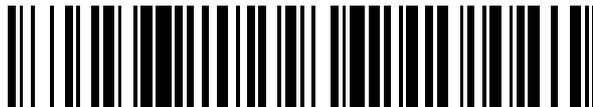


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 663**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2010 PCT/GB2010/052053**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2011 WO11070361**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2010 E 10790660 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2509585**

54 Título: **Proceso y producto para inhalación que comprende glicopirrolato**

30 Prioridad:

08.12.2009 GB 0921481

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

19.01.2018

73 Titular/es:

**VECTURA LIMITED (100.0%)
1 Prospect West
Chippenham, Wiltshire SN14 6FH, GB**

72 Inventor/es:

**GREEN, MATTHEW MICHAEL JAMES y
POOLE, RICHARD MICHAEL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 650 663 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

Proceso y producto para inhalación que comprende glicopirrolato

La presente invención se refiere a principios activos para inhalación que comprenden glicopirrolato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y métodos de preparación de tales principios activos.

5 La inhalación representa una vía muy atractiva, rápida y respetuosa con el paciente para la administración de fármacos que actúan por vía sistémica, además de para fármacos que se diseñan para actuar localmente en los propios pulmones. Es particularmente deseable y ventajoso desarrollar tecnologías para administrar fármacos a los pulmones de una manera predecible y reproducible.

10 Las características clave que hacen de la inhalación una vía de administración de fármacos útil son: rápida velocidad de aparición; mejorada aceptación y cumplimiento del paciente para una vía sistémica no invasiva; reducción de los efectos secundarios; extensión del ciclo de vida del producto; coherencia de administración mejorada; acceso a nuevas formas de terapia, que incluye dosis más altas, mayor eficiencia y exactitud de direccionamiento; y direccionamiento directo del sitio de acción para fármacos localmente administrados, tales como aquellos usados para tratar enfermedades pulmonares.

15 Sin embargo, la tecnología de polvo detrás de los polvos secos satisfactorios y productos de inhalador de polvo seco (DPI) o de inhalador de dosis medidas a presión (pMDI) sigue siendo un obstáculo técnico significativo para aquellos que desean tener éxito con esta vía de administración y explotar las significativas oportunidades del producto. Cualquier formulación tiene adecuadamente propiedades que permiten la fabricación y dosificación de los polvos, proporciona resuspensión y fluidización fiable y predecible, y evita la excesiva retención de polvo dentro del dispositivo de dispensación.

20 Un problema importante experimentado por los formuladores es la variabilidad en las propiedades superficiales de las partículas de fármaco. Cada polvo de agente activo tiene su propia adhesividad inherente o energía superficial, que puede oscilar enormemente de compuesto a compuesto. Además, la naturaleza de las energías superficiales puede cambiar para un compuesto dado dependiendo de cómo se procese. Por ejemplo, la molienda por chorro es muy conocida por generar variaciones significativas en las propiedades superficiales, debido a la agresiva naturaleza de las colisiones que emplea. Tales variaciones pueden conducir a elevada energía superficial, elevada cohesividad, adhesividad y problema inducido por el proceso.

25 Con el fin de mejorar las propiedades de formulaciones en polvo, y en particular para mejorar la fluidez y dispersabilidad de la formulación, las formulaciones en polvo secas pueden incluir materiales aditivos que pretenden reducir la cohesión entre las partículas finas en la formulación en polvo seca. Se cree que el material aditivo interfiere con las fuerzas de unión entre las partículas pequeñas, ayudando a mantener las partículas separadas y reducir la adhesión y cohesión de tales partículas entre sí, a otras partículas en la formulación si están presentes y a las superficies internas del dispositivo inhalador. Donde se forman aglomerados de partículas, la adición de partículas de material aditivo disminuye la estabilidad de aquellos aglomerados de manera que sea más probable que se rompan en la corriente de aire turbulenta creada tras la descarga del dispositivo inhalador, tras lo cual las partículas son expulsadas del dispositivo e inhaladas.

30 La tendencia reducida de las partículas a unirse fuertemente, ya sea entre sí o al propio dispositivo, no solo reduce la cohesión y adhesión del polvo, sino que también puede promover mejores características de flujo. Estos efectos conducen a mejoras en la reproducibilidad de la dosis debido a reduce la variación en la cantidad de polvo dosificada para cada dosis y mejora la liberación de polvo del dispositivo. También aumenta la probabilidad de que el material activo que no abandona el dispositivo llegue al pulmón inferior del paciente.

El uso de materiales aditivos de este modo se desvela en los documentos WO 96/23485 y WO 97/03649.

35 También se sabe que la intensa co-molienda de partículas de fármaco micronizadas con material aditivo puede llevarse a cabo con el fin de producir partículas activas compuestas. Esta co-micronización puede mejorar la dispersabilidad, como se desvela en el documento WO 02/43701. Además, el documento WO 02/00197 desvela la intensa co-molienda de partículas finas de material de excipiente con material aditivo, para crear partículas de excipiente compuesto a las que pueden añadirse partículas activas finas y, opcionalmente, partículas de vehículo gruesas. Esta co-micronización de partículas de excipiente finas y material aditivo también se ha mostrado que mejora la dispersabilidad.

40 El documento WO2005/105043 desvela composiciones de polvo seco de glicopirrolato que presentan estabilidad mejorada con el tiempo, y métodos de producción de las mismas basándose en un proceso de micronización llevado a cabo en condiciones que reducen la generación de material amorfo.

Todavía existe la necesidad de formulaciones en polvo secas mejoradas.

45 La invención se refiere a un método de procesamiento de un principio activo o componentes para inhalación, comprendiendo el método someter un principio farmacéuticamente activo o componentes solos a fuerzas de

compresión y de cizallamiento, en el que el principio activo o componentes se micronizan antes del procesamiento, el principio activo o componentes comprenden glicopirrolato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y las fuerzas compresivas y de cizallamiento se proporcionan por molienda compresiva dentro de un recipiente, en el que el componente o componentes se someten a una fuerza centrífuga presionándolas contra la pared interna del recipiente, comprimiendo el componente o componentes entre el espacio libre fijo de la pared del tambor y un elemento interno curvado con alta velocidad relativa entre el tambor y el elemento, formando la pared interna y el elemento curvado juntos un hueco o línea contacto en la que las partículas del componente o componentes se presionan juntas.

La invención se refiere además a un principio activo obtenible u obtenido usando el método anterior.

10 La invención se refiere además a un dispositivo inhalador que comprende un principio activo obtenible u obtenido por el método de la invención, o un principio activo que ha sido adicionalmente procesado donde sea necesario en una forma farmacéuticamente aceptable adecuada.

15 La invención se refiere además a un receptáculo, tal como un blíster o cápsula, que comprende una dosis de un principio activo, obtenible u obtenido por el método de la invención, o un principio activo que ha sido adicionalmente procesado donde sea necesario en una forma farmacéuticamente aceptable adecuada.

Breve descripción de los dibujos/figuras

La Figura 1 desvela la circularidad de succinato de sumatriptán con el tiempo bajo diferentes condiciones de procesamiento y condiciones de almacenamiento 25/60;

20 la Figura 2 desvela la circularidad de succinato de sumatriptán con el tiempo bajo diferentes condiciones de procesamiento y condiciones de almacenamiento 40/75;

la Figura 3 desvela convexidad de succinato de sumatriptán con el tiempo bajo diferentes condiciones de procesamiento y condiciones de almacenamiento 25/60;

la Figura 4 desvela convexidad de succinato de sumatriptán con el tiempo bajo diferentes condiciones de procesamiento y condiciones de almacenamiento 40/75;

25 la Figura 5 desvela el diámetro CE (equivalente circular) del succinato de sumatriptán con el tiempo bajo diferentes condiciones de procesamiento y condiciones de almacenamiento 25/60;

la Figura 6 desvela el diámetro CE (equivalente circular) del succinato de sumatriptán con el tiempo bajo diferentes condiciones de procesamiento y condiciones de almacenamiento 40/75;

30 la Figura 7 desvela el contenido amorfo de succinato de sumatriptán con el tiempo después del procesamiento (en el que la línea que describe el experimento MCB estándar 25/60 empieza entre 0,015 y 0,010 dm, es mayor de 0,000 a los 3 meses y el dm asciende a los 6 meses y la línea que describe el experimento MCB en húmedo 40/75 empieza entre 0,015 y 0,010 dm y es 0,000 a los 3 meses);

35 la Figura 8 desvela la estabilidad de mezclas de succinato de sumatriptán bajo diferentes condiciones de procesamiento y condiciones de almacenamiento 25/60, en la que la estabilidad se mide por las dosis de partículas administradas y finas proporcionadas mediante un dispositivo inhalador, basándose en una dosis nominal de 12,29 mg (en la que DD Molido por chorro empieza en 3,6 mg, asciende a aproximadamente 6,6 mg en 1 y 2 meses, disminuye a 5,5 mg a los 3 meses y asciende a 6,4 mg a los 6 meses; DD MCB empieza en más de 6,5 mg, disminuye ligeramente a 6,4 en 1 mes, asciende a 7,6 mg en 2 meses, disminuye a 5,9 mg a los 3 meses y asciende a 6,9 mg a los 6 meses; DD MCB en húmedo empieza en 5,4 mg, asciende a 6,3 mg en 1 mes, asciende adicionalmente a 7,6 mg en 2 meses, asciende todavía más a 9,1 mg a los 3 meses y asciende todavía más a 9,5 mg a los 6 meses; FPD Molido por chorro empieza en 2 mg, asciende a 2,9 mg en 1 mes, disminuye a 2,7 mg en 2 meses, disminuye a 2,6 mg a los 3 meses y sigue igual a los 6 meses; FPD MCB empieza en 3,5 mg, disminuye a 3,4 mg en 1 mes, asciende a 3,5 mg en 2 meses, disminuye a 3,0 mg a los 3 meses y asciende a 3,1 mg a los 6 meses; y FPD MCB en húmedo empieza en 3,2 mg, asciende a 3,3 mg en 1 mes, asciende más a 3,5 en 2 meses y adicionalmente a 3,9 mg a los 3 meses, antes de disminuir a 3,3 mg a los 6 meses);

45 la Figura 9 desvela la estabilidad de mezclas de succinato de sumatriptán bajo diferentes condiciones de procesamiento y condiciones de almacenamiento 40/75, en la que la estabilidad se mide por las dosis de partículas administradas y finas proporcionadas mediante un dispositivo inhalador, basándose en una dosis nominal de 12,29 mg (en la que DD Molido por chorro empieza en 3,6 mg, asciende a 7,1 mg en 1 mes, disminuye a 5,2 mg en 2 meses, asciende a 6,0 mg a los 3 meses y asciende a 7,7 mg a los 6 meses; DD MCB empieza en más de 6,5 mg, disminuye a 5,52 mg en 1 mes, asciende a 7,7 mg en 2 meses, disminuye a 5,2 mg a los 3 meses y asciende a 7,9 mg a los 6 meses; DD MCB en húmedo empieza en 5,4 mg, asciende a 6,5 mg en 1 mes, disminuye a 5,9 mg en 2 meses, asciende a 6,7 mg a los 3 meses y asciende todavía más a 8,7 mg a los 6 meses; FPD Molido por chorro empieza en 2 mg, asciende a 2,9 mg en 1 mes, disminuye a 2,2 mg

en 2 meses, asciende a 2,4 mg a los 3 meses y asciende a 2,9 mg a los 6 meses; FPD MCB empieza en 3,5 mg, disminuye a 2,8 mg en 1 mes, asciende a 2,9 mg en 2 meses, disminuye a solo por debajo de 2,4 mg a los 3 meses y asciende a 2,4 mg a los 6 meses; y FPD MCB en húmedo empieza en 3,2 mg, asciende a 3,3 mg en 1 mes, disminuye a 2,7 mg en 2 meses y mantiene este valor a los 3 meses, antes de disminuir a 2,4 mg a los 6 meses).

Cuando se usa en el presente documento, el término "diámetro equivalente circular", se refiere al diámetro de un círculo que tiene la misma área que una imagen bidimensional de la partícula. Más detalles del diámetro equivalente circular pueden encontrarse en:

http://www.fei.com/uploadedFiles/Documents/Content/particle_morphology.pdf.

Referencia al procesamiento de un principio activo solo en el presente documento incluye referencia al procesamiento de dos o más activos solos, a menos que quede claro de otro modo del contexto.

En un aspecto, el procesamiento del principio activo solo indica que el activo no se mezcla o recubre con ninguna otra sustancia, tal como cualquier otro material sólido, durante el procesamiento. En un aspecto, el procesamiento de un activo solo indica procesamiento en ausencia de otros materiales que podrían ser adecuados para inclusión en un producto farmacéutico. Por ejemplo, el procesamiento se lleva a cabo en ausencia de un excipiente. La invención se refiere, en un aspecto particular, a un método de procesamiento de un principio activo, comprendiendo el método someter un principio activo o componentes solos a fuerzas de compresión y de cizallamiento en ausencia de estearato de magnesio.

En un aspecto, el procesamiento de un activo solo puede llevarse a cabo en presencia de un gas o gases que son adecuados para, o facilitan o mejoran, la etapa de procesamiento, tal como aire a temperatura ambiente, o a una humedad relativa más alta o más baja que las condiciones ambiente, o disolventes gaseosos. Gases en este contexto no son considerados que representen un material farmacéuticamente aceptable y no se excluyen de la etapa de procesamiento.

Sin desear quedar ligado a teoría, se cree que someter un agente activo o agentes a fuerzas de compresión y de cizallamiento reduce el contenido amorfo de un principio activo, y puede también aumentar la circularidad de un activo, propiedades del activo que pueden conducir a mejoras en las propiedades de la partícula para administración por inhalación, tales como estabilidad, fluidez y dispersabilidad mejoradas.

El principio activo se somete a una fuerza compresiva y de cizallamiento.

Adecuadamente, el principio activo se localiza en un recipiente y la fuerza es ejercida sobre el principio activo entre la pared del recipiente y la cara de un elemento interno dentro del recipiente que gira dentro del recipiente. En un aspecto, la rotación del elemento interno produce una fuerza de compresión y de cizallamiento que se aplica al principio activo en el espacio entre la pared y la cara del elemento interno.

En un aspecto, se aplica una fuerza compresiva y de cizallamiento en un hueco de anchura predeterminada, adecuadamente entre la pared del recipiente y un elemento interno.

En un aspecto, la fuerza compresiva y de cizallamiento se logra sometiendo el principio activo a mecanofusión (también conocido como unión mecanoquímica (MCB)), procesos de Cyclomix o Hybridiser, como se describen más adelante. En un aspecto preferido, la fuerza compresiva y de cizallamiento se logra por el uso de la técnica de mecanofusión como se describe en el presente documento.

En un aspecto, el principio activo tratado en la presente invención tiene un contenido amorfo reducido, cuando se compara con principio activo no tratado o principio activo micronizado, por ejemplo, como se mide por análisis de sorción dinámica de vapor (DVS) como se describe en el presente documento. En un aspecto, el principio activo tratado en la presente invención tiene contenido amorfo reducido cuando se compara con el mismo principio activo cuando se microniza por molienda por chorro, o cuando se compara con material que no se ha sometido a una etapa de MCB, adecuadamente una reducción del contenido amorfo de hasta el 10 %, hasta el 20 %, hasta el 30 %, hasta el 40 %, hasta el 50 % o incluso hasta el 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más, cuando se compara con molienda por chorro, por ejemplo como se mide por DVS como se desvela en el presente documento. En un aspecto, el contenido amorfo no es detectable.

En un aspecto, el principio activo está en forma de partículas antes del procesamiento.

Los siguientes procesos, que no son limitantes, son adecuados para proporcionar una fuerza compresiva y de cizallamiento.

La mecanofusión ha sido previamente descrita como un proceso en seco diseñado para fusionar mecánicamente un primer material sobre un segundo material. Debe observarse que se supone que el uso de los términos "mecanofusión" y "mecanofusionado" debe interpretarse como una referencia a un tipo particular de proceso de molienda, pero no un proceso de molienda realizado en un aparato particular. Los procesos de molienda

compresivos funcionan según un principio diferente a otras técnicas de molienda (técnicas de trituración), que se basan en una interacción particular entre un elemento interno y una pared del recipiente, y se basan en proporcionar energía por una fuerza compresiva controlada y sustancial.

5 El principio activo se alimenta al recipiente de un aparato de mecanofusión (tal como un sistema MechanoFusion (Hosokawa Micron Ltd)) o aparato Nobilta (Hosokawa Micron Ltd) o Nanocular (Hosokawa Micron Ltd), donde se somete a una fuerza centrífuga y se presiona contra la pared interna del recipiente. El principio activo se comprime entre el espacio libre fijo de la pared del tambor y un elemento interno curvado con alta velocidad relativa entre el tambor y el elemento. La pared interna y el elemento curvado forman juntos un hueco o línea de contacto en la que las partículas se presionan juntas. Como resultado, el principio activo experimenta fuerzas de cizallamiento muy altas y tensiones compresivas muy fuertes a medida que es atrapado entre la pared interna del tambor y el elemento interno (que tiene una curvatura mayor que la pared interna del tambor). Las partículas se presionan entre sí con energía suficiente para aumentar localmente la temperatura y reblandecerse, romperse, distorsionarse, aplanarse y así reducir la cantidad de material amorfo/desordenado en la muestra.

15 Cualquiera del recipiente externo o el elemento interno pueden girar para proporcionar el movimiento relativo. En una realización alternativa, el recipiente externo y el elemento interno pueden girar el uno con respecto al otro.

20 El hueco entre el recipiente externo y las superficies del elemento interno es relativamente pequeño, y normalmente es inferior a 10 mm y es preferentemente inferior a 5 mm, más preferentemente inferior a 3 mm, más preferentemente inferior a 2 mm, preferentemente inferior a 1 mm o preferentemente inferior a 0,5 mm. Este hueco es fijo, y por consiguiente conduce a un mejor control de la energía compresiva que se proporciona en algunas otras formas de molino tales como molinos de bolas y de materiales. Alternativamente, puede usarse un uso secuencial de rotores con huecos más pequeños durante el proceso de mezcla. Un enfoque tal se presta a sí mismo a proporcionar control durante todo el procesamiento de polvo inicial, permitiendo fuerzas más suaves antes de usar rotores con huecos más pequeños para conferir un proceso de molienda de mayor intensidad.

25 Otro proceso de molienda compresivo que puede usarse en la presente invención es el método Cyclomix. Cyclomix comprende un recipiente cónico estacionario con un árbol que gira rápidamente con palas que se mueven próximas a la pared. Debido a la alta velocidad rotacional de las palas, el principio activo es impulsado hacia la pared, y como resultado experimenta fuerzas de cizallamiento y tensiones compresivas muy altas entre la pared y la pala. Tales efectos son similares a aquellos en la mecanofusión como se ha descrito anteriormente y pueden ser suficientes para aumentar la temperatura y reblandecer, romper, distorsionar y aplanar las partículas de principio activo.

30 El dispositivo usado es preferentemente capaz de ejercer una fuerza superior a 1 N. Se apreciará por el experto que la fuerza de presión que es ejercida sobre el activo estará afectada por múltiples factores que incluyen la fuerza conferida por el rotor sobre el polvo cuando se comprime contra la pared del tambor, el volumen de polvo dentro de la cámara de procesamiento, peso del polvo, densidad del polvo y la cohesividad inherente de los componentes de polvo que imponen la resistencia al flujo. Además de esto, pueden variarse independientemente la velocidad, temperatura, humedad, cantidad de polvo y tipo de máquina para lograr una forma adecuada de un activo según la presente invención.

35 En otro aspecto, las fuerzas compresivas y de cizallamiento pueden llevarse a cabo por el método Hybridizer®. El principio activo se alimenta en el Hybridiser. El polvo se somete a impacto de velocidad ultra-alta, compresión y cizallamiento a medida que es impactado por las aspas en un rotor a alta velocidad dentro de un recipiente de estator, y es recirculado dentro del recipiente. Velocidades de rotación típicas están en el intervalo de 5.000 a 20.000 rpm.

Los procesos anteriores aplican adecuadamente un grado suficientemente alto de fuerza para separar partículas individuales de principio activo y para romper aglomerados fuertemente unidos del principio activo.

45 En general, no está presente impacto de superficies del material de molienda de manera que se minimizan el desgaste y, por consiguiente, la contaminación.

50 La velocidad de rotación puede variar entre los intervalos de 200 a 10.000 rpm durante todo el procesamiento. La capacidad de procesamiento típica es entre 4000 - 5000 rpm, que es igual al 80 % de la capacidad del motor. Es, sin embargo, preferible introducir polvo en las cámaras de procesamiento a velocidades más lentas. La introducción de polvo a velocidades más lentas previene la obstrucción, debido a que es más fácil procesar un polvo ya en movimiento. También puede estar presente un raspador para romper cualquier material endurecido que se forme sobre la superficie del recipiente. Esto es particularmente ventajoso si se usan materiales de partida cohesivos finos.

La temperatura local puede controlarse por el uso de una camisa de calentamiento/refrigeración construida en las paredes del recipiente de tambor.

El principio activo puede ser recirculado a través del recipiente.

55 La presión y fuerza de cizallamiento son ejercidas durante un tiempo adecuado para lograr una reducción en el contenido amorfo del principio activo, por ejemplo como se mide por DVS como se desvela en el presente

documento. Adecuadamente, el tiempo es entre 1 minuto y 24 horas, tal como entre 5 minutos y 12 horas, tal como entre 10 minutos y 2 horas.

5 Adecuadamente, estos procesos de molienda por compresión producen poca o ninguna reducción del tamaño de principio activo, especialmente donde ya estén en una forma micronizada (adecuadamente <10 µm de MMAD). Un cambio físico que puede observarse es una deformación plástica de las partículas a una forma redondeada.

10 El principio activo se microniza antes de la compresión y cizallamiento. La micronización puede ser por cualquier método adecuado. La micronización es el proceso de reducción del diámetro promedio de las partículas de un material sólido, por ejemplo moliendo o triturando. En un aspecto, un activo micronizado es un principio activo que ha sido sometido a un proceso mecánico que aplica fuerza suficiente al principio activo tal que el proceso sea capaz de romper partículas gruesas hasta partículas finas de mediana del diámetro aerodinámico de la masa no superior a 50 µm de MMAD como se trata más adelante.

En un aspecto, la micronización del principio activo puede lograrse usando uno o una combinación de los siguientes métodos: molienda por bolas, molienda por chorro, mezcla por chorro, homogeneización a alta presión, o cualquier otro método de molienda.

15 La molienda por bolas es un método de molienda usado en muchos procesos de co-molienda del estado de la técnica. También puede usarse molienda centrífuga y por bolas planetaria.

20 Los molinos de chorro son capaces de reducir los sólidos a tamaños de partícula en el intervalo de pocos micrómetros a submicrómetros. La energía de trituración se crea por corrientes de gas de boquillas de aire de trituración horizontales. Las partículas en el lecho fluidizado creadas por las corrientes de gas son aceleradas hacia el centro del molino, colisionando en su interior. Las corrientes de gas y las partículas llevadas en ellas crean una violenta turbulencia y, a medida que las partículas colisionan entre sí, son pulverizadas.

25 Los homogeneizadores de alta presión implican un fluido que contiene las partículas que son forzadas a pasar a través de una válvula a alta presión, produciendo condiciones de alto cizallamiento y turbulencia. Homogeneizadores adecuados incluyen homogeneizadores de alta presión EmulsiFlex que son capaces de presiones de hasta 4000 bar, homogeneizadores de alta presión Niro Soavi (capaces de presiones de hasta 2000 bar) y Microfluidics Microfluidisers (presión máxima 2750 bar).

Alternativamente, el principio activo micronizado puede producirse usando un molino de materiales de alta energía o un molino agitador de perlas, por ejemplo, el molino de materiales de alta energía Netzsch, o el molino DYNO (Willy A. Bachofen AG, Suiza).

30 En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de procesamiento de un principio activo en el que un principio activo (opcionalmente micronizado) se somete a una fuerza compresiva y de cizallamiento, en ausencia de otro material de polvo.

35 Se han usado diversos métodos de compresión del estado de la técnica para combinar dos polvos diferentes. Así, el principio activo del estado de la técnica, tal como en el documento EP1498116, se usa en combinación con materiales tales como agentes de dilución, lubricantes y agentes de recubrimiento. A diferencia, la presente invención se lleva a cabo en ausencia de otros polvos, y así el efecto se obtiene en el principio activo en ausencia de excipientes, lubricantes y agentes de recubrimiento en polvo, por ejemplo.

40 En un aspecto, el procesamiento del principio activo se lleva a cabo en ausencia de cualquier otro principio activo. En un aspecto, el procesamiento del principio activo se lleva a cabo en ausencia de cualquier excipiente. En un aspecto, el procesamiento del principio activo se lleva a cabo en ausencia de cualquier otro lubricante o agente de recubrimiento.

En un aspecto adicional de la presente invención, el principio activo se acondiciona durante la etapa de compresión y de cizallamiento.

45 El término "acondicionamiento" usado en el presente documento implica tratar el principio activo sometiéndolo a fuerzas compresivas y de cizallamiento en condiciones de humedad relativa controlada, temperatura, velocidad de rotación y/o anchura de hueco.

En un aspecto, el principio activo puede ser acondicionado en condiciones de baja humedad relativa. Preferentemente, el activo se trata en condiciones de menos del 10 % de humedad relativa.

50 En un aspecto, el principio activo puede ser acondicionado bajo una atmósfera húmeda. Preferentemente, el principio activo se acondiciona bajo una humedad relativa que oscila del 5 al 90 %. Cuando se pretende procesar en condiciones de humedad más alta, se prefieren intervalos de humedad relativa del 50 al 90 %, 55 al 87 %, 60 al 84 %, 65 al 80 % y 70 al 75 %. Cuando se pretende procesar en condiciones de humedad reducida, se prefieren intervalos del 5 al 50 %, 7,5 al 40 %, 10 al 30 %, 12,5 al 20 % y lo más preferentemente inferiores al 15 % de

humedad relativa. En el caso de preparación criogénica, por ejemplo nitrógeno líquido, intervalos de humedad reducida serán inferiores al 5 %.

5 El principio activo puede ser acondicionado bajo una atmósfera que contiene disolvente, tal como un disolvente orgánico. Los disolventes incluyen alcoholes y/o acetona. El experto apreciaría la naturaleza del riesgo asociado al procesamiento bajo tales entornos. Entornos adecuados incluyen etanol/nitrógeno en relaciones de 5:95 % (p/p), o más preferentemente 2,5:97,5 % (p/p) o lo más preferentemente 1:99 % (p/p). Alternativamente, puede usarse metanol/nitrógeno en relaciones de 5:95 % (p/p), o más preferentemente 2,5:97,5 % (p/p) o lo más preferentemente 1:99 % (p/p). Alternativamente, puede usarse acetona/nitrógeno en relaciones de 5:95 % (p/p), o más preferentemente 2,5:97,5 % (p/p) o lo más preferentemente 1:99 % (p/p). El disolvente puede introducirse como un vapor dentro de las líneas de gas. El disolvente puede introducirse como un vapor en cantidades crecientes, del 0 %, por ejemplo, aumentando hasta el 5 % (p/p) con el tiempo de procesamiento. Alternativamente, una vez se logra un estado de vapor estacionario, el vapor de disolvente puede disminuirse dentro del recipiente con el tiempo de procesamiento.

15 La humedad también puede variarse con el tiempo durante el tratamiento del principio activo. También puede variarse la duración de tiempo que las partículas se exponen a esta humedad.

Cuando se usa en el presente documento, "agua" no es ni un excipiente ni un material aditivo.

20 En otro aspecto, el principio activo se acondiciona a una temperatura mínima. Preferentemente, la temperatura es al menos 30 °C, en un aspecto 35 °C, en un aspecto 40 °C, en un aspecto 50 °C, o superior a 50 °C. Las temperaturas de procesamiento pueden controlarse mediante una camisa de refrigeración externa o integrada. Alternativamente, la temperatura de procesamiento también puede controlarse mediante una atmósfera adecuadamente calentada o refrigerada. Alternativamente, la temperatura también puede variarse con el tiempo durante el tratamiento del principio activo. Por ejemplo, la atmósfera calentada puede introducirse aumentando temperatura con el tiempo de procesamiento hasta que se logre la temperatura deseada. Alternativamente, una vez se logra un estado calentado estacionario, la temperatura puede disminuirse dentro del recipiente con el tiempo de procesamiento.

25 Las partículas de la invención pueden caracterizarse adecuadamente por su estabilidad en estado sólido. La estabilidad en estado sólido puede evaluarse usando técnicas muy conocidas en la técnica. Pueden usarse técnicas particulares tales como DVS. Otro método usado para caracterizar el rendimiento del aerosol de un polvo es determinando la fracción de partículas finas. La fracción de partículas finas describe la distribución de tamaño de partículas transmitidas por el aire. Un método de medición de la distribución del tamaño, o fracción de partículas finas, de partículas transmitidas por el aire es por la prueba de impactador, por ejemplo usando un impactador Cascade. Una técnica particular que puede usarse es ACI (impactador en cascada de Andersen). El corte de tamaño de cada etapa depende del caudal al que opera el ACI.

30 Puede usarse microscopía de fuerza atómica (AFM) para determinar las propiedades superficiales del producto ya sea en análisis de topografía superficial o mediciones de interacción sólido-sólido.

35 El análisis de topografía superficial usa un método de sonda de barrido que requiere contacto continuo entre la punta de sondeo y el sustrato. Tras encontrar protrusiones o deformaciones superficiales, la sonda reacciona causando que se doble una viga. Esto se identifica por una deflexión láser en el detector de fotodiodos. La señal variable se interpreta digitalmente y el sustrato superficial se reconstruye como una imagen tridimensional.

40 También es posible emplear un modo de contacto intermitente, comúnmente conocido como modo de golpeado, en el que la punta de AFM interacciona con la superficie de muestra, reduciendo así las fuerzas laterales que rompen superficies frágiles. Este modo mide un cambio en la amplitud de una punta oscilante. Cuando la punta encuentra superficies de sustrato subyacentes, se registran variaciones en la amplitud de la punta oscilante por deflexión del láser.

45 Las mediciones de interacción sólido-sólido fijan una partícula de interés sobre la cima de una viga. Bajo una disposición tal, es posible determinar las fuerzas entre la partícula objeto y un sustrato. Representando la deflexión medida de la viga en función del desplazamiento, puede determinarse una imagen de la interacción entre la partícula objeto y el sustrato.

La morfología de la partícula puede evaluarse por un microscopio tal como Morphologi G3 (Malvern Instruments) que puede medir la circularidad y convexidad de las partículas.

50 La mediana del diámetro aerodinámico en masa (MMAD) de las partículas que comprenden el principio activo generadas usando el método de la presente invención es preferentemente no superior a 10 µm, y ventajosamente no es superior a 5 µm, más preferentemente no superior a 3 µm y lo más preferentemente no superior a 1 µm.

55 Por consiguiente, ventajosamente, al menos el 90 % en peso de las partículas que comprenden el principio activo tienen un diámetro de no superior a 10 µm de MMAD, ventajosamente no superior a 5 µm, preferentemente no superior a 3 µm y más preferentemente no superior a 1 µm. En un aspecto, al menos el 90 % en peso de las partículas que comprenden el principio activo tienen una mediana del diámetro aerodinámico en masa en el intervalo

de 10 a 2 μm , preferentemente en el intervalo de 5 a 1 μm , ventajosamente en el intervalo de 3 a 0,5 μm , y especialmente ventajosamente en el intervalo de 2 a 0,05 μm .

5 Partículas que comprenden el principio activo pueden ser de un tamaño adecuado para la inhalación a la parte deseada del pulmón, por ejemplo, que tienen un MMAD en el intervalo de 3 a 0,1 μm para la absorción en el pulmón profundo, 5 a 0,5 μm para absorción en los bronquiolos respiratorios, 10 a 2 μm para la administración al aparato respiratorio superior y 2 a 0,05 μm para la administración a los alvéolos.

10 Adicionalmente, las partículas activas tratadas anteriormente pueden formularse con partículas de excipiente que tienen un diámetro geométrico en el intervalo de 5 a 250 μm , preferentemente 10 a 100 μm , ventajosamente 20 a 75 μm , y especialmente ventajosamente 40 a 50 μm . El diámetro geométrico de las partículas no será normalmente superior a 350 μm .

En un aspecto, el producto del proceso de la presente invención tiene un contenido amorfo más bajo inmediatamente después del tratamiento cuando se compara con el mismo material que ha sido micronizado (por ejemplo, molido por impacto o, más adecuadamente, molido por chorro).

15 En un aspecto, el producto del proceso de la presente invención tiene una dosis administrada más alta y/o una dosis de partículas finas más alta inmediatamente después del tratamiento cuando se compara con el mismo material que ha sido micronizado (por ejemplo, molido por impacto o, más adecuadamente, molido por chorro).

20 En un aspecto, el producto del proceso de la presente invención tiene un área superficial más baja, adecuadamente como se ha determinado por BET (la metodología y teoría de BET se trata en S. Brunauer, P. H. Emmett y E. Teller, J. Am. Chem. Soc., 1938, 60, 309 (BET se deriva de los nombres de los autores del documento)) inmediatamente después del tratamiento cuando se compara con el mismo material que ha sido micronizado (por ejemplo, molido por impacto o, más adecuadamente, molido por chorro). "Inmediatamente después del tratamiento" se refiere a las propiedades del producto en el día del tratamiento, adecuadamente como se evalúa en el día del tratamiento o poco tiempo después, al uno o dos días siguientes, o se mantiene bajo condiciones de almacenamiento donde dichas propiedades se mantienen esencialmente.

25 En un aspecto, el producto del proceso de la presente invención tiene una circularidad o convexidad más alta inmediatamente después del tratamiento cuando se compara con el mismo material que ha sido micronizado (por ejemplo, molido por impacto o, más adecuadamente, molido por chorro).

30 En un aspecto, el principio activo producido por el método desvelado en el presente documento es estable bajo condiciones de almacenamiento 25/60 durante un periodo de seis meses (por ejemplo, cinco meses, cuatro meses, tres meses, dos meses o, adecuadamente, un mes), en el que la diferencia en el porcentaje de FPF de la dosis nominal no es superior a $\pm 20\%$ (por ejemplo $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, $\pm 7\%$ o, adecuadamente $\pm 5\%$) de un valor de porcentaje inicial de FPF. Por ejemplo, cuando la diferencia en porcentaje de FPF no es superior a $\pm 20\%$, si la dosis nominal es 10 mg y el valor de FPF inicial de la dosis nominal es 50 % (es decir, una FPD de 5 mg), entonces el valor de FPF obtenido después de seis meses puede no ser superior al 70 % (es decir, superior a una FPD de 7 mg) o inferior al 30 % (es decir, inferior a una FPD de 3 mg) de la dosis nominal. El valor de porcentaje inicial de FPF de la dosis nominal puede ser tomado inmediatamente después de que se prepare el principio activo, pero puede ser tomado en cualquier momento a partir de aquí y, en este contexto, referencia al paso de tiempo se refiere a la cantidad de tiempo que ha transcurrido desde la obtención del valor de porcentaje inicial de FPF.

40 Cuando se usan en el presente documento, los términos "condiciones de almacenamiento 25/60" se refieren a un entorno mantenido a 25 °C y 60 % de humedad relativa.

Cuando se usan en el presente documento, los términos "condiciones de almacenamiento 40/75" se refieren a un entorno mantenido a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

45 La presente invención se lleva a cabo con glicopirrolato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como agente farmacéuticamente activo. Agentes activos específicos que también pueden usarse incluyen las siguientes clases enumeradas a continuación.

50 1) Agonistas adrenérgicos tales como, por ejemplo, anfetamina, apraclonidina, bitolterol, clonidina, colterol, dobutamina, dopamina, efedrina, epinefrina, etilnorepinefrina, fenoterol, formoterol, guanabenz, guanfacina, hidroxianfetamina, isoetarina, isoproterenol, isotarina, mefenterina, metaraminol, metanfetamina, metoxamina, metpentermina, metildopa, metilfenidato, metaproterenol, metaraminol, mitodrina, nafazolina, norepinefrina, oximetazolina, pemolina, fenilefrina, feniletilamina, fenilpropanolamina, pirbuterol, prenalterol, procaterol, propilhexedrina, pseudo-efedrina, ritodrina, salbutamol, salmeterol, terbutalina, tetrahidrozolina, tramazolina, tiramina y xilometazolina.

55 2) Antagonistas adrenérgicos tales como, por ejemplo, acebutolol, alfuzosina, atenolol, betaxolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bunazosina, butirofenonas, carteolol, carvedilol, celiprolol, clorpromazina, doxazosina, alcaloides de cornezuelo, esmolol, haloperidol, indoramina, ketanserina, labetalol, levobunolol, medroxalol, metipranolol, metoprolol, nebivolol, nadolol, naftopidilo, oxprenolol, penbutolol, fenotiazinas, fenoxibenzamina,

fentolamina, pindolol, prazosina, propafenona, propranolol, sotalol, tamsulosina, terazosina, timolol, tolazolina, trimazosina, urapidilo y yohimbina.

3) Bloqueantes de las neuronas adrenérgicas tales como, por ejemplo, betanidina, debrisoquina, guabenxan, guanadrel, guanazodina, guanetidina, guanoclor y guanoxan.

5 4) Fármacos para el tratamiento de adicción, tales como, por ejemplo, buprenorfina.

5) Fármacos para el tratamiento de alcoholismo, tales como, por ejemplo, disulfiram, naloxona y naltrexona.

6) Fármacos para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como, por ejemplo, donepezilo, galantamina, rivastigmina y tacrina.

10 7) Anestésicos tales como, por ejemplo, ametocaína, benzocaína, bupivacaína, hidrocortisona, ketamina, lignocaína, metilprednisolona, prilocaína, proximetacaína, ropivacaína y tirotricina.

8) Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como, por ejemplo, captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo, clorhidrato de imidaprilo, lisinoprilo, clorhidrato de moexiprilo, perindoprilo, quinaprilo, ramiprilo y trandolaprilo.

15 9) Bloqueantes de los receptores de angiotensina II, tales como, por ejemplo, candesartán, cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, medoxomilo, olmesartán, telmisartán y valsartán.

10) Antiarrítmicos tales como, por ejemplo, adenosina, amidodarona, disopiramida, acetato de flecainida, clorhidrato de lidocaína, mexiletina, procainamida, propafenona y quinidina.

20 11) Antibióticos y agentes antibacterianos (incluyendo los beta-lactámicos, fluoroquinolonas, ketólidos, macrólidos, sulfonamidas y tetraciclinas) tales como, por ejemplo, aclarubicina, amoxicilina, anfotericina, azitromicina, aztreonam, clorhexidina, claritromicina, clindamicina, colistimetato, dactinomicina, diritromicina, doripenem, eritromicina, fusafungina, gentamicina, metronidazol, mupirocina, natamicina, neomicina, nistatina, oleandomicina, pentamidina, pimaricina, probenecid, roxitromicina, sulfadiazina y triclosán.

25 12) Agentes anticoagulantes tales como, por ejemplo, abciximab, acenocoumarol, alteplasa, aspirina, bemiparina, bivalirudina, certoparina, clopidogrel, dalteparina, danaparoid, dipiridamol, enoxaparina, epoprostenol, eptifibatida, fondaparina, heparina (incluyendo heparina de bajo peso molecular), heparina cálcica, lepirudina, fenindiona, reteplasa, estreptocinasa, tenecteplasa, tinzaparina, tirofiban y warfarina.

30 13) Anticonvulsivos tales como, por ejemplo, análogos de GABA que incluyen tiagabina y vigabatrina; barbitúricos que incluyen pentobarbital; benzodiazepinas que incluyen alprazolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, oxazepam y zolazepam; hidantoínas que incluyen fenitoína; feniltiazinas que incluyen lamotrigina; y diversos anticonvulsivos que incluyen acetazolamida, carbamazepina, etosuximida, fosfenitoína, gabapentina, levetiracetam, oxcarbazepina, piracetam, pregabalina, primidona, valproato sódico, topiramato, ácido valproico y zonisamida.

35 14) Antidepresivos tales como, por ejemplo, antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos que incluyen aminaptina, amitriptilina (amitriptilina tricíclica y tetracíclica), amoxapina, butriptilina, cianopramina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dosulepina, dotiepina, doxepina, imipramina, iprindol, levoprottilina, lofepramina, maprottilina, melitracen, metapramina, mianserina, mirtazapina, nortriptilina, opipramol, propizepina, protriptilina, quinupramina, setiptilina, tianeptina y trimipramina; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI) que incluyen clovoxamina, duloxetina, milnaciprán y venlafaxina; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) que incluye citalopram, escitalopram, femoxetina, fluoxetina, fluvoxamina, ifoxetina, milnaciprán, nomifensina, oxaprotilina, paroxetina, sertralina, sibutramina, venlafaxina, viqualina y zimeldina; inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (NARI) que incluyen demexiptilina, desipramina, oxaprotilina y reboxetina; inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina (NASSA) que incluyen mirtazapina; inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI) que incluyen amiflamina, brofaromina, clorgilina, oetilriptamina, etoperidona, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, mebanazina, medifoxamina, moclobemida, nialamida, pargilina, fenelzina, feniprazina, pirlindol, procarbazona, rasagilina, safrazina, selegilina, toloxatona y tranilcipromina; antagonistas muscarínicos que incluyen benactizina y dibenzepina; azaspironas que incluyen buspirona, gepirona, ipsapirona, tandospirona y tiaspirona; y otros antidepresivos que incluyen acetafenazina, ademetionina, S-adenosilmetionina, adrafinilo, amesergida, aminaptina, amperozida, benactizina, benmoxina, binedalina, bupropión, carbamazepina, caroxazona, cericlamina, cotinina, fezolamina, flupentixol, idazoxan, kitanserina, levoprottilina, sales de litio, maprottilina, medifoxamina, metilfenidato, metralindol, minaprina, nefazodona, nisoxetina, nomifensina, oxaflozano, oxitriptán, fenihidracina, rolipram, roxindol, sibutramina, teniloxazina, tianeptina, tofenacina, trazadona, triptófano, viloxazina y zalospirona.

50

- 15) Agentes anticolinérgicos tales como, por ejemplo, atropina, benztropina, biperideno, ciclopentolato, hioscina, bromuro de ipratropio, clorhidrato de orfenadina, bromuro de oxitropio, oxibutinina, pirenzepina, prociclidina, propantelina, propiverina, telenzepina, tiotropio, trihexifenidilo, tropicamida y trospio.
- 16) Agentes antidiabéticos tales como, por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona.
- 5 17) Antídotos tales como, por ejemplo, deferoxamina, cloruro de edrofonio, fiumazenilo, nalmeveno, naloxona y naltrexona.
- 10 18) Antieméticos tales como, por ejemplo, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bestahistina, bromoprida, buclizina, clorpromazina, cinarizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenhidramina, difenidol, domperidona, dolasetrón, dronabinol, droperidol, granisetrón, hioscina, lorazepam, metoclopramida, metopimazina, nabilona, ondansetrón, palonosetrón, perfenazina, proclorperazina, prometazina, escopolamina, trietilperazina, trifluoperazina, triflupromazina, trimetobenzamida y tropisetrón.
- 15 19) Antihistamínicos tales como, por ejemplo, acrivastina, astemizol, azatadina, azelastina, bronfeniramina, carbinoxamina, cetirizina, clorfeniramina, cinarizina, clemastina, ciclizina, ciproheptadina, desloratadina, dexmedetomidina, difenhidramina, doxilamina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, levocabastina, loratadina, mizolastina, prometazina, pirlamina, terfenadina y trimeprazina.
- 20 20) Agentes antiinfecciosos tales como, por ejemplo, antivirales (incluyendo inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósido y no de nucleósido e inhibidores de la proteasa) que incluyen aciclovir, adefovir, amantadina, cidofovir, efavirenz, famiciclovir, foscarnet, ganciclovir, idoxuridina, indinavir, inosina pranobex, lamivudina, nelfinavir, nevirapina, osetamivir, palivizumab, penciclovir, pleconarilo, ribavirina, rimantadina, ritonavir, rupintrivir, saquinavir, estavudina, valaciclovir, zalcitabina, zanamivir, zidovudina e interferones; agentes adyuvantes para el SIDA que incluyen dapsona; aminoglucósidos que incluyen tobramicina; antifúngicos que incluyen anfotericina, caspofungina, clotrimazol, nitrato de econazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina y voriconazol; agentes antipalúdicos que incluyen quinina; agentes antituberculosos que incluyen capreomicina, ciprofloxacino, etambutol, meropenem, piperacilina, rifampicina y vancomicina; beta-lactámicos que incluyen cefazolina, cefmetazol, cefoperazona, cefoxitina, cefacetilo, cefalexina, cefaloglicina y cefaloridina; cefalosporinas, que incluyen cefalosporina C y cefalotina; cefamicinas tales como cefamicina A, cefamicina B, cefamicina C, cefapirina y cefradina; leprostáticos tales como clofazimina; penicilinas que incluyen amoxicilina, ampicilina, amilpenicilina, azidocilina, bencilpenicilina, carbenicilina, carfecilina, carindacilina, clometocilina, cloxacilina, ciclacilina, dicloxacilina, difenicilina, heptilpenicilina, hetacilina, metampicilina, meticilina, nafcilina, 2-pentenilpenicilina, penicilina N, penicilina O, penicilina S y penicilina V; quinolonas que incluyen ciprofloxacino, clinafloxacino, difloxacino, grepafloxacino, norfloxacino, ofloxacino y temafloxacino; tetraciclinas que incluyen doxiciclina y oxitetraciclina; diversos antiinfecciosos que incluyen linezolid, trimetoprim y sulfametoxazol.
- 25 21) Agentes antineoplásicos tales como, por ejemplo, droloxifeno, tamoxifeno y toremifeno.
- 35 22) Fármacos antiparkinsonianos tales como, por ejemplo, amantadina, andropinrol, apomorfina, baclofeno, benserazida, biperideno, benztropina, bromocriptina, budipina, cabergolina, carbidopa, eliprodilo, entacapona, eptastigmina, ergolina, galantamina, lazabemida, levodopa, lisurida, mazindol, memantina, mofegilina, orfenadrina, trihexifenidilo, pergolida, piribedilo, pramipexol, prociclidina, propentofilina, rasagilina, remacemida, ropinerol, selegilina, esferamina, tergurida y tolcapona.
- 40 23) Antipsicóticos tales como, por ejemplo, acetofenazina, alizaprida, amisulprida, amoxapina, amperozida, aripiprazol, benperidol, benzquinamida, bromperidol, buramato, butaclamol, butaperazina, carfenazina, carpipramina, clorpromazina, clorprotixeno, clocapramina, clomacran, clopentixol, clospirazina, clotiapina, clozapina, ciamemazina, droperidol, flupentixol, flufenazina, fluspirileno, haloperidol, loxapina, melperona, mesoridazina, metofenazato, molindrona, olanzapina, penfluridol, periciazina, perfenazina, pimozida, pipamerona, piperacetazina, pipotiazina, proclorperazina, promazina, quetiapina, remoxiprida, risperidona, sertindol, espiperona, sulpirida, tioridazina, tiotixeno, trifluperidol, triflupromazina, trifluoperazina, ziprasidona, zotepina y zuclopentixol; fenotiazinas que incluyen compuestos alifáticos, piperidinas y piperazinas; tioxantenos, butirofenonas y benzamidas sustituidas.
- 45 24) Agentes antireumáticos tales como, por ejemplo, diclofenaco, heparinoide, hidroxiclороquina y metotrexato, leflunomida y teriflunomida.
- 50 25) Ansiolíticos tales como, por ejemplo, adinazolam, alpidem, alprazolam, alseroxlon, anfenidona, azaciclónol, bromazepam, bromisovalum, buspirona, captodiamina, capurida, carbcloral, carbromal, betaína de cloral, clordiazepóxido, clobenzepam, enciprazina, flesinoxan, flurazepam, hidroxizina, ipsapirona, lesopitron, loprazolam, lorazepam, loxapina, meclocualona, medetomidina, metacualona, metprilon, metomidato, midazolam, oxazepam, propanolol, tandospirona, trazadona, Zolpidem y zopiclona.
- 55 26) Estimulantes del apetito tales como, por ejemplo, dronabinol.

- 27) Supresores del apetito tales como, por ejemplo, fenfluramina, fentermina y sibutramina; y tratamientos contra la obesidad tales como, por ejemplo, inhibidores de las lipasas pancreáticas, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, y agentes antianorexígenos.
- 5 28) Benzodiazepinas tales como, por ejemplo, alprazolam, bromazepam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, demoxepam, diazepam, estazolam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, ketazolam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, medazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam y triazolam.
- 29) Bisfosfonatos tales como, por ejemplo, alendronato sódico, clodronato sódico, etidronato disódico, ácido ibandronico, pamidronato disódico, isedronato sódico, ácido tiludrónico y ácido zoledrónico.
- 10 30) Modificadores de la sangre tales como, por ejemplo, cilostazol y dipiridamol, y factores de la sangre.
- 31) Agentes cardiovasculares tales como, por ejemplo, acebutalol, adenosina, amilorida, amiodarona, atenolol, benazeprilo, bisoprolol, bumetanida, candesartán, captoprilo, clonidina, diltiazem, disopiramida, dofetilida, doxazosina, enalaprilo, esmolol, ácido etacrínico, flecanida, furosemida, gemfibrozilo, ibutilida, irbesartán, labetalol, losartán, lovastatina, metolazona, metoprolol, mexiletina, nadolol, nifedipina, pindolol, prazosina, procainamida, propafenona, propranolol, quinapril, quinidina, ramiprilo, sotalol, espironolactona, telmisartán, tocainida, torsemida, triamtereno, valsartán y verapamilo.
- 15 32) Bloqueantes de los canales de calcio tales como, por ejemplo, amlodipina, bepridilo, diltiazem, felodipina, flarizina, galopamil, isradipina, lacidipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina y verapamilo.
- 20 33) Estimulantes del sistema nervioso central tales como, por ejemplo, anfetamina, brucina, cafeína, dexfenfluramina, dextroanfetamina, efedrina, fenfluramina, mazindol, metifenidato, modafnilo, pemolina, fentermina y sibutramina.
- 34) Fármacos hipocolesterolemiantes tales como, por ejemplo, acipimox, atorvastatina, ciprofibrato, colestipol, colestiramina, bezafibrato, ezetimiba, fenofibrato, fluvastatina, gemfibrozilo, ispágula, ácido nictotínico, triglicéridos omega-3, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.
- 25 35) Fármacos para el tratamiento de fibrosis quística tales como, por ejemplo, vacunas para infección por *Pseudomonas aeruginosa* (por ejemplo, Aerugen™), alfa-1-anti-tripsina, amikacina, cefadroxilo, denufosol, duramicina, glutatión, manitol y tobramicina.
- 36) Agentes de diagnóstico tales como, por ejemplo, adenosina y ácido aminohipúrico.
- 37) Suplementos dietéticos tales como, por ejemplo, melatonina y vitaminas que incluyen vitamina E.
- 30 38) Diuréticos tales como, por ejemplo, amilorida, bendroflumetiazida, bumetanida, clortalidona, ciclopentiazida, furosemida, indapamida, metolazona, espironolactona y torasemida.
- 39) Agonistas de dopamina tales como, por ejemplo, amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, lisurida, pergolida, pramipexol y ropinerol.
- 35 40) Fármacos para tratar disfunción eréctil, tales como, por ejemplo, apomorfina, diacetato de apomorfina, moxisilita, fenolamina, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, tales como sildenafil, tadalafilo, vardenafilo y yohimbina.
- 41) Agentes gastrointestinales tales como, por ejemplo, atropina, hiosciamina, famotidina, lansoprazol, loperamida, omeprazol y rebepazol.
- 40 42) Hormonas y análogos tales como, por ejemplo, cortisona, epinefrina, estradiol, insulina, ostabolina-C, hormona paratiroidea y testosterona.
- 43) Fármacos hormonales tales como, por ejemplo, desmopresina, lanreotida, leuprolida, octreotida, pegvisomant, protirelina, salcotonina, somatropina, tetracosactida, tiroxina y vasopresina.
- 44) Hipoglucémicos tales como, por ejemplo, sulfonilureas que incluyen glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida y gliquidona; biguanidas que incluyen metformina; tiazolidindionas que incluyen pioglitazona, rosiglitazona, nateglinida, repaglinida y acarbose.
- 45 45) Inmunoglobulinas.
- 46) Inmunomoduladores tales como, por ejemplo, interferón (por ejemplo, interferón beta-la e interferón beta-lb) y glatiramer.
- 47) Inmunosupresores tales como, por ejemplo, azatioprina, ciclosporina, ácido micofenólico, rapamicina, sirolimus y tacrolimus.
- 50

- 48) Estabilizadores de mastocitos tales como, por ejemplo, cromoglicato, yodoxamida, nedocromilo, ketotifeno, inhibidores de triptasa y pemirolast.
- 5 49) Fármacos para el tratamiento de migraña-cefaleas tales como, por ejemplo, almotriptán, alperoprida, amitriptilina, amoxapina, atenolol, clonidina, codeína, coproxamol, ciproheptadina, dextropropoxifeno, dihidroergotamina, diltiazem, doxepina, ergotamina, eletriptán, fluoxetina, frovatriptán, isometepteno, lidocaína, lisinopril, lisurida, loxapina, metisergida, metoclopramida, metoprolol, nadolol, naratriptán, nortriptilina, oxicodona, paroxetina, pizotifeno, pizotilina, proclorperazina, propranolol, propoxifeno, protriptilina, rizatriptán, sertralina, sumatriptán, timolol, ácido tolfenámico, tramadol, verapamilo, zolmitriptán, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos.
- 10 50) Fármacos para el tratamiento de la enfermedad de movimiento tales como, por ejemplo, difenhidramina, prometazina y escopolamina.
- 51) Agentes mucolíticos tales como N-acetilcisteína, ambroxol, amilorida, dextranos, heparina, heparina desulfatada, heparina de bajo peso molecular y DNasa humana recombinante.
- 15 52) Fármacos para el tratamiento de esclerosis múltiple tales como, por ejemplo, benciclano, metilprednisolona, mitoxantrona y prednisolona.
- 53) Relajantes musculares tales como, por ejemplo, baclofeno, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol, orfenadrina, quinina y tizanidina.
- 54) Antagonistas de receptores de NMDA tales como, por ejemplo, mementina.
- 20 55) Agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como, por ejemplo, aceclofenaco, acetaminofeno, alminoprofeno, amfenaco, aminopropilona, amixetrina, aspirina, benoxaprofeno, bromfenaco, bufexamaco, carprofeno, celecoxib, colina, cincofeno, cinmetacina, clometacina, clopriaco, diclofenaco, diclofenaco sódico, diflunisal, etenzamida, etodolaco, etoricoxib, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, mazipredona, meclofenamato, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, piroprofeno, rofecoxib, salicilato, sulindaco, ácido tiaprofénico, tolfenamato, tolmetina y valdecoxib.
- 25 56) Medicinas de ácidos nucleicos tales como, por ejemplo, oligonucleótidos, nucleótidos señuelo, nucleótidos antisentido y otras moléculas de medicina basadas en genes.
- 30 57) Opiáceos y opioides tales como, por ejemplo, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, carbifeno, cipramadol, clonitazeno, codeína, fosfato de codeína, dextromoramide, dextropropoxifeno, diamorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, difenoxilato, dipipanona, fentanilo, hidromorfona, L-alfa-acetil-metadol, levorfanol, lofentanilo, loperamida, meperidina, meptazina, metadona, metopon, morfina, nalbufina, nalorfina, oxicodona, papaveretum, pentazocina, petidina, fenazocina, folcodeína, remifentanilo, sufentanilo, tramadol, y combinaciones de los mismos con un antiemético.
- 58) Preparaciones oftálmicas tales como, por ejemplo, betaxolol y ketotifeno.
- 35 59) Preparaciones para la osteoporosis tales como, por ejemplo, alendronato, estradiol, estropitato, raloxifeno y risedronato.
- 60) Otros analgésicos tales como, por ejemplo, apazona, benzpiperilon, benzidamina, cafeína, cannabinoides, clonixina, etoheptazina, flupirtina, nefopam, orfenadrina, pentazocina, propacetamol y propoxifeno.
- 40 61) Otros agentes antiinflamatorios tales como, por ejemplo, inhibidores de linfocitos B, inhibidores de cinasas p38 MAP e inhibidores de TNF.
- 45 62) Inhibidores de la fosfodiesterasa tales como, por ejemplo, inhibidores de la fosfodiesterasa no específicos que incluyen teofilina, teobromo, IBMX, pentoxifilina y papaverina; inhibidores de la fosfodiesterase tipo 3 que incluyen biperidinas tales como milrinona, amrinona y olprinona; imidazolonas tales como piroximona y enoximona; imidazolininas tales como imazodán y 5-metil-imazodán; imidazo-quinoxalinas; y dihidropiridazinonas tales como indolidán y LY181512 (5-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona); compuestos de dihidroquinolina tales como cilostamida, cilostazol y vesnarinona; motapizona; inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4 tales como cilomilast, etazolato, rolipram, oglemilast, roflumilast, ONO 6126, tolafentrina y zardaverina, y que incluyen quinazolinadonas tales como nitracuazona y análogos de nitracuazona; derivados de xantina tales como denbufilina y arofilina; tetrahidropirimidonas tales como atizoram; y carbamatos de oxima tales como filaminast; e inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5 que incluyen sildenafil, zaprinast, vardenafil, tadalafil, dipiridamol, y los compuestos descritos en el documento WO 01 /19802, particularmente (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-5-[N-(2-pirimidinilmetil)carbamoil]pirimidina, 2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-7-il)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-5-[N-(2-morfolinoetil)carbamoil]-pirimidina,
- 50

y (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)-5-[N-(1,3,5-trimetil-4-pirazolil)carbamoil]-pirimidina).

63) Moduladores de los canales de potasio tales como, por ejemplo, cromakalim, diazóxido, glibenclamida, levcromakalim, minoxidilo, nicorandilo y pinacidilo.

5 64) Prostaglandinas tales como, por ejemplo, alprostadilo, dinoprostona, epoprostanol y misoprostol.

65) Agentes respiratorios y agentes para el tratamiento de enfermedades respiratorias que incluyen broncodilatadores tales como, por ejemplo, los β_2 -agonistas bambuterol, bitolterol, broxaterol, carmoterol, clambuoterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, levalbuterol, metaproterenol, orciprenalina, picumeterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina y similares; inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS); los antimuscarínicos ipratropio, bromuro de ipratropio, oxitropio, tiotropio, glicopirrolato y similares; las xantinas aminofilina, teofilina y similares; antagonistas de los receptores de adenosina, citocinas tales como, por ejemplo, interleucinas e interferones; antagonistas de citocinas y antagonistas de quimiocinas que incluyen inhibidores de la síntesis de citocinas, antagonistas de receptores de endotelina, inhibidores de elastasa, inhibidores de integrina, antagonistas de los receptores de leucotrieno, análogos de prostaciclina, y ablukast, efedrina, epinefrina, fenleuton, iloprost, iralukast, isoetarina, isoproterenol, montelukast, ontazolast, pranlukast, pseudoefedrina, sibenadet, tepoxalina, verlukast, zafirlukast y zileutón.

66) Sedantes e hipnóticos tales como, por ejemplo, alprazolam, butalbital, clordiazepóxido, diazepam, estazolam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, temazepam, triazolam, zaleplon, Zolpidem y zopiclona.

67) Agonistas de serotonina tales como, por ejemplo, 1-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)-2-aminopropano, buspirona, m-clorofenilpiperazina, cisaprida, alcaloides de cornezuelo, gepirona, 8-hidroxi-(2-N,N-dipropilamino)-tetralina, ipsaperona, dietilamida de ácido lisérgico, 2-metilserotonina, mezacoprida, sumatriptán, tiaspirona, trazodona y zacoprida.

25 68) Antagonistas de serotonina tales como, por ejemplo, amitriptilina, azatadina, clorpromazina, clozapina, ciproheptadina, dexfenfluramina, R(+)- α -(2,3-dimetoxifenil)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-piperidin-metanol, dolasetrón, fenclonina, fenfluramina, granisetrón, ketanserina, metisergida, metoclopramida, mianserina, ondansetrón, risperidona, ritanserina, trimetobenzamida y tropisetrón.

30 69) Fármacos esteroides tales como, por ejemplo, alcometasona, beclometasona, dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, butixocort, ciclesonida, clobetasol, deflazacort, diflucortolona, desoximetasona, dexametasona, fludrocortisona, flunisolida, fluocinolona, fluometolona, fluticasona, propionato de fluticasona, hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, decanoato de nandrolona, sulfato de neomicina, prednisolona, rimexolona, rofleponida, triamcinolona y triamcinolona acetónido.

35 70) Fármacos simpatomiméticos tales como, por ejemplo, adrenalina, dexamfetamina, dipirefina, dobutamina, dopamina, dopexamina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina, pseudoefedrina, tramazolina y xilometazolina.

71) Nitratos tales como, por ejemplo, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida y mononitrato de isosorbida.

72) Agentes para la piel y membranas mucosas tales como, por ejemplo, bergapteno, isotretinoína y metoxaleno.

73) Adyuvantes para dejar de fumar tales como, por ejemplo, bupropión, nicotina y vareniclina.

40 74) Fármacos para el tratamiento de síndrome de Tourette tales como, por ejemplo, pimozida.

75) Fármacos para el tratamiento de infecciones de las vías urinarias tales como, por ejemplo, darifenicina, oxibutinina, bromuro de propantelina y tolteridina.

76) Vacunas (por ejemplo, vacunas sólidas).

77) Fármacos para tratar vértigo tal como, por ejemplo, betahistina y meclizina.

45 78) Proteínas terapéuticas y péptidos tales como insulina acilada, glucagón, péptidos similares a glucagón, exendinas, insulina, análogos de insulina, insulina aspart, insulina detemir, insulina glargina, insulina glulisina, insulina lispro, insulina cinc, insulinas isófanas, insulinas neutras, regulares e insolubles, e insulina protamina cinc. Proteínas adecuadas son proteínas sólidas.

50 79) Agentes antineoplásicos tales como, por ejemplo, antraciclinas, doxorubicina, idarubicina, epirubicina, metotrexato, taxanos, paclitaxel, docetaxel, cisplatino, alcaloides de la vinca, vincristina y 5-fluorouracilo.

80) Sales farmacéuticamente aceptables o derivados de cualquiera de los anteriores.

Debe observarse que los fármacos enumerados anteriormente bajo una indicación o clase particular pueden también encontrar utilidad en otras indicaciones. El principio activo glicopirrolato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede combinarse con otros principios activos, opcionalmente también prepararse por procesos de la presente invención, para formar adecuadamente un fármaco para inhalación.

- 5 En un aspecto, los API para su uso en la invención son capaces de ser micronizados por molienda por impacto o, más adecuadamente, por molienda por chorro.

El experto también apreciará que aquellos parámetros físicos, tales como dureza de indentación, ayudarán en la identificación de aquellos activos (también llamados principios activos farmacéuticos o API en el presente documento) adecuados para trabajar según las enseñanzas de la invención. Además, el experto entendería qué procesos son requeridos para modificar API no adecuados con el fin de hacerlos adecuados para trabajar según la invención. Por ejemplo, la prueba de dureza Vickers, prueba de dureza Brinell, prueba de dureza Knoop, prueba de dureza Meyer, prueba de dureza Rockwell, dureza del durómetro Shore o la prueba de dureza Barcol, pueden usarse para evaluar la idoneidad del API diana. Aquellos API inicialmente encontrados como inadecuados para trabajar según la presente invención pueden ser, por ejemplo, criogénicamente tratados antes o durante el trabajo.

- 10
15 En una realización de la presente invención, se proporciona un principio activo obtenible u obtenido usando cualquiera de los métodos descritos en la memoria descriptiva, adecuadamente en forma de un polvo tal como un polvo seco, conteniendo el último adecuadamente menos del 10 %, más preferentemente menos del 7 % o lo más preferentemente menos del 5 % (p/p) de agua u otro líquido.

Preferentemente, el glicopirrolato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se combina después de fuerzas de compresión y de cizallamiento con otro agente, tal como otro principio activo, un excipiente o aditivo.

En un aspecto, el material aditivo es un material antiadherente que tenderá a reducir la cohesión entre el principio activo, y entre el principio activo y otras partículas presentes en la composición farmacéutica.

El material aditivo puede ser un agente antifricción (deslizante), para dar adecuadamente mejor flujo de la composición farmacéutica en, por ejemplo, un inhalador de polvo seco que conducirá a una mejor reproducibilidad de dosis.

Donde se hace referencia a un material antiadherente, o a un agente antifricción, la referencia es para incluir aquellos materiales que son capaces de disminuir la cohesión entre las partículas, o que tenderán a mejorar el flujo de polvo en un inhalador, aún cuando no pueda normalmente denominarse material antiadherente o un agente antifricción. Por ejemplo, la leucina es un material antiadherente como se define en el presente documento y se cree generalmente que es un material antiadherente, pero la lecitina también es un material antiadherente como se define en el presente documento, aún cuando no se cree generalmente que es un antiadherente, debido a que tenderá a reducir la cohesión entre el principio activo y entre el principio activo y otras partículas presentes en la composición farmacéutica.

El material aditivo puede estar en forma de partículas que tienden a adherirse a las superficies de principio activo, como se desvela en el documento WO1997/03649. Alternativamente, el material aditivo puede recubrirse sobre la superficie del principio activo por un método de co-molienda, como se desvela en el documento WO 2002/43701. Por tanto, en un aspecto de la invención, el método puede comprender además una etapa adicional de recubrir la superficie del principio activo con un material aditivo (por ejemplo, por un método de co-molienda).

El material aditivo puede incluir uno o más compuestos seleccionados de aminoácidos y derivados de los mismos, y péptidos y derivados de los mismos. Aminoácidos, péptidos y derivados de péptidos son adecuadamente fisiológicamente aceptables y dan liberación aceptable del principio activo con la inhalación.

El aditivo puede comprender uno o más de cualquiera de los siguientes aminoácidos: leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina y fenilalanina. El aditivo puede ser una sal o un derivado de un aminoácido, por ejemplo, aspartamo o acesulfamo K. Preferentemente, el aditivo consiste sustancialmente en un aminoácido, más preferentemente en leucina, ventajosamente L-leucina. También pueden usarse las formas L, D y DL de un aminoácido. Como se indica anteriormente, se ha encontrado que la leucina da dispersión particularmente eficiente del principio activo con la inhalación.

El aditivo puede incluir una o más sustancias solubles en agua. Una sustancia soluble en agua puede ser una sustancia que puede ser capaz de disolverse completa o parcialmente en agua y que no es completamente insoluble en agua. Esto puede ayudar en la absorción del aditivo por el cuerpo si llega al pulmón inferior. El aditivo puede incluir iones dipolares, que pueden ser iones bipolares. También es ventajoso incluir un agente de extensión como un aditivo, para ayudar con la dispersión de la composición en los pulmones. Agentes de extensión adecuados incluyen tensioactivos tales como los tensioactivos pulmonares conocidos (por ejemplo, ALEC™) que comprenden fosfolípidos, por ejemplo, mezclas de DPPC (dipalmitoilfosfatidilcolina) y PG (fosfatidilglicerol). Otros tensioactivos adecuados incluyen, por ejemplo, dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), dipalmitoilfosfatidilinositol (DPPI).

- 5 El aditivo puede comprender un estearato de metal, o un derivado del mismo, por ejemplo, estearilfumarato de sodio o estearil-lactilato de sodio. Ventajosamente, comprende un estearato de metal, por ejemplo, estearato de cinc, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio o estearato de litio. Preferentemente, el material aditivo comprende estearato de magnesio, por ejemplo estearato de magnesio vegetal, o cualquier forma de estearato de metal comercialmente disponible, que puede ser de origen vegetal o animal y también puede contener otros componentes de ácido graso tales como palmitatos u oleatos.
- 10 El aditivo puede incluir o consistir en uno o más materiales tensioactivos. Un material tensioactivo puede ser una sustancia capaz de reducir la tensión superficial de un líquido en el que se disuelve. Los materiales tensioactivos pueden en particular ser materiales que son tensioactivos en el estado sólido, que pueden ser solubles en agua o dispersables en agua, por ejemplo lecitina, en particular lecitina de soja, o sustancialmente insolubles en agua, por ejemplo ácidos grasos en estado sólido tales como ácido oleico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido erúcido, ácido behénico, o derivados (tales como ésteres y sales) de los mismos tales como behenato de glicerilo. Ejemplos específicos de tales materiales son fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilgliceroles y otros ejemplos de tensioactivos pulmonares naturales y sintéticos; ácido láurico y sus sales, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio; triglicéridos tales como Dynsan 118 y Cutina HR; y ésteres de azúcar en general. Alternativamente, el aditivo puede ser colesterol.
- 15 Otros posibles materiales aditivos incluyen benzoato de sodio, aceites hidrogenados que son sólidos a temperatura ambiente, talco, dióxido de titanio, dióxido de aluminio, dióxido de silicio y almidón. También son útiles como aditivos agentes formadores de película, ácidos grasos y sus derivados, además de lípidos y materiales similares a lípidos.
- 20 En un aspecto, las partículas aditivas están compuestas de lactosa. Las partículas aditivas pueden ser finos de lactosa. La lactosa aditiva puede añadirse en diversos estadios del ensamblaje de formulación o la lactosa aditiva puede formarse como resultado del procesamiento de una partícula de vehículo de lactosa más grande. Dicho procesamiento produce partículas de lactosa más pequeñas que pueden adherirse a las partículas de vehículo más grandes o combinarse con diferentes componentes de la composición.
- 25 En un aspecto, puede usarse una pluralidad de materiales aditivos diferentes.
- 30 Las partículas de vehículo pueden ser de cualquier material de excipiente inerte aceptable o combinación de materiales. Por ejemplo, las partículas de vehículo frecuentemente usadas en el estado de la técnica pueden estar compuestas de uno o más materiales seleccionados de alcoholes de azúcar, polioles y azúcares cristalinos. Otros vehículos adecuados incluyen sales inorgánicas tales como cloruro sódico y carbonato cálcico, sales orgánicas tales como lactato de sodio y otros compuestos orgánicos tales como polisacáridos y oligosacáridos. Ventajosamente, las partículas de vehículo comprenden un poliol. En particular, las partículas de vehículo pueden ser partículas de azúcar cristalina, por ejemplo manitol, dextrosa o lactosa. Preferentemente, las partículas de vehículo están compuestas de lactosa. Ejemplos adecuados de tal excipiente incluyen LactoHale 300 (Friesland Foods Domo), LactoHale 200 (Friesland Foods Domo), LactoHale 100 (Friesland Foods Domo), PrismaLac 40 (Meggler), InhaLac 70 (Meggler).
- 35 La relación en la que las partículas de vehículo (si están presentes) y el principio activo se mezclan dependerá del tipo de dispositivo inhalador usado, el tipo de partícula activa usada y la dosis requerida. Las partículas de vehículo pueden estar presentes en una cantidad de al menos el 50 %, más preferentemente el 70 %, ventajosamente el 90 % y lo más preferentemente el 95 % basado en el peso combinado del principio activo y la partícula de vehículo.
- 40 La invención proporciona glicopirrolato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en una composición farmacéutica para inhalación, más preferentemente un polvo para un inhalador de polvo seco. Preferentemente, el principio activo puede ser para uso en una composición farmacéutica para un inhalador de dosis medida presurizado (pMDI).
- 45 La invención proporciona además glicopirrolato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo obtenido por el método de la presente invención para uso en medicina, y uso de un principio activo obtenido por el método de la presente invención en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedad, por ejemplo, que incluye enfermedades autorizadas para el tratamiento con los principios activos conocidos enumerados anteriormente.
- 50 En otra realización de la presente invención, los polvos según la presente invención pueden administrarse usando dispositivos activos o pasivos.
- 55 En una realización de la invención, el dispositivo inhalador es un dispositivo activo, en el que se usa una fuente de gas comprimido o fuente de energía alternativa. Ejemplos de dispositivos activos adecuados incluyen Aspirair™ (Vectura), Microdose™ y el dispositivo inhalador activo producido por Nektar Therapeutics (como está cubierto por la patente de EE.UU. N.º 6.257.233).
- En una realización alternativa, el dispositivo inhalador es un dispositivo pasivo, en el que la respiración del paciente en la única fuente de gas que proporciona una fuerza motriz en el dispositivo. Ejemplos de dispositivos inhaladores

de polvo seco "pasivos" incluyen Rotahaler™ y Diskhaler™ (GlaxoSmithKline) y Turbohaler™ (Astra-Draco), Monohaler™ (Miat), GyroHaler™ (Vectura) y Novolizer™ (Viatris GmbH).

5 El tamaño de la dosis puede variar de microgramos a miligramos, dependiendo del principio activo, el dispositivo de administración y la enfermedad que va a tratarse. Adecuadamente, la dosis oscilará de 1 ng a 50 mg de principio activo, siendo preferido más preferentemente 10 µg a 20 mg y siendo lo más preferido más preferentemente 100 µg a 10 mg. El experto apreciará que las dosis del activo dependerán de la naturaleza del principio activo farmacéutico, por tanto se requiere una dosis de 1 mg a 10 mg, más preferentemente 2 mg a 8 mg, más preferentemente 3 mg a 7 mg y lo más preferentemente 4 mg a 5 mg. Alternativamente, se requiere una dosis de 5 mg a 15 mg, más preferentemente 6 mg a 14 mg, más preferentemente 7 mg a 13 mg y lo más preferentemente 8 mg a 12 mg. Alternativamente, se requiere una dosis de 10 mg a 20 mg, más preferentemente 12 mg a 18 mg, más preferentemente 14 mg a 16 mg y lo más preferentemente 14,5 mg a 15,5 mg. Alternativamente, se requiere una dosis de 20 mg a 25 mg, más preferentemente 21 mg a 24 mg, más preferentemente 22 mg a 23 mg y lo más preferentemente 22,5 mg. Las dosis referidas anteriormente son dosis nominales.

15 Referencia a dosis en el presente documento es generalmente una referencia a dosis medidas (MD) (o dosis nominal (ND), los dos términos pueden usarse indistintamente). La MD es la dosis de principio activo farmacéutico en el blíster o cápsula o receptáculo que contiene la formulación.

20 La dosis emitida (ED) o dosis administrada (DD) (los dos términos pueden usarse indistintamente) es la masa total del agente activo emitido del dispositivo tras la descarga. No incluye el material que queda en las superficies internas o externas del dispositivo, o en el sistema de dosificación que incluye, por ejemplo, la cápsula o blíster. La ED se mide recogiendo la masa emitida total del dispositivo en un aparato frecuentemente identificado como un aparato de muestreo de la uniformidad de dosis (DUSA), y recuperando ésta por un ensayo químico en húmedo cuantitativo validado (es posible un método gravimétrico, pero esto es menos preciso).

25 La dosis de partículas finas (FPD) es la masa total de agente activo que es emitida del dispositivo tras la descarga que está presente en un tamaño de partícula aerodinámico más pequeño que un límite definido. Generalmente se toma que este límite es 5 µm de MMAD si no se establece expresamente que sea un límite alternativo, tal como 3 µm, 2 µm o 1 µm, etc.

30 Las fracción de partículas finas (FPF) normalmente se define como la FPD (la dosis que es <5 µm de MMAD) dividida entre la dosis administrada (DD) que es la dosis que abandona el dispositivo. La FPF se expresa como un porcentaje. En el presente documento, la FPF de DD se denomina FPF (DD) y se calcula como $FPF (DD) = (FPD/DD) \times 100 \%$.

Las fracción de partículas finas (FPF) también puede definirse como la FPD dividida entre la dosis medida (MD) que es la dosis en el blíster o cápsula, y se expresa como un porcentaje. En el presente documento, la FPF de MD se denomina FPF (MD), y puede calcularse como $FPF (MD) = (FPD/MD) \times 100 \%$.

35 Según una realización de la presente invención, se proporciona un receptáculo, que contiene una dosis del principio activo preparada según la presente invención. El receptáculo puede ser una cápsula o blíster, preferentemente un blíster de lámina.

40 El principio activo, adecuadamente en forma de un polvo, según la presente invención puede ser previamente dosificado. Los polvos pueden mantenerse en blísteres de lámina que ofrecen protección química y física mientras que no sean perjudiciales para el rendimiento global. De hecho, las formulaciones así envasadas tienden a ser estables durante largos periodos de tiempo, que es muy beneficioso, especialmente desde un punto de vista comercial y económico.

En una realización, la composición según la presente invención se mantiene en un receptáculo que contiene una dosis única del polvo, cuyo contenido puede ser dispensado usando uno de los dispositivos anteriormente mencionados.

45 También pueden usarse dispositivos de depósito.

La invención también se refiere a un método de procesamiento de un principio activo, comprendiendo el método someter un principio activo a fuerzas de compresión y de cizallamiento en ausencia de otro material de polvo, opcionalmente entonces combinar el principio activo con otro agente, tal como otro principio activo, un excipiente o aditivo, y entonces envasar el principio activo en un receptáculo o dispositivo de administración de fármaco.

50 En un aspecto, la invención se refiere a un método de procesamiento de un componente para su uso en una composición farmacéutica, comprendiendo el método someter el componente a fuerzas de compresión y de cizallamiento en ausencia de otro material de polvo.

55 El componente puede combinarse con otros componentes de una composición farmacéutica, tal como un principio activo o excipiente. En un aspecto, tales otros componentes pueden también haber sido sometidos a fuerzas de compresión y de cizallamiento en ausencia de otro material de polvo.

Los siguientes datos experimentales son todos ejemplos de referencia.

Ejemplos de referencia

En los experimentos, el principio activo usado fue succinato de sumatriptán. Se compararon diferentes tratamientos del activo para diferentes propiedades físicas, como se enumera a continuación:

5 Ejemplo 1.1

Succinato de sumatriptán molido por chorro

Este ejemplo estudió el contenido desordenado / amorfo de succinato de sumatriptán molido por chorro.

Métodos

10 La molienda por chorro, de la mezcla CSS090120RPA, se llevó a cabo usando el molino de chorro en espiral AS 50 (Hosokawa), succinato de sumatriptán (Natco), tasa de alimentación (primer paso) 3,2 g/min, tasa de alimentación (segundo paso) 4 g/min, suministro de aire comprimido, venturi 5 bar, trituración 3 bar, en un tamaño de lote de 100 g.

15 Se midieron la convexidad (distribución de número), circularidad (distribución de número) y diámetro circular equivalente (distribución de número) por el microscopio óptico Morphologi G3 en una dispersión seca de 1 mm³ de material usando lámina de 25 µm. Los parámetros fueron presión de inyección 4 bar, tiempo de inyección 10 ms, tiempo de sedimentación 120 segundos. Aumentos X20. Tamaño de impurezas 10 píxeles. Se midieron aprox. 5000 partículas.

20 DVS, tamaño de muestra aproximadamente 100 mg. La muestra se analizó entonces usando un sistema de medición de superficies DVS1 con el siguiente programa: % de HR: 0, 20, 40, 50, 60, 70, 80, 90 - dos ciclos simétricos a 40 °C con un tiempo de etapa fijo de 90 minutos.

ACI, dispositivo (F1), blíster 17,2 mg de peso de relleno (dosis nominal de sumatriptán = 12,29 mg). Caudal y tiempo ajustado para lograr una caída de presión de 4 kPa y 4 litros de aire (en la región de 60 l/min y 4 segundos).

Área superficial, BET por el aparato de adsorción de gas Beckman Coulter SA3100 - 3-10 h de desgasificación a 60 °C máx. Perfil de BET. 60 °C máx durante el análisis. Tamaño de muestra 160 mg - 860 mg.

25 Los resultados del análisis se enumeran a continuación:

Convexidad (Tabla 1)

Circularidad (Tabla 1)

DVS (Tabla 2 y 3)

ACI (Tabla 2)

30 Área superficial (Tabla 4)

Tamaño de partícula (Tabla 1)

Ejemplo 1.2: Succinato de sumatriptán molido por chorro que se procesa por MCB.

Metodología

35 Molienda por chorro, convexidad, circularidad, DVS, ACI, área superficial, tamaño de partícula y diámetro circular equivalente, fueron todos llevados a cabo como en el Ejemplo 1.1. Se usó el mismo lote molido por chorro que en el Ejemplo 1.1.

40 Se llevó a cabo el procesamiento de MCB usando la mezcla CSS090121RPA y un minikit de Hosokawa, 1 mm de hueco de rotor, 20 g de tamaño de lote, procesamiento de polvo: 5 minutos a 5 % de velocidad (adición de polvo), 5 min a 20 % de velocidad, escalonado hasta 80 % de velocidad (incrementos del 10 %) durante 10 minutos. Valor de consigna de la unidad de enfriamiento de bucle cerrado 19 °C.

Resultados

Convexidad (Tabla 1)

Circularidad (Tabla 1)

DVS (Tabla 2 y 3)

ACI (Tabla 2)

Área superficial (Tabla 4)

Tamaño de partícula (Tabla 1)

Ejemplo 1.3: Succinato de sumatriptán molido por chorro y procesado por MCB con elevada humedad

5 Molienda por chorro, convexidad, circularidad, DVS, ACI, área superficial, tamaño de partícula, diámetro circular equivalente, se llevaron a cabo como en el Ejemplo 1. Se usó el mismo lote molido por chorro que en el Ejemplo 1.1.

Se llevó a cabo el procesamiento de MCB en la mezcla CSS090121KCA, minikit Hosokawa, 1 mm de hueco de rotor, 20 g de tamaño de lote, elevada humedad suministrada humidificando una cámara externa y transferida mediante tubería, solenoide y bomba (2 l/min), humedad medida por termohidrómetro = 81,6 % de HR.

10 Procesamiento de polvo: 5 minutos a 5 % de velocidad (adición de polvo), 5 min a 20 % de velocidad, escalonado hasta 80 % de velocidad (incrementos del 10 %) durante 10 minutos. Valor de consigna de la unidad de enfriamiento de bucle cerrado 19 °C.

Resultados

Convexidad (Tabla 1)

15 Circularidad (Tabla 1)

DVS (Tabla 2 y 3)

ACI (Tabla 2)

Área superficial (Tabla 4)

Tamaño de partícula (Tabla 1)

20 **Ejemplo 1.4: Succinato de sumatriptán molido por chorro y procesado por MCB con humedad reducida.**

Se llevó a cabo molienda por chorro, mezcla CSS080828RPA, usando el molino de chorro en espiral AS 50 (Hosokawa), succinato de sumatriptán (Natco), tasa de alimentación (primer paso) 3 g/min, tasa de alimentación (segundo paso) 3 g/min, suministro de aire comprimido, venturi 5 bar, trituración 3 bar. Tamaño de lote 80 g.

25 Se llevó a cabo el procesamiento de MCB en la mezcla CSS080829RPA, usando un minikit Hosokawa, 1 mm de hueco de rotor, 20 g de tamaño de lote, humedad reducida suministrada por aire comprimido mediante tubería, solenoide y bomba (2 l/min), humedad medida por termohidrómetro = LT 10 % de HR. Procesamiento de polvo: 5 minutos a 5 % de velocidad (adición de polvo), 5 min a 20 % de velocidad, escalonado hasta 80 % de velocidad (incrementos del 10 %) durante 10 minutos. Conducción de agua enfiada a 19 °C.

Se llevó a cabo el análisis de DVS y ACI según el Ejemplo 1.1.

30 Se evaluó el tamaño de partícula usando un Malvern Mastersizer 200, con una dispersión de células secas.

Resultados

DVS, véase (Tabla 2)

ACI, véase (Tabla 2)

Área superficial, 4,28m²/g

35 Tamaño de partícula, d_{0,1}µm = 0,761, d_{0,5}µm = 1,787, d_{0,9}µm = 3,692

Tablas

Tabla 1. Tabla de datos de Morphologi G3 - circularidad, convexidad y tamaño de partícula para: i) succinato de sumatriptán molido por chorro y procesado por MCB en condiciones ambiente. ii) succinato de sumatriptán molido por chorro y procesado por MCB en humedad elevada.

Momento de tiempo	Condiciones	Muestra	Repetición	Convexidad media	Convexidad media combinada (de 3 repeticiones)	Circularidad media	Circularidad media combinada (de 3 repeticiones)	Diámetro CE D(0,1) μm	Diámetro CE medio D(0,1) μm	Diámetro CE D(0,5) μm	Diámetro CE medio D(0,5) μm	Diámetro CE D(0,9) μm	Diámetro CE medio D(0,9) μm		
Inicial (T=0)	n/a	Molida por chorro CSS09012 ORPA	1	0,915	0,916	0,832	0,832	1,56	1,57	2,92	2,86	4,88	4,80		
			2	0,914				1,63		2,89		4,75			
			3	0,920				1,52		2,78		4,78			
		MCB estándar CSS09012 1RPA	1	0,949	0,954	0,883	0,888	1,49	1,52	1,49	2,70	2,79	4,48	4,81	
			2	0,956					1,47		2,87				5,19
			3	0,956					1,50		2,79				4,77
		MCB en húmedo CSS09012 1KCA	1	0,953	0,924	0,889	0,851	1,82	1,50	1,48	2,85	3,15	4,65	4,98	
			2	0,904					1,13		3,36				5,20
			3	0,916					1,05		3,23				5,08
T=1 mes	25/60	Molida por chorro CSS09012 ORPA	1	0,961	0,954	0,890	0,882	1,05	1,15	2,19	2,23	4,33	4,17		
			2	0,949				1,25		2,26				4,07	
			3	0,953				1,14		2,23				4,12	
		MCB estándar CSS09012 1RPA	1	0,973	0,959	0,920	0,901	1,46	1,46	1,60	2,64	2,77	4,52	4,57	
			2	0,973					1,45		2,62				4,46
			3	0,930					1,89		3,06				4,74
		MCB en húmedo CSS09012 1KCA	1	0,976	0,976	0,926	0,925	1,46	1,46	1,34	2,66	2,61	4,63	4,59	
			2	0,976					1,50		2,70				4,73
			3	0,977					1,05		2,47				4,41
40/75		Molida por chorro CSS09012	1	0,958	0,951	0,876	0,868	0,81	0,97	2,22	2,39	4,53	4,53		
			2	0,946				1,18		2,60				4,55	

ES 2 650 663 T3

Momento de tiempo	Condiciones	Muestra	Repetición	Convexidad media	Convexidad media combinada (de 3 repeticiones)	Circularidad media	Circularidad media combinada (de 3 repeticiones)	Diámetro CE D(0,1) μm	Diámetro CE medio D(0,1) μm	Diámetro CE D(0,5) μm	Diámetro CE medio D(0,5) μm	Diámetro CE D(0,9) μm	Diámetro CE medio D(0,9) μm
T=2 meses	25/60	ORPA	3	0,949		0,860		0,93		2,36		4,52	
			1	0,931	0,943	0,861	0,875	2,07	1,84	3,54	3,41	5,68	5,85
				2				0,952	1,79	3,35	6,02		
		1RPA	3	0,945		0,876		1,65		3,35		5,86	
			1	0,953	0,951	0,892	0,887	1,77		3,11		5,26	5,14
				2				0,956	1,49	3,03	5,09		
		1KCA	3	0,943		0,878		1,82		3,13		5,07	
			1	0,971	0,977	0,897	0,909	0,82		1,79		3,61	3,78
				2				0,974	0,75	1,63	3,81		
	ORPA	3	0,985		0,931		0,94		1,86		3,93		
		1	0,986	0,983	0,939	0,933	1,25		2,31		4,19	4,21	
			2				0,979	1,34	2,42	4,31			
	1RPA	3	0,984		0,935		1,27		2,34		4,14		
		1	0,979	0,985	0,927	0,939	1,28		2,44		4,13	4,12	
			2				0,987	1,22	2,30	4,19			
1KCA	3	0,988		0,945		1,22		2,27		4,04			
	1	0,990	0,988	0,943	0,939	0,92		1,77		3,61	3,62		
		2				0,986	0,96	1,80	3,66				
ORPA	3	0,988		0,940		0,96		1,79		3,58			
	1	0,983	0,983	0,936	0,931	1,14		2,45		4,62	4,80		
		2				0,981	1,20	2,61	5,01				
40/75	molido por chorro	CSS09012	1	0,990	0,988	0,943	0,939	0,92	1,79	1,79	3,61	3,62	
			2	0,986	0,985	0,935	0,939	0,96	1,80	3,66	3,66	3,66	
			3	0,988	0,985	0,940	0,939	0,96	1,79	3,58	3,58	3,58	
40/75	molido por chorro	CSS09012	1	0,983	0,983	0,936	0,931	1,14	1,15	2,45	2,53	4,62	4,80
			2	0,981	0,983	0,925	0,931	1,20	2,61	5,01	5,01	5,01	

Momento de tiempo	Condiciones	Muestra	Repetición	Convexidad media	Convexidad media combinada (de 3 repeticiones)	Circularidad media	Circularidad media combinada (de 3 repeticiones)	Diámetro CE D(0,1) μm	Diámetro CE medio D(0,1) μm	Diámetro CE D(0,5) μm	Diámetro CE medio D(0,5) μm	Diámetro CE D(0,9) μm	Diámetro CE medio D(0,9) μm	
T=3 meses	25/60	1RPA	3	0,985		0,931		1,11		2,54		4,78		
		MCB en húmedo CSS09012 1KCA	1	0,987	0,986	0,944	0,942	1,27	2,34	2,34	2,39	4,07	4,15	4,09
			2	0,984										
			3	0,988										
		Molida por chorro CSS09012 ORPA	1	0,988	0,984	0,940	0,927	0,96	1,85	2,06	2,01	4,34	4,51	4,65
			2	0,983										
			3	0,980										
		MCB estándar CSS09012 1RPA	1	0,989	0,986	0,941	0,935	1,12	2,13	2,20	2,16	3,90	4,04	4,19
			2	0,981										
			3	0,988										
		MCB en húmedo CSS09012 1KCA	1	0,982	0,981	0,926	0,924	1,21	2,46	2,43	2,43	4,42	4,33	4,32
			2	0,980										
3	0,980													
Molida por chorro CSS09012 ORPA	1	0,986	0,986	0,929	0,929	1,00	2,16	2,07	2,08	4,65	4,39	4,11		
	2	0,984												
	3	0,988												
MCB estándar CSS09012 1RPA	1	0,986	0,987	0,934	0,936	1,13	2,24	2,24	2,24	4,21	4,20	4,13		
	2	0,988												
	3	0,986												
MCB en húmedo CSS09012 1KCA	1	0,988	0,987	0,940	0,939	1,20	2,38	2,48	2,36	4,43	4,31	3,98		
	2	0,983												
	3	0,989												

Momento de tiempo	Condiciones	Muestra	Repetición	Convexidad media	Convexidad media combinada (de 3 repeticiones)	Circularidad media	Circularidad media combinada (de 3 repeticiones)	Diámetro CE D(0,1) μm	Diámetro CE medio D(0,1) μm	Diámetro CE D(0,5) μm	Diámetro CE medio D(0,5) μm	Diámetro CE D(0,9) μm	Diámetro CE medio D(0,9) μm	
T=6 meses	25/60	Molida por chorro CSS09012 ORPA	1	0,986	0,983	0,924	0,918	0,88	0,94	1,93	2,05	4,09	4,22	
			2	0,978				0,97		2,13		4,31		
			3	0,984				0,96		2,09		4,25		
		MCB estándar CSS09012 1RPA	1	0,987	0,984	0,934	0,926	0,97	1,02	1,98	2,14	3,99	4,26	
			2	0,979						1,15		2,35		4,76
			3	0,986						0,93		2,09		4,04
		MCB en húmedo CSS09012 1KCA	1	0,991	0,989	0,945	0,940	0,97	1,02	1,85	1,94	3,40	3,55	
			2	0,986						1,09		2,04		3,69
			3	0,990						1,01		1,93		3,56
	40/75	Molida por chorro CSS09012 ORPA	1	0,988	0,987	0,935	0,99	0,94	1,97	1,91	3,92	3,92		
			2	0,987					0,94		1,87		3,94	
			3	0,986					0,88		1,90		3,90	
		MCB estándar CSS09012 1RPA	1	0,977	0,982	0,911	0,922	1,00	1,05	2,35	2,26	4,61	4,44	
			2	0,985						1,20		2,34		4,60
			3	0,983						0,94		2,09		4,10
		MCB en húmedo CSS09012 1KCA	1	0,983	0,986	0,928	0,934	1,11	1,10	2,18	2,14	4,13	4,03	
			2	0,987						1,13		2,17		4,09
			3	0,989						1,06		2,08		3,88

Tabla 2. Resultados de ACI y DVS para: i) succinato de sumatriptán molido por chorro. ii) succinato de sumatriptán molido por chorro y procesado por MCB en condiciones ambiente. iii) molido por chorro y procesado por MCB en humedad elevada. iii) molido por chorro y procesado por MCB en humedad reducida.

<u>Molido por chorro</u>	25/60						40/75					
	DD (mg)	FPD (mg)	FPF (%)	FPF como % de nominal	Contenido de fase amorfa dm, % seco (%)	DD (mg)	FPD (mg)	FPF (%)	FPF como % de nominal	Contenido de fase amorfa dm, % seco (%)		
-												
0	3,60	1,97	55,3	16,0	0,0213	3,60	1,97	55,3	16,0	0,0213		
1	6,57	2,90	44,4	23,6	n/a	7,07	2,86	40,4	23,3	n/a		
2	6,67	2,68	40,9	21,8	n/a	5,17	2,16	41,3	17,6	n/a		
3	5,54	2,58	46,70	21,0	0,0012	5,95	2,37	40,30	19,30	ND		
6	6,40	2,61	41,20	21,2	0,0028	7,68	2,87	37,8	23,4	ND		
<u>MCB estándar</u>	25/60						40/75					
-												
0	6,52	3,45	53,6	28,1	0,0120	6,52	3,45	53,6	28,1	0,012		
1	6,41	3,37	52,8	27,4	n/a	5,52	2,78	50,8	22,6	n/a		
2	7,62	3,51	46,1	28,6	n/a	7,66	2,89	38,1	23,5	n/a		
3	5,90	3,00	50,7	24,4	0,0008	5,23	2,35	45,00	19,10	ND		
6	6,85	3,07	45,7	25,0	0,0021	7,90	2,40	30,40	19,50	ND		
<u>MCB en húmedo</u>	25/60	40/75										

-	DD (mg)	FPD (mg)	FPF (%)	FPF como % de nominal	Contenido de fase amorfa dm, % seco (%)	DD (mg)	FPD (mg)	FPF (%)	FPF as % de nominal	Contenido de fase amorfa dm, % seco (%)
-					(%)					(%)
0	5,39	3,16	60,0	25,7	0,0120	5,39	3,16	60,0	25,7	0,012
1	6,26	3,26	52,6	26,5	n/a	6,51	3,25	51,1	26,4	n/a
2	7,57	3,46	45,9	28,2	n/a	5,89	2,66	45,8	21,6	n/a
3	9,05	3,94	44,0	32,1	0,0014	6,68	2,66	40,13	21,60	ND
6	9,46	3,33	35,2	27,1	ND	8,73	2,43	27,90	19,80	ND
										n/a = prueba no realizada. ND = fase amorfa no detectada.
Humedad reducida										
MCB	Dispositivo F1 prototipo									
-	DD (mg)	FPD (mg)	FPF (%)	FPF como % de nominal	Contenido de fase amorfa dm, % seco (%)					
0	7,29	3,92	53,77	31,90	0,0121					

Tabla 3. Resultados de ACI y DVS para: i) succinato de sumatriptán molido por chorro. ii) succinato de sumatriptán molido por chorro y procesado por MCB en condiciones ambiente. iii) molido por chorro y procesado por MCB en humedad elevada.

Proceso	Condición	Pérdida de mesa (%)		
		Inicial	3 meses	6 meses
Molino de chorro	25 °C/60 % de HR	0,0213	0,0012	0,0028
Molino de chorro	40 °C/75 % de HR		ND	ND
Molino de chorro, MCB	25 °C/60 % de HR	0,0120	0,0008	0,0021
Molino de chorro, MCB	40 °C/75 % de HR		ND	ND
Molino de chorro, MCB en húmedo	25 °C/60 % de HR	0,0120	0,0014	ND
Molino de chorro, MCB en húmedo	40 °C/75 % de HR		ND	ND

5 Tabla 4: Mediciones de área superficial BET para: i) succinato de sumatriptán molido por chorro. ii) succinato de sumatriptán molido por chorro y procesado por MCB en condiciones ambiente. iii) succinato de sumatriptán molido por chorro y procesado por MCB en humedad elevada.

Mezcla BN	Descripción de muestra	T = 0	T = 6 meses a 25/60	T = 6 meses a 40/75
		Área superficial BET m ² /g	Área superficial BET m ² /g	Área superficial BET m ² /g
CSS090120RPA	Succinato de sumatriptán molido por chorro	4,736	3,944	3,380
CSS090121RPA	Succinato de sumatriptán procesado por MCB	3,735	3,311	2,880
CSS090121KCA	Succinato de sumatriptán procesado por MCB en húmedo	n/a	3,237	2,421

Conclusiones - Ejemplos de referencia 1-4

10 El análisis de DVS señala a la formación de estructura superficial distorsionada (amorfa) como resultado de la técnica de molienda por chorro. El contenido amorfo del mismo material de partida cuando se procesa por un proceso que implica compresión y cizallamiento, bajo tanto condiciones húmedas (82 % de HR) como secas (10 % de HR), produce un producto con menos producto amorfo después del procesamiento que la molienda por chorro. Ese producto demostró niveles más altos de dosis administrada y fracción de partículas finas, entre otros, que un producto molido por chorro. El producto de la invención producido por fuerzas de compresión y de cizallamiento tiene una mayor circularidad y convexidad después del tratamiento que el mismo producto molido por chorro. El producto de la invención producido por fuerzas de compresión y de cizallamiento tiene un perfil menos variable de T = 0 meses a T = 1 mes, en un periodo donde el perfil del producto molido por chorro es altamente variable, por ejemplo, como se evalúa por dosis administradas. Así, el proceso de la presente invención proporciona un activo con propiedades potenciadas en comparación con un producto molido por chorro.

15

20

Además, como se muestra por la Tabla 3, la variabilidad de FPF (cuando se basa en dosis nominales) es menos para el principio activo mecanofundido en comparación con el principio activo que solo ha experimentado molienda por chorro.

REIVINDICACIONES

1. Un método de procesamiento de un principio activo o componentes para inhalación, comprendiendo el método someter un principio farmacéuticamente activo o componentes solos a fuerzas de compresión y de cizallamiento, en el que
- 5 el principio activo o componentes se micronizan antes del procesamiento,
el principio activo o componentes comprenden glicopirrolato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
las fuerzas compresivas y de cizallamiento se proporcionan por molienda compresiva dentro de un recipiente, en el que el componente o componentes se someten a una fuerza centrífuga presionándolos contra la pared interna del recipiente, comprimiendo el componente o componentes entre el espacio libre fijo de la pared del tambor y un
- 10 elemento interno curvado con alta velocidad relativa entre el tambor y el elemento, formando la pared interna y el elemento curvado juntos un espacio o línea de contacto en el que partículas del componente o componentes se presionan juntos.
2. El método de la reivindicación 1, en el que el activo se acondiciona durante la compresión y cizallamiento, en condiciones de humedad relativa controlada, temperatura, velocidad de rotación y/o anchura de hueco.
- 15 3. El método de la reivindicación 2, en el que el activo se acondiciona por un elevado nivel de humedad relativa en comparación con condiciones ambiente, opcionalmente en el que el activo se acondiciona aumentando la humedad relativa con el tiempo al 70 %.
4. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que el activo se acondiciona como temperatura mínima, de al menos 30 °C, opcionalmente al menos 50 °C.
- 20 5. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que el activo se microniza antes del procesamiento por molienda por impacto o molienda por chorro.
6. El método de procesamiento de un principio activo según cualquier reivindicación precedente, en el que el material activo se combina después de la compresión y cizallamiento con otro material, tal como otro activo, o excipiente o aditivo, o adicionalmente se procesa.
- 25 7. El método según cualquier reivindicación precedente, en el que el principio activo se envasa después del procesamiento en un receptáculo o dispositivo de administración.
8. El método según cualquier reivindicación precedente, en el que el contenido amorfo se mide por sorción dinámica de vapor (DVS).
- 30 9. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el método comprende someter el glicopirrolato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo a fuerzas de compresión y de cizallamiento.
10. Un principio farmacéuticamente activo obtenible u obtenido usando el método reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
11. Un blíster o cápsula que contiene un principio activo reivindicado en la reivindicación 10.
- 35 12. Un dispositivo inhalador que comprende un principio activo según la reivindicación 10, tal como un dispositivo activo, pasivo o de nebulizador.
13. Uso de un principio activo según la reivindicación 10 en la preparación de un medicamento para inhalación.

Fig 1

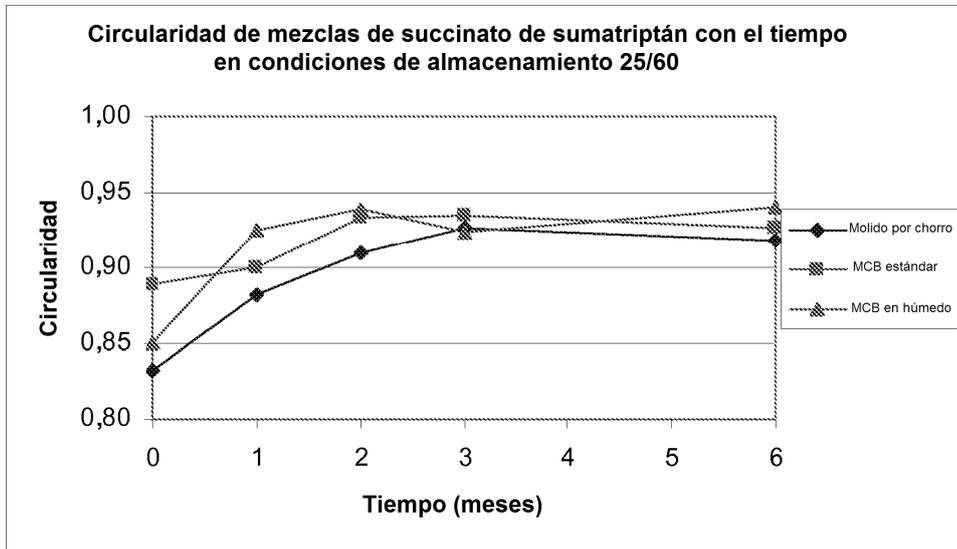


Fig 2

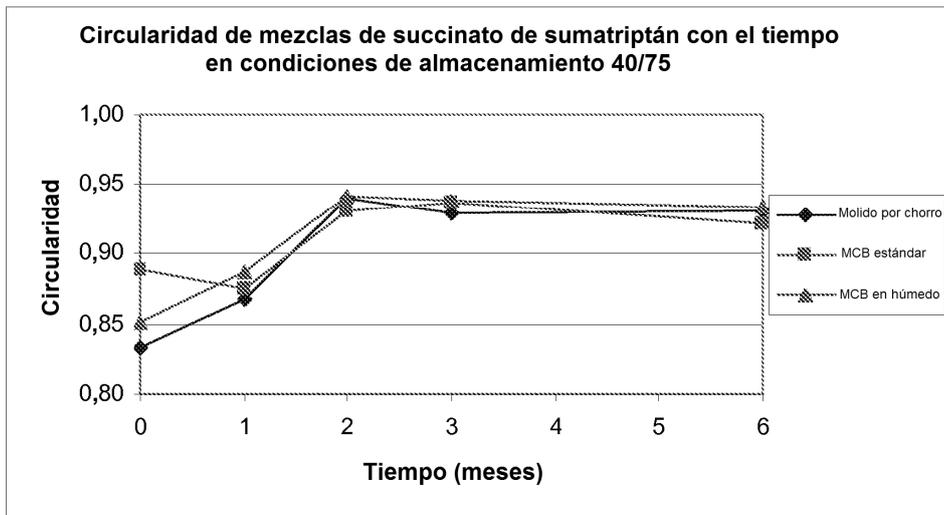


Fig 3

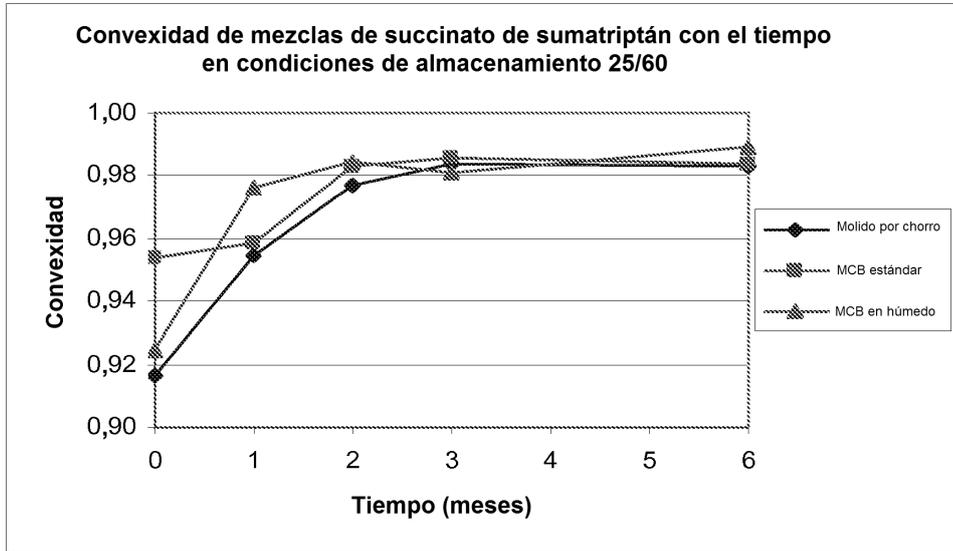


Fig 4

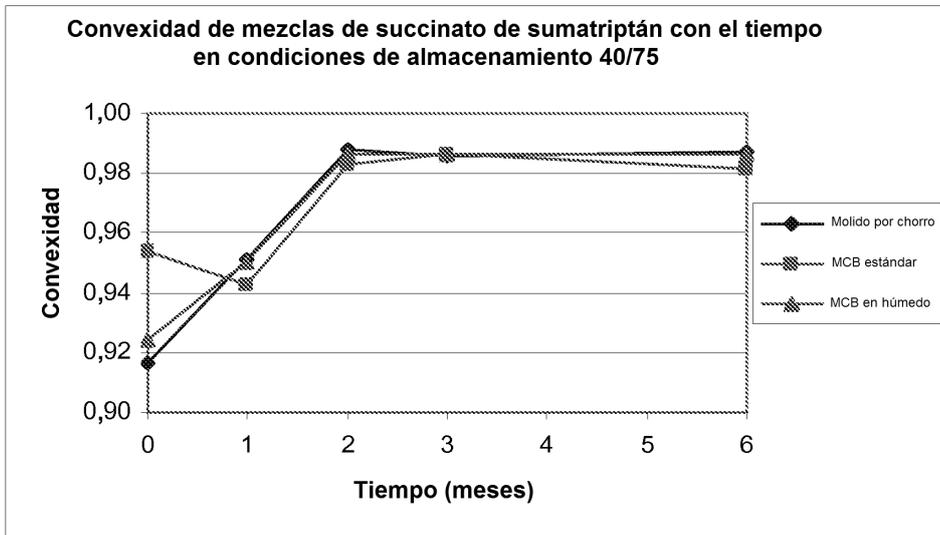


Fig 5

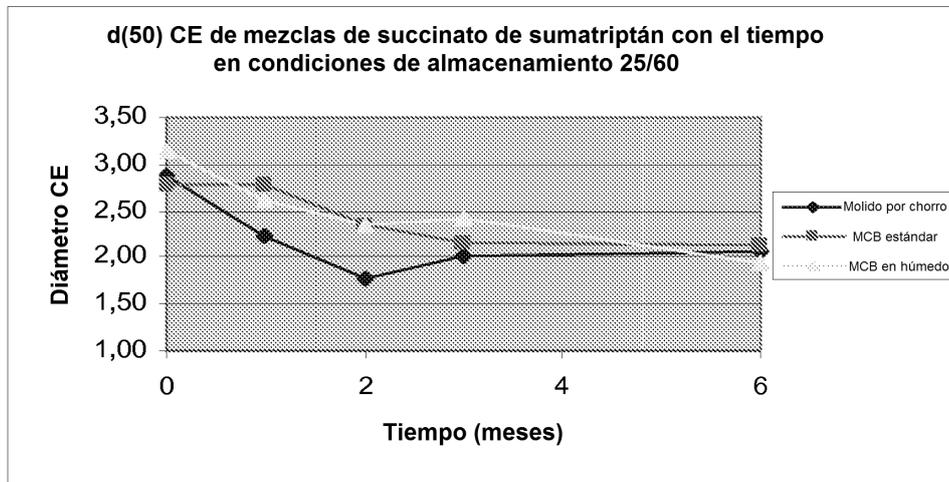


Fig 6

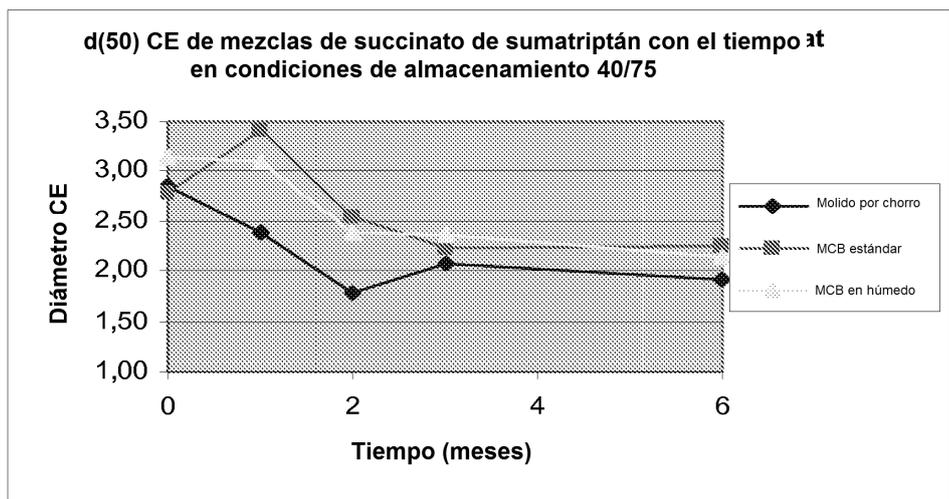


Fig 7

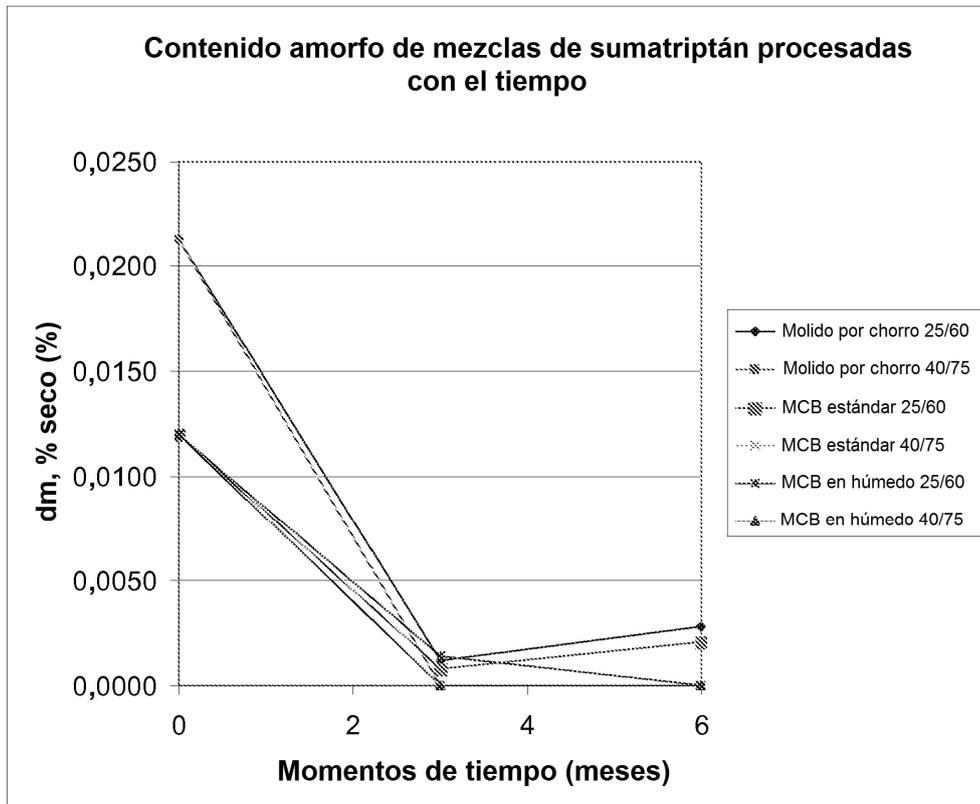


Fig 8

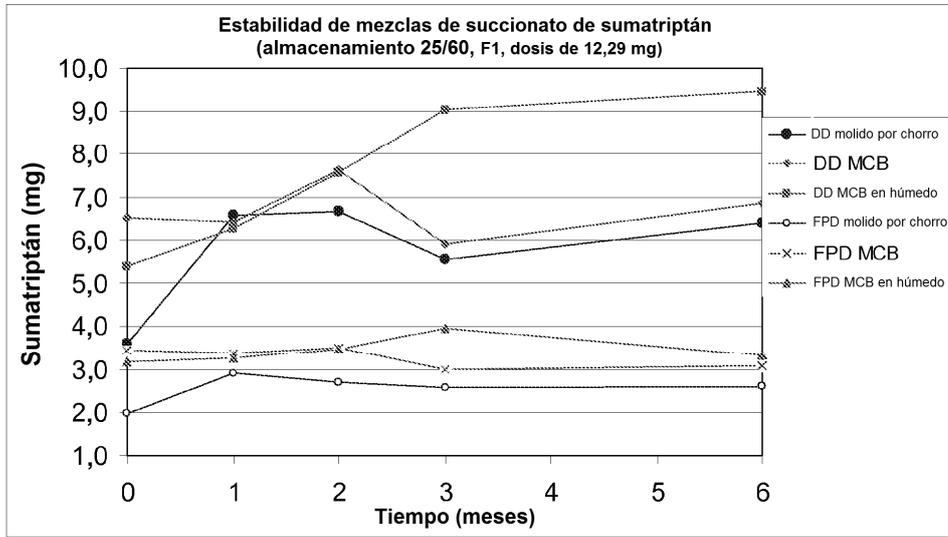


Fig 9

