

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 486**

51 Int. Cl.:
C07D 451/10 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09010563 .6**
96 Fecha de presentación: **19.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **2123650**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Nueva forma de bromuro de tiotropio y procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:
19.12.2005 US 752672 P 27.12.2005 US 754530 P
23.01.2006 US 761437 P 15.02.2006 US 774051 P
07.03.2006 US 780310 P 20.07.2006 US 832189 P
12.10.2006 US 851223 P 18.10.2006 US 852740 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.07.2012

73 Titular/es:
SICOR, INC.
19 HUGHES
IRVINE, CA 92618, US

72 Inventor/es:
Diulgheroff, Nicola;
Scarpitta, Francesca;
Pontiroli, Alessandro;
Kovacsne-Mezzei, Adrienne;
Aronhime, Judith y
Jegorov, Alexandr

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 384 486 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).

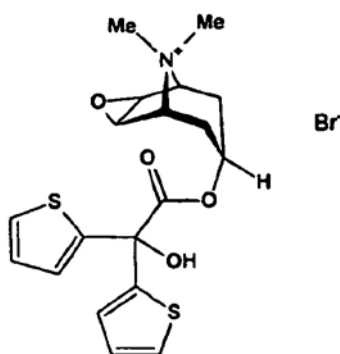
DESCRIPCIÓN

Nueva forma de bromuro de tiotropio y procedimiento para su preparación.

5 **Antecedentes de la invención**

El bromuro de tiotropio es un anticolinérgico con especificidad por los receptores muscarínicos. Por consiguiente, proporciona un efecto terapéutico en el tratamiento del asma o en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ("EPOC").

10 El nombre químico del bromuro de tiotropio es bromuro de 7-[(hidroxi-di-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0]nonano, o bromuro de 6β,7-epoxi-3β-hidroxi-8-metil-1αH,5αH-tropanio, di-2-tienil-glicolato, y presentan la siguiente estructura:



Bromuro de tiotropio
 $C_{19}H_{22}NO_4S_2Br$
 PM: 472,4

15 El bromuro de tiotropio se encuentra disponible comercialmente como SPIRIVA® HandiHaler®, disponible a través de Boehringer Ingelheim, en el que está presente en forma de monohidrato.

20 La preparación y cristalización del bromuro de tiotropio a partir de acetona y metanol se da a conocer en la patente US nº 5.610.163, por la que se obtiene un producto que presenta un punto de fusión de 217-218°C.

25 Las formas cristalinas de bromuro de tiotropio también se han descrito en diversas publicaciones, tales como la patente US nº 6.777.423, que describe un bromuro de tiotropio cristalino monohidratado, la patente US nº 6.608.055, que describe una forma cristalina del bromuro de tiotropio anhidro, el documento WO 2005/042527, que describe otra forma cristalina del bromuro de tiotropio anhidro, y la publicación IPCOM000143595D, que describe un solvato cristalino en diclorometano de bromuro de tiotropio.

30 La existencia de diferentes formas cristalinas (polimorfismo) es una característica de algunas moléculas y complejos moleculares. Una única molécula, como el bromuro de tiotropio en la fórmula anterior, puede dar lugar a distintos sólidos que presentan distintas propiedades físicas, tales como el punto de fusión, el espectro de difracción de rayos X, la huella digital de absorción de infrarrojos y el espectro de RMN. Las diferencias en las propiedades físicas de los polimorfos están causadas por la orientación y las interacciones intermoleculares de las moléculas adyacentes (complejos) en el sólido. En consecuencia, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, pero que presentan distintas propiedades físicas ventajosas y/o desventajosas en comparación con otras formas de la misma familia de polimorfos. Una de las propiedades físicas más importantes de los polimorfos farmacéuticos es su solubilidad en solución acuosa.

40 El descubrimiento de nuevas formas cristalinas polimórficas de un fármaco amplía el repertorio de materiales disponibles para el experto en formulación para diseñar una forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación específico y/u otras características deseadas. Por consiguiente, existe la necesidad de encontrar otras formas cristalinas del bromuro de tiotropio.

45 Se pueden obtener ventajas parecidas de solvatos nuevos que pueden llevar a otros polimorfos, que pueden proporcionar mejores vías para producir otras formas o solvatos, o que pueden proporcionar ventajas de procesamiento.

Características de la invención

5 En una forma de realización, la presente invención da a conocer un hemisolvato cristalino en n-propanol de bromuro de tiotropio, designado forma 12, caracterizado por un espectro de difracción de rayos X en polvo (DRXP) que presenta picos en 20,9, 21,1, 21,4 y $34,4 \pm 0,1$ grados 2 theta.

10 En otra forma de realización, la presente invención da a conocer un procedimiento para preparar la forma 12 de bromuro de tiotropio, en el que se obtiene una solución de bromuro de tiotropio en n-propanol y la misma se enfría a una temperatura comprendida entre aproximadamente 55°C y aproximadamente 25°C a fin de obtener una suspensión.

En otra forma de realización, la presente invención da a conocer una forma micronizada de bromuro de tiotropio, designada forma 12.

15 En una forma de realización, la presente invención da a conocer formulaciones farmacéuticas que comprenden bromuro de tiotropio en la designada forma 12 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En una forma de realización, la presente invención da a conocer un procedimiento para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden bromuro de tiotropio, en su forma designada forma 12, preparado mediante los procedimientos según la presente invención, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de los dibujos

25 La figura 1 muestra el espectro de DRX en polvo de la forma 1 del bromuro de tiotropio.

La figura 2 muestra el espectro de DRX en polvo de la forma 2 del bromuro de tiotropio.

La figura 3 muestra la curva de ATG de la forma 2 del bromuro de tiotropio.

30 La figura 4 muestra el espectro de DRX en polvo de la forma 6 del bromuro de tiotropio.

La figura 5 muestra la curva de ATG de la forma 6 del bromuro de tiotropio.

35 La figura 6 muestra el espectro de DRX en polvo de la forma 7 del bromuro de tiotropio.

La figura 7 muestra la curva de ATG de la forma 7 del bromuro de tiotropio.

La figura 8 muestra el espectro de DRX en polvo de la forma 8 del bromuro de tiotropio.

40 La figura 9 muestra la curva de ATG de la forma 8 del bromuro de tiotropio.

La figura 10 muestra el espectro de DRX en polvo calculado de la forma 9 del bromuro de tiotropio.

45 La figura 11 muestra una imagen de modelación molecular según el programa ORTEP de la forma 9 del bromuro de tiotropio.

La figura 12 muestra el espectro de DRX en polvo de la forma 11 del bromuro de tiotropio.

50 La figura 13 muestra la curva de ATG de la forma 11 del bromuro de tiotropio.

La figura 14 muestra el espectro de DRX en polvo de la forma 12 del bromuro de tiotropio.

La figura 15 muestra la curva de ATG de la forma 12 del bromuro de tiotropio.

55 La figura 16 muestra el espectro de DRX en polvo del bromuro de tiotropio amorfo.

Descripción detallada

60 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura comprendida entre aproximadamente 18°C y aproximadamente 25°C, preferentemente comprendida entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 22°C.

65 El proceso de cristalización dado a conocer en la patente US nº 5.610.163 no describe la manera de cristalizar el bromuro de tiotropio para obtener siempre la misma forma cristalina. Por lo tanto, la presente invención no sólo da a conocer diferentes formas de bromuro de tiotropio cristalino y amorfo, sino también procedimientos para su preparación.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “solvato” se refiere a una sustancia cristalina que incluye cualquier disolvente que no sea agua en una cantidad mayor del 1%.

5 El bromuro de tiotropio cristalino designado forma 1 está caracterizado por un espectro de DRX en polvo (“DRXP”) que presenta picos aproximadamente en 8,7, 15,3, 15,5 y 25,3 \pm 0,2 grados 2 theta. Dicha forma 1 se puede caracterizar también por un espectro de DRX en polvo que presenta picos aproximadamente en 9,9, 13,3, 18,0, 20,2 y 24,2 \pm 0,2 grados 2 theta. Dicha forma 1 también se puede identificar sustancialmente mediante el espectro de DRXP representado en la figura 1. El experto en la materia apreciará que la forma 1 se puede caracterizar por otros métodos, incluidos, aunque sin limitarse a los mismos, RMN de estado sólido, FTIR y espectroscopía Raman.

10 La forma 1 puede ser una forma solvatada de bromuro de tiotropio, preferentemente un metanolato. La forma cristalina 1 del bromuro de tiotropio se puede obtener en una forma relativamente pura con presencia de no más de aproximadamente el 10% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, preferentemente con no más de aproximadamente el 5% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, medido por DRXP. Preferentemente, la forma cristalina 1 del bromuro de tiotropio se puede obtener en una forma relativamente pura con presencia de no más de aproximadamente el 10% de bromuro de tiotropio monohidratado, preferentemente con no más de aproximadamente el 5% de bromuro de tiotropio monohidratado, medido por DRXP.

15 Dicha forma 1 del bromuro de tiotropio se prepara mediante un procedimiento que comprende la cristalización de bromuro de tiotropio a partir de una mezcla que comprende metanol y acetona en una relación de aproximadamente 1/3 (vol/vol).

20 El bromuro de tiotropio utilizado para el proceso de cristalización anterior, así como para los procesos de cristalización siguientes, descritos en la presente solicitud, se puede obtener mediante cualquier método conocido por el experto en la materia. Por ejemplo, se puede obtener por el método descrito en la patente US nº 5.610.163.

25 La cristalización se lleva a cabo por un procedimiento que comprende la obtención de una solución de bromuro de tiotropio en una mezcla que comprende metanol y acetona en una relación de aproximadamente 1/3 (vol/vol) y el enfriamiento de la misma a fin de obtener una suspensión.

30 La solución de bromuro de tiotropio se obtiene combinando bromuro de tiotropio con una mezcla que comprende metanol y acetona en una relación de aproximadamente 1/3 (vol/vol) y calentando dicha combinación. Preferentemente, este calentamiento se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 60°C, más preferentemente a aproximadamente 57°C.

35 Habitualmente, la solución se enfría a fin de inducir la precipitación de la forma cristalina. Preferentemente, la solución se enfría a una temperatura comprendida entre aproximadamente -6°C y aproximadamente -14°C, más preferentemente, a aproximadamente -10°C. En una forma de realización más preferida, este enfriamiento se lleva a cabo progresivamente, de tal modo que la solución se enfría a una primera temperatura comprendida entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 20°C, preferentemente a una temperatura de aproximadamente 21°C, y a continuación se enfría a una segunda temperatura comprendida entre aproximadamente -6°C y aproximadamente -14°C. Preferentemente, este enfriamiento progresivo se lleva a cabo a lo largo de un período de aproximadamente 3 horas. Preferentemente, se lleva a cabo otro enfriamiento a una temperatura de aproximadamente -10°C a lo largo de un período de aproximadamente 5 minutos.

40 La suspensión se puede mantener, por lo menos, durante aproximadamente 3 horas, a fin de aumentar el rendimiento de la forma cristalina precipitada.

45 El procedimiento para preparar la forma 1 puede comprender además la recuperación de la forma cristalina a partir de la suspensión. Dicha recuperación se puede llevar a cabo por cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración seguida de secado a presión reducida durante, por lo menos, 7 horas.

50 El bromuro de tiotropio cristalino designado forma 2 está caracterizado por un espectro de DRXP que presenta picos aproximadamente en 23,1, 23,6, 24,1, 30,1 y 30,3 \pm 0,2 grados 2 theta. Dicha forma 2 se puede caracterizar también por un espectro de DRXP que presenta picos aproximadamente en 9,9, 11,0, 13,4, 15,3, 18,1, 19,9, 21,4, 24,7, 25,2, 26,0 y 27,2 \pm 0,2 grados 2 theta. Dicha forma 2 también se puede identificar sustancialmente mediante el espectro de DRXP representado en la figura 2. La forma 2 también se puede caracterizar por una etapa de pérdida de peso aproximadamente a 160°C comprendida entre aproximadamente el 0,8% y el 2,3% por análisis termogravimétrico (“ATG”). Dicha forma 2 también se puede identificar sustancialmente mediante la curva de ATG representada en la figura 3. La forma 2 también se puede caracterizar por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (“CDB”) que presenta un primer pico endotérmico aproximadamente a 144°C y un segundo pico endotérmico aproximadamente a 228°C. La forma 2 de bromuro de tiotropio se puede caracterizar adicionalmente por un punto de fusión de aproximadamente 207,6°C. El experto en la materia apreciará que la forma 2 se puede caracterizar por otros métodos, incluidos, aunque sin limitarse a los mismos, RMN de estado sólido, FTIR y espectroscopía Raman.

- La forma 2 puede ser una forma solvatada de bromuro de tiotropio, preferentemente un metanolato. Preferentemente, la cantidad de metanol, medida por cromatografía de gases ("CG") es de aproximadamente el 4,1%. La forma cristalina 2 del bromuro de tiotropio se puede obtener en una forma relativamente pura con presencia de no más de aproximadamente el 10% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, preferentemente con no más de aproximadamente el 5% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, medido por DRXP. Preferentemente, la forma cristalina 2 del bromuro de tiotropio se puede obtener en una forma relativamente pura con presencia de no más de aproximadamente el 10% de bromuro de tiotropio monohidratado, preferentemente con no más de aproximadamente el 5% de bromuro de tiotropio monohidratado, medido por DRXP.
- Dicha forma 2 del bromuro de tiotropio se prepara mediante un procedimiento que comprende la cristalización de bromuro de tiotropio a partir de una mezcla que comprende metanol y acetona en una relación de aproximadamente 1/1 o aproximadamente 3/1 (vol/vol).
- La cristalización se lleva a cabo por un procedimiento que comprende la obtención de una solución de bromuro de tiotropio en una mezcla que comprende metanol y acetona en una relación de aproximadamente 1/1 o aproximadamente 3/1 (vol/vol) y el enfriamiento de la misma a fin de obtener una suspensión.
- La solución de bromuro de tiotropio se obtiene combinando bromuro de tiotropio con una mezcla que comprende metanol y acetona en una relación comprendida entre aproximadamente 1/1 y aproximadamente 3/1 (vol/vol) y calentando dicha combinación. Preferentemente, este calentamiento se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 70°C, más preferentemente a aproximadamente 60°C.
- Habitualmente, la solución se enfría a fin de inducir la precipitación de la forma cristalina. Preferentemente, el enfriamiento se lleva a cabo hasta una temperatura comprendida entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 20°C. Preferentemente, este intervalo de temperatura se alcanza a lo largo de un período de aproximadamente 3 horas. La suspensión se puede mantener, por lo menos, durante aproximadamente 2 horas, a fin de aumentar el rendimiento de la forma cristalina precipitada.
- El procedimiento para preparar la forma 2 puede comprender además la recuperación de la forma cristalina a partir de la suspensión. Dicha recuperación se puede llevar a cabo por cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración seguida de secado a presión reducida durante, por lo menos, 7 horas.
- El bromuro de tiotropio cristalino caracterizado por un espectro de DRXP que presenta picos aproximadamente en 27,7, 27,8, 30,3 y 30,5 \pm 0,2 grados 2 theta se puede designar forma 6. Dicha forma se puede caracterizar además por un espectro de DRXP que presenta picos aproximadamente en 9,9, 11,0, 13,3, 15,3, 18,1, 19,9 y 21,3 \pm 0,2 grados 2 theta. Dicha forma 6 también se puede identificar sustancialmente mediante el espectro de DRXP representado en la figura 4. La forma 6 puede caracterizarse además por una etapa de pérdida de peso a aproximadamente 160°C comprendida entre aproximadamente el 5,3% y aproximadamente el 5,7% por ATG, correspondiendo dicha cantidad al valor teórico del hemisolvato en ácido acético del bromuro de tiotropio. Dicha forma 6 también se puede identificar sustancialmente mediante la curva de ATG representada en la figura 5. La forma 6 también se puede caracterizar por un termograma de CDB que presenta un primer pico endotérmico comprendido entre aproximadamente 146°C y aproximadamente 150°C y un segundo pico endotérmico comprendido entre aproximadamente 227°C y aproximadamente 228°C. El experto en la materia apreciará que la forma 6 se puede caracterizar por otros métodos, incluidos, aunque sin limitarse a los mismos, RMN de estado sólido, FTIR y espectroscopía Raman.
- La forma 6 puede ser una forma solvatada de bromuro de tiotropio, preferentemente un solvato en ácido acético, más preferentemente un hemisolvato en ácido acético. Preferentemente, la cantidad de ácido acético, medida por CG, es de aproximadamente el 5,4%. La forma cristalina 6 del bromuro de tiotropio se puede obtener en una forma relativamente pura con presencia de no más de aproximadamente el 10% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, preferentemente con no más de aproximadamente el 5% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, medido por DRXP. Preferentemente, la forma cristalina 6 del bromuro de tiotropio se puede obtener en una forma relativamente pura con presencia de no más de aproximadamente el 10% de bromuro de tiotropio monohidratado, preferentemente con no más de aproximadamente el 5% de bromuro de tiotropio monohidratado, medido por DRXP.
- La forma 6 de bromuro de tiotropio se prepara por un procedimiento que comprende la cristalización del bromuro de tiotropio a partir de una mezcla que comprende ácido acético, metanol y heptano.
- El proceso de cristalización comprende la obtención de una primera solución de bromuro de tiotropio en una mezcla que comprende ácido acético y metanol; la adición de n-heptano a esta primera solución a fin de obtener una segunda solución y el enfriamiento de la segunda solución a fin de obtener una suspensión.
- La primera solución de bromuro de tiotropio se obtiene mediante la combinación de bromuro de tiotropio y una mezcla que comprende ácido acético y metanol, y el calentamiento de la misma.

La relación de ácido acético con respecto a metanol en la primera solución que comprende ácido acético y metanol está comprendida, preferentemente, entre aproximadamente 7/1 y aproximadamente 7/2 (vol/vol), respectivamente.

5 Preferentemente, la primera mezcla se calienta a una temperatura comprendida entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 50°C, más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 45°C. Preferentemente, el calentamiento se lleva a cabo a lo largo de un período de aproximadamente 1,5 horas.

10 Preferentemente, la adición de n-heptano a la primera solución se lleva a cabo gota a gota. Preferentemente, esta adición gota a gota se lleva a cabo a lo largo de un período comprendido, por lo menos, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 40 minutos. Preferentemente, la adición se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 50°C, más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 45°C. Tras la adición de n-heptano, la segunda solución obtenida se mantiene a las temperaturas indicadas anteriormente durante un periodo comprendido entre aproximadamente media hora y aproximadamente una hora.

15 Habitualmente, la segunda solución se enfría a fin de inducir la precipitación de la forma cristalina. La segunda solución se enfría preferentemente a una temperatura comprendida entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 20°C, más preferentemente, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 23°C, a fin de obtener una suspensión. La suspensión se puede mantener, por lo menos, durante aproximadamente 3 horas, a fin de aumentar el rendimiento de la forma cristalina precipitada.

20 El procedimiento para preparar la forma 6 puede comprender además la recuperación de la forma cristalina a partir de la suspensión. La recuperación se puede llevar a cabo por cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración, lavado de la forma filtrada con n-heptano y secado.

25 El bromuro de tiotropio cristalino designado forma 7 está caracterizado por un espectro de DRXP que presenta picos aproximadamente en 8,8, 9,0, 11,7 y $17,7 \pm 0,2$ grados 2 theta. Dicha forma 7 se puede caracterizar además por un espectro de DRXP que presenta picos aproximadamente en 13,4, 15,1, 15,3, 15,6, 18,1 y $20,2 \pm 0,2$ grados 2 theta. Dicha forma 7 también se puede identificar sustancialmente mediante el espectro de DRXP representado en la figura 6. La forma 7 se puede caracterizar además por una pérdida de peso de aproximadamente el 5,2% por ATG. Dicha forma 7 también se puede identificar sustancialmente mediante la curva de ATG representada en la figura 7. La forma 7 también se puede caracterizar por un termograma de CDB que presenta un primer pico endotérmico aproximadamente a 136°C y un segundo pico endotérmico aproximadamente a 228,0°C. El experto en la materia apreciará que la forma 7 se puede caracterizar por otros métodos, incluidos, aunque sin limitarse a los mismos, RMN de estado sólido, FTIR y espectroscopía Raman.

35 La forma 7 puede ser una forma solvatada de bromuro de tiotropio, preferentemente un solvato de ácido acético. Preferentemente, la cantidad de ácido acético, medida por CG, es de aproximadamente el 1,7%. La forma cristalina 7 del bromuro de tiotropio se puede obtener en una forma relativamente pura con presencia de no más de aproximadamente el 10% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, preferentemente con no más de aproximadamente el 5% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, medido por DRXP. Preferentemente, la forma cristalina 7 del bromuro de tiotropio se puede obtener en una forma relativamente pura con presencia de no más de aproximadamente el 10% de bromuro de tiotropio monohidratado, preferentemente con no más de aproximadamente el 5% de bromuro de tiotropio monohidratado, medido por DRXP.

45 Dicha forma 7 del bromuro de tiotropio se prepara mediante un procedimiento que comprende la cristalización del bromuro de tiotropio a partir de una mezcla que comprende una mezcla de disolventes que comprende ácido acético y acetonitrilo, y un antidisolvente que comprende éter diisopropílico.

50 El proceso de cristalización comprende la obtención de una solución de bromuro de tiotropio en dicho disolvente y la adición de éter diisopropílico a la solución a fin de obtener una suspensión.

Preferentemente, la solución de bromuro de tiotropio se obtiene mediante la combinación de bromuro de tiotropio y dicho disolvente, y el calentamiento de la misma.

55 La relación de ácido acético con respecto a acetonitrilo en dicho disolvente está comprendida, preferentemente, entre aproximadamente 1/4 y aproximadamente 1/5 (vol/vol), respectivamente.

60 Preferentemente, el calentamiento se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 50°C. Más preferentemente, el calentamiento se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 45°C. Preferentemente, el calentamiento se lleva a cabo a lo largo de un período de aproximadamente 1,5 horas.

65 Preferentemente, la adición de éter diisopropílico a la solución se lleva a cabo gota a gota, más preferentemente a lo largo de un período, por lo menos, de aproximadamente 15 minutos. Preferentemente, la adición se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 50°C, más preferentemente a una

temperatura de aproximadamente 45°C. Tras la adición del éter diisopropílico, la suspensión obtenida se mantiene a las temperaturas indicadas anteriormente durante aproximadamente una hora.

5 Habitualmente, la suspensión se enfría a fin de aumentar el rendimiento de producto precipitado. Preferentemente, este enfriamiento se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 20°C, más preferentemente a una temperatura comprendida entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 21°C. El enfriamiento se lleva a cabo a lo largo de un período de por lo menos 3 horas.

10 El procedimiento para preparar la forma 7 puede comprender además la recuperación de la forma cristalina a partir de la suspensión. La recuperación se puede llevar a cabo por cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración seguida de lavado de la forma filtrada con éter diisopropílico y secado.

15 El bromuro de tiotropio cristalino designado forma 8 está caracterizado por un espectro de DRXP que presenta picos aproximadamente en 16,2, 16,5, 28,0 y 28,3 ± 0,2 grados 2 theta. Dicha forma 8 se puede caracterizar también por un espectro de DRXP que presenta picos aproximadamente en 9,9, 11,0, 13,4, 15,3, 17,9, 19,7, 20,9 y 21,4 ± 0,2 grados 2 theta. Dicha forma 8 también se puede identificar sustancialmente mediante el espectro de DRXP representado en la figura 8. La forma 8 se puede caracterizar además por una pérdida de peso de aproximadamente el 5,1% por ATG. Dicha forma 8 también se puede identificar sustancialmente mediante la curva de ATG representada en la figura 9. La forma 8 también se puede caracterizar por un termograma de CDB que presenta un primer pico endotérmico aproximadamente a 149°C y un segundo pico endotérmico aproximadamente a 226°C. El experto en la materia apreciará que la forma 8 se puede caracterizar por otros métodos, incluidos, aunque sin limitarse a los mismos, RMN de estado sólido, FTIR y espectroscopía Raman.

25 La forma 8 puede ser una forma solvatada de bromuro de tiotropio, preferentemente un alcoholato y, más preferentemente, un metanolato. La forma cristalina 8 del bromuro de tiotropio se puede obtener en una forma relativamente pura con presencia de no más de aproximadamente el 10% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, preferentemente con no más de aproximadamente el 5% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, medido por DRXP. Preferentemente, la forma cristalina 8 del bromuro de tiotropio se puede obtener en una forma relativamente pura con presencia de no más de aproximadamente el 10% de bromuro de tiotropio monohidratado, preferentemente con no más de aproximadamente el 5% de bromuro de tiotropio monohidratado, medido por DRXP.

30 La forma cristalina 8 del bromuro de tiotropio se prepara por un procedimiento que comprende la cristalización del bromuro de tiotropio a partir de metanol.

35 Dicho procedimiento comprende la obtención de una solución de bromuro de tiotropio en metanol y el enfriamiento de la misma a fin de obtener una suspensión.

40 Preferentemente, la solución de bromuro de tiotropio en metanol se obtiene mediante la combinación de bromuro de tiotropio y metanol, y el calentamiento de la misma a fin de obtener una solución. Preferentemente, el calentamiento se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 61°C y aproximadamente 65°C. Más preferentemente, el calentamiento se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 63°C. Preferentemente, el calentamiento se lleva a cabo a lo largo de un período de aproximadamente 1 hora.

45 Habitualmente, la solución se enfría a fin de inducir la precipitación de la forma cristalina. Preferentemente, la solución se enfría a una temperatura comprendida entre aproximadamente 27°C y aproximadamente 22°C. Más preferentemente, la solución se enfría a una temperatura de aproximadamente 22°C. Dicha temperatura se alcanza a lo largo de un período, por lo menos, de aproximadamente 2 horas.

50 La suspensión obtenida se puede mantener, por lo menos, durante aproximadamente 3,5 horas, a fin de aumentar el rendimiento del producto precipitado.

55 El procedimiento para preparar la forma cristalina 8 puede comprender además la recuperación de la forma cristalina a partir de la suspensión. El precipitado obtenido se puede recuperar a partir de la suspensión por cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración seguida de lavado de la forma filtrada con metanol y secado.

60 El hemisolvato cristalino en n-propanol de bromuro de tiotropio se identifica sustancialmente por el espectro de DRXP calculado que se representa en la figura 10. Dicho n-propanolato cristalino se puede caracterizar además por una pérdida de peso de aproximadamente el 5,9% por ATG, correspondiendo dicha cantidad al valor teórico del hemisolvato en n-propanol del bromuro de tiotropio. El valor estequiométrico del hemi-n-propanolato es del 5,9%. El hemi-n-propanolato cristalino de bromuro de tiotropio se puede obtener en una forma relativamente pura con presencia de no más de aproximadamente el 10% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, preferentemente con no más de aproximadamente el 5% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, medido por DRXP. Preferentemente, el hemi-n-propanolato de bromuro de tiotropio se puede obtener en una forma relativamente pura con presencia de no más de aproximadamente el 10% de bromuro de tiotropio monohidratado, preferentemente con no más de aproximadamente el 5% de bromuro de tiotropio monohidratado, medido por DRXP. El experto en la

materia apreciará que la forma 9 se puede caracterizar por otros métodos, incluidos, aunque sin limitarse a los mismos, RMN de estado sólido, FTIR y espectroscopía Raman.

Dicho hemi-n-propanolato, designado forma 9, se caracteriza por un único DRX cristalino con los siguientes datos: sistema cristalino monoclinico; grupo espacial Pc (n° 7); parámetros de la celda unitaria: a, b, c: 13,42, 12,04, 13,60 [Å], respectivamente, y alfa, beta, gamma: 90, 103,8, 90 [grados], respectivamente, y un volumen de: 2.135 [Å³], Z de 4 para la fórmula $C_{20,5}H_{26}BrNO_{4,5}S_2$; y una densidad D calculada de 1,53 [g/cm³]. Dicha forma de hemi-n-propanolato también se puede identificar sustancialmente mediante la imagen de modelación molecular según el programa ORTEP representada en la figura 11.

La forma 9 del bromuro de tiotropio, caracterizada por un único DRX cristalino con los siguientes datos: sistema cristalino monoclinico; grupo espacial Pc (n° 7); parámetros de la celda unitaria: a, b, c: 13,4245, 12,0419, 13,6027 [Å], respectivamente, y alfa, beta, gamma: 90, 103,818, 90 [grados], respectivamente, y un volumen de: 2.135,3 [Å³], Z de 4 para la fórmula $C_{20,5}H_{26}BrNO_{4,5}S_2$; y una densidad D calculada de 1,53 [g/cm³], se puede preparar mediante la cristalización de bromuro de tiotropio a partir de n-propanol en condiciones isotérmicas.

Habitualmente, el término "condiciones isotérmicas" se refiere a una temperatura constante. Preferentemente, la condición isotérmica para la preparación de la forma 9 es una temperatura de 25°C.

El procedimiento comprende la obtención de una solución de bromuro de tiotropio en n-propanol, el enfriamiento de la misma a una temperatura de 25°C a fin de obtener una mezcla y el mantenimiento de dicha mezcla a 25°C durante aproximadamente 5 días.

Preferentemente, la solución de bromuro de tiotropio en n-propanol se obtiene mediante la combinación de bromuro de tiotropio y n-propanol, y el calentamiento de la misma. Preferentemente, este calentamiento se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 100°C, más preferentemente a 97°C.

Habitualmente, la solución se enfría a fin de inducir la precipitación de cristales individuales.

El procedimiento para preparar la forma 9 puede comprender además la recuperación de la forma cristalina. Dicha recuperación se puede llevar a cabo por cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración seguida de lavado de la forma filtrada y secado.

La forma cristalina del bromuro de tiotropio designada forma 11 está caracterizada por un espectro de DRXP que presenta picos aproximadamente en 20,2, 26,5, 28,0 y 31,2 \pm 0,2 grados 2 theta. Dicha forma 11 se puede caracterizar también por un espectro de DRXP que presenta picos aproximadamente en 8,9, 15,6, 17,7, 21,7, 23,4 y 24,3 \pm 0,2 grados 2 theta. Dicha forma 11 también se puede identificar sustancialmente mediante el espectro de DRXP representado en la figura 12. La forma 11 se puede caracterizar además por una pérdida de peso de aproximadamente < 0,1% por ATG. Dicha forma 11 también se puede identificar sustancialmente mediante la curva de ATG representada en la figura 13. Dicha forma 11 se puede caracterizar además por un termograma de CDB que presenta un pico endotérmico aproximadamente a 227°C. El experto en la materia apreciará que la forma 11 se puede caracterizar por otros métodos, incluidos, aunque sin limitarse a los mismos, RMN de estado sólido, FTIR y espectroscopía Raman.

