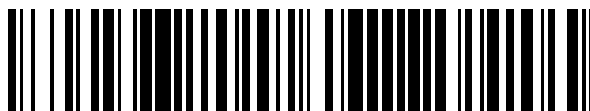


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 647**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2008 E 08775842 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 2175838**

54 Título: **Un medicamento inhalable que contiene bromuro de tiotropio amorfo**

30 Prioridad:

09.07.2007 US 958823 P

16.08.2007 GB 0716026

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

14.01.2015

73 Titular/es:

**NORTON HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Ridings Point, Whistler Drive
Castleford West Yorkshire WF10 5HX, GB**

72 Inventor/es:

ZENG, XIAN-MING

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 526 647 T3

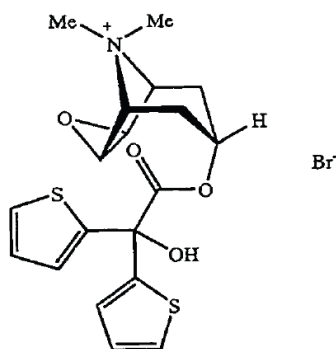
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Un medicamento inhalable que contiene bromuro de tiotropio amorfo

Esta invención se refiere a un medicamento inhalable y en particular a una nueva forma en estado sólido de bromuro de tiotropio.

- 5 El bromuro de tiotropio tiene el nombre sistemático (1 α ,2 β ,4 β ,7 β)-7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano y tiene la fórmula siguiente:



El bromuro de tiotropio es en sí conocido y está descrito con más detalle en el documento EP 0 418 716.

- 10 El bromuro de tiotropio es un conocido antagonista de receptor muscarínico y, aplicado tópicamente, actúa predominantemente sobre los receptores muscarínicos M₃ situados en las vías respiratorias para producir relajación del músculo liso, produciendo así un efecto broncodilatador. Por tanto, el bromuro de tiotropio es adecuado para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma.

- 15 Se han llevado a cabo, con éxito variable, diversos intentos de formular formas en estado sólido de bromuro de tiotropio estables y fáciles de manipular para uso como medicamento inhalable. El documento EP 1 468 998 describe monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio. Los documentos EP 1 401 445 y EP 1 682 542 describen una forma anhidra de bromuro de tiotropio cristalino. El documento EP 1 487 832 describe micronizado cristalino de bromuro de tiotropio. El documento US 2005/0676760 describe formas cristalinas de bromuro de tiotropio seleccionadas de un anhidrato, solvato de metanol, solvato de THF, solvato de 1,4-dioxano, solvato de dimetilformamida, solvato mixto de cloruro de metileno/metiletilcetona y solvato de 1-butanol. De manera similar, el documento US 2005/0676807 describe formas cristalinas de bromuro de tiotropio seleccionadas de un anhidrato, solvato de 1,4-dioxano, solvato de etanol, solvato de metanol, solvato de anisol, solvato de n-butanol, solvato de N,N-dimetilacetamida, solvato de N,N-dimetilformamida, solvato de isopropanol, solvato de 1,2-propanodiol, solvato de piridina, solvato de ter-butanol, solvato de tetrahidrofurano y solvato de tetrahidropirano.

- 25 El documento WO 2007/075858 describe un procedimiento para preparar un bromuro de tiotropio cristalino caracterizado por un patrón de XRD de polvo que tiene picos a aproximadamente 23,1, 23,6, 24,1, 30,1 y 30,3 \pm 0,2 grados 2-zeta que comprende cristalizar bromuro de tiotropio en una mezcla que comprende metanol y acetona en una proporción que abarca de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1 (vol./vol.).

- 30 El documento EP 1 508 330 describe una cápsula para inhalación que contiene como polvo inhalable de 0,001 a 2% de tiotropio mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable. El excipiente comprende una mezcla de excipiente más grueso con un tamaño medio de partícula de 15 a 80 μ m y excipiente más fino con un tamaño medio de partícula de 1 a 9 μ m, siendo de 1 a 20% la proporción de excipiente más fino en la cantidad total de excipiente.

El documento EP 1 923 393 describe un co-cristal de bromuro de tiotropio y urea. En el co-cristal, los componentes bromuro de tiotropio y urea están presentes en proporción casi estequiométrica. El co-cristal está caracterizado por un agudo evento endotérmico en torno a 174°C, determinado por DSC.

- 35 Sin embargo, sigue existiendo en la técnica una necesidad de formas en estado sólido que sean a un tiempo estables, en particular a la humedad, y fáciles de manipular.

- 40 Por consiguiente, la presente invención proporciona un medicamento en polvo seco inhalable que comprende partículas amorfas sólidas y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde las partículas amorfas sólidas comprenden una mezcla íntima de bromuro de tiotropio junto con un co-sólido farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo consistente en dextrosa, fructosa, glucosamina, glucosa, lactosa, manitol, maltitol, manosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa, xilitol y sus combinaciones, o bien polietilenglicol, hidroximetilpropilcelulosa y poli(di-lactida-co-glicolida).

La presente invención proporciona, por tanto, un medicamento en polvo seco inhalable que comprende nueva forma

- 5 en estado sólido de bromuro de tiotropio. Las partículas son una mezcla íntima de bromuro de tiotropio y un co-sólido seleccionado del grupo consistente en dextrosa, fructosa, glucosamina, glucosa, lactosa, manitol, maltitol, manosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa, xilitol y sus combinaciones, o bien polietilenglicol, hidroximetilpropilcelulosa y poli(di-lactida-co-glicolida). Es decir, sustancialmente todas las partículas individuales están compuestas tanto de bromuro de tiotropio como del co-sólido. Preferiblemente, las partículas consisten esencialmente en bromuro de tiotropio y el co-sólido. Se hace referencia a sustancialmente todas las partículas, ya que es posible, desde un punto de vista puramente estadístico, que un pequeño número de las partículas pudieran contener sólo el co-sólido si tales partículas solidifican en ausencia de bromuro de tiotropio.
- 10 Las partículas de bromuro de tiotropio de la presente invención son un sólido amorfo, es decir, un vidrio. Es decir, las partículas son un sólido en el cual no hay un orden de largo alcance en las posiciones de las moléculas. El sólido amorfo se obtiene por enfriamiento rápido de una disolución acuosa de los componentes del sólido de manera que se forma un sólido antes de las moléculas puedan cristalizar en un estado cristalino más favorable termodinámicamente.
- 15 Las partículas sólidas de la presente invención son estables y no tienden a absorber agua Incluso en condiciones de elevada humedad. Esta es una importante propiedad para un medicamento inhalable, en particular cuando se formula como un polvo seco. Además, el co-sólido confiere volumen adicional al ingrediente activo. El bromuro de tiotropio es muy potente, y se utiliza típicamente en una dosis de 18 µg, basada en la cantidad de tiotropio. Cantidades tan pequeñas de ingrediente activo pueden ser difíciles de manipular, y pueden dificultar una medición precisa. Sin embargo, la incorporación del co-sólido permite una manipulación más fácil y una medición más precisa del ingrediente activo.
- 20 El co-sólido utilizado en las partículas es farmacéuticamente aceptable, lo que tiene su significado estándar en la técnica, a saber, que puede ser incorporado a un medicamento. Es decir, el co-sólido será no tóxico, biodegradable y biocompatible. Idealmente, será fisicoquímicamente estable y no higroscópico.
- 25 El co-sólido tiene una temperatura de transición vítrea de al menos -50°C, más preferiblemente al menos -25°C y muy preferiblemente al menos 0°C. Este límite inferior de la temperatura de transición vítrea asegura que el estado amorfo (es decir, vidrio) es estable a temperatura ambiente (es decir, 20°C), y preferiblemente a temperaturas elevadas que puede experimentar el medicamento durante el almacenamiento, por ejemplo 50°C o superior e incluso 75°C o superior. Se entiende por estable que el estado amorfo no cristaliza ni se degrada de otra forma. El límite superior de la temperatura de transición vítrea es menos relevante y sólo está limitado por los aspectos prácticos del procedimiento de liofilización y los co-sólidos disponibles.
- 30 Preferiblemente, el co-sólido es soluble en agua y más preferiblemente tiene una solubilidad en agua de al menos 20 mg por 100 ml a 20°C, más preferiblemente al menos 50 mg por 100 ml a 20°C y muy preferiblemente 80 mg por 100 ml.
- 35 El co-sólido utilizado en las partículas de la presente invención está seleccionado del grupo consistente en dextrosa, fructosa, glucosamina, glucosa, lactosa, manitol, maltitol, manosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa, xilitol y sus combinaciones, o bien polietilenglicol, hidroximetilpropilcelulosa y poli(di-lactida-co-glicolida).
- 40 Las partículas amorfas sólidas de la presente invención se pueden preparar por liofilización (secado por congelación) de una disolución acuosa de bromuro de tiotropio y el azúcar y/o derivado de azúcar. Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un medicamento en polvo seco inhalable que comprende partículas amorfas sólidas de bromuro de tiotropio que comprende liofilizar una disolución acuosa de bromuro de tiotropio junto con un azúcar y/o un alcohol de azúcar. Preferiblemente, la disolución acuosa se prepara formando una disolución acuosa del azúcar y/o derivado de azúcar, disolviendo el bromuro de tiotropio en la misma y opcionalmente ajustando el pH a un valor de 4 a 6. El procedimiento puede comprender además micronizar las partículas.
- 45 La disolución acuosa se puede preparar simplemente disolviendo los componentes en agua o una mezcla de agua y un co-disolvente farmacéuticamente aceptable miscible con agua. Un co-disolvente adecuado es un alcohol y preferiblemente metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, ter-butanol, iso-butanol o sus combinaciones. En una realización preferida se añade el co-sólido, por ejemplo azúcar y/o derivado de azúcar, a un disolvente acuoso y opcionalmente se calienta la disolución para disolver el co-sólido. Una vez disuelto, se deja enfriar la disolución acuosa para proporcionar una solución sobresaturada. A continuación se agrega a la misma bromuro de tiotropio. Se puede calentar y/o sonicar la mezcla para disolver el bromuro de tiotropio. Se puede filtrar la disolución resultante, si fuera necesario, y se puede ajustar el pH. El pH preferido es de 4 a 6.
- 50 Después se liofiliza la disolución utilizando técnicas habituales en la técnica. Típicamente existen tres etapas en el proceso de liofilización, a saber, la congelación, el secado primario y el secado secundario.
- 55 La etapa de congelación se puede realizar en un congelador en cáscara ("shell freezer" en inglés) colocando la disolución acuosa en un frasco de liofilización y haciendo girar el matraz en un baño enfriado, por ejemplo, mediante refrigeración mecánica, hielo seco, metanol o nitrógeno líquido. Como alternativa, la etapa de congelación se puede realizar utilizando una máquina de secado por congelación. En la máquina de secado por congelación se rocían

finas gotitas de la disolución acuosa en el refrigerante, por ejemplo nitrógeno líquido. La máquina de secado por congelación es preferida para la preparación industrial del material.

5 Durante la etapa de secado primario, se reduce la presión y se suministra al material calor suficiente para que la disolución acuosa sublime. La etapa de secado secundario se puede utilizar en caso necesario para sublimar las moléculas de disolvente que se han adsorbido que durante la etapa de congelación.

10 El diámetro medio de partícula de las partículas amorfas sólidas de la presente invención es preferiblemente 1-10 micrómetros, y más preferiblemente 1-5 micrómetros. El tamaño de partícula de las partículas descritas en la presente memoria es el tamaño de partícula aerodinámico. Véase J.P. Mitchell y M.W. Nagel en "Particle size analysis of aerosols from medicinal inhalers " KONA nº 22 (2004) 32 para más detalles referentes a la medición de tamaños de partícula. El procedimiento de liofilización antes descrito puede proporcionar el tamaño de partícula adecuado, aunque se puede realizar una micronización adicional mediante molienda en un molino, por ejemplo un molino de chorro de aire, de bolas o vibrador, mediante tamizado, mediante cristalización, mediante secado por aspersión o mediante liofilización adicional.

15 La presente invención proporciona además partículas amorfas sólidas obtenibles mediante el procedimiento antes descrito. Las partículas así formadas se caracterizan por la mezcla íntima de bromuro de tiotropio y el co-sólido, por ejemplo el azúcar y/o derivado de azúcar.

La proporción en peso de bromuro de tiotropio a azúcar y/o un alcohol de azúcar en las partículas es de 1:1 a 1:1000, preferiblemente de 1:10 a 1:500 (medida como una propiedad del material a granel).

20 La presente invención proporciona también un medicamento inhalable que comprende las partículas descritas en la presente memoria y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen vehículos, entre ellos diluyentes, propulsores, tensioactivos y saborizantes (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA 1990 y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams & Wilkins, 1995). La composición farmacéutica es un polvo seco para un inhalador de polvo seco en el cual los uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen un vehículo inerte.

25 Los ejemplos de vehículos en partículas para preparar un polvo seco inhalable incluyen lactosa, glucosa o almidón-glicolato de sodio, preferiblemente lactosa y muy preferiblemente monohidrato de alfa-lactosa. En general, el tamaño de partícula del vehículo debe ser tal que pueda ser arrastrado en una corriente de aire pero no depositado en los sitios objetivo claves del pulmón. En consecuencia, el vehículo tiene preferiblemente un tamaño medio de partícula de 40 micrómetros o más, más preferiblemente las partículas de vehículo tienen un diámetro medio en volumen (VMD, por sus siglas en inglés) de 50-250 micras. El tamaño de partícula se puede determinar utilizando dispersión de luz láser (Sympatec GmbH, Claasthal-Zellerfeld, Alemania).

30 La composición en polvo seco puede ser dosificada e introducida en cápsulas, por ejemplo cápsulas de gelatina o de hidroxipropilmetilcelulosa, de manera que la cápsula contenga una dosis unitaria de ingrediente activo. Cuando el polvo seco se encuentra en una cápsula que contiene una dosis unitaria de ingrediente activo, la cantidad total de composición dependerá del tamaño de las cápsulas y de las características del dispositivo inhalador con el cual se van a utilizar las cápsulas. No obstante, 1-25 mg son ejemplos típicos de pesos de llenado totales de polvo seco por cápsula. Como alternativa, se puede introducir la composición en polvo seco de acuerdo con la invención en el depósito de un inhalador de polvo seco multidosis (MDPI, por sus siglas en inglés), por ejemplo del tipo descrito en el documento WO 92/10229. Tales inhaladores comprenden una carcasa, una cámara de dosificación, una boquilla y el medicamento.

Se describirá ahora la presente invención con referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

45 Se añade lactosa a agua y se calienta la disolución para disolver la lactosa. Una vez disuelta, se deja enfriar la disolución acuosa para proporcionar una solución sobresaturada. Se añade bromuro de tiotropio de manera que la proporción de lactosa a bromuro de tiotropio es 100 partes en peso de lactosa por una parte en peso de bromuro de tiotropio. Se sonica la muestra para disolver el bromuro de tiotropio. Después se filtra a través de papel de filtro la disolución resultante y se ajusta el pH a 5.

50 A continuación se transfiere la disolución a un matraz de fondo redondo y se sumerge el matraz en nitrógeno líquido. Se hace girar el matraz de manera que la pared interna del matraz queda revestida de una capa delgada de material sólido. Se aplica entonces vacío al matraz durante 24 horas, a una temperatura de -20°C, para producir partículas esponjosas. Se recolectan las partículas y se micronizan de manera que sean adecuadas para la inhalación.

Ejemplo 2

5 Se forma una disolución acuosa de bromuro de tiotropio y lactosa tal como ha expuesto en el Ejemplo 1. Se introduce la disolución en un secador por congelación que rocía pequeñas gotas (de alrededor de 10 μm) en nitrógeno líquido. Se recolectan las partículas y se ponen en un congelador a vacío durante 24 horas. Las partículas resultantes son adecuadas para la inhalación y no requieren micronización. No obstante, se pueden micronizar las partículas, si se desea.

Ejemplo 3

Se forma un medicamento inhalable combinando las partículas formadas en los Ejemplos 1 o 2 con lactosa gruesa utilizando técnicas descritas en, por ejemplo, el documento WO 2004/017942.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un medicamento en polvo seco inhalable que comprende partículas sólidas amorfas y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde las partículas amorfas sólidas comprenden una mezcla íntima de bromuro de tiotropio junto con un co-sólido farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo consistente en dextrosa, fructosa, glucosamina, glucosa, lactosa, manitol, maltitol, manosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa, xilitol y sus combinaciones, o bien polietilenglicol, hidroximetilpropilcelulosa y poli(di-lactida-co-glicolida).
2. El medicamento según la reivindicación 1, en donde el co-sólido tiene una solubilidad en agua de al menos 20 mg por 100 ml a 20°C.
- 10 3. El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tamaño de partícula de las partículas amorfas sólidas es 1-10 micrómetros.
4. El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la proporción en peso de bromuro de tiotropio a co-sólido es de 1:1 a 1:1000.
5. El medicamento según la reivindicación 4, en donde la proporción en peso de bromuro de tiotropio a co-sólido es de 1:10 a 1: 500.
- 15 6. Un procedimiento para preparar un medicamento en polvo seco inhalable que comprende partículas amorfas sólidas de bromuro de tiotropio que comprende liofilizar una disolución acuosa de bromuro de tiotropio, junto con un co-sólido farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo consistente en dextrosa, fructosa, glucosamina, glucosa, lactosa, manitol, maltitol, manosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa, xilitol y sus combinaciones.
- 20 7. El procedimiento según la reivindicación 6, en donde el co-sólido tiene una solubilidad en agua de al menos 20 mg por 100 ml a 20°C.
8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, que comprende además micronizar las partículas.
9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde las partículas formadas tienen un tamaño de partícula de 1-10 micrómetros.
- 25 10. Un medicamento en polvo seco inhalable obtenible mediante el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9.
11. Un medicamento inhalable según la reivindicación 10 que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 30 12. Un medicamento inhalable según la reivindicación 11, en donde los uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen un vehículo inerte.
13. Un medicamento inhalable según la reivindicación 12, en donde el vehículo inerte está seleccionado de lactosa, glucosa, almidón-glicolato de sodio o sus mezclas.
14. Una cápsula que contiene el medicamento inhalable según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13.
- 35 15. Un inhalador de polvo seco que comprende una carcasa, una cámara de dosificación, una boquilla y un medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 o la cápsula según la reivindicación 14.