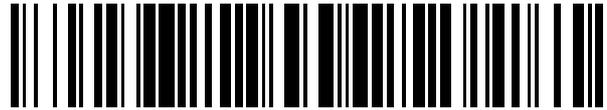


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 794**

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: **06754794 .3**

96 Fecha de presentación: **21.04.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1881980**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.01.2008**

54 Título: **Nuevas formas cristalinas de bromuro de tiotropio**

30 Prioridad:

**02.05.2005 US 676807 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**28.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**28.12.2012**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH (100.0%)  
BINGER STRASSE 173  
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:

**POP, MIHAELA MARIA;  
MULDER HOUDAYER, STÉPHANIE y  
LAMKADMI, MIMOUN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 393 794 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).

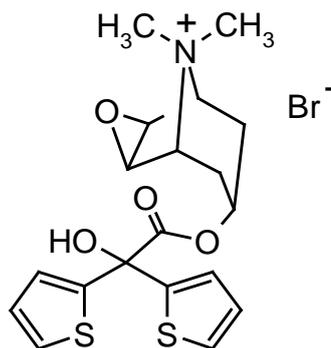
**DESCRIPCIÓN**

Nuevas formas cristalinas de bromuro de tiotropio

- 5 La invención se refiere a nuevas formas cristalinas de bromuro de tiotropio, a procedimientos para prepararlas y a su uso para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades respiratorias, particularmente para el tratamiento de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y el asma.

Antecedentes de la invención

- 10 El bromuro de tiotropio es conocido por la solicitud de patente europea EP 418 716 A1 y tiene la siguiente estructura química:



- 15 El bromuro de tiotropio es un anticolinérgico altamente eficaz con un efecto duradero, que se puede utilizar para tratar enfermedades respiratorias, particularmente la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y el asma. Por tiotropio se entiende el catión de amonio libre.
- 20 El bromuro de tiotropio preferentemente se administra por inhalación. Se pueden emplear polvos de inhalación adecuados envasados en cápsulas apropiadas (cápsulas para inhalación). Alternativamente, se puede administrar por el uso de aerosoles inhalables adecuados. Éstos también incluyen aerosoles inhalables en polvo que contienen, por ejemplo, HFA134a, HFA227 o sus mezclas como gas propulsor.
- 25 La elaboración correcta de las composiciones anteriormente mencionadas que son adecuadas para uso en la administración de una sustancia farmacéuticamente activa por inhalación se basa en diversos parámetros que están relacionados con la naturaleza de la sustancia activa propiamente dicha. En las composiciones farmacéuticas que se utilizan como bromuro de tiotropio en forma de polvos inhalables o aerosoles inhalables, la sustancia activa cristalina se utiliza en forma molida (micronizada) para preparar la formulación. Ya que la calidad farmacéutica de una
- 30 formulación farmacéutica requiere que la sustancia activa tenga siempre la misma modificación cristalina, la estabilidad y las propiedades de la sustancia activa cristalina están sujetas a requerimientos rigurosos también desde este punto de vista.
- 35 El objeto de la invención es, por lo tanto, proveer nuevas formas cristalinas del compuesto bromuro de tiotropio que cumplan con las grandes exigencias ya mencionadas, elaboradas a partir de cualquier sustancia farmacéuticamente activa.

Descripción detallada de la invención

- 40 Se ha descubierto ahora que, dependiendo de la elección de las condiciones que se pueden utilizar durante la purificación del producto bruto obtenido después de la producción industrial, se puede obtener bromuro de tiotropio en diferentes modificaciones cristalinas. Se ha descubierto que estas modificaciones diferentes se pueden obtener en forma decisiva mediante la elección de los disolventes utilizados para la cristalización y mediante la elección de las condiciones de operación seleccionadas
- 45 durante el procedimiento de cristalización.

- Sorprendentemente, se ha descubierto que, comenzando por el monohidrato de bromuro de tiotropio, que se puede obtener en forma cristalina eligiendo condiciones de reacción específicas y que se describió en la técnica anterior por primera vez en el documento WO 02/30928, se puede obtener una modificación cristalina anhidra de bromuro de
- 50 tiotropio que cumpla con los grandes requerimientos anteriormente expuestos y que de este modo resuelva el problema subyacente de la presente invención.

Por consiguiente, en una realización la presente invención se refiere a este bromuro de tiotropio anhidro, cristalino. Cualquier referencia dentro del alcance de la presente invención a la expresión anhidrato de bromuro de tiotropio se considerará una referencia al bromuro de tiotropio anhidro cristalino de acuerdo con la invención.

5 La invención se refiere a este anhidrato de bromuro de tiotropio cristalino caracterizado por una célula elemental ortorrómbica con los parámetros  $a = 11,7420(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 17,7960(7) \text{ \AA}$ ,  $c = 19,6280(11) \text{ \AA}$  y volumen celular =  $4101,5(3) \text{ \AA}^3$  determinados por análisis estructural de rayos X.

10 La presente invención también se refiere al uso de las formas cristalinas de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades respiratorias, particularmente para el tratamiento de la EPOC y/o el asma.

15 La presente invención también se refiere a métodos para la preparación de las formas cristalinas de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención.

20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar la nueva forma cristalina de bromuro de tiotropio anhidro caracterizada porque se disuelve bromuro de tiotropio monohidratado cristalino (como se conoce a partir del documento WO 02/30928) en un disolvente adecuado, preferentemente una mezcla de disolvente que comprende N,N-dimetilacetamida, más preferentemente una mezcla de disolvente que comprende dimetilacetamida y agua, calentada durante 10 - 60 minutos hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30-70°C, preferentemente 40-60°C, que, después de enfriarse hasta una temperatura inferior a 15°C, preferentemente inferior a 10°C, conduce al anhidrato cristalino, precipitando de la mezcla. Otro aspecto de la invención se refiere al uso de bromuro de tiotropio monohidratado como un material de partida para la preparación del anhidrato de bromuro de tiotropio cristalino de acuerdo con la invención.

