

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 471**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2008 E 08859423 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2234595**

54 Título: **Procedimiento para reducir la tendencia de una sal de glicopirronio a agregarse durante el almacenamiento**

30 Prioridad:

13.12.2007 EP 07123164

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

21.02.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**MUHRER, GERHARD;
RASENACK, NORBERT y
JUHNKE, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 396 471 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

Procedimiento para reducir la tendencia de una sal de glicopirronio a agregarse durante el almacenamiento

Esta invención se refiere a un procedimiento para reducir la tendencia de una sal de glicopirronio micronizada a agregarse y/o aglomerarse.

5 Para ingredientes activos cuyas propiedades fisicoquímicas hacen la formulación difícil, frecuentemente es aconsejable usar la forma cristalina más termodinámicamente estable de ese ingrediente activo. Desafortunadamente algunas sustancias farmacéuticas, en particular sustancias farmacéuticas micronizadas, tienden a agregarse durante el almacenamiento y/o absorber agua desde la atmósfera y aglomerarse. Esta agregación y/o aglomeración hace al procesamiento adicional más difícil o como mínimo menos eficiente. Puede afectar incluso significativamente a las propiedades fisicoquímicas de la sustancia farmacéutica incluyendo la estabilidad.

El glicopirrolato micronizado, en particular, tiene una fuerte tendencia a agregarse y/o aglomerarse, lo que obstruye el procesamiento del fármaco más adelante, en particular la preparación de formulaciones de polvo seco para administración mediante inhalación.

15 Varios procedimientos han sido propuestos para procesar sustancias farmacéuticas micronizadas para alterar ciertas propiedades fisicoquímicas de la sustancia farmacéutica. Sin embargo, algunos de esos procedimientos implican el uso de disolventes inflamables que no son adecuados de manera ideal para la producción a escala comercial grande. Otros procedimientos de tratamiento con disolvente conocidos, incluyendo aquéllos que usan agua o vapor de agua, tienden a hacer que se produzcan procesos de solvatación locales que conducen a crecimiento, agregación y aglomeración de partículas.

Brodka-Pfeiffer et al describen en Drug Development and Industrial Pharmacy, Vol 29 nº 10 páginas 1077-1084 (2003), que micronizar sulfato de salbutamol hacía que se formaran partes amorfas y calentar la sustancia micronizada durante 5 horas a 70°C en un horno térmico no conducía a la recristalización y por lo tanto no se formaba producto estable.

25 WO 01/76575 divulga el uso de glicopirrolato en una formulación de liberación controlada para tratar enfermedades respiratorias.

EP1834624 divulga un procedimiento para preparar partículas de fármaco sólidas finas que implica preparar un líquido en bruto que contiene un fármaco, homogeneizarlo bajo alta presión y retirar el disolvente.

30 WO 04/54545 divulga un procedimiento para preparar suspensiones acuosas estériles de ciertos antibióticos o corticosteroides.

De manera sorprendente, se ha encontrado que exponer una sustancia farmacéutica micronizada a calor seco puede reducir su tendencia a agregarse y/o aglomerarse. Esto ocurre incluso cuando la sustancia farmacéutica no contiene ningún contenido amorfo significativamente detectable.

35 De acuerdo con esto, la presente invención se refiere a un procedimiento para reducir la tendencia de una sal de glicopirronio a agregarse y/o aglomerarse durante el almacenamiento, comprendiendo el procedimiento los pasos de:

(a) micronizar la sal de glicopirronio para dar un tamaño de partícula medio de menos de aproximadamente 10 µm; y

40 (b) exponer la sal de glicopirronio micronizada a un ambiente seco a una temperatura elevada entre 40°C y 120°C durante al menos seis horas.

La sustancia farmacéutica puede ser micronizada junto o "com micronizada" con una o más sustancias farmacéuticas diferentes y/o uno o más agentes antiadherentes.

De preferencia, la temperatura elevada está entre 60°C y 100°C, o de manera adecuada entre 60°C y 90°C .

45 De preferencia, la sustancia farmacéutica micronizada es expuesta al ambiente seco a la temperatura elevada durante de 12 a 96 horas, más preferiblemente de 24 a 50 horas, en especial aproximadamente 24 horas.

