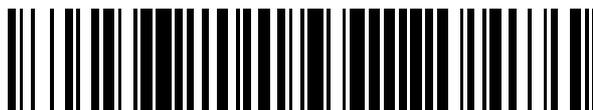


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 957**

51 Int. Cl.:

C07D 207/12 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2011 E 11735781 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014 EP 2580195**

54 Título: **Forma cristalina del cloruro de glicopirronio**

30 Prioridad:

14.06.2010 EP 10165786

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

13.02.2015

73 Titular/es:

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)

Via Palermo, 26/A

43100 Parma, IT

72 Inventor/es:

PIVETTI, FAUSTO;

BOCCHI, MONICA;

VIGANO', ENRICO y

LANDONIO, ERNESTO

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 528 957 T3

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

DESCRIPCIÓN

Forma cristalina del cloruro de glicopirronio

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con una novedosa forma cristalina del cloruro de glicopirronio. Dicha forma es adecuada para uso en aplicaciones farmacéuticas tales como el tratamiento de enfermedades respiratorias.

10 Antecedentes de la invención

15 El bromuro de glicopirronio (también conocido como glicopirrolato) es un agente anticolinérgico muscarínico M3 usado para reducir la salivación asociada con la administración de ciertos anestésicos, y como terapia adyuvante para Ulceras pépticas. También se ha reportado su efectividad en el tratamiento de síntomas asmáticos (Hansel et al., Chest 2005; 128: 1974-1979).

El bromuro de glicopirronio se encuentra disponible comercialmente, y puede ser sintetizado de acuerdo al proceso descrito en la patente de los Estados Unidos No. 2.956.062.

20 El bromuro de glicopirronio tiene dos centros quirales que corresponden a cuatro formas isoméricas que comprenden 2 pares de diastereoisómeros, llamados bromuro de (3S,2'R)-, (3R,2'S)-, (3R,2'R)-, y (3S,2'S)-[(ciclopentil-hidroxi-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio. El bromuro de glicopirronio disponible comercialmente consiste del diastereoisómero purificado "treo" (3R,2'S) y (3S,2'R). Se han atribuido diferentes propiedades farmacológicas a cada uno de los isómeros individuales del bromuro de glicopirronio.

25 El bromuro de glicopirronio tiene problemas de estabilidad significativos, en especial inmediatamente después de un proceso de micronización convencional por molienda.

30 Es bien conocido que dicha acción de molienda puede inducir la generación de material amorfo que puede conducir a una inestabilidad significativa que parece ser debida a la alta higroscopicidad de la fracción amorfa. En el documento WO 2006/100453, se han mencionado otros contraiones, tales como sales de yoduro, acetato y sulfato, como alternativas teóricas al bromuro de glicopirronio para superar las dificultades de la molienda asociadas con el último. De todas maneras no se han reportado resultados en términos de estabilidad.

35 La solicitud de patente de los Estados Unidos No. 2002/0173536 describe en forma genérica sales adicionales incluyendo cloruro. Sin embargo, se ha encontrado que el cloruro de glicopirronio también es higroscópico.

En vista de estas consideraciones, aún existe la necesidad por formas cristalinas físicamente estables de sales de glicopirronio.

40 Resumen de la invención

45 En un primer aspecto, la invención provee una novedosa forma cristalina del diastereoisómero "treo" (3R,2'S) y el (3S,2'R), del cloruro de glicopirronio, a partir de aquí citado en la presente invención como la Forma I.

Dicha forma es un pseudopolimorfo termodinámicamente estable, es decir el monohidrato.

50 La Forma I puede ser producida por cristalización a partir de disolventes y condiciones apropiadas y es distinguible, entre otras cosas, por sus picos característicos en el patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD).

Por lo tanto, en un segundo aspecto, la invención provee métodos para la preparación de dicha forma cristalina.

55 En un tercer aspecto, la invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma I del cloruro de glicopirronio, y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente estables.

En un cuarto aspecto, la invención provee la Forma I del cloruro de glicopirronio para uso como un medicamento.

60 En un quinto aspecto, la invención provee la Forma I del cloruro de glicopirronio para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en EPOC (bronquitis crónica y enfisema); asma; lesión pulmonar aguda (LPA); fibrosis quística; rinitis; síndrome de distrés respiratorio o de adulto (SDRA); incontinencia urinaria; síndrome de intestino irritable; psoriasis; hiperhidrosis; sialorrea; y úlceras gastrointestinales.

5 En un sexto aspecto, la invención provee el uso de la Forma I del cloruro de glicopirronio en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en EPOC (bronquitis crónica y enfisema); asma; lesión pulmonar aguda (LPA); fibrosis quística; rinitis; síndrome de distrés respiratorio o de adulto (SDRA); incontinencia urinaria; síndrome de intestino irritable; psoriasis; hiperhidrosis; sialorrea; y úlceras gastrointestinales.

10 En un aspecto adicional, la invención provee un método para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en EPOC (bronquitis crónica y enfisema); asma; lesión pulmonar aguda (LPA); fibrosis quística; rinitis; síndrome de distrés respiratorio o de adulto (SDRA); incontinencia urinaria; síndrome de intestino irritable; psoriasis; hiperhidrosis; sialorrea; y úlceras gastrointestinales, en donde dicho método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma I del cloruro de glicopirronio.

15 Definiciones

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente invención tienen el mismo significado que el comúnmente entendido en el arte al cual pertenece esta materia.

20 El término "cloruro de treo glicopirronio" indica la mezcla del diastereoisómero (3R,2'S) y el (3S,2'R) de cloruro de [(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio. La relación entre los dos diastereoisómeros puede variar entre 40:60 y 60:40, y preferentemente es 50:50.

La relación diastereoisomérica puede ser determinada por métodos conocidos, tales como HPLC, y espectroscopía de RMN.

25 El término "amorfo" describe un estado sólido no ordenado caracterizado por una difracción difusa en polvo de rayos X sin picos agudos.

El término "pseudopolimorfo" se refiere a un hidrato de un compuesto. En otras palabras, es una forma cristalina que incorpora una cantidad estequiométrica de agua.

30 "Una cantidad efectiva de un compuesto para tratar una enfermedad particular" es una cantidad que es suficiente para mejorar, o de alguna manera reducir, los síntomas asociados con la enfermedad.

35 El término "termodinámicamente estable" se refiere a una forma cristalina que, durante el almacenamiento en condiciones de períodos de tiempo largos (25°C, 60% de humedad relativa), no se convierte en otra durante un periodo de tiempo farmacéuticamente aceptable (al menos 3 meses, preferentemente 6 meses, mas preferentemente 1 año).

40 El término "alto nivel de pureza química" se refiere a una forma cristalina en donde la cantidad total de impurezas fácilmente detectables determinadas por métodos estándar de análisis, tales como cromatografía en capa delgada (TLC) o cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), usados por aquellos capacitados en el arte para evaluar dicha pureza, es menor del 5%, convenientemente menor del 2,5%, preferiblemente menor del 1,0%, más preferentemente menor del 0,5% p/p.

45 El término "alto nivel de cristalinidad" se refiere a una forma cristalina en donde el porcentaje de cristalinidad es igual o mayor del 90%, preferentemente mayor del 95% p/p determinado por métodos estándar de análisis usados por aquellos capacitados en el arte, tales como difracción en polvo de rayos X o microcalorimetría.

Breve descripción de los dibujos

50 Figura 1 - Patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) de la Forma I cristalina.

Figura 2 - Espectro de IR de la Forma I cristalina.

Figura 3 - Huella térmica de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma I cristalina.

Figura 4 - Comparación de XRPD entre la muestra molida de la Forma I cristalina y la Forma I cristalina de referencia.

55 Descripción detallada de la invención

Se ha encontrado que el cloruro de treo glicopirronio en el estado sólido es un material higroscópico.

60 Por lo tanto, la invención provee una forma cristalina termodinámicamente estable del cloruro de treo glicopirronio, citado a partir de aquí como la Forma I, que tiene una tendencia significativamente menor a adsorber agua.

Dicha forma es un pseudopolimorfo. La difracción de rayos X sobre un cristal único de hecho ha demostrado que corresponde a la forma monohidrato. El porcentaje de agua determinado por el método de Karl-Fischer también es compatible con la forma monohidrato, ya que alcanzó 5,3% p/p \pm 0,1 (valor teórico 4,8%). La Forma I cristalina puede ser caracterizada de diferentes maneras.

5

Su huella térmica, mostrada en la Figura 1, exhibe un primer pico endotérmico que comienza con un inicio aproximadamente a 99°C con el pico de fusión aproximadamente a 117°C, correspondiente a la pérdida de agua, y un segundo pico endotérmico que tiene un inicio aproximadamente a 164°C con el pico de fusión aproximadamente a 190°C.

10

La Forma I tiene los picos de difracción característicos expresados en ángulo 2-theta aproximadamente a los valores reportados en la Tabla 1, usando radiación de Cu-K α .

Tabla 1

| Ángulo de difracción (°2) |
|---------------------------|
| 5,40 |
| 10,65 |
| 11,32 |
| 12,46 |
| 14,88 |
| 17,16 |
| 18,47 |
| 18,69 |
| 19,24 |
| 22,08 |
| 22,74 |
| 25,40 |
| 25,54 |
| 26,57 |
| 28,40 |

15

Cuando se usa con referencia a los picos de difracción en polvo de rayos X (XRPD), el término "aproximadamente" significa que hay cierta incertidumbre en las medidas del ángulo 2-theta de \pm 02 (expresada en grados 2-theta).

Preferentemente, la Forma I se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende picos característicos con valores aproximadamente de 2 θ como se indica en la Tabla 1, y con intensidades relativas que se desvían en no más del \pm 30%, preferentemente no más del \pm 10% de los valores dados en la Tabla 2.

20

La intensidad relativa es la relación entre la intensidad del pico con respecto a aquella del pico más intenso.

Tabla 2

| Ángulo de difracción (°2) | Intensidad relativa (%) |
|---------------------------|-------------------------|
| 5,40 | 69,3 |
| 10,65 | 86,7 |
| 11,32 | 14,4 |
| 12,31 | 16,2 |
| 12,46 | 33,7 |
| 13,61 | 11,1 |
| 14,49 | 13,0 |
| 14,88 | 41,2 |
| 17,16 | 100,0 |
| 18,09 | 28,3 |
| 18,47 | 50,7 |
| 18,69 | 44,6 |
| 19,13 | 22,5 |
| 19,24 | 27,9 |
| 21,12 | 24,2 |
| 21,30 | 21,1 |
| 22,08 | 27,3 |
| 22,74 | 23,6 |

(continuación)

| Ángulo de difracción (°2) | Intensidad relativa (%) |
|---------------------------|-------------------------|
| 23,46 | 14,0 |
| 25,40 | 16,8 |
| 25,54 | 21,8 |
| 26,57 | 13,1 |
| 28,40 | 9,5 |

- 5 La Forma cristalina I también se puede caracterizar por su espectro de FT-IR.
- El espectro de FT-IR, mostrado en la Figura 3, exhibe las bandas principales a los siguientes valores aproximados (intensidad entre paréntesis): 3457 cm^{-1} (m), 3369 (m), 1728 (s), 1414 (s), 1380 (s), 1172 (vs), 695 (vs). Legenda: m = media, s = fuerte, vs = muy fuerte. La exactitud es $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$.
- 10 La Forma cristalina I de cloruro de treo glicopirronio se caracteriza por un alto nivel de pureza química y de cristalinidad así como buenas características de manipulación, en particular para la preparación de composiciones farmacéuticas en el estado sólido.
- 15 De hecho, siendo un monohidrato, la Forma cristalina I tiene agua incorporada en su celda cristalina unitaria, y por lo tanto tiende a absorber menos humedad del ambiente.
- Además después de la molienda, como se demuestra en el siguiente Ejemplo, la Forma cristalina I molida muestra un patrón de superposición de XRPD, indicando de este modo que el grado de cristalinidad no cambia sustancialmente.
- 20 La invención también provee un proceso para la preparación de dicha forma cristalina que comprende la cristalización del cloruro de treo glicopirronio a partir de una solución del mismo en un disolvente o una mezcla de disolventes bajo condiciones que producen la Forma cristalina I.
- 25 Las condiciones precisas bajo las cuales se obtiene dicha Forma se puede determinar empíricamente y sólo es posible suministrar una cantidad de métodos que se ha encontrado que son adecuados en la práctica.
- En general, la Forma cristalina I de la invención se puede preparar por cristalización bajo condiciones particulares del cloruro de treo glicopirronio o por recristalización de cualquier otra forma cristalina que pueda volverse conocida en el futuro.
- 30 Por lo tanto, por ejemplo, la Forma cristalina I se puede preparar por cristalización a temperatura ambiente de cloruro de treo glicopirronio a partir de una solución del mismo en un disolvente clorado tal como cloroformo y diclorometano.
- Igualmente se puede preparar por cristalización a temperatura ambiente a partir de soluciones acuosas o metanólicas o a partir de mezclas 1:1 v/v de agua y acetonitrilo o agua y etanol.
- 35 La forma cristalina de la invención se puede aislar fácilmente y puede ser extraída por filtración del medio de cristalización, opcionalmente después lavada y secada.
- 40 Si se desea, la forma cristalina obtenida preparada como más arriba puede ser además recristalizada usando condiciones similares a aquellas descritas previamente.
- Para cristalizaciones posteriores, puede ser preferible agregar "semillas" del material cristalino a la solución con el propósito de inducir la cristalización.
- 45 El cloruro de treo glicopirronio, a su vez, puede ser preparado de acuerdo a los métodos descritos en el documento EP 10165784.9 presentado el 14 de junio de 2010. Se hace referencia específica a las paginas 4, línea 2 hasta la pagina 7, línea 21 y a los Ejemplos de dicha solicitud.
- 50 En particular, para síntesis a gran escala, se puede preparar el cloruro de treo glicopirronio a partir de bromuro de treo glicopirronio comercialmente disponible y aplicación de tecnología de intercambio iónico de acuerdo al siguiente procedimiento.
- 55 Se prepara una columna de resina de intercambio aniónico y se activa por tratamiento, por ejemplo, con una solución de NaCl, luego se carga con bromuro de treo glicopirronio. El intercambio aniónico se produce en la columna cuando se permite que el bromuro de glicopirronio fluye a través de la columna: los iones bromuro son retirados por la resina e

intercambiados con iones cloruro como contraiones de glicopirronio. El cloruro de treo glicopirronio se eluye luego de la columna con un disolvente apropiado o mezcla de disolventes, tal como etanol o una mezcla etanol/agua.

5 Las resinas de intercambio iónico se encuentran disponibles comercialmente. Ellas incluyen resinas de intercambio aniónico fuertes como Amberlite® IRA900 o FAP90. La cantidad de resina se debe ajustar con base en la cantidad de bromuro de glicopirronio que se debe cargar y la capacidad de intercambio de la resina en sí misma, como el número de equivalentes de cloruro por kg o litro de resina. Los excesos adecuados de equivalentes de cloruro de la resina, generalmente entre 2 y 5 equivalentes versus los equivalentes de bromuro que van a ser cargados, son generalmente considerados apropiados con el fin de tener un residuo bajo en bromuro.

10 Las resinas se cargan preferentemente en columnas de vidrio de diámetro y longitud adecuados. Si no han sido activadas aún para intercambio del anión cloruro, las resinas se pueden activar poniéndolas en contacto con una solución acuosa de cloruro de sodio, generalmente entre 5 y 10% p/v; a continuación viene la elución con agua para remover el exceso de cloruro de sodio y finalmente se acondiciona la columna con el disolvente que va a ser usado en la elución del glicopirronio.

15 El bromuro de glicopirronio se disuelve en volúmenes apropiados de un disolvente adecuado y luego se carga la solución por la parte superior de la columna de resina. Luego se aplica el disolvente de elución a la columna: la elución puede ocurrir por gravedad o a través del uso de una bomba: en el caso de la gravedad, el flujo se regula por medio de la altura del reservorio del disolvente; en el caso del bombeo, el flujo se regula por medio de la velocidad de la bomba. La velocidad de flujo de disolvente se debe regular con base en el volumen del lecho con el objetivo de permitir un tiempo de residencia suficiente del glicopirronio dentro de la columna.

20 Se recolecta la solución de cloruro de treo glicopirronio a la salida de la columna: se recolectan varias fracciones de volumen apropiado, dependiendo del volumen del lecho de la columna. Después de los chequeos analíticos (por ejemplo mediante TLC), se mezclan las fracciones apropiadas para la siguiente elaboración y aislamiento.

25 Las fracciones agrupadas se pueden decolorar (por ejemplo con carbón vegetal). Las mismas se pueden filtrar, por ejemplo a través de filtros minerales tales como Dicalite®. Las fracciones reunidas se pueden concentrar por evaporación, por ejemplo a través del uso de un evaporador rotatorio.

30 La Forma cristalina I del cloruro de treo glicopirronio se puede formular para administración en cualquier forma conveniente y por lo tanto la invención provee composiciones farmacéuticas del mismo.

35 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante mezcla de la Forma I del cloruro de treo glicopirronio y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Dependiendo de la naturaleza de la enfermedad o condición médica a tratar, y del tipo de paciente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular para ser suministradas mediante cualquier ruta apropiada, incluyendo oral, intravenosa, parenteral, inhalación, intranasal, tópica, subcutánea, intramuscular, rectal, vaginal. Las formas de dosificación adecuadas incluyen formas convencionales tales como tabletas, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación continuada, ungüentos, geles, cremas, supositorios, gotas para los ojos, parches transdérmicos, jarabes, soluciones, suspensiones, aerosoles, soluciones para nebulizadores, atomizadores nasales, etc.

40 Los excipientes apropiados incluyen portadores, diluyentes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, aglutinantes, recubrimientos, rellenos, deslizantes, lubricantes, desintegrantes, preservantes, surfactantes, sustancias reguladoras del pH y similares. Ejemplos de excipientes y de su uso se proporcionan en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ta ed. (2006), Ed. Rowe et al., Pharmaceutical Press.

45 En una forma de realización preferida, la composición se formula para administración mediante las rutas intranasal o de inhalación, por ejemplo como una solución o suspensión que contiene propelente para aerosol, como un polvo seco para inhalación, o como un atomizador nasal.

50 Incluso más preferiblemente, la composición se formula como polvo seco para inhalación a los pulmones.

55 Las composiciones farmacéuticas antes mencionadas para administración por inhalación se pueden colocar en dispositivos apropiados tales como inhaladores dosificadores presurizados (IDP) o inhaladores de polvo seco (IPS).

Las composiciones también pueden comprender, si se requiere, uno o más de otros agentes terapéuticos, preferiblemente aquellos actualmente utilizados en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo corticosteroides, agonistas beta₂ e inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4).

60 Las dosis apropiadas de Forma I del cloruro de treo glicopirronio en las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser fácilmente establecidas por el médico tratante y dependerán del tipo de paciente y de la naturaleza de la

condición para la que se toma la decisión y del modo de administración del fármaco. Pueden ser útiles niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,1 µg hasta aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal por día. Para la prevención o el tratamiento de condiciones respiratorias, la Forma cristalina I se puede administrar mediante inhalación, en cuyo caso la dosificación preferida es probablemente de aproximadamente 0,5 - 100 µg por accionamiento del dispositivo de inhalación, preferentemente aproximadamente 1-40 µg por accionamiento, y más preferentemente aproximadamente 5 - 26 µg por accionamiento.

La Forma cristalina I de la invención se puede usar para propósitos profilácticos o para alivio sintomático para un amplio rango de condiciones que incluyen: trastornos respiratorios tales como enfermedad obstructiva pulmonar crónica (EPOC) y asma de todos los tipos. Otros trastornos respiratorios para los cuales el producto de la invención puede ser beneficioso son los que se caracterizan por obstrucción de las vías aéreas periféricas como resultado de inflamación y presencia de moco, tales como bronquiolitis obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema, lesión pulmonar aguda (LPA), fibrosis quística, rinitis, y síndrome de distrés respiratorio o de adulto (SDRA).

Además, la Forma cristalina I de la invención puede ser útil en el tratamiento de trastornos de músculos lisos tales como incontinencia urinaria y síndrome de intestino irritable; enfermedades de la piel tales como psoriasis; hiperhidrosis y sialorrea; y úlceras gastrointestinales.

La invención se ilustra además mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1: Preparación de la Forma cristalina I de cloruro de treo glicopirronio

Se suspendió resina Amberlite® IRA900 C1 (500 g) en 1500 ml de una mezcla de etanol/agua 50/50 v/v y se cargó en una columna de vidrio de 60 mm de diámetro interno con filtro de fondo y válvula. Se permitió que el exceso de disolvente pasara a través de la columna: la altura de lecho era de aproximadamente 25 cm, correspondiente a un volumen de lecho de 700 ml.

Se disolvió bromuro de treo glicopirronio (74 g, 0,186 mol) en 280 ml de una mezcla de etanol/agua 50/50 v/v y se cargó en la parte superior de la columna. Se pasó la solución a través de la columna seguida por una mezcla de etanol/agua 50/50 v/v como disolvente de elusión. La elusión se llevó a cabo mediante gravedad y se ajustó la velocidad de flujo en 15-20 ml/min; se recolectaron fracciones de 80-100 ml de la parte inferior de la columna y se analizaron con respecto al contenido de glicopirronio (mediante TLC como en la farmacopea): se comenzó a eluir el glicopirronio en la fracción 3, su concentración era máxima en las fracciones 5-8 y luego disminuyó hasta que desapareció en la fracción 17. Se mezclaron las fracciones 3 - 16 y se decoloró la solución resultante (1,4 l) con carbón vegetal, se filtró a través de una capa de Dicalite® y se concentró en un evaporador rotatorio.

Se suspendió el residuo aceitoso en acetato de etilo (740 ml) y se concentró nuevamente con el objetivo de remover el agua como azeótropo; después de la concentración parcial y de la adición de acetato de etilo fresco, cristalizó el cloruro de treo glicopirronio como un polvo de color blanco. Se agitó la suspensión y se enfrió a 0°C y se filtró el sólido y se secó al vacío a 50°C. Se obtuvo cloruro de treo glicopirronio (65,0 g, 0,175 mol) como cristal monohidrato, con 94% de rendimiento.

El producto obtenido se caracterizó por tener más de 99% de pureza.

Ejemplo 2: Caracterización en estado sólido de la Forma cristalina I de cloruro de treo glicopirronio

Se analizó la Forma cristalina I de cloruro de treo glicopirronio en estado sólido mediante difracción en polvo de rayos X (XRPD), espectroscopia IR y calorimetría diferencial de barrido.

1. Difracción en polvo de rayos X (XRPD)

Los análisis por XRPD se llevaron a cabo en un difractómetro en polvo de rayos X PANalytical X'pert Pro usando radiación de Cu Ka. El instrumento está equipado con un detector X'Celerator.

Se usó un barrido continuo theta-dos theta de 2,5 grados 2-theta hasta 45 grados 2-theta.

Se preparó la muestra para su análisis colocándola en un soporte de cuarzo para muestras. El patrón de XRPD se muestra en la Figura 1.

2. Espectro IR

Se adquirió el espectro IR en un espectrofotómetro Nicolet FT-IR 6700 ThermoFischer. Se preparó la muestra como un disco

de KBr.

El espectro, que se escaneó en el rango entre 6400 y 200 cm^{-1} , se muestra en la Figura 2.

5 3. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los datos de calorimetría diferencial de barrido se obtuvieron en un instrumento STA 409 Luxx® Netzsch.

10 Se colocaron aproximadamente de 2 a 5 mg de la muestra en un platillo para DSC y se midió y registró el peso con precisión). Se selló herméticamente el platillo. Se calentó la muestra bajo una atmósfera de nitrógeno a una velocidad de 10°C/min, desde 25°C hasta una temperatura final de 220°C. El termograma se muestra en la Figura 3.

Ejemplo 3: Investigación del efecto de molienda

15 Una muestra de la Forma cristalina I como la que se obtuvo en el Ejemplo 1 se molió mediante molienda con bolas en un molinillo Retsch MM 200 a una frecuencia de 30 Hz. Luego se analizó la misma para determinar su patrón de difracción.

20 Se determinó la estabilidad de la muestra molida mediante comparación de su patrón de difracción con aquel del patrón de referencia estándar. La muestra molida mostró un patrón de XRPD superponible (véase la Figura 4), lo que indica que el grado de cristalinidad está sustancialmente sin cambios.

Ejemplo 4: Análisis de cristales individuales

25 Se recristalizó una muestra de la Forma I de cloruro de treo glicopirrolato y se la remitió para análisis de cristales individuales.

Se prepararon los cristales mediante disolución de 0,050 g de sólido en 4 mL de diclorometano. Se calentó la solución hasta el punto de ebullición, se filtró y se la dejó evaporar.

30 Recolección y análisis de datos

Se montó una aguja incolora de cloruro de treo glicopirronio Forma I que tiene dimensiones aproximadas de 0,4 x 0,2 x 0,02 mm, sobre una fibra de vidrio orientada al azar.

35 Se recolectaron los datos del cristal a temperatura ambiente en un difractómetro de rayos X Oxford Xcalibur S con radiación de Mo-K, $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ con monocromador de grafito y detector CCD de zafiro.

40 Se obtuvieron las constantes de celda y una matriz de orientación para la recolección de datos a partir de refinamiento por mínimos cuadrados usando los ángulos fijados de 25 reflexiones en el rango de $7^\circ < \theta < 15^\circ$. El grupo espacial, determinado mediante el programa XPREP, fue P21/c.

La estructura se resolvió mediante métodos directos y se refinó mediante mínimos cuadrados de matriz completa sobre F^2 con el paquete de programas SHELX97.

45 Se generó un patrón de XRPD calculado para la radiación de Cu usando Mercury v 2.2 y las coordenadas atómicas, grupo espacial, y el parámetro de celda unidad a partir de los datos de cristales individuales.

Los datos del cristal y el refinamiento de la estructura se reportan en la Tabla 3.

50

Tabla 3

| | |
|-----------------------------------|--|
| Fórmula empírica | C ₁₉ H ₃₀ ClN ₄ O ₄ |
| Peso de la fórmula | 371,89 |
| Temperatura | 293(2) K |
| Longitud de onda | 0,71073 Å |
| Sistema cristalino | Monoclínico |
| Grupo espacial | P21 /c |
| Dimensiones unitarias de la celda | a = 17.4163(6) Å $\alpha = 90^\circ$. b = 8.9340(2) Å $\beta = 104,782(3)^\circ$. c = 13.5563(4) Å $\gamma = 90^\circ$. |
| Volumen | 2039,51(10) Å ³ |

(continuación)

| | |
|---|--|
| Z | 4 |
| Densidad (calculada) | 1,211 Mg/m ³ |
| Coefficiente de absorción | 0,209 mm ⁻¹ |
| F(000) | 800 |
| Tamaño del cristal | 0,8 x 0,6 x 0,1 mm ³ |
| Rango theta para recolección de datos | 2,85 a 29,12° |
| Rangos del índice | -23<=h<=19, -11<=k<=11, -15<=l<=18 |
| Reflexiones recolectadas | 15215 |
| Reflexiones independientes | 4796 [R (int) = 0,0235] |
| Completado hasta theta = 25,00° | 99,9% |
| Recolección de la absorción | Semiempírica a partir de equivalentes |
| Transmisión máx. y min. | 1,00000 y 0,98773 |
| Método de refinamiento | Mínimos cuadrados de la matriz completa sobre F ² |
| Datos / restricciones / parámetros | 4796 / 0 / 238 |
| Calidad del ajuste sobre F ² | 0,961 |
| Índices R finales [1>2sigma(I)] | R1 = 0,0582, wR2 = 0,1566 |
| Índices R (todos los datos) | R1 = 0,0990, wR2 = 0,1752 |
| Mayor diferencia de pico y brecha | 0.31.7 y -0.279 e.Å ⁻³ |

La estructura se caracteriza por cuatro moléculas de cloruro de glicopirronio y cuatro moléculas de agua en la celda unidad.

- 5 El análisis sobre la muestra en polvo (Forma I) y los datos que se obtuvieron mediante difracción de rayos X en un cristal individual confirman la identidad de la forma cristalina.

10

Reivindicaciones

- 5 1. Cloruro de (3R,2'S)- y (3S,2'R)-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio cristalino (cloruro de treo glicopirronio) monohidrato, que tiene los siguientes picos XRPD característicos a 2θ en grados angulares usando radiación Cu-K α (precisión $\pm 0,1^\circ$): 5,40; 10,65; 11,32; 12,46; 14,88; 17,16; 18,47; 18,69; 19,24; 22,08; 22,74; 25,40; 25,54; 26,57; y 28,40.
- 10 2. El cloruro de treo glicopirronio cristalino como se reivindica en la reivindicación 1, **caracterizado por** los picos en el espectro IR a (precisión $\pm 1\text{ cm}^{-1}$):
3457- cm^{-1} , 3369; 1728; 1414; 1380; 1172; y 695.
- 15 3. Un proceso para preparar cloruro de treo glicopirronio cristalino como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, que comprende la etapa de cristalizar cloruro de treo glicopirronio a temperatura ambiente a partir de una solución del mismo en un disolvente clorado tal como cloroformo y diclorometano o a partir de soluciones acuosas o de metanol o a partir de mezclas 1:1 v/v de agua y acetonitrilo o agua y etanol.
- 20 4. Una composición farmacéutica que comprende cloruro de treo glicopirronio cristalino como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, opcionalmente mezclado con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 5. La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 4, que comprende además un agente terapéutico adicional.
6. La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 5, que comprende además un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, agonistas beta₂ e inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4).
7. La composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en la forma de un aerosol inhalable que comprende un propelente.
- 30 8. La composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en la forma de un polvo seco inhalable.
- 35 9. Cloruro de treo glicopirronio cristalino como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, para uso como un medicamento.
- 40 10. Cloruro de glicopirronio cristalino como se reivindica en la reivindicación 1 o 2 para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en EPOC (bronquitis crónica y enfisema); asma; lesión pulmonar aguda (LPA); fibrosis quística; rinitis; síndrome de distrés respiratorio crónico o de adultos (SDRA); incontinencia urinaria; síndrome de intestino irritable; psoriasis; hiperhidrosis; sialorrea; y úlceras gastrointestinales.
- 45

Figura 1

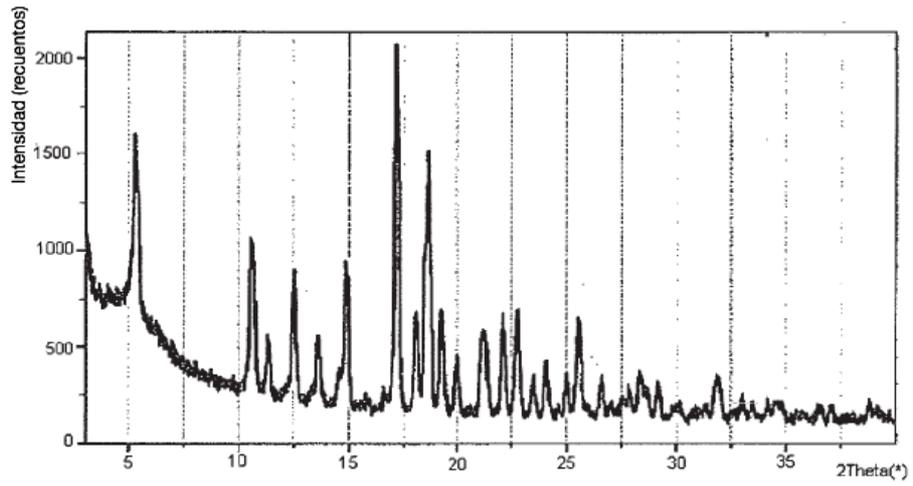


Figura 2

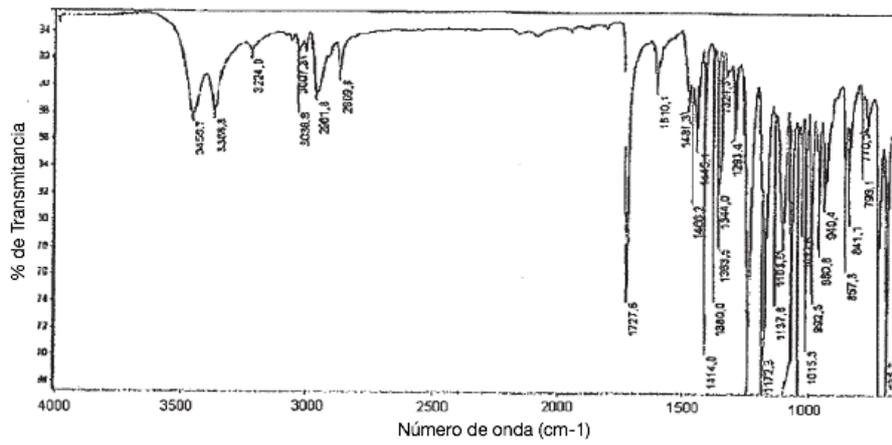


Figura 3

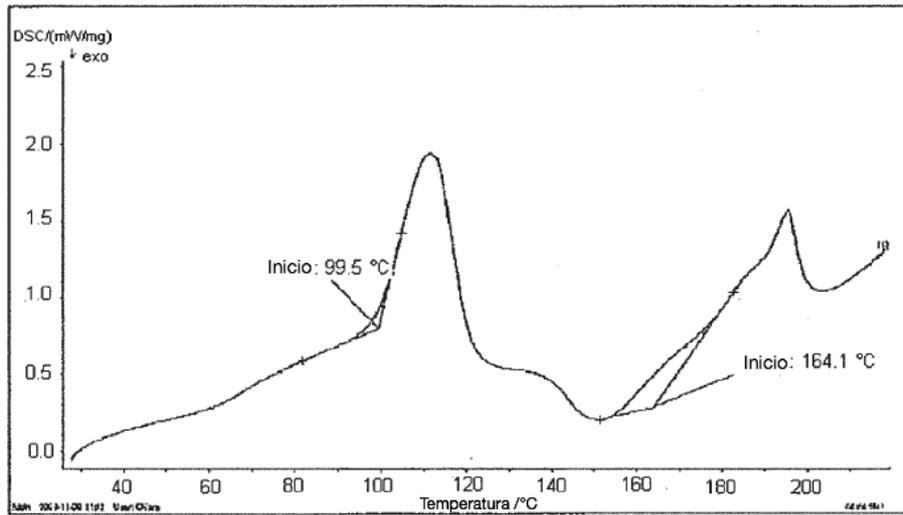


Figura 4