La forma 11 puede ser una forma anhidra del bromuro de tiotropio. La forma cristalina 11 del bromuro de tiotropio se puede obtener en una forma relativamente pura con presencia de no más de aproximadamente el 10% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, preferentemente con no más de aproximadamente el 5% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, medido por DRXP. Preferentemente, la forma cristalina 11 del bromuro de tiotropio se puede obtener en una forma relativamente pura con presencia de no más de aproximadamente el 10% de bromuro de tiotropio monohidratado, preferentemente con no más de aproximadamente el 5% de bromuro de tiotropio monohidratado, medido por DRXP.

La forma cristalina 11 del bromuro de tiotropio se prepara mediante un procedimiento que comprende el calentamiento de cualquier solvato de bromuro de tiotropio a una temperatura comprendida entre aproximadamente 160°C y aproximadamente 170°C.

Preferentemente, se calienta un solvato de bromuro de tiotropio a una temperatura de aproximadamente 160°C. Preferentemente, este calentamiento se lleva a cabo a lo largo de un periodo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 2 horas, más preferentemente durante aproximadamente 1 hora.

La presente invención da a conocer un hemisolvato cristalino en n-propanol de bromuro de tiotropio, designado forma 12, caracterizado por un espectro de DRX en polvo que presenta picos en 20,9, 21,1, 21,4 y 34,4 \pm 0,1 grados 2 theta.

Dicha forma 12 se puede caracterizar también por un espectro de DRXP que presenta picos aproximadamente en 9,9, 11,0, 13,5, 15,3, 18,1, 19,9, 20,9, 21,1, 21,4, 23,9, 25,1, 27,1 y 34,4 \pm 0,2 grados 2 theta. Dicha forma 12

- también se puede identificar sustancialmente mediante el espectro de DRXP representado en la figura 14. Dicha forma 12 se puede caracterizar además por una pérdida de peso de aproximadamente el 5,9% a una temperatura comprendida entre 125°C y aproximadamente 184°C por ATG, correspondiendo dicha cantidad al valor teórico del hemisolvato en n-propanol del bromuro de tiotropio. Dicha forma 12 también se puede identificar sustancialmente mediante la curva de ATG representada en la figura 15. La forma 12 también se puede caracterizar por un termograma de CDB que presenta un primer pico endotérmico aproximadamente a 158°C y un segundo pico endotérmico aproximadamente a 229°C. El experto en la materia apreciará que la forma 12 se puede caracterizar por otros métodos, incluidos, aunque sin limitarse a los mismos, RMN de estado sólido, FTIR y espectroscopía Raman.
- La forma 12 de bromuro de tiotropio se prepara por un procedimiento que comprende la obtención de una solución de bromuro de tiotropio en n-propanol y el enfriamiento de la misma a una temperatura comprendida entre aproximadamente 55°C y aproximadamente 25°C a fin de obtener una suspensión.
- Preferentemente, la solución de bromuro de tiotropio en n-propanol se obtiene mediante la combinación de bromuro de tiotropio y n-propanol, y el calentamiento de la misma. Preferentemente, este calentamiento se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 100°C, más preferentemente a 97°C.
- Habitualmente, la solución se enfría a fin de inducir la precipitación de dicha forma cristalina. Preferentemente, la solución se enfría a una temperatura comprendida entre aproximadamente 55°C y aproximadamente 25°C. Preferentemente, el enfriamiento se lleva a cabo progresivamente. Dicho enfriamiento progresivo se lleva a cabo alcanzando una temperatura de aproximadamente 55°C y, a continuación, enfriando más hasta una temperatura comprendida entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 21°C. Preferentemente, la temperatura de 55°C se alcanza a lo largo de un período de aproximadamente 4 horas. Preferentemente, la temperatura comprendida entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 21°C se alcanza a lo largo de un período de aproximadamente 3 horas.
- Preferentemente, la suspensión enfriada se mantiene adicionalmente durante un periodo comprendido entre aproximadamente 5 y aproximadamente 18 horas.
- El procedimiento para preparar la forma 12 puede comprender además la recuperación de la forma cristalina a partir de la suspensión. Dicha recuperación se puede llevar a cabo por cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración seguida de lavado de la forma filtrada y secado.
- El bromuro de tiotropio amorfo se puede identificar sustancialmente por el DRXP representado en la figura 16. La forma amorfa del bromuro de tiotropio se puede obtener con una presencia de no más de aproximadamente el 10% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, preferentemente con no más de aproximadamente el 5% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, medido por DRXP. Preferentemente, la forma amorfa del bromuro de tiotropio se puede obtener en una forma relativamente pura con presencia de no más de aproximadamente el 10% de bromuro de tiotropio monohidratado, preferentemente con no más de aproximadamente el 5% de bromuro de tiotropio monohidratado, medido por DRXP.
- La forma amorfa de bromuro de tiotropio se prepara mediante un procedimiento que comprende la liofilización de una solución de bromuro de tiotropio en agua, t-butanol, metanol o mezclas de los mismos.
- Habitualmente, se puede utilizar cualquier forma de bromuro de tiotropio como material de partida para el procedimiento de liofilización. Las formas de metanolato de bromuro de tiotropio, designadas 1, 2 y 8, y la forma de solvato en n-propanol de bromuro de tiotropio, designada forma 9, son el material de partida preferido para el procedimiento anterior. Preferentemente, la solución se prepara disolviendo bromuro de tiotropio en agua, t-butanol, metanol o mezclas de los mismos. Preferentemente, la disolución se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 40°C. La solución obtenida se puede filtrar antes de liofilizarla. La liofilización se puede llevar a cabo a lo largo de un periodo comprendido entre aproximadamente 24 y aproximadamente 48 horas.
- Una forma cristalina del bromuro de tiotropio, designada forma 3 y caracterizada por un espectro de DRX en polvo que presenta picos aproximadamente en 9,82, 10,91, 13,45, 15,34, 17,93, 19,71, 20,90 y 21,45 ± 0,2 grados 2 theta, se puede preparar mediante un procedimiento que comprende la cristalización de bromuro de tiotropio a partir de una mezcla que comprende metanol y acetona en una relación de aproximadamente 3/1 (vol/vol), respectivamente.
- El proceso de cristalización comprende la obtención de una solución de bromuro de tiotropio en una mezcla que comprende metanol y acetona en una relación de aproximadamente 3/1 (vol/vol), respectivamente, y el enfriamiento de la misma a fin de obtener una suspensión.
- La solución se obtiene combinando bromuro de tiotropio con una mezcla que comprende metanol y acetona en una relación de aproximadamente 3/1 (vol/vol), respectivamente, y calentando dicha combinación.

Preferentemente, este calentamiento se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 70°C, más preferentemente, a una temperatura de aproximadamente 60°C.

5 Habitualmente, la solución se enfría a fin de inducir la precipitación de la forma cristalina. Preferentemente, el enfriamiento se lleva a cabo hasta una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y aproximadamente -5°C. Preferentemente, cuando el enfriamiento se lleva a cabo hasta una temperatura inferior a la temperatura ambiente, dicha temperatura se alcanza a lo largo de un período de unos 5 minutos.

10 Preferentemente, la suspensión se puede mantener, por lo menos, durante aproximadamente 3 horas, a fin de aumentar el rendimiento de la forma cristalina. El procedimiento para preparar la forma 3 puede comprender además la recuperación de la forma cristalina a partir de la suspensión.

15 El procedimiento para preparar la forma 3 puede comprender además la recuperación de la forma 3 a partir de la suspensión. Dicha recuperación se puede llevar a cabo por cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración y secado en atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 30 minutos, seguido de un secado adicional a presión reducida durante, por lo menos, 15 horas.

20 Una forma cristalina del bromuro de tiotropio, designada forma 10 y caracterizada por un espectro de DRXP que presenta picos aproximadamente en 9,82, 10,88, 13,28, 15,27, 16,39, 17,96, 19,67, 20,71 y 21,30 ± 0,2 grados 2 theta, se puede preparar por un procedimiento que comprende la cristalización de bromuro de tiotropio a partir de n-butanol.

25 Dicho procedimiento comprende la obtención de una solución de bromuro de tiotropio en n-butanol y el enfriamiento de la misma a fin de obtener una suspensión.

30 La solución se obtiene mediante la combinación de bromuro de tiotropio y n-butanol, y el calentamiento de la misma. Preferentemente, este calentamiento se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 90°C y aproximadamente 96°C, más preferentemente, el calentamiento se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 94°C. Preferentemente, el calentamiento a una temperatura comprendida entre aproximadamente 90°C y aproximadamente 96°C se lleva a cabo a lo largo de un periodo comprendido entre aproximadamente 2,5 y 3 horas. Opcionalmente, la solución caliente se puede filtrar antes de su enfriamiento.

35 Habitualmente, la solución se enfría a fin de inducir la precipitación del producto cristalino. Preferentemente, la solución se enfría hasta una temperatura comprendida entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 20°C, más preferentemente, la solución se enfría hasta una temperatura de aproximadamente 22°C. Dicha temperatura se alcanza a lo largo de un período, por lo menos, de aproximadamente 6 horas.

40 La suspensión obtenida se mantiene a fin de aumentar el rendimiento del producto cristalizado. Preferentemente, la suspensión se mantiene, por lo menos, durante aproximadamente 5 horas.

El procedimiento para preparar la forma cristalina 10 puede comprender además la recuperación de la misma a partir de la suspensión. Dicha recuperación se puede llevar a cabo por cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración, lavado de la forma filtrada con n-butanol y secado.

45 Una forma cristalina del bromuro de tiotropio, designada forma 4 y caracterizada por un espectro de DRX en polvo que presenta picos aproximadamente en 9,92, 11,03, 13,41, 15,31, 18,10, 19,91, 20,94 y 21,41 ± 0,2 grados 2 theta, se puede preparar por un procedimiento que comprende la cristalización de bromuro de tiotropio a partir de etanol.

50 Preferentemente, dicho procedimiento comprende la obtención de una solución de bromuro de tiotropio en etanol y el enfriamiento de la misma a fin de obtener una suspensión.

La solución se obtiene mediante la combinación de bromuro de tiotropio y etanol, y el calentamiento de la misma.

55 Preferentemente, la solución se enfría a una temperatura comprendida entre aproximadamente 70°C y aproximadamente 80°C. Preferentemente, este calentamiento se lleva a cabo hasta una temperatura comprendida entre aproximadamente 73°C y aproximadamente 78°C.

60 Habitualmente, la solución se enfría a fin de inducir la precipitación de la forma cristalina. Preferentemente, la solución se enfría a temperatura ambiente. Preferentemente, este enfriamiento a temperatura ambiente se lleva a cabo a lo largo de un período de aproximadamente 5 horas. La suspensión obtenida se mantiene, por lo menos, durante aproximadamente 3 horas, a fin de aumentar el rendimiento del producto cristalizado.

65 El procedimiento para preparar la forma cristalina anterior puede comprender además un procedimiento para recuperar dicha forma cristalina a partir de la suspensión. Dicho procedimiento de recuperación se puede llevar a cabo por cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración y secado en atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 30 minutos, seguido de un secado adicional a presión reducida durante, por lo menos, 9 horas.

Una forma cristalina del bromuro de tiotropio caracterizada por un espectro de DRXP que presenta picos aproximadamente en 9,86, 10,97, 13,28, 15,28, 18,04, 19,80, 20,71, 21,26 \pm 0,2 grados 2 theta, se puede preparar por un procedimiento que comprende la cristalización de bromuro de tiotropio a partir de isopropanol.

5 Dicho procedimiento comprende la obtención de una solución de bromuro de tiotropio en isopropanol y el enfriamiento de la misma a fin de obtener una suspensión.

10 La solución se obtiene mediante la combinación de bromuro de tiotropio e isopropanol, y el calentamiento de la misma. Preferentemente, este calentamiento se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 100°C, más preferentemente a aproximadamente 81°C. Preferentemente, el calentamiento de la combinación con isopropanol a una temperatura comprendida entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 100°C se lleva a cabo a lo largo de un periodo de aproximadamente 5 horas. Opcionalmente, la solución caliente se puede filtrar antes de su enfriamiento.

15 Habitualmente, la solución se enfría a fin de inducir la precipitación de la forma cristalina. Preferentemente, la solución se enfría hasta una temperatura comprendida entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 21°C, más preferentemente, la solución se enfría hasta una temperatura comprendida entre aproximadamente 23°C y aproximadamente 25°C. Dicha temperatura se alcanza a lo largo de un período de por lo menos aproximadamente 4 horas, preferentemente comprendido entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 5 horas..

La suspensión obtenida se mantiene a fin de aumentar el rendimiento del producto cristalizado. Preferentemente, la suspensión se mantiene durante por lo menos aproximadamente 5 horas.

25 El procedimiento para preparar dicha forma cristalina puede comprender además la recuperación de la misma a partir de la suspensión. Dicha recuperación se puede llevar a cabo por cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración seguida de lavado de la forma filtrada y secado.

30 La forma monohidratada del bromuro de tiotropio caracterizada por un DRXP que presenta picos aproximadamente en 8,9, 11,9, 13,5, 14,8, 16,7, 17,5, 20,3, 23,6, 24,1 y 26,9 \pm 0,2 grados 2 theta, se puede preparar por un procedimiento que comprende la obtención de una mezcla de bromuro de tiotropio en agua.

35 El bromuro de tiotropio de partida puede ser cualquier forma de bromuro de tiotropio. Cualquier forma de bromuro de tiotropio se refiere a bromuro de tiotropio en forma de solvato, anhidro y amorfo. Habitualmente, el término solvato de bromuro de tiotropio se refiere a cualquier forma solvatada del bromuro de tiotropio. Preferentemente, la forma solvatada del bromuro de tiotropio se selecciona entre un grupo constituido por: alcoholato y solvato en ácido acético. Preferentemente, el alcoholato es cualquier alcoholato de bromuro de tiotropio, más preferentemente, metanolato, etanolato, n-propanolato, isopropanolato y n-butanolato, más preferentemente, n-propanolato y metanolato.

40 Preferentemente, la mezcla se obtiene a temperatura ambiente. El procedimiento puede comprender una etapa de mantenimiento de la mezcla a temperatura ambiente durante un periodo comprendido entre aproximadamente 4 y 8 horas.

45 El procedimiento para preparar el monohidrato puede comprender además la recuperación del monohidrato a partir de la mezcla. Dicha recuperación se puede llevar a cabo por un procedimiento que comprende la filtración de la suspensión, el lavado del precipitado filtrado de la forma monohidratada de bromuro de tiotropio, y el secado en corriente de nitrógeno.

50 El bromuro de tiotropio designado 1, 2, 6, 7, 8, 9, 11 y 12, y el bromuro de tiotropio amorfo, se pueden micronizar a fin de obtener un material adecuado para la formulación. Habitualmente, el término "adecuado para la formulación" en referencia al bromuro de tiotropio micronizado corresponde a un bromuro de tiotropio que presenta por lo menos 90% de las partículas con un tamaño menor de 20 micras.

55 En una forma de realización, la presente invención da a conocer formas micronizadas de bromuro de tiotropio, designadas forma 12. Habitualmente, el término "micronizado" se refiere a una sustancia en la que por lo menos 90% de las partículas tienen un tamaño de partícula menor de 20 micras.