En ciertas realizaciones preferidas, cuando la sustancia farmacéutica existe en forma cristalina que contiene partes

amorphas, el procedimiento puede reducir la presencia de partes amorfas en la sustancia farmacéutica.

La sustancia farmacéutica es una sal de glicopirronio, especialmente glicopirrolato.

Los términos usados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

5 “Agregar”, como se usa en la presente, significa reunirse o combinarse juntos. Las sustancias farmacéuticas recién micronizadas tienden a tomar la forma de un polvo fino que tiende a coalescer espontáneamente en el tiempo para formar agregados de la sustancia farmacéutica. Estos agregados se asemejan a un polvo menos fino o incluso grueso.

10 “Aglomerar”, como se usa en la presente, significa formarse en una masa o racimo, en particular en presencia de humedad. Las sustancias farmacéuticas micronizadas o agregados de las mismas tienden durante el almacenamiento, en particular en presencia de humedad, a formar un polvo grueso, grumos o incluso una masa substancialmente singular de sustancia farmacéutica.

“Amorfo”, como se usa en la presente, describe un estado sólido desordenado, el cual puede aparecer durante la fabricación de la sustancia farmacéutica (paso de cristalización, secado, molienda) o el producto farmacéutico (granulación, compresión). El patrón de difracción de polvo de rayos X de un sólido amorfo no exhibe picos agudos.

15 “Agente antiadherente”, como se usa en la presente, significa un material que reduce la cohesión entre partículas y evita que las partículas finas se unan a las superficies internas de un dispositivo inhalador, o una mezcla de tales materiales. Los agentes antiadherentes también incluyen agentes antifricción o deslizantes, los cuales dan a la formulación de polvo mejores propiedades de flujo en el inhalador. Habitualmente conducen a mejor reproducibilidad de dosis y mayores fracciones de partículas finas. Los agentes antiadherentes normales incluyen aminoácidos tales como leucina, fosfolípidos tal como lecitina o derivados de ácidos grasos tales como estearato de magnesio o estearato de calcio.

20 “Sal de glicopirronio”, como se usa en la presente, pretende abarcar cualquier forma de sal o contraión de glicopirronio, incluyendo, pero no limitando a, bromuro de glicopirronio (glicopirrolato), cloruro de glicopirronio o yoduro de glicopirronio, así como todos y cada uno de los isómeros aislados y mezclas o estereoisómeros de los mismos. Los derivados de sales de glicopirronio también son abarcados. Los contraiones adecuados son contraiones farmacéuticamente aceptables incluyendo, por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenilacetato o trifenilacetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanosulfonato y bencenosulfonato.

30 “Tamaño de partícula medio” es el diámetro promedio de partículas según se mide mediante difracción de luz láser. El tamaño de partícula medio x90 es el tamaño de partícula medio por debajo del cual 90% de las partículas de una muestra tienen un tamaño de partícula medio menor. El tamaño de partícula medio x50 es el tamaño de partícula medio por debajo del cual 50% de las partículas de una muestra tienen un tamaño de partícula medio menor. El tamaño de partícula medio x10 es el tamaño de partícula medio por debajo del cual 10% de partículas de una muestra tienen un tamaño de partícula medio menor.

A lo largo de esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, se entenderá que la palabra “comprender”, o variaciones tales como “comprende” o “que comprende” implican la inclusión de un número entero o grupo de números enteros indicados pero no la exclusión de cualquier otro número entero o grupo de números enteros.

40 La presente invención se refiere a un procedimiento para reducir la tendencia de una sal de glicopirronio a agregarse y/o aglomerarse. El procedimiento implica (a) micronizar la sustancia farmacéutica para dar un tamaño de partícula medio de menos de aproximadamente 10 μm ; y (b) exponer la sustancia farmacéutica micronizada a un ambiente seco a una temperatura elevada entre 40°C y 120°C durante al menos 6 horas.

45 La sustancia farmacéutica puede ser cualquier ingrediente farmacológicamente activo aunque el procedimiento de la invención es especialmente útil para sustancias farmacéuticas cristalinas, cuyas propiedades fisicoquímicas hacen difícil la formulación convencional, especialmente en la producción de formulaciones de polvo seco para administración mediante inhalación. En general, tales sustancias tienen superficies activadas y suficiente estabilidad química para soportar el tratamiento a la temperatura empleada.

