

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 576**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2008 E 08859412 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 2229148**

54 Título: **Procedimiento para preparar una sustancia farmacológica en partículas y cristalina**

30 Prioridad:

13.12.2007 EP 07123165

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

13.05.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse, 35
4056 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**MUHRER, GERHARD;
KIECKBUSCH, THOMAS;
SINGH, DILRAJ;
THAKUR, RANJIT;
SCHAFFLUETZEL, KURT y
RASENACK, NORBERT**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 460 576 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar una sustancia farmacológica en partículas y cristalina

Esta invención se refiere a la producción de productos farmacéuticos o, más específicamente, a un procedimiento para preparar una sal de glicopirronio en partículas y sustancialmente cristalina.

5 Cuando se prepara una sustancia farmacológica para la formulación y administración mediante inhalación, la sustancia farmacológica recientemente preparada, a menudo en forma de granos gruesos, comúnmente se microniza, es decir, se pulveriza mecánicamente para dar partículas cuyo tamaño de partícula medio es adecuado para la inhalación. Ese tamaño de partícula medio es típicamente menor de 10 micras, preferiblemente menor de 5 micras, en diámetro medio y el procedimiento de micronización es habitualmente un procedimiento de molienda con chorro de aire.

15 Desgraciadamente, la micronización generalmente y la molienda con chorro de aire en particular puede provocar cambios perjudiciales en la sustancia farmacológica cristalina incluyendo formación de superficies de alta energía, partes amorfas, polvo fino y generación de cargas electrostáticas. El problema es particularmente agudo para sustancias farmacológicas cuyas propiedades fisicoquímicas hacen difícil la formulación y requieren así usar la forma cristalina más termodinámicamente estable de esa sustancia. Tales sustancias farmacológicas cristalinas tienden a absorber agua de la atmósfera y a agregarse y/o aglomerarse, haciendo así más difícil o como mínimo menos eficaz el procesamiento adicional.

20 Por lo tanto, hay una necesidad de proporcionar un procedimiento alternativo para preparar una sustancia farmacológica en partículas y sustancialmente cristalina que evite o al menos disminuya los efectos no deseados de la micronización convencional, particularmente a través de procedimientos de molienda. Preferiblemente, el procedimiento debe reducir la tendencia de la sustancia farmacológica a agregarse y/o aglomerarse.

La solicitud de patente internacional WO 2005/105043 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden el agente antimuscarínico glicopirrolato.

25 La solicitud de patente europea EP 1834624 A1 divulga una composición medicinal y un procedimiento para preparar la misma.

La solicitud de patente internacional WO 2004/054545 divulga un procedimiento para la preparación de suspensiones acuosas estériles basadas en ingredientes activos en forma de partículas cristalinas micronizadas diseñadas para la administración mediante inhalación.

30 La solicitud de patente internacional WO 2005/089718 divulga un procedimiento para la micronización de agentes farmacéuticamente activos.

La patente de Estados Unidos US 5858410 divulga nanosuspensiones farmacéuticas para la administración de medicamentos como sistemas con solubilidad de saturación y velocidad de disolución incrementadas.

Krause y cols., International Journal of Pharmaceutics 214 (2001), páginas 21-24, divulga la producción y la caracterización de nanosuspensiones muy concentradas mediante homogeneización a alta presión.

35 Hecq y cols., International Journal of Pharmaceutics 299 (2005), páginas 167-177, divulga la producción y la caracterización de nanocristales para la mejora de la solubilidad y la velocidad de disolución de nifedipina.

40 Sorprendentemente, se ha encontrado que homogeneizar una sal de glicopirronio sustancialmente cristalina suspendida en un antisolvente de la misma a presión elevada y secar las partículas de fármaco resultantes da una sustancia farmacológica en partículas en forma sustancialmente pura y cristalina. La suspensión y la sustancia farmacológica secada retienen un tamaño de partícula sustancialmente estable a lo largo de un período de tiempo prolongado y así son adecuadas para la formulación adicional. Sorprendentemente, no se observa agregación o aglomeración de las partículas, lo que contrasta fuertemente con un polvo micronizado seco (molido con chorro) de la misma sustancia farmacológica. Es particularmente sorprendente que la suspensión homogeneizada y la sustancia farmacológica en partículas se puedan preparar sin la presencia de un agente estabilizante.

45 Según esto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una sal de glicopirronio en partículas y cristalina, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

(a) suspender la sal de glicopirronio cristalina en un antisolvente para esa sustancia farmacológica para dar una suspensión;

(b) homogeneizar la suspensión a una presión entre 500 y 2.000 bar para dar partículas de fármaco que tienen un tamaño de partícula medio de menos de aproximadamente 10 µm; y

(c) secar las partículas de fármaco para eliminar cualquier antidisolvente residual.

5 Preferiblemente, el procedimiento se lleva a cabo en ausencia de un agente estabilizante y sin embargo todavía da una suspensión que después del secado proporciona un polvo de sustancia farmacológica sustancialmente pura.

Preferiblemente, la suspensión se homogeneiza a presión elevada para dar partículas de fármaco que tienen un tamaño de partícula medio de menos de aproximadamente 7 µm, especialmente menos de aproximadamente 5 µm.

Preferiblemente, la presión elevada está entre 500 y 2.000 bar, más preferiblemente entre 800 y 1.500 bar, de forma especial aproximadamente de 900 a 1.300 bar.

10 Preferiblemente, la suspensión se homogeneiza a una temperatura de reflujo de entre 1 y 30°C, más preferiblemente entre 3 y 20°C, especialmente entre 9 y 15°C.

Preferiblemente, la suspensión se homogeneiza a presión elevada durante de 1 a 100 ciclos, más preferiblemente de 20 a 75 ciclos, de forma especial aproximadamente 50 ciclos.

Preferiblemente, la sal de glicopirronio es bromuro de glicopirronio, glicopirrolato USP.

15 Preferiblemente, la suspensión se homogeneiza a una presión que da partículas de glicopirrolato de tamaño micrométrico que sustancialmente no contienen partes amorfas ni excipientes.

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

20 "Amorfo", según se usa en la presente memoria, describe un estado sólido desordenado, que puede aparecer durante la fabricación de la sustancia farmacológica (etapa de cristalización, secado, molienda) o el producto farmacológico (granulación, compresión). El diagrama de difracción de rayos X del polvo de un sólido amorfo no exhibe picos agudos.

25 "Agente antiadherente", según se usa en la presente memoria, significa un material que reduce la cohesión entre partículas y evita que partículas finas se unan a las superficies internas de un dispositivo inhalador, o una mezcla de tales materiales. Los agentes antiadherentes también incluyen agentes antifricción o deslizantes, que dan a la formulación en polvo mejores propiedades de flujo en el inhalador. Habitualmente conducen a una mejor reproducibilidad de las dosis y fracciones de partículas finas superiores. Agentes antiadherentes típicos incluyen aminoácidos tales como leucina, fosfolípidos tales como lecitina o derivados de ácidos grasos tales como estearato magnésico o estearato cálcico.

30 "Antidisolvente", según se usa en la presente memoria, significa un disolvente en el que una sustancia farmacológica particular es sustancialmente insoluble. Por ejemplo, el glicopirrolato es sustancialmente insoluble en acetona, de modo que la acetona es un antidisolvente para el glicopirrolato.

35 "Sal de glicopirronio", según se usa en la presente memoria, pretende abarcar cualquier forma salina o ion conjugado de glicopirronio, incluyendo, pero no limitados a, bromuro de glicopirronio (glicopirrolato), cloruro de glicopirronio o yoduro de glicopirronio, así como todos y cada uno de sus estereoisómeros aislados y mezclas de estereoisómeros. También se abarcan derivados de sales de glicopirronio. Iones conjugados adecuados son iones conjugados farmacéuticamente aceptables incluyendo, por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, difenilacetato o trifenilacetato, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanosulfonato y bencenosulfonato.

40 "Tamaño de partícula medio" es el diámetro promedio de las partículas según se mide mediante difracción de luz láser. El tamaño de partícula medio x90 es el tamaño de partícula medio por debajo del cual 90% de las partículas de una muestra tiene un tamaño de partícula medio inferior. El tamaño de partícula medio x50 es el tamaño de partícula medio por debajo del cual 50% de las partículas de una muestra tiene un tamaño de partícula medio inferior. El tamaño de partícula medio x10 es el tamaño de partícula medio por debajo del cual 10% de las partículas de una muestra tiene un tamaño de partícula medio inferior.

45 "Agente estabilizante", según se usa en la presente memoria, significa una sustancia que estabiliza una sustancia farmacológica principalmente en suspensión. Agentes estabilizantes típicos son tensioactivos iónicos o no iónicos (p. ej. poloxámeros) o polímeros tales como éteres de celulosa, PVP o PVA.

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

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una sal de glicopirronio en partículas y sustancialmente cristalina que sea adecuada para la administración mediante inhalación. El procedimiento implica suspender la sal de glicopirronio sustancialmente cristalina en un antidisolvente de la misma para dar una suspensión, homogeneizar la suspensión a una presión entre 500 y 2.000 bar para dar partículas de fármaco que
10 tienen un tamaño de partícula medio de menos de aproximadamente 10 µm, y secar las partículas de fármaco para eliminar cualquier antidisolvente residual. Las partículas de fármaco resultantes sorprendentemente son resistentes a la agregación y la aglomeración, especialmente en comparación con polvos molidos con chorro de la misma sustancia.

La homogeneización a alta presión (HPH, por sus siglas en inglés) es una tecnología bien establecida y ampliamente usada para la producción a gran escala de emulsiones, nanopartículas de sólido-lípido y, de la forma
15 más importante, en la tecnología alimentaria. La materia prima se suspende en un fluido portador como una primera etapa, la suspensión se presuriza típicamente entre 500 y 2.000 bar, y a continuación la presión se relaja a través de geometrías de interacción de microcanales estáticos tales como mezcladores con forma de Y o Z, o a través de válvulas dinámicas, induciendo así una reducción del tamaño de partícula mediante cavitación, fuerzas de cizallamiento en la fase líquida y colisiones partícula-partícula así como partícula-pared. La etapa de
20 homogeneización se puede repetir tantas veces como sea necesario o hasta que se alcance el tamaño de partícula promedio y la distribución de tamaños de partícula (PSD, por sus siglas en inglés) deseados. La HPH vence algunas de las desventajas más graves de la molienda en seco y en húmedo convencional incluyendo contaminación por abrasión. La formación de polvo fino y la obturación del equipo también se evitan satisfactoriamente, particularmente cuando se usan sistemas de microcanales de reducción del tamaño de partícula dinámicos. A fin de obtener una
25 suspensión estable, en los campos de uso descritos, la sustancia farmacológica habitualmente se cosuspende con ciertos excipientes que funcionan como un agente estabilizante antes de llevar a cabo el procedimiento de homogeneización a alta presión.

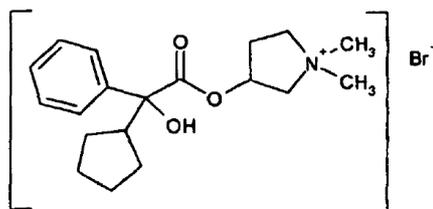
En la primera etapa del procedimiento de la invención, una sal de glicopirronio en partículas y sustancialmente cristalina (opcionalmente con un tamaño de partícula prerreducido) se suspende en un antidisolvente para dar una
30 suspensión.

El procedimiento de la invención es especialmente útil para sal de glicopirronio cristalina cuyas propiedades fisicoquímicas hacen difícil la formulación convencional, especialmente en la producción de formulaciones de polvo seco para la administración mediante inhalación. En general, tales sustancias a menudo tienen superficies activadas y suficiente estabilidad química para soportar el tratamiento a la temperatura empleada.

35 En una realización preferida del procedimiento de la presente invención la sal de glicopirronio es bromuro de glicopirronio o glicopirrolato.

El glicopirrolato, que tiene el nombre químico bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetil-pirrolidinio, es un agente antimuscarínico que actualmente se administra mediante inyección para reducir secreciones durante la anestesia y/o se toma oralmente para tratar úlceras gástricas. Sin embargo, más recientemente está resultando ser
40 útil para tratar enfermedades respiratorias.

El glicopirrolato tiene la siguiente estructura química:



El glicopirrolato está disponible comercialmente o se puede preparar usando el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos US 2956062, cuyo contenido se incorpora en la presente memoria mediante referencia.
45 Preferiblemente, es cristalino y contiene partes amorfas mínimas. El glicopirrolato es particularmente difícil de formular ya que tiende a agregarse y aglomerarse. Esto crea cambios particulares cuando se trata de formular glicopirrolato en formulaciones de polvo seco para la administración mediante inhalación.

El glicopirrolato tiene dos centros estereogénicos y de ahí que exista en cuatro formas isómeras, a saber bromuro de (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- (3S,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxi-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, según se describe en las memorias descriptivas de patente de Estados Unidos US 6307060 y US 6.613.795. El contenido de estas memorias descriptivas de patente se incorpora en la presente memoria mediante referencia. La presente invención abarca usar una o más de estas formas isómeras, especialmente el isómero 3S,2'R, el isómero 3R,2'R o el isómero 2S,3'R, incluyendo así enantiómeros simples, mezclas de diastereoisómeros, o racematos, especialmente bromuro de (3S,2'R/3R,2'S)-3-[(ciclopentil-hidroxi-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio.

La elección del antidisolvente está dictada por la elección de la sustancia farmacológica y está relacionada con la temperatura a la que se lleva a cabo el procedimiento. Cuando la sustancia farmacológica es glicopirrolato, el antidisolvente es un disolvente en el que el glicopirrolato es sustancialmente insoluble, por ejemplo acetona, propan-1-ol o etanol, pero preferiblemente acetona. Si la sustancia farmacológica se microniza y se formula para el uso en un inhalador de dosis medida, la homogeneización en hidrofluoroalcanos es factible directamente.

La solubilidad se determina mediante referencia a la escala proporcionada en La Farmacopea Europea, es decir si se requieren de 10 a 30 partes de disolvente para solubilizar una parte de la sustancia farmacológica, se dice que la sustancia farmacológica es soluble en ese disolvente. Según esto, un disolvente es antidisolvente de una sustancia farmacológica dada si se requieren más de 10 a 30 partes de ese disolvente para solubilizar una parte de la sustancia farmacológica. Preferiblemente, la sustancia farmacológica es poco soluble en el medio líquido empleado. Más preferiblemente, la sustancia farmacológica es ligeramente, muy ligeramente o incluso prácticamente insoluble en el medio empleado. La solubilidad siempre depende de la temperatura a la que se lleve a cabo el procedimiento y la temperatura a la que se almacene la suspensión final.

La sustancia farmacológica se suspende en el antidisolvente usando cualquier medio adecuado, por ejemplo un dispositivo de mezcla, por ejemplo un homogeneizador ULTRA-TURAX, un agitador magnético u otro dispositivo de mezcla similar. Preferiblemente, la suspensión no contiene un agente estabilizante. Esto significa que la sustancia farmacológica pura se suspende en el medio líquido.

En la segunda etapa del procedimiento de la invención, la suspensión se homogeneiza a una presión entre 500 y 2.000 bar para dar partículas de fármaco que tienen un tamaño de partícula medio de menos de aproximadamente 10 μm , preferiblemente menos de aproximadamente 5 μm , pero especialmente menos de aproximadamente 3 μm .

Se sabe que la homogeneización a alta presión es una técnica de molienda alternativa. Produce un producto más homogéneo que la molienda con chorro, por ejemplo. Sin embargo, se ha considerado hasta ahora que la homogeneización a alta presión proporciona a una sustancia farmacológica una cantidad de energía tan alta que daría partículas de fármaco que serían parcialmente o incluso totalmente amorfas (véase Mueller y cols., Nanosuspensionen-Formulierungen fuer schwerloesliche Arzneistoffe mit geringer Bioverfuegbarkeit: 1.Herstellung und Eigenschaften. Pharm. Ind. 1999,61, 74-78).

Los procedimientos de homogeneización a alta presión convencionales se llevan a cabo normalmente en presencia de uno o más agentes estabilizantes y/o uno o más excipientes a fin de prevenir la superficie recientemente creada frente a la agregación. El uso de agentes estabilizantes en particular en tales procedimientos parece preferirse mucho y al menos es habitualmente esencial. Por lo tanto, es sorprendente que en el procedimiento de la presente invención la sustancia farmacológica se pueda homogeneizar en ausencia de agentes estabilizantes o excipientes y sin embargo permanecer estable a lo largo del tiempo sin tender a agregarse y/o aglomerarse o mostrar ningún cambio en el tamaño de partícula. Esto es muy útil ya que la ausencia de tales agentes estabilizantes o excipientes facilita el procesamiento aguas abajo evitando la necesidad de tratar de eliminarlos más tarde. Esto también evita contaminar el producto farmacológico con agentes estabilizantes o excipientes residuales. Aunque sin querer limitarse por una teoría, cuando no hay excipientes presentes, las superficies recientemente creadas sobre las sustancias farmacológicas homogeneizadas no serán cubiertas por excipientes y por lo tanto no se hace frente al problema de que crezcan partículas de excipiente sobre las superficies y afecten perjudicialmente a la estabilidad de las partículas de fármaco que se producen mediante la homogeneización.

La gran estabilidad de las partículas de fármaco que se producen mediante la homogeneización a alta presión permite que las partículas de fármaco se almacenen durante mucho más tiempo que las partículas de fármaco producidas mediante molienda con chorro.

La suspensión se homogeneiza a presión elevada para dar partículas de fármaco que tienen un tamaño de partícula medio de menos de aproximadamente 10 μm , preferiblemente menos de aproximadamente 5 μm . En general, las partículas de fármaco de ese tamaño son adecuadas para la administración mediante inhalación. En ciertas realizaciones la suspensión se homogeneiza para dar partículas de fármaco que tienen un tamaño de partícula medio de menos de aproximadamente 7 μm . En otras realizaciones la suspensión se homogeneiza para dar partículas de fármaco que tienen un tamaño de partícula medio de menos de aproximadamente 5 μm .

5 Es probable que las partículas que tienen un tamaño de partícula medio mayor de aproximadamente 10 µm choquen con las paredes de la garganta y generalmente no alcancen los pulmones. Las partículas que tienen un tamaño de partícula medio en el intervalo de aproximadamente 2 µm a aproximadamente 5 µm generalmente se depositarán en los bronquiolos respiratorios mientras que es probable que las partículas menores que tienen un tamaño de partícula medio en el intervalo de aproximadamente 0,05 µm a aproximadamente 2 µm se exhalen o se puedan depositar en los alveolos y absorberse en la corriente sanguínea.

10 Presiones adecuadas para homogeneizar la suspensión variarán con la sustancia farmacológica y el antidisolvente relacionado. La presión elevada a la que se homogeneiza la suspensión está entre 500 y 2.000 bar, preferiblemente entre 900 y 1.500 bar, de forma especial aproximadamente 1.000 bar. Cuando la sustancia farmacológica es glicopirrolato y el antidisolvente es acetona, la presión elevada a la que se homogeneiza la suspensión está preferiblemente entre 800 y 1.500 bar, más preferiblemente entre 900 y 1.200 bar, de forma especial aproximadamente 950 bar.

15 Temperaturas de reflujo adecuadas para homogeneizar la suspensión variarán con la sustancia farmacológica y el antidisolvente relacionado. En general, la temperatura de reflujo a la que se homogeneiza la suspensión está preferiblemente entre 1 y 30°C, más preferiblemente entre 3 y 20°C, especialmente entre 5 y 15°C. Cuando la sustancia farmacológica es glicopirrolato y el antidisolvente es acetona, la temperatura de reflujo a la que se homogeneiza la suspensión está preferiblemente entre 1 y 20°C, más preferiblemente entre 3 y 15°C, especialmente entre 9 y 15°C.

20 El número de ciclos adecuado para homogeneizar la suspensión variará con la sustancia farmacológica, el antidisolvente y la presión relacionados. En general, la suspensión se homogeneiza durante de 1 a 100 ciclos, más preferiblemente de 20 a 75 ciclos, de forma especial aproximadamente 50 ciclos. Cuando la sustancia farmacológica es glicopirrolato y el antidisolvente es acetona, la suspensión se homogeneiza durante de 1 a 100 ciclos, más preferiblemente de 20 a 75 ciclos, de forma especial aproximadamente 50 ciclos.

25 Sorprendentemente, el procedimiento de la presente invención da una suspensión estable y un producto final sin el uso de agentes estabilizantes o excipientes. Sin embargo, en ciertas realizaciones, puede ser adecuado que la sustancia farmacológica se homogeneice junto con un agente estabilizante, particularmente un agente antiadherente, para reducir adicionalmente la tendencia a que la sustancia farmacológica se aglomere y por lo tanto mejora la estabilidad de la sustancia farmacológica resultante. Preferiblemente, el agente antiadherente es uno o más estearatos metálicos, uno o más azúcares cristalinos o una mezcla de los mismos. Estearatos metálicos especialmente preferidos incluyen estearato magnésico y estearato cálcico. Azúcares cristalinos especialmente preferidos incluyen lactosa, más especialmente monohidrato de lactosa o lactosa anhidra. Otros excipientes pueden incluir sustancias tensioactivas o polímeros tales como un poloxámero, éteres de celulosa, PVA, PVP y similares.

35 En la tercera etapa del procedimiento de la invención, las partículas de fármaco se secan para eliminar cualquier antidisolvente residual. Esto se puede conseguir usando cualquier procedimiento conocido en la técnica tal como liofilización, secado por pulverización o secado con fluidos supercríticos. Preferiblemente, las partículas de fármaco se liofilizan. Sorprendentemente, las partículas de fármaco resultantes son resistentes a la agregación y la aglomeración y muestran un tamaño de partícula estable a lo largo del tiempo.

Si el antidisolvente es farmacéuticamente aceptable, la suspensión obtenida también puede usarse o procesarse adicionalmente sin ninguna operación de secado adicional.

40 La formulación de polvo seco elaborada según en procedimiento de la presente invención es estable y no tiende a agregarse ni aglomerarse a lo largo del tiempo.

En muchos casos en los que la sustancia farmacológica contiene partes amorfas antes de procesar las formulaciones de polvo seco de la presente invención que se preparan a partir de esa sustancia farmacológica muestran una reducción notable, y a menudo significativa, en las partes amorfas.

45 Sorprendentemente, una suspensión de glicopirrolato, en particular, que se homogeneiza a presión elevada en ausencia de excipientes y a continuación se seca por pulverización da partículas de fármaco que son estables, no contienen contenido amorfo y no tienden a agregarse o aglomerarse.

50 Las sales de glicopirronio que se han tratado según el procedimiento de la presente invención tienen una tendencia reducida a aglomerarse y así proporcionan una sustancia farmacológica sólida a granel sustancialmente estable que facilita el procesamiento adicional, es decir la mezcladura de partículas portadoras de lactosa para dar un polvo seco inhalable. Tales sustancias farmacológicas se pueden formular para el uso en dispositivos adecuados incluyendo inhaladores de polvo seco o inhaladores de dosis medidas. Cuando la sustancia farmacológica se va a aportar en un inhalador de dosis medidas, la sustancia farmacológica preferiblemente se resuspende en un propelente de MDI adecuado. Alternativamente, la sustancia farmacológica se puede homogeneizar en un propelente de MDI adecuado

como medio de suspensión/antisolvente.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

5 Preparación de un polvo seco de glicopirrolato

(a) Ajuste del equipo de homogeneización a alta presión:

El equipo comprende un recipiente de mezcla que está conectado a una bomba de pistón neumático. La salida de la bomba va a una válvula de interacción dinámica que está conectada a un conducto de reflujo de nuevo al recipiente de mezcla. Se proporciona en el recipiente de mezcla una camisa de calentamiento/enfriamiento que permite que la temperatura del contenido del recipiente de mezcla se caliente o se enfríe. El homogeneizador es un homogeneizador de Microfluidics típico que se ha modificado en la cámara de interacción (de geometría IXC estática a válvula dinámica). En el procedimiento la suspensión procedente del recipiente de mezcla se presuriza hasta una presión definida. Esta suspensión presurizada se relaja hasta presión atmosférica a través de la válvula dinámica, convirtiendo la energía de impulsión en energía cinética conduciendo a fuerzas de cavitación, cizallamiento, partícula a partícula y partícula a pared. Estas fuerzas provocan una reducción del tamaño de partícula. Todo el procedimiento se repite hasta que se consigue el tamaño de partícula promedio deseado.

(b) Homogeneización de una suspensión de glicopirrolato en acetona:

16 g de glicopirrolato grueso se suspenden en 370 ml de acetona y se agitan durante 60 minutos para conseguir una dispersión satisfactoria. A continuación, la suspensión se homogeneiza con una caída de presión de 950 bar, una temperatura de reflujo de aproximadamente 9-12,5°C y una temperatura de la camisa del recipiente de mezcla/reflujo de 2°C. La frecuencia de avance de la bomba de pistón es aproximadamente 60, y el procedimiento se realiza durante un total de 60 minutos, que es equivalente a un total de 48 pasadas o ciclos de homogeneización. También se toman muestras como en el control del procedimiento después de 15 (12 pasadas) y 30 (24 pasadas) minutos, y se analizan junto con el producto final.

(c) Secado por pulverización de partículas de glicopirrolato:

El secador de pulverización se hace funcionar a una temperatura de salida de alrededor de 75-78°C, es decir, por encima del punto de ebullición de la acetona pura, a fin de evitar la condensación de disolvente en la torre de pulverización. La temperatura de entrada se fija a 100°C, y el experimento se inicia pulverizando disolvente puro. La velocidad de pulverización se fija hasta un flujo de 5 ml/min. usando un secador de pulverización Büchi a escala de laboratorio, con el aspirador funcionando al 100%. El caudal de nitrógeno se mantiene constante a 600-700 l/h. Con estas condiciones de funcionamiento, la suspensión homogeneizada se pulveriza y se recoge un polvo seco en un ciclón seguido por un filtro de tela.

(d) Análisis de materiales de glicopirrolato:

El examen mediante microscopía electrónica de barrido muestra que el glicopirrolato grueso son cristales irregulares de aproximadamente 50 a 100 µm. La calidad y el tamaño de partícula del producto cambia radicalmente durante la etapa de homogeneización cambiando la morfología del glicopirrolato de cristales grandes de tamaño irregular a partículas laminares más compactas con un tamaño promedio muy por debajo de 5 µm. Los cristales parecen romperse en fragmentos de conformación rectangular bastante regulares de tamaño menor en las fases iniciales de la homogeneización, que posteriormente se muelen y se alisan adicionalmente. El tamaño de partícula disminuye adicionalmente con un número creciente de ciclos de homogeneización, después de 24 pasadas el tamaño de partícula promedio es ya de alrededor de 1 µm, y los bordes de las partículas están notablemente más redondeados que inicialmente o después de solo 12 pasadas. No se observan cambios significativos en las partículas aisladas después de 24 y 48 pasadas a través del homogeneizador. El análisis del tamaño de partícula por difracción de luz láser revela un tamaño de partícula medio x50 (según se definió anteriormente en la presente memoria) de 1,3 µm, un tamaño de partícula medio x10 de 0,6 µm y un tamaño de partícula medio x10 de 3,1 µm. Se aplica tratamiento con ultrasonidos a 60 W durante 480 segundos para romper agregados sueltos en la suspensión antes de empezar la medida de la distribución de tamaños de partícula.

El glicopirrolato secado por aspersión se examina mediante microscopía electrónica de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) y difracción de luz láser (LLD, por sus siglas en inglés) y no revela ningún cambio significativo en el tamaño ni la conformación de las partículas al secar por aspersión en comparación con el material en suspensión

directamente después de la homogeneización a alta presión. Las partículas aparecen todavía como fragmentos de conformación rectangular con bordes alisados y un tamaño promedio de alrededor de o ligeramente superior a 1 μm . Se determina que la superficie específica de la suspensión secada (analizada mediante análisis de adsorción, medida de la superficie según BET) es 4,0 m^2/g .

5 El análisis del tamaño de partícula por difracción de luz láser del producto final después del secado revela un tamaño de partícula medio, x_{50} , de 1,7 μm , con una distribución de tamaños estrecha y un valor x_{90} de 3,6 μm . Una vez más se aplica tratamiento con ultrasonidos a 60 W durante 480 segundos para romper cualesquiera agregados sueltos en el producto antes de empezar la medida de la distribución de tamaños de partícula.

10 Se determina que la superficie específica del producto final mediante análisis según BET es 4,0 m^2/g . El análisis del producto final usando análisis por difracción de rayos X del polvo (XPRD, por sus siglas en inglés) y DSC no muestra cambio en la cristalinidad en comparación con la sustancia farmacológica gruesa.

15 El producto final después del secado por pulverización se caracteriza de nuevo después de 25 días de almacenamiento en condiciones ambientales así como a 4°C. No se observa un incremento sustancial en el tamaño promedio o la ampliación de la distribución de tamaños, p. ej., la distribución de tamaños de partícula después de 25 días de almacenamiento en condiciones ambientales es $x_{50} = 1,85 \mu\text{m}$ y $x_{90} = 3,95 \mu\text{m}$.

Estos datos muestran que el glicopirrolato homogeneizado a alta presión y secado por pulverización evita la agregación intensa que se observa en glicopirrolato micronizado y secado por pulverización.

Ejemplo 2

Distribución de tamaños de partícula de una suspensión de glicopirrolato homogeneizada a alta presión

20 (a) Ajuste del equipo de homogeneización a alta presión:

Esto es igual que para el Ejemplo 1.

(b) Homogeneización de una suspensión de glicopirrolato en acetona:

25 Se suspenden -20 g de glicopirrolato grueso en 320 ml de acetona y se agitan durante 60 minutos hasta conseguir una dispersión satisfactoria. A continuación, la suspensión se homogeneiza con una caída de presión de 1.150 bar, una temperatura de reflujo de aproximadamente 13-16°C y una temperatura de la camisa del recipiente de mezcla/reflujo de 2°C. La frecuencia del recorrido de la bomba de pistón es aproximadamente 90, y el procedimiento se efectúa durante un total de 60 minutos, que es equivalente a un total de 80 pasadas o ciclos de homogeneización.

(c) Secado por pulverización de partículas de glicopirrolato:

30 El secador de pulverización se hace funcionar a una temperatura de salida de alrededor de 75-78°C, es decir, por encima del punto de ebullición de la acetona pura, a fin de evitar la condensación de disolvente en la torre de pulverización. La temperatura de entrada se fija a 100°C, y el experimento se inicia pulverizando disolvente puro. La velocidad de pulverización se fija hasta un flujo de 5 ml/min. usando un secador de pulverización Büchi a escala de laboratorio, con el aspirador funcionando al 100%. El caudal de nitrógeno se mantiene constante a 600-700 l/h. Con estas condiciones de funcionamiento, la suspensión homogeneizada se pulveriza y se recoge un polvo seco en un ciclón seguido por un filtro de tela.

40 La distribución de tamaños de partícula de muestras de una suspensión de glicopirrolato preparada como se describe se mide mediante difracción de luz láser usando un analizador del tamaño de partícula HELOS con una lente de 100 mm de Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Alemania. Las muestras se miden después del almacenamiento de la suspensión bien a 4°C o bien a temperatura ambiente durante 1, 8, 10 y 12 semanas. Antes de tomar las medidas de la distribución de tamaños de partícula la suspensión se trata con ultrasonidos a 60 W durante 480 segundos para romper cualesquiera aglomerados sueltos en la suspensión. Los resultados se muestran en la Tabla 1 posteriormente.

TABLA 1

Tiempo (período de almacenamiento)	Temp. almacenamiento	x10 (µm)	x50 (µm)	x90 (µm)
Directamente después de homog.	n.a.	0,8	2,2	4,3
1 semana	4°C	0,8	2,0	4,6
1 semana	TA	0,9	2,7	7,0
8 semanas	4°C	0,9	2,5	5,3
8 semanas	TA	0,8	2,1	4,5
10 semanas	4°C	0,8	2,1	4,4
10 semanas	TA	0,8	2,1	4,5
12 semanas	4°C	1,0	2,5	5,3
12 semanas	TA	1,0	2,6	5,6

Estos datos muestran que la suspensión homogeneizada de glicopirrolato en acetona permanece estable a pesar de la ausencia de cualesquiera excipientes estabilizantes. También muestran que no hay un cambio significativo en la distribución de tamaños de partícula de partículas de glicopirrolato después del secado por pulverización.

Ejemplo 3

Estabilidad de polvo seco de glicopirrolato (obtenido secando por pulverización la suspensión)

La estabilidad de muestras de glicopirrolato secado por pulverización preparadas según el Ejemplo 2 se mide mediante difracción de luz láser usando un analizador del tamaño de partícula HELOS con una lente de 100 mm de Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Alemania. Las partículas se analizan después de 480 segundos de tratamiento con ultrasonidos. Los resultados se resumen en la Tabla 2 posteriormente.

TABLA 2

Tiempo de almacenamiento*	x10 (µm)	x50 (µm)	x90 (µm)
Directamente después del secado	0,8	2,1	4,6
4 semanas	0,8	2,0	3,9*
* condiciones de almacenamiento: 20°C/vidrio cerrado.			

Estos datos muestran que las muestras de polvo seco de glicopirrolato elaboradas según el procedimiento de la presente invención permanecen sustancialmente estables cuando se almacenan en un vidrio cerrado a condiciones normales durante cuatro semanas en ausencia de un agente estabilizante.

Ejemplo 4

Comparación de un polvo seco de glicopirrolato preparado a partir de una suspensión de glicopirrolato homogeneizada a alta presión y un polvo seco de glicopirrolato preparado a partir de glicopirrolato micronizado

1 kg de glicopirrolato cristalino se comicroniza usando un molino de chorros opuestos de lecho fluidizado Hosokawa Alpine® 100 AFG con los siguientes parámetros: velocidad del clasificador, 17.000 rpm; presión del gas de

5 molienda, 4 bar. El molino está equipado con 3 toberas de 1,9 mm de diámetro. El material micronizado resultante muestra una gran tendencia a agregarse y aglomerarse que dificulta significativamente el manejo del polvo. Como consecuencia, el material se tiene que moler simultáneamente con un agente de control de la fuerza tal como estearato magnésico a fin de obtener una sustancia farmacológica micronizada no aglomerativa que fluye libremente.

En contraste, el material homogeneizado a alta presión y posteriormente secado (preparado como se describe en los Ejemplos 1, 2 y 3) no muestra tendencia a agregarse o aglomerarse y se puede procesar adicionalmente (por ejemplo en una formulación de inhalación del polvo seco) más fácilmente que una sustancia farmacológica molida con chorro.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar una sal de glicopirronio en partículas y cristalina, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
 - 5 (a) suspender la sal de glicopirronio cristalina en un antidisolvente para esa sustancia farmacológica para dar una suspensión;
 - (b) homogeneizar la suspensión a una presión entre 500 y 2.000 bar para dar partículas de fármaco que tienen un tamaño de partícula medio de menos de aproximadamente 10 μm ; y
 - (c) secar las partículas de fármaco para eliminar cualquier antidisolvente residual.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la presión está entre 900 y 1.500 bar.
- 10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la suspensión se homogeneiza a una temperatura de reflujo de entre 1 y 30°C.
4. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la suspensión se homogeneiza durante de 1 a 100 ciclos.
- 15 5. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la suspensión se homogeneiza en ausencia de un agente estabilizante.
6. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que las partículas de fármaco se secan en ausencia de un agente estabilizante.
7. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la sal de glicopirronio cristalina es glicopirrolato.
- 20 8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que el antidisolvente es acetona, propan-1-ol o etanol.
9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que el antidisolvente es acetona.