

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 291 619**

51 Int. Cl.:

**C07D 451/10** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA  
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2003 PCT/EP2003/02422**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2003 WO03078429**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2003 E 03708206 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **29.08.2018 EP 1487832**

54 Título: **Material micronizado cristalino de bromuro de tiotropio**

30 Prioridad:

**20.03.2002 DE 10212264**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:  
**07.12.2018**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.  
KG (100.0%)**

**Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim, DE**

72 Inventor/es:

**BENDER, HELMUT;  
GRAEBNER, HAGEN;  
SCHINDLER, KONRAD;  
TRUNK, MICHAEL, JOSEF, FRIEDRICH y  
WALZ, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

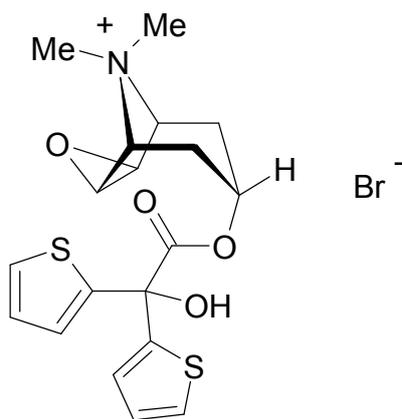
## DESCRIPCIÓN

Material micronizado cristalino de bromuro de tiotropio

El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de un material micronizado (es decir, reducido a tamaño de micrómetros) cristalino de bromuro de (1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonano.

## Antecedentes del invento

El compuesto bromuro de (1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonano, es conocido por la solicitud de patente europea EP 418 716 A1 y presenta la siguiente estructura química:



(I)

El compuesto posee valiosas propiedades farmacológicas y es conocido por el nombre de bromuro de tiotropio (BA679). El bromuro de tiotropio constituye un agente anticolinérgico muy activo y por lo tanto puede desarrollar una utilidad terapéutica en la terapia del asma o de la COPD (de *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* = enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

La administración del bromuro de tiotropio se efectúa preferiblemente por inhalación. En este caso, se pueden emplear polvos apropiados para inhalación que, envasados en cápsulas (inhaletas) apropiadas, se administran mediante los correspondientes aparatos inhaladores de polvos. Alternativamente a ello, una utilización por inhalación puede efectuarse también mediante administración de aerosoles apropiados para inhalación. Entre ellos, se cuentan también aerosoles para inhalación en forma de polvos, que contienen por ejemplo HFA134a, HFA227 o una de sus mezclas como gas propulsor.

En lo que se refiere a la aplicación por inhalación de bromuro de tiotropio, es necesario poner a disposición la sustancia activa en una forma finamente dividida (o micronizada). Preferiblemente, la sustancia activa tiene en tal caso un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10  $\mu$ m, de modo preferido de 1 a 6  $\mu$ m, de modo especialmente preferido de 1,5 a 5  $\mu$ m.

Los tamaños de partículas precedentemente mencionados se consiguen por regla general mediante una molienda (la denominada micronización) de la sustancia activa. Puesto que como fenómeno acompañante de la micronización, a pesar de las duras condiciones que se necesitan en el transcurso del procedimiento, tiene que evitarse de modo muy amplio una descomposición de la sustancia activa medicamentosa, una alta estabilidad de la sustancia activa frente al proceso de molienda constituye una necesidad indispensable. En tal caso, se debe tomar en consideración el hecho de que en el transcurso del proceso de molienda pueden aparecer en ciertas circunstancias alteraciones de las propiedades como materiales sólidos de la sustancia activa, que pueden tener una cierta influencia sobre las propiedades farmacológicas de la forma medicamentosa que se ha de aplicar por inhalación.

Procedimientos para la micronización de sustancias activas medicamentosas se conocen como tales en el estado de la técnica. Por ejemplo, a este respecto se remite al documento FR 2779347 que describe un procedimiento para la micronización de la sustancia activa, aplicada por vía oral, fenofibrato. Por consiguiente, es misión del presente invento poner a disposición un procedimiento que haga accesible al bromuro de tiotropio micronizado en una forma que satisfaga los altos requisitos que se han de establecer para una sustancia activa aplicada por inhalación, y que tenga en cuenta en tal contexto a las propiedades específicas del bromuro de tiotropio.

## Descripción detallada del invento

Se encontró que el bromuro de tiotropio, dependiendo de la elección de las condiciones, que se pueden aplicar al efectuar la limpieza y la purificación del producto bruto obtenido de acuerdo con la preparación a escala técnica,

resulta en forma de diferentes modificaciones cristalinas, las denominadas polimorfos.

Se encontró, además, que estas diferentes modificaciones se pueden obtener de modo deliberado decisivamente por elección de los disolventes empleados para la cristalización, así como por elección de las condiciones de procedimiento que se escogen en el proceso de cristalización.

- 5 Para la finalidad del presente invento, de poner a disposición el bromuro de tiotropio en una forma micronizada, apropiada para la inhalación, se manifestó como especialmente apropiado el monohidrato cristalino del bromuro de tiotropio, que se puede obtener en forma cristalina mediante la elección de condiciones específicas de reacción.

10 Para la preparación de este monohidrato cristalino, es necesario recoger en agua el bromuro de tiotropio, que se ha obtenido por ejemplo de acuerdo con la prescripción de preparación divulgada en el documento de Solicitud de Patente Europea EP 418.716 A1, calentarlo, llevar a cabo una purificación con carbón activo y, después de haber separado el carbón activo, cristalizar lentamente el monohidrato de bromuro de tiotropio mediante enfriamiento lento. De acuerdo con la invención se procede de modo preferido tal como se describe a continuación. En un recipiente de reacción apropiadamente dimensionado, el disolvente se mezcla con un bromuro de tiotropio, que se ha obtenido, por ejemplo, de acuerdo con la prescripción de preparación divulgada en el mencionado documento EP 418.716 A1.

- 15 Por cada mol de bromuro de tiotropio empleado se utilizan como disolvente de 0,4 a 1,5 kg, de modo preferido de 0,6 a 1 kg, de modo especialmente preferido aproximadamente 0,8 kg de agua.

La mezcla obtenida se calienta con agitación, de modo preferido a más de 50°C, de modo especialmente preferido a más de 60°C. La máxima temperatura elegible se determina mediante el punto de ebullición del disolvente utilizado, agua. Preferiblemente, la mezcla se calienta a un intervalo de 80-90°C.

- 20 En esta solución se incorpora carbón activo, seco o húmedo con agua. De modo preferido, por cada mol de bromuro de tiotropio empleado se emplean de 10 a 50 g, de modo especialmente preferido de 15 a 35 g, de modo sumamente preferido aproximadamente 25 g de carbón activo. Eventualmente, el carbón activo, antes de su incorporación en la solución que contiene bromuro de tiotropio, se suspende en agua. Por cada mol de bromuro de tiotropio empleado se utilizan para suspender el carbón activo de 70 a 200 g, de modo preferido de 100 a 160 g, de modo especialmente preferido aproximadamente 135 g de agua. Si el carbón activo, antes de su incorporación en la solución que contiene bromuro de tiotropio, es suspendido previamente en agua, se recomienda enjuagar posteriormente con la misma cantidad de agua.

- 30 A una temperatura constante, después de haberse efectuado la adición del carbón activo, se sigue agitando durante entre 5 y 60 minutos, de modo preferido entre 10 y 30 minutos, de modo especialmente preferido aproximadamente 15 minutos, y la mezcla obtenida se filtra, a fin de eliminar el carbón activo. A continuación, el filtro se enjuaga posteriormente con agua. Para ello, por cada mol de bromuro de tiotropio empleado se utilizan de 140 a 400 g, de modo preferido de 200 a 320 g, de modo sumamente preferido aproximadamente 270 g de agua.

- 35 El material filtrado, a continuación, se enfría lentamente, de modo preferido a una temperatura de 20-25°C. El enfriamiento se lleva a cabo de modo preferido a un régimen de enfriamiento de 1 a 10°C por 10 a 30 minutos, de modo preferido de 2 a 8°C por 10 a 30 minutos, de modo especialmente preferido de 3 a 5°C por 10 a 20 minutos, de modo sumamente preferido de 3 a 5°C por aproximadamente 20 minutos. Eventualmente, después del enfriamiento a 20 hasta 25°C puede seguir un enfriamiento adicional hasta por debajo de 20°C, de modo especialmente preferido a 10 hasta 15°C.

- 40 Después de haberse efectuado el enfriamiento, se sigue agitando durante un período de tiempo comprendido entre 20 minutos y 3 horas, de modo preferido entre 40 minutos y 2 horas, de modo especialmente preferido durante aproximadamente 1 hora, a fin de completar la cristalización.

- 45 Los cristales resultantes se aíslan finalmente por filtración en general o por filtración con succión del disolvente. Si fuese necesario someter los cristales obtenidos a una etapa de lavado adicional, se recomienda utilizar agua o acetona como disolvente para lavado. Por cada mol de bromuro de tiotropio empleado, pueden utilizarse para lavar los cristales obtenidos de monohidrato de bromuro de tiotropio de 0,1 a 1,0 L, de modo preferido de 0,2 a 0,5 L, de modo especialmente preferido aproximadamente 0,3 L del disolvente. Eventualmente, la etapa de lavado se puede llevar a cabo repetidas veces. El producto obtenido se seca en vacío o mediante aire circulante caliente hasta que se alcance un contenido de agua de 2,5 - 4,0 %.

- 50 El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino así obtenido se emplea en el subsiguiente proceso de molienda (micronización) seguidamente descrito. Para la realización de este proceso se pueden emplear molinos corrientes. De modo preferido, la micronización se lleva a cabo en tal caso mediante exclusión de la humedad, de modo especialmente preferido mediante empleo de un correspondiente gas inerte, tal como por ejemplo nitrógeno. Como especialmente preferida se ha manifestado la utilización de molinos de chorros de aire, en los que el desmenuzamiento del material de molienda se efectúa por choque recíproco de las partículas unas con otras así como por choque de las partículas sobre las paredes del recipiente de molienda. Como gas de molienda pasa a utilizarse de acuerdo con la invención de modo preferido nitrógeno. El material a moler se transporta mediante el gas de molienda bajo presiones específicas (a la presión de molienda). Dentro del contexto del presente invento, la presión de molienda se ajusta

ta usualmente a un valor comprendido entre 2 y 8 bar, de modo preferido entre 3 y 7 bar, de modo especialmente preferido entre 3,5 y 6,5 bar. La incorporación del material a moler en el molino de chorros de aire se efectúa por medio del gas de alimentación bajo presiones específicas (presión de alimentación). Dentro del contexto del presente invento se ha acreditado una presión de alimentación comprendida entre 2 y 8 bar, de modo preferido entre 3 y 7 bar, de modo especialmente preferido entre 3,5 y 6 bar. Como gas de alimentación pasa a utilizarse de modo preferido asimismo un gas inerte, de modo especialmente preferido asimismo nitrógeno. La aportación del material a moler (monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino) se puede efectuar en tal caso en un régimen de transporte de aproximadamente 5-35 g/min, de modo preferido con aproximadamente 10-30 g/min.

Por ejemplo y sin limitar a ello el objeto del invento, se ha acreditado como una posible forma de realización de un molino de chorros de aire el siguiente aparato: un micronizador de 2 pulgadas (5,08 cm) con un anillo de molienda que tiene un ánima de 0,8 mm, de la entidad Sturtevant Inc., 348 Circuit Street, Hanover, MA 02239, EE.UU. Mediante utilización de este aparato, el proceso de molienda se lleva a cabo de modo preferido con los siguientes parámetros de molienda:

Presión de molienda: 4,5 - 6,5 bar; presión de alimentación: 4,5 - 6,5 bar; aportación del material a moler: 17 - 21 g/min.

La base de molienda así obtenida se trata a continuación en las condiciones específicas que seguidamente se mencionan. Para ello, el material micronizado se somete a una temperatura de 15 - 40°C, de modo preferido de 20 - 35°C, de modo especialmente preferido de 25 - 30°C, a un vapor de agua con una humedad relativa de por lo menos 40 %. De modo preferido, la humedad se ajusta a un valor de H.R. de 50 - 95 %, de modo preferido a una H.R. de 60 - 90 %, de modo especialmente preferido a una H.R. de 70 - 80 %. Por humedad relativa (H.R.) se entiende, dentro del contexto del presente invento, el cociente entre la presión parcial del vapor de agua y la presión de vapor del agua a la correspondiente temperatura. De modo preferido, el material micronizado obtenible a partir del proceso de molienda precedentemente descrito se somete a las condiciones del recinto que antes se mencionan, por lo menos durante un período de tiempo de 6 horas. De modo preferido, el material micronizado se somete a las mencionadas condiciones del recinto, no obstante, durante 12 hasta 48 horas, de modo preferido durante 18 hasta 36 horas, de modo especialmente preferido durante 20 hasta 28 horas.

El material micronizado del bromuro de tiotropio, obtenible de acuerdo con el precedente modo de proceder, presenta un tamaño característico de partículas  $X_{50}$  comprendido entre 1,0  $\mu\text{m}$  y 3,5  $\mu\text{m}$ , de modo preferido entre 1,1  $\mu\text{m}$  y 3,3  $\mu\text{m}$ , de modo especialmente preferido entre 1,2  $\mu\text{m}$  y 3,0  $\mu\text{m}$  y un valor de  $Q_{(5,8)}$  mayor que 60 %, de modo preferido mayor que 70 %, de modo especialmente preferido mayor que 80 %. En este caso el valor característico  $X_{50}$  designa al valor de la mediana del tamaño de partículas, por debajo del que se encuentra un 50 % de la cantidad de partículas, referida a la distribución en volumen de las partículas individuales. El valor característico de  $Q_{(5,8)}$  corresponde a la cantidad de las partículas que se encuentran por debajo de 5,8  $\mu\text{m}$  referido a la distribución en volumen de las partículas. Los tamaños de partículas se determinaron dentro del contexto del presente invento mediante difracción de rayos láser (difracción de Fraunhofer). Datos más detallados acerca de ello pueden obtenerse de las descripciones experimentales del invento.

Son asimismo característicos para el material micronizado de tiotropio, que se había preparado según el proceso anterior, unos valores de la superficie específica situados en el intervalo comprendido entre 2  $\text{m}^2/\text{g}$  y 5  $\text{m}^2/\text{g}$ , en grado especial unos valores comprendidos entre 2,5  $\text{m}^2/\text{g}$  y 4,5  $\text{m}^2/\text{g}$  y en grado especialmente sobresaliente comprendidos entre 3,0  $\text{m}^2/\text{g}$  y 4,0  $\text{m}^2/\text{g}$ .

La realización del proceso conduce a un material micronizado del bromuro de tiotropio, que está caracterizado por los siguientes calores específicos de disolución. Éstos presentan de modo preferido un valor mayor que 65  $\text{Ws/g}$ , de modo preferido mayor que 71  $\text{Ws/g}$ . De modo especialmente preferido, el valor del calor de disolución del material micronizado de acuerdo con la invención supera la magnitud de 74  $\text{Ws/g}$ .

Datos más detallados acerca de la determinación de las entalpías de disolución se pueden obtener a partir de las descripciones experimentales del invento.

El material micronizado de bromuro de tiotropio, que se puede obtener con ayuda del procedimiento anterior, se distingue además por el hecho de que el contenido en agua del material micronizado está situado entre 1 % y 4,5 %, de modo preferido entre 1,4 % y 4,2 %, de modo especialmente preferido entre 2,4 % y 4,1 %. De modo especialmente preferido, el material micronizado de bromuro de tiotropio está caracterizado porque el contenido en agua del material micronizado está situado entre 2,6 % y 4,0 %, de modo particularmente preferido entre 2,8 % y 3,9 %, de modo especialmente preferido entre 2,9 % y 3,8 %.

Dentro del contexto del presente invento, siempre y cuando que no se indique otra cosa distinta, una referencia a un material micronizado de bromuro de tiotropio ha de entenderse como referencia al material micronizado cristalino del bromuro de tiotropio, que presenta las características precedentemente mencionadas, y que es obtenible de acuerdo con el procedimiento de acuerdo con la invención precedentemente descrito (micronización y subsiguiente tratamiento ulterior de acuerdo con los parámetros antes descritos).

Debido a la actividad anticolinérgica del material micronizado de bromuro de tiotropio obtenible de acuerdo con el

procedimiento anterior, este puede usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que la aplicación de un agente anticolinérgico puede tener un beneficio terapéutico. Se prefiere el uso correspondiente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma o EPOC.

5 El material micronizado de bromuro de tiotropio obtenible mediante el procedimiento de acuerdo con la invención es extraordinariamente adecuado para la preparación de formulaciones farmacéuticas. Con particular preferencia puede ser utilizado para la producción de polvos inhalables, como, por ejemplo, polvos inhalables que contienen por lo menos aproximadamente 0,03 %, de modo preferido debajo de 5 %, de modo especialmente preferido debajo de 3 % del material micronizado de bromuro de tiotropio obtenible de acuerdo con el procedimiento precedentemente descrito, en mezcla con un material auxiliar fisiológicamente inocuo, caracterizado por que el material auxiliar consiste en una mezcla de un material auxiliar más grueso con un tamaño medio de partículas de 15 a 80  $\mu\text{m}$  y un material auxiliar más fino con un tamaño medio de partículas de 1 a 9  $\mu\text{m}$ , siendo de 1 a 20 % la proporción del material auxiliar más fino en la cantidad total de materiales auxiliares.

En el caso de los datos porcentuales precedentemente mencionados, se trata de tantos por ciento en peso.

15 Son preferidos los polvos inhalables, que contienen de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1 %, de modo preferido de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,8 %, de modo especialmente preferido de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5 % de un material micronizado de bromuro de tiotropio, que es obtenible de acuerdo con procedimientos precedentemente descritos y que presenta las características distintivas del material micronizado obtenible de acuerdo con la invención.

20 Los polvos inhalables que contienen el material micronizado de bromuro de tiotropio obtenible de acuerdo con el procedimiento precedentemente descrito están caracterizados de modo preferido porque el material auxiliar consta de una mezcla de un material auxiliar más grueso con un tamaño medio de partículas de 17 a 50  $\mu\text{m}$ , de modo especialmente preferido de 20 a 30  $\mu\text{m}$ , y de un material auxiliar más fino con un tamaño medio de partículas de 2 a 8  $\mu\text{m}$ , de modo especialmente preferido de 3 a 7  $\mu\text{m}$ . En tal caso, por el concepto de tamaño medio de partículas en el sentido aquí utilizado se entiende el valor de 50 % a partir de la distribución en volumen, medida mediante difracción de rayos X conforme al método de dispersión en seco. Son preferidos los polvos inhalables, en los que la proporción del material auxiliar más fino en la cantidad total de materiales auxiliares es de 3 a 15 %, de modo especialmente preferido de 5 a 10 %.

25 Si, dentro del contexto del presente invento, se hace referencia al término mezcla, siempre debe entenderse como una mezcla que se ha obtenido mezclando componentes claramente definidos aquí antes. Por consiguiente, por ejemplo, como una mezcla de materiales auxiliares a base de porciones de materiales auxiliares más gruesos y más finos, han de entenderse solamente las mezclas que se obtienen por mezclado de un componente de material auxiliar más grueso con un componente de material auxiliar más fino.

35 Las porciones de materiales auxiliares más gruesos y más finos pueden constar de una sustancia químicamente igual o de sustancias químicamente diferentes, siendo preferidos los polvos inhalables en los que la porción de material auxiliar más grueso y la porción de material auxiliar más fino constan del mismo compuesto químico.

40 Los ejemplos de materiales auxiliares fisiológicamente inocuos que pueden usarse para la producción de los polvos inhalables que contienen el material micronizado de bromuro de tiotropio obtenible mediante el procedimiento precedentemente descrito son: monosacáridos (p.ej. glucosa o arabinosa), disacáridos (p.ej. lactosa, sacarosa, maltosa o trehalosa), oligo- y poli-sacáridos (p.ej. dextranos), polialcoholes (p.ej. sorbita, manita, xilita), sales (p.ej. cloruro de sodio, carbonato de calcio), o mezclas de estos materiales auxiliares entre ellos. De modo preferido, pasan a utilizarse mono- o di-sacáridos, siendo preferida la utilización de lactosa, glucosa o trehalosa, de modo preferido lactosa o glucosa, en particular, pero no exclusivamente en forma de sus hidratos. Como especialmente preferido en el sentido del invento pasa a utilizarse como material auxiliar lactosa, de modo sumamente preferido monohidrato de lactosa.

45 Los polvos inhalables que contienen el material micronizado de bromuro de tiotropio obtenible por el procedimiento precedentemente descrito se pueden aplicar por ejemplo mediante inhaladores, que dosifican una dosis individual procedente de una reserva mediante una cámara de medición (p.ej. de acuerdo con el documento de patente de los EE.UU. US 4570630A) o por medio de otras disposiciones de aparatos (p.ej. de acuerdo con el documento de solicitud de patente alemana DE 36 25 685 A). No obstante, de modo preferido, los polvos inhalables se envasan en cápsulas (para formar las denominadas inhaletas), que pasan a utilizarse en aparatos inhaladores tal como por ejemplo se describen en el documento de solicitud de patente internacional WO 94/28958. Si los polvos inhalables conformes al invento se envasan en cápsulas (inhaletas) así como otras formas de envases, que ofrecen dosis individuales, se recomiendan unas cantidades de carga de 1 a 15 mg, de modo preferido de 3 a 10 mg, de modo sumamente preferido de 4 a 6 mg de polvo para inhalación por cápsula.

55 Los polvos inhalables que contienen el material micronizado de bromuro de tiotropio obtenibles mediante el procedimiento precedentemente descrito están caracterizados por un alto grado de homogeneidad en el sentido de la exactitud de las dosificaciones individuales. Ésta se encuentra en un margen de < 8 %, de modo preferido de < 6 %, de modo especialmente preferido de < 4 %.

Los polvos inhalables que contienen el material micronizado de bromuro de tiotropio obtenibles mediante el procedimiento precedentemente descrito pueden obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación.

5 Después de haber pesado e introducido los materiales de partida, se efectúa en primer lugar la producción de la mezcla de materiales auxiliares a partir de las fracciones definidas del material auxiliar más grueso y del material auxiliar más fino. A continuación, se efectúa la producción de los polvos inhalables a partir de la mezcla de materiales auxiliares y de la sustancia activa. Si el polvo para inhalación se debe aplicar mediante inhaladores en aparatos inhaladores apropiados para ello, a la producción de los polvos inhalables le sigue la producción de las cápsulas que contienen polvos.

10 En el caso de los procedimientos de preparación seguidamente descritos, los componentes mencionados se emplean en las proporciones en peso, que se habían descrito en las composiciones precedentemente descritas de los polvos inhalables conformes al invento.

15 La producción de los polvos inhalables se efectúa por mezclamiento de las proporciones de materiales auxiliares más gruesos con las proporciones de materiales auxiliares más finos y por subsiguiente mezclamiento de las mezclas de materiales auxiliares así obtenidas con la sustancia activa.

20 Para la preparación de la mezcla de materiales auxiliares, las proporciones de materiales auxiliares más gruesos y más finos se introducen en un recipiente mezclador apropiado. La adición de los dos componentes se efectúa de modo preferido a través de un granulador con tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,1 a 2 mm, de modo especialmente preferido de 0,3 a 1 mm, de modo sumamente preferido de 0,3 a 0,6 mm. De modo preferido, se dispone previamente el material auxiliar más grueso y a continuación se introduce en el recipiente mezclador la porción de material auxiliar más fino. De modo preferido, en este procedimiento de mezcladura la adición de los dos componentes se efectúa en porciones, siendo dispuesta previamente en primer lugar una parte del material auxiliar más grueso y añadiéndose a continuación de manera alternada el material más fino y el material auxiliar más grueso. Es especialmente preferida en la producción de la mezcla de materiales auxiliares la introducción con tamizado por capas, alternada, de los dos componentes. De modo preferido, el tamizado de los dos componentes se efectúa alternadamente cada vez en 15 a 45, de modo especialmente preferido cada vez en 20 a 40 capas. El proceso de mezcladura de los dos materiales auxiliares se puede efectuar ya durante la adición de los dos componentes. De modo preferido, sin embargo se mezcla tan sólo después de haber introducido con tamizado por capas los dos constituyentes.

30 Después de haber preparado la mezcla de materiales auxiliares, ésta y la sustancia activa, es decir el material micronizado de bromuro de tiotropio obtenible por el método precedentemente descrito, se introducen en un recipiente mezclador apropiado. La sustancia activa utilizada presenta un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10  $\mu\text{m}$ , de modo preferido de 1 a 6  $\mu\text{m}$ , de modo especialmente preferido de 1,5 a 5  $\mu\text{m}$ . La adición de los dos componentes se efectúa de modo preferido a través de un granulador de tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,1 a 2 mm, de modo especialmente preferido de 0,3 a 1 mm, de modo sumamente preferido de 0,3 a 0,6 mm. De modo preferido, la mezcla de materiales auxiliares se dispone previamente y a continuación la sustancia activa se introduce en el recipiente mezclador. De modo preferido, en este procedimiento de mezclamiento, la adición de los dos componentes se efectúa en porciones. Es especialmente preferida en el caso de la preparación de la mezcla de materiales auxiliares la introducción con tamizado por capas, alternada, de los dos componentes. De modo preferido la introducción con tamizado de los dos componentes se efectúa alternadamente cada vez en 25 a 65, de modo especialmente preferido cada vez en 30 a 60 capas. El proceso de mezclamiento de la mezcla de materiales auxiliares con la sustancia activa se puede efectuar ya durante la adición de los dos componentes. No obstante, de modo preferido se mezcla después de haber introducido con tamizado por capas los dos constituyentes.

45 La mezcla de polvos, que así se ha obtenido, se puede hacer pasar de nuevo una vez o una múltiples veces a través de un granulador de tamiz y se puede someter en cada caso a continuación a un proceso ulterior de mezclamiento.

Las siguientes realizaciones experimentales detalladas sirven para una explicación más amplia del presente invento, pero sin limitar la extensión del invento, no obstante, a las formas de realización dadas a modo de ejemplo que se presentan seguidamente.

#### Parte experimental

50 A) Preparación de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino

En un apropiado recipiente de reacción, en 25,7 kg de agua se introducen 15,0 kg de bromuro de tiotropio, que es obtenible por ejemplo conforme al modo de proceder experimental divulgado en la Solicitud de Patente Europea EP-418.716 A1. La mezcla se calienta a 80-90°C y se agita a una temperatura constante durante tanto tiempo, hasta que resulta una solución transparente. Carbón activo (0,8 kg), húmedo con agua, se suspende en 4,4 kg de agua, esta mezcla se introduce en la solución que contiene bromuro de tiotropio y se enjuaga posteriormente con 4,3 kg de agua. La mezcla así obtenida se agita durante por lo menos 15 min a 80-90°C y a continuación se filtra a través de un filtro calentado en un aparato previamente calentado a una temperatura de la envoltura de 70°C. El filtro se enjuaga posteriormente con 8,6 kg de agua. El contenido del aparato se enfría a razón de 3-5°C por 20 minutos a una

temperatura de 20-25°C. Con enfriamiento por agua fría, el aparato se enfría adicionalmente a 10-15°C y la cristalización se completa mediante agitación posterior durante por lo menos una hora. El material cristalizado se aísla a través de un secador de filtro con succión, la papilla cristalina aislada se lava con 9 L de agua fría (10-15°C) y con acetona fría (10-15°C). Los cristales obtenidos se secan a 25°C durante 2 horas en una corriente de nitrógeno.

5 Rendimiento: 13,4 kg de monohidrato de bromuro de tiotropio (86 % del teórico)

#### B) Caracterización del monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino

El monohidrato de bromuro de tiotropio obtenible de acuerdo con el modo de proceder precedentemente descrito se sometió a una investigación mediante una DSC (de Differential Scanning Calorimetry = calorimetría de barrido diferencial). El diagrama de DSC presenta dos señales características. La primera señal endotérmica, relativamente ancha, entre 50 y 120°C ha de ser atribuida a la deshidratación del monohidrato de bromuro de tiotropio para dar la forma anhidra. El segundo máximo endotérmico, relativamente puntiagudo a  $230 \pm 5^\circ\text{C}$ , ha de coordinarse con la fusión de la sustancia. Estos datos se obtuvieron mediante un aparato Mettler DSC 821 y se valoraron con el paquete de software STAR de Mettler. Los datos se obtuvieron con un régimen de calentamiento de 10 K/min. Puesto que la sustancia se funde con descomposición (= proceso de fusión incongruente), el punto de fusión observado depende en gran manera del régimen de calentamiento. Con menores regímenes de calentamiento, el proceso de fusión y/o descomposición se observa a unas temperaturas manifiestamente más bajas, por ejemplo con un régimen de calentamiento de 3K/min a  $220 \pm 5^\circ\text{C}$ . Puede suceder además que el pico de fusión se presente en forma hendida. El hendimiento aparece tanto más intensamente cuanto menor es el régimen de calentamiento en el experimento de DSC.

20 El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino fue caracterizado mediante espectroscopia de IR (infrarrojos). Los datos se obtuvieron mediante un espectrómetro FTIR (de infrarrojos con transformada de Fourier) de Nicolet y con el paquete de software OMNIC de Nicolet, versión 3.1. La medición se llevó a cabo con 2,5  $\mu\text{mol}$  de monohidrato de bromuro de tiotropio en 300 mg de KBr.

La Tabla 1 recopila algunas de las bandas esenciales del espectro de IR

25 Tabla 1: Coordinación de bandas específicas

Número de ondas ( $\text{cm}^{-1}$ )	Coordinación	Tipo de oscilación
3750, 3410	O-H	Oscilación alargada
3105	C-H de Arilo	Oscilación alargada
1730	C=O	Oscilación alargada
1260	C-O de Epóxido	Oscilación alargada
1035	C-OC de Éster	Oscilación alargada
720	Tiofeno	Oscilación anular

30 El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino fue caracterizado mediante un análisis de la estructura por rayos X. Las mediciones de la intensidad de difracción de rayos X se llevaron a cabo en un difractómetro circular AFC7R-4 (de Rigaku) mediante utilización de radiación  $\text{K}\alpha$  monocromatizada de cobre. La resolución de la estructura y el afinamiento de la estructura cristalina se efectuaron mediante métodos directos (programa SHELXS86) y por afinamiento FMLQ (programa TeXsan). Los detalles experimentales acerca de la estructura cristalina, así como la resolución y el afinamiento de la estructura se recopilan en la Tabla 2.

Tabla 2: Datos experimentales acerca del análisis de la estructura cristalina del monohidrato de bromuro de tiotropio.

#### A. Datos de los cristales

Fórmula empírica	$[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}_2] \text{Br} \cdot \text{H}_2\text{O}$
Peso molecular de fórmula	472,43 + 18,00
Color, forma de los cristales	Incoloro, prismática
Dimensiones de los cristales	0,2 x 0,3 x 0,3 mm
Sistema cristalino	monoclínico
Tipo de redícula	Primitiva
Grupo espacial	$\text{P } 2_1/\text{n}$

Constantes de redícula	a = 18,0774 Å b = 11,9711 Å c = 9,9321 Å $\beta$ = 102,691° V = 2096,96 Å <sup>3</sup>
Unidades de fórmula por celda elemental	4

B. Mediciones de las intensidades

Difractómetro	Rigaku AFC7R
Generador de rayos X	Rigaku RU200
Longitud de onda	$\lambda$ = 1,54178Å (radiación K $\alpha$ monocromatizada de cobre)
Tensión, intensidad de corriente eléctrica	50 kV, 100 mA
Ángulo de despegue	6
Montaje de los cristales	Capilar saturado con vapor de agua
Distancia entre el cristal y el detector	235 mm
Abertura del detector	3,0 mm vertical y horizontalmente
Temperatura	18°
Determinación de las constantes de redícula	25 reflejos ( $50,8 < 2\Theta < 56,2^\circ$ )
Tipo de exploración	$\Omega$ - $2\Theta$
Velocidad de exploración	8,0 32,0 /min en $\omega$
Anchura de exploración	(0,58 + 0,30 tan $\Theta$ ) <sup>+</sup>
$2\Theta_{max}$	120°
Mediciones	5193
Reflejos independientes	3281 (Rint = 0,051)
Correcciones	Polarización de Lorentz
	Absorción (factores de transmisión 0,56 – 1,00) declinación de los cristales 10,47 % de disminución

C. Afinamiento

Reflejos ( $I > 3\sigma I$ )	1978
Variable	254
Relación entre reflejos y parámetros	7,8
Valores de R: R, R <sub>w</sub>	0,062, 0,066

5

El análisis realizado de la estructura por rayos X dio por resultado que el hidrato de bromuro de tiotropio cristalino tiene una celda monoclinica sencilla con las siguientes dimensiones: a = 18,0774 Å, b = 11,9711 Å, c = 9,9321 Å,  $\beta$  = 102,691°, V = 2096,96 Å<sup>3</sup>.

10 Mediante el precedente análisis de la estructura por rayos se determinaron las coordenadas atómicas descritas en la Tabla 3:

Tabla 3: Coordenadas

Átomo	x	y	z	u (eq)
Br(1)	0.63938(7)	0.0490(1)	0.2651(1)	0.0696(4)
S(1)	0.2807(2)	0.8774(3)	0.1219(3)	0.086(1)
S(2)	0.4555(3)	0.6370(4)	0.4214(5)	0.141(2)
O(1)	0.2185(4)	0.7372(6)	0.4365(8)	0.079(3)
O(2)	0.3162(4)	0.6363(8)	0.5349(9)	0.106(3)
O(3)	0.3188(4)	0.9012(5)	0.4097(6)	0.058(2)
O(4)	0.0416(4)	0.9429(6)	0.3390(8)	0.085(3)
O(5)	0.8185(5)	0.0004(8)	0.2629(9)	0.106(3)
N(1)	0.0111(4)	0.7607(6)	0.4752(7)	0.052(2)
C(1)	0.2895(5)	0.7107(9)	0.4632(9)	0.048(3)
C(2)	0.3330(5)	0.7876(8)	0.3826(8)	0.048(3)
C(3)	0.3004(5)	0.7672(8)	0.2296(8)	0.046(3)
C(4)	0.4173(5)	0.7650(8)	0.4148(8)	0.052(3)
C(5)	0.1635(5)	0.6746(9)	0.497(1)	0.062(3)
C(6)	0.1435(5)	0.7488(9)	0.6085(9)	0.057(3)
C(7)	0.0989(6)	0.6415(8)	0.378(1)	0.059(3)
C(8)	0.0382(5)	0.7325(9)	0.3439(9)	0.056(3)
C(9)	0.0761(6)	0.840(1)	0.315(1)	0.064(3)
C(10)	0.1014(6)	0.8974(8)	0.443(1)	0.060(3)
C(11)	0.0785(5)	0.8286(8)	0.5540(9)	0.053(3)
C(12)	-0.0632(6)	0.826(1)	0.444(1)	0.086(4)
C(13)	-0.0063(6)	0.6595(9)	0.554(1)	0.062(3)
C(14)	0.4747(4)	0.8652(9)	0.430(1)	0.030(2)
C(15)	0.2839(5)	0.6644(9)	0.1629(9)	0.055(3)
C(16)	0.528(2)	0.818(2)	0.445(2)	0.22(1)
C(17)	0.5445(5)	0.702(2)	0.441(1)	0.144(6)
C(18)	0.2552(6)	0.684(1)	0.019(1)	0.079(4)
C(19)	0.2507(6)	0.792(1)	-0.016(1)	0.080(4)

## ES 2 291 619 T5

Átomo	x	y	z	u (eq)
H(1)	-0.0767	0.8453	0.5286	0.102
H(2)	-0.0572	0.8919	0.3949	0.102
H(3)	-0.1021	0.7810	0.3906	0.102
H(4)	-0.0210	0.6826	0.6359	0.073
H(5)	-0.0463	0.6178	0.4982	0.073
H(6)	0.0377	0.6134	0.5781	0.073
H(7)	0.1300	0.7026	0.6770	0.069
H(8)	0.1873	0.7915	0.6490	0.069
H(9)	0.1190	0.6284	0.2985	0.069
H(10)	0.0762	0.5750	0.4016	0.069
H(11)	0.1873	0.6082	0.5393	0.073
H(12)	-0.0025	0.7116	0.2699	0.066
H(13)	0.1084	0.8383	0.2506	0.075
H(14)	0.1498	0.9329	0.4626	0.071
H(15)	0.0658	0.8734	0.6250	0.063
H(16)	0.2906	0.5927	0.2065	0.065
H(17)	0.2406	0.6258	-0.0469	0.094
H(18)	0.2328	0.8191	-0.1075	0.097
H(19)	0.4649	0.9443	0.4254	0.037
H(20)	0.5729	0.8656	0.4660	0.268
H(21)	0.5930	0.6651	0.4477	0.165
H(22)	0.8192	-0.0610	0.1619	0.084
H(23)	0.7603	0.0105	0.2412	0.084
x, y, z: coordenadas fraccionarias;				
u(eq) amplitud cuadrática media del movimiento atómico en el cristal;				

C) Preparación del material micronizado de bromuro de tiotropio obtenido mediante el método de acuerdo con la invención

5 El monohidrato de bromuro de tiotropio obtenible de acuerdo con el modo de proceder precedentemente descrito se somete a micronización con un molino de chorros de aire del tipo Microniser de 2 pulgadas (5,08 cm) con un anillo de molienda que tiene un ánima de 0,8 mm, de la entidad Sturtevant Inc., 348 Circuit Street, Hanover MA 02239, EE.UU. Mediante utilización de nitrógeno como gas de molienda se ajustan en tal caso por ejemplo los siguientes parámetros de molienda:

Presión de molienda: 5,5 bar; presión de alimentación: 5,5 bar;

Aportación (del monohidrato cristalino) o velocidad de fluencia : 19 g/min.

5 La base de molienda obtenida se esparce a continuación sobre chapas de solera en un espesor de capa de aproximadamente 1 cm y se somete durante 24 - 24,5 horas a las siguientes condiciones climáticas: temperatura: 25 - 30°C; humedad relativa: 70 – 80 %.

D) Técnicas de medición para la caracterización del material micronizado de bromuro de tiotropio obtenido por el método de acuerdo con la invención

Los parámetros característicos del micronizado de bromuro de tiotropio mencionados en la descripción se obtuvieron de acuerdo con las técnicas de medición y los métodos descritos a continuación:

10 D.1) Determinación del contenido de agua según Karl-Fischer (bromuro de tiotropio):

Aparato valorador	Tipo Mettler DL 18 con
Sustancia calibradora:	Dihidrato de tartrato de disodio
Valorante:	Valorante Hydranal 5 (Riedel deHaen)
Disolvente	Disolvente Hydranal (Riedel-deHaen)

Método de medición:

Cantidad de la muestra:	50 -100 mg
Tiempo de agitación:	60 s

El tiempo de agitación antes del comienzo de la valoración sirve para garantizar la disolución total de la muestra.

15 El contenido en agua de la muestra es calculada y generada por el aparato en tanto por ciento.

D.2) Determinación de los tamaños de partículas mediante difracción de láser (difracción de Fraunhofer)

Método de medición:

Para la determinación del tamaño de partículas, el polvo se aportó mediante una unidad dispersadora a un espectrómetro de difracción de láser.

Aparato de medición:	Espectrómetro de difracción por láser (HELOS), entidad Sympatec
Software:	WINDOX versión 3.3/REL 1
Unidad dispersadora:	RODOS / presión de dispersión: 3 bar

20

Parámetros del aparato

Detector:	Detector de elementos múltiples (31 anillos de forma semicircular)
Método:	Dispersión en aire
Distancia focal:	100 mm
Intervalo de medición:	RS 0,5/ 0,9 – 175 µm
Modalidad de evaluación:	Modalidad HRLD

Dispersador en seco de Rodos

Inyector:	4 mm
Presión:	3 bar
Depresión del inyector:	máxima (~ 100 mbar)

Aspiración:	Nilfisk (marcha previa 5 s)
Dosificador:	Vibri
Tasa de transporte	40 % (aumento manual hasta 100 %)
Altura del lecho:	2 mm
Número de revoluciones:	0

D.3) Determinación de la superficie específica (método B.E.T. de 1 punto):

Método de medición

- 5 La determinación de la superficie específica se efectúa sometiendo la muestra de polvos a una atmósfera de nitrógeno y helio a diferentes presiones. Mediante enfriamiento de la muestra se efectúa una condensación de las moléculas de nitrógeno sobre la superficie de las partículas. La cantidad condensada de nitrógeno se determina a través de la modificación de la conductibilidad térmica de la mezcla de nitrógeno y helio, y la superficie de la muestra se determina a través de la ocupación de superficie del nitrógeno. A través de este valor y de la cantidad pesada e introducida de muestra se calcula la superficie específica.

10 Aparatos y materiales

Aparato de medición:	Monosorb, entidad Quantachrome
Aparato de calefacción:	Monotektor, entidad Quantachrome
Gas de medición y desecación:	Nitrógeno (5,0) / helio (4,6) 70/30, entidad Messer Griesheim

Material adsorbido:	Nitrógeno al 30 % en helio
Agente frigorífico:	Nitrógeno líquido
Celda de medición:	con un tubo capilar, entidad W. Pabisch GmbH & Co. KG
Jeringa de calibración :	1.000 µl, entidad Precision Sampling Corp
Báscula analítica:	R 160 P, entidad Sartorius

Cálculo de la superficie específica

- 15 Los valores medidos son indicados por el aparato en [m<sup>2</sup>] y se convierten por cálculo en el ordenador en [cm<sup>2</sup>/g] en la cantidad pesada e introducida (como masa seca)

$$A_{\text{spez}} = \frac{MW * 10000}{m_{\text{tr}}}$$

$A_{\text{spez}}$  = superficie específica [cm<sup>2</sup>/g]

MW = valor medido [m<sup>2</sup>]

$M_{\text{tr}}$  = masa seca [g]

10000 = factor de conversión en cálculo [cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>]

20 D.4) Determinación del calor de disolución (entalpía de disolución)  $E_c$ :

La determinación de la entalpía de disolución se efectúa mediante un calorímetro de disolución *2225 Precision Solution Calorimeter* de la entidad Thermometric.

- 25 El calor de disolución se calcula con ayuda de la modificación de temperatura que aparece - por causa del proceso de disolución - y de la modificación de la temperatura condicionada por el sistema que se calcula a partir de la línea de base.

Antes y después de la rotura de las ampollas se lleva a cabo cada vez una calibración eléctrica con una resistencia calefactora integrada que tiene una potencia exactamente conocida. En este caso se entrega al sistema una poten-

## ES 2 291 619 T5

cia térmica conocida durante un período de tiempo fijamente establecido y se determina el salto de temperatura.

Parámetros del método y del aparato

Calorímetro de disolución:	2225 Precision Solution Calorimeter, entidad Thermometric
Celda de reacción:	100 ml
Resistencia del termistor:	30,0 kΩ (a 25°C)
Velocidad del agitador:	600 rpm (revoluciones por minuto)
Termostato :	Termostato del Monitor de Actividad Térmica 2277 TAM, entidad Thermometric
Temperatura:	25°C ± 0,0001°C (durante 24 h)
Ampollas de medición:	Ampollas de trituración con una capacidad de 1 ml, entidad Thermometric
Hermetización:	Tapón de silicona y cera de abejas, entidad Thermometric
Cantidad pesada introducida:	40 a 50 mg
Disolvente:	Agua, químicamente pura
Volumen de disolvente:	100 ml
Temperatura del baño:	25°C
Resolución de temperatura:	Alta
Temperatura inicial:	-40 mK (± 10 mK) desfase de temperatura
Interfaz:	Interfaz accesoria de 2280-002 TAM 50 Hz, entidad Thermometric
Software:	SolCal V 1.1 para WINDOWS
Evaluación:	Evaluación automática con punto de menú EXPERIMENTO DE CÁLCULO / ANÁLISIS. (Dinámica de la línea de base; calibración después de la rotura de las ampollas)

Calibración eléctrica

- 5 La calibración eléctrica se efectúa durante la medición, una vez antes y una vez después de la rotura de las ampollas. Para la evaluación se aprovecha la calibración después de la rotura de las ampollas.

Cantidad de calor:	2,5 Ws
Potencia :	250 mW
Duración de la calefacción:	10 s
Duración de las líneas de base:	5 min (antes y después de calentar)

Evaluación para el material micronizado de bromuro de tiotropio

- 10 Puesto que la masa del material micronizado de bromuro de tiotropio pesado e introducido se debe corregir por el contenido en agua del material, las ampollas no cerradas se dejan abiertas durante por lo menos 4 h junto con aproximadamente 1 g de la sustancia de ensayo. Después de este período de tiempo de equilibración, las ampollas se cierran con el tapón de silicona y se determina el contenido en agua de la muestra a granel mediante una valoración de Karl-Fischer.

- 15 La ampolla llenada y cerrada se pesa de retorno en la báscula. La corrección de la muestra se efectúa de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$m_c = \left( \frac{100\% - x}{100\%} \right) \cdot m_w$$

en donde:  $m_c$  es la masa corregida

$m_w$  es la masa de la muestra pesada e introducida en la ampolla

x es el contenido de agua en tanto por ciento (determinado paralelamente mediante valoración según Karl-Fischer).

La masa corregida  $m_c$  determinada según este cálculo se utiliza como valor de entrada (pesada e introducción) para el cálculo de la entalpía de disolución medida.

5 E) Preparación de la formulación en polvo que comprende el micronisato de bromuro de tiotropio obtenido mediante el método de acuerdo con la invención.

En los siguientes Ejemplos se utiliza como material auxiliar más grueso monohidrato de lactosa (200 M). Éste puede ser adquirido por ejemplo de la entidad DMV International, 5460 Veghel / Holanda bajo la denominación de producto Pharmatose 200M.

10 En los siguientes Ejemplos se utiliza como material auxiliar más fino monohidrato de lactosa (de 5  $\mu$ ). Éste se puede obtener mediante procedimientos corrientes (de micronización) a partir del monohidrato de lactosa 200M. El monohidrato de lactosa 200M se puede adquirir por ejemplo de la entidad DMV International, 5460 Veghel / Holanda bajo la denominación de producto Pharmatose 200M.

Equipamiento de aparatos

15 Para la producción del polvo para inhalación que contiene el material micronizado de bromuro de tiotropio pueden utilizarse por ejemplo las máquinas y los aparatos siguientes:

Recipiente mezclador o mezclador de polvos respectivamente:

Mezclador de rueda gigante 200L; tipo: DFW80N-4; fabricante: entidad Engelsmann, D-67059 Ludwigshafen.

Granulador de tamiz:

Quadro Comil; tipo: 197-S; fabricante: entidad Joisten & Kettenbaum, D-51429 Bergisch-Gladbach.

20 E.1) Preparación de la mezcla de materiales auxiliares

Como componente de material auxiliar más grueso se emplean 31,82 kg de monohidrato de lactosa destinado a finalidades de inhalación (200M). Como componente de material auxiliar más fino se emplean 1,68 kg de monohidrato de lactosa (5  $\mu$ m). En los 33,5 kg de mezcla de materiales auxiliares, obtenidos a partir de ello, la proporción del componente de material auxiliar más fino es de 5%.

25 Sobre un granulador de tamiz apropiado, con un tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,5 mm, se disponen previamente en un recipiente mezclador apropiado de aproximadamente 0,8 a 1,2 kg de monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M). A continuación se introducen con tamizado por capas alternadamente monohidrato de lactosa (5  $\mu$ m) en porciones de aproximadamente 0,05 a 0,07 kg y monohidrato de lactosa destinado a finalidades de inhalación (200M) en porciones de 0,8 a 1,2 kg). El monohidrato de lactosa destinado a finalidades de inhalación (200M) y el monohidrato de lactosa (5  $\mu$ m) se añaden en 31 y en 30 capas respectivamente (tolerancia:  $\pm$  6 capas).

Los constituyentes introducidos con tamizado se mezclan a continuación (mezclamiento: a 900 revoluciones).

E.2) Preparación de la mezcla final

35 Para la preparación de la mezcla final se emplean 32,87 kg de una mezcla de materiales auxiliares (1.1) y aproximadamente 0,13 kg de un material micronizado de bromuro de tiotropio obtenido por el procedimiento de acuerdo con la invención. En los 33,0 kg de polvos inhalables obtenidos a partir de ello la proporción de sustancia activa es de 0,4 %.

40 A través de un apropiado granulador de tamiz que tiene un tamiz con una anchura de mallas de 0,5 mm se disponen previamente en un recipiente mezclador apropiado aproximadamente de 1,1 a 1,7 kg de la mezcla de materiales auxiliares (E.1). A continuación se introducen con tamizado por capas de manera alternada un material micronizado de bromuro de tiotropio en porciones de aproximadamente 0,003 kg y una mezcla de materiales auxiliares (E.1) en porciones de 0,6 a 0,8 kg. La adición de la mezcla de materiales auxiliares y de la sustancia activa se efectúa en 46 y en 45 capas respectivamente (tolerancia:  $\pm$  9 capas).

45 Los constituyentes introducidos con tamizado se mezclan a continuación (mezclamiento: a 900 revoluciones). La mezcla final se hace pasar todavía dos veces más a través de un granulador de tamiz y a continuación se entremezcla en cada caso (mezclamiento: a 900 revoluciones).

E.3) Cápsulas para inhalación:

Con la mezcla obtenida según E.2 se obtienen cápsulas para inhalación (inhaletas) con la siguiente composición:

Material micronizado de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
Monohidrato de lactosa (200M):	5,2025 mg
Monohidrato de lactosa (de 5 µm):	0,2750 mg
Cápsulas de gelatina dura:	49,0 mg
Total:	54,5 mg

Mediante aplicación análoga del modo de proceder descrito en E.2 se obtienen además cápsulas para inhalación (inhalatas) con la siguiente composición:

a)

Material micronizado de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
Monohidrato de lactosa (200 M):	4,9275 mg
Monohidrato de lactosa (de 5 µm):	0,5500 mg
Cápsulas de gelatina dura:	49,0 mg
Total:	54,5 mg

5

b)

Material micronizado de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
Monohidrato de lactosa (200 M):	5,2025 mg
Monohidrato de lactosa (de 5 µm):	0,2750 mg
Cápsulas de gelatina dura:	100,0 mg
Total:	105,0 mg

F) Técnicas de medición para la determinación del tamaño de partícula de los componentes de materiales auxiliares utilizados en E)

- 10 A continuación se describe cómo se puede efectuar la determinación del tamaño medio de partícula de los diferentes constituyentes de materiales auxiliares de la formulación que contiene el material micronizado de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención y que se puede preparar de acuerdo con E).

F.1) Determinación de tamaños de partículas de la lactosa finamente dividida:

Aparato de medición y ajustes

- 15 La manipulación de los aparatos se efectúa en consonancia con las instrucciones de manipulación del fabricante.

Aparato de medición:	Espectrómetro de difracción de láser HELOS, (Sympatec)
Unidad dispersadora:	Dispersadora en seco RODOS con embudo de aspiración (Sympatec)
Cantidad de la muestra:	a partir de 100 mg
Aportación del producto:	canal vibratorio Vibri, entidad Sympatec
Frecuencia del canal vibratorio:	subiendo de 40 a 100 %
Duración de la aportación de las muestras:	1 a 15 s (en el caso de 100 mg)
Distancia focal:	100 mm (intervalo de medición 0,9 - 175 µm)
Tiempo de medición:	aproximadamente 15 s (en el caso de 100 mg)
Tiempo de un ciclo:	20 ms
Comienzo / detención a:	1 % en el canal 28

Gas dispersador:	aire a presión
Presión:	3 bar
Depresión:	máxima
Modalidad de evaluación:	HRLD

Tratamiento previo de las muestras / aportación de los productos

- 5 Por lo menos 100 mg de la sustancia de ensayo se pesan e introducen sobre una hoja de tarjeta. Con otra hoja de tarjeta se desmenuzan todos los aglomerados de mayor tamaño. El polvo es esparcido luego de modo finamente distribuido sobre la mitad delantera del canal vibratorio (a partir de aproximadamente 1 cm desde el borde delantero). Después del comienzo de la medición se hace variar la frecuencia del canal vibratorio desde aproximadamente 40 % hasta 100 % (hacia el final de la medición). El período de tiempo en el que se aporta cada vez toda la muestra es de 10 a 15 segundos.

F.2) Determinación de tamaños de partículas de la Lactosa 200M:

- 10 Aparato de medición y ajustes

La manipulación de los aparatos se efectuó en consonancia con las instrucciones de manipulación del fabricante.

Aparato de medición:	Espectrómetro de difracción de láser (HELOS) Sympatec
Unidad dispersadora:	Dispersadora en seco RODOS con embudo de aspiración Sympatec
Cantidad de la muestra:	500 mg
Aportación del producto:	Canal vibratorio tipo VIBRI, Sympatec
Frecuencia del canal vibratorio:	subiendo de 18 a 100 %
Distancia focal (1)200 mm (intervalo de medición:	1,8 - 350 µm)
Distancia focal (2)500 mm (intervalo de medición:	4,5 - 875 µm)
Tiempo de medición / tiempo de espera:	10 s
Tiempo de un ciclo:	10 ms
Comienzo / detención a:	1 % en el canal 19
Presión:	3 bar
Depresión:	máxima
Modalidad de evaluación:	HRLD

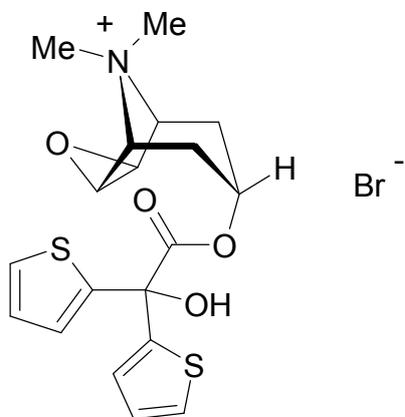
Tratamiento previo de las muestras / aportación de los productos

- 15 Aproximadamente 500 mg de la sustancia de ensayo se pesan e introducen sobre una hoja de tarjeta. Con otra hoja de tarjeta se desmenuzan todos los aglomerados de mayor tamaño. El polvo se transfiere al embudo del canal vibratorio. Se ajusta una distancia de 1,2 a 1,4 mm entre el canal vibratorio y el embudo. Después del comienzo de la medición se aumenta el ajuste de la amplitud del canal vibratorio de 0 a 40 % hasta que se ajusta un caudal continuo de producto. Después de ello se reduce a una amplitud de aproximadamente 18 %. Hacia el final de la medición se aumenta la amplitud a 100 %.

20

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de material micronizado de bromuro de tiotropio cristalino de la fórmula (I)



(I)

5 caracterizado por un tamaño de partícula  $X_{50}$  comprendido entre 1,0  $\mu\text{m}$  y 3,5  $\mu\text{m}$  a un valor de  $Q_{(5,8)}$  mayor que 60 %, por un valor de la superficie específica situado en el intervalo comprendido entre 2  $\text{m}^2/\text{g}$  y 5  $\text{m}^2/\text{g}$ , por un calor específico de disolución mayor que 65  $\text{Ws/g}$ , así como por un contenido en agua de aproximadamente 1 % a aproximadamente 4,5 %, cuyo procedimiento se caracteriza por:

10 a) micronizar un monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, que en el análisis térmico mediante DSC presenta un máximo endotérmico a  $230 \pm 5^\circ\text{C}$  con un régimen de calentamiento de 10  $\text{K/min}$ , que está caracterizado por un espectro de IR que presenta, entre otras, bandas con los números de ondas 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 y 720  $\text{cm}^{-1}$  y que está caracterizado por una celda monoclinica sencilla con las siguientes dimensiones:  $a = 18,0774 \text{ \AA}$ ,  $b = 11,9711 \text{ \AA}$ ,  $c = 9,9321 \text{ \AA}$ ,  $\beta = 102,691^\circ$ ,  $V = 2096,96 \text{ \AA}^3$  y

b) a continuación, a una temperatura de 15 - 40°C exponerlo a vapor de agua con una humedad relativa de por lo menos 40 % durante un periodo de tiempo de por lo menos 6 horas.

15 2. El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que para la realización de la etapa a) la micronización se lleva a cabo bajo un gas inerte, de modo preferido nitrógeno.

3. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que para la realización de la etapa a) se utiliza un molino de chorros de aire utilizando los siguientes parámetros de molienda:

presión de molienda: 2 - 8 bar;

20 presión de alimentación: 2 - 8 bar,

gas de molienda / gas de alimentación: nitrógeno;

aportación de los productos: 5 - 35  $\text{g/min}$ .

25 4. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado por que para la realización de la etapa b) el producto obtenido a partir de la etapa a) a una temperatura de 20 - 35°C se expone a vapor de agua con una humedad relativa de 50 - 95 % durante un periodo de tiempo de 12 a 48 horas.

5. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino usado como producto de partida, se obtiene mediante las siguientes etapas:

a) recoger bromuro de tiotropio en agua:

b) calentar la mezcla resultante;

30 c) añadir carbón activo; y

d) después de separar el carbón activo, cristalizar lentamente el monohidrato de bromuro de tiotropio mediante enfriamiento lento de la solución acuosa.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por que

a) por cada mol de bromuro de tiotropio empleado se utilizan de 0,4 a 1,5 kg de agua,

35 b) la mezcla obtenida se calienta a más de 50°C,

- c) por cada mol de bromuro de tiotropio empleado se emplean de 10 a 50 g de carbón activo y después de haberse efectuado la adición del carbón activo, se sigue agitando durante un período de tiempo comprendido entre 5 y 60 minutos,
- d) la mezcla obtenida se filtra, el material filtrado obtenido se enfría a una velocidad de enfriamiento de 1 a 10°C durante 10 a 30 minutos a una temperatura de 20-25°C, cristalizando así el monohidrato de bromuro de tiotropio.
- 5