que padezca un trastorno respiratorio, especialmente asma o una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de una composición farmacéutica como se analizó anteriormente. La composición farmacéutica se administra preferentemente al paciente mediante un MDI.

35 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y los dispositivos de MDI pueden llenarse mediante técnicas que son estándar en la técnica, tales como el llenado a presión y el llenado en frío. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante una simple operación de mezcla en la que la al menos una sal de glicopirrolato el al menos un beta-2-agonista de acción prolongada, opcionalmente el al menos un corticoesteroide, opcionalmente el componente tensioactivo y el propulsor que contiene HFA-152a se mezclan a razón de las proporciones requeridas en un recipiente de mezcla adecuado. La mezcla se puede promover al agitar como es común en la técnica. Convenientemente, el propulsor que contiene HFA-152a se licúa para ayudar a la mezcla. Si la composición farmacéutica se produce en un recipiente de mezcla separado, se la puede transferir entonces a recipientes presurizados para su almacenamiento, tales como recipientes presurizados que se usan como parte de los dispositivos de administración de medicamentos y especialmente MDI.

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden prepararse dentro de los confines de un recipiente presurizado, tal como un vial o recipiente de aerosol, desde el que las composiciones se liberan finalmente como un aerosol mediante un dispositivo de administración de medicamentos, tal como un MDI. En este método, se introducen en el recipiente abierto una cantidad pesada de la al menos un sal de glicopirrolato, el al menos un beta-2-agonista de acción prolongada y, opcionalmente, el al menos un corticoesteroide. A continuación, se engasta una válvula en el recipiente y el componente propulsor que contiene HFA-152a se introduce, en forma líquida, a través de la válvula en el recipiente a presión, opcionalmente después de vaciar primero el recipiente a través de la válvula. El componente tensioactivo, si se incluye, puede mezclarse con los fármacos o, alternativamente, introducirse en el recipiente después de que la válvula se haya instalado, ya sea en soledad o como una premezcla con el componente propulsor. Se puede tratar entonces toda la mezcla para dispersar los fármacos en la mezcla de propulsor/tensioactivo, por ejemplo, al agitar vigorosamente o mediante un baño ultrasónico. Los recipientes adecuados pueden estar hechos de plásticos, metal, por ejemplo, aluminio, o vidrio. Los recipientes preferidos están hechos de metal, especialmente aluminio, que puede estar recubierto o no recubierto. Los recipientes de aluminio no recubierto son especialmente preferidos.

65 El recipiente se puede llenar con suficiente de la composición farmacéutica para proporcionar una pluralidad de dosis. Por lo general, los recipientes de aerosol presurizado que se usan en los MDI contienen de 50 a 150 dosis

individuales.

Se ilustra ahora, en los siguientes ejemplos, composiciones que comprenden bromuro de glicopirronio.

### 5 Ejemplo 1

Se llevaron a cabo varios experimentos para investigar el rendimiento de la aerosolización *in vitro* de las formulaciones de fármacos combinados de bromuro de glicopirronio, indacaterol y propionato de fluticasona en inhaladores de dosis medida (MDI) con HFA-134a o HFA-152a como el propulsor.

Las formulaciones farmacéuticas de bromuro de glicopirronio, indacaterol y propionato de fluticasona se prepararon ya sea en HFA-134a o HFA-152a (Mexichem, Reino Unido). Los fármacos se pesaron directamente en recipientes de aluminio no recubierto estándar de 14 ml (C128, Presspart, Blackburn, Reino Unido). Se engastó, a continuación, una válvula de 50  $\mu$ l (Bespak, Kings Lynn, Reino Unido) en los recipientes, tras lo que se colocó el propulsor en los recipientes a través de la válvula mediante una engastadora/llenadora manual Pamasol (Pamasol, Suiza). Finalmente, los recipientes se sometieron a ultrasonido 20 minutos para ayudar a la dispersión del fármaco en la suspensión. La dosis nominal de bromuro de glicopirronio fue de 50  $\mu$ g y la dosis nominal de indacaterol fue de 100  $\mu$ g y la dosis nominal de propionato de fluticasona fue de 125  $\mu$ g.

El rendimiento de aerosolización *in vitro* de las formulaciones se puso a prueba inmediatamente después de la preparación (tiempo t = cero) con un Next Generation Impactor mediante el método descrito a continuación. Las formulaciones, a continuación, se almacenaron en condiciones de almacenamiento bajo estrés (válvula hacia abajo) a 40 °C y el 75 % de humedad relativa durante 1 mes. Después del almacenamiento durante 1 mes en condiciones de almacenamiento bajo estrés, el rendimiento de aerosolización *in vitro* de las formulaciones se puso a prueba nuevamente como antes con un Next Generation Impactor mediante el método descrito anteriormente.

