

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 773**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

A61K 51/12 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04725904 .9**

96 Fecha de presentación: **06.04.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1617819**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.01.2006**

54 Título: **MICROPARTÍCULAS MARCADAS RADIATIVAMENTE, PROCEDIMIENTO PARA SU FABRICACIÓN Y UTILIZACIÓN DE LAS MISMAS.**

30 Prioridad:
16.04.2003 DE 10317461

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.12.2011

73 Titular/es:
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH
BINGER STRASSE 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:
**HARTIG-HEIMEL Mareke;
TRUNK, Michael y
WEUTHEN, Thomas**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 369 773 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

Micropartículas marcadas radiactivamente, procedimiento para su fabricación y utilización de las mismas

5 La invención se refiere a micropartículas marcadas radiactivamente con el isótopo de tecnecio Tc^{99m} , a un procedimiento para su fabricación, así como a la utilización de las mismas para la fabricación de polvos inhalables, idóneos por ejemplo para estudios de deposición, que, como ingredientes activos, contienen las micropartículas marcadas.

Los polvos inhalables radiactivos fabricados por este procedimiento no se diferencian ni por sus propiedades físico-químicas y técnicas ni por su aplicación médica de los polvos inhalables correspondientes análogos/no marcados, que se fabrican a escala industrial como medicamentos (productos comerciales).

Antecedentes de la invención

10 En la forma de presentación "polvo inhalable" se aplican mediante inhaladores de polvo los polvos inhalables, por ejemplo envasados en cápsulas apropiadas (inhaletas). Como alternativa, la aplicación por inhalación puede realizarse mediante aerosoles apropiados de materiales pulverulentos para inhalación, que como gases propelentes contienen por ejemplo el HFA134a, HFA227 o mezclas de los mismos.

15 Normalmente se fabrican los polvos inhalables, p.ej. en forma de cápsulas de inhalación, con arreglo a los procedimientos generales, descritos por ejemplo en DE-A-179 22 07.

20 Un aspecto importante de la aplicación inhalable de un ingrediente activo consiste en que solamente alcancen el órgano diana, los pulmones, aquellas partículas que tienen un tamaño aerodinámico determinado. El tamaño de estas partículas que deben llegar a los pulmones (porción inhalable) es de unas pocas micras. Estas partículas se fabrican normalmente por micronizado (p.ej. molienda en un chorro de aire). Aparte del procedimiento de micronización también es posible fabricar un material micronizado idóneo por procedimientos alternativos. Por la bibliografía técnica se conoce la fabricación de micropartículas inhalables por secado de atomización. Normalmente, a partir de las partículas resultantes del secado por atomización se fabrican las formulaciones técnicamente manejables con arreglo al procedimiento antes citado (DE-A-179 22 07), que presentan una dispersabilidad suficiente para la aplicación en medicina (inhalación) [Y.-F. Maa, P.-A. Ngyuyen, J.D. Andya, N. Dasovich, T.D. Sweeny, S.J. Shire, C.C. Hsu, *Pharmaceutical Research* 15, nº 5 768-775, 1998; M.T. Vidgrén, P.A. Vidgrén, T.P. Paronen, *Int. J. Pharmaceutics* 35, 139-144, 1987; R.W. Niven, F.D. Lott, A.Y. Ip, J.M. Cribbs, *Pharmaceutical Research* 11, nº 8, 1101-1109, 1994]. En este tipo de formulaciones, la distribución homogénea del medicamento en la mezcla pulverulenta (formulación) es, entre otro, un factor crítico.

30 Para detectar la eficacia y el lugar de actuación de un medicamento, en especial en el caso de aplicación inhalativa, puede recurrirse a un estudio de deposición, en el que pueden detectarse por escintigrafía (centelleo) los ingredientes activos marcados radiactivamente así como distribución en el organismo humano. Para garantizar una correlación inequívoca y cuantitativa entre la distribución del ingrediente activo y la distribución radiactiva, el proceso de marcado y la formulación tienen que diseñarse de manera que la deposición pulmonar cuantitativa del ingrediente activo corresponda a la distribución cuantitativa de la radiactividad.

35 Para los aerosoles en solución, que se inhalan en forma de microgotas minúsculas, dando por supuesto que previamente se dispone ya de un reparto homogéneo del ingrediente activo, se plantea como requisito técnico que la sustancia radiactiva tiene que estar repartida de igual manera de modo homogéneo en la solución a nebulizar. Normalmente esto se consigue mediante la solución homogénea de la sustancia radiactiva en la solución del ingrediente activo [K.P. Steed, L.J. Towse, B. Freund, S.P. Newman; *Eur. J. Pharm. Sci.* 5 (2), 55-61, 1997].

40 El procedimiento, en el que se basa el marcado radiactivo de los MDI provistos de gas propelente, se diferencia muy poco del procedimiento de marcado de las formulaciones de nebulizadores: en la formulación en suspensión, formada por un ingrediente activo micronizado, que está presente en forma de partículas sólidas, y un gas propelente a presión, que está presente en forma líquida, se disuelve de modo homogéneo la sustancia radiactiva en el gas propelente líquido. Durante la aplicación (nebulización), el gas propelente se evapora espontáneamente de las microgotas formadas durante el proceso de nebulización, formadas por el gas propelente (líquido), la sustancia radiactiva (disuelta) y el ingrediente activo micronizada (en suspensión), y la sustancia radiactiva precipita sobre las micropartículas del ingrediente activo. Con este procedimiento se asegura una correlación cuantitativa directa entre el ingrediente activo y el marcador radiactivo [S.P. Newman, A.R. Clark, N. Talae, S.W. Clarke, *Thorax* 44, 706-710, 1989; R. Pauwels, S. Newman, L. Bergstrom; *Eur. Respiratory J.* 10 (9), 2127-2138, 1997].

50 Los procedimientos recién descritos de marcado radiactivo del ingrediente activo no pueden extrapolarse a las formulaciones pulverulentas, en el supuesto de que estas estén formadas por una mezcla pulverulenta que contenga por lo menos un material soporte farmacológicamente inerte (sólido) y por lo menos un ingrediente activo microniza-

do (sólido). Para estos sistemas, aparte de la correlación cuantitativa mencionada previamente entre radiactividad e ingrediente activo, referida al tamaño y peso de las partículas, tiene que asegurarse además que el radiomarcador marque de modo selectivo/específico al ingrediente activo y no al material soporte.

5 Es un objeto de la presente invención el desarrollo de micropartículas marcadas radiactivamente, que puedan utilizarse en el contexto de las formulaciones pulverulentas aplicables inhalativamente y satisfagan los requisitos recién mencionados.

Descripción detallada de la invención

10 La invención se refiere a micropartículas marcadas radiactivamente con el isótopo de tecnecio Tc^{99m} , a un procedimiento para la fabricación de dichas micropartículas así como a la utilización de tales micropartículas para la fabricación de una formulación pulverulenta estable. Las micropartículas de la invención cumplen los requisitos recién descritos.

A continuación, en lugar de la expresión "isótopo de tecnecio Tc^{99m} " se empleará también la abreviatura Tc^* .

15 Las formulaciones de la invención no se diferencian en lo que respecta a las propiedades farmacéuticas, p.ej. el comportamiento aerodinámico y la dispersabilidad de las formulaciones destinadas al uso farmacéutico, en las que el ingrediente activo no está marcado.

Las micropartículas marcadas radiactivamente por el procedimiento de la invención y las formulaciones en polvo fabricadas a partir de ellas para fines inhalativos han demostrado tener una estabilidad suficiente para poder realizar con ellas los estudios llamados de deposición.

20 En el contexto de la presente invención se entiende por micropartículas los ingredientes activos farmacéuticos en forma sólida, con preferencia cristalina, que tienen un tamaño medio de partícula de 0,5 a 10 μm , con preferencia de 1 a 6 μm , con preferencia especial de 1,5 a 5 μm . Se entiende por tamaño medio de partícula en el sentido aquí empleado el valor del 50 % de la distribución de volúmenes, medida por difracción láser por el método de la dispersión seca. Los métodos de determinación del tamaño medio de partícula son ya conocidos por el estado de la técnica. Se remite al respecto por ejemplo a las descripciones de la parte experimental del documento WO 02/30389. Las partículas del tamaño medio recién nombrado se generan por ejemplo por molienda (también llamada micronizado) de cristales de tamaños mayores, por procedimientos especiales de cristalización o por procedimientos de secado por atomización. Todos ellos son conocidos por el estado de la técnica.