25 Los Ejemplos que siguen sirven para ilustrar la presente invención con más detalle sin restringir el alcance de la invención a las realizaciones siguientes a modo de ejemplo.

### **Ejemplos de síntesis de acuerdo con la invención**

30 **Ejemplo 1: Anhidrato de bromuro de tiotropio cristalino**

35 Se disuelven 600 mg de bromuro de tiotropio monohidratado cristalino (de acuerdo con el documento WO 02/30928) en 10 ml de una mezcla de N,N-dimetilacetamida: agua = 1:1. La disolución se agita a 50 °C durante 30 minutos. Luego el disolvente se evapora lentamente a temperatura ambiente al vacío (aproximadamente 1 kPa). Después de aprox. 24 h, se forman los primeros cristales de bromuro de tiotropio anhidro cristalino, que se obtienen por filtración y se secan a condiciones ambiente.

### **Caracterización de las formas de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención**

#### **Métodos:**

##### Difracción de rayos X de cristales simples

45 Cristales simples adecuados, seleccionados después de los experimentos de cristalización, se pegaron a una fibra de vidrio, que se montó en un goniómetro de difracción de rayos X. Los datos de la difracción de rayos X para estos cristales se obtuvieron a una temperatura de 233 K, usando un sistema *Kappa*CCD y radiación  $MoK\alpha$  generada por un generador de rayos X FR590 (Bruker Nonius, Delft, Países Bajos).

50 Se determinaron parámetros de células unitarias y estructuras cristalinas y se refinaron usando el programa *maXus* (Mackay *et al.*, 1997). A partir de la estructura cristalina, se calculó el patrón de difracción de rayos X en polvo usando *PowderCell* para Windows versión 2.3 (Kraus *et al.*, 1999).

##### Difracción de rayos X en polvo

55 Los patrones de difracción de rayos X en polvo se obtuvieron usando XRPD de alto rendimiento T2 de Avantium. Las placas se montaron a un difractómetro a Bruker GADDS equipado con un detector de área Hi-Star. La plataforma de XRPD se calibra usando Behenato de Plata para los espacios d largos y Corindón para los espacios d cortos.

60 La obtención de datos se llevó a cabo a temperatura ambiente usando radiación  $CuK\alpha$  monocromática en la región  $2\theta$  entre 1,5 y 41,5 °. El patrón de difracción de cada placa se recogió en dos intervalos  $2\theta$  ( $1,5 \leq 2\theta \leq 19,5^\circ$  para el primer marco, y  $21,5 \leq 2\theta \leq 41,5^\circ$  para el segundo marco) con un tiempo de exposición entre 90 y 180 s para cada marco. No se aplicó substracción de fondo ni nivelación de curvas a los patrones XRPD.

65

Caracterización de anhidrato de bromuro de tiotropio cristalino

El anhidrato de bromuro de tiotropio cristalino se cristaliza en un sistema cristalográfico ortorrómbico (véase Tabla 1).

5

Tabla 1. Datos de refinamiento de estructura y cristal para la forma C.

Fórmula empírica	$C_{19}H_{22}NO_4S_2^+ \cdot Br^-$
Fw	472,41
T [K]	293(2)
$\lambda$ [Å]	0,71073
Sistema cristalino	Ortorrómbico
grupo de espacio	P bca
Dimensiones de la célula unitaria	
a [Å]	a = 11,7420(4)
b [Å]	b = 17,7960(7)
c [Å]	c = 19,6280(11)
$\beta$ [°]	
V [Å <sup>3</sup> ]	4101,5(3)
Z	8
D <sub>m</sub> [g/cm <sup>3</sup> ]	1,530
F(000)	1936
Tamaño del cristal [mm <sup>3</sup> ]	0,4 x 0,4 x 0,1
Intervalo $\theta$ [°]	2 → 27,5.
Reflexiones obtenidas	20542
Reflexiones independientes	4648 [R <sub>int</sub> = 0,0442]
Datos / limitaciones / parámetros	4648 / 0 / 350
S	1,038
R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0445, wR2 = 0,0814
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0732, wR2 = 0,0918
Coefficiente de extinción	0,0006(2)

10 El anhidrato de bromuro de tiotropio obtenido a través del método anteriormente expuesto es altamente cristalino. Se investigó adicionalmente por difracción de rayos X en polvo. El diagrama de rayos X en polvo obtenido para el anhidrato de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención se muestra en la Figura 1.

La siguiente Tabla 2 enumera los picos característicos y las intensidades estandarizadas.

15 Tabla 2: Reflexiones de rayos X en polvo (hasta 30 ° 2 $\theta$ ) y las intensidades (normalizadas) de una forma anhidra de bromuro de tiotropio

2 $\theta$ [°]	d [Å]	I/I <sub>o</sub> [%]
9,80	9,02	17
8,90	9,93	36
8,10	10,91	32
7,53	11,75	32
6,60	13,41	7
5,87	15,08	89
5,57	15,89	4
5,44	16,28	11
5,36	16,53	5
5,11	17,33	5
4,91	18,07	56
4,85	18,29	41
4,81	18,44	38
4,66	19,03	10
4,53	19,58	2

2 $\theta$ [°]	d [Å]	I/I <sub>0</sub> [%]
4,45	19,94	4
4,39	20,23	11
4,34	20,45	15
4,30	20,65	11
4,24	20,91	29
4,17	21,27	27
4,11	21,59	9
4,05	21,91	100
3,84	23,14	52
3,75	23,68	17
3,68	24,14	23
3,60	24,73	17
3,52	25,31	18
3,44	25,91	28
3,36	26,50	5
3,30	27,01	7
3,22	27,65	16
3,18	28,07	6
3,15	28,35	10
3,10	28,74	10
3,06	29,12	13
2,97	30,05	11

En la Tabla de arriba, el valor "2  $\theta$  [°]" representa el ángulo de difracción en grados y el valor "d<sub>hkl</sub> [Å]" representa los intervalos planos del retículo especificado en Å.