50 Tales sustancias farmacéuticas incluyen sustancias farmacéuticas antiinflamatorias, bronquodilatadoras, antihistamínicas, descongestionantes y antitusivas, por ejemplo, agonistas de adrenorreceptor β_2 , agentes antimuscarínicos, esteroides, inhibidores de PDE4, agonistas A_{2a} o bloqueadores de calcio. Las sustancias farmacéuticas preferidas (incluyendo sales, polimorfos o hidratos o solvatos de las mismas) incluyen agentes

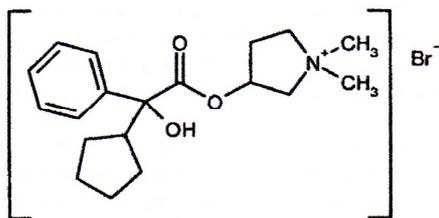
antimuscarínicos tales como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, otras sales de tiotropio, hidrato de bromuro de tiotropio cristalino, bromuro de oxitropio, bromuro de aclidinio, darotropio, BEA-2180, BEA-2108, CHF 4226 (Chiesi), GSK 423405, GSK202423, LAS35201, SVT-40776, bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]octano y sales de glicopirronio, agonistas de adrenergico receptor β_2 tales como formoterol, indacaterol, albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, carmoterol, milveterol, BI-1744-CL, GSK159797, GSK-159802, GSK642444, PF-610355 y sales de los mismos; y esteroides tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de glucicasona, furoato de mometasona, ciclesonida, GSK-685698 y éster (6S,9R,10S,11S,-13S,16R,17R)-9-cloro-6-fluoro-11-hidroxi-17-metoxi-carbonil-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodeca-hidro-3H-ciclo-penta[a]fenantren-17-ílico de ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico. La solubilidad y otras características fisicoquímicas de estas sustancias pueden afectar mucho a las condiciones que son requeridas para reducir la tendencia de una sustancia farmacéutica particular a agregarse y/o aglomerarse.

En ciertas realizaciones, la sustancia farmacéutica puede ser micronizada junto o "com micronizada" con una o más sustancias farmacéuticas y/o uno o más agentes antiadherentes.

En el procedimiento de la presente invención, la sustancia farmacéutica es una sal de glicopirronio, especialmente bromuro de glicopirronio o glicopirrolato.

El glicopirrolato, el cual tiene el nombre químico bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxi-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetil-pirrolidinio, es un agente antimuscarínico que es actualmente administrado mediante inyección para reducir secreciones durante la anestesia y/o tomado oralmente para tratar úlceras gástricas. Sin embargo, se ha probado más recientemente que es útil para tratar enfermedades respiratorias.

El glicopirrolato tiene la siguiente estructura química:



El glicopirrolato está comercialmente disponible o se puede preparar usando el procedimiento descrito en la patente estadounidense US 2956062, cuyos contenidos son incorporados en la presente por referencia. De preferencia es cristalino y no contiene partes amorfas.

El glicopirrolato tiene dos centros estereogénicos y de ahí existe en cuatro formas isoméricas, a saber bromuro de (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- y (3S,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxi-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, como se describe en las memorias descriptivas de patente estadounidense US 6307060 y US 6.613.795. Los contenidos de estas memorias descriptivas de patente son incorporadas en la presente por referencia. La presente invención abarca usar una o más de estas formas isoméricas, especialmente el isómero 3S,2'R, el isómero 3R,2'R o el isómero 2S,3'R, incluyendo así enantiómeros simples, mezclas de diastereómeros o racematos, especialmente bromuro de (3S,2'R/3R,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxi-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio.

La sustancia farmacéutica se puede micronizar usando cualquier medio adecuado para dar un tamaño de partícula medio de menos de 10 μm , pero de preferencia menos de 5 μm . En general, las partículas de fármaco de ese tamaño son adecuadas para administración mediante inhalación. Micronizar, en términos generales, significa pulverizar o reducir de otra manera la sustancia farmacéutica usando medios mecánicos de manera que al menos 90%, pero de preferencia al menos 95% del material particulado resultante tenga un tamaño de partícula medio que sea menor que aproximadamente 10 micras de diámetro. En ciertas realizaciones, el tamaño de partícula medio es menor que aproximadamente 7 micras de diámetro, y en otras es menor que aproximadamente 5 micras de diámetro.