30 La presente invención se refiere a procedimientos para la fabricación de micropartículas marcadas radiactivamente de ingredientes activos farmacéuticos, con preferencia del grupo de los anticolinérgicos, betamiméticos, agonistas de dopamina, antialérgicos, antagonistas de leucotrieno y corticosteroides, así como eventualmente combinaciones de estos ingredientes activos.

La presente invención se refiere también a micropartículas marcadas radiactivamente de ingredientes activos farmacéuticos del grupo de los anticolinérgicos, que pueden obtenerse por los procedimientos de la invención, mezclados con uno o más auxiliares idóneos, fisiológicamente inocuos, así como a su utilización.

35 Como anticolinérgicos se toman en consideración los compuestos elegidos entre el grupo formado por las sales de tiotropio, sales de ipratropio, sales de oxitropio, sales de los compuestos conocidos por el documento WO 02/32899: N-metil-2,2-difenilpropionato de tropenol, N-metil-2,2-difenilpropionato de escopina, N-metil-2-fluor-2,2-difenilacetato de escopina y N-metil-2-fluor-2,2-difenilacetato de tropenol así como las sales conocidas por el documento WO 02/32899: N-metil-3,3',4,4'-tetrafluorbencilato de tropenol, N-metil-3,3',4,4'-tetrafluorbencilato de escopina; N-metil-4,4'-diclorobencilato de escopina, N-metil-4,4'-difluorbencilato de escopina, N-metil-3,3'-difluorbencilato de tropenol, N-metil-3,3'-difluorbencilato de escopina y N-etil-4,4'-difluorbencilato de tropenol, eventualmente en forma de sus hidratos y solvatos. Se entiende por sales aquellos compuestos, que, aparte de los cationes mencionados previamente, contienen como contraión un anión que lleva una carga negativa simple, elegido entre el grupo formado por el cloruro, el bromuro y el metanosulfonato.

45 Se toman en consideración con preferencia especial como ingredientes activos en el contexto de la presente invención los bromuros y los metanosulfonatos de las estructuras recién nombradas. Son de un interés destacado dentro del contexto de la presente invención por ejemplo los anticolinérgicos: bromuro de tiotropio, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, metobromuro de 2,2-difenilpropionato de tropenol, metobromuro de 2,2-difenilpropionato de escopina, metobromuro de 2-fluor-2,2-difenilacetato de escopina, metobromuro de 2-fluor-2,2-difenilacetato de tropenol, metobromuro de 3,3',4,4'-tetrafluorbencilato de tropenol, metobromuro de 3,3',4,4'-tetrafluorbencilato de escopina, metobromuro de 4,4'-diclorobencilato de escopina, metobromuro de 4,4'-difluorbencilato de escopina, metobromuro de 3,3'-difluorbencilato de tropenol, metobromuro de 3,3'-difluorbencilato de escopina y etilbromuro de

4,4'-difluorbencilato de tropenol, siendo especialmente preferidos el bromuro de tiotropio, bromuro de ipratropio, metobromuro de 2,2-difenilpropionato de tropenol, metobromuro de 2,2-difenilpropionato de escopina, metobromuro de 2-fluor-2,2-difenilacetato de escopina y metobromuro 2-fluor-2,2-difenilacetato de tropenol. Es de un interés destacado el bromuro de tiotropio, con preferencia especial en la forma de su monohidrato cristalino ya conocido por WO 02/30928.

Como betamiméticos se toman en consideración con preferencia según la invención aquellos compuestos elegidos entre el grupo formado por el bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salbutamol, salmeterol, sulfonterol, terbutalina, tolubuterol, 4-hidroxi-7-[2-{{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil]-amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxi-bencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propil-amino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{{[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetilfenil)-2-tert-butilamino)etanol y 1-(4- etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorfenil)-2-(tert-butilamino)etanol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros, así como eventualmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente inocuas y sus hidratos. Se emplean con preferencia especial como betamiméticos los ingredientes activos elegidos entre el grupo formado por el fenoterol, formoterol, salmeterol, salbutamol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{{[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros, así como eventualmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente inocuas y sus hidratos. De los betamiméticos recién nombrados se concede una importancia especial a los compuestos formoterol y salmeterol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros, así como eventualmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente inocuas y sus hidratos.

Las sales de adición de ácido de los betamiméticos se eligen por ejemplo entre el grupo formado por el clorhidrato, el bromhidrato, el sulfato, el fosfato, el fumarato, el metanosulfonato y el xinafoato.

En el caso del formoterol son especialmente preferidas las sales elegidas entre el clorhidrato, sulfato y fumarato, entre ellas son especialmente preferidas el clorhidrato y el fumarato. Según la invención tiene una importancia destacada el fumarato del formoterol.

En el caso del salmeterol son especialmente preferidas las sales elegidas entre el clorhidrato, sulfato y xinafoato, entre ellas es especialmente preferido el xinafoato.

En el contexto de la presente invención se entiende por corticosteroides, que pueden utilizarse según la invención, los compuestos elegidos entre el grupo formado por la flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, GW 215864, KSR 592, ST-126 y dexametasona. Son preferidos en el contexto de la presente invención los corticosteroides elegidos entre el grupo formado por la flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida y dexametasona, siendo especialmente preferidos la budesonida, fluticasona, mometasona y ciclesonida, en especial la budesonida y la fluticasona. Eventualmente, en el contexto de la presente solicitud, se empleará simplemente la denominación esteroides en lugar de corticosteroides. En relación con los esteroides, en el contexto de la presente invención se incluyen también dentro de las sales o derivados los que pueden formarse con los esteroides. Como posibles sales o derivados cabe mencionar por ejemplo: sales sódicas, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos. Eventualmente los corticosteroides pueden presentarse también en forma de sus hidratos.

En el contexto de la presente invención se entienden por agonistas de dopamina aquellos compuestos que se eligen entre el grupo formado por la bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozan. En el contexto de la presente invención se emplean con preferencia los agonistas de dopamina elegidos entre el grupo formado por el pramipexol, talipexol y viozan, siendo especialmente preferido el pramipexol. En el contexto de la presente invención, la referencia a los agonistas de dopamina recién nombrados incluye a sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles eventualmente existentes y eventualmente a sus hidratos. Se entiende por sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, que pueden formarse a partir de los agonistas de dopamina nombrados previamente, las sales elegidas entre las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico.

Como ejemplos de antialérgicos, que pueden utilizarse según la invención, cabe mencionar a la epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, cetotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bampina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y meclozina. Los antialérgicos preferidos, que pueden utilizarse en el contexto de la presente invención, se eligen entre el grupo formado por la epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, ebastina, desloratidina y mizolastina siendo especialmente preferidas la epinastina y la desloratidina. En el contexto de la presente invención, la referencia a los antialérgicos recién nombrados incluye a sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles eventualmente existentes.

El procedimiento de la invención para la fabricación de las micropartículas marcadas radiactivamente con el isótopo de tecnecio Tc^{99m} ($= Tc^*$) se caracteriza porque se recoge una sal de Tc^* en un disolvente, a esta solución se le añaden las micropartículas suspendidas en un agente de suspensión, se mezclan y finalmente se eliminan el agente de suspensión y el disolvente.

En el contexto de la presente invención, las denominaciones disolvente y agente de suspensión se refieren a las propiedades disolventes del ingrediente activo a marcar.

La fabricación de las micropartículas marcadas radiactivamente de la invención puede realizarse por ejemplo del modo siguiente.

Para el marcado radiactivo de las micropartículas por los procedimientos ya conocidos se obtiene en primer lugar el Tc^* radiactivo a partir de una solución acuosa. Para ello se puede por ejemplo eluir el tecnecio en forma de pertecnecioato (TcO_4^-) de un generador de Tc con una solución de NaCl y después se concentra la solución acuosa a sequedad. De este modo se obtiene la sal pertecnecioato $NaTc^*O_4$ mezclada con el NaCl.

El sistema aquí descrito de marcado de un polvo micronizado se basa en el procedimiento que consiste en disolver el Tc^* radiactivo, se mezcla eventualmente con un agente de suspensión (orgánico) (referido al ingrediente activo a marcar, según la definición anterior) y se suspende el ingrediente activo micronizado en esta solución o en esta mezcla de disolvente/agente de suspensión. Para obtener las partículas marcadas se elimina seguidamente el disolvente o la mezcla de disolvente/agente de suspensión, p.ej. por evaporación, de modo que la sal de Tc^* precipite sobre la superficie de las micropartículas.

En el sentido de la presente invención se entiende, pues, por micropartículas marcadas radiactivamente aquellas micropartículas, en cuya superficie precipita el Tc^* radiactivo, en especial en forma de sal de Tc^* .

En el sentido de la presente invención se entiende por sal de Tc^* aquellas sales del isótopo de tecnecio Tc^{99m} que se eligen con preferencia entre el grupo formado por el $NaTc^*O_4$, Tc^{99m} -TPAC (pertenecioato de tetrafenilarsonio) y Tc^{99m} -DTPA (ácido dietilenotriaminapentaacético), eventualmente mezclados con NaCl.

De modo sorprendente, ahora se ha encontrado que puede prepararse una suspensión homogénea del material micronizado en el agente de suspensión se puede disolver mediante la adición de una pequeña cantidad de un disolvente, en el que, en principio, el ingrediente activo a suspender puede disolverse y que después de evaporar la mezcla de disolvente/agente de suspensión se obtienen micropartículas que, en sus propiedades cristalinas, no se diferencia del material micronizado de partida que se ha empleado. De modo preferido se elige el disolvente mencionado previamente de modo que sea eventualmente capaz de disolver la sal de Tc^* a emplear.

La sal de Tc^* concentrada a sequedad, con preferencia especial en forma de la mezcla de sales $NaTc^*O_4 / NaCl$, se recoge en un disolvente, que se caracteriza por sus buenas propiedades de disolución de la sal de Tc^* . Han demostrado ser especialmente indicados los alcoholes, los éteres, las cetonas, los hidrocarburos halogenados, los disolventes orgánicos polares o las mezclas de los disolventes recién mencionados. En el caso de emplear un alcohol, este se elegirá con preferencia entre el grupo formado por el metanol, el etanol, el propanol, el butanol, el glicol y el isopropanol, es especialmente preferido el etanol. En el caso de emplear un éter, este se elegirá con preferencia entre el grupo formado por el éter de dietilo, éter de metilo y tert-butilo, tetrahidrofurano, dioxano y éter de diisopropilo. En el caso de emplear una cetona, esta se elegirá con preferencia entre el grupo formado por la acetona, la metiletilcetona y la dietilcetona. En el caso de emplear un hidrocarburo halogenado, este se elegirá con preferencia entre el grupo formado por el diclorometano y el cloroformo, con preferencia el diclorometano. En el caso de emplear un disolvente orgánico polar, este se elegirá con preferencia entre el grupo formado por la dimetilformamida, el sulfóxido de dimetilo y el acetonitrilo. Con preferencia especial se empleará como disolvente un alcohol, en especial el etanol.

A la solución de la sal de Tc^* en el disolvente se le añade en el siguiente paso del proceso un agente de suspensión, que de modo preferido se elige de manera que, en función de la cantidad absoluta de las sales, que está contenida en la solución, se consiga la disolución completa de la sal de Tc^* presente.

Los agentes de suspensión idóneos según la invención se eligen entre el grupo de los disolventes apróticos no polares, formado por el grupo de las parafinas y las olefinas, con preferencia el ciclohexano, n-heptano, pentano y n-hexano, con preferencia el n-hexano.

5 Con preferencia especial se añade una cantidad de agente de suspensión tal, que la proporción entre el disolvente y el agente de suspensión se sitúe entre 1:50 y 1:1000, con preferencia entre 1:100 y 1:500. Los valores recién indicados se refieren a las partes en volumen de cada uno de los dos componentes.

10 Para ello en primer lugar puede prepararse la fase líquida con la sal de Tc* disuelta en uno de los disolventes mencionados previamente, después le añaden las micropartículas que se tienen que marcar radiactivamente. Como alternativa se puede preparar una fase líquida, en la que está presente la sal de Tc* disuelta y que además contiene una pequeña cantidad del agente de suspensión, para ello se recoge la sal de Tc* en el disolvente y después se añade a esta solución una cantidad parcial del agente de suspensión. Seguidamente se mezcla esta solución con el material micronizado que se halla suspendido en el agente de suspensión restante. Luego se elimina la mezcla de disolvente/agente de suspensión por procedimientos ya conocidos (p.ej. evaporación a presión reducida). Quedan las micropartículas marcadas radiactivamente según la invención.

15 Con estas micropartículas se pueden fabricar seguidamente por procedimientos ya conocidos del estado de la técnica las formulaciones pulverulentas deseadas, aplicables por inhalación.

Estas formulaciones pulverulentas contienen las micropartículas marcadas radiactivamente de la invención mezcladas con uno o más auxiliares apropiados, fisiológicamente inocuos.

20 Pueden utilizarse según la invención los siguientes auxiliares fisiológicamente inocuos: monosacáridos (p.ej. glucosa o arabinosa), disacáridos (p.ej. lactosa, sacarosa, maltosa), óligo- y polisacáridos (p.ej. dextrano, almidón, derivados de almidón, celulosa, derivados de celulosa), polialcoholes (p.ej. sorbita, manita, xilita), sales (p.ej. cloruro sódico, carbonato cálcico) o mezclas de estos auxiliares entre sí. Se emplean con preferencia los mono- y disacáridos, siendo preferido el uso de la lactosa o la glucosa, en especial, pero no de modo exclusivo, en forma de sus hidratos. En el sentido de la invención se emplea como auxiliar con preferencia especial la lactosa, con preferencia muy especial la lactosa monohidratada.

25

30 En el contexto de los polvos inhalables de la invención, los auxiliares presentan en promedio un tamaño de partícula máximo de hasta 500 μm , con preferencia entre 10 y 250 μm , con preferencia especial entre 15 y 100 μm . Eventualmente puede ser conveniente mezclar a los auxiliares recién mencionados otras fracciones de auxiliares más finas, que tengan un tamaño medio de partícula de 1 a 9 μm . Estos auxiliares más finos, mencionados en último lugar, se eligen también entre los grupos de auxiliares utilizables que se han mencionado previamente.

35 Para la fabricación de las formulaciones pulverulentas se mezclan las micropartículas de la invención, marcadas radiactivamente, con el auxiliar, eventualmente con la mezcla de auxiliares. Por el estado de la técnica ya se conocen los procedimientos de fabricación de polvos inhalables por molienda y micronizado y finalmente por mezclado de los ingredientes. Para la fabricación de los polvos inhalables o mezclas pulverulentas inhalables marcadas radiactivamente según la invención, en las que se emplea como ingrediente activo farmacéutico una sal de tiotropio, se remite en especial al documento WO 02/30389, en especial a las descripciones de la página 5, renglón 29, hasta la página 6, renglón 39, así como a las formas de ejecución descritas en los ejemplos de 1 a 4.

40 Los polvos inhalables de la invención pueden aplicarse mediante los inhaladores de polvo ya conocidos por el estado de la técnica. Se remite al respecto a los inhaladores descritos en las patentes US 4570630, US 4524769, US 4627432, US 5590645, DE 36 25 685 o también WO 94/28958.

Las siguientes descripciones experimentales detalladas sirven para ilustrar con mayor detalle la presente invención, sin limitar el alcance de la invención a las siguientes formas de ejecución que son meramente ilustrativas.

Ejemplo de preparación de las micropartículas que pueden fabricarse con arreglo al procedimiento anterior (empleando como ingrediente activo el bromuro de tiotropio).

45 Los siguientes pasos describen el procedimiento de fabricación de las partículas marcadas radiactivamente:

1. Sobre una placa de calentamiento se concentran a sequedad varios ml de una solución acuosa lo más concentrada posible de pertecnecioato sódico ($= V_1$), que tiene una radiactividad total con preferencia de 4.500 a 5.000 MBq.
2. Se recoge el residuo en etanol ($= V_2$) y sobre una placa de calentamiento se concentra hasta un volumen $\geq V_3$.
3. Se separa cuantitativamente el líquido sobrenadante ($= V_3$) de las partículas no disueltas.
- 50 4. Se depositan en un matraz el bromuro de tiotropio monohidratado, cristalino, micronizado ($= m_1$) y el n-hexano ($= V_4$), que es el agente de suspensión.

ES 2 369 773 T3

5. Se les añade la solución etanólica de pertecneioato sódico (= V_3).

6. Se eliminan por destilación los componentes volátiles de la mezcla resultante, por ejemplo a 43°C y a una presión reducida de 200 mbares, hasta sequedad.

5 El residuo que queda en el matraz son las micropartículas marcadas radiactivamente de la invención, que pueden seguir procesándose para fabricar el polvo inhalable marcado radiactivamente. Los procedimientos aplicables para ello son ya conocidos por el estado de la técnica (p.ej. WO 02/30390).

10 En un modo preferido, en el paso 2 del procedimiento puede concentrarse la solución hasta tal punto que en el paso 3 solamente pueda recogerse una cantidad muy pequeña (p.ej. 250 μ l) y entonces, repitiendo los pasos 2 y 3, puede obtenerse el volumen total V_3 de la solución etanólica de Tc^* con arreglo a los datos anteriores. En otra variante del procedimiento, con la adición (p.ej. de 10 ml, cantidad parcial de la solución V_4) de agente de suspensión puro a la solución recogida V_3 en el paso 3 del procedimiento se puede aumentar el volumen total de la solución de Tc^* .

15 Ha demostrado ser especialmente ventajoso el siguiente procedimiento: se prepara la suspensión según el paso 4 del procedimiento empleando solamente una cantidad parcial del agente de suspensión V_4 (p.ej. 45 ml). Se le añade la mitad de la solución de Tc^* con arreglo al procedimiento preferido anterior. Después de concentrar esta suspensión se añade la cantidad restante de n-hexano (p.ej. 45 ml) a la suspensión y se añade la solución restante de Tc^* a esta suspensión. Después se sigue procesando esta suspensión con arreglo al paso 6 del procedimiento antes descrito.

Tabla 1. Cantidades y volúmenes

	ejemplo 1	ejemplo 2
V_1	6 ml	1,5-2 ml
V_2	10 ml	2 x 1 ml
V_3	0,5 ml	2 x 250 μ l
V_4	99,5 ml	100 ml
m_1	2 g	80 mg

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la fabricación de micropartículas marcadas radiactivamente con el isótopo de tecnecio Tc^{99m} (Tc^*) de un tamaño medio de partícula de 0,5 a 10 μm , que se caracteriza porque se recoge una sal de Tc^* en un disolvente, a esta solución se le añaden las micropartículas suspendidas en un agente de suspensión, se mezclan y después se eliminan por evaporación el agente de suspensión y el disolvente.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que las micropartículas son ingredientes activos farmacéuticos sólidos, que tienen un tamaño medio de partícula de 0,5 a 10 μm .
3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que la sal de Tc^* es el $NaTc^*O_4$, el Tc^{99m} -TPAC (pertecnecioato de tetrafenilarsonio) o Tc^{99m} -DTPA (ácido dietilenotriaminopentaacético), eventualmente mezclados con NaCl.
4. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque el disolvente se elige entre el grupo de los alcoholes, los éteres, las cetonas, los hidrocarburos halogenados, los disolventes orgánicos polares o las mezclas de los disolventes recién citados.
5. Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, caracterizado porque el agente de suspensión se elige entre el grupo de los disolventes apróticos no polares.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones de 1 a 5, caracterizado porque la proporción entre el disolvente y el agente de suspensión se sitúa entre 1:50 y 1:1000, con preferencia entre 1:100 y 1:500.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones de 1 a 6, caracterizado porque para la fabricación de las micropartículas marcadas radiactivamente de la invención se emplean ingredientes activos farmacéuticos que se eligen entre el grupo de los anticolinérgicos, betamiméticos, agonistas de dopamina, antialérgicos, antagonistas de leucotrieno y corticosteroides, así como eventualmente combinaciones de estos ingredientes activos.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque para la fabricación de las micropartículas marcadas radiactivamente de la invención se emplean anticolinérgicos que se eligen entre el grupo de las sales de tiotropio, sales de ipratropio, sales de oxitropio, sales de los compuestos: N-metil-2,2-difenilpropionato de tropenol, N-metil-2,2-difenilpropionato de escopina, N-metil-2-flúor-2,2-difenilacetato de escopina y N-metil-2-fluor-2,2-difenilacetato de tropenol, N-metil-3,3',4,4'-tetrafluorbencilato de tropenol, N-metil-3,3',4,4'-tetrafluorbencilato de escopina; N-metil-4,4'-diclorobencilato de escopina, N-metil-4,4'-difluorbencilato de escopina, N-metil-3,3'-difluorbencilato de tropenol, N-metil-3,3'-difluorbencilato de escopina y N-etil-4,4'-difluorbencilato de tropenol, eventualmente en forma de sus hidratos y solvatos.
9. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque para la fabricación de las micropartículas marcadas radiactivamente de la invención se emplean betamiméticos que se eligen entre el grupo formado por el bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salbutamol, salmeterol, sulfonterol, terbutalina, tolubuterol, 4-hidroxi-7-[2-{{[2-{{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil]amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxi-bencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propil-amino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-tert-butilamino-etanol y 1-(4- etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorfenil)-2-(tert-butilamino)etanol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros, así como eventualmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente inocuas y sus hidratos.
10. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque para la fabricación de las micropartículas marcadas radiactivamente de la invención se emplean corticosteroides, que se eligen entre el grupo formado por la flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, GW 215864, KSR 592, ST-126 y dexametasona.
11. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque para la fabricación de las micropartículas marcadas radiactivamente de la invención se emplean agonistas de dopamina, que se eligen entre el grupo formado por la bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozan.

12. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque para la fabricación de las micropartículas marcadas radiactivamente de la invención se emplean antialérgicos, que se eligen entre el grupo formado por la epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, cetotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y meclozina.
- 5
13. Micropartículas marcadas radiactivamente con el isótopo de tecnecio Tc^{99m} (Tc^*) como ingredientes activos elegidos entre el grupo de las sales de tiotropio, sales de ipratropio, sales de oxitropio, sales de los compuestos: N-metil-2,2-difenilpropionato de tropenol, N-metil-2,2-difenilpropionato de escopina, N-metil-2-fluor-2,2-difenilacetato de escopina y N-metil-2-fluor-2,2-difenilacetato de tropenol, N-metil-3,3',4,4'-tetrafluorbencilato de tropenol, N-metil-3,3',4,4'-tetrafluorbencilato de escopina; N-metil-4,4'-diclorobencilato de escopina, N-metil-4,4'-difluorbencilato de escopina, N-metil-3,3'-difluorbencilato de tropenol, N-metil-3,3'-difluorbencilato de escopina y N-etil-4,4'-difluorbencilato de tropenol, eventualmente en forma de sus hidratos y solvatos, que pueden obtenerse por un procedimiento según una de las reivindicaciones de 1 a 12, mezcladas con uno o varios auxiliares apropiados, fisiológicamente inocuos.
- 10
14. Uso de las micropartículas marcadas radiactivamente con el isótopo de tecnecio Tc^{99m} (Tc^*), mezcladas con uno o varios auxiliares apropiados, fisiológicamente inocuos según la reivindicación 13 para la fabricación de un polvo inhalable aplicable por nebulización.
- 15