

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 978**

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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2006 E 06847887 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2012 EP 1869035**

54 Título: **Forma cristalina novedosa de bromuro de tiotropio y procedimiento para la preparación de la misma**

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 y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.03.2013

73 Titular/es:

**SICOR, INC. (100.0%)
19 HUGHES
IRVINE, CA 92618, US**

72 Inventor/es:

**DIULGHEROFF, NICOLA;
SCARPITTA, FRANCESCA;
PONTIROLI, ALESSANDRO;
KOVACSNE-MEZEI, ADRIENNE;
ARONHIME, JUDITH y
JEGOROV, ALEXANDR**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 396 978 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).

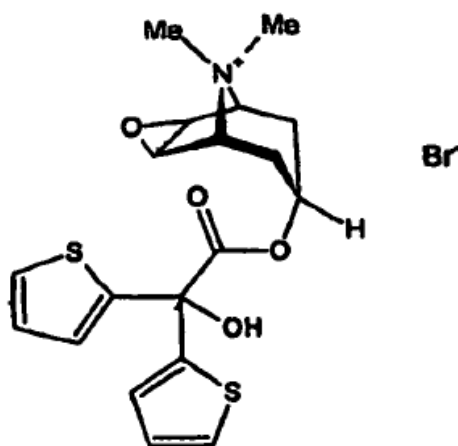
DESCRIPCIÓN

Forma cristalina novedosa de bromuro de tiotropio y procedimiento para la preparación de la misma

5 **Antecedentes de la invención**

El bromuro de tiotropio es un anticolinérgico con especificidad para receptores muscarínicos. Por tanto proporciona beneficio terapéutico en el tratamiento de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica ("EPOC").

- 10 El nombre químico del bromuro de tiotropio es bromuro de $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0]nonano o di-2-tienilglicolato de bromuro de $6\beta,7\beta$ -epoxi-3 β -hidroxi-8-metil-1 α H,5 α H-tropanio, y tiene la siguiente estructura:



15

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

- 20 El bromuro de tiotropio está disponible comercialmente como SPIRIVA® HandiHaler®, disponible de Boehringer Ingelheim, en el que está presente como la forma monohidratada.

La preparación y la cristalización de bromuro de tiotropio a partir de acetona y metanol se da a conocer en la patente estadounidense n.º 5.610.163, proporcionando un producto que tiene un punto de fusión de 217-218°C.

- 25 También se han notificado formas cristalinas de bromuro de tiotropio en diversas publicaciones, tales como la patente estadounidense n.º 6.777.423, que describe un bromuro de tiotropio cristalino monohidratado, la patente estadounidense n.º 6.608.055, que describe una forma cristalina de anhídrido de bromuro de tiotropio, el documento WO 2005/042527 que describe otra forma cristalina de bromuro de tiotropio anhidro, y la publicación n.º IPCOM000143595D que describe un solvato de diclorometano cristalino de bromuro de tiotropio.

30

La existencia de formas cristalinas diferentes (polimorfismo) es una propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares. Una única molécula, como el bromuro de tiotropio en la fórmula anterior, puede dar lugar a una variedad de sólidos que tienen propiedades físicas distintas tales como el punto de fusión, el patrón de difracción de rayos X, la huella de absorción de infrarrojos y el espectro RMN. Las diferencias en las propiedades físicas de los polimorfos resultan de la orientación y de las interacciones intermoleculares de moléculas adyacentes (complejos) en el volumen del sólido. Por consiguiente, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, sin embargo los polimorfos tienen distintas propiedades físicas ventajosas y/o desventajosas en comparación con otras formas en la familia de polimorfos. Una de las propiedades físicas más importantes de los polimorfos farmacéuticos es su solubilidad en disolución acuosa.

35

40 El descubrimiento de nuevas formas polimórficas cristalinas de un fármaco aumenta el repertorio de materiales de los que dispone un científico de formulación con los que diseñar una forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación objetivo y/u otras características deseadas. Por tanto, hay una necesidad de encontrar formas cristalinas adicionales de bromuro de tiotropio.

45

Pueden obtenerse ventajas similares a partir de nuevos solvatos que pueden conducir a otros polimorfos, pueden proporcionar una manera mejor de producir todavía otras formas o solvatos o pueden proporcionar ventajas de procesamiento.

50

Sumario de la invención

En una realización, la presente invención proporciona una forma cristalina de bromuro de tiotropio, denominada forma 11, caracterizada por un patrón de XRD de polvo con picos a 20,2, 26,5, 28,0 y $31,2 \pm 0,2$ grados 2-theta.

5 En aún otra realización, la presente invención proporciona formas micronizadas de bromuro de tiotropio, denominadas forma 11.

10 En una realización, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden bromuro de tiotropio, denominadas forma 11, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de los dibujos

15 La figura 1 muestra el patrón de XRD de polvo de la forma 1 de bromuro de tiotropio.

La figura 2 muestra el patrón de XRD de polvo de la forma 2 de bromuro de tiotropio.

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

20 La figura 4 muestra el patrón de XRD de polvo de la forma 6 de bromuro de tiotropio.

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

25 La figura 6 muestra el patrón de XRD de polvo de la forma 7 de bromuro de tiotropio.

La figura 7 muestra la curva de TGA de la forma 7 de bromuro de tiotropio.

La figura 8 muestra el patrón de XRD de polvo de la forma 8 de bromuro de tiotropio.

30 La figura 9 muestra la curva de TGA de la forma 8 de bromuro de tiotropio.

La figura 10 muestra el patrón de XRD de polvo calculado de la forma 9 de bromuro de tiotropio.

35 La figura 11 muestra la vista ORTEP de la forma 9 de bromuro de tiotropio.

La figura 12 muestra el patrón de XRD de polvo de la forma 11 de bromuro de tiotropio.

La figura 13 muestra la curva de TGA de la forma 11 de bromuro de tiotropio.

40 La figura 14 muestra el patrón de XRD de polvo de la forma 12 de bromuro de tiotropio.

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

45 La figura 16 muestra la XRD de polvo de bromuro de tiotropio amorfo.

Descripción detallada

50 Tal como se usa en el presente documento, el término "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura que oscila entre aproximadamente 18°C y aproximadamente 25°C, preferiblemente que oscila entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 22°C.

55 El procedimiento de cristalización dado a conocer en la patente estadounidense n.º 5.610.163 no enseña cómo cristalizar bromuro de tiotropio para obtener constantemente la misma forma cristalina. Por tanto, la presente invención no sólo proporciona bromuro de tiotropio cristalino y amorfo diferentes sino también métodos para la preparación de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a una sustancia cristalina que incluye cualquier disolvente distinto al agua a niveles de más del 1%.

60 El bromuro de tiotropio cristalino, denominado forma 1, se caracteriza por un patrón de XRD de polvo ("PXRD") con picos a aproximadamente 8,7, 15,3, 15,5 y $25,3 \pm 0,2$ grados 2-theta. La forma 1 puede caracterizarse además por un patrón de XRD de polvo con picos a aproximadamente 9,9, 13,3, 18,0, 20,2 y $24,2 \pm 0,2$ grados 2-theta. La forma 1 también puede identificarse sustancialmente mediante el patrón de PXRD representado en la figura 1. Los expertos en la técnica reconocerán que la forma 1 puede caracterizarse mediante otros métodos incluyendo, pero
65 sin limitarse a, RMN de estado sólido, FTIR y espectroscopía de Raman.

La forma 1 puede ser una forma solvatada de bromuro de tiotropio, preferiblemente un metanolato. La forma cristalina 1 de bromuro de tiotropio puede proporcionarse en una forma relativamente pura con no más de aproximadamente el 10% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio presente, preferiblemente con no más de aproximadamente el 5% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio según se mide mediante PXRD.

5 Preferiblemente, la forma cristalina 1 de bromuro de tiotropio puede proporcionarse en una forma relativamente pura con no más de aproximadamente el 10% de bromuro de tiotropio monohidratado, preferiblemente con no más de aproximadamente el 5% de bromuro de tiotropio monohidratado según se mide mediante PXRD.

10 Dicha forma 1 de bromuro de tiotropio se prepara mediante un procedimiento que comprende cristalizar bromuro de tiotropio a partir de una mezcla que comprende metanol y acetona que tiene una razón de aproximadamente 1/3 (vol/vol).

15 El bromuro de tiotropio, usado para el procedimiento de cristalización anterior, así como para los siguientes procedimientos de cristalización, descrito en esta solicitud, puede obtenerse mediante cualquier método conocido por un experto en la técnica. Por ejemplo, puede obtenerse mediante el método dado a conocer en la patente estadounidense n.º 5.610.163.

20 La cristalización se realiza mediante un procedimiento que comprende proporcionar una disolución de bromuro de tiotropio en una mezcla que comprende metanol y acetona que tiene una razón de aproximadamente 1/3 (vol/vol) y enfriar la disolución hasta obtener una suspensión.

25 La disolución de bromuro de tiotropio se proporciona combinando bromuro de tiotropio y una mezcla que comprende metanol y acetona que tiene una razón de aproximadamente 1/3 (vol/vol) y calentando. Preferiblemente, el calentamiento se realiza a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 60°C, más preferiblemente, a aproximadamente 57°C.

30 Normalmente, se enfría la disolución para inducir la precipitación de la forma cristalina. Preferiblemente, se enfría la disolución hasta una temperatura de aproximadamente -6°C a aproximadamente -14°C, más preferiblemente, hasta aproximadamente -10°C. En la realización más preferida, el enfriamiento se lleva a cabo gradualmente de manera que se enfría la disolución hasta una primera temperatura que oscila entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 20°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 21°C, seguido por enfriamiento hasta una segunda temperatura que oscila entre aproximadamente -6°C y aproximadamente -14°C. Preferiblemente, el enfriamiento gradual se lleva a cabo a lo largo de un periodo de aproximadamente 3 horas. El enfriamiento adicional hasta una temperatura de aproximadamente -10°C se lleva a cabo, preferiblemente, a lo largo de un periodo de aproximadamente 5 minutos.

35

La suspensión puede mantenerse durante al menos aproximadamente 3 horas, para aumentar el rendimiento de la forma cristalina precipitada.

40 El procedimiento para preparar la forma 1 puede comprender además recuperar la forma cristalina a partir de la suspensión. La recuperación puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración, seguido por secado a presión reducida durante al menos 7 horas.

45 El bromuro de tiotropio cristalino, denominado forma 2, se caracteriza por un patrón de PXRD con picos a aproximadamente 23,1, 23,6, 24,1, 30,1 y 30,3 ± 0,2 grados 2-theta. La forma 2 puede caracterizarse además por un patrón de PXRD con picos a aproximadamente 9,9, 11,0, 13,4, 15,3, 18,1, 19,9, 21,4, 24,7, 25,2, 26,0 y 27,2 ± 0,2 grados 2-theta. La forma 2 también puede identificarse sustancialmente mediante el patrón de PXRD representado en la figura 2. La forma 2 también puede caracterizarse mediante una etapa de pérdida de peso a aproximadamente 160°C, de aproximadamente el 0,8% a aproximadamente el 2,3%, mediante análisis termogravimétrico ("TGA"). La forma 2 también puede identificarse sustancialmente mediante la curva de TGA representada en la figura 3. La forma 2 también puede caracterizarse mediante un termograma de calorimetría diferencial de barrido ("DSC") que tiene un primer pico endotérmico a aproximadamente 144°C y un segundo pico endotérmico a aproximadamente 228°C. La forma 2 de bromuro de tiotropio puede caracterizarse adicionalmente mediante un punto de fusión de aproximadamente 207,6°C. Los expertos en la técnica reconocerán que la forma 2 puede caracterizarse mediante otros métodos incluyendo, pero sin limitarse a, RMN de estado sólido, FTIR y espectroscopía de Raman.

50

55

La forma 2 puede ser una forma solvatada de bromuro de tiotropio, preferiblemente un solvato de metanolato. Preferiblemente, la cantidad de metanol según se mide mediante cromatografía de gases ("CG") es aproximadamente del 4,1%. La forma cristalina 2 de bromuro de tiotropio puede proporcionarse en una forma relativamente pura con no más de aproximadamente el 10% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, preferiblemente con no más de aproximadamente el 5% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio según se mide mediante PXRD. Preferiblemente, la forma cristalina 2 de bromuro de tiotropio puede proporcionarse en una forma relativamente pura con no más de aproximadamente el 10% de bromuro de tiotropio monohidratado, preferiblemente con no más de aproximadamente el 5% de bromuro de tiotropio monohidratado, según se mide mediante PXRD.

60

65

Dicha forma 2 de bromuro de tiotropio se prepara mediante un procedimiento que comprende cristalizar bromuro de tiotropio a partir de una mezcla que comprende metanol y acetona en una razón de aproximadamente 1/1 o aproximadamente 3/1 (vol/vol).

5 La cristalización se realiza mediante un procedimiento que comprende proporcionar una disolución de bromuro de tiotropio en una mezcla que comprende metanol y acetona que tiene una razón de aproximadamente 1/1 o aproximadamente 3/1 (vol/vol) y enfriar la disolución para obtener una suspensión.

10 La disolución de bromuro de tiotropio se proporciona combinando bromuro de tiotropio y una mezcla que comprende metanol y acetona que tiene una razón de aproximadamente 1/1 a aproximadamente 3/1 (vol/vol), y calentando. Preferiblemente, el calentamiento se realiza hasta una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C, más preferiblemente, hasta aproximadamente 60°C.

15 Normalmente, se enfría la disolución para inducir la precipitación de la forma cristalina. Preferiblemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 20°C. Preferiblemente, este intervalo de temperatura se alcanza a lo largo de un periodo de aproximadamente 3 horas. La suspensión puede mantenerse durante al menos aproximadamente 2 horas, para aumentar el rendimiento de la forma cristalina precipitada.

20 El procedimiento para preparar la forma 2 puede comprender además recuperar la forma cristalina a partir de la suspensión. La recuperación puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración, seguido por secado a presión reducida durante al menos 7 horas.

25 El bromuro de tiotropio cristalino que se caracteriza por un patrón de PXRD con picos a aproximadamente 27,7, 27,8, 30,3 y 30,5 ± 0,2 grados 2-theta, puede denominarse forma 6. Esta forma puede caracterizarse además por un patrón de PXRD con picos a aproximadamente 9,9, 11,0, 13,3, 15,3, 18,1, 19,9 y 21,3 ± 0,2 grados 2-theta. La forma 6 también puede identificarse sustancialmente mediante el patrón de PXRD representado en la figura 4. La forma 6 puede caracterizarse además por una etapa de pérdida de peso a aproximadamente 160°C, de aproximadamente el 5,3% a aproximadamente el 5,7%, mediante TGA, en la que este nivel corresponde al valor teórico del solvato del ácido hemiacético de bromuro de tiotropio. La forma 6 también puede identificarse sustancialmente mediante la curva de TGA representada en la figura 5. La forma 6 también puede caracterizarse mediante un termograma de DSC que tiene un primer pico endotérmico que oscila entre aproximadamente 146°C y aproximadamente 150°C y un segundo pico endotérmico que oscila entre aproximadamente 227°C y aproximadamente 228°C. Los expertos en la técnica reconocerán que la forma 6 puede caracterizarse mediante otros métodos incluyendo, pero sin limitarse a, RMN de estado sólido, FTIR y espectroscopía de Raman.

30 La forma 6 puede ser una forma solvatada de bromuro de tiotropio, preferiblemente un solvato de ácido acético, más preferiblemente un solvato de ácido hemiacético. Preferiblemente, la cantidad de ácido acético según se mide mediante CG es de aproximadamente el 5,4%. La forma cristalina 6 de bromuro de tiotropio puede proporcionarse en una forma relativamente pura con no más de aproximadamente el 10% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, preferiblemente con no más de aproximadamente el 5% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, según se mide mediante PXRD. Preferiblemente, forma cristalina 6 de bromuro de tiotropio puede proporcionarse en una forma relativamente pura con no más de aproximadamente el 10% de bromuro de tiotropio monohidratado, preferiblemente con no más de aproximadamente el 5% de bromuro de tiotropio monohidratado, según se mide mediante PXRD.

45 Se prepara la forma 6 de bromuro de tiotropio mediante un procedimiento que comprende cristalizar bromuro de tiotropio a partir de una mezcla que comprende ácido acético, metanol y heptano.

50 El procedimiento de cristalización comprende proporcionar una primera disolución de bromuro de tiotropio en una mezcla que comprende ácido acético y metanol; añadir n-heptano a la primera disolución para obtener una segunda disolución y enfriar la segunda disolución para obtener una suspensión.

55 La primera disolución de bromuro de tiotropio se proporciona combinando bromuro de tiotropio y una mezcla que comprende ácido acético y metanol, y calentando.

60 La razón de ácido acético y metanol en la primera disolución que comprende ácido acético y metanol es, preferiblemente, de aproximadamente 7/1 a aproximadamente 7/2 (vol/vol), respectivamente.

Preferiblemente, la primera mezcla se calienta hasta una temperatura que oscila entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 50°C, más preferiblemente, hasta una temperatura de aproximadamente 45°C. Preferiblemente, el calentamiento se lleva a cabo a lo largo de un periodo de aproximadamente 1,5 horas.

65 Preferiblemente, la adición de n-heptano a la primera disolución se realiza gota a gota. Preferiblemente, la adición gota a gota se realiza a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 20 a aproximadamente 40 minutos.

Preferiblemente, la adición se realiza a una temperatura que oscila entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 50°C, más preferiblemente, a una temperatura de aproximadamente 45°C. Tras la adición de n-heptano, se mantiene la segunda disolución obtenida a las temperaturas anteriormente mencionadas durante de

5 Normalmente, se enfría la segunda disolución para inducir la precipitación de la forma cristalina. La segunda disolución se enfría preferiblemente hasta una temperatura que oscila entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 20°C, más preferiblemente, hasta una temperatura que oscila entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 23°C para obtener una suspensión. La suspensión puede mantenerse durante al menos

10 aproximadamente 3 horas, para aumentar el rendimiento de la forma cristalina precipitada.

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

15 El bromuro de tiotropio cristalino, denominado forma 7, se caracteriza por un patrón de PXRD con picos a aproximadamente 8,8, 9,0, 11,7 y $17,7 \pm 0,2$ grados 2-theta. La forma 7 puede caracterizarse además por un patrón de PXRD con picos a aproximadamente 13,4, 15,1, 15,3, 15,6, 18,1 y $20,2 \pm 0,2$ grados 2-theta. La forma 7 también puede identificarse sustancialmente mediante el patrón de PXRD representado en la figura 6. La forma 7 puede

20 caracterizarse además por una pérdida de peso de aproximadamente el 5,2%, mediante TGA. La forma 7 también puede identificarse sustancialmente mediante la curva de TGA representada en la figura 7. La forma 7 también puede caracterizarse mediante un termograma de DSC que tiene un primer pico endotérmico a aproximadamente 136°C y un segundo pico endotérmico a aproximadamente 228,0°C. Los expertos en la técnica reconocerán que la forma 7 puede caracterizarse mediante otros métodos incluyendo, pero sin limitarse a, RMN de estado sólido, FTIR y espectroscopía de Raman.

25 La forma 7 puede ser una forma solvatada de bromuro de tiotropio, preferiblemente un solvato de ácido acético. Preferiblemente, la cantidad de ácido acético según se mide mediante CG es de aproximadamente el 1,7%. La forma cristalina 7 de bromuro de tiotropio puede proporcionarse en una forma relativamente pura con no más de

30 aproximadamente el 10% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, preferiblemente con no más de aproximadamente el 5% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, según se mide mediante PXRD. Preferiblemente, forma cristalina 7 de bromuro de tiotropio puede proporcionarse en una forma relativamente pura con no más de aproximadamente el 10% de bromuro de tiotropio monohidratado, preferiblemente con no más de

35 aproximadamente el 5% de bromuro de tiotropio monohidratado, según se mide mediante PXRD.

Se prepara dicha forma 7 de bromuro de tiotropio mediante un procedimiento que comprende la cristalización de bromuro de tiotropio a partir de una mezcla que comprende una mezcla de disolventes que comprende ácido acético y acetonitrilo, y anti-disolvente que comprende de diisopropil éter.

40 El procedimiento de cristalización comprende proporcionar una disolución de bromuro de tiotropio en dicho disolvente, y añadir diisopropil éter a la disolución para obtener una suspensión.

Preferiblemente, la disolución de bromuro de tiotropio se proporciona combinando bromuro de tiotropio y dicho disolvente, y calentando.

45 La razón de ácido acético y acetonitrilo en dicho disolvente es, preferiblemente, de aproximadamente 1/4 a aproximadamente 1/5 (vol/vol), respectivamente.

Preferiblemente, se realiza el calentamiento a una temperatura que oscila entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 50°C. Más preferiblemente, el calentamiento se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 45°C. Preferiblemente, el calentamiento se lleva a cabo durante un periodo de aproximadamente 1,5 horas.

50 Preferiblemente, la adición de diisopropil éter a la disolución es gota a gota, más preferiblemente a lo largo de al menos aproximadamente 15 minutos. Preferiblemente, se realiza la adición a una temperatura que oscila entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 50°C, más preferiblemente, hasta una temperatura de aproximadamente 45°C. Tras la adición de diisopropil éter, se mantiene la suspensión obtenida a las temperaturas mencionadas anteriormente durante aproximadamente una hora.

55 Normalmente la suspensión se enfría para aumentar el rendimiento del producto precipitado. Preferiblemente, se realiza el enfriamiento hasta una temperatura de desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 20°C, más preferiblemente, se enfría la disolución hasta una temperatura de desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 21°C. El enfriamiento se realiza durante un periodo de al menos 3 horas.

60 El procedimiento para preparar la forma 7 puede comprender además recuperar la forma cristalina a partir de la suspensión. La recuperación puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración,

seguido por lavado de la forma filtrada con diisopropil éter y secado.

5 El bromuro de tiotropio cristalino, denominado forma 8, se caracteriza por un patrón de PXRD con picos a aproximadamente 16,2, 16,5, 28,0 y $28,3 \pm 0,2$ grados 2-theta. La forma 8 puede caracterizarse además por un patrón de PXRD con picos a aproximadamente 9,9, 11,0, 13,4, 15,3, 17,9, 19,7, 20,9 y $21,4 \pm 0,2$ grados 2-theta. La forma 8 puede identificarse sustancialmente mediante el patrón de PXRD representado en la figura 8. La forma 8 puede caracterizarse además por pérdida de peso de aproximadamente el 5,1%, mediante TGA. La forma 8 puede identificarse sustancialmente mediante el patrón de TGA representado en la figura 9. La forma 8 también puede caracterizarse mediante un termograma de DSC que tiene un primer pico endotérmico a aproximadamente 149°C y un segundo pico endotérmico a aproximadamente 226°C. Los expertos en la técnica reconocerán que la forma 8 puede caracterizarse mediante otros métodos incluyendo, pero sin limitarse a, RMN de estado sólido, FTIR y espectroscopía de Raman.

15 La forma 8 puede ser una forma solvatada de bromuro de tiotropio, preferiblemente alcoholato, y más preferiblemente metanolato. La forma cristalina 8 de bromuro de tiotropio puede proporcionarse en una forma relativamente pura con no más de aproximadamente el 10% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, preferiblemente con no más de aproximadamente el 5% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, según se mide mediante PXRD. Preferiblemente, la forma cristalina 8 de bromuro de tiotropio puede proporcionarse en una forma relativamente pura con no más de aproximadamente el 10% de bromuro de tiotropio monohidratado, preferiblemente con no más de aproximadamente el 5% de bromuro de tiotropio monohidratado, según se mide mediante PXRD.

25 Se prepara la forma cristalina 8 de bromuro de tiotropio mediante un procedimiento que comprende la cristalización de bromuro de tiotropio a partir de metanol.

El procedimiento comprende proporcionar una disolución de bromuro de tiotropio en metanol y enfriar la disolución para obtener una suspensión.

30 Preferiblemente, la disolución de bromuro de tiotropio en metanol se proporciona combinando bromuro de tiotropio y metanol y calentando para obtener una disolución. Preferiblemente, se realiza el calentamiento hasta una temperatura que oscila entre aproximadamente 61°C y aproximadamente 65°C. Más preferiblemente, se realiza el calentamiento a una temperatura de aproximadamente 63°C. Preferiblemente, se lleva a cabo el calentamiento durante un periodo de aproximadamente 1 hora.

35 Normalmente, se enfría la disolución para inducir la precipitación de la forma cristalina. Se enfría la disolución, preferiblemente, hasta una temperatura que oscila entre aproximadamente 27°C y aproximadamente 22°C. Más preferiblemente, se enfría la disolución hasta una temperatura de aproximadamente 22°C. Alcanzar la temperatura anterior se realiza a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 2 horas.

40 La suspensión obtenida puede mantenerse durante al menos aproximadamente 3,5 horas, para aumentar el rendimiento del producto precipitado.

45 El procedimiento para preparar la forma cristalina 8 puede comprender además recuperar la forma cristalina a partir de la suspensión. Puede recuperarse el precipitado obtenido a partir de la suspensión mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración, seguido por lavado de la forma filtrada con metanol y secado.

50 El solvato de hemi-n-propanol de bromuro de tiotropio cristalino se identifica sustancialmente mediante el patrón de PXRD calculado representado en la figura 10. El solvato de n-propanolato cristalino puede caracterizarse además por pérdida de peso de aproximadamente el 5,9%, mediante TGA, en la que este nivel corresponde al valor teórico de solvato de hemi-n-propanol de bromuro de tiotropio. El valor estequiométrico del hemi-n-propanolato es del 5,9%. El solvato de hemi-n-propanol cristalino de bromuro de tiotropio puede proporcionarse en una forma relativamente pura con no más de aproximadamente el 10% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, preferiblemente con no más de aproximadamente el 5% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, según se mide mediante PXRD. Preferiblemente, el solvato de hemi-n-propanol de bromuro de tiotropio puede proporcionarse en una forma relativamente pura con no más de aproximadamente el 10% de bromuro de tiotropio monohidratado, preferiblemente con no más de aproximadamente el 5% de bromuro de tiotropio monohidratado, según se mide mediante PXRD. Los expertos en la técnica reconocerán que la forma 9 puede caracterizarse mediante otros métodos incluyendo, pero sin limitarse a, RMN de estado sólido, FTIR y espectroscopía de Raman.

60 El solvato de hemi-n-propanol, denominado forma 9, se caracteriza por un XRD de monocristal con los siguientes datos: sistema cristalino monoclinico; grupo espacial de Pc, (n.º 7); parámetros de celda unitaria: a, b, c: 13,42, 12,04, 13,60 [Å], respectivamente, y alfa, beta, gamma: 90, 103,8, 90 [grad.], respectivamente, y volumen de: 2135 [Å³], Z de 4 para la fórmula C_{20,5}H₂₆BrNO_{4,5}S₂; y densidad calculada D de 1,53 [g/cm³]. Puede identificarse dicha forma de hemi-n-propanol sustancialmente mediante la vista ORTEP representada en la figura 11.

65 El bromuro de tiotropio forma 9 caracterizado por un XRD de monocristal con los siguientes datos: sistema cristalino

monoclínico; grupo espacial de Pc, (n.º 7); parámetros de celda unitaria: a, b, c : 13,4245, 12,0419, 13,6027 [Å], respectivamente, y alfa, beta, gamma: 90, 103,818, 90 [grad], respectivamente, y volumen de: 2135,3 [Å³], Z de 4 para la fórmula C_{20,5}H₂₆BrNO_{4,5}S₂; y densidad calculada D de 1,53 [g/cm³] puede prepararse mediante la cristalización de bromuro de tiotropio a partir de n-propanol en condiciones isotérmicas.

5 Normalmente, el término “condiciones isotérmicas” se refiere a temperatura constante. Preferiblemente, la condición isotérmica para preparar la forma 9 es una temperatura de 25°C.

10 El procedimiento comprende proporcionar una disolución de bromuro de tiotropio en n-propanol, enfriar la disolución hasta una temperatura de 25°C para obtener una mezcla y mantener la mezcla a 25°C durante aproximadamente 5 días.

15 Preferiblemente, la disolución de bromuro de tiotropio en n-propanol se proporciona combinando bromuro de tiotropio y n-propanol, y calentando. El calentamiento se realiza, preferiblemente, hasta una temperatura de desde aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 100°C, más preferiblemente, hasta 97°C.

Normalmente, se enfría la disolución para inducir la precipitación de monocristales.

20 El procedimiento para preparar la forma 9 puede comprender además recuperar la forma cristalina. La recuperación puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración, lavado de la forma filtrada y secado.

25 La presente invención proporciona la forma cristalina de bromuro de tiotropio, denominada forma 11, caracterizada por un patrón de PXRD con picos a 20,2, 26,5, 28,0 y 31,2 ± 0,2 grados 2-theta. La forma 11 puede caracterizarse además por un patrón de PXRD con picos a 8,9, 15,6, 17,7, 21,7, 23,4 y 24,3 ± 0,2 grados 2-theta. La forma 11 también se identifica mediante el patrón de PXRD representado en la figura 12. La forma 11 puede caracterizarse además por pérdida de peso de <0,1%, mediante TGA. La forma 11 puede identificarse sustancialmente mediante la curva de TGA representada en la figura 13. La forma 11 puede caracterizarse además por un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a 227°C. Los expertos en la técnica reconocerán que la forma 11 puede caracterizarse mediante otros métodos incluyendo, pero sin limitarse a, RMN de estado sólido, FTIR y espectroscopía de Raman.

30 La forma 11 puede ser una forma anhidra de bromuro de tiotropio. La forma cristalina 11 de bromuro de tiotropio puede proporcionarse en una forma relativamente pura con no más del 10% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, preferiblemente con no más del 5% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, según se mide mediante PXRD. Preferiblemente, la forma cristalina 11 de bromuro de tiotropio puede proporcionarse en una forma relativamente pura con no más del 10% de bromuro de tiotropio monohidratado, preferiblemente con no más del 5% de bromuro de tiotropio monohidratado, según se mide mediante PXRD.

40 Se prepara la forma cristalina 11 de bromuro de tiotropio mediante un procedimiento que comprende calentar cualquier solvato de bromuro de tiotropio hasta una temperatura que oscila entre aproximadamente 160°C y aproximadamente 170°C.

45 Preferiblemente, se calienta un solvato de bromuro de tiotropio hasta una temperatura de aproximadamente 160°C. Preferiblemente, se realiza el calentamiento durante de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, más preferiblemente durante aproximadamente 1 hora.

50 Un solvato de hemi-n-propanol cristalino de bromuro de tiotropio, denominado forma 12, se caracteriza por un patrón de XRD de polvo que tiene picos a aproximadamente 20,9, 21,1, 21,4 y 34,4 ± 0,1 grados 2-theta.

55 La forma 12 puede caracterizarse además por un patrón de PXRD con picos a aproximadamente 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 ± 0,2 grados 2-theta. La forma 12 puede identificarse también sustancialmente mediante el patrón de PXRD representado en la figura 14. La forma 12 puede caracterizarse además por pérdida de peso de aproximadamente el 5,9% a una temperatura de aproximadamente 125°C a aproximadamente 184°C, mediante TGA en la que este nivel corresponde al valor teórico de solvato de hemi-n-propanol de bromuro de tiotropio. La forma 12 puede identificarse también sustancialmente mediante la curva de TGA representada en la figura 15. La forma 12 puede caracterizarse además por un termograma de DSC que tiene un primer pico endotérmico a 158°C, y un segundo pico endotérmico a aproximadamente 229°C. Los expertos en la técnica reconocerán que la forma 12 puede caracterizarse mediante otros métodos incluyendo, pero sin limitarse a, RMN de estado sólido, FTIR y espectroscopía de Raman.

65 Se prepara la forma 12 de bromuro de tiotropio mediante un procedimiento que comprende proporcionar una disolución de bromuro de tiotropio en n-propanol y enfriar hasta una temperatura de aproximadamente 55°C a aproximadamente 25°C para obtener una suspensión.

Preferiblemente, la disolución de bromuro de tiotropio en n-propanol se proporciona combinando bromuro de

tiotropio y n-propanol, y calentando. El calentamiento se realiza, preferiblemente, hasta una temperatura de desde aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 100°C, más preferiblemente, hasta 97°C.

5 Normalmente, se enfría la disolución para inducir la precipitación de dicha forma cristalina. Se enfría la disolución, preferiblemente, hasta una temperatura de desde aproximadamente 55°C hasta aproximadamente 25°C. Preferiblemente, se realiza el enfriamiento gradualmente. Se realiza el enfriamiento gradual alcanzando una temperatura de aproximadamente 55°C, y entonces se enfría adicionalmente hasta una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 21°C. Preferiblemente, alcanzar 55°C se realiza a lo largo de un periodo de aproximadamente 4 horas. Preferiblemente, alcanzar una temperatura de aproximadamente 25°C a
10 aproximadamente 21°C se realiza a lo largo de un periodo de aproximadamente 3 horas.

Preferiblemente, se mantiene adicionalmente la suspensión enfriada durante de aproximadamente 5 a aproximadamente 18 horas.

15 El procedimiento para preparar la forma 9 puede comprender además recuperar la forma cristalina a partir de la suspensión. La recuperación puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración, lavado de la forma filtrada y secado.

20 El bromuro de tiotropio amorfo puede identificarse sustancialmente mediante el PXRD representado en la figura 16. La forma amorfa de bromuro de tiotropio puede estar con no más de aproximadamente el 10% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, preferiblemente con no más de aproximadamente el 5% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio, según se mide mediante PXRD. Preferiblemente, la forma amorfa de bromuro de tiotropio puede proporcionarse en una forma relativamente pura con no más de aproximadamente el 10% de bromuro de tiotropio monohidratado, preferiblemente con no más de aproximadamente el 5% de bromuro de tiotropio
25 monohidratado, según se mide mediante PXRD.

Se prepara la forma amorfa de bromuro de tiotropio mediante un procedimiento que comprende liofilizar una disolución de bromuro de tiotropio en agua, t-butanol, metanol o mezclas de los mismos.

30 Normalmente, cualquier forma de bromuro de tiotropio puede usarse como un material de partida para el procedimiento de liofilización. Las formas de metanolato de bromuro de tiotropio, denominadas 1, 2 y 8, y la forma de solvato de n-propanol de bromuro de tiotropio, denominada forma 9, son el material de partida preferido para el procedimiento anterior. Preferiblemente, la disolución se prepara disolviendo bromuro de tiotropio en agua, en t-butanol, en metanol o en mezclas de los mismos. Preferiblemente, la disolución se lleva a cabo a una temperatura
35 de desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 40°C. La disolución obtenida puede filtrarse antes de liofilizarla. La liofilización puede realizarse durante de aproximadamente 24 a aproximadamente 48 horas.

40 Una forma cristalina de bromuro de tiotropio, denominada forma 3, caracterizada por un patrón de XRD de polvo con picos a aproximadamente 9,82, 10,91, 13,45, 15,34, 17,93, 19,71, 20,90 y 21,45 ± 0,2 grados 2-theta, se prepara mediante un procedimiento que comprende la cristalización de bromuro de tiotropio a partir de una mezcla que comprende metanol y acetona a una razón de aproximadamente 3/1 (vol/vol), respectivamente.

45 El procedimiento de cristalización que comprende proporcionar una disolución de bromuro de tiotropio en una mezcla que comprende metanol y acetona a una razón de aproximadamente 3/1 (vol/vol), respectivamente, y enfriar la disolución para obtener una suspensión.

La disolución se proporciona combinando bromuro de tiotropio y una mezcla que comprende metanol y acetona a una razón de aproximadamente 3/1 (vol/vol), respectivamente, y calentando.

50 Preferiblemente, el calentamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C, más preferiblemente, hasta una temperatura de aproximadamente 60°C.

55 Normalmente, se enfría la disolución para inducir la precipitación de la forma cristalina. Preferiblemente, el enfriamiento es hasta una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente -5°C. Preferiblemente, cuando el enfriamiento se lleva a cabo hasta una temperatura inferior a la temperatura ambiente, esa temperatura se alcanza a lo largo de un periodo de aproximadamente 5 minutos.

60 Preferiblemente, puede mantenerse la suspensión durante al menos aproximadamente 3 horas, para aumentar el rendimiento de la forma cristalina. El procedimiento para preparar la forma 3 puede comprender además recuperar la forma cristalina a partir de la suspensión.

65 El procedimiento para preparar la forma 3 puede comprender además recuperar la forma 3 a partir de la suspensión. La recuperación puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración, y secado bajo nitrógeno durante aproximadamente 30 minutos, seguido por secado adicional a presión reducida durante al menos aproximadamente 15 horas.

ES 2 396 978 T3

Una forma cristalina de bromuro de tiotropio, denominada forma 10, caracterizada por un patrón de PXRD con picos a aproximadamente 9,82, 10,88, 13,28, 15,27, 16,39, 17,96, 19,67, 20,71 y 21,30 \pm 0,2 grados 2-theta, se prepara mediante un procedimiento que comprende la cristalización de bromuro de tiotropio a partir de n-butanol.

- 5 El procedimiento comprende proporcionar una disolución de bromuro de tiotropio en n-butanol y enfriar la disolución para obtener una suspensión.

10 La disolución se proporciona combinando bromuro de tiotropio y n-butanol, y calentando. Preferiblemente, se realiza el calentamiento hasta una temperatura que oscila entre aproximadamente 90°C y aproximadamente 96°C, más preferiblemente, se realiza el calentamiento hasta una temperatura de aproximadamente 94°C. Preferiblemente, se realiza el calentamiento hasta una temperatura que oscila entre aproximadamente 90°C y aproximadamente 96°C durante un periodo de aproximadamente 2,5 a 3 horas. Opcionalmente, la disolución caliente puede filtrarse antes de enfriarla.

15 Habitualmente, se enfría la disolución para inducir la precipitación del producto cristalino. Se enfría la disolución, preferiblemente hasta una temperatura que oscila entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 20°C, más preferiblemente, se enfría la disolución hasta una temperatura de aproximadamente 22°C. Alcanzar la temperatura anterior se realiza a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 6 horas.

20 Se mantiene la suspensión obtenida para aumentar el rendimiento del producto cristalizado. Preferiblemente, se mantiene la suspensión durante al menos aproximadamente 5 horas.

25 El procedimiento para preparar la forma cristalina 10 puede comprender además recuperarla a partir de la suspensión. La recuperación puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración, lavado de la forma filtrada con n-butanol y secado.

30 Un procedimiento para preparar una forma cristalina de bromuro de tiotropio, denominada forma 4, caracterizada por un patrón de XRD de polvo con picos a aproximadamente 9,92, 11,03, 13,41, 15,31, 18,10, 19,91, 20,94 y 21,41 \pm 0,2 grados 2-theta, se prepara mediante un procedimiento que comprende la cristalización de bromuro de tiotropio a partir de etanol.

Preferiblemente, el procedimiento comprende proporcionar una disolución de bromuro de tiotropio en etanol y enfriar la disolución para obtener una suspensión.

35 La disolución se proporciona combinando bromuro de tiotropio y etanol, y calentando.

Preferiblemente, la disolución se calienta hasta una temperatura que oscila entre aproximadamente 70°C y aproximadamente 80°C. Más preferiblemente, se realiza el calentamiento a una temperatura que oscila entre aproximadamente 73°C y aproximadamente 78°C.

40 Normalmente, se enfría la disolución para inducir la precipitación de la forma cristalina. Preferiblemente, se enfría la disolución hasta temperatura ambiente. Preferiblemente, el enfriamiento hasta temperatura ambiente se lleva a cabo a lo largo de un periodo de aproximadamente 5 horas. La suspensión obtenida se mantiene durante al menos aproximadamente 3 horas, para aumentar el rendimiento del producto cristalizado.

45 El procedimiento para preparar la forma cristalina anterior puede comprender además un procedimiento para recuperar dicha forma cristalina a partir de la suspensión. El procedimiento de recuperación puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración, y secado bajo nitrógeno durante aproximadamente 30 minutos, seguido por secado adicional a presión reducida durante al menos aproximadamente 9 horas.

55 Una forma cristalina de bromuro de tiotropio caracterizada por un patrón de PXRD con picos a aproximadamente 9,86, 10,97, 13,28, 15,28, 18,04, 19,80, 20,71, 21,26 \pm 0,2 grados 2-theta se prepara mediante un procedimiento que comprende la cristalización de bromuro de tiotropio a partir de isopropanol.

El procedimiento comprende combinar proporcionando una disolución de bromuro de tiotropio en isopropanol y enfriar la disolución para obtener una suspensión.

60 La disolución se proporciona combinando bromuro de tiotropio e isopropanol, y calentando. Preferiblemente, se realiza el calentamiento hasta una temperatura de desde aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 100°C, más preferiblemente, hasta aproximadamente 81°C. Preferiblemente, se realiza el calentamiento de la combinación de isopropanol hasta una temperatura desde aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 100°C durante un periodo de aproximadamente 5 horas. Opcionalmente, la disolución caliente puede filtrarse, antes de enfriarla.

65 Normalmente, se enfría la disolución para inducir la precipitación de la forma cristalina. Se enfría la disolución, preferiblemente hasta una temperatura de desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 21°C, más

preferiblemente, se enfría la disolución hasta una temperatura que oscila entre aproximadamente 23°C y aproximadamente 25°C. Alcanzar la temperatura anterior se realiza a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 4 horas, preferiblemente desde aproximadamente 4 horas hasta aproximadamente 5 horas.

- 5 La suspensión obtenida se mantiene para aumentar el rendimiento del producto cristalizado. Preferiblemente, se mantiene la suspensión durante al menos aproximadamente 5 horas.

El procedimiento para preparar dicha forma cristalina puede comprender además recuperarla a partir de la suspensión. La recuperación puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como filtración, lavado de la forma filtrada y secado.

10 La forma monohidratada de bromuro de tiotropio caracterizada por PXRD con picos a aproximadamente 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 prepara mediante un procedimiento que comprende proporcionar una mezcla de bromuro de tiotropio en agua.

15 El bromuro de tiotropio de partida puede ser cualquier forma de bromuro de tiotropio. Cualquier forma de bromuro de tiotropio se refiere a solvato de bromuro de tiotropio, anhidro y amorfo. Normalmente, solvato de bromuro de tiotropio se refiere a cualquier forma solvatada de bromuro de tiotropio. Preferiblemente, la forma de solvato de bromuro de tiotropio se selecciona de un grupo que consiste en: alcoholato y solvato de ácido acético. Preferiblemente, el alcoholato es cualquier solvato de alcoholato de bromuro de tiotropio, más preferiblemente, metanolato, etanolato, solvato de n-propanol, iso-propanolato y n-butanolato, lo más preferiblemente, solvato de n-propanol y metanolato.

20 Preferiblemente, la mezcla se proporciona a temperatura ambiente. El procedimiento puede comprender una etapa de mantener la mezcla a temperatura ambiente durante de aproximadamente 4 a 8 horas.

25 El procedimiento para preparar el monohidrato puede comprender además recuperar el monohidrato a partir de la mezcla. La recuperación puede realizarse mediante un procedimiento que comprende filtrar la suspensión, lavar el precipitado filtrado de la forma monohidratada de bromuro de tiotropio y secar bajo una corriente de nitrógeno.

30 Las formas de bromuro de tiotropio, denominadas 1, 2, 6, 7, 8, 9, 11 y amorfas pueden micronizarse para preparar el material adecuado para la formulación. Normalmente, el término "adecuado para la formulación" en referencia bromuro de tiotropio micronizado corresponde a bromuro de tiotropio que tiene al menos un 90% de las partículas por debajo de 20 micrómetros.

35 En una realización, la presente invención proporciona formas micronizadas de bromuro de tiotropio, denominadas forma 11. Normalmente, el término "micronizado" se refiere a una sustancia en la que al menos el 90% de las partículas tienen un tamaño de partícula de menos de 20 micrómetros.

40 Al procedimiento de micronización, opcionalmente, puede seguirle un procedimiento que comprende exponer la forma micronizada a un disolvente adecuado para restaurar el contenido inicial de disolvente en el solvato. Habitualmente, el término "disolvente adecuado" corresponde al tipo de disolvente en la forma solvatada original.

45 La presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden bromuro de tiotropio, denominado forma 11, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden bromuro de tiotropio micronizado, denominado forma 11, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 Las composiciones de la invención incluyen polvos, granulados, agregados y otras composiciones sólidas que comprenden una cualquiera de las formas de bromuro de tiotropio denominadas.

Además, las formulaciones sólidas que comprenden las formas anteriores de bromuro de tiotropio de la presente invención pueden incluir además diluyentes, tales como materiales derivados de celulosa como celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microfina, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, sales de carboximetilcelulosa y otras celulosas sustituidas y no sustituidas; almidón; almidón pregelatinizado; diluyentes inorgánicos como carbonato de calcio y difosfato de calcio y otros diluyentes conocidos en la industria farmacéutica. Aún otros diluyentes adecuados incluyen ceras, azúcares y alcoholes de azúcar como manitol y sorbitol, polímeros de acrilato y copolímeros, así como pectina, dextrina y gelatina.

60 Los excipientes adicionales que son adecuados en la presente invención incluyen aglutinantes, tales como goma arábiga, almidón pregelatinizado, alginato sódico, glucosa y otros aglutinantes usados en granulación en húmedo y en seco y en procedimientos de preparación de comprimidos por compresión directa. Los excipientes que también pueden estar presentes en una formulación sólida de las formas anteriores de bromuro de tiotropio incluyen además disgregantes como glicolato sódico de almidón, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y otros. Además, los excipientes pueden incluir lubricantes de preparación de comprimidos como estearato de magnesio y de calcio y estearilfumarato de sodio; aromatizantes; edulcorantes y conservantes.

Las formulaciones pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), por inhalación y por vía oftalmológica. Aunque la vía más adecuada en cualquier caso dependerá de la naturaleza y la gravedad del estado que está tratándose, la vía más preferida de la presente invención es la oral. Las dosificaciones pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Las formas farmacéuticas incluyen formas farmacéuticas sólidas, como comprimidos, polvos, cápsulas, supositorios, sobres, trociscos y pastillas para chupar así como suspensiones líquidas y elixires. Aunque la descripción no pretende ser limitativa, la invención tampoco pretende estar relacionada con verdaderas disoluciones de bromuro de tiotropio tras las cuales las propiedades que distinguen a las formas sólidas de bromuro de tiotropio se pierden. Sin embargo, el uso de las formas novedosas para preparar tales soluciones (por ejemplo para administrar, además de bromuro de tiotropio, un solvato a dicha disolución en una determinada razón con un solvato) se considera que está dentro del alcance de la invención.

Las dosificaciones en cápsulas, por supuesto, contendrán la composición sólida dentro de una cápsula que puede estar hecha de gelatina o de otro material de encapsulación convencional. Pueden recubrirse comprimidos y polvos. Además, pueden recubrirse comprimidos y los polvos con un recubrimiento entérico. Las formas en polvo con recubrimiento entérico pueden tener recubrimientos que incluyen, pero que no se limitan a, acetato de celulosa-ácido ftálico, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de poli(alcohol vinílico), carboximetilcelulosa, un copolímero de estireno y ácido maleico, un copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, y materiales similares, y si se desea, pueden emplearse con agentes plastificantes y/o extensores adecuados. Un comprimido recubierto puede tener un recubrimiento sobre la superficie del comprimido o puede ser un comprimido que comprende un polvo o gránulos con un recubrimiento entérico.

Un experto en la técnica apreciaría que hay un pequeño error analítico típico implicado en las mediciones de PXRD, generalmente del orden de aproximadamente $\pm 0,2$ grados 2-theta, o menos, para cada pico. Por consiguiente, los datos de picos de PXRD en el presente documento se presentan en forma de "un patrón de PXRD con picos a A, B, C, etc. $\pm 0,2$ grados 2-theta." Esto indica que, para la forma cristalina en cuestión, el pico en A puede, en un instrumento dado en una serie dada, aparecer en alguna parte entre $A \pm 0,2$ grados 2-theta, el pico en B puede aparecer en $B \pm 0,2$ grados 2-theta, etc. Tal incertidumbre pequeña, inevitable en la identificación de picos individuales no se traduce en incertidumbre con respecto a la identificación de formas cristalinas individuales ya que ésta es generalmente la combinación particular de picos dentro de los intervalos especificados, no cualquier pico particular, que sirve para identificar inequívocamente formas cristalinas. En una alternativa, la presente invención proporciona el patrón global que también puede usarse independientemente de las posiciones de pico o las alturas de pico notificadas.

Habiendo descrito la invención con referencia a determinadas realizaciones preferidas, otras realizaciones resultarán evidentes para un experto en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva. La invención se define adicionalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos que describen en detalle la preparación de la composición y los métodos de uso de la invención. Resultará evidente para los expertos en la técnica que pueden ponerse en práctica muchas modificaciones, tanto en materiales como en métodos, sin apartarse del alcance de la invención.

Los instrumentos y reactivos utilizados incluyen:

Ejemplos

Instrumento:	Cromatógrafo de gases Agilent Technologies mod. 6850
Columna:	DB-WAX, 30 m, DI de 0,32 mm, df de 0,5 μ m
Detector:	FID
	Temperatura 300°C
	Flujo de hidrógeno 30,0 ml/min.
	Flujo de aire 300,0 ml/min.
	Gas auxiliar Helio; 30,0 ml/min. (flujo total)
Entrada:	
	Modo Sin división
	Temperatura 140°C
	Presión

ES 2 396 978 T3

Tipo de gas	Helio
Flujo de purga	60,0 ml/min.
Tiempo de purga	0,10 min.
Flujo total	64,6 ml/min.
Volumen de inyección	1,0 µl

Horno:

Temperatura inicial	40°C		
Tiempo inicial	5,00 min.		
Incrementos			
n.º	Velocidad (°C/min.)	Temp. final (°C)	Tiempo final
1	10,00	230	7,00
2	0,0		
Tiempo de ejecución	31,00 min.		

Disolvente de lavado: Dimetilsulfóxido

Comprobación de:

Di-isopropil éter, n-heptano, acetona, metanol, diclorometano, etanol, acetonitrilo, ácido acético.

5

Disolución patrón interna:

250 µl de dioxano → 250 ml de dimetilsulfóxido.

10 Disolución patrón madre:

1 ml de cada disolvente hasta 100,0 ml con disolución patrón interna

15 Disolución patrón de trabajo:

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

Disolución de la muestra:

20 A 100 mg de muestra añadir 1 ml de disolución patrón interna

Difracción de rayos-X de polvo:

25 Análisis de difracción de rayos-X de polvo ("PXRD") usando un difractómetro de rayos X de polvo ARL, modelo XTRA-030, equipado con un detector Peltier y una fuente de rayos-X de radiación de Cu K α , longitud de onda: 1,54178Å. Se introdujo la muestra usando un soporte de muestras de aluminio convencional redondo con placa de cuarzo de fondo cero redonda. Parámetros de barrido: Intervalo: 2-40 grados 2 θ , barrido continuo, velocidad: 3 grados/min. La precisión de las posiciones de los picos se define como +/- 0,2 grados debido a diferencias experimentales como instrumentaciones, preparaciones de muestras, etc.

30

Método de XRD de monocristal para el análisis de solvato de n-propanol de bromuro de tiotropio:

35 Se recogieron datos en Xcalibur PX, Cu K α usando barridos φ y ω combinados. Todos los átomos distintos de hidrógeno se refinaron de manera anisotrópica, y los átomos de hidrógeno se refinaron en las posiciones geométricas esperadas, se localizaron los átomos de hidrógeno de OH a partir de mapas de Fourier. Recogida de datos: *CrisAlis RED* (Oxford Diffraction, 2002); refinamiento de celdas: *CrisAlis RED*; reducción de datos: *CrisAlis RED*; programa usado para resolver la estructura: SIR92 (Altomare *et al.*, 1994); programa usado para refinar la estructura: *CRYSTALS* (Betteridge *et al.*, 2003)

40 Análisis termogravimétrico ("TGA")

TGA/SDTA 851, Mettler Toledo, peso de la muestra 7-15 mg.

Velocidad de calentamiento: 10°C/min., en corriente de N₂: velocidad de flujo: 50 ml/min. Intervalo de barrido: 30-250°C.

5 Calorimetría diferencial de barrido ("DSC")

DSC 822^e/700, Mettler Toledo, peso de la muestra: 3-5 mg.

10 Velocidad de calentamiento: 10°C/min., número de orificios del crisol: 3. En corriente de N₂: velocidad de flujo = 40 ml/min.

Intervalo de barrido: 30-250°C, 10°C/minuto de velocidad de calentamiento.

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

15 Se disolvió bromuro de tiotropio (2,50 g) a 57°C con una mezcla 1/3 (V/V) de metanol/acetona (55 ml). Se calentó la disolución hasta 57°C durante aproximadamente 30 min., y entonces se enfrió hasta 21°C en al menos 3 horas (no se observó formación de sólidos) y se enfrió rápidamente hasta -10°C en aproximadamente 5 min. Se mantuvo la suspensión obtenida a -10°C durante al menos 3 horas, y se filtró sobre un embudo de vidrio sinterizado y se lavó el sólido con 1,0 ml de la mezcla. El secado durante 30 min. a 21°C bajo flujo de N₂ y después durante 7 horas a 111°C a presión reducida (40 mbar) produjo 0,01 g de la forma 1 de bromuro de tiotropio.

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

25 Se disolvió bromuro de tiotropio (2,50 g) a 60°C con una mezcla 3/1 (V/V) de metanol/acetona (13 ml). Se calentó la disolución hasta 60°C durante aproximadamente 30 min. y entonces se enfrió hasta 22°C en al menos 3 horas. Se mantuvo la suspensión obtenida a 22°C durante al menos 2 horas, y se filtró sobre un embudo de vidrio sinterizado y se lavó el sólido dos veces con 1,5 ml de la mezcla. El secado durante 30 min. a 22°C bajo flujo de N₂ y después durante 7 horas a 111°C a presión reducida (40 mbar) produjo 1,19 g de la forma 2 de bromuro de tiotropio. Pérdida de peso por TGA: 2,3%.

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

35 Se disolvió bromuro de tiotropio (1,00 g) a 60°C con una mezcla 1/1 (V/V) de metanol/acetona (8,5 ml). Se calentó la disolución hasta 60°C durante aproximadamente 30 min. y entonces se enfrió hasta 21°C en al menos 3 horas. Se mantuvo la suspensión obtenida a 21°C durante al menos 3 horas, y se filtró sobre un embudo de vidrio sinterizado y se lavó el sólido tres veces con 1,0 ml de la mezcla. El secado durante 30 min. a 21°C bajo flujo de N₂ y después durante 7 horas a 111°C a presión reducida (40 mbar) produjo 0,154 g de la forma 2 de bromuro de tiotropio. Pérdida de peso por TGA: 0,8%.

40 Ejemplo 4: Preparación de bromuro de tiotropio caracterizado por un patrón de XRD de polvo con picos a aproximadamente 9,82, 10,91, 13,45, 15,34, 17,93, 19,71, 20,90 y 21,45 ± 0,2 grados 2-theta (referencia)

45 Se disolvió bromuro de tiotropio bruto (2,50 g) a 60°C con una mezcla 3/1 (V/V) de metanol/acetona (13 ml). Se calentó la disolución hasta 60°C durante aproximadamente 30 min. y entonces se enfrió hasta 22°C en al menos 3 horas. Se mantuvo la suspensión obtenida a 22°C durante al menos 2 horas, y se filtró sobre un embudo de vidrio sinterizado y se lavó el sólido dos veces con 1,5 ml de la mezcla. El secado durante 30 min. a 22°C bajo flujo de N₂ produjo 1,40 g de la forma 3 de bromuro de tiotropio. Pérdida de peso por TGA: 5,1%.

50 Ejemplo 5: Preparación de bromuro de tiotropio caracterizado por un patrón de XRD de polvo con picos a aproximadamente 9,82, 10,91, 13,45, 15,34, 17,93, 19,71, 20,90 y 21,45 ± 0,2 grados 2-theta (referencia)

55 Se disolvió bromuro de tiotropio bruto (2,50 g) a 60°C con una mezcla 3/1 (V/V) de metanol/acetona (13 ml). Se calentó la disolución hasta 60°C durante aproximadamente 30 min. y entonces se enfrió hasta 22°C en al menos 3 horas. Se mantuvo la suspensión obtenida a 22°C durante al menos 2 horas, y se filtró sobre un embudo de vidrio sinterizado y se lavó el sólido dos veces con 1,5 ml de la mezcla. El secado durante 30 min. a 22°C bajo flujo de N₂ y después durante 15 horas a 60°C a presión reducida produjo 1,33 g de la forma 3 de bromuro de tiotropio. Pérdida de peso por TGA: 4,3%.

60 Ejemplo 6: Preparación de bromuro de tiotropio caracterizado por un patrón de XRD de polvo con picos a aproximadamente 9,82, 10,91, 13,45, 15,34, 17,93, 19,71, 20,90 y 21,45 ± 0,2 grados 2-theta (referencia)

65 Se disolvió bromuro de tiotropio bruto (2,50 g) a 60°C con una mezcla 3/1 (V/V) de metanol/acetona (13 ml). Se calentó la disolución hasta 60°C durante aproximadamente 30 min., se enfrió rápidamente hasta -5°C (5 min.) y se mantuvo a -5°C durante al menos 3 horas. Se filtró la suspensión obtenida sobre un embudo de vidrio sinterizado y se lavó el sólido con 1,0 ml de la mezcla. El secado durante 30 min. a 21°C bajo flujo de N₂ produjo 1,31 g de la

forma 3 de bromuro de tiotropio. Pérdida de peso por TGA: 4,5%.

Ejemplo 7: Preparación de bromuro de tiotropio caracterizado por un patrón de XRD de polvo con picos a aproximadamente 9,92, 11,03, 13,41, 15,31, 18,10, 19,91, 20,94 y 21,41 ± 0,2 grados 2-theta (referencia)

5 Se disolvió bromuro de tiotropio bruto (1,00 g) en etanol absoluto (65 ml) a 78°C. Se calentó la disolución hasta 78°C durante aproximadamente 30 min. y entonces se enfrió hasta 22°C en al menos 6 horas. Se mantuvo la suspensión obtenida a 22°C durante al menos 3 horas, y se filtró sobre un embudo de vidrio sinterizado y se lavó el sólido dos veces con etanol absoluto (2 x 1,0 ml). El secado durante 30 min. a 22°C bajo flujo de N₂ y después durante 9 horas a 60°C a presión reducida (17 mbar) produjo 0,66 g de la forma 4 de bromuro de tiotropio. Pérdida de peso por TGA: 4,8%. Valor estequiométrico de hemi-etanolato: 4,64%.

Ejemplo 8: Preparación de bromuro de tiotropio caracterizado por un patrón de XRD de polvo con picos a aproximadamente 9,92, 11,03, 13,41, 15,31, 18,10, 19,91, 20,94 y 21,41 ± 0,2 grados 2-theta (referencia)

15 Se disolvió bromuro de tiotropio bruto (0,80 g) en etanol al 96% (18,4 ml) a 73°C. Se calentó la disolución hasta 73°C durante aproximadamente 1 hora y entonces se enfrió hasta 23°C en al menos 5 horas. Se mantuvo la suspensión obtenida a 23°C durante al menos 3 horas, y se filtró sobre un embudo de vidrio sinterizado y se lavó el sólido dos veces con etanol 96% (2 x 1,5 ml). El secado durante 1,5 horas a 23°C bajo flujo de N₂ y durante 5 horas a 60°C a presión reducida (18 mbar) produjo 0,39 g de la forma 4 de bromuro de tiotropio. Pérdida de peso por TGA: 4,7%. Valor estequiométrico de hemi-etanolato: 4,64%.

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

25 Se disolvió bromuro de tiotropio (1,00 g) a 45°C con una mezcla 7/2 (V/V) de ácido acético/metanol (11 ml), Se calentó la disolución hasta 45°C durante 1,5 horas y se añadió entonces gota a gota n-heptano (2,75 ml) en al menos 20 min. Se calentó la disolución obtenida hasta 45°C durante una hora (no se observó formación de sólidos), se enfrió hasta 23,5°C en al menos 3 horas y se mantuvo la suspensión a 23,5°C durante al menos 3 horas. Después de la filtración sobre un embudo de vidrio sinterizado, se lavó el sólido tres veces con 3,0 ml de n-heptano. El secado durante 16 horas a 60°C a presión reducida (18 mbar) produjo 0,67 g de la forma 6 de bromuro de tiotropio. Pérdida de peso por TGA: 5,4%.

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

35 Se disolvió bromuro de tiotropio (0,50 g) a 45°C con una mezcla 7/1 (V/V) de ácido acético/metanol (10 ml), se calentó la disolución hasta 45°C durante 1,5 horas y se añadió entonces gota a gota n-heptano (2,5 ml) en al menos 15 min. Se calentó la disolución obtenida hasta 45°C durante 0,5 horas (no se observó formación de sólidos), se enfrió hasta 28°C en al menos 3 horas y se mantuvo la suspensión a 28°C durante al menos 3 horas. Después de la filtración sobre un embudo de vidrio sinterizado, se lavó el sólido 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 produjo 0,29 g de la forma 6 de bromuro de tiotropio. Pérdida de peso por TGA: 5,7%.

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

45 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), se calentó la disolución hasta 45°C durante una hora y se añadió entonces gota a gota diisopropil éter (DIPE) (6,75 ml) en al menos 15 min. Se calentó la suspensión obtenida hasta 45°C durante al menos una hora, se enfrió hasta 21,5°C en al menos 3 horas y se mantuvo a 21,5°C durante al menos 3 horas. Después de la filtración sobre un embudo de vidrio sinterizado, se lavó el sólido tres veces con 1,8 ml de diisopropil éter (DIPE). El secado durante una hora a 21°C bajo flujo de N₂ produjo 0,40 g de la forma 7 de bromuro de tiotropio.

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

55 Se disolvió bromuro de tiotropio (0,80 g) en metanol (3,4 ml) a 63°C. Se calentó la disolución hasta 63°C durante aproximadamente 1 hora y entonces se enfrió hasta 22°C en al menos 2 horas. Se mantuvo la suspensión obtenida a 22°C durante al menos 3,5 horas, y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. Se lavó el sólido dos veces con metanol (2 x 0,8 ml), y se secó durante 1 hora a 22°C bajo flujo de N₂, produciendo 0,49 g de la forma 8 de bromuro de tiotropio. Pérdida de peso por TGA: 5,1%.

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

Se disolvió bromuro de tiotropio (45 mg) a 97°C en n-propanol (4 ml). Entonces se añadió amilacetato (4 ml) a la disolución caliente de bromuro de tiotropio en n-propanol. La cristalización durante 5 días en condiciones isotérmicas a 25°C proporcionó monocristales de la forma 9 de bromuro de tiotropio. Se atrapó el monocristal mediante la técnica de pegamento adhesivo a partir de la disolución madre en la parte superior de una aguja de vidrio del conjunto de goniómetro y se midió a 298 K.

Ejemplo 14: Preparación de bromuro de tiotropio (referencia)

5 Se disolvió bromuro de tiotropio (0,40 g) en isopropanol (160 ml) a 81°C. Se calentó la disolución hasta 81°C durante aproximadamente 5 horas, se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y entonces se enfrió hasta 23°C en al menos 4 horas. Se mantuvo la suspensión obtenida a 23°C durante al menos 5 horas, y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. Se lavó el sólido dos veces con isopropanol (2 x 1,0 ml), y se secó durante 1 hora a 23°C bajo flujo de N₂ y después durante 5 horas a 0°C a presión reducida (18 mbar), produciendo 0,23 g de bromuro de tiotropio. Pérdida de peso por TGA: 6,0%.

10

Ejemplo 15: Preparación de la forma 9 de bromuro de tiotropio (referencia)

15 Se disolvió bromuro de tiotropio (4 g) a 7°C en n-propanol (348 ml), entonces se enfrió hasta 55°C en 4 h y desde 55°C hasta 25°C en 3 h. Después de agitar durante 12 h a 20-25°C, se filtró la suspensión, se secó a 45°C durante 20 h a presión reducida y se obtuvo la forma 9 de bromuro de tiotropio (3 g).

Ejemplo 16: Preparación de la forma 9 de bromuro de tiotropio (referencia)

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

Ejemplo 17: Preparación de la forma 9 de bromuro de tiotropio (referencia)

25 Se disolvió bromuro de tiotropio (2 g) a 85°C en n-propanol que contenía un 2% p/p de agua (58,5 ml), entonces se enfrió hasta 25°C en 5 h. Después de agitar durante 12 h a 20-25°C, se filtró la suspensión, se secó a 45°C durante 20 h a presión reducida y se obtuvo la forma 9 de bromuro de tiotropio (1,8 g).

Ejemplo 18: Preparación de bromuro de tiotropio caracterizado por un patrón de PXRD con picos a 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)

30

35 Se disolvió bromuro de tiotropio bruto (0,40 g) en n-butanol (70 ml) a 94°C. Se calentó la disolución hasta 94°C durante aproximadamente 2,5 horas, se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y entonces se enfrió hasta 22°C en al menos 6 horas. Se mantuvo la suspensión obtenida a 22°C durante al menos 5 horas, y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. Se lavó el sólido dos veces con n-butanol (2 x 1,0 ml), y se secó durante 3 horas a 22°C bajo flujo de N₂ y después durante 16,5 horas a 65°C a presión reducida (18 mbar), produciendo 0,133 g de la forma 10 de bromuro de tiotropio. Pérdida de peso por TGA: 6,9%.

Ejemplo 19: Preparación de la forma 11 de bromuro de tiotropio

40

Se calentaron solvato de metanolato, hemi-n-butanolato y hemi-ácido acético de bromuro de tiotropio en recipientes de vidrio separados en un horno a 160°C durante 1 hora, entonces se midió cada sustancia mediante XRD.

Ejemplo 20: Preparación de la forma amorfa de bromuro de tiotropio (referencia)

45

Se disolvió 1 g de bromuro de tiotropio a temperatura ambiente en 50 ml de agua, entonces se filtró (para librarse de partículas pequeñas insolubles) y se llevó a liofilización durante 24 horas.

50 Vacío de la cámara: <20 µm Hg

Temperatura de la cámara durante 24 horas: de desde -40°C hasta 22°C.

Ejemplo 21: Procedimiento general para preparar bromuro de tiotropio monohidratado (referencia)

55 Se mezcla bromuro de tiotropio con 80,7 ml de agua y se agita la mezcla a t.a. durante 4 h. Se filtra la mezcla y se lava con 10 ml de agua. Se deja el producto sobre el filtro a vacío y bajo nitrógeno a t.a. durante 15 min., proporcionando la forma monohidratada.

Ejemplo 22: Preparación de bromuro de tiotropio monohidratado (referencia)

60

Se suspendió tiotropio en agua y se agitó la suspensión a 22-25°C durante 4 h. Después de eso, se filtró y se lavó el sólido con 10 ml de agua. Se dejó el producto sobre el filtro a vacío y bajo nitrógeno a 20°-25°C durante 15'. El contenido en agua de la muestra era del 4,3% (análisis de TGA).

65 Ejemplo 23: Preparación de bromuro de tiotropio monohidratado a partir de etanolato de bromuro de tiotropio (referencia)

5 Se suspendieron 13,45 g de etanolato de bromuro de tiotropio seco en 80,7 ml de agua y se agitó la suspensión a t.a. durante 4 h. Después de filtrarse, se llevó a cabo un lavado con 10 ml de agua. Se dejó el producto sobre el filtro a vacío y bajo nitrógeno a t.a. durante 15 min. Se obtuvieron 11,66 g de monohidrato. El contenido en agua de la muestra era del 4,3% (análisis de TGA).

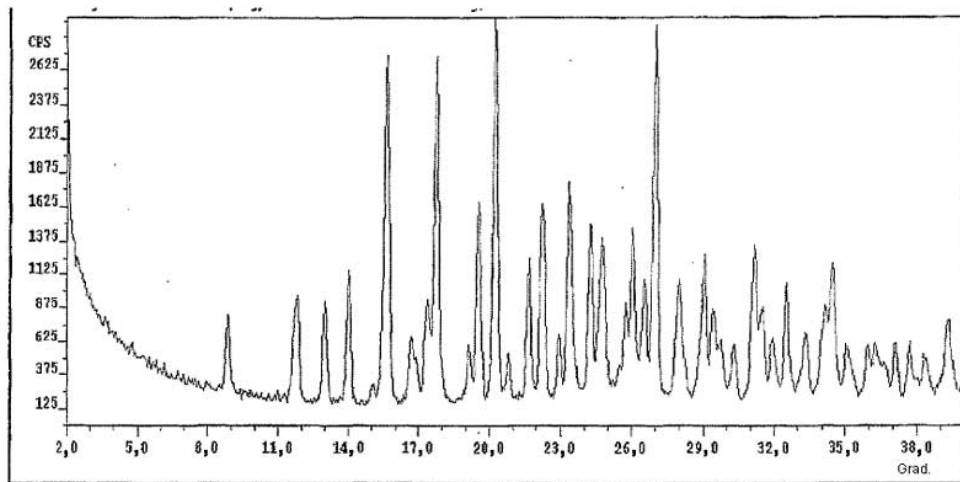
Ejemplo 24: Micronización de bromuro de tiotropio

- 10 Se micronizó bromuro de tiotropio para obtener un objetivo de P.S.D de:
- Mín. 80% < 5,84 μm
- Mín. 70% entre 0,6 y 10 micrómetros
- 15 El micronizador usado era un molino de chorro MC 50 (fabricado por Micro-Macinazione). Se instalaron boquillas en un ángulo de 32°05'. Se usó nitrógeno como gas de micronización. La presión del aire de micronización era de 10 bares. La velocidad de alimentación era de 0,2 kg/h. El bromuro de tiotropio micronizado obtenido mediante el procedimiento anterior tiene un valor de PSD:
- 20 80% \leq 5,84 μm
- 93,76% entre 0,6 y 10 micrómetros.

REIVINDICACIONES

1. Bromuro de tiotropio cristalino caracterizado por un patrón de XRD de polvo que tiene picos a 20,2, 26,5, 28,0 y 31,2 ± 0,2 grados 2-theta y caracterizado además por un patrón de XRD de polvo tal como se representa en:

5



2. Bromuro de tiotropio cristalino según la reivindicación 1, caracterizado además por un patrón de XRD de polvo que tiene picos a 8,9, 15,6, 17,7, 21,7, 23,4 y 24,3 ± 0,2 grados 2-theta.

10

3. Bromuro de tiotropio cristalino según cualquier reivindicación anterior, caracterizado además por pérdida de peso de <0,1%, mediante TGA.

4. Bromuro de tiotropio cristalino según cualquier reivindicación anterior, caracterizado además por un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico a 227°C.

15

5. Procedimiento para preparar un bromuro de tiotropio cristalino según cualquier reivindicación anterior, que comprende calentar un solvato de bromuro de tiotropio hasta una temperatura que oscila entre 160°C y 170°C.

20

6. Forma cristalina de bromuro de tiotropio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha forma de bromuro de tiotropio está con no más del 10% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio.

7. Bromuro de tiotropio según la reivindicación 6, en el que dicha forma de bromuro de tiotropio está con no más del 5% de cualquier otra forma de bromuro de tiotropio.

25

8. Bromuro de tiotropio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha forma de bromuro de tiotropio está con no más del 10% de bromuro de tiotropio monohidratado.

9. Bromuro de tiotropio según la reivindicación 8, en el que cualquiera de dicha forma de bromuro de tiotropio está con no más del 5% de bromuro de tiotropio monohidratado.

30

10. Bromuro de tiotropio micronizado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

11. Formulación farmacéutica que comprende bromuro de tiotropio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6-10, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35

12. Uso de bromuro de tiotropio cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 ó 6-9, o bromuro de tiotropio micronizado según la reivindicación 10, para la preparación de formulaciones farmacéuticas.

Figura 1: Patrón de XRD de polvo de la forma 1 de bromuro de tiotropio.

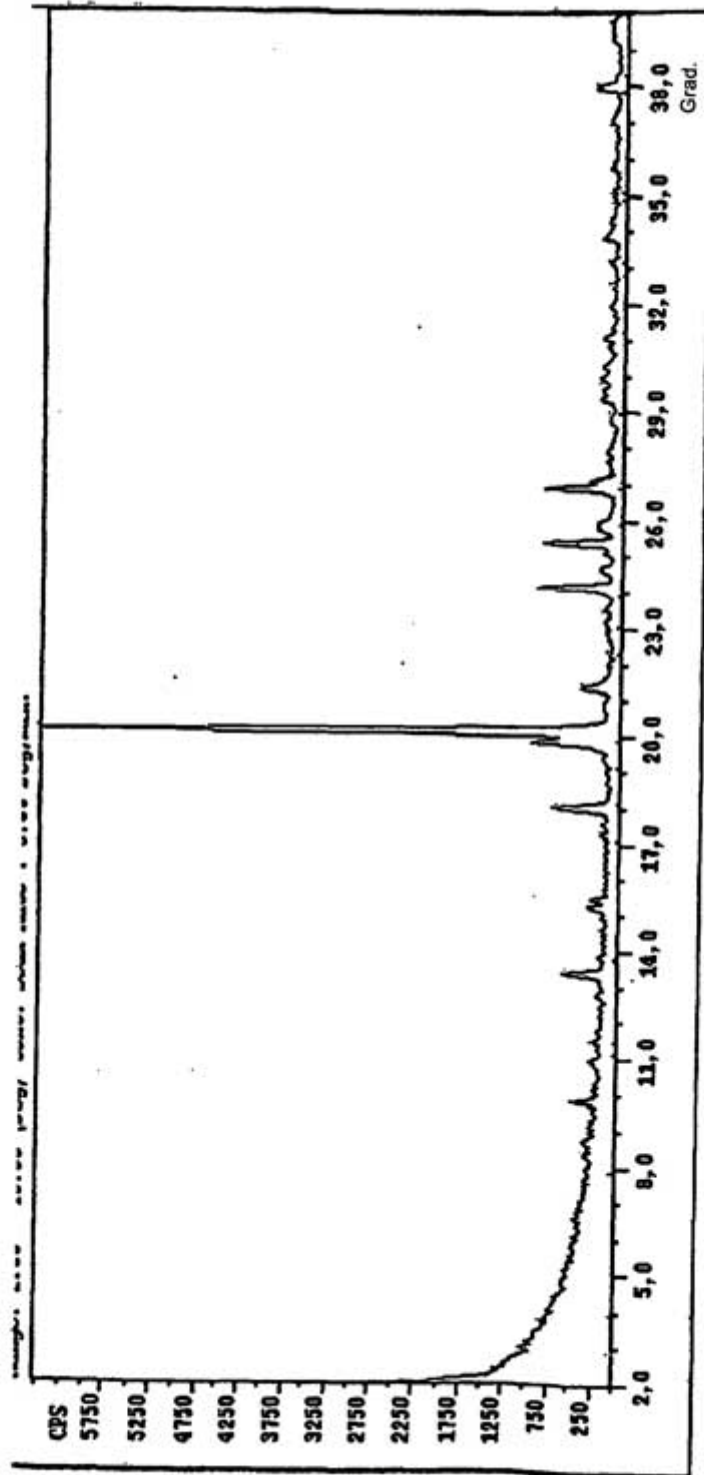


Figura 2: Patrón de XRD de polvo de la forma 2 de bromuro de tiotropio.

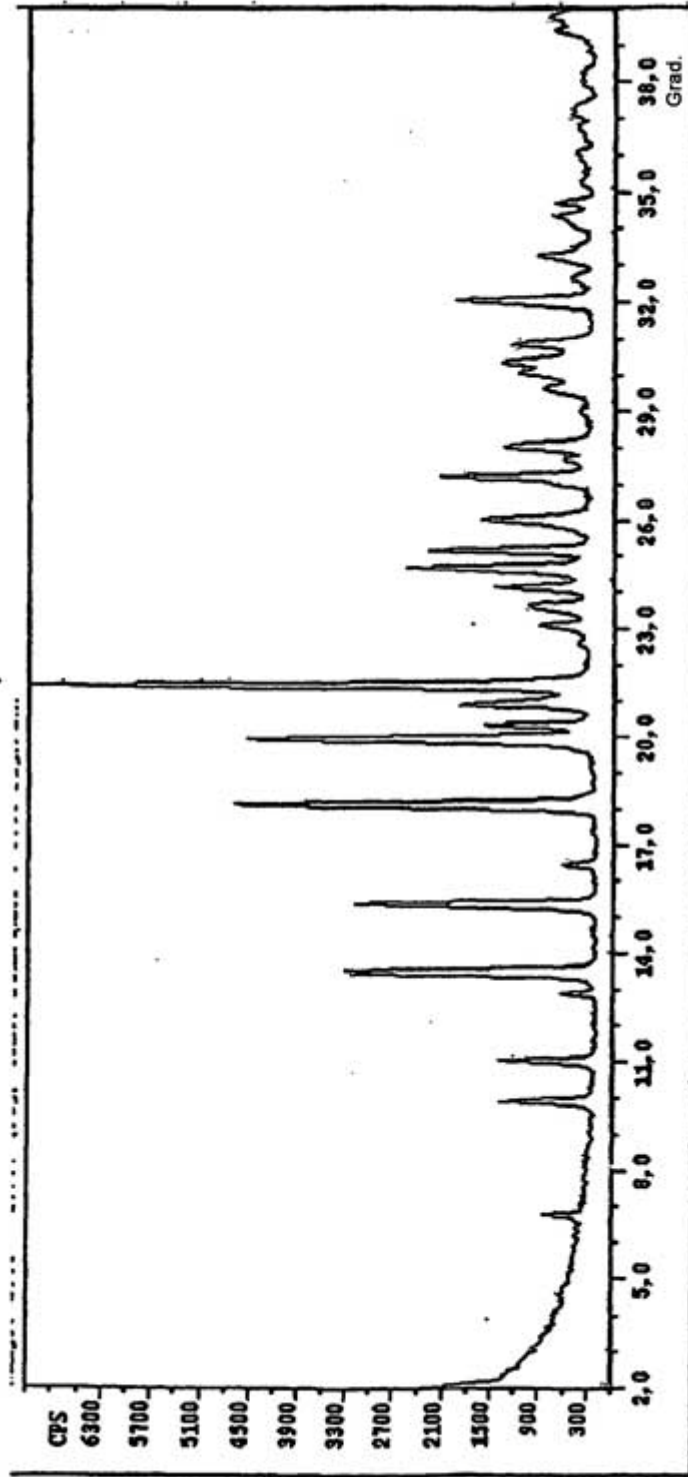


Figura 3: Curva de TGA de la forma 2 de bromuro de tiopropio.

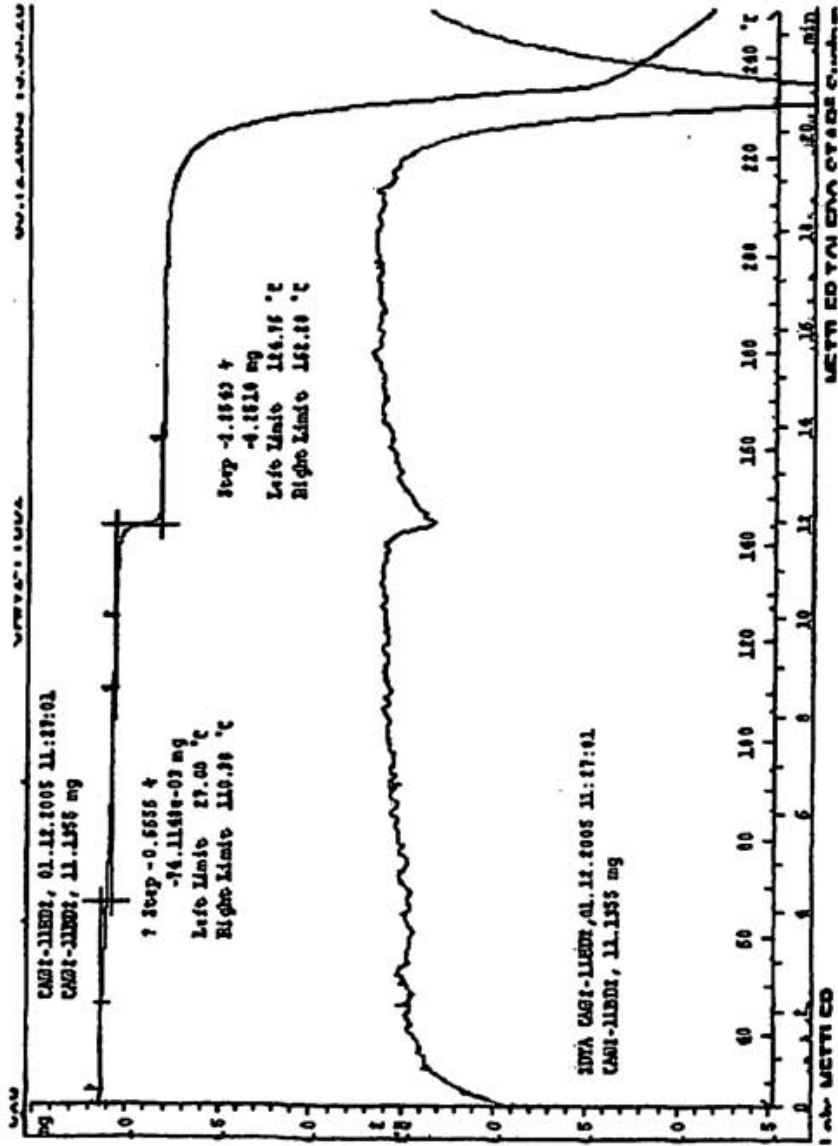


Figura 4: Patrón de XRD de polvo de la forma 6 de bromuro de tiopropio.

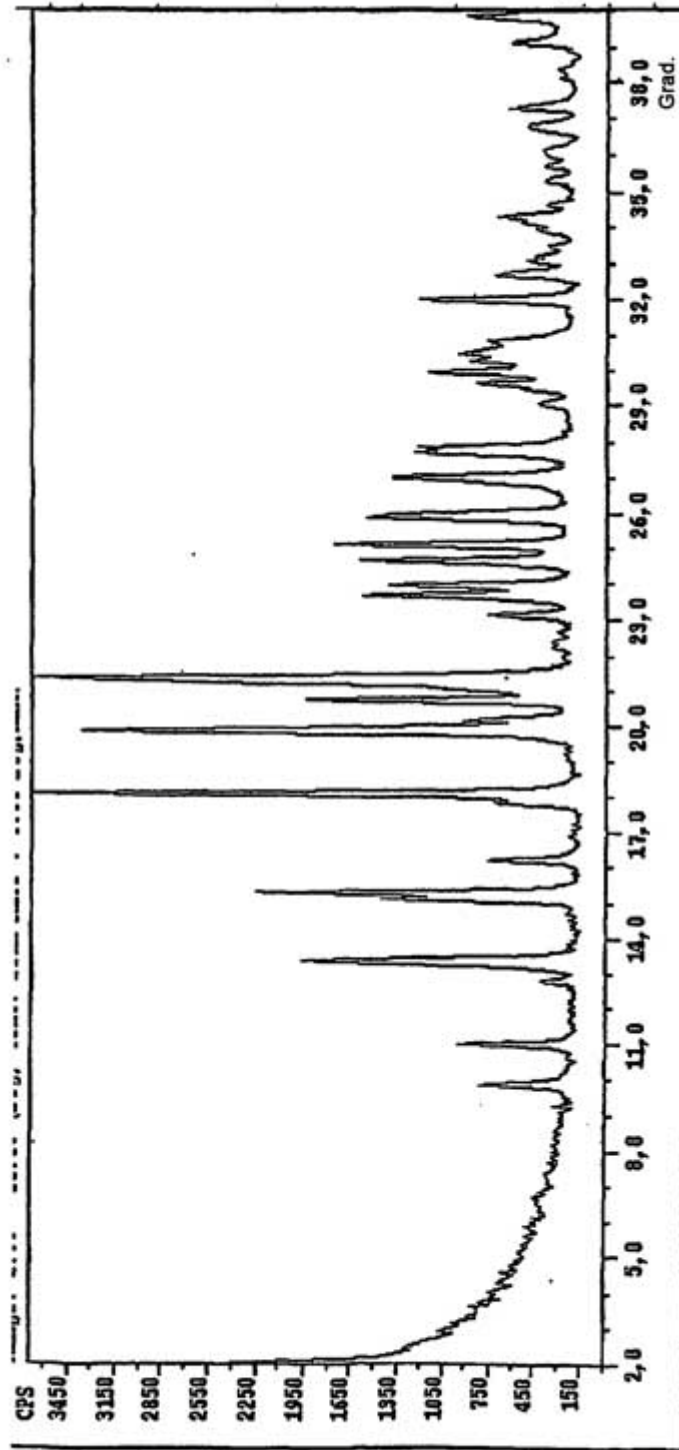


Figura 5: Curva de TGA de la forma 6 de bromuro de tiopropio.

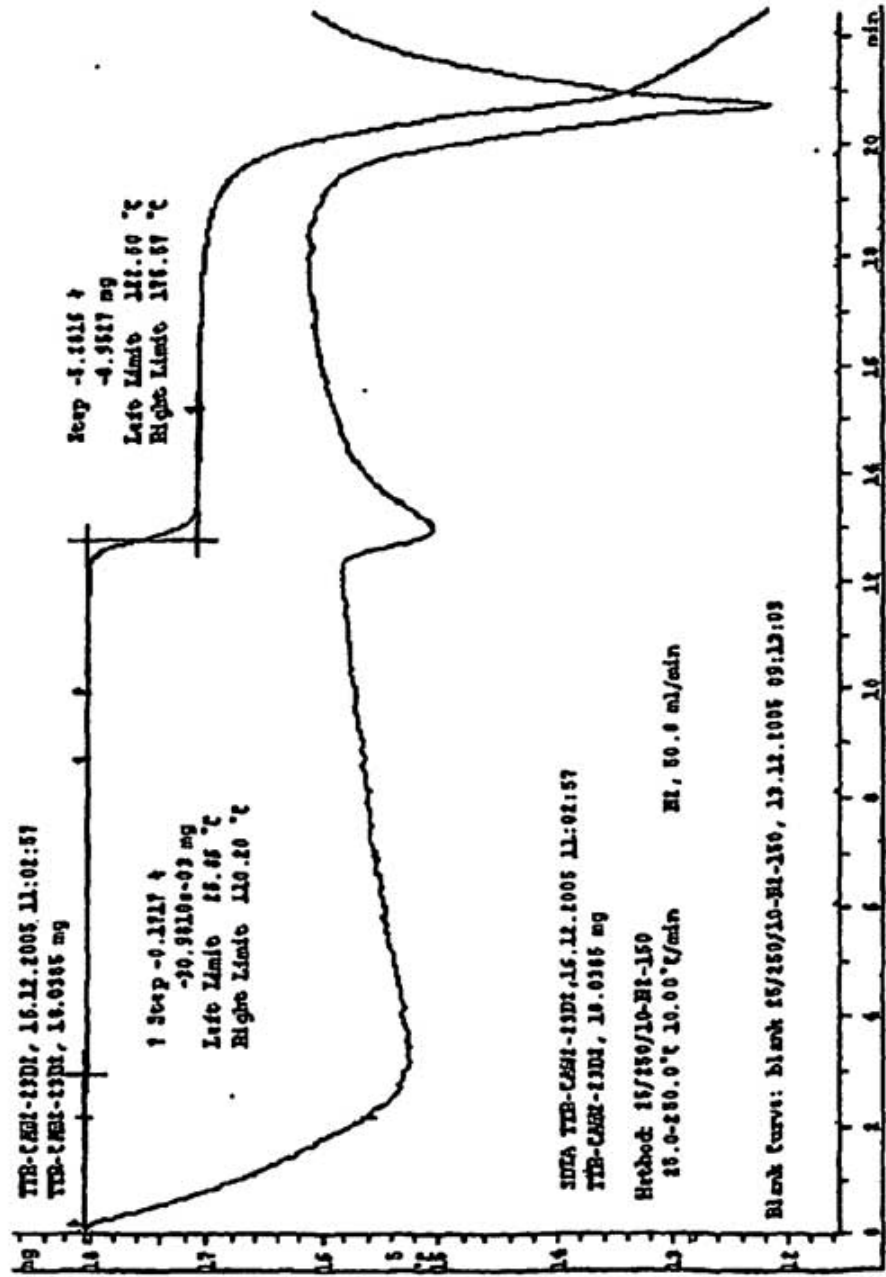


Figura 6: Patrón de XRD de polvo de la forma 7 de bromuro de tiopropio.

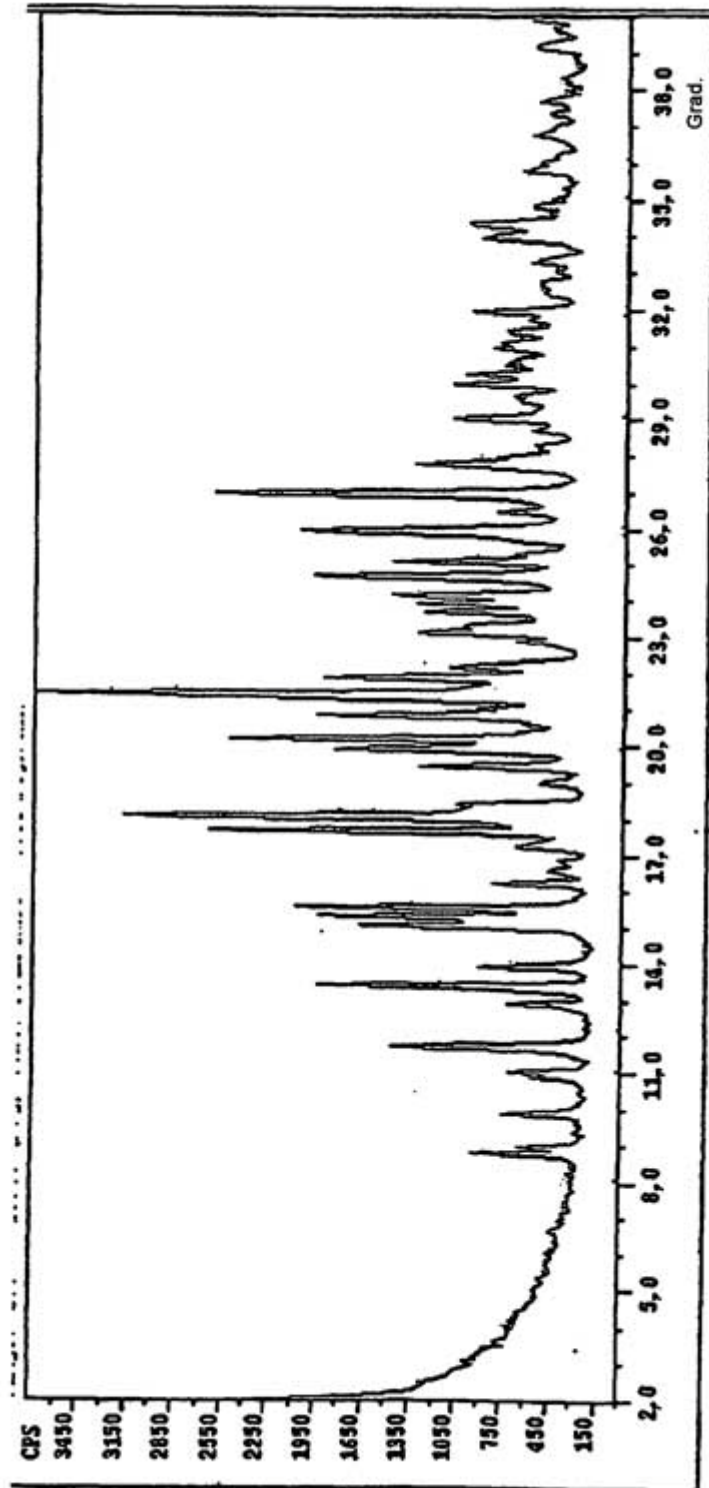


Figura 7: Curva de TGA de la forma 7 de bromuro de tiotropio.

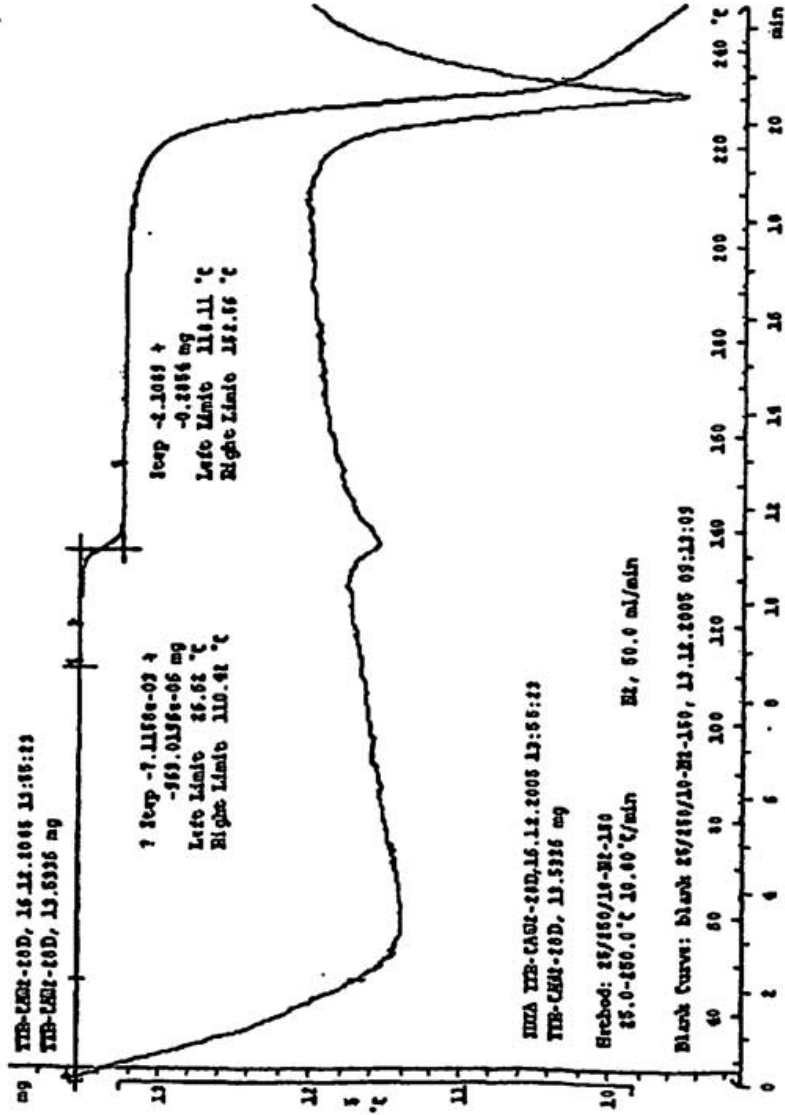


Figura 8: Patrón de XRD de polvo de la forma 8 de bromuro de tiopropio.

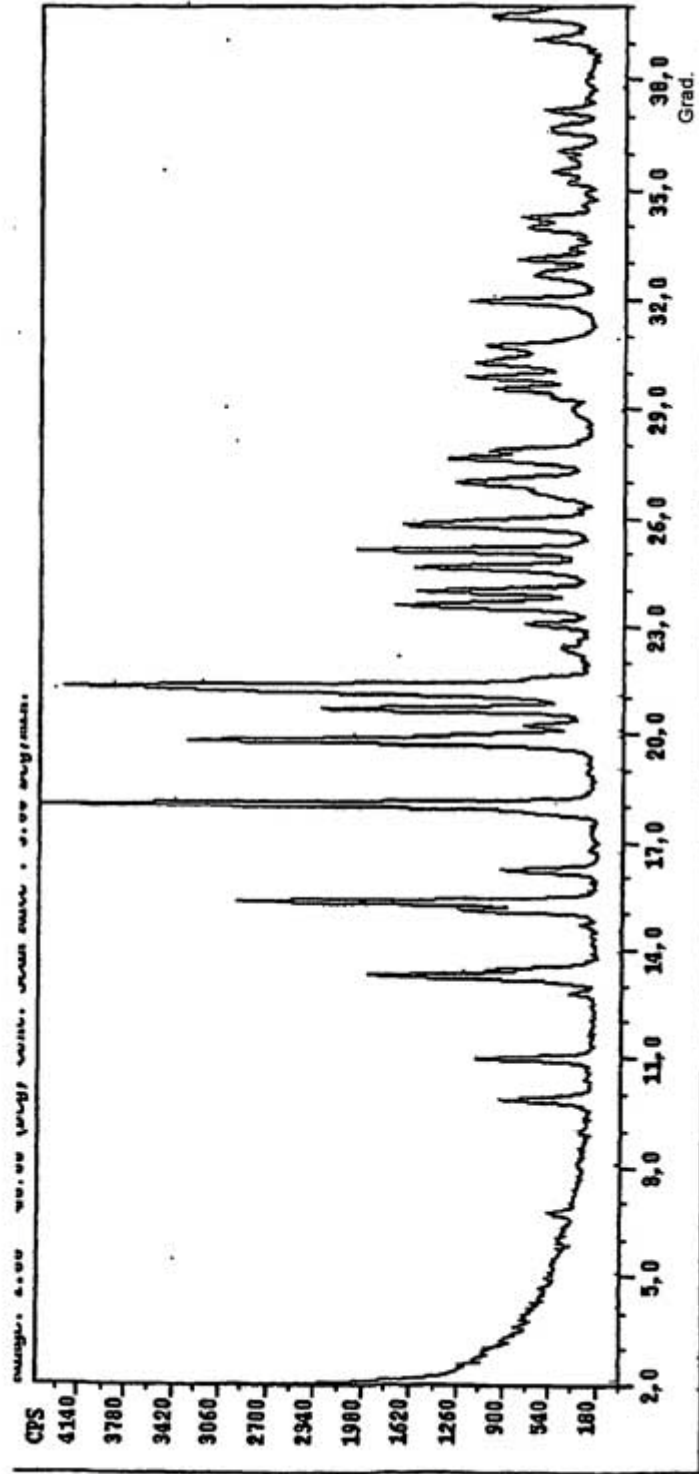


Figura 9: Curva de TGA de la forma 8 de bromuro de tiotropio.

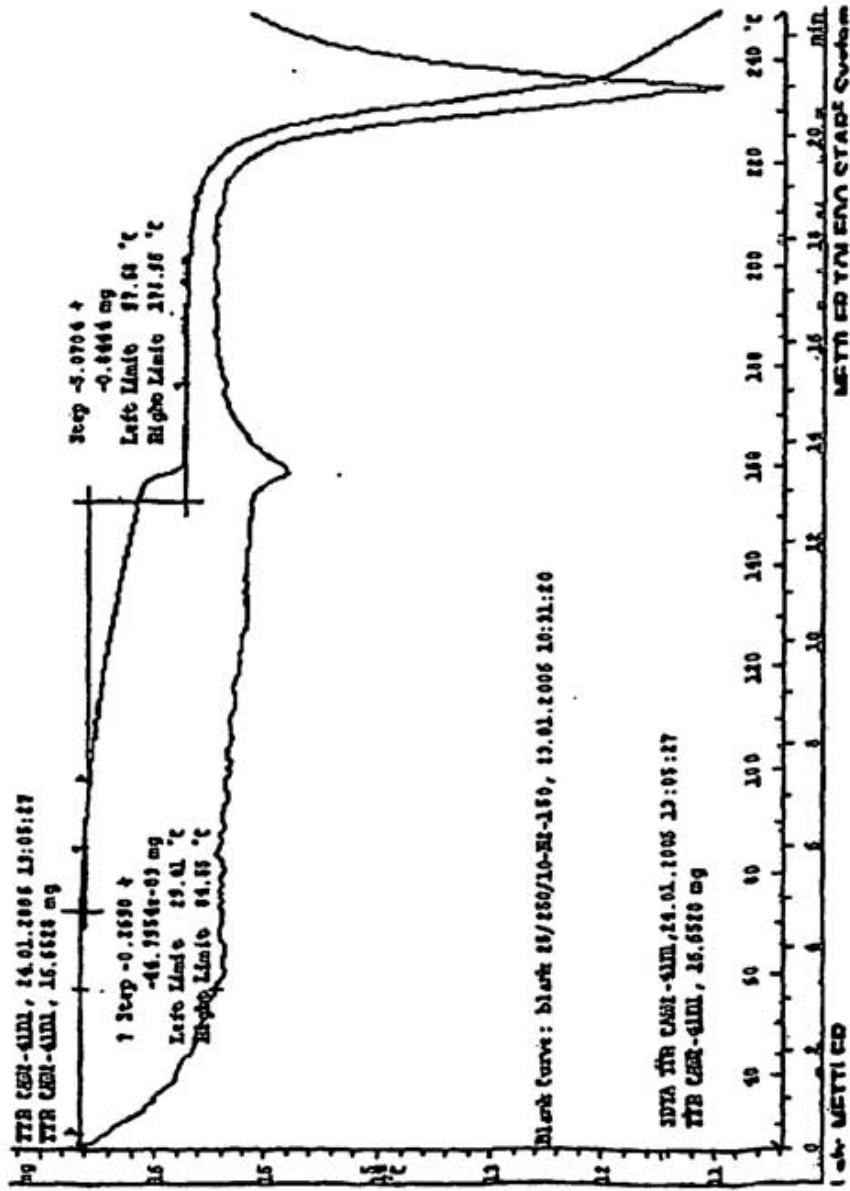


Figura 10: Patrón de XRD de polvo calculado de la forma 9 de bromuro de tiotropio

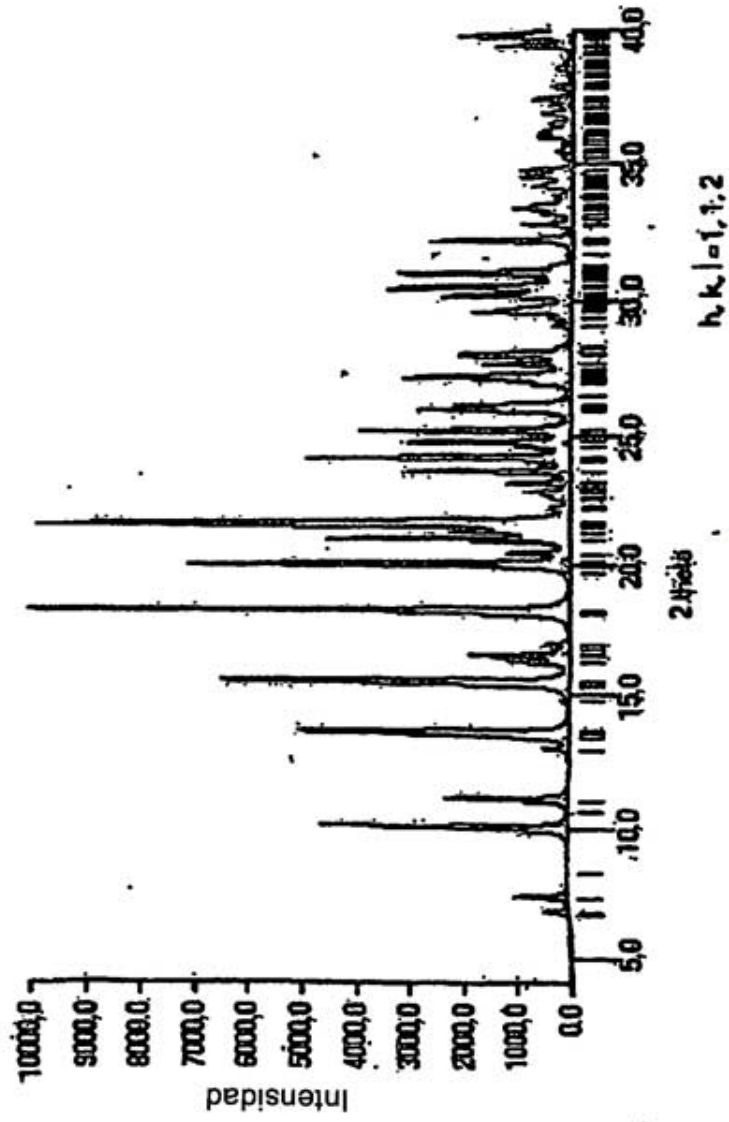


Figura 11: Vista ORTEP de la forma 9 de bromuro de tiotropio.

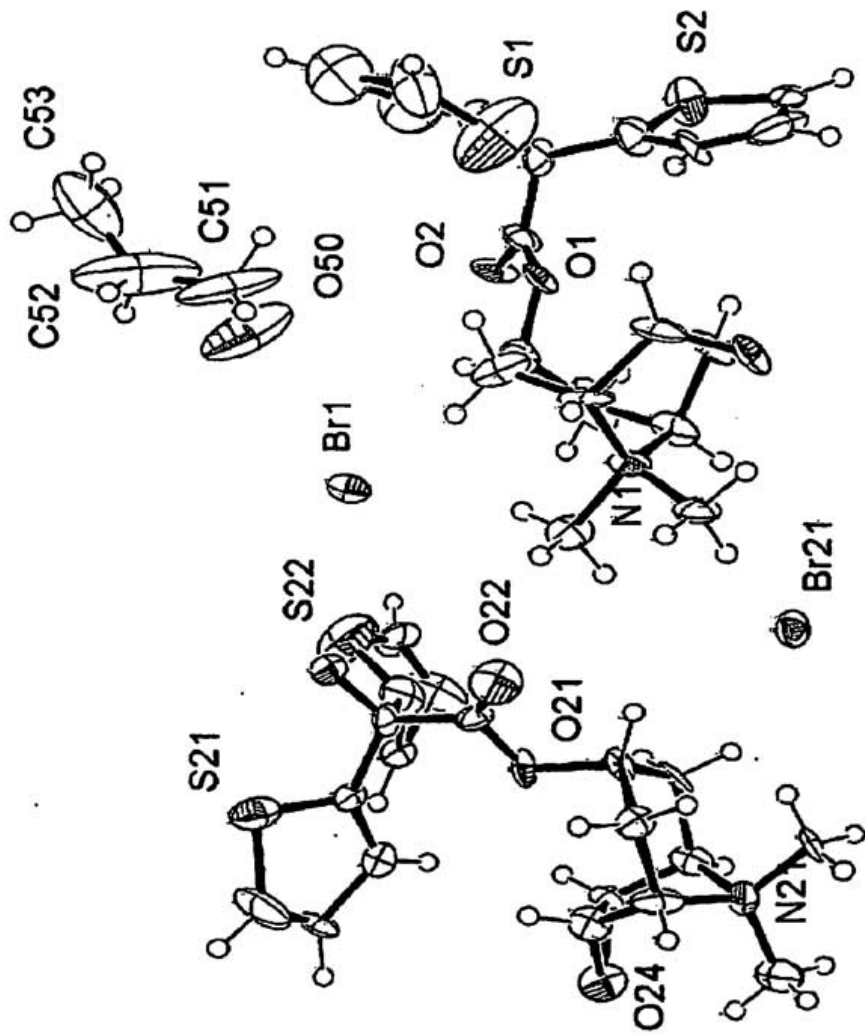


Figura 12: Patrón de XRD de polvo de la forma 11 de bromuro de tiotropio.

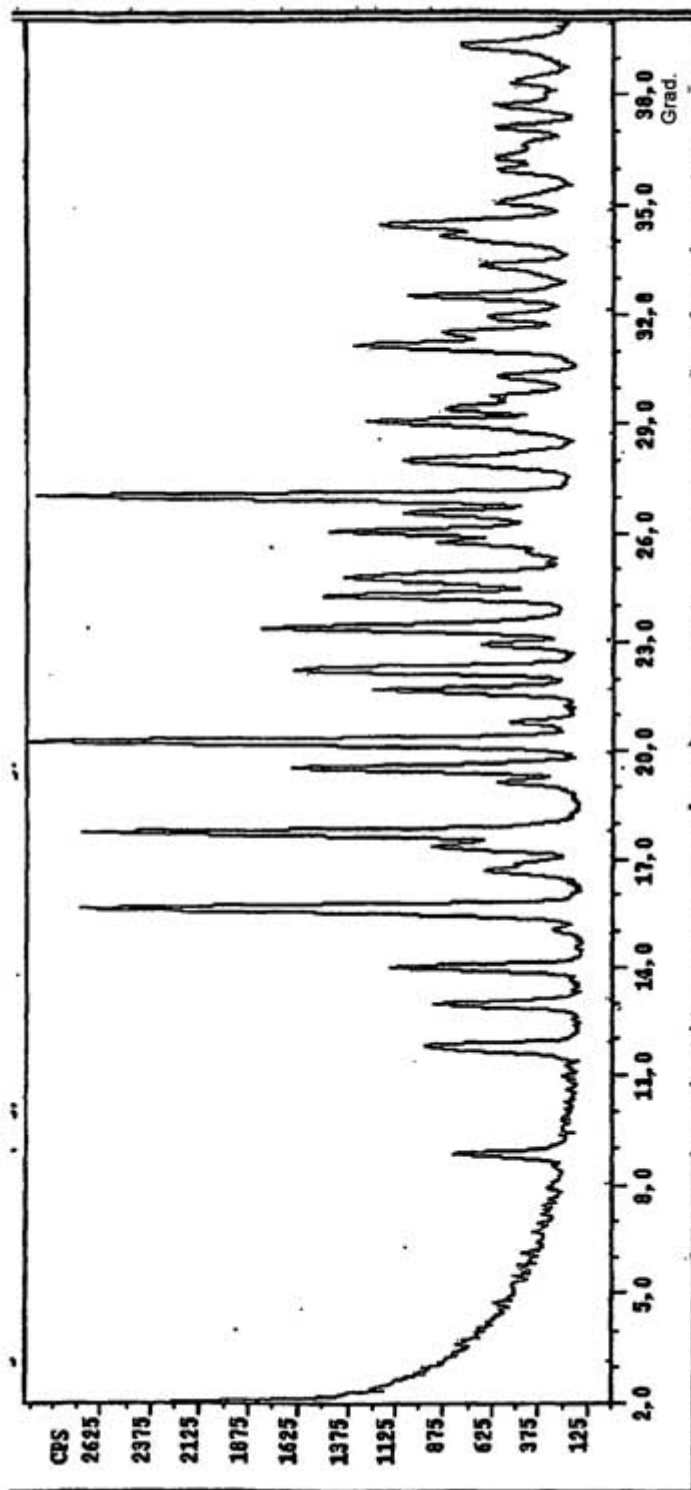


Figura 13: La curva de TGA de la forma 11 de bromuro de tiotropio.

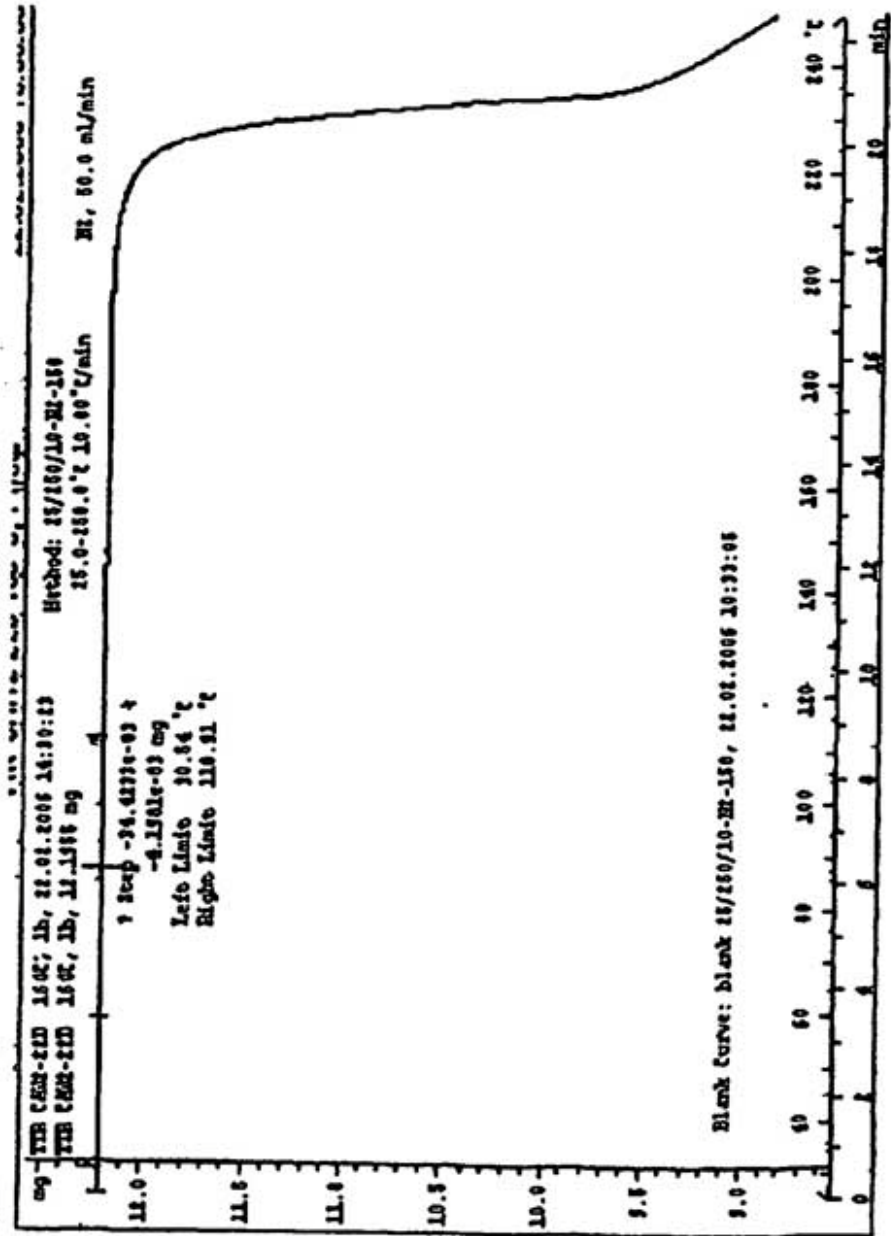
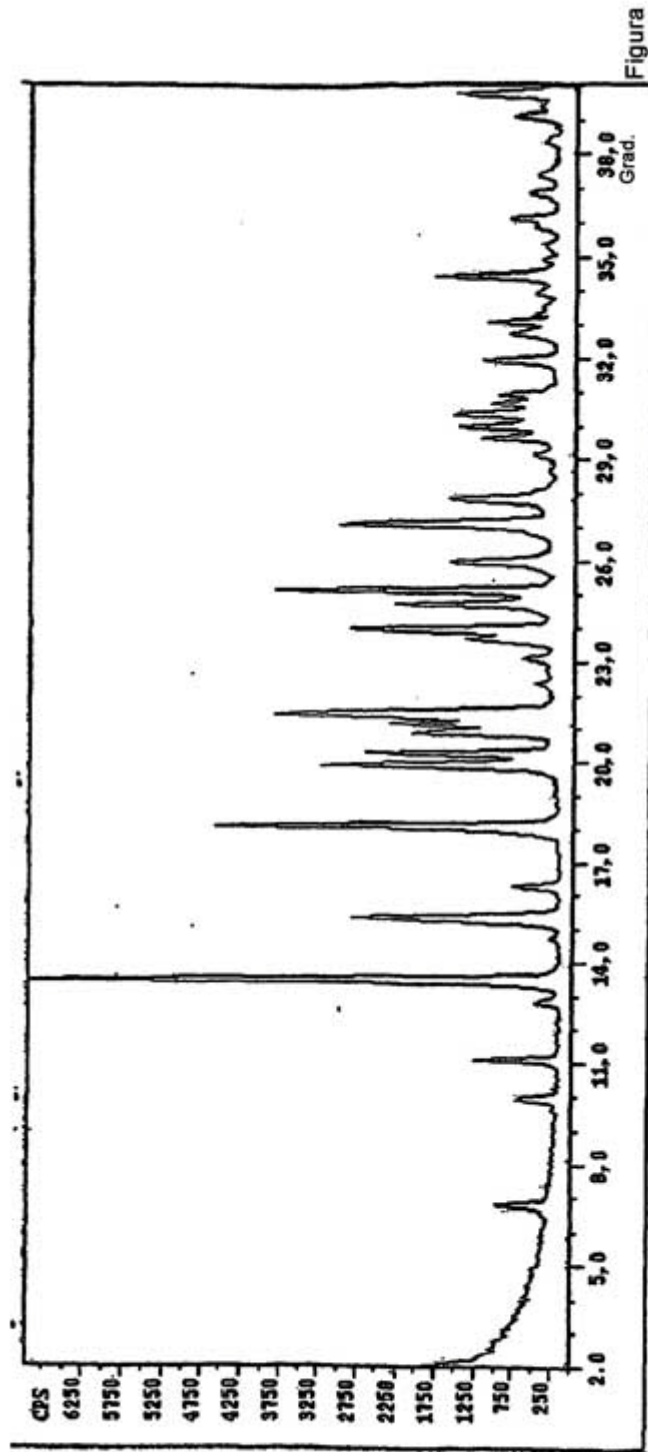


Figura 14: Patrón de XRD de polvo de la forma 12 de bromuro de tiotropio



Figura

Figura 15: Curva de TGA de la forma 12 de bromuro de tiotropio

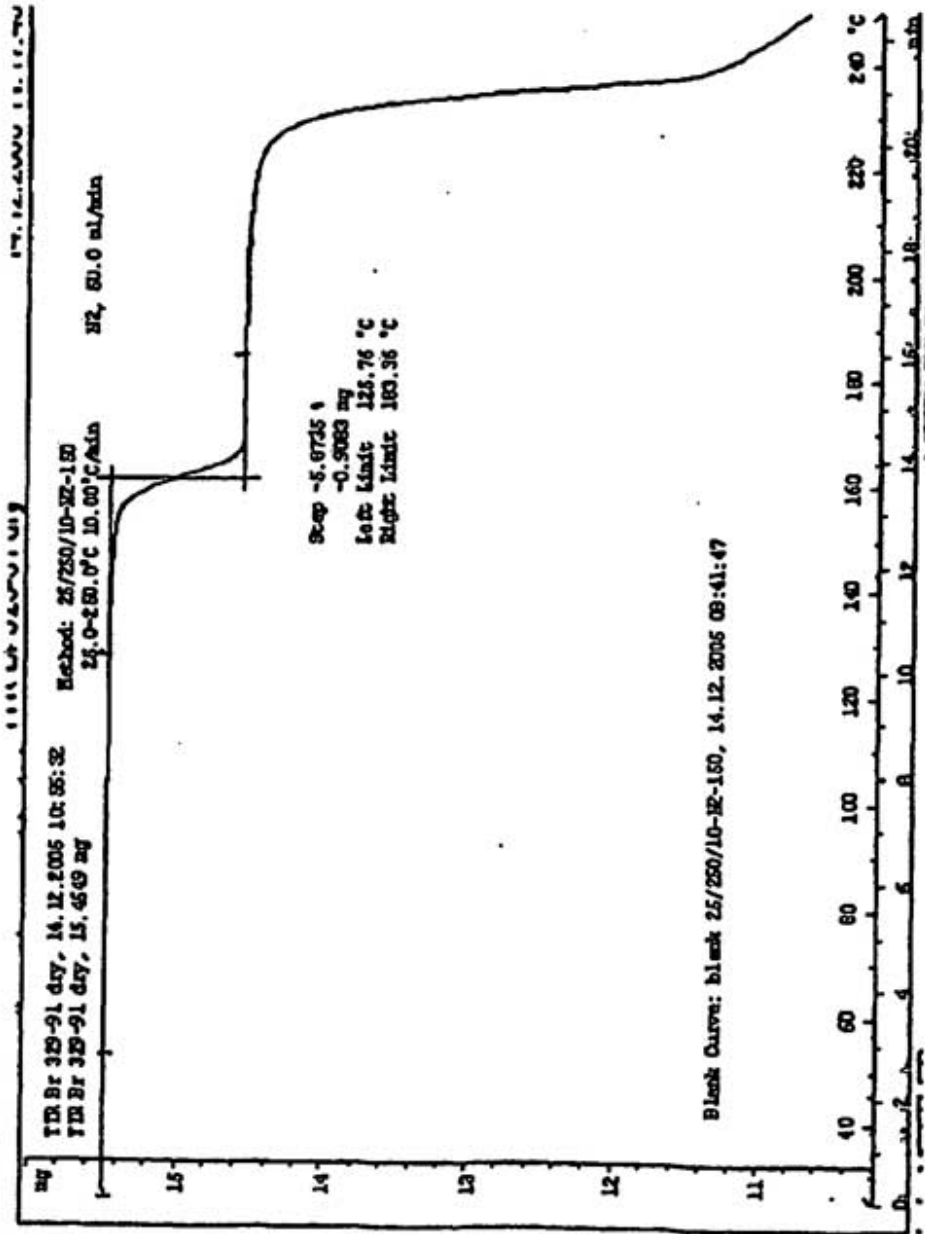


Figura 16: XRD de polvo de bromuro de tiotropio amorfo.