Las partículas que tienen un tamaño de partícula medio mayor que aproximadamente 10 μm probablemente impactan con las paredes de la garganta y generalmente no alcanzan el pulmón. Las partículas que tienen un tamaño de partícula medio en el intervalo de aproximadamente 2 μm hasta aproximadamente 5 μm generalmente serán depositadas en los bronquiolos respiratorios, mientras que partículas más pequeñas que tienen un tamaño de partícula medio en el intervalo de aproximadamente 0,05 μm hasta aproximadamente 2 μm probablemente serán exhaladas o depositadas en los alveolos y serán absorbidas en el torrente sanguíneo.

5 El equipo de micronización es bien conocido en la técnica e incluye una variedad de maquinaria de triturado y molienda, por ejemplo, molinos tipos compresivo, tales como molinos de mecanofusión, molinos de impacto tales como molinos de bolas, homogeneizadores y microfluidizadores y molinos de chorro. En una realización preferida, la sal de glicopirronio cristalina es molida a chorro usando un molino de chorro opuesto de lecho fluidizado Hosokawa Alpine® 100 AFG. Otro equipo de molino de chorro adecuado incluye molinos de chorro Hosokawa Alpine® AFG140, AFG200, AFG280 y AFG400, y molinos de chorro espiral u otro equipo de molienda, incluyendo aquéllos operados con nitrógeno, aire u otros gases de molienda o mezclas de los mismos.

10 En algunas realizaciones, puede ser adecuado que la sustancia farmacéutica sea micronizada junto con un agente antiadherente para reducir adicionalmente la tendencia de la sustancia farmacéutica a aglomerarse y por lo tanto mejora la estabilidad de la sustancia farmacéutica resultante. De preferencia, el agente antiadherente es uno o más estearatos de metal, uno o más azúcares cristalinos o una mezcla de los mismos. Estearatos de metal especialmente preferidos incluyen estearato de magnesio y estearato de calcio o aminoácidos tales como leucina. Azúcares cristalinos especialmente preferidos incluyen lactosa, más especialmente monohidrato de lactosa o lactosa anhidra.

15 El paso clave del procedimiento de la presente invención implica exponer la sustancia farmacéutica micronizada a un ambiente seco a una temperatura elevada entre 40°C y 120°C durante al menos 6 horas. Tal ambiente está libre o al menos substancialmente libre de cualquier disolvente o vapor de disolvente, incluyendo cualquier disolvente orgánico o agua. En esta manera no puede ocurrir ningún proceso de solvatación local que pueda conducir de otra manera a crecimiento, agregación y/o aglomeración de partículas.

20 La sustancia farmacéutica micronizada es esparcida de preferencia de manera delgada sobre bandejas para maximizar el área de superficie disponible y esas bandejas son colocadas en una cámara, donde son expuestas a un ambiente seco a una temperatura elevada entre 40°C y 120°C durante al menos 6 horas.

25 De manera sorprendente, el procedimiento de la presente invención aumenta la estabilidad superficial de la sustancia farmacéutica, especialmente una sustancia farmacéutica cristalina. Las fotografías de microscopía electrónica de exploración (SEM) muestran que exponer sustancias farmacéuticas, tales como glicopirrolato, a humedad incrementada conduce a agregación de partículas y un suavizamiento de la superficie de partículas. Sin embargo, sustancias farmacéuticas, tales como glicopirrolato, recién micronizadas que son tratadas según el procedimiento de la presente invención no muestran agregación de partículas observable y las superficies de partículas permanecen ásperas. Esto sigue siendo el caso cuando el mismo material es expuesto subsecuentemente a humedad incrementada, subrayando el cambio en propiedades superficiales hacia unas más estables al emplear el procedimiento de la presente invención.

35 Aunque no se desea limitarse a una teoría, tratar la sustancia farmacéutica en el ambiente seco parece provocar un reordenamiento rápido de las superficies de la sustancia farmacéutica. Esto evita los efectos de disolución local y agregación que pueden observarse cuando sustancias farmacéuticas micronizadas son tratadas con disolventes o vapores de disolvente, en particular cuando la sustancia farmacéutica es soluble en el disolvente usado.