60 Opcionalmente, el procedimiento de micronización puede ir seguido por un procedimiento que comprende la exposición de la forma micronizada a un disolvente adecuado para restaurar el contenido inicial de disolvente en el solvato. Habitualmente, el término "disolvente adecuado" se refiere al tipo de disolvente presente en la forma solvatada inicial.

65 La presente invención da a conocer formulaciones farmacéuticas que comprenden bromuro de tiotropio en la designada forma 12 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención da a conocer un procedimiento para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden bromuro de tiotropio en la designada forma 12 y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que dicho bromuro de tiotropio se combina con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 La presente invención da a conocer un procedimiento para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden bromuro de tiotropio en su forma designada forma 12, preparado mediante los procedimientos según la presente invención, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 La presente invención da a conocer formulaciones farmacéuticas que comprenden bromuro de tiotropio micronizado, designado forma 12, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 La presente invención da a conocer un procedimiento para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden bromuro de tiotropio en la designada forma 12 y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que dicho bromuro de tiotropio se combina con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención da a conocer un procedimiento para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden bromuro de tiotropio en su forma designada forma 12, preparada mediante los procedimientos según la presente invención, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Las composiciones según la presente invención incluyen polvos, granulados, agregados y otras composiciones sólidas que comprenden cualquiera de las formas de bromuro de tiotropio.

25 Además, las formulaciones sólidas que comprenden las formas anteriores de bromuro de tiotropio según la presente invención pueden incluir además diluyentes, tales como materiales derivados de la celulosa, como celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microfina, metil celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, sales de carboximetil celulosa y otras celulosas sustituidas y no sustituidas; almidón; almidón pregelatinizado; diluyentes inorgánicos, tales como carbonato de calcio y difosfato de calcio, y otros diluyentes conocidos en la industria farmacéutica. Otros diluyentes adecuados incluyen ceras, azúcares y polialcoholes, tales como manitol y sorbitol, polímeros y copolímeros de acrilato, así como pectina, dextrina y gelatina.

30 Otros excipientes adicionales adecuados en la presente invención aglutinantes, tales como goma arábica, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, glucosa, y otros aglutinantes utilizados en la granulación húmeda y seca y en procedimientos de elaboración de comprimidos por compresión directa. Entre los excipientes que también pueden estar presentes en una formulación sólida de las formas anteriores de bromuro de tiotropio se incluyen, además, disgregantes como glicolato sódico de almidón, crospovidona, hidroxipropil celulosa de baja sustitución y otros. Además, los excipientes pueden incluir lubricantes para comprimidos, tales como estearato de magnesio y de calcio, y estearil fumarato de sodio; aromatizantes; edulcorantes y conservantes.

35 Las formulaciones se pueden administrar por vía oral, parenteral (incluidas las vías subcutánea, intramuscular e intravenosa), por inhalación y por vía oftálmica. Aunque la vía más adecuada en cada caso dependerá de la naturaleza y la gravedad del trastorno a tratar, la vía de administración más preferente de la presente invención es la vía oral. Las dosis se pueden presentar adecuadamente en una forma de dosificación unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

40 Las formas de dosificación incluyen formas de dosificación sólidas, tales como comprimidos, polvos, cápsulas, supositorios, sobres, pastillas y tabletas, así como suspensiones líquidas y elixires. Aunque la descripción no pretende ser limitativa, la presente invención no pretende comprender verdaderas soluciones de bromuro de tiotropio, en las que se pierden las propiedades que distinguen las formas sólidas del bromuro de tiotropio. Sin embargo, la utilización de las presentes nuevas formas para preparar dichas soluciones (por ejemplo, con el fin de obtener, además de bromuro de tiotropio, un solvato de dicha solución en una proporción determinada con respecto a un solvato) se considera comprendida dentro del alcance de la presente invención.

45 Por supuesto, las dosificaciones en cápsulas contienen la composición sólida dentro de una cápsula que puede estar compuesta por gelatina u otro material convencional de encapsulado. Los comprimidos y polvos se pueden recubrir. Además, los comprimidos y polvos se pueden recubrir con un recubrimiento entérico. Las formas en polvo con recubrimiento entérico pueden tener recubrimientos que incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, ftalato de alcohol de polivinilo, carboximetilcelulosa, un copolímero de estireno y ácido maleico; un copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, y materiales similares, y, si se desea, los mismos se pueden utilizar con plastificantes adecuados y/o agentes de prolongación. Un comprimido recubierto puede tener un recubrimiento en su superficie o puede ser un comprimido que comprende polvos o gránulos con un recubrimiento entérico.

50 El experto en la materia debe apreciar que existe un pequeño error analítico asociado a las mediciones de DRXP, habitualmente del orden de aproximadamente 0,2 grados 2 theta, o menor, para cada pico. Por consiguiente, los datos de picos de DRXP indicados en el presente documento se presentan como "espectro de DRXP con picos en

5 A, B, C, etc. $\pm 0,2$ grados 2θ ". Esto indica que, para la forma cristalina en cuestión, en un determinado instrumento y en un determinado ensayo, el pico en A podría aparecer en algún punto situado en $A \pm 0,2$ grados 2θ , el pico en B podría aparecer en $B \pm 0,2$ grados 2θ , etc. Esta pequeña e inevitable incertidumbre en la identificación de los picos individuales no se traduce en una incertidumbre en la identificación de las formas cristalinas individuales, ya que, por lo general, es la combinación concreta de picos dentro de los intervalos especificados, y no un pico en particular, lo que sirve para identificar de forma inequívoca las formas cristalinas. En una alternativa, la presente invención da a conocer el patrón general que se puede utilizar independientemente de las posiciones de pico o las alturas de pico indicadas.

10 Habiendo descrito la invención haciendo referencia a determinadas formas de realización preferidas, otras formas de realización resultarán evidentes para el experto en la materia a partir de la presente descripción. La presente invención se define además haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que describen con detalle la preparación de la composición y los procedimientos de utilización de la presente invención. El experto en la materia apreciará reconocer que pueden introducirse muchas modificaciones, tanto en los materiales como en los procedimientos, sin apartarse del alcance de la presente invención.

15 Los instrumentos y reactivos utilizados incluyen:

20 Ejemplos

Instrumento: Cromatógrafo de gases Agilent Technologies modelo 6850

Columna: DB-WAX, 30 m, 0,32 mm de DI, 0,5 μm de d_f

25 Detector: FID

Temperatura	300°C
Caudal de hidrógeno	30,0 ml/min
Caudal de aire	300,0 ml/min
Ajuste	helio; 30,0 ml/min (caudal total)

30

Entrada:

Modo	Sin fraccionamiento (split)
Temperatura	140°C
Presión.	9,00 psi
Gas	helio
Caudal de purga	60,0 ml/min
Tiempo de purga	0,10 min
Caudal total	64,6 ml/min
Volumen de inyección:	1,0 μl

35

Temperatura

Presión.

Gas

Caudal de purga

Tiempo de purga

40 Caudal total

Volumen de inyección:

Horno:

Temperatura inicial 40°C

45 Tiempo inicial 5,00 min

Rampas

Nº	Velocidad (° C/min)	Temp. final (° C)	Tiempo final
1	10,00	230	7,00
2	0,0		

1

2

50 Tiempo de ejecución 31,00 min

Disolvente de lavado: dimetilsulfóxido

Comprobación de:

55 Éter diisopropílico, n-heptano, acetona, metanol, diclorometano, etanol, acetonitrilo, ácido acético.

Solución de patrón interno:

60 250 μl de dioxano \rightarrow 250 ml de dimetilsulfóxido.

Solución madre de patrón:

1 ml de cada disolvente hasta 100,0 ml con solución de patrón interno.

Solución de patrón de trabajo:

1 ml de solución madre de patrón hasta 100,0 ml con solución de patrón interno (0,1 µl/ml de cada disolvente).

5 Solución de muestra:

Añadir 1 ml de solución de patrón interno a 100 mg de muestra.

10 Difracción de rayos X en polvo:

15 Análisis por difracción de rayos X en polvo ("DRXP") utilizando un difractómetro de rayos X de muestra en polvo ARL modelo XTRA-030 equipado con detector de Peltier y una fuente de rayos X de radiación K_{α} Cu, longitud de onda: 1,54178 Å. La muestra se introdujo utilizando un soporte de muestra estándar de aluminio con placa redonda de fondo cero de cuarzo. Parámetros de barrido: Intervalo: 2-40 grados 2 theta, barrido continuo, velocidad: 3 grados/min. La exactitud de las posiciones de los picos se define como +/- 0,2 grados debido a diferencias experimentales, tales como la instrumentación, la preparación de las muestras, etc.

Método de DRX de cristal único para el análisis del solvato en n-propanol de bromuro de tiotropio:

20 Los datos se recogieron con Xcalibur PX, Cu K_{α} , utilizando barridos ϕ y ω combinados. Todos los átomos distintos de hidrógeno se refinaron en aproximación anisotrópica, los átomos de hidrógeno se refinaron según las posiciones geométricas esperadas, los átomos de hidrógeno de OH se localizaron a partir de mapas de Fourier. Recopilación de datos: CrysAlis RED (Oxford Diffraction, 2002); refinamiento de celdas: CrysAlis RED; reducción de datos: CrysAlis RED; programa utilizado para resolver la estructura: SIR92 (Altomare y otros, 1994); programa utilizado para refinar la estructura: CRYSTALS (Betteridge y otros, 2003)

Análisis termogravimétrico ("ATG")

30 AGT/SDTA 851, Mettler Toledo, peso de la muestra 7-15 mg. Velocidad de calentamiento: 10°C/min en corriente de N_2 : caudal: 50 ml/min. Intervalo de barrido: 30-250°C.

Calorimetría diferencial de barrido ("CDB")

35 DSC 822e/700, Mettler Toledo, peso de la muestra: 3-5 mg. Velocidad de calentamiento: 10°C/min, número de orificios del crisol: 3 en corriente de N_2 : caudal = 40 ml/min Intervalo de barrido: 30-250°C, 10°C/min de velocidad de calentamiento.

Ejemplo 1: Preparación de la forma 1 de bromuro de tiotropio (referencia)

40 Se disolvió bromuro de tiotropio (2,50 g) a 57°C con una mezcla 1/3 (v/v) de metanol/acetona (55 ml). La solución se calentó a 57°C durante aproximadamente 30 min y, a continuación, se enfrió a 21°C a lo largo de por lo menos 3 horas (no se observó formación de sólido) y se enfrió rápidamente a -10°C en aproximadamente 5 minutos. La suspensión obtenida se mantuvo a -10°C durante por lo menos 3 horas, y se filtró en un embudo de vidrio sinterizado, y el sólido se lavó con 1,0 ml de la mezcla. El secado durante 30 min a 21°C con corriente de N_2 y a continuación durante 7 horas a 111°C a presión reducida (40 mbar) dio lugar a 0,01 g de bromuro de tiotropio en forma 1.

Ejemplo 2: Preparación de la forma 2 de bromuro de tiotropio (referencia)

50 Se disolvió bromuro de tiotropio (2,50 g) a 60°C con una mezcla 3/1 (v/v) de metanol/acetona (13 ml). La solución se calentó a 60°C durante aproximadamente 30 min y, a continuación, se enfrió a 22°C a lo largo de por lo menos 3 horas. La suspensión obtenida se mantuvo a 22°C durante por lo menos 2 horas, y se filtró en un embudo de vidrio sinterizado, y el sólido se lavó dos veces con 1,5 ml de la mezcla. El secado durante 30 min a 22°C con corriente de N_2 y a continuación durante 7 horas a 111°C a presión reducida (40 mbar) dio lugar a 1,19 g de bromuro de tiotropio en forma 2. Pérdida de peso por ATG: 2,3%.

Ejemplo 3: Preparación de la forma 2 de bromuro de tiotropio (referencia)

60 Se disolvió bromuro de tiotropio (1,00 g) a 60°C con una mezcla 1/1 (v/v) de metanol/acetona (8,5 ml). La solución se calentó a 60°C durante aproximadamente 30 min y a continuación se enfrió a 21°C durante por lo menos 3 horas. La suspensión obtenida se mantuvo a 21°C durante por lo menos 3 horas, y se filtró en un embudo de vidrio sinterizado, y el sólido se lavó tres veces con 1,0 ml de la mezcla. El secado durante 30 min a 21°C con corriente de N_2 y a continuación durante 7 horas a 111°C a presión reducida (40 mbar) dio lugar a 0,154 g de bromuro de tiotropio en forma 2. Pérdida de peso por ATG: 0,8%.

Ejemplo 4: Preparación de bromuro de tiotropio caracterizado por un espectro de DRX en polvo que presenta picos en aproximadamente 9,82, 10,91, 13,45, 15,34, 17,93, 19,71, 20,90 y 21,45 ± 0,2 grados 2 theta (referencia)

5 Se disolvió bromuro de tiotropio crudo (2,50 g) a 60°C con una mezcla 3/1 (v/v) de metanol/acetona (13 ml). La solución se calentó a 60°C durante aproximadamente 30 min y, a continuación, se enfrió a 22°C a lo largo por lo menos de 3 horas. La suspensión obtenida se mantuvo a -22°C durante por lo menos 2 horas, y se filtró en un embudo de vidrio sinterizado, y el sólido se lavó dos veces con 1,5 ml de la mezcla. El secado durante 30 min a 22°C con corriente de N₂ dio lugar a 1,40 g de bromuro de tiotropio en forma 3. Pérdida de peso por ATG: 5,1%.

10 **Ejemplo 5: Preparación de bromuro de tiotropio caracterizado por un espectro de DRX en polvo que presenta picos en aproximadamente 9,82, 10,91, 13,45, 15,34, 17,93, 19,71, 20,90 y 21,45 ± 0,2 grados 2 theta (referencia)**

15 Se disolvió bromuro de tiotropio crudo (2,50 g) a 60°C con una mezcla 3/1 (v/v) de metanol/acetona (13 ml). La solución se calentó a 60°C durante aproximadamente 30 min y, a continuación, se enfrió a 22°C a lo largo de por lo menos 3 horas. La suspensión obtenida se mantuvo a -22°C durante por lo menos 2 horas, y se filtró en un embudo de vidrio sinterizado, y el sólido se lavó dos veces con 1,5 ml de la mezcla. El secado durante 30 min a 22°C con corriente de N₂ y a continuación durante 15 horas a 60°C a presión reducida dio lugar a 1,33 g de bromuro de tiotropio en forma 3. Pérdida de peso por ATG: 4,3%.

20 **Ejemplo 6: Preparación de bromuro de tiotropio caracterizado por un espectro de DRX en polvo que presenta picos en aproximadamente 9,82, 10,91, 13,45, 15,34, 17,93, 19,71, 20,90 y 21,45 ± 0,2 grados 2 theta (referencia)**

25 Se disolvió bromuro de tiotropio crudo (2,50 g) a 60°C con una mezcla 3/1 (v/v) de metanol/acetona (13 ml). La solución se calentó a 60°C durante aproximadamente 30 min, se enfrió rápidamente a -5°C (5 min) y se mantuvo a -5°C durante por lo menos 3 horas. La suspensión obtenida se filtró en un embudo de vidrio sinterizado, y el sólido se lavó con 1,0 ml de la mezcla. El secado durante 30 min a 21°C con corriente de N₂ dio lugar a 1,31 g de bromuro de tiotropio en forma 3. Pérdida de peso por ATG: 4,5%.

30 **Ejemplo 7: Preparación de bromuro de tiotropio caracterizado por un espectro de DRX en polvo que presenta picos en aproximadamente 9,92, 11,03, 13,41, 15,31, 18,10, 19,91, 20,94 y 21,41 ± 0,2 grados 2 theta (referencia)**

35 Se disolvió bromuro de tiotropio crudo (1,00 g) en etanol absoluto (65 ml) a 78°C. La solución se calentó a 78°C durante aproximadamente 30 min y, a continuación, se enfrió a 22°C a lo largo de por lo menos 6 horas. La suspensión obtenida se mantuvo a 22°C durante, por lo menos, 3 horas, y se filtró en un embudo de vidrio sinterizado, y el sólido se lavó dos veces con etanol absoluto (2 x 1,0 ml). El secado durante 30 min a 22°C con corriente de N₂ y a continuación durante 9 horas a 60°C a presión reducida (17 mbar) dio lugar a 0,66 g de bromuro de tiotropio en forma 4. Pérdida de peso por ATG: 4,8%. Valor estequiométrico del hemi-etanolato: 4,64%.

40 **Ejemplo 8: Preparación de bromuro de tiotropio caracterizado por un espectro de DRX en polvo que presenta picos en aproximadamente 9,92, 11,03, 13,41, 15,31, 18,10, 19,91, 20,94 y 21,41 ± 0,2 grados 2 theta (referencia)**

45 Se disolvió bromuro de tiotropio crudo (0,80 g) en etanol al 96% (18,4 ml) a 73°C. La solución se calentó a 73°C durante aproximadamente 1 hora y, a continuación, se enfrió a 23°C a lo largo de por lo menos 5 horas. La suspensión obtenida se mantuvo a 23°C durante por lo menos 3 horas, y se filtró en un embudo de vidrio sinterizado, y el sólido se lavó dos veces con etanol al 96% (2 x 1,5 ml). El secado durante 1,5 horas a 23°C con corriente de N₂ y durante 5 horas a 60°C a presión reducida (18 mbar) dio lugar a 0,39 g de bromuro de tiotropio en forma 4. Pérdida de peso por ATG: 4,7%. Valor estequiométrico del hemi-etanolato: 4,64%.

50 **Ejemplo 9: Preparación de la forma 6 de bromuro de tiotropio (referencia)**

55 Se disolvió bromuro de tiotropio (1,00 g) a 45°C con una mezcla 7/2 (v/v) de ácido acético/metanol (11 ml), la solución se calentó a 45°C durante 1,5 horas y a continuación se añadió n-heptano (2,75 ml) gota a gota durante por lo menos 20 min. La solución obtenida se calentó a 45°C durante una hora (no se observó formación de sólido), se enfrió a 23,5°C en, por lo menos, 3 horas y la suspensión se mantuvo a 23,5°C durante, por lo menos, 3 horas. Tras la filtración en un embudo de vidrio sinterizado, el sólido se lavó tres veces con 3,0 ml de n-heptano. El secado durante 16 horas a 60°C a presión reducida (18 mbar) dio lugar a 0,67 g de bromuro de tiotropio en forma 6. Pérdida de peso por ATG: 5,4%.

Ejemplo 10: Preparación de la forma 6 de bromuro de tiotropio (referencia)

Se disolvió bromuro de tiotropio (0,50 g) a 45°C con una mezcla 7/1 (v/v) de ácido acético/metanol (10 ml), la solución se calentó a 45°C durante 1,5 horas y a continuación se añadió n-heptano (2,5 ml) gota a gota durante por lo menos 15 min. La solución obtenida se calentó a 45°C durante 0,5 horas (no se observó formación de sólido), se enfrió a 28°C en por lo menos 3 horas y la suspensión se mantuvo a 28°C durante por lo menos 3 horas. Tras la filtración en un embudo de vidrio sinterizado, el sólido se lavó tres veces con 2,0 ml de n-heptano. El secado durante 18 horas a 60°C a presión reducida (19 mbar) o durante 7 horas a 90-100°C a 18 mbar de presión dio lugar a 0,29 g de bromuro de tiotropio en forma 6. Pérdida de peso por ATG: 5,7%.

Ejemplo 11: Preparación de la forma 7 de bromuro de tiotropio (referencia)

Se disolvió bromuro de tiotropio (0,60 g) a 45°C con una mezcla 1/4 (v/v) de ácido acético/acetonitrilo (6,75 ml), la solución se calentó a 45°C durante una hora y a continuación se añadió éter diisopropílico (DIPE) (6,75 ml) gota a gota durante por lo menos 15 min. La solución obtenida se calentó a 45°C durante por lo menos una hora, se enfrió a 21,5°C en, por lo menos, 3 horas y se mantuvo a 21,5°C durante, por lo menos, 3 horas. Tras la filtración en un embudo de vidrio sinterizado, el sólido se lavó tres veces con 1,8 ml de éter diisopropílico (DIPE). El secado durante una hora a 21°C con corriente de N₂ dio lugar a 0,40 g de bromuro de tiotropio en forma 7.

Ejemplo 12: Preparación de la forma 8 de bromuro de tiotropio (referencia)

Se disolvió bromuro de tiotropio (0,80 g) en metanol (3,4 ml) a 63°C. La solución se calentó a 63°C durante aproximadamente 1 hora y, a continuación, se enfrió a 22°C a lo largo de por lo menos 2 horas. La suspensión obtenida se mantuvo a 22°C durante, por lo menos, 3,5 horas, y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. El sólido se lavó dos veces con metanol (2 x 0,8 ml) y se secó durante 1 hora a 22°C con corriente de N₂, obteniéndose 0,49 g de bromuro de tiotropio en forma 8. Pérdida de peso por ATG: 5,1%.

Ejemplo 13: Preparación de la forma 9 de bromuro de tiotropio (referencia)

Se disolvió bromuro de tiotropio (45 g) a 97°C en n-propanol (4 ml). A continuación, se añadió acetato amílico (4 ml) a la solución caliente de bromuro de tiotropio en n-propanol. La cristalización durante 5 días en condiciones isotérmicas a 25°C dio lugar a cristales individuales de bromuro de tiotropio en forma 9. Un cristal individual se extrajo del líquido madre por la técnica del pegamento pegajoso en la parte superior de una aguja de cristal de goniómetro y se midió a 298 K.

Ejemplo 14: Preparación de bromuro de tiotropio (referencia)

Se disolvió bromuro de tiotropio (0,40 g) en isopropanol (160 ml) a 81°C. La solución se calentó a 81°C durante aproximadamente 5 horas, se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y a continuación se enfrió a 23°C en por lo menos 4 horas. La suspensión obtenida se mantuvo a 23°C durante por lo menos 5 horas, y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. El sólido se lavó dos veces con isopropanol (2 x 1,0 ml) y se secó durante 1 hora a 23°C con corriente de N₂ y a continuación durante 5 horas a 60°C a presión reducida (18 mbar), obteniéndose 0,23 g de bromuro de tiotropio pérdida de peso por ATG: 6,0%.

Ejemplo 15: Preparación de la forma 9 de bromuro de tiotropio

Se disolvió bromuro de tiotropio (4 g) a 97°C en n-propanol (348 ml), a continuación se enfrió a 55°C en 4 horas y de 55°C a 25°C en 3 horas. Tras agitar durante 12 horas a 20-25°C, la suspensión se filtró, se secó a 45°C durante 20 horas a presión reducida y se obtuvo bromuro de tiotropio en forma 9 (3 g).

Ejemplo 16: Preparación de la forma 9 de bromuro de tiotropio

Se disolvió bromuro de tiotropio (2 g) a 83°C en n-propanol con un 5% p/p de agua (60 ml) y a continuación se enfrió a 25°C en 4 horas. Tras agitar durante 12 horas a 20-25°C, la suspensión se filtró, se secó a 45°C durante 20 horas a presión reducida y se obtuvo bromuro de tiotropio en forma 9 (1,3 g).

Ejemplo 17: Preparación de la forma 9 de bromuro de tiotropio

Se disolvió bromuro de tiotropio (2 g) a 85°C en n-propanol con un 2% p/p de agua (58.5 ml) y a continuación se enfrió a 25°C en 5 horas. Tras agitar durante 12 horas a 20-25°C, la suspensión se filtró, se secó a 45°C durante 20 horas a presión reducida y se obtuvo bromuro de tiotropio en forma 9 (1,8 g).

Ejemplo 18: Preparación de bromuro de tiotropio caracterizado por un espectro de DRXP que presenta picos en aproximadamente 9,82, 10,88, 13,28, 15,27, 16,39, 17,96, 19,67, 20,71 y 21,30 ± 0,2 grados 2 theta (referencia)

5 Se disolvió bromuro de tiotropio crudo (0,40 g) en n-butanol (70 ml) a 94°C. La solución se calentó a 94°C durante aproximadamente 2,5 horas, se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y a continuación se enfrió a 22°C en por lo menos 6 horas. La suspensión obtenida se mantuvo a 22°C durante por lo menos 5 horas y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. El sólido se lavó dos veces con n-butanol (2 x 1,0 ml) y se secó durante 3 horas a 22°C con corriente de N₂ y a continuación durante 16,5 horas a 65°C a presión reducida (18 mbar),
10 obteniéndose 0,133 g de bromuro de tiotropio en forma 10. Pérdida de peso por ATG: 6,9%.

Ejemplo 19: Preparación de la forma 11 de bromuro de tiotropio (referencia)

15 Se calentaron metanolato, hemi-n-butanolato y hemisolvato en ácido acético de bromuro de tiotropio en recipientes de vidrio independientes en un horno a 160°C durante 1 hora, y a continuación se midió cada sustancia por DRX.

Ejemplo 20: Preparación de bromuro de tiotropio amorfo (referencia)

20 Se disolvió 1 g de bromuro de tiotropio a temperatura ambiente en 50 ml de agua, a continuación se filtró (para eliminar las pequeñas partículas insolubles) y se sometió a liofilización durante 24 horas.

vacío de la cámara: < 20 µm mmHg
temperatura de la cámara durante 24 horas: de -40°C a 22°C.

25 **Ejemplo 21: Procedimiento general para la preparación de bromuro de tiotropio monohidratado (referencia)**

Se mezcla bromuro de tiotropio con 80,7 ml de agua y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtra y se lava con 10 ml de agua. El producto se deja en el filtro al vacío y en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 minutos, obteniéndose la forma monohidratada.

30

Ejemplo 19: Preparación de bromuro de tiotropio monohidratado (referencia)

35 Se suspendió bromuro de tiotropio en agua y la suspensión se agitó a 22-25°C durante 4 h. A continuación, se filtró y el sólido se lavó con 10 ml de agua. El producto se dejó en el filtro al vacío y en atmósfera de nitrógeno a 20-25°C durante 15 minutos. El contenido de agua en la muestra fue del 4,3% (análisis ATG).

Ejemplo 20: Preparación de bromuro de tiotropio monohidratado a partir de etanolato de bromuro de tiotropio (referencia)

40 Se suspendieron 13,45 g de etanolato de bromuro de tiotropio seco en 80,7 ml de agua y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras filtrarse, se lavó con 10 ml de agua. El producto se dejó en el filtro al vacío y en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 minutos y se obtuvieron 11,66 g de monohidrato. El contenido de agua en la muestra fue del 4,3% (análisis por ATG).

45 **Ejemplo 21: Micronización de bromuro de tiotropio**

Se micronizó bromuro de tiotropio a fin de obtener una distribución de tamaños de partícula de:

50 Min. 80% < 5,84 µm
Min. 70% entre 0,6 y 10 micras
El micronizador utilizado fue un Jet-mill MC 50 (fabricado por Micro-Macinazione). Se instalaron boquillas con un ángulo de 32° 05'.
Se utilizó nitrógeno como gas de micronización.
La presión de aire de micronización fue de 10 bares.
55 La velocidad de alimentación fue de 0,2 kg/h.
El bromuro de tiotropio micronizado obtenido por el procedimiento anterior tiene un valor de distribución de tamaños de partícula de:
80% ≤ 5,84 µm
93,76% entre 0,6 y 10 micras.

REIVINDICACIONES

1. Solvato cristalino en n-propanol de bromuro de tiotropio, caracterizado porque presenta un espectro de difracción DRXP en polvo que presenta picos en 20,9, 21,1, 21,4 y $34,4 \pm 0,2$ grados 2 theta.
- 5 2. Bromuro de tiotropio cristalino según la reivindicación 1, caracterizado además porque presenta un espectro de DRXP que presenta picos en 9,9, 11,0, 13,5, 15,3, 18,1, 19,9, 20,9, 21,1, 21,4, 23,9, 25,1, 27,1 y $34,4 \pm 0,1$ grados 2 theta.
- 10 3. Bromuro de tiotropio cristalino según la reivindicación 2, caracterizado además porque presenta el espectro de DRXP representado en la figura 14.
4. Bromuro de tiotropio cristalino según la reivindicación 1, caracterizado además porque presenta una pérdida de peso del 5,9% a una temperatura de 125°C a 184°C por ATG.
- 15 5. Bromuro de tiotropio cristalino según la reivindicación 4, caracterizado además porque presenta la curva de ATG representada en la figura 15.
- 20 6. Bromuro de tiotropio cristalino según la reivindicación 5, caracterizado además porque presenta un termograma de CDB que presenta un primer pico endotérmico a 158°C y un segundo pico endotérmico a 229°C.
7. Solvato cristalino en n-propanol de bromuro de tiotropio según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha forma cristalina es un hemisolvato en n-propanol de bromuro de tiotropio.
- 25 8. Procedimiento para preparar un solvato cristalino en n-propanol de bromuro de tiotropio, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende proporcionar una solución de bromuro de tiotropio en n-propanol y enfriar a una temperatura de 55°C a 25°C a fin de obtener una suspensión.
- 30 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la solución de bromuro de tiotropio en n-propanol es proporcionada combinando bromuro de tiotropio y n-propanol, y calentando; en el que preferentemente el calentamiento se lleva a cabo a una temperatura de 80°C a 100°C, más preferentemente a 97°C.
10. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la solución se enfría a una temperatura de 55°C a 25°C, en el que preferentemente el enfriamiento se lleva a cabo progresivamente.
- 35 11. Forma cristalina de bromuro de tiotropio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicha forma de bromuro de tiotropio se encuentra con no más de 10% de cualquier otra de las formas de bromuro de tiotropio siguientes: forma 1, forma 2, forma 6, forma 7, forma 8, forma 9, forma 11 y bromuro de tiotropio amorfo, preferentemente con no más de 5% de cualquier otra de dichas formas de bromuro de tiotropio.
- 40 12. Bromuro de tiotropio según la reivindicación 11, en el que dicha forma de bromuro de tiotropio se encuentra con no más de 10% de bromuro de tiotropio monohidratado, preferentemente con no más de 5% de bromuro de tiotropio monohidratado.
- 45 13. Formas micronizadas de bromuro de tiotropio, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
14. Formulación farmacéutica que comprende bromuro de tiotropio, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 11 y 12, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 50 15. Procedimiento para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden bromuro de tiotropio, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 11 y 12, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que el bromuro de tiotropio se prepara de acuerdo con un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.

Figura 1: espectro de DRX en polvo de la forma 1 de bromuro de tiotropio.

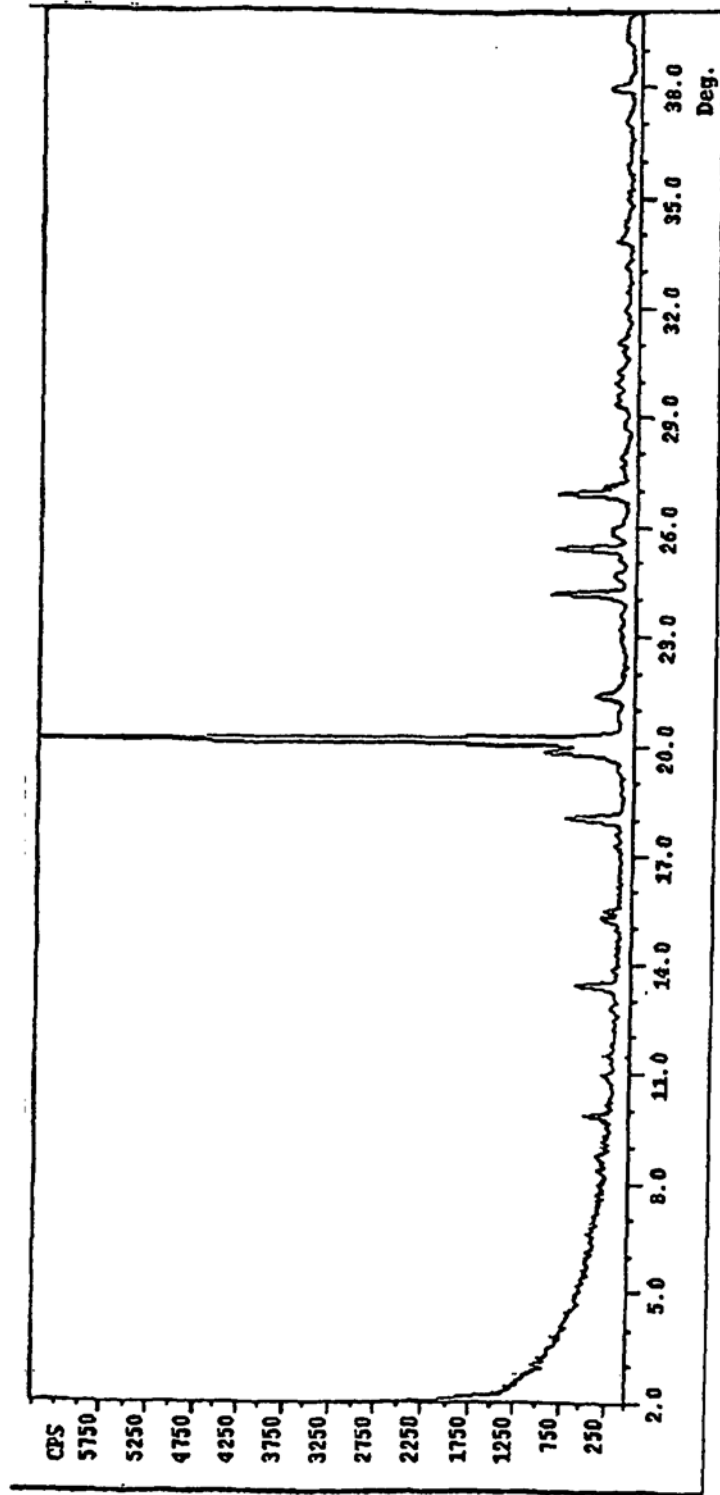


Figura 2: espectro de DRX en polvo de la forma 2 de bromuro de tiotropio.

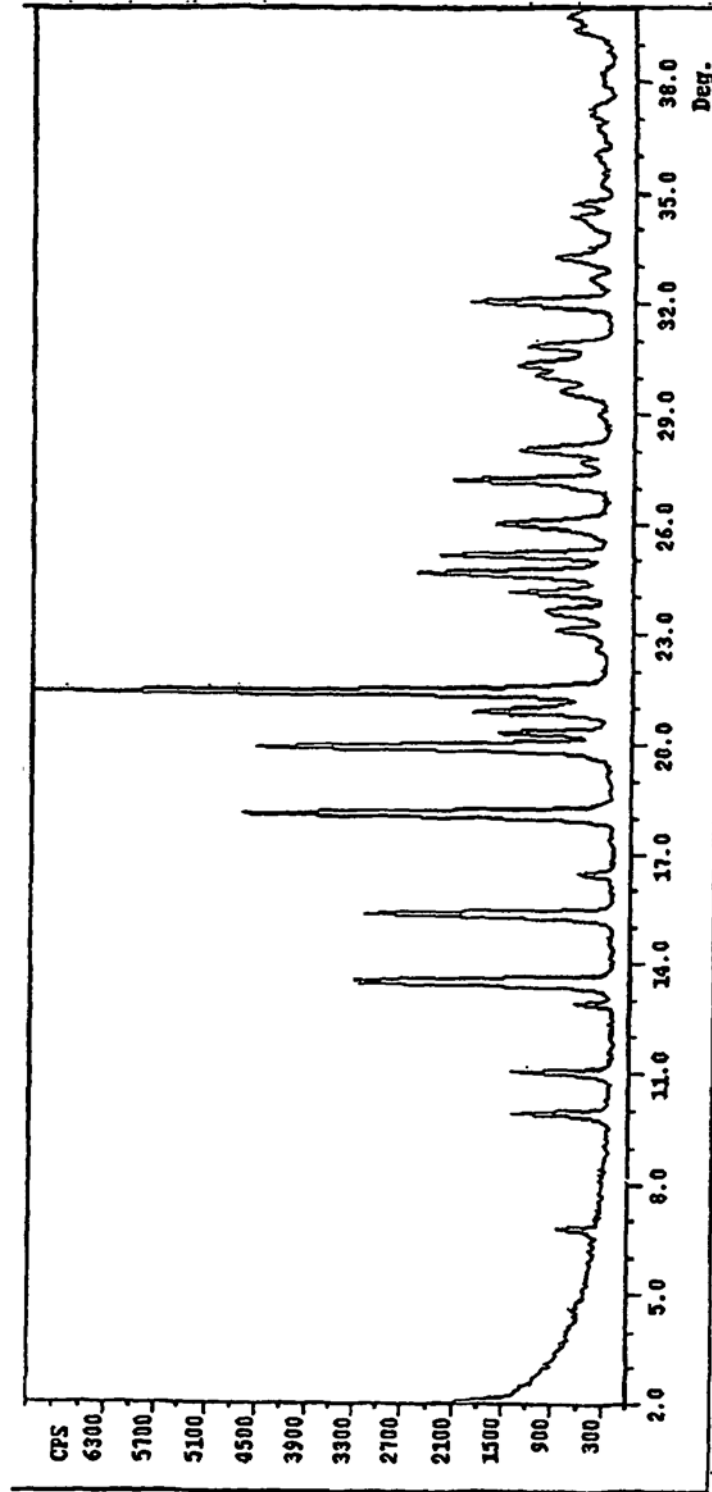


Figura 3: curva de ATG de la forma 2 de bromuro de tiotropio

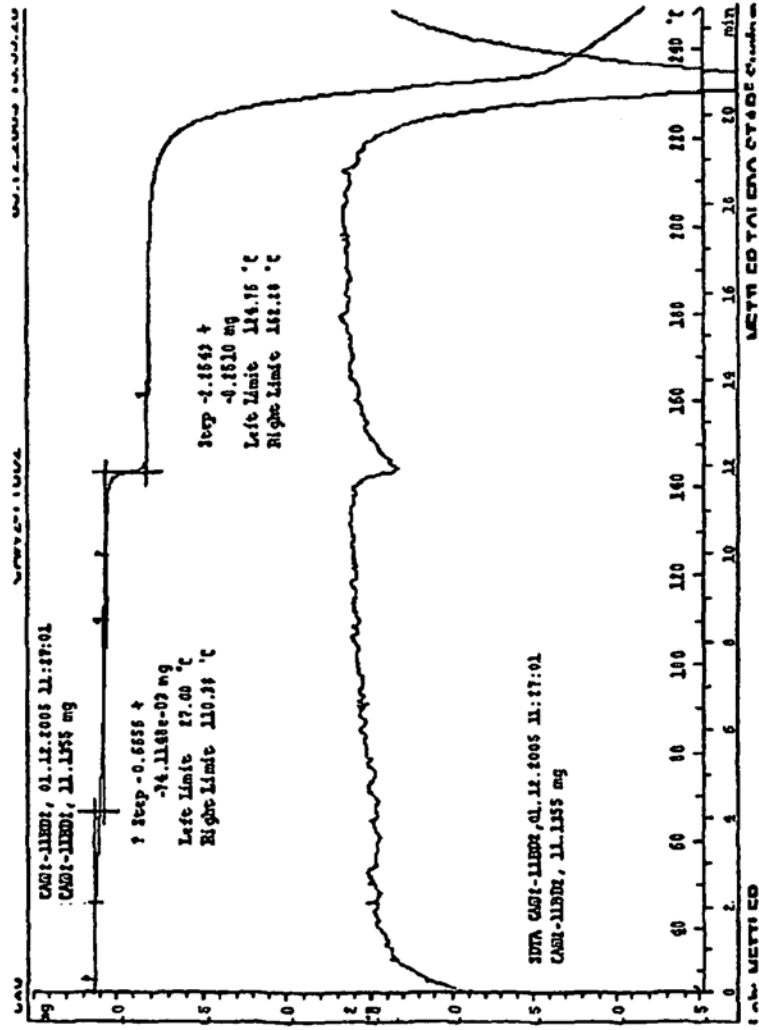


Figura 4: espectro de DRX en polvo de la forma 6 de bromuro de tiotropio

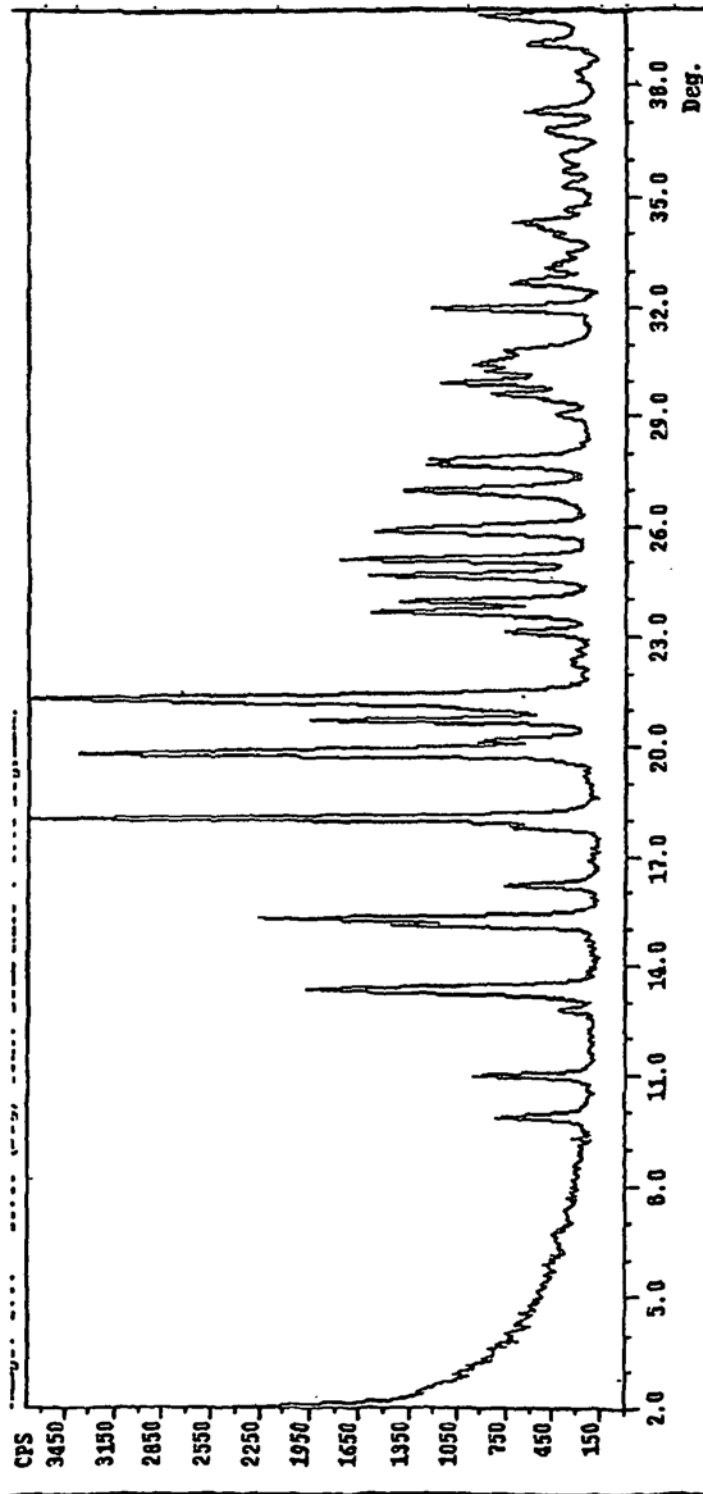


Figura 5: curva de ATG de la forma 6 de bromuro de tiotropio

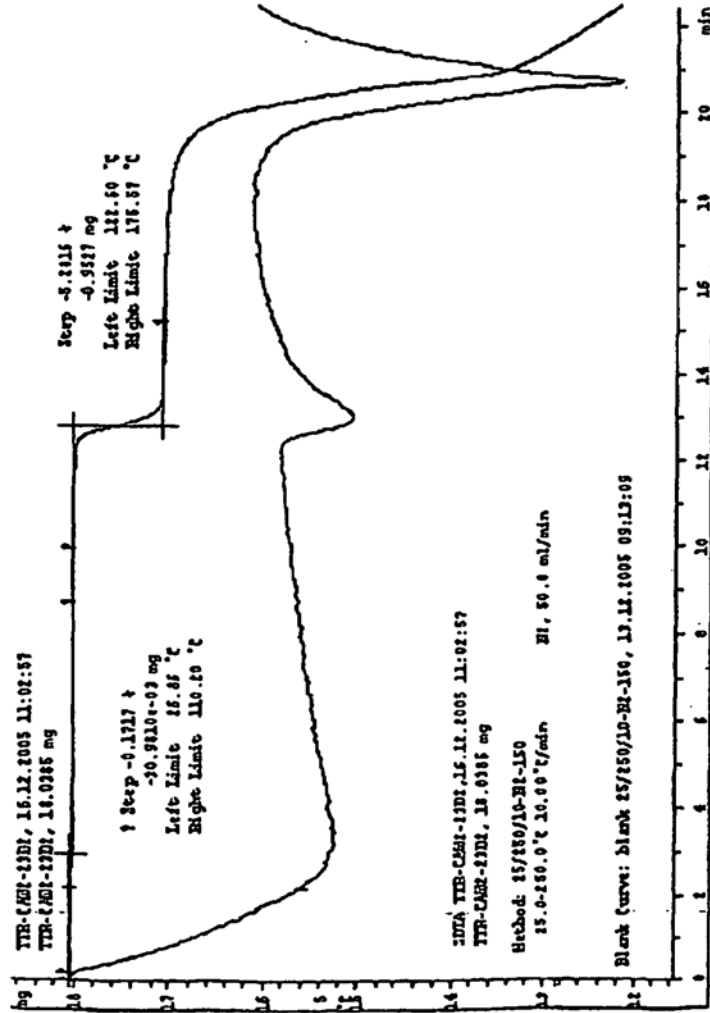


Figura 6: espectro de DRX en polvo de la forma 7 de bromuro de tiotropio

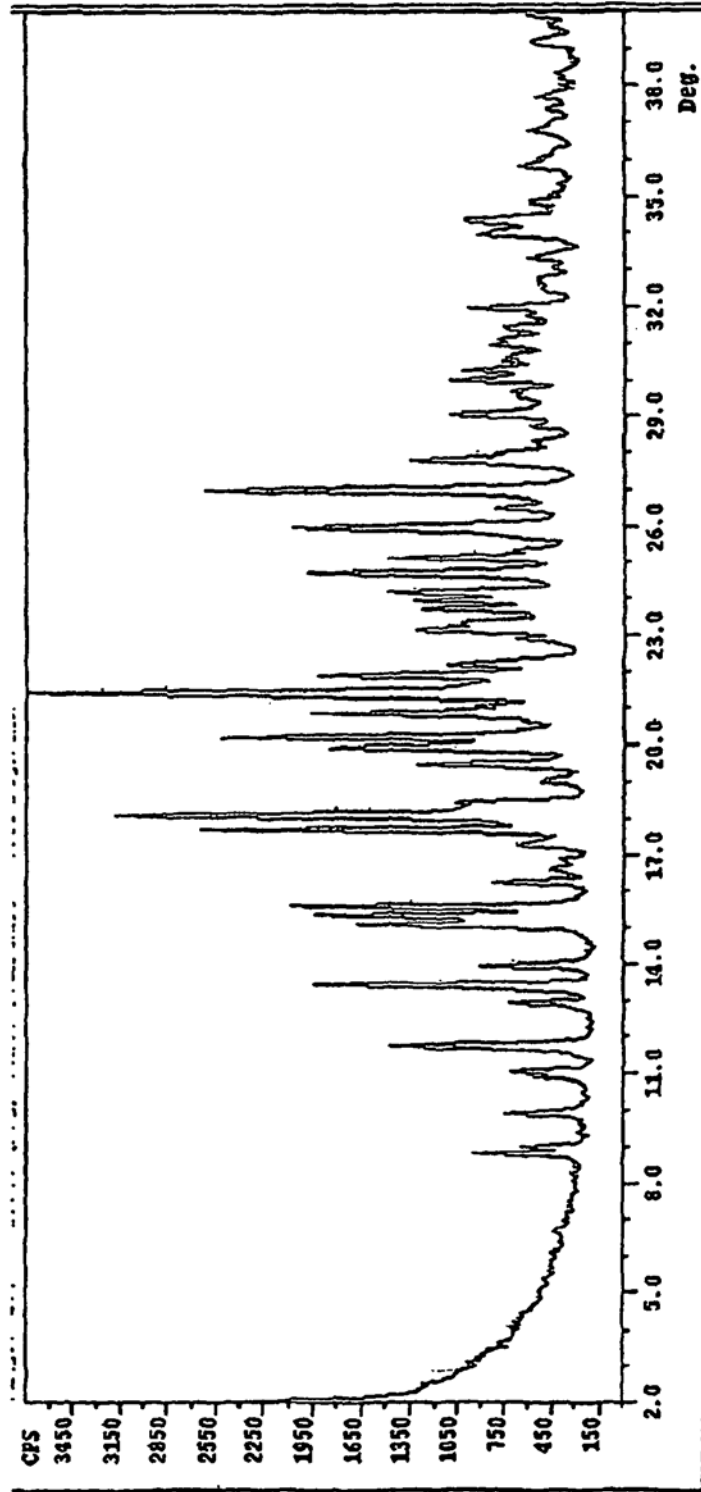


Figura 7: curva de ATG de la forma 7 de bromuro de tiotropio

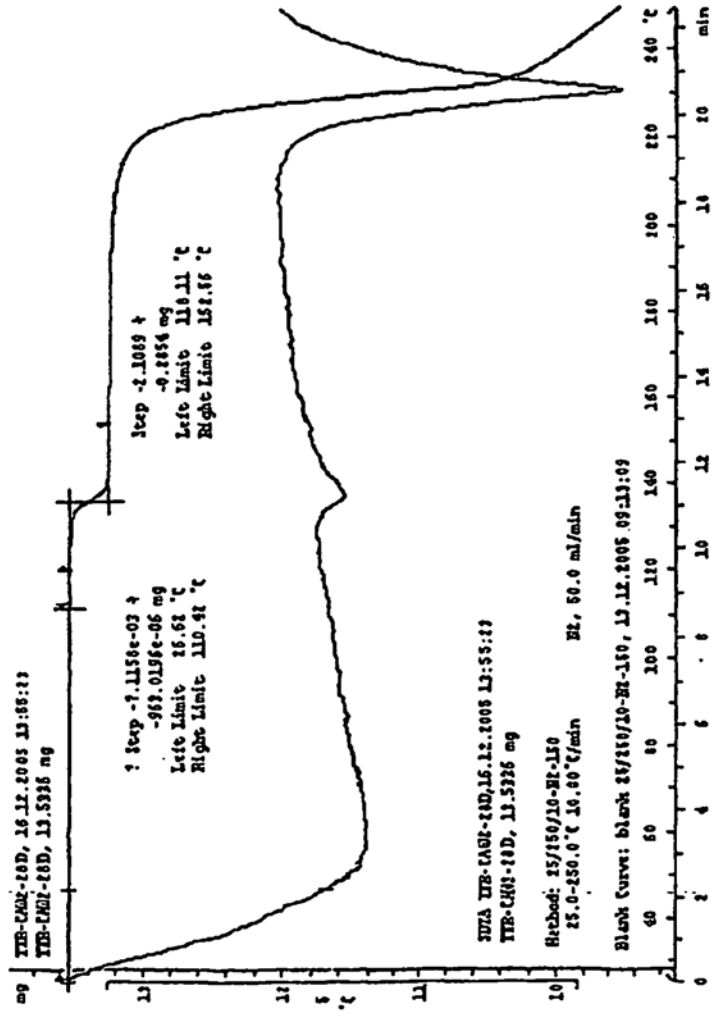


Figura 8: espectro de DRX en polvo de la forma 8 de bromuro de tiotropio

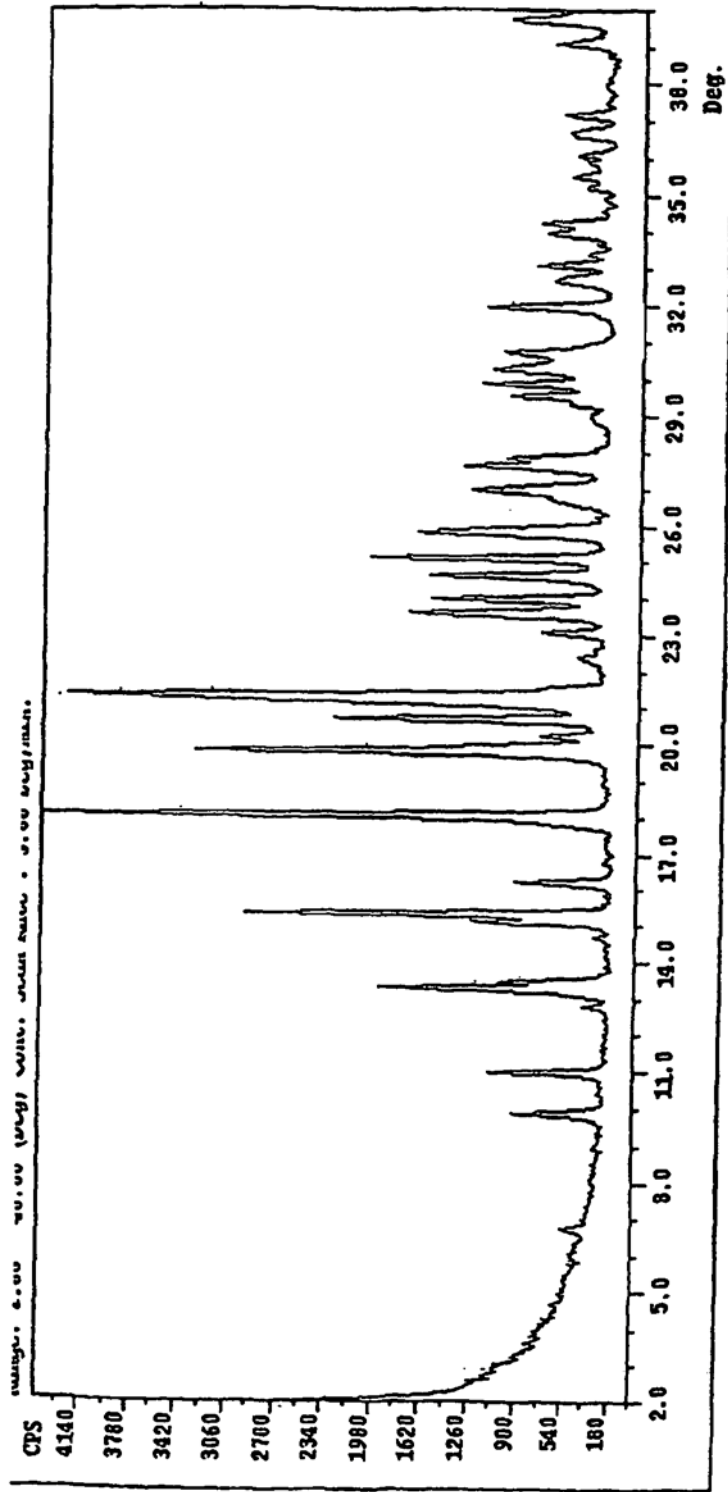


Figura 9: curva de ATG de la forma 8 de bromuro de tiotropio

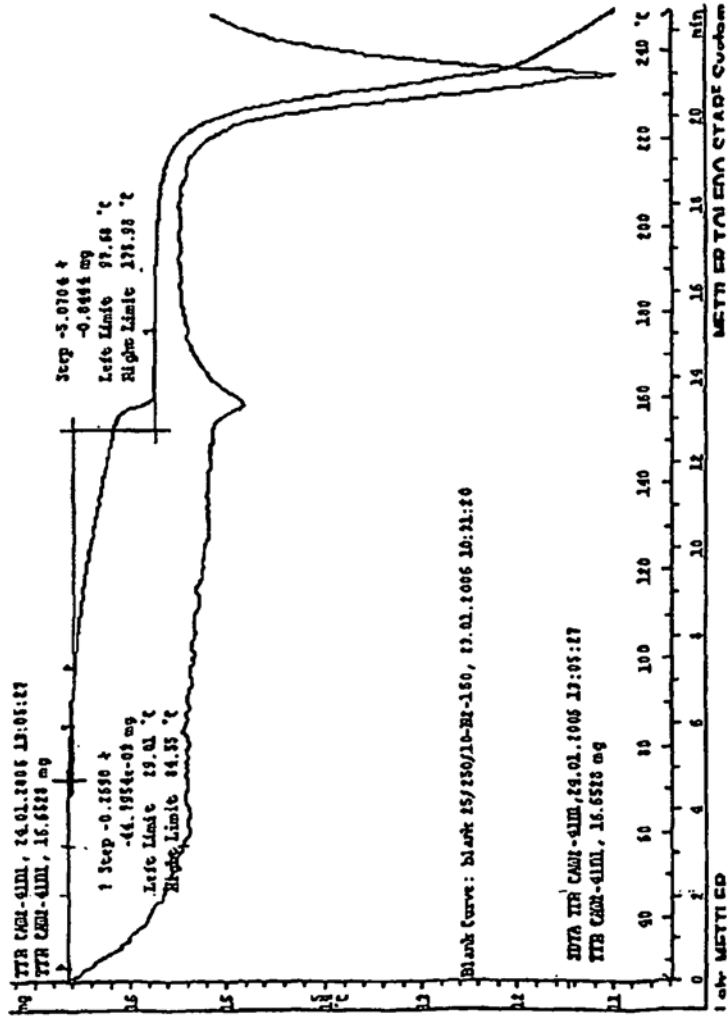


Figura 10: espectro de DRX en polvo calculado de la forma 9 de bromuro de tiotropio

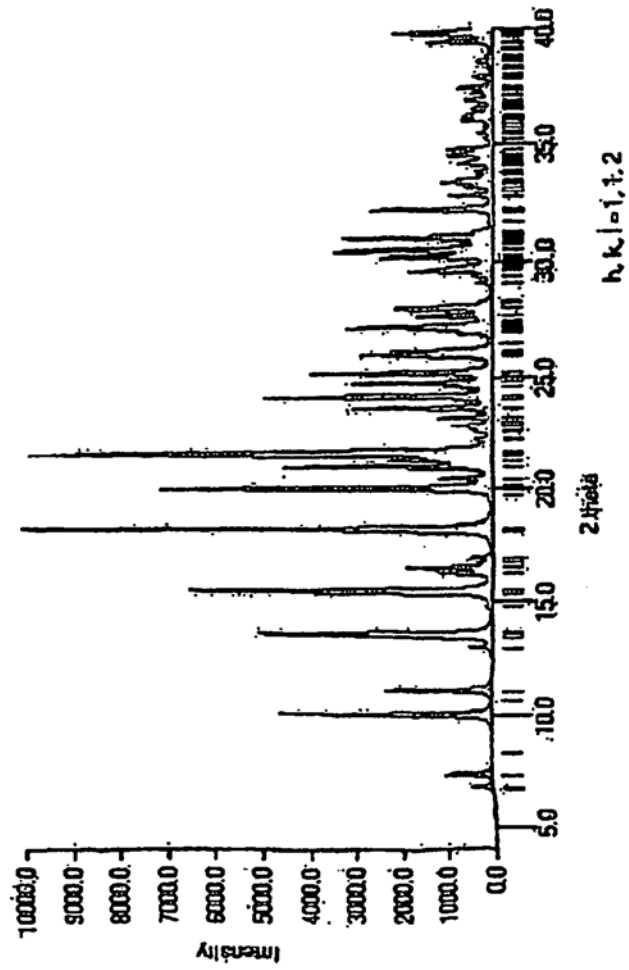


Figura 11: imagen de modelación molecular según el programa ORTEP de la forma 9 del bromuro de tiotropio

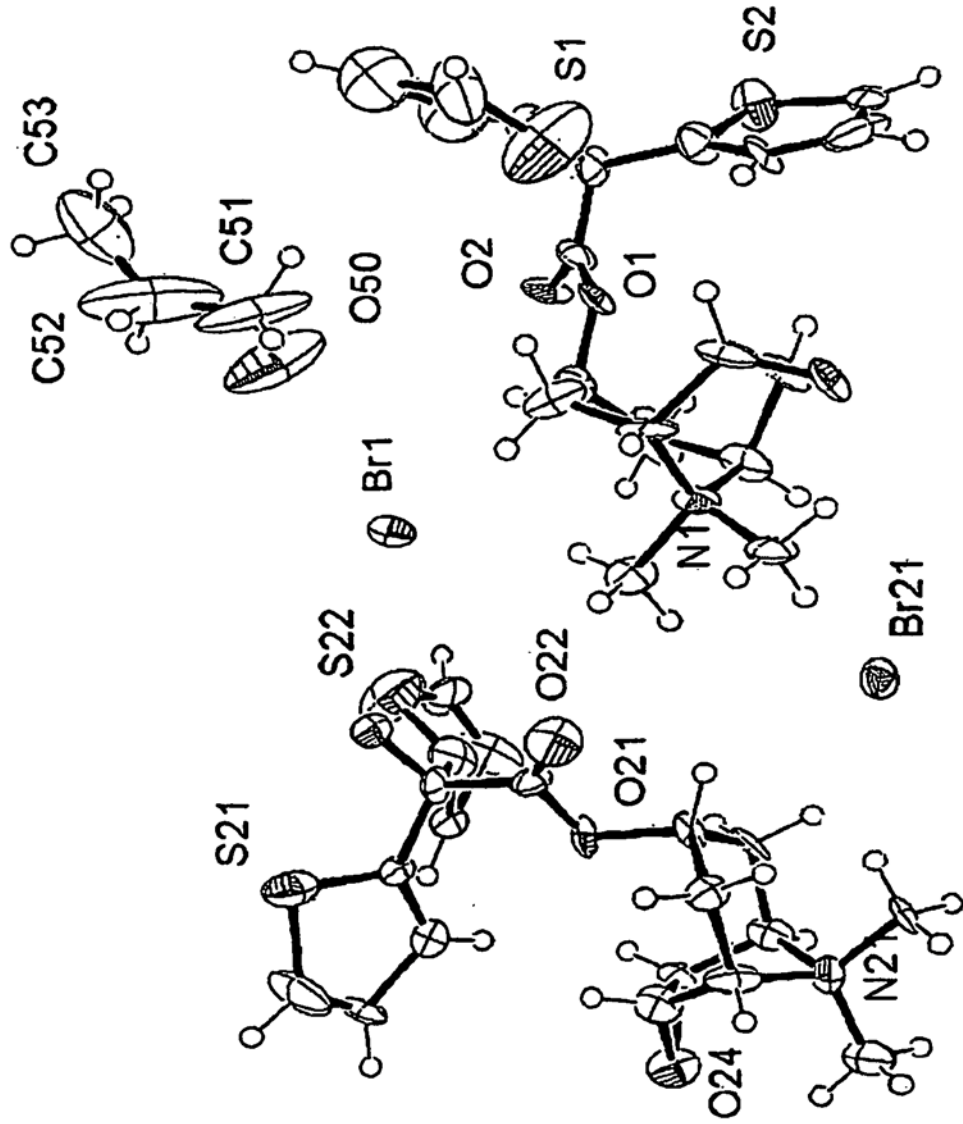


Figura 12: espectro de DRX en polvo de la forma 11 de bromuro de tiotropio

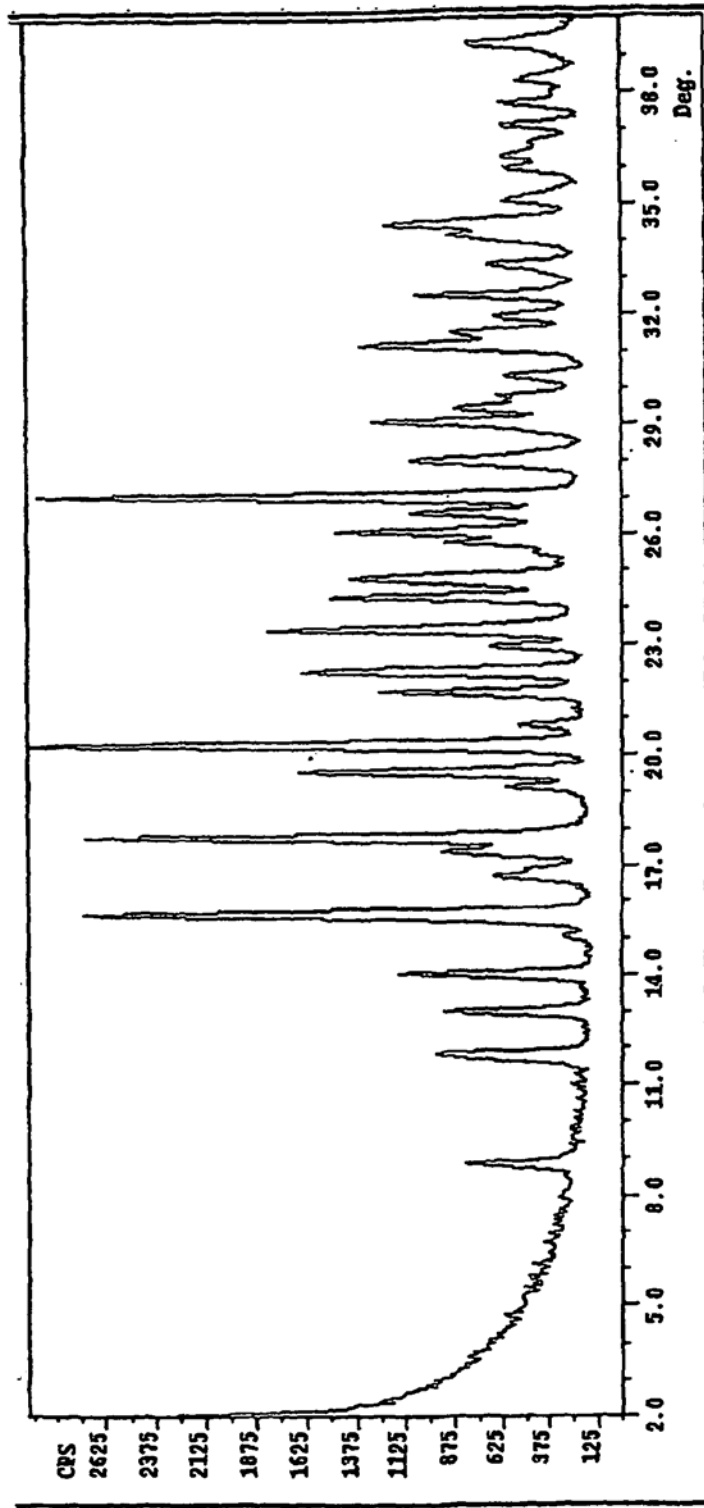


Figura 13: curva de ATG de la forma 11 de bromuro de tiotropio

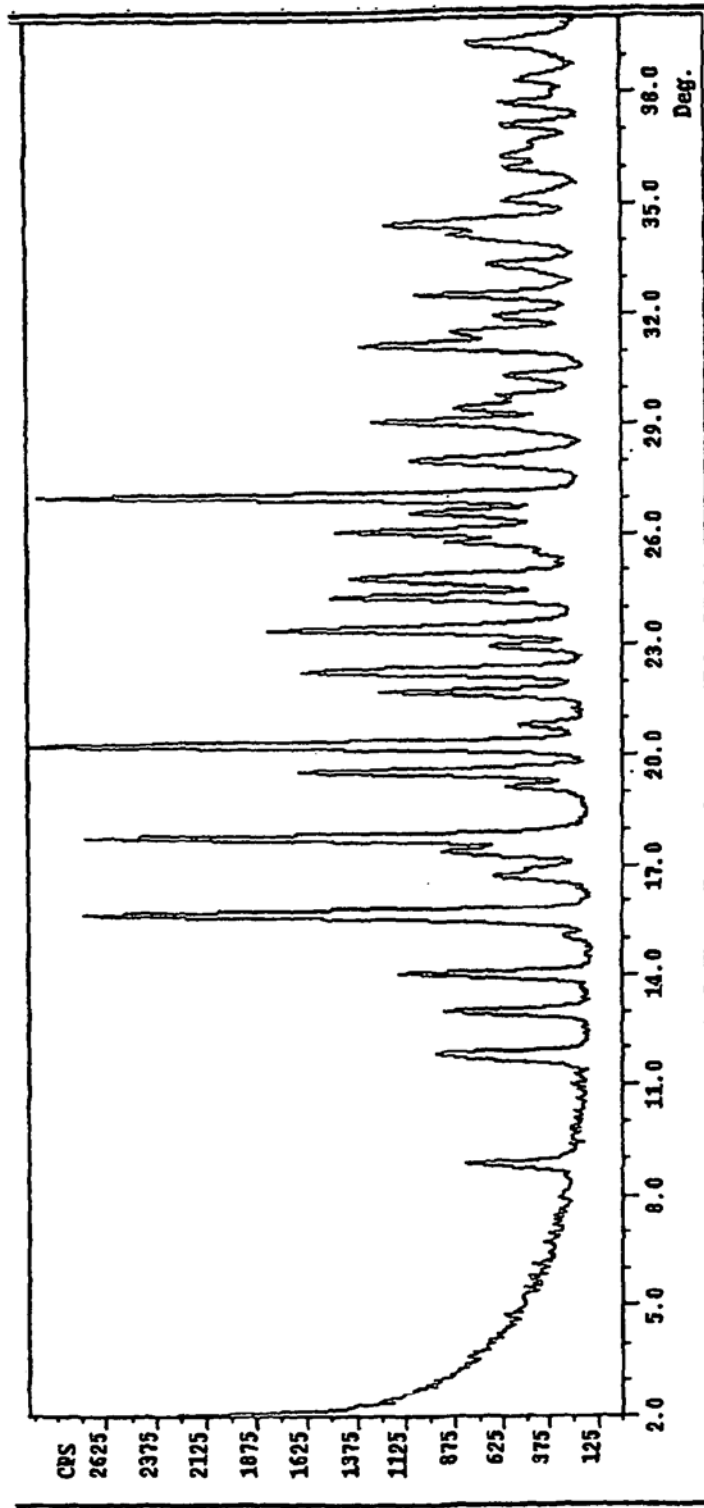
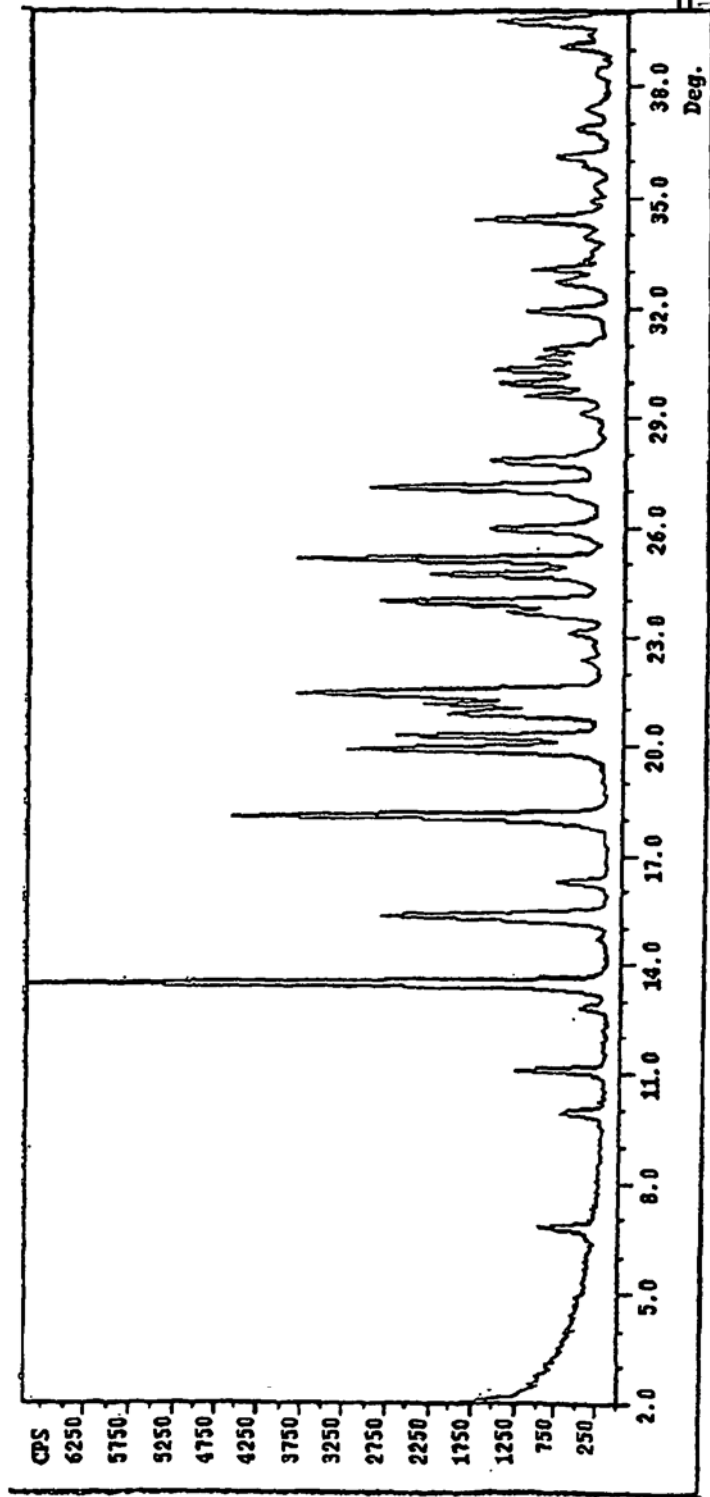


Figura 14: espectro de DRX en polvo de la forma 12 de bromuro de tiotropio



Figura

Figura 15: curva de ATG de la forma 12 de bromuro de tiotropio

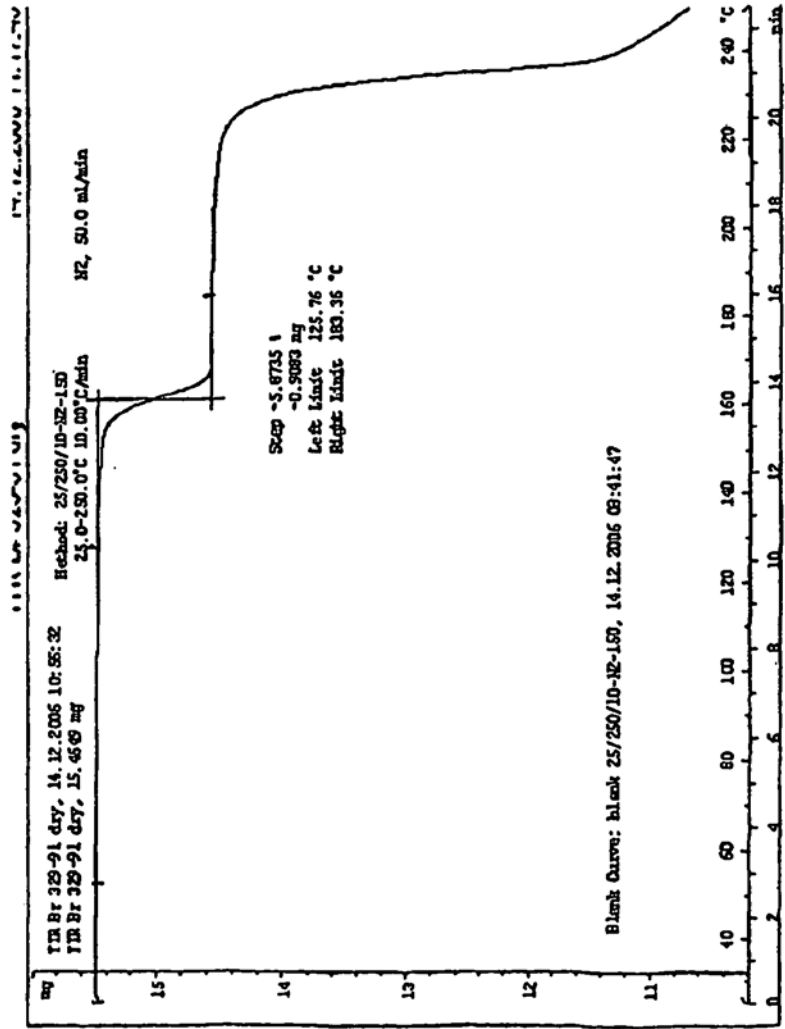


Figura 16: espectro de DRX en polvo de bromuro de tiotropio amorfo