#### 5 **Formulaciones que contienen las formas de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención**

Las formas de bromuro de tiotropio cristalinas de acuerdo con la invención son particularmente muy adecuadas para la preparación, por ejemplo, de formulaciones farmacéuticas para administración por inhalación, como polvos inhalables o por ejemplo formulaciones en aerosol que contienen propulsor, particularmente polvos inhalables y suspensiones en aerosol que contienen propulsor. Estas formulaciones o composiciones farmacéuticas pueden contener, además de la forma de tiotropio cristalina de acuerdo con la invención, uno o más ingredientes activos adicionales seleccionados entre betamiméticos, inhibidores de EGFR, inhibidores de PDEIV, esteroides y antagonistas de LTD4, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

#### 15 **Polvos inhalables**

La presente invención también se refiere a un polvo inhalable que contiene 0,001 a 3 % de tiotropio en la forma de bromuro de tiotropio cristalino de acuerdo con la invención combinada con un excipiente fisiológicamente aceptable. Por tiotropio se entiende el catión de amonio. De acuerdo con la invención, se prefieren los polvos inhalables que contienen 0,01 a 2 % de tiotropio. Los polvos inhalables particularmente preferidos contienen tiotropio en una cantidad entre aproximadamente 0,03 y 1%, preferentemente 0,05 y 0,6%, particularmente preferentemente 0,06 y 0,3%. Son de particular importancia de acuerdo con la invención, finalmente, los polvos inhalables que contienen aproximadamente 0,08 a 0,22% de tiotropio.

Las cantidades de tiotropio ya especificadas se basan en la cantidad de catión de tiotropio contenida.

Los excipientes que se utilizan para los fines de la presente invención se preparan moliendo o tamizando, usando métodos actuales conocidos en la técnica. Los excipientes utilizados de acuerdo con la invención pueden ser también mezclas de excipientes que se obtienen mezclando fracciones de excipientes de diferentes tamaños de partícula medios.

Ejemplos de excipientes fisiológicamente aceptables que se pueden utilizar para preparar los polvos inhalables para uso en las cápsulas para inhalación de acuerdo con la invención incluyen monosacáridos (p. ej., glucosa, fructosa o

arabinosa), disacáridos (p. ej., lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa), oligo- y polisacáridos (p. ej., dextranos, dextrinas, maltodextrina, almidón, celulosa), polialcoholes (p. ej., sorbitol, manitol, xilitol), ciclodextrinas (p. ej.,  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina, metil- $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina), aminoácidos (p. ej., hidrocloreuro de arginina) o sales (p. ej., cloruro de sodio, carbonato de calcio), o sus mezclas. Preferiblemente, se utilizan mono- o di-sacáridos, mientras que se prefiere el uso de lactosa o glucosa, de manera particular, pero no exclusiva, en forma de sus hidratos. Para los fines de la invención, la lactosa es el excipiente particularmente preferido.

Dentro del alcance de los polvos inhalables de acuerdo con la invención los excipientes tienen un tamaño de partícula promedio máximo de hasta 250  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 10 y 150  $\mu\text{m}$ , lo más preferiblemente entre 15 y 80  $\mu\text{m}$ . Algunas veces puede ser apropiado añadir al excipiente mencionado más arriba fracciones más finas de excipiente con un tamaño de partícula promedio de 1 a 9  $\mu\text{m}$ . Estos excipientes más finos también se seleccionan del grupo de excipientes posibles listado anteriormente en la presente memoria. El tamaño de partícula promedio se puede determinar usando métodos conocidos en la técnica (como por ejemplo en el documento WO 02/30389, párrafos A y C). Finalmente, con el fin de preparar los polvos inhalables de acuerdo con la invención, el anhidrato de bromuro de tiotropio cristalino micronizado, preferentemente caracterizado por un tamaño de partícula promedio de 0,5 a 10  $\mu\text{m}$ , en particular preferentemente entre 1 y 5  $\mu\text{m}$ , se añade a la mezcla de excipientes (como por ejemplo en el documento WO 02/30389, párrafo B). Los procedimientos para moler y micronizar sustancias activas se conocen a partir de la técnica anterior.

Si no se utiliza ninguna mezcla de excipientes específicamente preparada como el excipiente, se prefiere particularmente utilizar excipientes que tengan un tamaño de partícula promedio de 10 - 50  $\mu\text{m}$  y 10 % contenido fino de 0,5 a 6  $\mu\text{m}$ .

Por tamaño de partícula promedio se entiende aquí el valor de 50 % de la distribución de volumen medido con un difractor láser usando el método de dispersión seca. El tamaño de partícula promedio se puede determinar usando métodos conocidos en la técnica (como por ejemplo en el documento WO 02/30389, párrafos A y C). Análogamente, el 10% de contenido fino en este caso se refiere al valor del 10% de la distribución de volumen medido usando un difractor láser. En otros términos, para los fines de la presente invención, el 10% de contenido fino denota el tamaño de partícula debajo del cual se observa el 10% de la cantidad de partículas (en base a la distribución de volumen).

Los porcentajes expresados dentro del alcance de la presente invención son siempre porcentajes en peso, a menos que se especifique lo contrario.

En polvos inhalables particularmente preferidos, el excipiente se caracteriza por un tamaño de partícula promedio de 12 a 35  $\mu\text{m}$ , particularmente preferentemente entre 13 y 30  $\mu\text{m}$ .

También se prefieren particularmente aquellos polvos inhalables en los que el 10% de contenido fino es aproximadamente 1 a 4  $\mu\text{m}$ , preferentemente aproximadamente 1,5 a 3  $\mu\text{m}$ .

Los polvos inhalables de acuerdo con la invención se caracterizan, de acuerdo con el problema en el cual se basa la invención, por un alto grado de homogeneidad en el sentido de la precisión de las dosis individuales. Ésta es la región de < 8 % , preferentemente < 6 % , más preferentemente < 4%.

Después de pesar los materiales de partida, se preparan los polvos inhalables a partir del excipiente y de la sustancia activa, usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede hacer referencia a la descripción del documento WO 02/30390. Los polvos inhalables de acuerdo con la invención pueden, por consiguiente, obtenerse por el método descrito a continuación, por ejemplo. En los métodos de preparación descritos a continuación, los componentes se utilizan en las proporciones en peso descritas en las composiciones anteriormente mencionadas de los polvos inhalables.

Primero, el excipiente y la sustancia activa se disponen en un envase de mezclado adecuado. La sustancia activa utilizada tiene un tamaño de partícula promedio de 0,5 a 10  $\mu\text{m}$ , preferentemente 1 a 6  $\mu\text{m}$ , más preferentemente 2 a 5  $\mu\text{m}$ . El excipiente y la sustancia activa preferentemente se añaden usando un tamiz o un tamiz de granulación con un tamaño de malla de 0,1 a 2 mm, preferentemente 0,3 a 1 mm, más preferentemente 0,3 a 0,6 mm. Preferentemente, el excipiente se añade primero y luego se agrega la sustancia activa al recipiente de mezclado. Durante el procedimiento de mezclado, los dos componentes se añaden preferentemente en lotes. Se prefiere particularmente tamizar los dos componentes en capas alternadas. El mezclado del excipiente con la sustancia activa puede tener lugar mientras los dos componentes aún están siendo añadidos. Preferentemente, no obstante, el mezclado únicamente se lleva a cabo una vez que los dos componentes se han tamizado capa por capa.

La presente invención también se refiere al uso de los polvos inhalables de acuerdo con la invención para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades respiratorias, particularmente para el tratamiento de la EPOC y/o el asma.

Los polvos inhalables de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo administrarse usando inhaladores que dosifican una dosis individual desde un depósito mediante una cámara medidora (p. ej., de acuerdo con el documento US 4570630A) o por otros medios (p. ej., de acuerdo con el documento DE 36 25 685 A). Preferentemente, no obstante, los polvos inhalables de acuerdo con la invención se envasan en cápsulas (para elaborar las llamadas cápsulas para inhalación), que se utilizan en inhaladores tales como aquellos descritos, por ejemplo, en la publicación WO 94/28958.

Más preferentemente, las cápsulas que contienen el polvo inhalable de acuerdo con la invención se administran usando un inhalador, tal como se muestra en la Figura 15. Este inhalador se caracteriza por una carcasa 1 que contiene dos ventanas 2, una plataforma 3 en la que hay orificios de entrada de aire y que está provista de un filtro 5 fijado mediante una carcasa del filtro 4, una cámara de inhalación 6 conectada a la plataforma 3 en la que hay un pulsador 9 provisto de dos pasadores afilados 7 y movable en sentido opuesto a un muelle 8, y una boquilla 12 que está conectada a la carcasa 1, la plataforma 3 y a una cubierta 11 mediante un husillo 10 para permitir que se abra o cierre de golpe, así como tomas de aire 13 para ajustar la resistencia del flujo.

La presente invención también se refiere al uso de los polvos inhalables que contienen una o varias, preferentemente una de las formas de bromuro de tiotropio cristalinas de acuerdo con la invención, para preparar una composición farmacéutica para tratar enfermedades respiratorias, particularmente para el tratamiento de la EPOC y/o el asma, caracterizada porque se emplea el inhalador anteriormente descrito y expuesto en la Figura 2.

Para administrar los polvos inhalables que contienen las formas de bromuro de tiotropio cristalinas de acuerdo con la invención que utilizan cápsulas rellenas de polvo, se prefiere particularmente utilizar cápsulas cuyo material se seleccione entre plásticos sintéticos, más preferentemente entre polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno y polietilentereftalato. Los materiales plásticos sintéticos particularmente preferidos son polietileno, policarbonato o polietilentereftalato. Si se utiliza polietileno como uno de los materiales de la cápsula particularmente preferidos de acuerdo con la invención, es preferible usar polietileno con una densidad entre 900 y 1000 kg/m<sup>3</sup>, preferentemente 940 - 980 kg/m<sup>3</sup>, más preferentemente aproximadamente 960 - 970 kg/m<sup>3</sup> (polietileno de alta densidad). Los plásticos sintéticos de acuerdo con la invención se pueden procesar en varios modos, usando métodos de fabricación conocidos en la técnica. El moldeo por inyección de los plásticos se prefiere de acuerdo con la invención. El moldeo por inyección sin el uso de agentes de liberación para moldeo se prefiere particularmente. Este método de producción está bien definido y se caracteriza por ser particularmente reproducible.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a las cápsulas anteriormente mencionadas que contienen el polvo inhalable anteriormente mencionado de acuerdo con la invención. Estas cápsulas pueden contener aproximadamente 1 a 20 mg, preferentemente aproximadamente 3 a 15 mg, más preferentemente aproximadamente 4 a 12 mg de polvo inhalable. De acuerdo con la invención, se prefieren las formulaciones que contienen 4 a 6 mg de polvo inhalable. De igual importancia de acuerdo con la invención son las cápsulas para inhalación que contienen las formulaciones de acuerdo con la invención en una cantidad comprendida entre 8 y 12 mg.

La presente invención también se refiere a un kit de inhalación que consiste en una o más de las cápsulas caracterizadas por un contenido de polvo inhalable de acuerdo con la invención junto con el inhalador de acuerdo con la Figura 15.

La presente invención también se refiere al uso de las cápsulas anteriormente mencionadas caracterizadas por un contenido de polvo inhalable de acuerdo con la invención para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades respiratorias, particularmente para el tratamiento de la EPOC y/o el asma.

Las cápsulas rellenas que contienen los polvos inhalables de acuerdo con la invención se producen por métodos conocidos en la técnica, rellenando las cápsulas vacías con los polvos inhalables de acuerdo con la invención.

#### **Ejemplos de polvos inhalables de acuerdo con la invención**

Los Ejemplos que siguen sirven para ilustrar la presente invención con más detalle sin restringir el alcance de la invención a las realizaciones siguientes a modo de ejemplo.

#### **Sustancia activa**

Las formas de bromuro de tiotropio cristalinas de acuerdo con la invención se utilizan para producir los polvos inhalables de acuerdo con la invención. La micronización de estas formas se puede llevar a cabo análogamente a los métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, documento WO 03/078429 A1). Cuando dentro del alcance de la presente invención se haga referencia al tamaño de partícula promedio de las formas de bromuro de tiotropio cristalinas de acuerdo con la invención, esto se determina usando métodos de medición conocidos en la técnica (como por ejemplo en el documento WO 03/078429 A1, párrafo D.2).

Excipiente:

En los Ejemplos a continuación se utiliza lactosa monohidratada como el excipiente. Se puede obtener, por ejemplo, de Borculo Domo Ingredients, Borculo/NL con el nombre de producto *Lactochem Extra Fine Powder*. Las especificaciones de acuerdo con la invención para el tamaño de partícula y área de superficie específica se cumplen con este grado de lactosa. Por ejemplo, en los siguientes Ejemplos, se utilizaron lotes de lactosa que tienen las siguientes especificaciones:

**Preparación de formulaciones en polvo:**

Aparato

Las siguientes máquinas y equipos, por ejemplo, se pueden utilizar para preparar los polvos inhalables:

Recipiente de mezclado o mezcladora de polvo: Turbulamischer 2 L, Tipo 2C; fabricado por Willy A. Bachofen AG, CH-4500 Basel

Cedazo manual: tamaño de malla 0,135 mm

Las cápsulas de inhalación vacías se pueden rellenar con polvos inhalables que contienen tiotropio manualmente o en forma mecánica. Se puede utilizar el siguiente equipo.

Máquina para rellenar cápsulas:

MG2, Tipo G100, fabricante: MG2 S.r.l, I-40065 Pian di Macina di Pianoro (BO), Italia

**Ejemplos de formulación:**

Ejemplo de formulación 1 - Mezcla de polvo :

Para preparar la mezcla de polvo se utilizan 299,39 g de excipiente y 0,61 g de anhidrato de bromuro de tiotropio cristalino micronizado.

Aproximadamente 40-45 g de excipiente se disponen en un recipiente de mezclado adecuado a través de un cedazo manual con un tamaño de malla de 0,315 mm. Luego el anhidrato de bromuro de tiotropio cristalino en lotes de aproximadamente 90-110 mg y el excipiente en lotes de aproximadamente 40-45 g se tamizan en capas alternadas. El excipiente y la sustancia activa se añaden en 7 y 6 capas, respectivamente.

Habiendo tamizado, los ingredientes luego se mezclan (velocidad de mezclado 900 rpm). La mezcla final se pasa dos veces más por un cedazo manual y luego se mezcla nuevamente a 900 rpm.

Usando el método descrito en la formulación del Ejemplo 1, es posible obtener polvos inhalables que al envasarse en cápsulas de plástico adecuadas se puedan utilizar para producir las siguientes cápsulas para inhalación, por ejemplo:

Ejemplo de formulación 2:

anhidrato de bromuro de tiotropio:0,0113 mg	
lactosa monohidratada:	5,4887 mg
<u>cápsula: 100,0 mg</u>	
Total:	105,5 mg

Ejemplo de formulación 3:

anhidrato de bromuro de tiotropio:0,0225 mg	
lactosa monohidratada:	5,4775 mg
<u>cápsulas de polietileno: 100,0 mg</u>	
Total:	105,5 mg

Ejemplo de formulación 4:

anhidrato de bromuro de tiotropio:0,0056 mg	
lactosa monohidratada:	5,4944 mg
<u>cápsulas de polietileno: 100,0 mg</u>	
Total:	105,5 mg

Ejemplo de formulación 5:

	anhidrato de bromuro de tiotropio:0,0113 mg	
	lactosa monohidratada:*	5,4887 mg
5	<u>cápsula: 100,0 mg</u>	
	Total:	105,5 mg

\*) la lactosa contiene 5% contenido fino específicamente añadido de lactosa monohidratada micronizada con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 4 µm.

10

Ejemplo de formulación 6:

	anhidrato de bromuro de tiotropio:0,0225 mg	
	lactosa monohidratada:*	5,4775 mg
15	<u>cápsulas de polietileno: 100,0 mg</u>	
	Total:	105,5 mg

\*) la lactosa contiene 5% contenido fino específicamente añadido de lactosa monohidratada micronizada con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 4 µm.

20

Ejemplo de formulación 7:

	anhidrato de bromuro de tiotropio:0,0056 mg	
	lactosa monohidratada:*	5,4944 mg
25	<u>cápsulas de polietileno: 100,0 mg</u>	
	Total:	105,5 mg

\*) la lactosa contiene 5% contenido fino específicamente añadido de lactosa monohidratada micronizada con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 4µm.

30 Es evidente para la persona con experiencia ordinaria en la técnica que los ejemplos anteriormente expuestos se pueden aplicar en analogía con una de las otras formas cristalinas de bromuro de tiotropio ya especificadas en la presente. Con el fin de obtener productos que comprenden uno de los otros solvatos de acuerdo con la invención, la mezcla de polvo de acuerdo con el ejemplo de formulación 1 y también con los ejemplos de formulación 2 a 7, se puede obtener fácilmente usando uno de los otros solvatos cristalinos de acuerdo con la invención, en lugar de  
35 anhidrato de bromuro de tiotropio.

**Suspensiones en aerosol que contienen propulsor**

40 Las formas cristalinas de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención pueden opcionalmente administrarse también en la forma de aerosoles inhalables que contienen propulsor. Las suspensiones en aerosol son particularmente adecuadas para esto.

45 La presente invención se refiere además, por lo tanto, a suspensiones de las formas cristalinas de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención en los gases propulsores HFA 227 y/o HFA 134a, opcionalmente combinadas con uno o más de otros gases propulsores, preferentemente seleccionados entre el grupo que consiste en propano, butano, pentano, éter dimetílico, CHClF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, isobutano, isopentano y neopentano.

50 De acuerdo con la invención, se prefieren aquellas suspensiones que contienen como gas propulsor únicamente HFA 227, una mezcla de HFA 227 y HFA 134a o únicamente HFA 134a.

Si se utiliza una mezcla de los gases propulsores HFA 227 y HFA 134a en las formulaciones en suspensión de acuerdo con la invención, las relaciones en peso en que se utilizan estos dos componentes de gas propulsor variarán libremente.

55 Si se utilizan uno o más de otros gases propulsores, seleccionados entre el grupo que consiste en propano, butano, pentano, éter dimetílico, CHClF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, isobutano, isopentano y neopentano, además de los gases propulsores HFA 227 y/o HFA 134a en las formulaciones en suspensión de acuerdo con la invención, la cantidad de este componente de gas propulsor adicional es preferentemente inferior a 50 %, preferentemente inferior a 40%, particularmente inferior a 30%.

60 Las suspensiones de acuerdo con la invención preferentemente contienen una cantidad de forma de bromuro de tiotropio tal que la cantidad de catión de tiotropio sea entre 0,001 y 0,8%, preferentemente entre 0,08 y 0,5%, y particularmente preferentemente entre 0,2 y 0,4% de acuerdo con la invención.

Los porcentajes expresados dentro del alcance de la presente invención son siempre porcentajes en peso, a menos que se especifique lo contrario.

65

En algunos casos, la expresión formulación en suspensión se utiliza dentro del alcance de la presente invención en lugar del término suspensión. Los dos términos se considerarán equivalentes dentro del alcance de la presente invención.

5 Los aerosoles inhalables que contienen propulsor o las formulaciones en suspensión de acuerdo con la invención también pueden contener otros constituyentes tales como agentes activos de superficie (tensioactivos), adyuvantes, antioxidantes o saboríferos.

10 Los agentes activos de superficie (tensioactivos) opcionalmente presentes en las suspensiones de acuerdo con la invención preferentemente se seleccionan entre el grupo que consiste en Polisorbato 20, Polisorbato 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol, polietilenglicol, Brij, oleato de etilo, trioleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monorricinoleato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cloruro de cetilpiridinio, copolímeros de bloques, aceite natural, etanol e isopropanol. De los adyuvantes en suspensión anteriormente mencionados, preferentemente se utilizan Polisorbato 15 20, Polisorbato 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08 o miristato de isopropilo. Más preferentemente, se utilizan Myvacet 9-45 o miristato de isopropilo.

20 Si las suspensiones de acuerdo con la invención contienen tensioactivos, éstos preferentemente se utilizan en una cantidad de 0,0005 - 1%, en particular preferentemente 0,005 - 0,5%.

25 Los adyuvantes opcionalmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención preferentemente se seleccionan entre el grupo que consiste en alanina, albúmina, ácido ascórbico, aspartamo, betaína, cisteína, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido cítrico. Preferentemente se utilizan ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico o ácido cítrico, mientras que se utilizan más preferentemente ácido clorhídrico o ácido cítrico.

30 Si están presentes adyuvantes en las suspensiones de acuerdo con la invención, éstos preferentemente se utilizan en una cantidad de 0,0001-1,0 %, preferentemente 0,0005-0,1%, en particular preferentemente 0,001-0,01%, mientras que una cantidad de 0,001-0,005% es particularmente importante de acuerdo con la invención.

35 Los antioxidantes opcionalmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención preferentemente se seleccionan entre el grupo que consiste en ácido ascórbico, ácido cítrico, edetato sódico, ácido edítico, tocoferoles, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y ascorbilpalmitato, mientras que preferentemente se utilizan tocoferoles, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol o ascorbilpalmitato.

40 Los saboríferos opcionalmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención preferentemente se seleccionan entre el grupo que consiste en menta piperita, sacarina, Dentomint, aspartamo y aceites etéreos (por ejemplo canela, semilla de anís, mentol, alcanfor) de los cuales se prefiere particularmente menta piperita o Dentomint®.

45 Con respecto a la administración por inhalación es esencial proveer las sustancias activas en forma finamente dividida. Para este motivo, las formas de bromuro de tiotropio cristalinas de acuerdo con la invención se obtienen en forma finamente dividida usando métodos conocidos en la técnica anterior. Los métodos para micronizar sustancias activas se conocen en la técnica. Preferentemente después de micronizar, la sustancia activa tiene un tamaño de partícula medio de 0,5 a 10 µm, preferentemente 1 a 6 µm, en particular preferentemente 1,5 a 5 µm. Preferentemente por lo menos 50%, preferentemente por lo menos 60%, en particular preferentemente por lo menos 70% de las partículas de sustancia activa tienen un tamaño de partícula que está dentro de los intervalos de tamaño anteriormente mencionados. Preferentemente por lo menos 80%, más preferentemente por lo menos 90% de las partículas de sustancia activa tienen un tamaño de partícula que está dentro de los intervalos de tamaño 50 anteriormente mencionados.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a suspensiones que contienen solamente una de las dos sustancias activas de acuerdo con la invención sin ningún otro aditivo.

55 Las suspensiones de acuerdo con la invención se pueden preparar usando métodos conocidos en la técnica. Para esto, los constituyentes se mezclan con el gas o gases propulsores (opcionalmente a bajas temperaturas) y se rellenan en envases adecuados.

60 Las suspensiones que contienen propulsor anteriormente mencionadas según la invención pueden administrarse utilizando inhaladores conocidos en la técnica (MDI = inhaladores presurizados de dosis medida). De acuerdo con esto, en otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en la forma de suspensiones tal como se describió previamente en la presente memoria combinadas con uno o más inhaladores adecuados para administrar estas suspensiones. Además, la presente invención se refiere a inhaladores que se caracterizan por 65 contener las suspensiones que contienen el propulsor descrito anteriormente de acuerdo con la invención.

La presente invención también se refiere a envases (cartuchos) que cuando se equipan con una válvula adecuada se pueden utilizar en un inhalador adecuado y que pueden contener una de las suspensiones que contienen propulsor anteriormente mencionadas de acuerdo con la invención. Los envases (cartuchos) y procedimientos adecuados para rellenar dichos cartuchos con las suspensiones que contienen propulsor de acuerdo con la invención se conocen en la técnica.

En vista de la actividad farmacéutica del tiotropio, la presente invención se refiere además al uso de las suspensiones de acuerdo con la invención para preparar una composición farmacéutica para inhalación o administración nasal, preferentemente para preparar una composición farmacéutica para tratamiento de inhalación o nasal de enfermedades en las que los anticolinérgicos pueden presentar un beneficio terapéutico.

Con particular preferencia, la presente invención se refiere también al uso de las suspensiones de acuerdo con la invención para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de inhalación de enfermedades respiratorias, preferentemente asma o EPOC.

Los Ejemplos que siguen sirven para ilustrar la presente invención en más detalles, a modo de ejemplo, sin limitarla a sus contenidos.

Ejemplos de formulaciones de suspensiones en aerosol

Suspensiones que contienen otros ingredientes además de la sustancia activa y el gas propulsor:

Ejemplo de formulación 8:

<b>constituyentes</b>	<b>concentración [% p/p]</b>
anhidrato de bromuro de tiotropio	0,04
ácido oleico	0,005
HFA -227	99,955

Ejemplo de formulación 9:

<b>constituyentes</b>	<b>concentración [% p/p]</b>
anhidrato de bromuro de tiotropio:	0,02
ácido oleico	0,01
HFA -227	60,00
HFA -134a,	39,97

Ejemplo de formulación 10:

<b>constituyentes</b>	<b>concentración [% p/p]</b>
anhidrato de bromuro de tiotropio	0,02
isopropilmiristato	1,00
HFA -227	98,98

Ejemplo de formulación 11:

<b>constituyentes</b>	<b>concentración [% p/p]</b>
anhidrato de bromuro de tiotropio	0,02
Myvacet 9-45	0,3
HFA -227	99,68

Ejemplo de formulación 12:

<b>constituyentes</b>	<b>concentración [% p/p]</b>
anhidrato de bromuro de tiotropio	0,02
Myvacet 9-45	0,1
HFA -227	60,00
HFA -134a,	39,88

Ejemplo de formulación 13:

<b>constituyentes</b>	<b>concentración [% p/p]</b>
anhidrato de bromuro de tiotropio	0,04
Polisorbato 80	0,04
HFA -227	99,92

Ejemplo de formulación 14:

5

<b>constituyentes</b>	<b>concentración [% p/p]</b>
anhidrato de bromuro de tiotropio	0,01
Polisorbato 20	0,20
HFA -227	99,78

Ejemplo de formulación 15:

<b>constituyentes</b>	<b>concentración [% p/p]</b>
anhidrato de bromuro de tiotropio	0,04
Myvacet 9-08	01,00
HFA -227	98,96

10 Ejemplo de formulación 16:

<b>constituyentes</b>	<b>concentración [% p/p]</b>
Ahidrato de bromuro de tiotropio	0,02
isopropilmiristato	0,30
HFA -227	20,00
HFA -134a,	79,68

Ejemplo de formulación 17:

<b>constituyentes</b>	<b>concentración [% p/p]</b>
anhidrato de bromuro de tiotropio	0,02
HFA -227	60,00
HFA -134a,	39,98

15

Ejemplo de formulación 18:

<b>constituyentes</b>	<b>concentración [% p/p]</b>
anhidrato de bromuro de tiotropio	0,02
HFA -227	99,98

Ejemplo de formulación 19:

20

<b>constituyentes</b>	<b>concentración [% p/p]</b>
anhidrato de bromuro de tiotropio	0,02
HFA -134a	99,98

Ejemplo de formulación 20:

<b>constituyentes</b>	<b>concentración [% p/p]</b>
anhidrato de bromuro de tiotropio	0,02
HFA -227	99,98

25 Ejemplo de formulación 21:

<b>constituyentes</b>	<b>concentración [% p/p]</b>
anhidrato de bromuro de tiotropio	0,02
HFA -134a	99,98

Ejemplo de formulación 22:

<b>constituyentes</b>	<b>concentración [% p/p]</b>
anhidrato de bromuro de tiotropio	0,02
HFA -227	20,00
HFA -134a	79,98

Ejemplo de formulación 23:

5

<b>constituyentes</b>	<b>concentración [% p/p]</b>
anhidrato de bromuro de tiotropio	0,04
HFA -227	40,00
HFA -134a	59,96

Ejemplo de formulación 24:

<b>constituyentes</b>	<b>concentración [% p/p]</b>
anhidrato de bromuro de tiotropio	0,04
HFA -227	80,00
HFA -134a	19,96

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Nuevo anhidrato de bromuro de tiotropio cristalino que se caracteriza por una célula elemental ortorrómbica con los parámetros  $a = 11,7420(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 17,7960(7) \text{ \AA}$ ,  $c = 19,6280(11) \text{ \AA}$  y volumen celular =  $4101,5(3) \text{ \AA}^3$  determinados por análisis estructural de rayos X.
- 10 2.- Composición farmacéutica, caracterizada porque contiene una forma de tiotropio de acuerdo con la reivindicación 1.
- 15 3.- Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque contiene una forma de tiotropio de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con uno o más ingredientes activos seleccionados entre betamiméticos, inhibidores de EGFR, inhibidores de PDEIV, esteroides y antagonistas de LTD4, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 4.- Uso de una forma de tiotropio de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades respiratorias, preferentemente el asma o la EPOC.
- 25 5.- Método para preparar el bromuro de tiotropio anhidro cristalino de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque bromuro de tiotropio monohidratado cristalino se disuelve en un disolvente adecuado, preferentemente una mezcla disolvente que comprende N,N-dimetilacetamida, calentada hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30-70°C, que, después de enfriar hasta una temperatura inferior a 15°C, conduce al anhidrato cristalino, aislando y secando los cristales así obtenidos.
- 6.- Uso de bromuro de tiotropio monohidratado cristalino como el material de partida para la elaboración de una forma de tiotropio cristalina de acuerdo con la reivindicación 1.

Figura 1: diagrama de difracción de rayos X en polvo de bromuro de tiotropio cristalino anhidro de acuerdo con la invención.

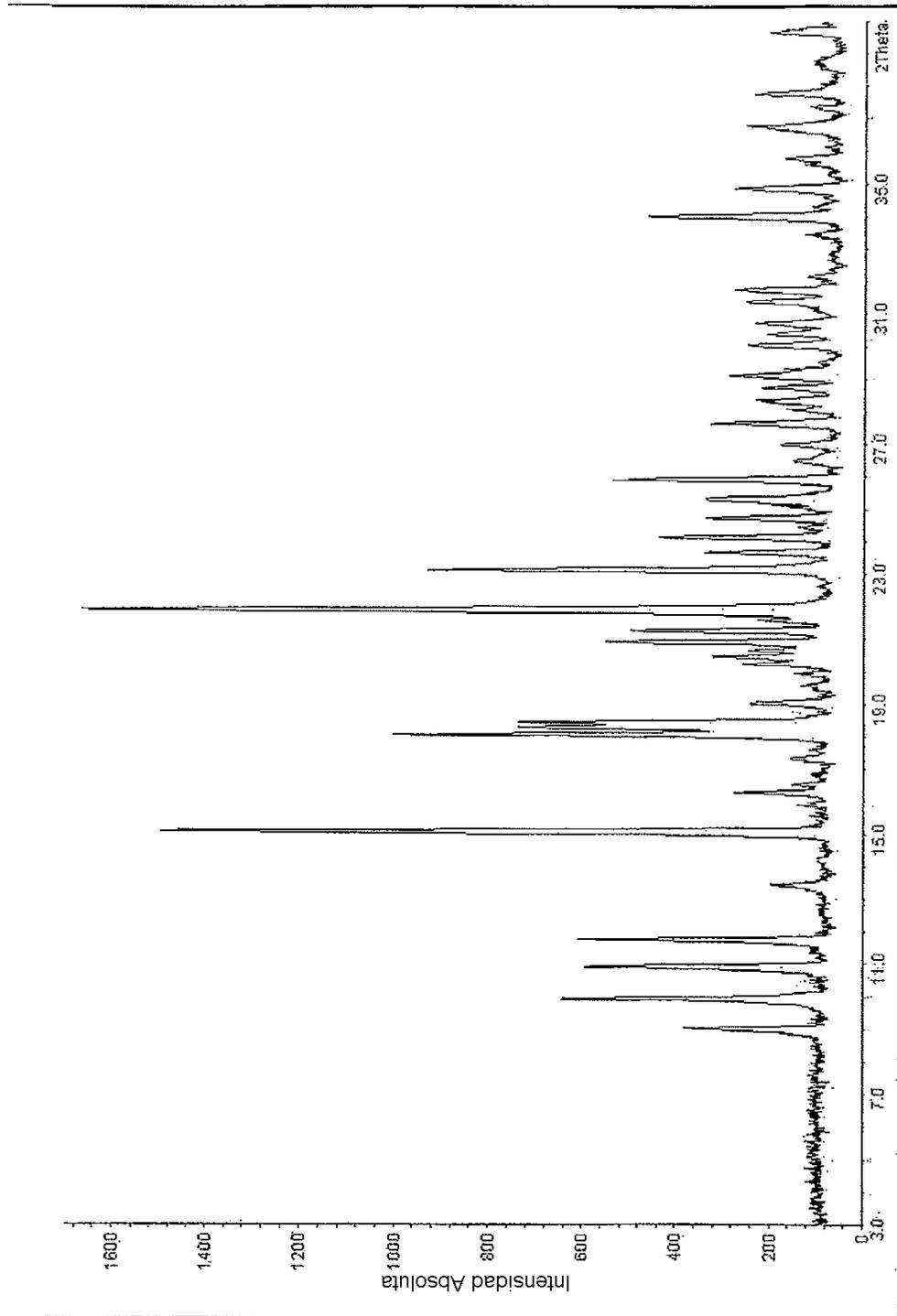


Figura 2:

