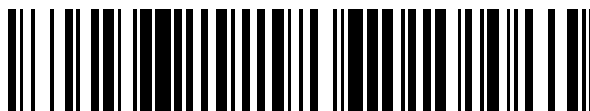


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 729**

51 Int. Cl.:

C07D 451/10 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2004 E 09153379 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2067779**

54 Título: **Salas de tiotropio, procedimiento para su preparación y formulaciones de medicamentos que las contienen**

30 Prioridad:

03.11.2003 EP 03025075

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

13.09.2013

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**BANHOLZER, ROLF;
SIEGER, PETER y
PFRENGLE, WALDEMAR**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 422 729 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).

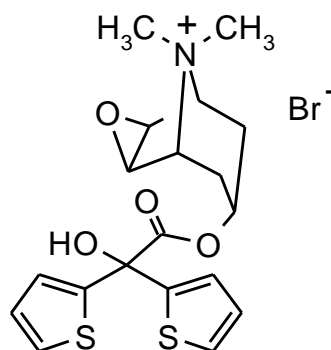
DESCRIPCIÓN

Sales de tiotropio, procedimiento para su preparación y formulaciones de medicamentos que las contienen

5 La invención se refiere a un procedimiento para su preparación de nuevas sales de tiotropio, a estas nuevas sales de tiotropio como tales, a formulaciones de medicamentos que las contienen, así como a su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, en particular para el tratamiento de COPD (chronic obstructive pulmonary disease = enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma.

Antecedentes de la invención

El bromuro de tiotropio se conoce de la solicitud de patente europea EP 418 716 A1 y presenta la siguiente estructura química:



10 El bromuro de tiotropio representa un anticolinérgico altamente eficaz de acción prolongada, que puede ser utilizado para la terapia de enfermedades de las vías respiratorias, en especial de COPD (chronic obstructive pulmonary disease = enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma. Por el término tiotropio se ha de entender el catión de amonio libre.

15 Hasta ahora no se han descrito explícitamente en el estado de la técnica otras sales del tiotropio que el bromuro. Por medio de la metodología descrita en el documento EP 418 716 (compárese el esquema 1) se debería poder acceder asimismo de forma análoga a los halogenuros, así como a los alquil- y aril-sulfonatos del tiotropio. Sin embargo, mediante esta metodología no se pueden obtener otras sales del tiotropio.

20 Es misión de la presente invención poner a disposición un procedimiento de síntesis alternativo para la preparación de nuevas sales de tiotropio, que permita la síntesis de otras sales de tiotropio por medio de una metodología simple, de uso universal y cuidadosa.

Descripción detallada de la invención

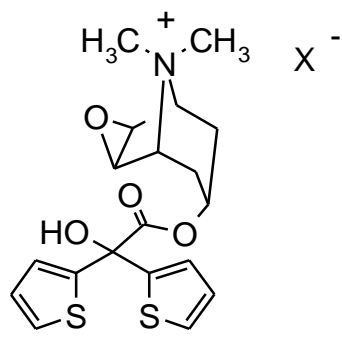
La presente invención se refiere a nuevas sales de tiotropio cristalinas que se eligen del grupo consistente en:

25 - cloruro de tiotropio cristalino, el cual se caracteriza porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 6,15 \text{ \AA}$; $5,58 \text{ \AA}$; $4,45 \text{ \AA}$ y $3,93 \text{ \AA}$ y

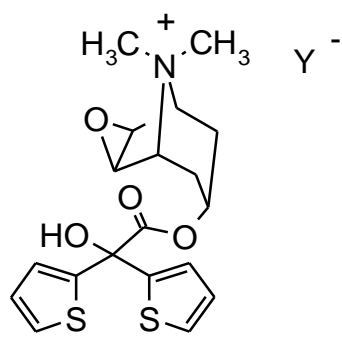
- yoduro de tiotropio cristalino, el cual se caracteriza porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 6,30 \text{ \AA}$; $5,19 \text{ \AA}$; $4,47 \text{ \AA}$; $4,11 \text{ \AA}$ y $3,55 \text{ \AA}$.

Las sales de tiotropio precedentemente mencionadas pueden prepararse por medio del procedimiento conforme a la invención, descrito a continuación.

30 Este procedimiento se refiere a un procedimiento para preparar nuevas sales de tiotropio de la fórmula 1



en la cual X^- significa un anión elegido del grupo de cloruro y yoduro,
caracterizado porque se hace reaccionar una sal de tiotropio de la fórmula **2**



5 en la cual

Y^- significa un anión diferente de X^- seleccionado del grupo constituido por haluro, alquil(C_1 - C_{10})sulfonato, alquil(C_1 - C_{10})sulfato, aril(C_6 - C_{10})sulfonato,

se hace reaccionar en un disolvente adecuado con una fuente de iones Kat-X, en la

que Kat representa un catión, y X puede tener los significados anteriormente citados.

10 En el procedimiento conforme a la invención, como fuente de los aniones X^- se emplean los compuestos Kat-X. En este caso se trata de sales que, junto al anión X^- , contienen un catión (Kat). En principio, todas las sales Kat-X, en las que X puede tener los significados anteriormente citados, son utilizables para la reacción conforme a la invención. Sin embargo, son preferidas las sales Kat-X, en las que Kat representa un catión seleccionado de la serie de los metales alcalinos o alcalino-térreos. Además de esto, conforme al invención preferentemente se pueden emplear también las sales en las que Kat representa amonio (NH_4^+) o también tetraalquilamonio ($N(\text{alquilo-}C_1-C_8)_4^+$), preferentemente $N(\text{alquilo-}C_1-C_4)_4^+$. Particularmente preferidos son en el procedimiento conforme a la invención los compuestos Kat-X, en los que Kat representa cationes formados por litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, amonio o $N(\text{alquilo-}C_1-C_8)_4^+$. En el caso de cationes polivalentes, las sales formadas por ellos (tales como, por ejemplo, MgI_2) son abarcadas conforme al invención por la denominación "Kat-X", la cual, por lo tanto, no se debe considerar limitada a sales constituidas de forma estequiométrica.

De notable significado conforme a la invención son las sales que se forman con sodio, potasio o amonio, preferentemente sodio, tetrabutilamonio o amonio, preferentemente sodio o amonio.

El procedimiento conforme a la invención se lleva a cabo preferentemente en un disolvente polar. De modo particularmente preferido se aplican los disolventes en los cuales tanto el reactivo Kat-X empleado como también el producto secundario que se forma Kat-Y son solubles. Disolventes adecuados de forma correspondiente son reconocibles por el experto en la materia a través de experimentos rutinarios. Disolventes, en los cuales los productos de la fórmula **1** son menos solubles, por ejemplo a la temperatura ambiente (aprox. 20-25°C), que los componentes Kat-X y Kat-Y, son particularmente preferidos conforme al invención, puesto que simplifican particularmente la elaboración de la reacción. Disolventes preferidos son los disolventes práticos tales como alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, isopropanol) y agua, preferentemente agua con pH 2-6, así como disolventes orgánicos polares seleccionados del grupo constituido por alcoholes tales como, por ejemplo, etilenglicol y dietilenglicol, amidas tales como, por ejemplo, dimetilformamida y N-metil-pirrolidona, éteres tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetiléter, y nitrilos tales como, por ejemplo, acetonitrilo. De modo particularmente preferido conforme a la invención se pueden emplear como disolventes agua, metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol, dietilenglicol, dimetilformamida, N-metil-

pirrolidona, tetrahidrofurano, dioxano, dimetiléter o acetonitrilo, siendo particularmente preferido agua, especialmente las soluciones acuosas con un pH de aproximadamente 2-6.

5 Para llevar a cabo el procedimiento conforme a la invención son necesarias al menos cantidades estequiométricas del reactivo Kat-X, referidas al compuesto de partida **2** empleado. No obstante, conforme a la invención el reactivo Kat-X se emplea preferentemente en exceso. Preferentemente se emplean, referido al compuesto **2** empleado, al menos 2 equivalentes, preferentemente al menos 5 equivalentes, de modo particularmente preferido al menos 10 equivalentes y, además, de modo preferido al menos 50 equivalentes de Kat-X. Fundamentalmente, conforme a la invención son preferidas las reacciones en las cuales el exceso de Kat-X es lo mayor posible. En este caso, según se elija el disolvente a emplear, hay que tener en cuenta la solubilidad del reactivo Kat-X. Conforme a la invención, de modo particularmente preferido se emplean soluciones saturadas del reactivo Kat-X.

10 La reacción conforme a la invención tiene lugar preferentemente por la admisión del compuesto de la fórmula **2** en soluciones saturadas con Kat-X y la reacción a una temperatura de al menos 0°C hasta máximo la temperatura de ebullición del disolvente empleado. No obstante, la reacción se lleva a cabo preferentemente a menos de 100°C, de modo particularmente preferido a menos de 80°C y, además, preferentemente a menos de 60°C. De modo particularmente preferido, la reacción conforme a la invención tiene lugar a una temperatura en el intervalo de 10-40°C, preferentemente a aproximadamente 20-30°C. En comparación con la reacción a temperaturas más elevadas, temperaturas en el intervalo de aproximadamente 10-40°C pueden llevar a tiempos de reacción más prolongados. Sin embargo, temperaturas de reacción en el intervalo de aproximadamente 10-40°C son preferidas conforme a la invención en virtud de las cuidadosas condiciones de reacción. Para el tratamiento de la reacción, los compuestos de la fórmula **1** se separan por filtración y, en caso necesario, se recristalizan.

15 Las reacciones conformes a la invención se pueden llevar a cabo igualmente utilizando intercambiadores iónicos conocidos en el estado actual de la técnica. En el caso de dichos intercambiadores iónicos se trata de materiales conocidos en el estado actual de la técnica. Para ello, se pueden utilizar, por ejemplo, materiales del grupo constituido por estireno, estireno-divenilbenceno (estireno-DVB) o también poliacrilo. De modo particularmente preferido se utilizan las resinas que presentan grupos funcionales catiónicos y, por ello, puedan ser cargados por los aniones X^- anteriormente citados. Se pueden citar, por ejemplo, estireno-DVB con grupos funcionales seleccionados de $-NMe_3^+$, $-NMe_2(CH_2CH_2OH)^+$ o también $-NH_3^+$. Estas resinas son conocidas en el estado actual de la técnica y se pueden adquirir comercialmente. Por la actuación de soluciones que contienen Kat-X, estas resinas intercambiadoras de iones se pueden cargar con los correspondientes iones X^- . Conforme a la invención, soluciones de los compuestos de partida de la fórmula **2** en uno de los disolventes antes citados se pueden poner en contacto con las resinas intercambiadoras de iones cargadas con X^- . Después de separar el intercambiador de iones o después de atravesar columnas intercambiadoras de iones cargadas de forma correspondiente, las soluciones obtenidas contienen los compuestos de la fórmula **1**. A partir de ella, estos compuestos se pueden obtener en forma muy pura.

20 Preferido conforme a la invención es el procedimiento conforme a la invención, en el cual como productos de partida se utilizan los compuestos de la fórmula **2**, en los cuales

35 Y^- significa un anión diferente de X^- seleccionado del grupo constituido por fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, alquil-(C₁-C₄)sulfato, o alquil(C₁-C₄)sulfonato, el cual en el radical alquilo puede estar sustituido eventualmente, una o más veces, con flúor, o fenilsulfonato, pudiendo estar el fenilsulfonato eventualmente sustituido en el anillo de fenilo, una o varias veces, con alquilo(C₁-C₄), preferentemente metilo.

Preferido conforme a la invención es, además, el procedimiento anterior en el cual se emplean como productos de partida compuestos de la fórmula **2**, en los cuales

45 Y^- significa un anión diferente de X^- seleccionado del grupo constituido por fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, metilsulfato, etilsulfato, metanosulfonato, etanosulfonato, fluorometanosulfonato, difluorometanosulfonato, trifluorometanosulfonato, fenilsulfonato y toluenosulfonato.

Preferido es el procedimiento anterior, en el cual se emplean como productos de partida compuestos de la fórmula **2**, en los cuales

50 Y^- significa un anión diferente de X^- seleccionado del grupo constituido por cloruro, bromuro, yoduro, metilsulfato, etilsulfato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y toluenosulfonato.

Particularmente preferido es el procedimiento anterior, en el cual como productos de partida se emplean compuestos de la fórmula **2**, en los cuales

55 Y^- significa un anión diferente de X^- seleccionado del grupo constituido por bromuro, metilsulfato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y toluenosulfonato, preferentemente bromuro, metilsulfato o metanosulfonato.

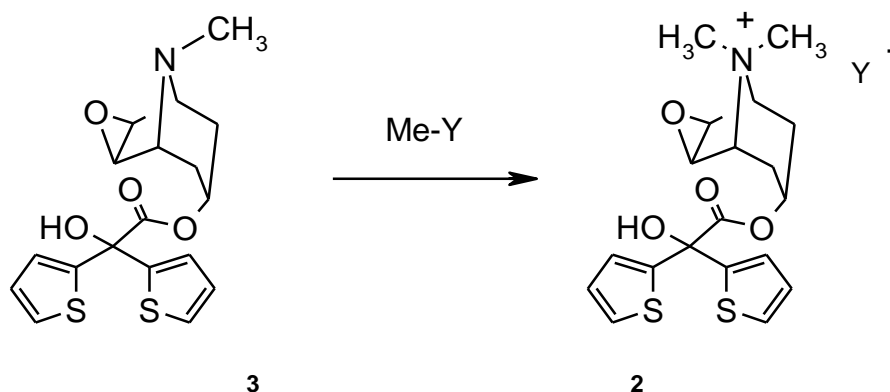
5 Como alquilo(C₁-C₁₀), siempre que no se indique de otro modo, se designan grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono. Se citan como ejemplo: metilo, etilo, propilo o butilo. Para designar los grupos metilo, etilo, propilo o también butilo se utilizan también eventualmente las abreviaturas Me, Et, Prop, o Bu. Si no se describe de otra manera, las definiciones propilo y butilo abarcan todas las formas isómeras imaginables de los respectivos radicales. Así, por ejemplo, propilo abarca n-propilo e iso-propilo, butilo abarca iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo, etc.

Siempre que no se indique de otra manera, los radicales alquilo, también cuando son parte componente de otros radicales (por ejemplo, alquilsulfonato), pueden estar eventualmente sustituidos, por ejemplo, con uno o varios radicales seleccionados del grupo constituido por flúor, cloro, bromo, CF₃, hidróxi o metoxi.

10 En el marco de la presente invención, halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión arilo(C₆-C₁₀) representa un sistema anular aromático con 6 a 10 átomos de carbono. Radicales arilo preferidos son fenilo o naftilo. Estos pueden estar sustituidos eventualmente con, por ejemplo, uno o varios radicales seleccionados del grupo constituido por metilo, flúor, cloro, bromo, hidróxi, CF₃ o metoxi.

15 La preparación de los compuestos de partida de la fórmula 2 se lleva a cabo, por ejemplo, por analogía a la metodología descrita en el documento EP-A-418716. Ésta está representada en el Esquema 1 que figura a continuación.



Esquema 1:

20 Partiendo de éster del ácido escopinditienilglicólico 3 se pueden obtener los compuestos de partida 2 por reacción con el reactivo Me-Y.

En el estado de la técnica, únicamente se describió hasta ahora la síntesis del bromuro de tiotropio (según el Esquema 1). En la medida en que sean nuevos aquellos compuestos de la fórmula 2 en los que Y⁻ tiene un significado distinto al de bromuro y que, al igual que el bromuro de tiotropio puedan emplearse como compuestos de partida en la síntesis de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos de la fórmula 1, la presente invención se refiere, además, a los compuestos de la fórmula 2 como tales, en los que Y⁻, a excepción de bromuro, puede tener todos los significados precedentemente mencionados, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos.

Los siguientes Ejemplos sirven para brindar una mayor explicación de la presente invención, sin limitar, no obstante, el alcance de la invención a las formas de realización ilustrativas que figuran a continuación.

A. I. Materiales de partida

30 A. I.1. Bromuro de tiotropio:

El bromuro de tiotropio se puede obtener, por ejemplo, según el modo de proceder descrito en la solicitud de patente europea EP 418 716.

A. I.2. Metanosulfonato de tiotropio:

35 75,5 g del éster escopínico del ácido di-(2-tienil)glicólico se disuelven, bajo ligero calentamiento, en 750 ml de acetonitrilo. Tras la adición de 22 ml de éster metílico del ácido metanosulfónico se agita a 55°C. Finalizada la reacción, se separan por destilación a presión reducida aproximadamente 350 ml de disolvente. El producto cristaliza y se separa por filtración. La purificación se efectúa por recristalización en metanol/acetona.

Rendimiento: 83,35 g de cristales blancos (74,3%); punto de fusión: 229-231°C (bajo descomposición).

A. I.3. Metilsulfato de tiotropio:

40 Análogamente a la forma de proceder descrita en I.2, 75,5 g de éster escopínico del ácido di-(2-tienil)glicólico en 750

ml de acetonitrilo se hacen reaccionar con 20,9 ml de dimetilsulfonato. El producto bruto cristalizado se separa y para su purificación se recrystaliza en metanol.

Rendimiento: 83,89 g de cristales blancos (77,5%); punto de fusión: 183-184°C (bajo descomposición).

A. II. Ejemplos de síntesis conformes a la invención

5 Ejemplo 1: Cloruro de tiotropio

1,00 g de bromuro de tiotropio se suspende en 100 ml de solución saturada de NaCl (35,8 g de NaCl/100 g de agua E (desalinizada)) y, durante 14 h, se agita a la temperatura ambiente. A continuación, se filtra y el producto así obtenido se suspende nuevamente durante 4 h en 100 ml de solución saturada de NaCl (35,8 g/100 g). El producto se aísla por filtración, se seca y, a continuación, se recoge en 15 ml de metanol a la temperatura de ebullición. Se separa de la materia insoluble por filtración en caliente y el filtrado se enfría hasta la temperatura ambiente, cristalizando el producto.

Rendimiento: 486,2 mg (53,7%); polvo cristalino incoloro; punto de fusión: 234°C (descomposición);

Determinación de aniones vía HPLC: cloruro 7,99% (calculado 8,28%); el bromuro ya no es detectable.

Ejemplo 2: Yoduro de tiotropio

15 5,00 g de bromuro de tiotropio se suspenden en 50 ml de solución saturada de yoduro de amonio (85 g de NH₄I/50 g de agua) y durante 2 días se agitan a la temperatura ambiente. A continuación se filtra, el producto así obtenido se seca y, a continuación, se recoge en 85 ml de metanol a la temperatura de ebullición. Se separa de la materia insoluble por filtración en caliente y el filtrado se enfría hasta la temperatura ambiente, cristalizando el producto.

Rendimiento: 4,41 g (80%); polvo cristalino incoloro; punto de fusión: 205°C;

20 Determinación de aniones vía HPLC: yoduro 24,28% (calculado 24,43%); el bromuro ya no es detectable.

De manera análoga se obtienen los productos **1** obtenidos partiendo de metilsulfato de tiotropio o metanosulfonato de tiotropio.

A. III. Caracterización de los ejemplos de síntesis según la invención

25 Los compuestos que se obtienen según el procedimiento anterior se siguieron caracterizando con ayuda de la difracción de polvo de rayos X. Para registrar los diagramas de polvo de rayos X mencionados en lo que sigue, se procedió de la siguiente manera.

Los diagramas de polvo de rayos X se registraron en el marco de la presente invención por medio de un equipo Bruker D8 Advanced con un detector DSL (= detector sensible al lugar) (radiación CuK_α, λ = 1.5418 Å, 30 kV, 40 mA).

Ejemplo 1: Cloruro de tiotropio

30 El cloruro de tiotropio obtenido según la metodología anterior es altamente cristalino y se obtiene en forma anhidra. Se siguió ensayando con ayuda de la difracción de polvo de rayos X.

El diagrama de polvo de rayos X obtenido para el cloruro de tiotropio anhidro está representado en la Figura 1.

En la Tabla 1 que figura a continuación se enumeran los picos característicos y las intensidades normadas.

Tabla 1:

2θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad [%]
8,83	10,01	6
11,87	7,45	31
13,2	6,7	8
13,82	6,4	8
14,39	6,15	83
15,29	5,79	9
15,87	5,58	100
16,72	5,3	12

2θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad [%]
17,24	5,14	44
17,68	5,01	45
18,22	4,86	4
19,38	4,58	4
19,95	4,45	86
20,85	4,26	20
21,45	4,14	4
22,59	3,93	53
23,47	3,79	16
24,09	3,69	18
24,48	3,63	5
24,84	3,58	10
25,56	3,48	9
26,12	3,41	25
26,53	3,36	4
27,41	3,25	44
27,83	3,2	4
28,76	3,1	7
29,59	3,02	7
29,86	2,99	10
30,49	2,93	4

En la tabla anterior, el valor " 2θ [°]" representa el ángulo de difracción en grados y el valor " d_{hkl} [Å]" representa el espaciado en el plano reticular determinado en Å.

5 El cloruro de tiotropio obtenido según el procedimiento de síntesis de acuerdo con la invención es altamente cristalino y, por ello, es especialmente apropiado para preparar, por ejemplo, formulaciones medicamentosas que deben ser aplicadas por inhalación, tales como polvos para inhalación o, por ejemplo, también formulaciones en aerosol con contenido en gas propelente.

10 De manera correspondiente, la presente invención se dirige, además, a cloruro de tiotropio como tal, en particular a cloruro de tiotropio cristalino, eventualmente en forma de sus hidratos o solvatos. En tal caso, se prefiere particularmente un cloruro de tiotropio cristalino, el cual se caracteriza porque en el diagrama de polvo de rayos X presenta, entre otros, los valores característicos $d = 6,15$ Å; $5,58$ Å; $4,45$ Å y $3,93$ Å.

El cloruro de tiotropio que se puede obtener según el procedimiento anterior puede convertirse directamente en su correspondiente hidrato por acción dirigida de la humedad (es decir vapor de agua, o similares). De manera correspondiente, la presente invención se refiere, además, al cloruro de tiotropio precedentemente mencionado en forma de su hidrato.

15 Ejemplo 2: Yoduro de tiotropio

El yoduro de tiotropio obtenido de acuerdo con la metodología anterior es altamente cristalino y se obtiene en forma anhidra. Se siguió ensayando con ayuda de la difracción de polvo de rayos X.

El diagrama de polvo de rayos X obtenido para el yoduro de tiotropio anhidro está representado en la Figura 2.

En la siguiente Tabla 2 se enumeran los picos característicos y las intensidades normadas.

20

Tabla 2:

2 θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad [%]
11,00	8,04	5
12,32	7,18	23
13,15	6,73	15
14,04	6,30	31
15,03	5,89	13
15,68	5,65	13
16,36	5,41	11
17,07	5,19	30
17,29	5,12	15
17,88	4,96	26
18,18	4,88	8
18,44	4,81	25
19,84	4,47	100
20,09	4,42	26
21,61	4,11	44
22,42	3,96	11
22,69	3,92	11
22,82	3,89	7
23,38	3,8	28
25,04	3,55	38
25,36	3,51	9
26,35	3,38	11
26,50	3,36	13
26,69	3,34	27
26,99	3,30	8
27,31	3,26	4
27,78	3,21	15
28,13	3,17	19
28,33	3,15	14
28,68	3,11	7
28,98	3,08	6
29,20	3,06	7
29,47	3,03	16
29,97	2,98	5
30,31	2,95	6
31,54	2,83	18
32,11	2,78	20

En la tabla anterior, el valor " $2\theta [^\circ]$ " representa el ángulo de difracción en grados y el valor " $d_{hkl} [\text{Å}]$ " representa el espaciado en el plano reticular determinado en Å.

5 El yoduro de tiotropio obtenido de acuerdo con el procedimiento de síntesis según la invención es altamente cristalino y, por ello, es especialmente apropiado para preparar, por ejemplo, formulaciones medicamentosas que deben ser aplicadas por inhalación, tales como polvos para inhalación o, por ejemplo, también formulaciones en aerosol con contenido en gas propelente.

10 De manera correspondiente, la presente invención se dirige, además, a yoduro de tiotropio como tal, en particular a yoduro de tiotropio cristalino, eventualmente en forma de sus hidratos o solvatos. En tal caso, se prefiere particularmente un yoduro de tiotropio cristalino, el cual se caracteriza porque en el diagrama de polvo de rayos X presenta, entre otros, los valores característicos $d = 6,30 \text{ Å}$; $5,19 \text{ Å}$; $4,47 \text{ Å}$; $4,11 \text{ Å}$ y $3,55 \text{ Å}$.

B. Formulaciones medicamentosas

15 La presente invención se refiere a nuevas formulaciones medicamentosas que contienen a las nuevas sales de tiotropio precedentemente mencionadas cloruro de tiotropio o yoduro de tiotropio, Cloruro de tiotropio y yoduro de tiotropio se aplican preferentemente por inhalación. Para ello entran en consideración formulaciones en polvo que se aplican por inhalación, formulaciones en aerosol que contienen gases propelentes o soluciones para inhalación que no contienen gases propelentes.

B.1. Polvos para inhalación

20 La presente invención se refiere, además, a polvos para inhalación que contienen 0,001 a 3% de tiotropio en forma del cloruro de tiotropio o yoduro de tiotropio de acuerdo con la invención, mezclados con un coadyuvante fisiológicamente inocuo. Por tiotropio debe entenderse, en este caso, el catión de amonio.

De acuerdo con la invención se prefieren polvos para inhalación que contienen 0,01 a 2% de tiotropio. Polvos para inhalación especialmente preferidos contienen tiotropio en una cantidad de aproximadamente 0,03 a 1%, preferentemente de 0,05 a 0,6%, con preferencia especial de 0,06 a 0,3%. De acuerdo con la invención, finalmente tienen singular importancia polvos para inhalación que contienen aproximadamente 0,08 a 0,22% de tiotropio.

25 Las porciones de tiotropio antes mencionadas están referidas a la cantidad de cationes de tiotropio contenida. Los polvos para inhalación según la invención contienen tiotropio en forma del cloruro de tiotropio o yoduro de tiotropio de acuerdo con la invención.

30 Los coadyuvantes, que se usan en el sentido de la presente invención, se preparan por medio de molienda y/o tamizado adecuado según procedimientos usuales, conocidos en el estado de la técnica. En el caso de los coadyuvantes que se usan de acuerdo con la invención se trata eventualmente también de mezclas de coadyuvantes, las cuales se obtienen mezclando fracciones de coadyuvantes de diferente tamaño de partícula medio.

35 Como coadyuvantes fisiológicamente inocuos, que se pueden usar para preparar los polvos para inhalación en el marco de las "inhaletas" de acuerdo con la invención, se pueden mencionar, por ejemplo, monosacáridos (por ejemplo, glucosa, fructosa, arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa), oligosacáridos y polisacáridos (por ejemplo, dextranos, dextrinas, maltodextrina, almidón, celulosa), polialcoholes (por ejemplo, sorbita, manita, xilita), ciclodextrinas (por ejemplo, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina), aminoácidos (por ejemplo, hidrocloreuro de arginina) o también las sales (por ejemplo, cloruro de sodio, carbonato de calcio), o mezclas de los mismos. Preferentemente se usan los monosacáridos o disacáridos, prefiriéndose usar lactosa o glucosa, en especial, pero no exclusivamente en forma de sus hidratos. De acuerdo con la invención pasa a emplearse de manera especialmente preferida como coadyuvante lactosa, lo más preferentemente lactosa monohidrato.

45 Los coadyuvantes presentan, en el marco de los polvos para inhalación de acuerdo con la invención, un tamaño de partícula medio máximo de hasta $250 \mu\text{m}$, preferentemente entre 10 y $150 \mu\text{m}$, con preferencia especial entre 15 y $80 \mu\text{m}$. Puede ser conveniente, eventualmente, añadir a los coadyuvantes precedentemente mencionados fracciones de coadyuvantes más finas con un tamaño de partícula medio de 1 a $9 \mu\text{m}$. Los coadyuvantes más finos mencionados en último lugar se eligen asimismo del grupo precedentemente mencionado de coadyuvantes empleables. La determinación del tamaño de partícula medio puede realizarse según procedimientos conocidos en el estado de la técnica (véase, por ejemplo, el documento WO 02/30389, secciones A y C). Los coadyuvantes más finos mencionados en último término se seleccionan también del grupo de coadyuvantes antes mencionados que se pueden usar. Finalmente, para la preparación de los polvos para inhalación de acuerdo con la invención se añade a la mezcla de coadyuvantes cloruro de tiotropio o yoduro de tiotropio micronizado, que está caracterizado preferentemente por un tamaño de partícula medio de $0,5$ a $10 \mu\text{m}$, con preferencia especial de 1 a $5 \mu\text{m}$. La determinación del tamaño de partícula medio puede realizarse de acuerdo con procedimientos conocidos en el estado de la técnica (véase, por ejemplo, el documento WO 02/30389, sección B). Procedimientos para moler y micronizar principios activos son conocidos en el estado de la técnica.

Si como coadyuvante no se usa una mezcla de coadyuvantes preparada específicamente, se usan con especial preferencia aquellos coadyuvantes que tienen un tamaño de partícula medio de 10 – 50 μm y una porción de partículas finas de 10%.

5 En este caso, por tamaño de partículas medio se entiende, en el sentido aquí aplicado, el valor de 50% de la distribución de volumen medido con un difractorómetro láser según el método de dispersión en seco. La determinación del tamaño medio de partículas puede tener lugar según el estado de la técnica (véase, por ejemplo, el documento WO 02/30389, secciones A y C). Análogamente, por partículas finas de 10% se entiende aquí el valor de 10% de la distribución de volumen medida con un difractorómetro láser. En otras palabras, en el sentido de la presente invención el valor de la porción de partículas finas de 10% representa el tamaño de partículas, por debajo del cual se encuentra el 10% de la cantidad de partículas (referido a la distribución de volumen).

En el caso de los datos porcentuales mencionados en el marco de la presente invención se trata siempre de porcentajes en peso, en tanto no se indique específicamente lo contrario.

15 En polvos para inhalación especialmente preferidos, el coadyuvante está caracterizado por un tamaño de partícula medio de 12 a 35 μm , con preferencia especial de 13 a 30 μm . Se prefieren, además, especialmente aquellos polvos para inhalación en los cuales la parte de partículas finas de 10% es de aproximadamente 1 a 4 μm , con preferencia de aproximadamente 1,5 a 3 μm .

Los polvos para inhalación de acuerdo con la invención están caracterizados de acuerdo con el objeto de la presente invención por una gran homogeneidad en el sentido de la exactitud de la dosificación individual. Ésta se encuentra en un intervalo de < 8%, con preferencia < 6%, con especial preferencia < 4%.

20 Después de pesar los materiales de partida, tiene lugar la preparación de los polvos para inhalación a partir del coadyuvante y el principio activo, utilizando procedimientos conocidos en el estado de la técnica. Se hace referencia aquí, por ejemplo, a la divulgación del documento WO 02/30390. Los polvos para inhalación de acuerdo con la invención se pueden obtener, por ejemplo, según el modo de proceder descrito a continuación. En los procedimientos de preparación descritos a continuación se usan los componentes mencionados en las proporciones en peso, tal como se describieron en las composiciones descritas anteriormente de los polvos para inhalación.

25 Primero se incorporan el coadyuvante y el principio activo en un recipiente de mezclado adecuado. El principio activo usado presenta un tamaño de partículas medio de 0,5 a 10 μm , preferentemente de 1 a 6 μm , con preferencia especial de 2 a 5 μm . La adición del principio activo y del coadyuvante se realiza preferentemente a través de un tamiz o un granulador de tamiz con un tamaño de malla de 0,1 a 2 mm, con preferencia especial de 0,3 a 1 mm, con máxima preferencia de 0,3 a 0,6 mm. Preferentemente se dispone en el recipiente de mezclado el coadyuvante y luego se incorpora el principio activo. Con preferencia, la adición de ambos componentes en este procedimiento de mezclado se realiza en porciones. Se prefiere especialmente el tamizado de ambos componentes de forma alternada, por capas. El procedimiento de mezclado del coadyuvante con el principio activo puede realizarse ya durante la adición de ambos componentes. No obstante, con preferencia, el mezclado se realiza sólo después del tamizado por capas de ambos componentes.

La presente invención se refiere, además, al uso de los polvos para inhalación de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, especialmente para el tratamiento de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y/o asma.

40 Los polvos para inhalación de acuerdo con la invención pueden ser aplicados, por ejemplo, por medio de inhaladores, los cuales dosifican una sola dosis de una reserva por medio de una cámara dosificadora (por ejemplo, según el documento US 4570630A) o a través de otros dispositivos (por ejemplo, según el documento DE 36 25 685 A). Preferentemente, los polvos para inhalación de acuerdo con la invención se llenan en cápsulas (las así llamadas "inhalatas"), que se usan en inhaladores tal como se describen, por ejemplo, en el documento WO 94/28958.

45 Las cápsulas que contienen el polvo para inhalación según la invención se aplican, con preferencia especial, con un inhalador como el que se representa en la Figura 3.

50 Este inhalador está caracterizado por una carcasa 1, que contiene dos ventanas 2, una cubierta 3, en la cual se encuentran aberturas para el ingreso de aire y que está provista de un tamiz 5 fijado a través de una carcasa de tamiz 4, una cámara de inhalación 6 unida a la cubierta 3, en la que está previsto un pulsador 9 que se mueve hacia un resorte 8 provisto de dos agujas biseladas 7, una boquilla 12 unida a través de un eje 10 de forma rebatible con la carcasa 1, la cubierta 3 y una tapa 11, así como también agujeros que dejan pasar el aire 13 para ajustar la resistencia a la corriente.

55 La presente invención se refiere, además, al uso de los polvos de inhalación de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, en particular para el tratamiento de EPOC y/o asma, caracterizado porque pasa a emplearse el inhalador representado en la figura 3, precedentemente descrito.

5 Para usar los polvos para inhalación de acuerdo con la invención por medio de cápsulas que contienen el polvo se utilizan preferentemente aquellas cápsulas cuyo material se selecciona del grupo de materiales sintéticos, con preferencia especial seleccionado del grupo compuesto por polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno y poli(tereftalato de etileno). Se prefieren especialmente como materiales sintéticos polietileno, policarbonato o poli(tereftalato de etileno). Si se usa polietileno como uno de los materiales para cápsulas preferidos especialmente de acuerdo con la invención, se usa preferentemente polietileno con una densidad entre 900 y 1000 kg/m³, preferentemente de 940 - 980 kg/m³, con preferencia especial de aproximadamente 960 - 970 kg/m³ (polietileno de alta densidad).

10 Los materiales sintéticos en el sentido de la invención pueden ser procesados de diversas maneras por medio del procedimiento de preparación conocido en el estado de la técnica. En el sentido de la invención, se prefiere el procesamiento de los materiales plásticos con la técnica de la colada por inyección. Se prefiere especialmente la técnica de colada por inyección prescindiendo del uso de desmoldantes. Este procedimiento de preparación está bien definido y se caracteriza por que puede ser especialmente bien reproducido.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a las cápsulas precedentemente mencionadas que contienen los polvos para inhalación de acuerdo con la invención precedentemente mencionados. Estas cápsulas pueden contener aproximadamente 1 a 20 mg, con preferencia aproximadamente 3 a 15 mg, con preferencia especial aproximadamente 4 a 12 mg de polvos para inhalación. Formulaciones preferidas de acuerdo con la invención contienen 4 a 6 mg de polvo para inhalación. Igualmente relevantes de acuerdo con la invención son las cápsulas de inhalación que contienen las formulaciones de acuerdo con la invención en una cantidad de 8 a 12 mg.

20 Además, la presente invención se refiere a un kit de inhalación que se compone de una o varias de las cápsulas precedentemente descritas y caracterizadas por un contenido en polvos para inhalación de acuerdo con la invención en unión con el inhalador conforme a la figura 3.

25 La presente invención se refiere, además, al uso de las cápsulas precedentemente descritas y caracterizadas por un contenido en polvos para inhalación de acuerdo con la invención, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, especialmente para el tratamiento de EPOC y/o asma.

La preparación de cápsulas rellenas, que contienen los polvos para inhalación de acuerdo con la invención, se realiza según procedimientos conocidos en el estado de la técnica mediante el llenado de las cápsulas vacías con los polvos para inhalación de acuerdo con la invención.

B.1.1. Ejemplos de polvos para inhalación de acuerdo con la invención

30 Los siguientes ejemplos sirven para una mayor explicación de la presente invención, sin limitar, no obstante el alcance de la invención a las siguientes formas de realización a modo de ejemplo.

B.1.1.1. Materiales de partida

Principio activo

35 Para preparar los polvos para inhalación según la invención se usa el cloruro de tiotropio o yoduro de tiotropio conforme a la invención. La micronización de estos principios activos se realiza por analogía a los procedimientos conocidos en el estado de la técnica (véase, por ejemplo, el documento WO 03/078429 A1).

Coadyuvante:

40 En los siguientes ejemplos se usa lactosa monohidrato como coadyuvante. Éste puede adquirirse, por ejemplo, de la empresa Borculo Domo Ingredients, Borculo/NL bajo el nombre de producto *Lactochem Extra Fine Powder*. Las especificaciones según la invención para el tamaño de partícula son satisfechas por la calidad de esta lactosa.

B.1.1.2. Preparación de las formulaciones en polvo:

I) Equipo

Para preparar los polvos para inhalación pueden emplearse, por ejemplo, las siguientes máquinas y aparatos:

45 Recipiente para mezcla o mezcladora de polvos: Turbulamischer 2 L, tipo 2C; fabricante Willy A. Bachofen AG, CH-4500 Basilea.

Tamiz manual: anchura de malla 0,135 mm

El llenado de las cápsulas de inhalación vacías puede realizarse manual o mecánicamente por medio de polvos para inhalación con contenido en tiotropio. Se pueden emplear los siguientes aparatos.

Máquina encapsuladora:

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

Ejemplo de formulación 1:

Mezcla de polvos:

5 Para preparar la mezcla de polvos se emplean 299,39 g de coadyuvante y 0,61 g de cloruro de tiotropio (o yoduro de tiotropio) micronizado. En los 300 g de polvos para inhalación obtenidos de ella, la proporción en principio activo referido al tiotropio es de 0,19% en el caso del cloruro de tiotropio y de 0,15% en el caso del yoduro de tiotropio.

A través de un tamiz manual con una anchura de malla de 0,315 mm se disponen en un recipiente para mezcla apropiado aproximadamente 40–45 g de coadyuvante. A continuación se tamizan de forma alternada, por capas, cloruro de tiotropio (o yoduro de tiotropio) en porciones de aproximadamente 90–110 mg y coadyuvante en porciones de aproximadamente 40–45 g. La adición del coadyuvante y del principio activo se realiza en 7 ó 6 capas.

10 Los componentes tamizados se mezclan luego (mezcladura: 900 revoluciones). La mezcla final se añade otras dos veces a través de un tamiz manual y, a continuación, se mezcla (mezcladura: 900 revoluciones).

Según el modo de proceder descrito en el Ejemplo 1, pueden obtenerse polvos para inhalación de este tipo, los cuales conducen, después de llenar las correspondientes cápsulas de material sintético, por ejemplo a las siguientes cápsulas de inhalación:

15 Ejemplo de formulación 2:

Cloruro de tiotropio:	0,0113 mg
Lactosa monohidrato:	5,4887 mg
Cápsulas de polietileno:	100,0 mg
Total:	105,5 mg

20 Ejemplo de formulación 3:

Cloruro de tiotropio:	0,0113 mg
Lactosa monohidrato ^{*)} :	5,4887 mg
Cápsulas de polietileno:	100,0 mg
Total:	105,5 mg

25 ^{*)} La lactosa contiene 5% de porción fina añadida específicamente de lactosa monohidrato micronizada con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 4 µm.

Ejemplo de formulación 4:

Yoduro de tiotropio:	0,0113 mg
Lactosa monohidrato:	5,4887 mg
30 Cápsulas de polietileno:	100,0 mg
Total:	105,5 mg

Ejemplo de formulación 5:

Yoduro de tiotropio:	0,0113 mg
Lactosa monohidrato:	5,4775 mg
35 Cápsulas de polietileno:	100,0 mg
Total:	105,5 mg

Ejemplo de formulación 6:

Cloruro de tiotropio:	0,0056 mg
Lactosa monohidrato:	5,4944 mg
40 Cápsulas de polietileno:	100,0 mg
Total:	105,5 mg

Ejemplo de formulación 7:

	Cloruro de tiotropio:	0,0056 mg
	Lactosa monohidrato*):	5,4944 mg
	Cápsulas de polietileno:	100,0 mg
5	Total:	105,5 mg

*) La lactosa contiene 5% de porción fina añadida específicamente de lactosa monohidrato micronizada con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 4 µm.

Ejemplo de formulación 8:

	Yoduro de tiotropio:	0,0113 mg
10	Lactosa monohidrato*):	9,9887 mg
	Cápsulas de polietileno:	100,0 mg
	Total:	110,0 mg

*) La lactosa contiene 5% de porción fina añadida específicamente de lactosa monohidrato micronizada con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 4 µm.

15 Ejemplo de formulación 9:

	Yoduro de tiotropio:	0,0225 mg
	Lactosa monohidrato*):	9,9775 mg
	Cápsulas de polietileno:	100,0 mg
	Total:	110,0 mg

20 *) La lactosa contiene 5% de porción fina añadida específicamente de lactosa monohidrato micronizada con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 4 µm.

B.2. Aerosoles para inhalación que contienen gas propelente

25 Las nuevas sales de tiotropio, cloruro de tiotropio o yoduro de tiotropio, pueden ser aplicadas eventualmente también en forma de aerosoles para inhalación que contienen gas propelente. Para ello, se pueden usar formulaciones en solución para aerosol o formulaciones en suspensión para aerosol.

B.2.1. Formulaciones en solución para aerosol

La denominación formulación en solución para aerosol se refiere en este caso a formulaciones farmacéuticas, en las cuales el cloruro o yoduro de tiotropio, así como los coadyuvantes que se usan eventualmente, están disueltos por completo.

30 La presente invención pone a disposición formulaciones para aerosol que contienen cloruro o yoduro de tiotropio, las cuales, además de una de las sales de tiotropio precedentemente mencionadas, contienen un agente propelente HFA, un codisolvente y un ácido inorgánico u orgánico, y que están caracterizadas, además, porque la concentración del ácido está medida de modo que, en solución acuosa, corresponde a un pH que varía en el intervalo de 2,5 - 4,5.

35 Las formulaciones en solución para aerosol precedentemente mencionadas están caracterizadas por una estabilidad particularmente alta.

Formulaciones en solución para aerosol preferidas están caracterizadas porque la concentración del ácido está medida de modo que, en solución acuosa, corresponde a un pH que varía en el intervalo de 3,0 - 4,3, con preferencia especial de 3,5 - 4,0.

40 Las formulaciones en solución para aerosol conformes a la invención también pueden contener eventualmente una pequeña cantidad de agua (preferentemente hasta 5%, más preferentemente hasta 3%, más preferentemente aún hasta 2 %).

45 Las formulaciones en solución para aerosol de acuerdo con la invención contienen preferentemente una cantidad tal de cloruro de tiotropio o yoduro de tiotropio, que la porción de catión de tiotropio contenido se encuentra entre 0,00008 y 0,4%, preferentemente entre 0,0004 y 0,16%, con preferencia especial entre 0,0008 y 0,08%.

Como agentes propelentes HFA en el marco de las formulaciones en solución para aerosol son adecuados aquellos que forman una formulación de propelente homogénea con los codisolventes utilizados, en la cual se puede disolver una cantidad terapéuticamente activa del cloruro o yoduro de tiotropio. De acuerdo con la invención, se prefiere usar, como propelente HFA, propelentes seleccionados del grupo compuesto por 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134(a)), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA-227), HFA-32 (difluorometano), HFA-143(a) (1,1,1-trifluoroetano), HFA-134 (1,1,2,2-tetrafluoroetano) y HFA-152a (1,1-difluoroetano). Se prefieren especialmente de acuerdo con la invención HFA-134(a) y HFA-227, siendo el HFA-134(a) especialmente relevante de acuerdo con la invención. Junto a los propelentes HFA precedentemente mencionados, se pueden usar también gases propelentes no halogenados solos o mezclados con uno o más de los propelentes HFA precedentemente mencionados. Ejemplos de tales propelentes no halogenados son hidrocarburos saturados tales como, por ejemplo, n-propano, n-butano o isobutanos, o también éteres como, por ejemplo, éter dietílico.

Como ácidos se pueden usar de acuerdo con la invención ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ácidos inorgánicos se seleccionan en el marco de la presente invención del grupo compuesto por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, prefiriéndose de acuerdo con la invención el uso de ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, especialmente de ácido clorhídrico. Los ácidos orgánicos se seleccionan en el marco de la presente invención, por ejemplo, del grupo compuesto por ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido benzoico o ácido tartárico, prefiriéndose de acuerdo con la invención ácido ascórbico y ácido cítrico.

Las formulaciones en solución para aerosol de acuerdo con la invención pueden obtenerse de forma análoga a los procedimientos conocidos en el estado de la técnica.

Eventualmente pueden estar contenidos en las formulaciones en solución para aerosol de acuerdo con la invención coadyuvantes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, pueden usarse agentes tensioactivos y lubricantes solubles. Como ejemplo de tales agentes tensioactivos y lubricantes solubles se pueden mencionar trioleato de sorbitano, lecitina o también miristato de isopropilo. Como coadyuvantes pueden incluirse, además, antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico o tocoferol), agentes enmascaradores del sabor (por ejemplo, mentol, edulcorantes y aromatizantes artificiales o naturales).

Ejemplos de codisolventes que se pueden usar de acuerdo con la invención son alcoholes (por ejemplo, etanol, isopropanol y alcohol bencílico), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicoles, polipropilenglicol, glicoléter, copolímeros de bloques de oxietileno y oxipropileno) o también otras sustancias tales como, por ejemplo, glicerol, alcoholes de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno y glicofuroles (tales como, por ejemplo, Glykofurool 75). Un codisolvente preferido de acuerdo con la invención es etanol.

La cantidad de codisolvente que se puede usar en las formulaciones de acuerdo con la invención se encuentra preferentemente en el intervalo de 5 - 50%, preferentemente de 10 - 40%, con preferencia especial de 15 - 30%, referido a la formulación total.

En tanto no se indique lo contrario, los datos porcentuales en el marco de la presente invención deben entenderse como porcentajes en peso.

Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden contener, como ya se mencionó precedentemente, pequeñas cantidades de agua. Un aspecto preferido de la presente invención se refiere a formulaciones en las cuales la parte de agua es de hasta 5%, con preferencia especial de hasta 3%, con mayor preferencia de hasta 2 %.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a formulaciones en solución para aerosol, que no contienen agua. En estas formulaciones, la cantidad de codisolvente se encuentra preferentemente en el intervalo de 20 - 50%, preferentemente en el intervalo de 30 - 40%.

Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden ser aplicadas por medio de inhaladores conocidos en el estado de la técnica (pMDIs = "pressurized metered dose inhalers").

La presente invención se refiere, además, al uso de las formulaciones para aerosol, precedentemente mencionadas, caracterizadas por un contenido en cloruro o yoduro de tiotropio conforme a la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, en particular para el tratamiento de COPD y/o asma.

Los siguientes Ejemplos sirven para explicar con mayor detalle la presente invención, son limitar, no obstante, la invención a las siguientes formas de realización a modo de ejemplo.

B.2.1.1 Ejemplos de formulaciones en solución para aerosol

Ejemplo de formulación 10:

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,01
Etanol (absoluto)	30,0
Agua	1,0
Ácido ascórbico	0,005
HFA-134a	68,985

Ejemplo de formulación 11:

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,01
Etanol (absoluto)	40,0
Ácido cítrico	0,004
HFA-227	59,986

Ejemplo de formulación 12:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,02
Etanol (absoluto)	25,0
Agua	1,0
Ácido cítrico	0,003
HFA-134a	73,977

Ejemplo de formulación 13:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,02
Etanol (absoluto)	20,0
HCl (acuoso) 0,01 mol/l	2,0
HFA-134a	77,98

5 Ejemplo de formulación 14:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,01
Etanol (absoluto)	15,0
Agua	2,0
Ácido cítrico	0,004
HFA-227a	82,986

Ejemplo de formulación 15:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,01
Etanol (absoluto)	30,0
Agua	1,0
Ácido ascórbico	0,005
HFA-134a	68,985

Ejemplo de formulación 16:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,01
Etanol (absoluto)	40,0
Ácido cítrico	0,004
HFA-227	59,986

Ejemplo de formulación 17:

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,02
Etanol (absoluto)	25,0
Agua	1,0
Ácido cítrico	0,003
HFA-134a	73,977

Ejemplo de formulación 18:

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,02
Etanol (absoluto)	20,0
HCl (acuoso) 0,01 mol/l	2,0
HFA-134a	77,98

5 Ejemplo de formulación 19:

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,01
Etanol (absoluto)	15,0
Agua	2,0
Ácido cítrico	0,004
HFA-227a	82,986

B.2.2. Formulaciones en suspensión para aerosol

La presente invención se refiere, además, a suspensiones de las nuevas sales de tiotropio cloruro de tiotropio y yoduro de tiotropio conformes a la invención en los gases propelentes HFA 227 y/o HFA 134a, eventualmente en mezcla con uno o varios otros gases propelentes, preferentemente seleccionados del grupo compuesto por propano, butano, pentano, éter dimetílico, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , isobutano, isopentano y neopentano.

Se prefieren según la invención aquellas suspensiones que contienen como gas propelente únicamente HFA 227, una mezcla de HFA 227 y HFA 134a o sólo HFA 134a.

5 Si en las formulaciones en suspensión de acuerdo con la invención se emplea una mezcla de los gases propelentes HFA 227 y HFA 134a, las relaciones en peso, en las cuales pueden emplearse estos dos componentes de gas propelente, se pueden variar libremente.

10 Si en las formulaciones en suspensión de acuerdo con la invención se emplean, además de los gases propelentes HFA 227 y/o HFA 134a, uno o varios otros gases propelentes, seleccionados del grupo compuesto por propano, butano, pentano, éter dimetílico, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , isobutano, isopentano y neopentano, la parte de este otro componente de gas propelente preferentemente es inferior a 50%, con preferencia es inferior a 40%, con preferencia especial es inferior a 30%.

Las suspensiones según la invención contienen preferentemente una cantidad tal de cloruro o yoduro de tiotropio, que la parte de catión de tiotropio oscila entre 0,001 y 0,8%, preferentemente según la invención entre 0,08 y 0,5%, con preferencia especial entre 0,2 y 0,4%.

15 En el caso de los datos porcentuales mencionados en el marco de la presente invención se trata siempre de porcentaje en peso, siempre que no se indique lo contrario.

Eventualmente se usa en el marco de la presente invención, en lugar del término suspensión, también el término formulación en suspensión. Ambos términos deben considerarse equivalentes en el marco de la presente invención.

20 Los aerosoles para inhalación o las formulaciones en suspensión con contenido en gas propelente según la invención también pueden contener otros componentes, tales como agentes tensioactivos (surfactantes), coadyuvantes, antioxidantes o saborizantes.

25 Los agentes tensioactivos (surfactantes) eventualmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención se seleccionan preferentemente del grupo compuesto por polisorbato 20, polisorbato 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol, polietilenglicol, Brij, oleato de etilo, trioleato de glicerilo, mono-laurato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoesterato de glicerilo, monorricinoleato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cloruro de cetilpiridinio, polímeros de bloques, aceite natural, etanol e isopropanol. De los coadyuvantes de suspensión precedentemente mencionados se emplean preferentemente polisorbato 20, polisorbato 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08 o miristato de isopropilo. Se emplean con especial preferencia Myvacet 9-45 o miristato de isopropilo.

30 Siempre que haya contenidos agentes tensioactivos en las suspensiones de acuerdo con la invención, éstos se emplean preferentemente en una proporción de 0,0005 - 1%, con preferencia especial de 0,005 - 0,5%.

Los coadyuvantes eventualmente contenidos en las suspensiones según la invención se seleccionan preferentemente del grupo compuesto por alanina, albúmina, ácido ascórbico, aspartamo, betaína, cisteína, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido cítrico. Con preferencia especial, en este caso se emplean ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico o ácido cítrico, con preferencia especial ácido clorhídrico o ácido cítrico.

35 Siempre que en las suspensiones según la invención estén contenidos coadyuvantes, éstos se emplean preferentemente en una proporción de 0,0001-1,0%, preferentemente de 0,0005-0,1%, con especial preferencia de 0,001-0,01%, siendo especialmente significativa de acuerdo con la invención una proporción de 0,001-0,005%.

40 Los antioxidantes eventualmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención se seleccionan preferentemente del grupo compuesto por ácido ascórbico, ácido cítrico, edetato sódico, ácido edético, tocoferoles, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol o palmitato de ascorbilo, empleándose preferentemente tocoferoles, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol o palmitato de ascorbilo.

Los saborizantes eventualmente contenidos en las suspensiones según la invención se seleccionan preferentemente del grupo compuesto por menta piperita, sacarina, Dentomint, aspartamo y aceites esenciales (por ejemplo canela, anís, mentol, alcanfor), siendo de especial preferencia, por ejemplo, menta piperita o Dentomint®.

45 En cuanto a la aplicación por inhalación, es necesario poner a disposición los principios activos en forma de partículas finas. Las sales cloruro y yoduro de tiotropio de acuerdo con la invención se trituran (micronizan) a tal fin o bien se obtienen en forma de partículas finas a través de otros procedimientos técnicos, en principio conocidos en el estado de la técnica (por ejemplo precipitación, secado por pulverización). Los procedimientos para la micronización de principios activos son conocidos en el estado de la técnica. Con preferencia, el principio activo presenta después de la micronización un tamaño de partícula medio de 0,5 a 10 μm , preferentemente de 1 a 6 μm , con preferencia especial de 1,5 a 5 μm . Preferentemente, al menos el 50%, con preferencia al menos el 60%, con preferencia especial al menos el 70% de las partículas de principios activos presentan un tamaño de partícula que está dentro de los intervalos de tamaño previamente mencionados. Con preferencia especial, al menos el 80%, con máxima preferencia al menos el 90% de las partículas de principio activo están con su tamaño de partícula dentro de los intervalos antes mencionados.

55

Otro aspecto de la presente invención se refiere a suspensiones que únicamente contienen uno de los dos principios activos según la invención sin otros aditivos.

5 Para preparar las suspensiones según la invención, puede hacerse uso de los procedimientos conocidos en el estado de la técnica. Para ello se mezclan los componentes de la formulación con el o con los gases propelentes (eventualmente a bajas temperaturas) y se envasan en recipientes apropiados.

10 Las suspensiones que contienen gas propelente según la invención, mencionados precedentemente, pueden aplicarse por medio de inhaladores conocidos en el estado de la técnica (pMDIs = pressurized metered dose inhalers). Conforme a ello, otro aspecto de la presente invención se refiere a medicamentos en forma de suspensiones descritas como precedentemente en combinación con uno o varios de estos inhaladores apropiados para administrar estas suspensiones. Además, la presente invención se refiere a inhaladores, caracterizados porque contienen suspensiones con contenido en gas propelente de acuerdo con la invención, como se describieron precedentemente.

15 La presente invención se refiere también a recipientes (cartuchos), que pueden emplearse equipados con una válvula apropiada en un inhalador adecuado y que contienen una de las suspensiones con contenido en gas propelente mencionadas precedentemente, conformes a la invención. Recipientes apropiados (cartuchos) y procedimientos para llenar estos cartuchos con las suspensiones que contienen el gas propelente se conocen del estado de la técnica.

20 Debido a la eficacia farmacéutica del tiotropio, la presente invención se refiere también al uso de las suspensiones de acuerdo con la invención para preparar un medicamento que puede aplicarse por inhalación o por vía nasal, preferentemente para preparar un medicamento para el tratamiento por inhalación o por vía nasal de enfermedades en las que los anticolinérgicos pueden producir un beneficio terapéutico.

De manera particularmente preferida, la presente invención se refiere, además, al uso de las suspensiones de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento por inhalación de enfermedades de las vías respiratorias, preferiblemente de asma o EPOC.

25 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar más ampliamente y a modo de ejemplo la presente invención, sin limitar la misma a su contenido

B.2.1.2 Ejemplos de formulaciones en suspensión para aerosol

Suspensiones que contienen, además de principio activo y gas propelente, otros componentes:

Ejemplo de formulación 20:

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,02
Miristato de isopropilo	0,30
HFA-227	20,0
HFA-134a	79,68

Ejemplo de formulación 21:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,04
Ácido oleico	0,005
HFA-227	99,955

30 Ejemplo de formulación 22

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,02
Ácido oleico	0,01
HFA-227	60,00
HFA-134a	39,97

Ejemplo de formulación 23:

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,02
Miristato de isopropilo	1,00
HFA-227	98,98

Ejemplo de formulación 24:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,02
Myvacet 9-45	0,3
HFA-227	99,68

Ejemplo de formulación 25:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,02
Myvacet 9-45	0,1
HFA-227	60,00
HFA-134a	39,88

Ejemplo de formulación 26:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,04
Polisorbato 80	0,04
HFA-227	99,92

Ejemplo de formulación 27:

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,01
Polisorbato 20	0,20
HFA-227	99,78

5 Ejemplo de formulación 28:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,04
Myvacet 9-08	01,00
HFA-227	98,96

Suspensiones que únicamente contienen principio activo y gas propulsor:

Ejemplo de formulación 29:

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,04
HFA-227	80,00
HFA-134a	19,96

Ejemplo de formulación 30:

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,02
HFA-227	60,00
HFA-134a	39,98

Ejemplo de formulación 31:

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,02
HFA-227	99,98

Ejemplo de formulación 32:

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,02
HFA-134a	99,98

Ejemplo de formulación 33:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,02
HFA-227	99,98

5 Ejemplo de formulación 34:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,02
HFA-134a	99,98

Ejemplo de formulación 35:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,02
HFA-227	20,00
HFA-134a	79,98

Ejemplo de formulación 36:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,04
HFA-227	40,00
HFA-134a	59,96

B.3. Aerosoles para inhalación sin gas propelente

10 Eventualmente, las nuevas sales de tiotropio, cloruro de tiotropio o yoduro de tiotropio, pueden aplicarse también en forma de aerosoles para inhalación sin gas propelente. Para aplicar estos aerosoles para inhalación sin gas propelente se ponen a disposición las nuevas sales de tiotropio, cloruro de tiotropio o yoduro de tiotropio, en forma de soluciones medicamentosas.

- 5 En este caso, el disolvente puede ser exclusivamente agua, o bien es una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa en etanol respecto del agua no está restringida, pero preferentemente el límite máximo es de hasta 70 por ciento en volumen, en especial de hasta 60 por ciento en volumen y con preferencia especial de hasta 30 por ciento en volumen. Los demás porcentajes en volumen se completan con agua. El disolvente preferido es el agua sin adición de etanol.
- La concentración de las nuevas sales de tiotropio, cloruro de tiotropio o yoduro de tiotropio, referida a la proporción de tiotropio en la preparación medicamentosa terminada, depende del efecto terapéutico deseado. Para la mayoría de las enfermedades que responden al tiotropio, la concentración de tiotropio varía entre 0,0005 y 5% en peso, preferentemente entre 0,001 y 3% en peso.
- 10 El valor del pH de la formulación según la invención oscila entre 2,0 y 4,5, preferentemente entre 2,5 y 3,5 y, con mayor preferencia, entre 2,7 y 3,3 y con preferencia especial entre 2,7 y 3,2. Máxima preferencia tienen los valores del pH con un límite superior de 3,1.
- El valor del pH se ajusta por medio de la adición de ácidos farmacológicamente tolerables. Ejemplos de ácidos inorgánicos preferidos al respecto son: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico.
- 15 Ejemplos de ácidos orgánicos especialmente apropiados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico y otros. Ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico. También se pueden utilizar los ácidos que ya forman una sal por adición de ácidos con el principio activo.
- 20 Entre los ácidos orgánicos se prefieren ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico, gozando de máxima preferencia el ácido cítrico. Eventualmente, también se pueden utilizar mezclas de los ácidos mencionados, en especial en el caso de ácidos que, además de sus propiedades acidulantes, también poseen otras propiedades, por ejemplo como saborizantes o antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico.
- Como ácidos inorgánicos se menciona expresamente el ácido clorhídrico.
- 25 Eventualmente también se pueden emplear bases farmacológicamente tolerables para la titulación precisa del valor del pH. Como bases son apropiados, por ejemplo, hidróxidos alcalinos y carbonatos alcalinos. El ion alcalino preferido es sodio. Si se utilizan bases de este tipo, debe tenerse en cuenta que también las sales resultantes, que luego están contenidas en la formulación medicamentosa terminada, sean farmacológicamente aceptables con el ácido antes mencionado.
- 30 Conforme a la invención, en la presente formulación se puede prescindir de la adición de ácido edético (EDTA) o una de sus sales conocidas, como estabilizante o formador de complejos.
- Otra forma de realización contiene ácido edético y/o las sales mencionados del mismo.
- En una forma de realización preferida de este tipo, el contenido referido a edetato sódico es inferior a 10 mg / 100 ml. En este caso, un intervalo preferido está entre 5 mg / 100 ml y menos de 10 mg / 100 ml u otro entre más de 0 y 5 mg / 100 ml.
- 35 En otra forma de realización, el contenido en edetato sódico es de 10 a 30 mg / 100 ml, preferentemente a lo sumo de 25 mg / 100 ml.
- En una forma de realización preferida, se prescinde de esta adición por completo.
- 40 Lo ya detallado para el edetato sódico rige análogamente para otros aditivos comparables que presentan propiedades formadoras de complejos y que pueden utilizarse en su lugar como, por ejemplo, ácido nitrilotriacético y sus sales.
- Por formadores de complejos se entienden en el marco de la presente invención preferentemente moléculas que están en condiciones de formar enlaces de complejos. Con preferencia, por medio de estos compuestos deben complejarse cationes, con preferencia especial cationes metálicos.
- 45 A la formulación según la invención pueden añadirse, además de etanol, también otros codisolventes y/u otros coadyuvantes.
- Codisolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en especial alcohol isopropílico, glicoles -, en especial propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, alcoholes de polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, siempre que no sean ya el disolvente o el agente de suspensión.
- 50 Por coadyuvantes y aditivos se entiende en este contexto toda sustancia farmacológicamente tolerable y terapéuticamente conveniente, que no es un principio activo pero que, junto con el principio activo, puede formularse en el

5 disolvente farmacológicamente apropiado, a fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de principios activos. Con preferencia, estas sustancias no producen un efecto farmacológico o, en el contexto con la terapia deseada, no produce ningún efecto digno de mención o al menos ningún efecto farmacológico no deseado. Entre los coadyuvantes y aditivos se cuentan, por ejemplo, sustancias tensioactivas tales como, por ejemplo, lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitano, tal como trioleato de sorbitano, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, formadores de complejos, antioxidantes y/o conservantes, que prolongan la duración de la formulación farmacológica terminada, saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos en el estado de la técnica. A los aditivos pertenecen también sales farmacológicamente inocuas tales como, por ejemplo, cloruro de sodio.

10 Entre los coadyuvantes preferidos se cuentan antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, siempre que no se usen ya para regular el valor del pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y similares vitaminas o provitaminas que aparecen en el organismo humano.

Pueden emplearse conservantes para proteger a la formulación de la contaminación con gérmenes patógenos. Como conservantes son apropiados los conocidos según el estado de la técnica, en especial cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos tales como benzoato de sodio, en la concentración conocida en el estado de la técnica.

15 Formulaciones preferidas contienen, además del disolvente agua y una de las nuevas sales de tiotropio, solamente cloruro de benzalconio y edetato sódico.

En otra forma de realización preferida se prescinde de edetato sódico.

Las soluciones de acuerdo con la invención se aplican por medio del inhalador Respimat®. Otra forma de realización más desarrollada de este inhalador se describe en el documento WO 97/12687 y su Figura 6.

20 B.3.1. Ejemplos de aerosoles para inhalación sin gas propelente

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar más la presente invención, sin restringirla a su contenido.

Ejemplo de formulación 37:

Componentes	Cantidad
Cloruro de tiotropio	0,03 g
Cloruro de benzalconio	10 mg
Edetato de sodio	10 mg
HCl 1N (acuoso)	hasta pH 2,9
Agua	hasta 100 g

Ejemplo de formulación 38:

Componentes	Cantidad
Cloruro de tiotropio	0,10 g
Cloruro de benzalconio	10 mg
Edetato de sodio	25 mg
HCl 1N (acuoso)	hasta pH 3
Agua	hasta 100 g

Ejemplo de formulación 39:

Componentes	Cantidad
Yoduro de tiotropio	0,05 g
Cloruro de benzalconio	10 mg
Edetato de sodio	10 mg
HCl 1N (acuoso)	hasta pH 2,9
Agua	hasta 100 g

Ejemplo de formulación 40:

Componentes	Cantidad
Yoduro de tiotropio	0,03 g
Cloruro de benzalconio	10 mg
Edetato de sodio	10 mg
HCl 1N (acuoso)	hasta pH 2,9
Agua	hasta 100 g

Ejemplo de formulación 41:

Componentes	Cantidad
Yoduro de tiotropio	0,10 g
Cloruro de benzalconio	10 mg
Edetato de sodio	25 mg
HCl 1N (acuoso)	hasta pH 3
Agua	hasta 100 g

Ejemplo de formulación 42:

Componentes	Cantidad
Cloruro de tiotropio	0,04 g
Cloruro de benzalconio	10 mg
Edetato de sodio	10 mg
HCl 1N (acuoso)	hasta pH 2,9
Agua	hasta 100 g

REIVINDICACIONES

- 1.- Cloruro de tiotropio cristalino, el cual se caracteriza porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 6,15 \text{ \AA}$; $5,58 \text{ \AA}$; $4,45 \text{ \AA}$ y $3,93 \text{ \AA}$.
- 5 2.- Yoduro de tiotropio cristalino, el cual se caracteriza porque en el diagrama de rayos X en polvo presenta, entre otros, los valores característicos $d = 6,30 \text{ \AA}$; $5,19 \text{ \AA}$; $4,47 \text{ \AA}$; $4,11 \text{ \AA}$ y $3,55 \text{ \AA}$.
- 3.- Uso de una sal de tiotropio según una de las reivindicaciones 1 - 2 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, especialmente para el tratamiento de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma.
- 4.- Medicamento, caracterizado porque contiene una sal de tiotropio según una de las reivindicaciones 1 - 2.
- 10 5.- Medicamento según la reivindicación 4, caracterizado porque es un polvo para inhalación que, junto a la sal de tiotropio, contiene uno o varios coadyuvantes inocuos, fisiológicamente adecuados, elegidos del grupo de los monosacáridos, de los disacáridos, de los oligo- y poli-sacáridos, de los polialcoholes, de las ciclodextrinas, de los aminoácidos o también de las sales o mezclas de estos coadyuvantes entre sí.
- 15 6.- Medicamento según la reivindicación 5, caracterizado porque el coadyuvante se elige del grupo consistente en glucosa, fructosa, arabinosa, lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa, dextranos, dextrinas, maltodextrina, almidón, celulosa, sorbita, manita, xilita, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidrocloreuro de arginina, cloruro de sodio o carbonato de calcio), o mezclas de los mismos.
- 7.- Medicamento según la reivindicación 5, caracterizado porque se trata de un aerosol para inhalación con contenido en gas propelente que contiene la sal de tiotropio en forma disuelta o dispersada.

Fig. 1: Diagrama de polvo de rayos X de cloruroo de tiotropio anhidro

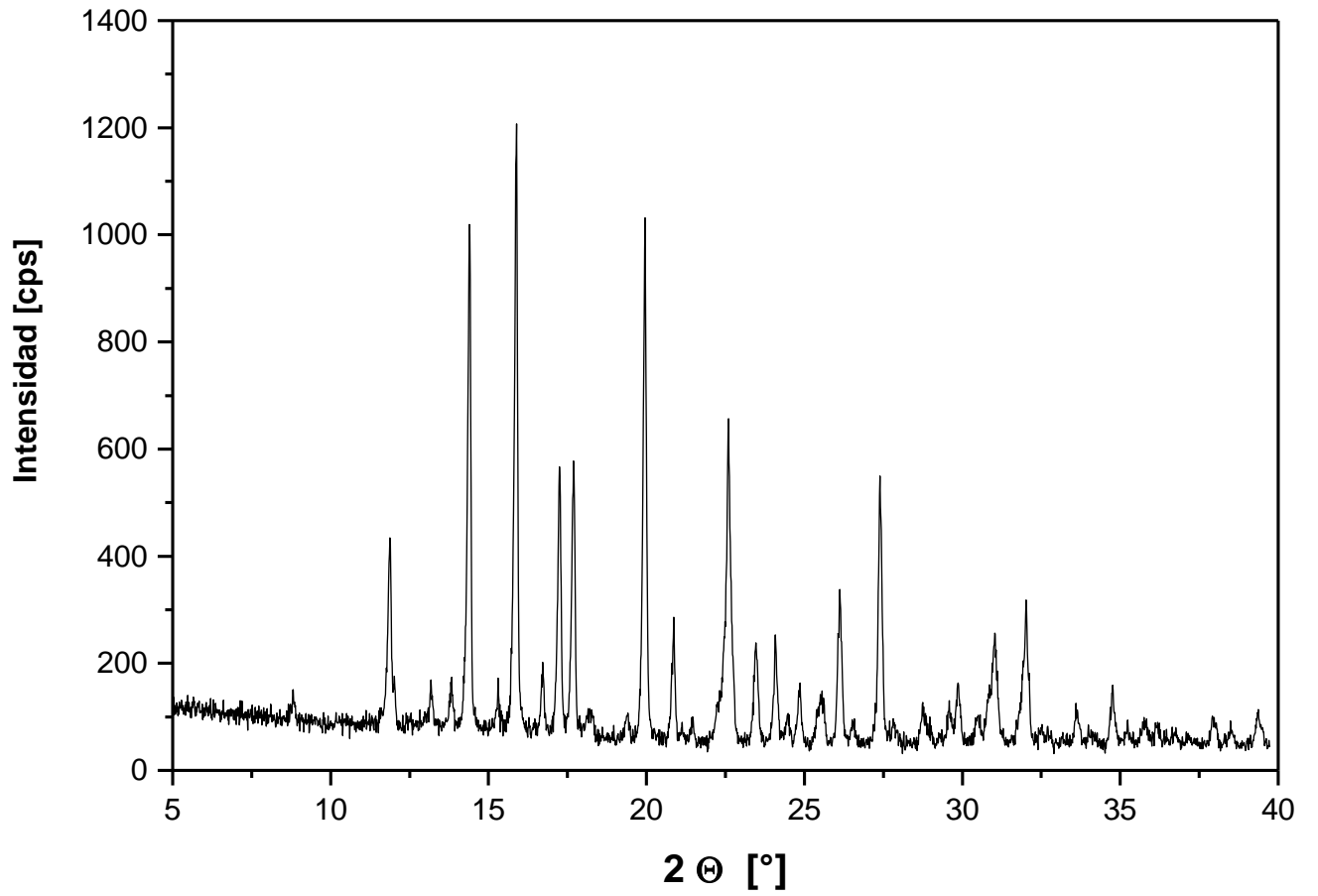


Fig. 2: Diagrama de polvo de rayos X de yoduro de tiotropio anhidro

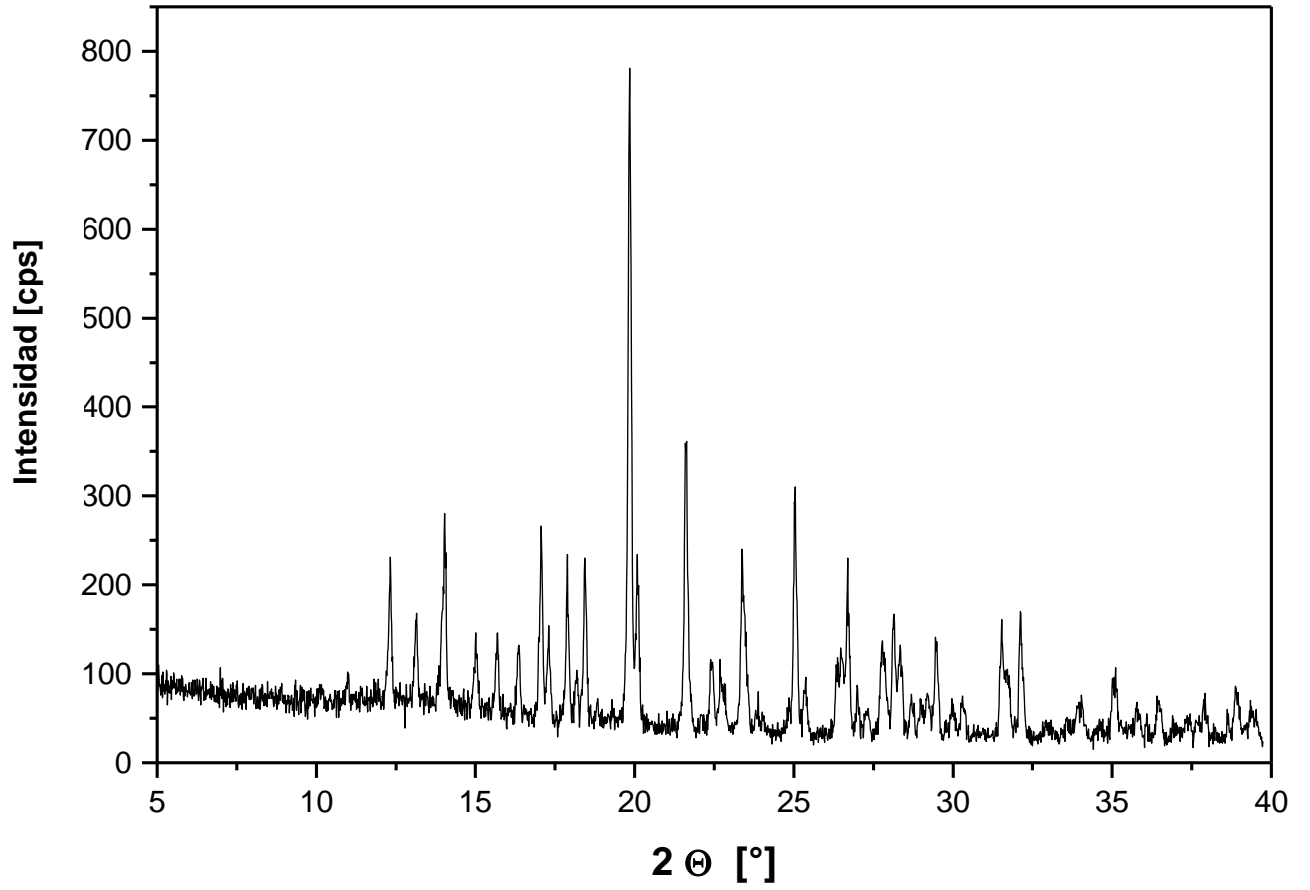


Fig. 3:

