(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 620 758**

(51) Int. CI.:

C07D 451/10 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2012 PCT/CZ2012/000112**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO2014067499**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2012 E 12786801 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2914593**

(54) Título: **Estabilización de solvatos de tiotropio**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.06.2017

(73) Titular/es:

ZENTIVA K.S. (100.0%)
u Kabelovny 130
102 37 Praha 10, CZ

(72) Inventor/es:

CERNA, IGOR;
HAJICEK, JOSEF;
DAMMER, ONDREJ;
KEBBATI, MOKHTAR;
BILLOT, PASCAL y
HOSEK, PATRIK

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Estabilización de solvatos de tiotropio

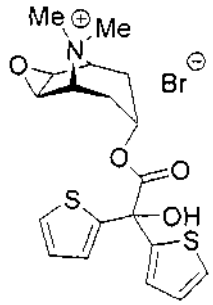
Campo técnico

La invención se refiere a un método para estabilizar solvatos de bromuro de tiotropio y para estabilizar solvatos obtenidos de este modo.

Antecedentes de la invención

El bromuro de tiotropio es un principio activo con beneficio terapéutico en el tratamiento del asma o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y se describió en primer lugar en la patente de base EP418716.

El nombre químico del bromuro de tiotropio es bromuro de (1α,2β,4β,7β)-7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.02,4]nonano y tiene la siguiente estructura



El bromuro de tiotropio es comercializado por Boehringer-Ingelheim en un dispositivo de inhalación con la marca comercial de Spiriva. En la formulación se presenta como la forma de monohidrato que se describió en el documento EP1326862. El bromuro de tiotropio se usa en una dosificación muy pequeña; por lo tanto, es necesario micronizar el principio activo antes o durante el procesamiento de la formulación.

El bromuro de tiotropio se conoce en muchas formas polimórficas como las formas anhidras de los documentos WO2003000265, WO2006117299 o WO2005042527.

En la bibliografía se describen también solvatos con diversos disolventes. Durante la purificación se prepararon solvatos de metanol/acetona o solvatos de diclorometano/acetonitrilo en los ejemplos de la patente de base. Se mencionaron muchos solvatos en los documentos WO2006117299 y WO-2006117300. También se prepararon solvatos con etanol, metanol, 1,4-dioxano y 1,2-propanodiol. El documento WO2007075858 trata acerca de, por ejemplo, solvato de n-propanol.

El solvato de diclorometano se mencionó en el documento WO2011015883, y el solvato de n-butanodiol y los solvatos de alilalcohol en el documento WO2010101538.

Según los documentos anteriores, los solvatos se usan principalmente para el aislamiento y como material de partida para otras formas de formulación farmacéutica.

Los documentos WO-2006117299 y WO-2006117300 propuestos usan solvatos en polvos inhalables o aerosoles, pero en los ejemplos solo se usa una forma anhidra; no existen datos sobre la estabilidad de formulación con solvatos.

Una formulación con solvatos y lactosa se describe en el documento WO2010101538, pero no existe ninguna indicación sobre la estabilidad de dicha formulación.

Tal y como se menciona en los documentos WO2006117299 o WO2006117300, la fabricación correcta de las composiciones inhalables que son adecuadas para su uso para la administración de una sustancia farmacéuticamente activa mediante inhalación se basa en diversos parámetros que están conectados con la naturaleza del propio sustancia activa. En las composiciones farmacéuticas que se usan, como el bromuro de tiotropio, en la forma de polvos inhalables o aerosoles inhalables, el principio activo cristalino se usa en una forma micronizada para la preparación de la formulación. La calidad farmacéutica de una formulación farmacéutica requiere que el principio activo tenga la misma modificación cristalina durante toda la vida útil. La estabilidad y las propiedades de el principio activo cristalina están sujetas a los requisitos más rigurosos desde este punto de vista.

Es particularmente deseable que el principio activo se prepare en la forma de una modificación cristalina uniforme y claramente definida. También es particularmente deseable que el principio activo se prepare en una forma cristalina

que esté caracterizada por un elevado grado de estabilidad incluso durante largos períodos de almacenamiento.

Constantemente existe una necesidad de formas estables de bromuro de tiotropio que son estables durante la micronización y durante la vida útil de una formulación preparada.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un método para la estabilización de solvatos de bromuro de tiotropio.

Los solvatos de bromuro de tiotropio, seleccionados entre solvatos con metanol, etanol, 2-propanol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, n-butanol, 1,4-butanodiol y terc-butanol, que se micronizan o trituran, se depositan en una atmósfera saturada del disolvente adecuado durante el período de tiempo suficiente para la recuperación del disolvente. De este modo, en la estabilización según la invención, se aplica dicho período de tiempo que es suficiente para la recuperación de la cantidad original del disolvente en el solvato.

Dichos solvatos de bromuro de tiotropio son solvatos con alcoholes C1-C4 inferiores, por ejemplo, con metanol, etanol, 2-propanol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, n-butanol, 1,4-butanodiol, o terc-butanol.

Los solvatos micronizados o triturados tienen la distribución de partículas D50 en el intervalo de 1-10 µm medido mediante microscopia óptica o microscopía electrónica de barrido (SEM), preferentemente de 3-5 µm. La D50 significa que el 50 % de las partículas en una muestra son de un tamaño por debajo del valor dado. El tamaño de partículas se realizó mediante una evaluación óptica de varias fotos a partir de microscopía óptica (Nikon Eclipse E600 equipada con cámara de vídeo y software de Archimed) o de SEM (Hitachi TM-1000, muestras recubiertas de oro).

Una bandeja con el alcohol adecuado se coloca cerca de la muestra micronizada en un recipiente cerrado para lograr una atmósfera saturada. El vacío puede aplicarse en el intervalo de 0,5 KPa a 10 KPa durante unos minutos para ajustar el proceso.

El alcohol adecuado es el mismo alcohol que se incorpora en el solvato. Por ejemplo, se usa para la atmósfera de etanol del solvato de etanol y se usa para la atmósfera de 1,3-propanodiol del solvato de 1,3-propanodiol.

Un tiempo suficiente para la recuperación es comúnmente de al menos 1 hora, hasta varios días, preferentemente de 48 a 60 horas.

La estabilización se lleva a cabo preferentemente a una temperatura en el intervalo de 10 a 60 °C, preferentemente a temperatura ambiente. La temperatura ambiente significa una temperatura en el intervalo de 20-25 °C.

Las cantidades de disolventes se analizan mediante cromatografía de gases (GC). Se usa una columna RTX200 o equivalente, una temperatura de inyección de 130 °C, una inyección de 0,5 µl con separación de 1/20 °, una detección por FID, una temperatura de detector de 280 °C. El gas es helio a un caudal de 1,7 ml/hora. El gradiente de temperatura es como se da en la Tabla 1:

Tabla 1. Gradiente de temperatura de la cromatografía de gases

Temperatura inicial [°C]	Temperatura final [°C]	Velocidad de pendiente [°C/min]	Tiempo de retención [min]
35	35	Isoterma	3,5
35	90	15	0
90	120	20	0
120	160	40	1
160	240	40	0,83

Los solvatos se trituran antes de la estabilización en una trituradora de chorro de acero inoxidable o de teflón, la diana de 5 µm se logró mediante el uso de, por ejemplo, el siguiente conjunto de parámetros, una velocidad de alimentación aproximada de 66 g/h, una presión de trituración de 0,4 KPa y una presión de inyección de 0,5 KPa.

En otra realización, la invención proporciona el nuevo solvato estable de bromuro de tiotropio con 1,3-propanodiol.

La invención se refiere al solvato de bromuro de tiotropio cristalino con 1,3-propanodiol que tiene un espectro de difracción en polvo de rayos X que tiene los picos principales (+/-0,2 ° 2 Theta) 11,0; 15,3; 18,0; 21,4; 25,0, medidos usando CuKα, y otros picos característicos 9,9; 13,4; 16,3; 19,8; 20,9; 23,5; 23,9; 24,6; 25,8; 26,0; 27,0; 27,8; 31,8.

En otra realización, la invención se refiere a un proceso para la preparación de solvato de 1,3-propanodiol. El solvato puede prepararse a partir de cualquier forma conocida de bromuro de tiotropio de 1,3-propanodiol.

El bromuro de tiotropio se disuelve en 1,3-propanodiol puro o una mezcla de 1,3-propanodiol con disolventes miscibles a una temperatura en el intervalo de 40 °C hasta el punto de ebullición del disolvente o la mezcla de disolvente, preferentemente en el intervalo de 80-85 °C. La solución puede concentrarse, por ejemplo, al vacío. Después, la solución se enfría a una temperatura en el intervalo de 0 a 20 °C. Se retira por filtración el solvato de 1,3-propanodiol.

Para el procesamiento adicional de una formulación farmacéutica, el principio activo tiene que micronizarse. En los estudios de preformulación se ensayó la estabilidad del API micronizado en un ensayo de estabilidad a largo plazo (25 °C/humedad relativa (HR) del 60 %) y en un ensayo de estabilidad acelerada (40 °C/HR del 75 %). El solvato de etanol era estable durante la micronización, tal y como se muestra en la Tabla 1. Sin embargo, ambos modos de ensayo de estabilidad mostraron una estabilidad polimórfica baja; el solvato tiende a convertirse en una forma de monohidrato M o forma anhidra B1. El aumento de la temperatura causó el aumento de la velocidad de los cambios polimórficos, tal y como se muestra en la Tabla 2.

En los estudios de preformulación, también se ensayó la estabilidad del solvato en la mezcla con la lactosa que se usa en polvos inhalables, por ejemplo, Lactohale LH 200. El ensayo confirmó la tendencia a los cambios polimórficos - véanse las Tablas 5 y 6.

Se descubrió sorprendentemente que la estabilización de solvatos micronizados según la invención soluciona el problema de inestabilidad polimórfica de los solvatos. El ensayo de estabilidad a largo plazo y acelerada de los solvatos micronizados y sus mezclas con lactosa mostró que los solvatos estabilizados poseen una estabilidad polimórfica excelente y son adecuados para el procesamiento adicional de formulaciones farmacéuticas inhalables.

Se realizaron experimentos de control para evaluar la estabilidad de la forma de solvato de bromuro de tiotropio (solvato de etanol) durante la micronización (o trituración). La micronización de esta forma de solvato es factible en una trituradora de chorro de acero inoxidable. La diana de 5 µm podría lograrse mediante trituración de baja energía. El tamaño de partículas obtenido (evaluado mediante SEM) era menor que 3 µm para la mayoría de las partículas y menor que 6 µm para casi todas las partículas mediante micronización (partiendo de 50 µm a 700 µm para una muestra no triturada).

Se observó que la micronización de la forma de solvato de tiotropio (solvato de etanol) condujo a una pequeña disminución en el contenido de disolvente residual (Tabla 2). Según el XRPD, solo se presentan diferencias menores a 20 ° y 28 °.

Tabla 2. Comparación de muestras de solvato de etanol después de la micronización y la estabilización

Muestra	Contenido de etanol [GC]	Pérdida de TGA en peso	XRPD	Raman
No triturada	4,6 % p/p	4,9 % p/p	forma de solvato	forma de solvato
Micronizada	4,2 % p/p	4,3 % p/p	sin cambios	sin cambios
Estabilizada	4,5 % p/p	5,1 % p/p	sin cambios	sin cambios

En la Tabla 2 se muestra que, después de la micronización, el contenido de etanol en la muestra micronizada disminuye (medido mediante GC). La disminución es de aproximadamente el 0,4 % de etanol. Después de la estabilización, el contenido de etanol medido con el mismo método se devuelve al contenido original del 4,5 %. Se observó también el mismo comportamiento en el solvato de 1,3-propanodiol.

La estabilidad polimórfica de solvatos micronizados estabilizados y no estabilizados (tanto los solvatos de etanol como de 1,3-propanodiol) se evaluó en condiciones de almacenamiento (caso general) en dos modos que incluyen los ensayos a largo plazo (25 °C/HR del 60 %) y acelerado (40 °C/HR del 75 %) que ensayan la estabilidad térmica y la sensibilidad a la humedad. La estabilidad polimórfica se controló usando el XRPD. Los resultados se resumen en las Tablas 2 y 3 y en las Figuras 1 y 2 para cada solvato.

Tabla 3. Solvato de etanol

condiciones de almacenamiento	Período de tiempo (meses)	no estabilizado	estabilizado
a largo plazo (25 °C/HR del 60 %)	1	sin cambios	sin cambios
a largo plazo (25 °C/HR del 60 %)	3	sin cambios	
aceleradas (40°C/HR del 75 %)	1	conversión parcial a M y F-B1	sin cambios
M - forma de monohidrato; **F-B1** - forma anhidra de B1			

Una transformación de fase parcial de una muestra micronizada no estabilizada a una mezcla de forma de monohidrato y de forma anhidra es claramente visible. La muestra micronizada estabilizada permanece sin cambios.

Tabla 4. Solvato de 1,3-propanodiol

condiciones de almacenamiento	Período de tiempo (meses)	no estabilizado	estabilizado
a largo plazo (25 °C/HR del 60 %)	1	sin cambios	sin cambios
a largo plazo (25 °C/HR del 60 %)	3	sin cambios	sin cambios
aceleradas (40 °C/HR del 75 %)	1	sin cambios	sin cambios
aceleradas (40 °C/HR del 75 %)	3	conversión parcial a M	sin cambios
M - forma de monohidrato; **F-B1** - forma anhidra de B1			

Una transformación de fase parcial de una muestra micronizada no estabilizada a una forma de monohidrato y una forma anhidra es claramente visible. La muestra micronizada estabilizada permanece sin cambios.

Ambos solvatos micronizados (es decir, los solvatos de etanol y de 1,3-propanodiol), estabilizados y no estabilizados, también se sometieron a ensayos de estabilidad polimórfica en presencia de Lactohale LH 200 (como el excipiente de mayor potencial para la formulación de inhalador) en condiciones de almacenamiento a largo plazo (25 ºC/60 % de HR) y aceleradas (40 ºC/HR del 75 %). Esto evalúa la estabilidad térmica y la sensibilidad a la humedad en presencia de monohidrato de lactosa. La relación entre el bromuro de tiotropio y Lactohale LH 200 se eligió como 1:1 (en peso). La estabilidad polimórfica se controló usando el XRPD. Los resultados se resumen las Tablas 4 y 5 para cada solvato.

Tabla 5. Solvato de etanol, mezcla con Lactohale LH 200

condiciones de almacenamiento	Período de tiempo (meses)	no estabilizado	estabilizado
a largo plazo (25 °C/HR del 60 %)	1	sin cambios	sin cambios
aceleradas (40°C/HR del 75 %)	1	conversión a M y F-B1	sin cambios
M - forma de monohidrato; **F-B1** - forma anhidra de B1			

Una transformación de fase parcial de una muestra micronizada no estabilizada a una mezcla de forma de monohidrato y de forma anhidra B2 se presenta en condiciones de almacenamiento aceleradas. La muestra micronizada estabilizada permanece sin cambios tanto para las condiciones de almacenamiento a largo plazo como aceleradas después de 1 mes.

Tabla 6. Solvato de 1,3-propanodiol, mezcla con Lactohale LH 200

condiciones de almacenamiento	Período de tiempo (meses)	no estabilizado	estabilizado
a largo plazo (25 °C/HR del 60 %)	1	sin cambios	sin cambios
a largo plazo (25 °C/HR del 60 %)	3	sin cambios	sin cambios
aceleradas (40 °C/HR del 75 %)	1	sin cambios	sin cambios
aceleradas (40 °C/HR del 75 %)	3	conversión parcial a M	sin cambios

Las muestras micronizadas estabilizadas y no estabilizadas del solvato de 1,3-propnaediol de bromuro de tiotropio permanecen sin cambios tanto para las condiciones de almacenamiento a largo plazo como aceleradas después de 1 mes.

Se puede observar claramente que la deposición de la forma del solvato de bromuro de tiotropio en una atmósfera saturada del disolvente adecuado después de la micronización y la trituración puede potenciar la estabilidad incluso en presencia de monohidrato de lactosa.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Ilustración de los patrones de XRPD del solvato de etanol y su comparación con la forma de monohidrato y la forma anhidra B2. La figura ilustra, de arriba a abajo, los patrones de XRPD del solvato de etanol de la muestra micronizada no estabilizada después de 1 mes en condiciones de almacenamiento aceleradas (40 °C/HR del 75 %), la muestra micronizada estabilizada después de 1 mes en condiciones de almacenamiento aceleradas y los

patrones de XRPD de la forma de monohidrato y de la forma anhidra B2 del bromuro de tiotropio.

Figura 2. Ilustración de los patrones de XRPD del solvato de 1,3-propanodiol y su comparación con la forma de monohidrato. La figura ilustra, de arriba a abajo, los patrones de XRPD del solvato de 1,3-propanodiol de la muestra micronizada no estabilizada después de 1 mes en condiciones de almacenamiento aceleradas (40 °C/HR del 75 %), la muestra micronizada estabilizada después de 1 mes en condiciones de almacenamiento aceleradas y los patrones de XRPD de la forma de monohidrato del bromuro de tiotropio.

Figura 3. Patrón de polvo de rayos X del solvato de 1,3-propanodiol.

Ejemplos

XRPD

Dispositivo y condiciones: avance de Brucker D8, modo reflectante, portador monocristal.

Trituración

Dispositivo y condiciones: trituradora de chorro de acero inoxidable, la diana de 5 µm se logró mediante el uso de, por ejemplo, el siguiente conjunto de parámetros, una velocidad de alimentación aproximada de 66 g/h, una presión de trituración de 0,4 KPa y una presión de inyección de 0,5 KPa.

Medición del tamaño de partículas mediante microscopía óptica o mediante SEM:

Dispositivo y condiciones: Microscopio electrónico de barrido (SEM) Hitachi TM-1000, recubierto de oro: el tamaño de partículas se realizó mediante una evaluación óptica de varias fotos a partir de microscopía (Nikon Eclipse E600 equipada con cámara de vídeo y software de Archimed) y de SEM.

TGA

Dispositivo y condiciones: Instrumento de TA Q500, que comienza a 25 °C y se calienta con 10 K/min hasta 280 °C.

Raman

Dispositivo y condiciones: Kaiser Optical System RXN1, Phat-Sonde

Ejemplo 1

Se disolvieron 4,0 g de bromuro de tiotropio crudo en etanol anhidro (200 ml) a reflujo. La solución en agitación se enfrió a 15 °C durante 2 horas. La suspensión obtenida se filtró y el sólido se lavó con etanol anhidro. El producto se secó a 30 °C a presión reducida (10 KPa) durante 24 horas. Se obtuvieron 3,5 g de la forma del solvato de etanol de bromuro de tiotropio (rendimiento del 87 %). Forma del solvato (XRPD); (DSC) Tª inicio 1 = 154,1 °C, Tª pico 1 = 159 °C endoterma principal Tª conjunto 2 = 228,8 °C, Tª pico 2 = 230,8 °C; (TGA) 5,4 %.

Ejemplo 2

Se disolvieron 4,0 g de bromuro de tiotropio (solvato de diclorometano/acetonitrilo) en etanol al 96 % (80 ml) a 95 °C. La solución en agitación se enfrió hasta -10 °C durante 45 min. La suspensión obtenida se agitó durante otras dos horas. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con una cantidad mínima de etanol anhidro. El producto se secó a 50 °C a presión reducida (2,5 KPa) durante 24 horas. Se obtuvieron 3,4 g de la forma de solvato de etanol de bromuro de tiotropio (rendimiento del 86 %). Forma de solvato (XRPD).

Ejemplo 3

En un recipiente de un 1 litro calentado, se disuelven 100 g de bromuro de tiotropio de 80 a 85 °C en 600 ml de 1,3-propanodiol. Se retiran por destilación aproximadamente 100 ml en vacío ligero; la destilación se puede separar con gas. Después se enfrió la mezcla hasta 5 °C para permitir la cristalización y se filtra. La torta se lava con 100 ml de 1,3-propanodiol 2 veces y se seca al vacío (aproximadamente 4 KPa) a 40 °C.

Ejemplo 4 - Estabilización de un solvato de etanol

Después de la trituración de chorro, el producto recuperado se coloca en una bandeja como una capa fina. Sobre el fondo de un desecador, debajo de una placa perforada, se coloca una bandeja que contiene etanol líquido, normalmente 100 ml de etanol. Se colocan 0,2 g como capa fina de la muestra en el desecador, sobre la capa perforada. Después, el desecador se cierra herméticamente y se aplica vacío (4 KPa) durante 10 minutos. El producto se deja estabilizar durante 60 horas a temperatura ambiente. Después, el producto se coloca en una botella hermética.

Ejemplo 5 - Estabilización de un solvato de 1,3-propanodiol

Después de la trituración de chorro, el producto recuperado se coloca en una bandeja como una capa fina. Sobre el fondo de un desecador, debajo de la placa perforada, se coloca una bandeja que contiene 1,3-propanodiol líquido, normalmente 100 ml de 1,3-propanodiol. Se coloca 1 g como capa fina de la muestra en el desecador, sobre la placa perforada. Después, el desecador se cierra herméticamente y se aplica vacío (4 KPa) durante 10 minutos. El producto se deja estabilizar durante 60 horas a temperatura ambiente. Después, el producto se coloca en una botella hermética.

Ejemplo 6 - Estabilización de un solvato de 1,3-propanodiol

Después de la trituración de chorro, el producto recuperado se coloca en una bandeja como una capa fina. Sobre el fondo de un desecador, debajo de una placa perforada, se coloca una bandeja que contiene 1,3-propanodiol líquido, normalmente 100 ml de 1,3-propanodiol. Se coloca 1 g como capa fina de la muestra en el desecador, sobre la placa perforada. Después, el desecador se cierra herméticamente y se aplica vacío (4 KPa) durante 10 minutos. El producto se deja estabilizar durante 60 horas a 40 °C. Después se coloca el producto en una botella hermética.

Ejemplo 7

Métodos de ensayo de la estabilidad de solvatos con o sin lactosa.

Preparación de muestras de solvato de bromuro de tiotropio para el ensayo de la estabilidad natural y acelerada

Se transfirieron 50 mg de una forma de solvato de bromuro de tiotropio (solvato de etanol o de 1,3-propanodiol) a una bolsa de cierre de cremallera de lámina de PE. Esta bolsa se insertó en otra bolsa de cierre de cremallera de lámina de PE y, finalmente, la bolsa se empaquetó en una bolsa de lámina de aluminio y se cerró. Estas bolsas se almacenaron en condiciones específicas para las estabilidades natural (25 °C/HR del 60 %) o acelerada (40 °C/HR del 75 %).

Preparación de muestras de solvato de bromuro de tiotropio para el ensayo de la estabilidad natural y acelerada con lactosa

Se transfirieron 100 mg de bromuro de tiotropio y 100 mg de Lactohale LH 200 (producto farmacéutico de monohidrato de alfa-lactosa triturado) a una bolsa de cierre de cremallera de lámina de PE, y se mezclaron entre sí. Esta bolsa se insertó en otra bolsa de cierre de cremallera de lámina de PE y, finalmente, la bolsa se empaquetó en una bolsa de lámina de aluminio y se cerró. Estas bolsas se almacenaron en condiciones específicas para las estabilidades natural (25 °C/HR del 60 %) o acelerada (40 °C/HR del 75 %).

REIVINDICACIONES

1. Un método para la estabilización de solvatos micronizados o triturados de bromuro de tiotropio, seleccionados entre solvatos con metanol, etanol, 2-propanol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, n-butanol, 1,4-butanodiol y terc-butanol, **caracterizado por que** se depositan en una atmósfera saturada del disolvente adecuado durante el período de tiempo suficiente para la recuperación del disolvente.

2. El método según la reivindicación 1, **caracterizado por que** dichos solvatos tienen un D50 en el intervalo de 1-10 µm.

3. El método según la reivindicación 1, **caracterizado por que** dichos solvatos se depositan en un recipiente cerrado en el que se aplica vacío para lograr una atmósfera saturada del disolvente adecuado.

4. Solvato de bromuro de tiotropio con 1,3-propanodiol.

5. Solvato de bromuro de tiotropio según la reivindicación 4, que tiene un espectro de difracción en polvo de rayos X que tiene los picos principales (+/-0,2° 2 Theta) 11,0; 15,3; 18,0; 21,4; 25,0, medidos usando CuKα.

6. Solvato de bromuro de tiotropio según la reivindicación 5, que tiene un espectro de difracción en polvo de rayos X que tiene los otros picos característicos (+/-0,2° 2 Theta) 9,9; 13,4; 16,3; 19,8; 20,9; 23,5; 23,9; 24,6; 25,8; 26,0; 27,0; 27,8; 31,8.

7. Un método de preparación del solvato de bromuro de tiotropio según las reivindicaciones 4-6, **caracterizado por que** el bromuro de tiotropio se disuelve en 1,3-propanodiol a una temperatura en el intervalo de 40 °C al punto de ebullición, la solución se enfría a una temperatura en el intervalo de 0 °C a 10 °C y el solvato sólido se retira por filtración.

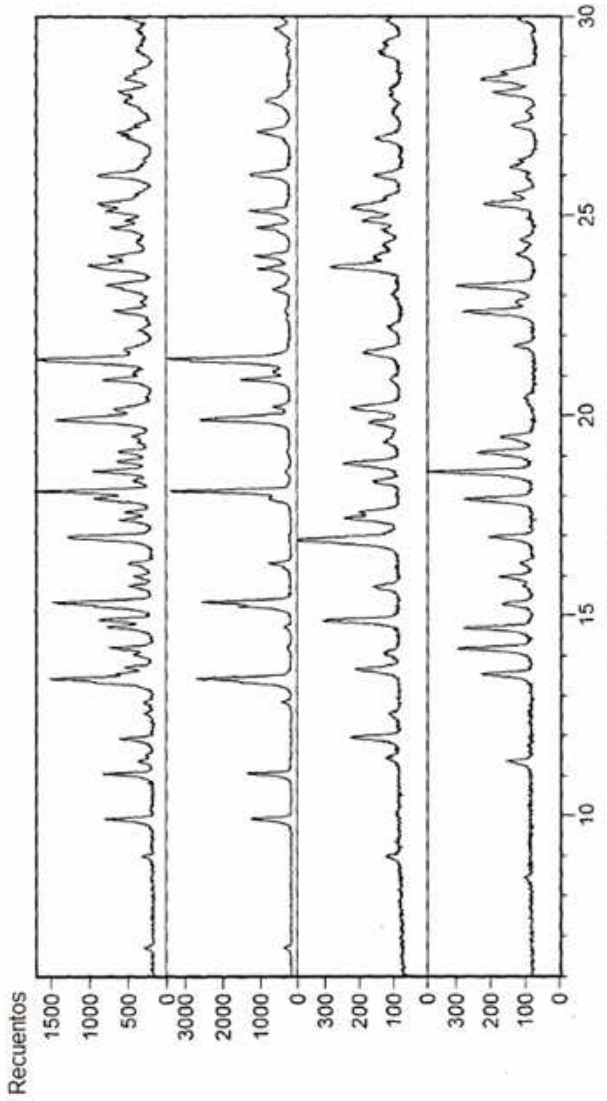

Recuentos
1500
1000
500
0
3000
2000
1000
0
300
200
100
0
300
200
100
0
10
15
20
25
30
Posición [º 2Theta] (Cobre (Cu))

Figura 1

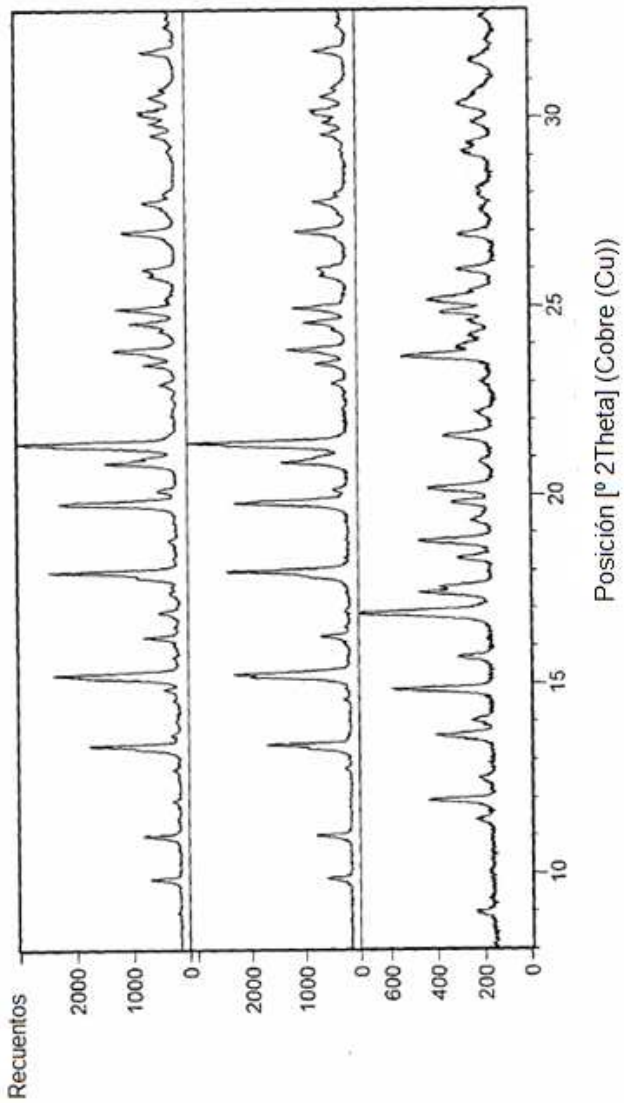

Recuentos
2000
1000
0
2000
1000
0
600
400
200
0
10
15
20
25
30
Posición [º 2Theta] (Cobre (Cu))

Figura 2

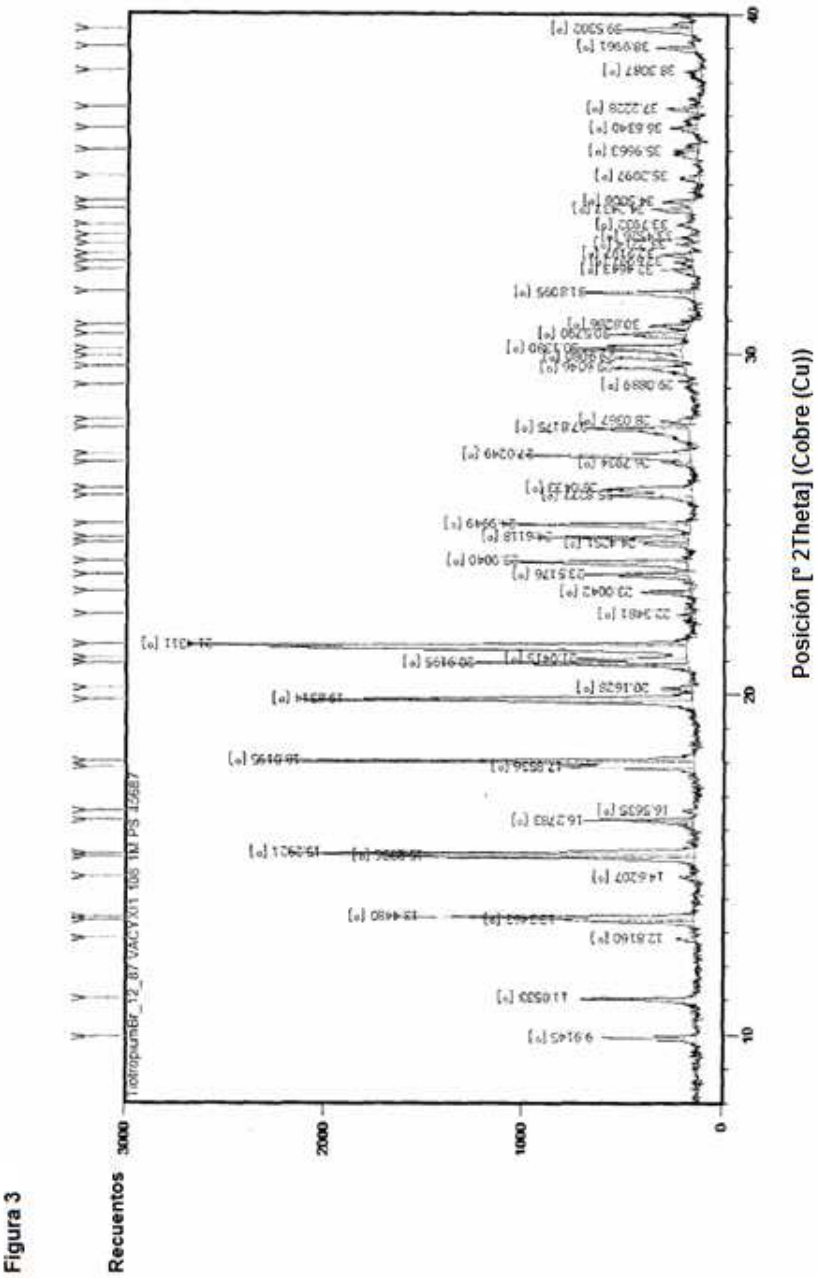

Recuentos
3000
2000
1000
0
10
20
30
40
Posición [° 2Theta] (Cobre (Cu))

Figura 3