40 La temperatura elevada y duración de tiempo de tratamiento variará con la sustancia farmacéutica que va a ser tratada. De preferencia, la temperatura elevada está entre 40°C y 120°C, más preferiblemente entre 60° C y a 100°C, pero especialmente entre 60°C y aproximadamente 90° C. De preferencia, la sustancia farmacéutica micronizada es expuesta a ambiente seco a la temperatura elevada durante de 12 a 96 horas, más preferiblemente de 24 a 50 horas, en especial aproximadamente 24 horas.

Cuando la sustancia farmacéutica es glicopirrolato, la temperatura elevada está de preferencia entre 60°C y 120°C, más preferiblemente entre 70°C y 90°C, pero especialmente aproximadamente 75°C. El glicopirrolato micronizado es expuesto de preferencia al ambiente seco a la temperatura elevada durante de 12 a 72 horas, más preferiblemente durante de 20 a 60 horas, pero especialmente aproximadamente 24 horas.

45 En ciertas realizaciones preferidas, cuando la sustancia farmacéutica sale en la forma cristalina que contiene partes amorfas, el procedimiento puede reducir la presencia de partes amorfas en la sustancia farmacéutica. Es sabido, por ejemplo de Burnett et al International Journal of Pharmaceutics (287 (2004) pp123-133 que el material amorfo puede ser producido no intencionadamente a través de molienda o compresión y la presencia de ese material en sistemas farmacéuticos puede afectar directamente el procesamiento, almacenamiento, biodisponibilidad y propiedades de entrega del material.

50 Cuando la sustancia farmacéutica es glicopirrolato, la reducción en la tendencia a agregarse y aglomerarse no puede ser explicada mediante la remoción de partes amorfas ya que glicopirrolato no contiene partes amorfas detectables. La reducción en la tendencia a agregarse y aglomerarse parece ser el resultado de reordenamiento y una disminución de energía de superficie en o cerca de la superficie de la sustancia farmacéutica.

Las sustancias farmacéuticas que han sido tratadas según el procedimiento de la presente invención tienen una tendencia reducida a agregarse y/o aglomerarse y así proporcionar una sustancia farmacéutica a granel sólida substancialmente estable que facilita el procesamiento adicional, es decir, la mezcla de partículas portadoras de lactosa para dar un polvo seco inhalable. El tratamiento también puede aumentar la capacidad de la sustancia farmacéutica para resistir aumentos pequeños a moderados en la humedad relativa en virtud de que el procedimiento de la presente invención ha alterado la superficie de las partículas de sustancia farmacéutica.

La invención es ilustrada mediante el siguiente Ejemplo.

Ejemplo 1

Micronización y tratamiento de calor libre de disolvente de glicopirrolato

10 1 kg de glicopirrolato cristalino es comicronizado con 5% de estearato de magnesio usando un molino de chorro opuesto de lecho fluidizado Hosokawa Alpine® 100 AFG con los siguientes parámetros: velocidad del clasificador, 17000 rpm; presión de gas de molienda, 4×10^5 Pa (4 bar). El molino está equipado con 3 boquillas de 1,9 mm de diámetro.

15 El tamaño de partícula del estearato de magnesio y el glicopirrolato comicronizados se mide mediante difracción de luz láser usando un analizador de tamaño de partícula HELOS de Sympactec GmbH, Alemania, y se encontró que tiene un tamaño de partícula medio de 2,5 μm .

El contenido amorfo del estearato de magnesio y el glicopirrolato comicronizados es medido mediante calorimetría de exploración diferencial (DSC), hiper-DSC y microcalorimetría. No se detecta contenido amorfo.

20 El estearato de magnesio y el glicopirrolato comicronizados se esparcen de manera delgada sobre bandejas y se colocan en una cámara de secado a condiciones atmosféricas. La temperatura en la cámara de secado es elevada a 70°C dentro de una hora y mantenida a esa temperatura durante 48 horas. Después de este tiempo, las bandejas son retiradas de la cámara de secado y se dejan enfriar.

25 El contenido amorfo del estearato de magnesio y el glicopirrolato comicronizados tratados con calor seco se mide mediante DSC, hiper-DSC y microcalorimetría y no se detecta contenido amorfo. De acuerdo con esto, el glicopirrolato no ha experimentado un cambio de fase en el sentido de una recristalización de partes amorfas. Sin embargo, la restructuración superficial y una disminución en la energía superficial es mostrada mediante cromatografía inversa de gas (IGC) usando un cromatógrafo inverso de gas (IGC, Surface Measurement Systems) empleando los alcanos n-decano, n-nonano, n-octano, heptano, hexano y acetonitrilo, y usando etanol y acetato de etilo como las moléculas de sonda para medir la energía de superficie dispersa y la proporción ácido-base de las propiedades superficiales.

30 Antes de la micronización, el material muestra una energía de superficie dispersiva de 48 mJ/m^2 , la cual aumenta durante la molienda a aproximadamente 70 mJ/m^2 . Después de tratar el material mediante exposición a la temperatura incrementada, se encuentra que esta energía superficial se reduce a 52 mJ/m^2 .

35 Un cambio en el valor de k_a/k_b (proporción ácido-base que describe propiedades superficiales) también es notado como se determina mediante IGC usando acetonitrilo, etanol y acetato de etilo como moléculas de sonda polar. La sustancia farmacéutica no molido gruesa muestra una proporción k_a/k_b de 1,0. Después de la micronización, la proporción k_a/k_b es de aproximadamente 1,2, presumiblemente como resultado de que se crean nuevas superficies. Después del tratamiento térmico, la proporción k_a/k_b es aproximadamente 0,9. Estos cambios en la energía superficial dispersiva y la proporción k_a/k_b claramente muestran un cambio en las propiedades superficiales. Indican que se ha producido la reordenación superficial hacia un estado termodinámico incrementado. No hubo cambio en el tamaño de partícula durante este procedimiento como se mide mediante difracción de luz láser usando un analizador de tamaño de partícula HELOS de Sympactec GmbH, Alemania.

45 Si, en contraste, el material no es procesado como se describe antes, sino que es expuesto a temperatura incrementada en combinación con humedad incrementada de modo que el estearato de magnesio y el glicopirrolato comicronizados sean esparcidos de manera delgada sobre bandejas y se coloquen en una cámara a condiciones atmosféricas, la temperatura en la cámara se eleve hasta 30°C y la humedad relativa se ajuste hasta 75 % de RH dentro de una hora y se mantenga a esa temperatura durante 72 horas, la energía superficial dispersiva se disminuye solamente hasta aproximadamente 65 mJ/m^2 con una proporción k_a/k_b de 1,4, indicando otras propiedades superficiales. Esto subraya el beneficio y potencial del procedimiento descrito con respecto al objetivo de obtener un material micronizado, el cual es termodinámicamente estable y así tiene una energía superficial reducida.

50 El material resultante se comporta de manera diferente del material que no fue expuesto al procedimiento descrito.

5 Por ejemplo, si recién micronizado (o comicronizado con algo de agente de control de fuerza tal como estearato de magnesio) es expuesto a humedad incrementada, se observan una agregación de partículas y un suavizado de la superficie de partícula (por ejemplo, visto en las fotografías de SEM). En contraste, si el material es expuesto al procedimiento descrito a temperatura incrementada después del procedimiento de molienda, no se observa ninguna agregación de partículas si el material es expuesto a humedad incrementada posteriormente, y además las superficies permanecen ásperas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para reducir la tendencia de una sal de glicopirronio a agregarse y/o aglomerarse durante el almacenamiento, comprendiendo el procedimiento los pasos de:
 - 5 (a) micronizar la sal de glicopirronio para dar un tamaño de partícula medio de menos de aproximadamente 10 μm ; y
 - (b) exponer la sal de glicopirronio micronizada a un ambiente seco a una temperatura elevada entre 40°C y 120°C durante al menos seis horas, estando dicho ambiente sustancialmente libre de cualquier disolvente o vapor de disolvente.
- 10 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la sal de glicopirronio se comicroniza con una o más sustancias farmacéuticas diferentes o uno o más agentes antiadherentes.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la temperatura elevada está entre 60°C y 100°C.
4. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la sal de glicopirronio micronizada se expone al ambiente seco durante de 12 a 96 horas.
5. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la sal de glicopirronio es glicopirrolato.
- 15 6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que la temperatura elevada está entre 60°C y 120° C.
7. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que la sustancia farmacéutica micronizada se expone al ambiente seco durante de 12 a 72 horas.