El Next Generation Impactor (NGI, Copley Scientific, Nottingham, Reino Unido) se conectó a una bomba de vacío (GE Motors, NJ, EE. UU.). Antes de la prueba, las copas del sistema NGI se recubrieron con aceite de silicona al 1 % v/v en hexano para eliminar el rebote de partículas. Para cada experimento, se descargaron tres accionamientos de la válvula en el NGI a 30 l.min<sup>-1</sup> según las pautas de farmacopea. Después de la aerosolización, el aparato NGI se desmanteló y el accionador y cada parte del NGI se lavaron hasta obtener volúmenes conocidos de la fase móvil de HPLC. La masa de fármaco depositada en cada parte del NGI se determinó mediante HPLC. Este protocolo se repitió tres veces para cada recipiente, tras lo que se determinaron la dosis de partículas finas (FPD en inglés) y la fracción de partículas finas de la dosis emitida (FPF<sub>ED</sub>).

Se usó cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) para determinar el contenido de fármaco después de los estudios de aerosolización (véase más abajo). Para el análisis de propionato de fluticasona se usó una columna Hypersil ODS C<sub>18</sub> de 250 mm x 4,6 mm con un tamaño de partícula de 5  $\mu$ m (Fisher, Loughborough) o un equivalente. Para el análisis de bromuro de glicopirronio e indacaterol se usó una columna Nucleosil 100 - 3 C<sub>18</sub> HD de 50 mm x 4,6 mm, con un tamaño de partícula de 3  $\mu$ m o un equivalente.

Las columnas se acoplaron a un detector de UV que funcionaba a longitudes de onda de 220 nm y 235 nm según el fármaco que se estaba analizando. El muestreador se operó a temperatura ambiente y se inyectaron muestras de 100  $\mu$ l en la columna para realizar los análisis. Las condiciones cromatográficas se muestran en las Tablas 1 y 2 a continuación.

Tabla 1

Fármaco	Velocidad de flujo de la bomba (ml.min <sup>-1</sup> )	Fase móvil	Longitud de onda UV (nm)	Temperatura de la columna (°C)
Propionato de fluticasona	1,5	Metanol, acetonitrilo y agua - 45:35:20 v/v	235	40

Tabla 2

Fármaco	Velocidad de flujo de la bomba (ml.min <sup>-1</sup> )	Fase móvil	Longitud de onda UV (nm)	Temperatura de la columna (°C)
Bromuro de glicopirronio e indacaterol	1,5	Fase móvil A: amortiguador* y acetonitrilo 75:25 v/v Fase móvil B: amortiguador* y acetonitrilo 25:75 v/v	220	30

\* El amortiguador es trietilamina acuosa/Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> a pH 2,5

La composición de la fase móvil se varió como se muestra en la Tabla 3 a continuación.

**Tabla 3**

Tiempo (minutos)	Fase móvil A (%v/v)	Fase móvil B (%v/v)
0	100	0
3,0	85	15
3,1	0	100
4,0	0	100
4,1	100	0
5,0	100	0

5 Los resultados se muestran en las Tablas 4 a 6 a continuación.

10 **Tabla 4. Rendimiento de la aerosolización *in vitro* de formulaciones de combinación de bromuro de glicopirronio, indacaterol y propionato de fluticasona administrado desde un MDI con HFA-134a como el propulsor al tiempo t=0 y después del almacenamiento (válvula hacia abajo) durante 1 mes a 40 °C y el 75 % de humedad relativa, según la caracterización por la dosis emitida, la dosis de partículas finas, la fracción de partículas finas de la dosis emitida (FPF<sub>ED</sub> (%)), el diámetro de masa mediana aerodinámico (MMAD en inglés) y la desviación estándar geométrica (GSD en inglés).**

	Dosis emitida (µg ± S.D.)	Dosis de partículas finas (µg ± S.D.)	FPF <sub>ED</sub> (%)	MMAD ± GSD (µm)
Bromuro de glicopirronio T = 0	43,7 ± 0,2	12,6 ± 0,1	28,7 ± 0,2	2,6 ± 2,4
Bromuro de glicopirronio (T = 1 mes a 40 °C/75 % RH)	38,7 ± 0,6	11,4 ± 0,4	29,4 ± 0,5	2,8 ± 2,3
Indacaterol (T = 0)	75,8 ± 1,8	23,8 ± 0,8	31,5 ± 1,8	4,8 ± 1,9
Indacaterol (T = 1 mes a 40 °C/75 % RH)	73,7 ± 1,2	21,9 ± 0,7	29,8 ± 0,7	4,8 ± 1,9
Propionato de fluticasona (T = 0)	119,0 ± 2,0	38,8 ± 1,7	32,6 ± 0,9	3,0 ± 1,8
Propionato de fluticasona (T = 1 mes a 40 °C/75 % RH)	112,8 ± 2,3	32,8 ± 1,9	29,0 ± 1,9	3,1 ± 1,9

15 **Tabla 5. Rendimiento de la aerosolización *in vitro* de formulaciones de combinación de bromuro de glicopirronio, indacaterol y propionato de fluticasona administrado desde un MDI con HFA-152a como el propulsor al tiempo t=0 y después del almacenamiento (válvula hacia abajo) durante 1 mes a 40 °C y el 75 % de humedad relativa, según la caracterización por la dosis emitida, la dosis de partículas finas, la fracción de partículas finas de la dosis emitida (FPF<sub>ED</sub> (%)), el diámetro de masa mediana aerodinámico (MMAD) y la desviación estándar geométrica (GSD).**

	Dosis emitida (µg ± S.D.)	Dosis de partículas finas (µg ± S.D.)	FPF <sub>ED</sub> (%)	MMAD ± GSD (µm)
Bromuro de glicopirronio T = 0	45,2 ± 0,7	21,0 ± 1,0	46,5 ± 2,9	3,1 ± 2,2
Bromuro de glicopirronio (T = 1 mes a 40 °C/75 % RH)	44,2 ± 0,6	20,7 ± 0,8	45,8 ± 1,8	3,0 ± 2,2
Indacaterol (T = 0)	92,1 ± 3,0	46,8 ± 1,5	50,9 ± 0,1	3,4 ± 1,9
Indacaterol (T = 1 mes a 40 °C/75 % RH)	90,8 ± 2,3	45,8 ± 1,2	49,5 ± 0,2	3,5 ± 2,0
Propionato de fluticasona (T = 0)	111,8 ± 0,7	51,5 ± 1,9	46,1 ± 1,5	3,0 ± 1,9
Propionato de fluticasona (T = 1 mes a 40 °C/75 % RH)	105,6 ± 0,8	48,5 ± 1,5	45,2 ± 1,2	2,9 ± 1,9

20 **Tabla 6. La relación de bromuro de glicopirronio, indacaterol y propionato de fluticasona administrada en la fracción de partículas finas usando el propulsor HFA-134a y el propulsor HFA-152a al tiempo t = 0 y después del almacenamiento (válvula hacia abajo) durante 1 mes a 40 °C y el 75 % de humedad relativa.**

	Relación de bromuro de glicopirronio:indacaterol:propionato de fluticasona
Según se formuló	1,0:2,0:2,5
HFA-134a - T = 0	1,0:1,9:3,1
HFA-134a - T = 1 mes a 40 °C/75 % RH)	1,0:1,9:2,9
HFA-152a - T = 0	1,0:2,2:2,5
HFA-134a - T = 1 mes a 40 °C/75 % RH)	1,0:2,2:2,3

25 Es evidente a partir de los datos en las Tablas 4 y 5 anteriores que la dosis de partículas finas y la fracción de partículas finas de las dosis emitidas fueron significativamente más altas cuando se usó HFA-152a como el

propulsor en comparación con HFA-134a para todos los fármacos en la formulación de fármacos combinados. Esto representa un aumento en la dosis de administración de medicación útil. Este rendimiento mejorado también se observa incluso después del almacenamiento bajo estrés durante 1 mes a 40 °C y el 75 % de humedad relativa.

- 5 A diferencia de las formulaciones HFA-134a donde todos los fármacos logran una fracción de partículas finas de alrededor del 30 %, las formulaciones HFA-152a administran una fracción de partículas finas del 45 % al 50 %. Así, HFA-152a proporciona una administración dramáticamente más efectiva y eficiente de los tres fármacos con beneficios significativos de reducción de la cantidad de medicación usada para administrar una dosis terapéuticamente efectiva, de reducción del potencial para la absorción sistémica de los fármacos a través de la boca y el tracto digestivo que resulte en efectos adversos en el paciente.

Además, si bien el MMAD de formulaciones a base de HFA-134a oscilan de alrededor de 2,6 µm para el bromuro de glicopirronio a 4,8 µm para el indacaterol, las partículas administradas mediante HFA-152a tienen tamaños ampliamente equivalente en el rango de 2,9 µm a 3,5 µm. Esta uniformidad mayor de tamaño de partículas a través de los tres fármacos es extremadamente importante para asegurar que las tres drogas se administran en las relaciones correctas para el tejido pulmonar diana. Las disparidades en tamaño de partícula pueden causar la administración no uniforme de deposición de fármaco diferencial con la consecuente sinergia terapéutica reducida entre los fármacos. Así, los datos indican que el HFA-152a actúa para minimizar el alcance del conjunto de partículas tanto para un fármaco particular como entre diferentes fármacos.

### Ejemplo 2

Las estabildades del bromuro de glicopirronio, el indacaterol y el propionato de fluticasona en HFA-134a y HFA-152a se investigaron en el momento cero (T=0) y después del almacenamiento con la válvula hacia abajo, por 1 mes (T=1M) y 3 meses (T=3M) a 40 °C y el 75 % de humedad relativa (RH) y a 25 °C y el 60 % de humedad relativa (RH) en latas de aluminio no recubierto.

Las formulaciones de fármaco se prepararon como se describió en el Ejemplo 1 anterior y se analizaron mediante la técnica de HPLC descrita en el Ejemplo 1 anterior.

Los resultados de la investigación de la estabilidad química de las formulaciones de fármaco de bromuro de glicopirronio, indacaterol y propionato de fluticasona en HFA-152a y HFA-134a en latas de aluminio no recubierto se muestran, respectivamente, en las Tablas 7-12 a continuación.

**Tabla 7. Estabilidad química del bromuro de glicopirronio en HFA-134a en latas de aluminio no recubierto en función del ensayo de porcentaje y las impurezas totales tras el almacenamiento a T=0, T=1M a 40 °C/75 % de RH y 25 °C/60 % de RH y T=3M a 40 °C/75 % de RH y 25 °C/60 % de RH.**

Tiempo	Ensayo de % (LC)	% de impurezas totales
Tiempo inicial T = 0	98,5	0,19
T = 1M a 25/60	98,2	0,28
T = 1M a 40/75	97,8	0,39
T = 3M a 25/60	94,8	1,15
T = 3M a 40/75	93,8	1,38

**Tabla 8. Estabilidad química del bromuro de glicopirronio en HFA-152a en latas de aluminio no recubierto en función del ensayo de porcentaje y las impurezas totales tras el almacenamiento a T=0, T=1M a 40 °C/75 % de RH y 25 °C/60 % de RH y T=3M a 40 °C/75 % de RH y 25 °C/60 % de RH.**

Tiempo	Ensayo de % (LC)	% de impurezas totales
Tiempo inicial T = 0	98,5	0,19
T = 1M a 25/60	98,6	0,25
T = 1M a 40/75	98,4	0,35
T = 3M a 25/60	97,6	0,55
T = 3M a 40/75	97,2	0,82

**Tabla 9. Estabilidad química del indacaterol en HFA-134a en latas de aluminio no recubierto en función del ensayo de porcentaje y las impurezas totales tras el almacenamiento a T=0, T=1M a 40 °C/75 % de RH y 25 °C/60 % de RH y T=3M a 40 °C/75 % de RH y 25 °C/60 % de RH.**

Tiempo	Ensayo de % (LC)	% de impurezas totales
Tiempo inicial T = 0	100,5	<LoQ
T = 1M a 25/60	99,9	<LoQ
T = 1M a 40/75	98,6	0,22
T = 3M a 25/60	98,2	0,27
T = 3M a 40/75	97,9	0,38

**Tabla 10. Estabilidad química del indacaterol en HFA-152a en latas de aluminio no recubierto en función del ensayo de porcentaje y las impurezas totales tras el almacenamiento a T=0, T=1M a 40 °C/75 % de RH y 25 °C/60 % de RH y T=3M a 40 °C/75 % de RH y 25 °C/60 % de RH.**

Tiempo	Ensayo de % (LC)	% de impurezas totales
Tiempo inicial T = 0	99,9	<LoQ
T = 1M a 25/60	100,5	<LoQ
T = 1M a 40/75	99,1	0,05
T = 3M a 25/60	98,8	0,11
T = 3M a 40/75	98,5	0,15

**5 Tabla 11. Estabilidad química del propionato de fluticasona en HFA-134a en latas de aluminio no recubierto en función del ensayo de porcentaje y las impurezas totales tras el almacenamiento a T=0, T=1M a 40 °C/75 % de RH y 25 °C/60 % de RH y T=3M a 40 °C/75 % de RH y 25 °C/60 % de RH.**

Tiempo	Ensayo de % (LC)	% de impurezas totales
Tiempo inicial T = 0	98,5	<LoQ
T = 1M a 25/60	98,2	0,19
T = 1M a 40/75	97,8	0,38
T = 3M a 25/60	94,8	0,58
T = 3M a 40/75	93,8	0,69

**10 Tabla 12. Estabilidad química del propionato de fluticasona en HFA-152a en latas de aluminio no recubierto en función del ensayo de porcentaje y las impurezas totales tras el almacenamiento a T=0, T=1M a 40 °C/75 % de RH y 25 °C/60 % de RH y T=3M a 40 °C/75 % de RH y 25 °C/60 % de RH.**

Tiempo	Ensayo de % (LC)	% de impurezas totales
Tiempo inicial T = 0	98,5	<LoQ
T = 1M a 25/60	98,6	<LoQ
T = 1M a 40/75	98,4	0,18
T = 3M a 25/60	97,6	<LoQ
T = 3M a 40/75	97,2	0,58

15 Se puede ver en los datos de las Tablas 7-12 anteriores que el bromuro de glicopirronio, el indacaterol y el propionato de fluticasona presentan una estabilidad química superior bajo condiciones de prueba acelerada cuando HFA-152a se usa como el propulsor de aerosolización en lugar de HFA-134a.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

- 5 (i) un componente de fármaco que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato, y al menos un beta-2-agonista de acción prolongada (LABA) seleccionado de formoterol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y  
(ii) un componente propulsor del que al menos el 90 % en peso es 1,1-difluoroetano (HFA-152a).

10 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la composición contiene menos de 500 ppm, preferentemente menos de 100 ppm, más preferentemente menos de 50 ppm, todavía más preferentemente menos de 10 ppm y especialmente menos de 5 ppm de agua en función del peso total de la composición farmacéutica.

15 3. La composición farmacéutica de 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 una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato es bromuro de glicopirronio.

20 5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente de fármaco comprende del 0,01 al 2,5 % en peso, preferentemente del 0,01 al 2,0 % en peso, más preferentemente del 0,05 al 2,0 % en peso y especialmente del 0,05 al 1,5 % en peso del peso total de la composición farmacéutica y el componente propulsor comprende del 80,0 al 99,99 % en peso, preferentemente del 90,0 al 99,99 % en peso, más preferentemente del 96,5 al 99,99 % en peso y especialmente del 97,5 al 99,95 % en peso del peso total de la composición farmacéutica.

6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos el 95 % en peso y preferentemente al menos el 99 % en peso del componente propulsor es 1,1-difluoroetano (HFA-152a).

30 7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el componente propulsor es completamente 1,1-difluoroetano (HFA-152a).

8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente propulsor contiene de 0,5 a 10 ppm, por ejemplo, de 1 a 5 ppm, de impurezas insaturadas.

35 9. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos el 95 % en peso, preferentemente al menos el 98 % en peso y más preferentemente al menos el 99 % en peso de la composición consiste en los dos componentes (i) y (ii).

40 10. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además, un componente tensioactivo que comprende al menos un compuesto tensioactivo, preferentemente al menos un compuesto tensioactivo seleccionado de polivinilpirrolidona, tensioactivos de polietilenglicol, ácido oleico y lecitina.

45 11. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además, un excipiente polar, preferentemente etanol.

50 12. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que, después de su almacenamiento en recipientes de aluminio no recubierto a 25 °C y el 60 % de humedad relativa durante 3 meses, producirá menos del 1,0 % en peso, preferentemente menos del 0,8 % en peso y más preferentemente menos del 0,6 % en peso de impurezas procedentes de la degradación de la al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato en función del peso total de la al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato y las impurezas y que, después de su almacenamiento en recipientes de aluminio no recubierto a 40 °C y el 75 % de humedad relativa durante 3 meses, producirá menos del 1,2 % en peso, preferentemente menos del 1,0 % en peso y más preferentemente menos del 0,8 % en peso de impurezas procedentes de la degradación de la al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato en función del peso total de la al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato y las impurezas.

60 13. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos el 95,0 % en peso, preferentemente al menos el 96,0 % en peso y más preferentemente al menos el 97,0 % en peso de la al menos una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirrolato que está contenida originalmente en la composición farmacéutica inmediatamente después de la preparación estará presente en la composición después de su almacenamiento en recipientes de aluminio no recubierto a 25 °C y el 60 % de humedad relativa durante 3 meses y después de su almacenamiento en recipientes de aluminio no recubierto a 40 °C y el 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

65 14. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de una suspensión o

en forma de una solución.

15. Un inhalador de dosis medida (MDI en inglés) provisto de un recipiente de aerosol sellado y presurizado que contiene una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.