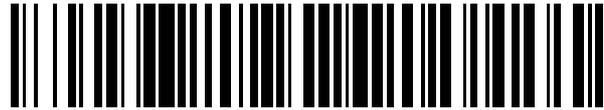


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 482**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 31/46** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2007 PCT/EP2007/061911**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.05.2008 WO08061874**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2007 E 07847111 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2094240**

54 Título: **Formulación de polvo estable que contiene un agente anticolinérgico**

30 Prioridad:

**22.11.2006 EP 06124580**

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

**05.03.2018**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH (100.0%)  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**TRUNK, MICHAEL;  
WEILER, CLAUDIUS y  
PIEROTH, WERNER**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 657 482 T3

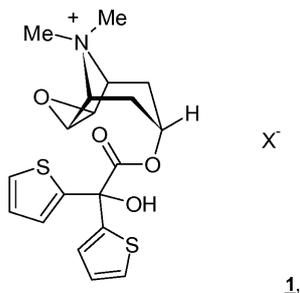
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Formulación de polvo estable que contiene un agente anticolinérgico

5 La presente invención se refiere a una formulación de polvo secada por pulverización que comprende partículas que contienen los siguientes componentes i) a iii):

i) agentes anticolinérgicos, en particular al menos un compuesto de fórmula 1



en la que

15 X<sup>-</sup> significa un anión cargado de manera negativa.

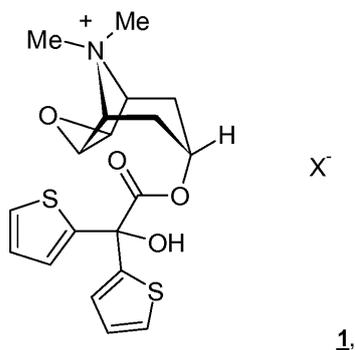
ii) al menos un material de incorporación seleccionado del grupo que está constituido por mono- o disacáridos, oligosacáridos, polímeros, alcoholes de azúcar y colesterol,

20 iii) un ácido orgánico, fisiológicamente inocuo seleccionado del grupo que está constituido por ácido ascórbico, un ácido carboxílico monovalente, un ácido carboxílico divalente y un ácido carboxílico trivalente, con excepción de los ácidos aminocarboxílicos.

25 Además se refiere la invención a un procedimiento para la preparación de la formulación de polvo secada por pulverización anterior. Además se refiere la invención al uso de un ácido orgánico, fisiológicamente inocuo seleccionado del grupo que está constituido por ácido ascórbico y un ácido carboxílico monovalente, un ácido carboxílico divalente y un ácido carboxílico trivalente, con excepción de los ácidos aminocarboxílicos, preferentemente ácido cítrico,

30 ácido tartárico, ácido málico, ácido láctico, ácido acético, ácido  $\alpha$ -hidroxicaprílico o ácido glucónico, preferentemente del ácido cítrico, para la estabilización de una formulación de polvo preparada por medio de secado por pulverización que contiene

i) agentes anticolinérgicos, en particular al menos un compuesto de fórmula 1



en la que

X<sup>-</sup> significa un anión cargado de manera negativa,

40 ii) al menos un material de incorporación seleccionado del grupo que está constituido por mono- o disacáridos, oligosacáridos, polímeros, alcoholes de azúcar y colesterol.

45 Los compuestos de fórmula 1 se conocen ya por el documento WO 02/30928. Éstos tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden desarrollar un uso terapéutico como agentes anticolinérgicos altamente eficaces en la terapia de enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente en la terapia de enfermedades de las vías

respiratorias inflamatorias y/o obstructivas, en particular en la terapia de asma o EPOC (*chronic obstructive pulmonary disease* = enfermedad pulmonar obstructiva crónica). En el documento WO 02/30928 se describen además fármacos en forma de un polvo de inhalación con un compuesto de fórmula 1 como principio activo.

5 En el documento DE 103 31 350 se divulgan polvos de inhalación, que contienen un compuesto de fórmula 1 junto con un coadyuvante fisiológicamente inocuo seleccionado del grupo de los monosacáridos, disacáridos, oligo- y polisacáridos, polialcoholes, ciclodextrinas y aminoácidos.

10 El documento EP 0 606 486 divulga formulaciones de polvo para inhalación, que contienen entre otros bromuro de ipratropio como principio activo y al menos un coadyuvante seleccionado del grupo que está constituido por hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, almidón, hidroxipropilalmidón y alginato de sodio.

15 El documento DE4425255 se refiere a preparaciones de polvo para inhalación, que contienen entre otros bromuro de ipratropio como principio activo y coadyuvantes de tamaño de partícula adecuado, como por ejemplo monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, polímeros y alcoholes de azúcar.

Las formulaciones de polvo adecuadas que contienen al menos un compuesto según la fórmula 1 deben cumplir diversos requerimientos:

- 20
  - las formulaciones de polvo deben contener partículas que puedan “inhalarse”, es decir las partículas deben tener un diámetro promedio relativamente pequeño, preferentemente de  $\leq 10 \mu\text{m}$  para que sean aún “respirables”, es decir para permitir una administración tópica en el pulmón
- 25
  - la formulación de polvo debe tener, en caso de almacenamiento a temperatura ambiente, una estabilidad suficiente durante un espacio de tiempo más largo
  - distribución homogénea de los componentes i) a iii) individuales en las partículas.

30 El diámetro geométrico promedio de partículas puede determinarse experimentalmente por ejemplo mediante un procedimiento de difracción láser con un láser de la empresa Sympatec (50 mm de distancia focal) con dispersión en seco (Rodos 3 bar).

35 En consecuencia, el objetivo de la presente invención era facilitar una formulación de polvo que contiene un agente anticolinérgico, en particular el compuesto según la fórmula 1, como principio activo, que cumpliera las condiciones mencionadas anteriormente.

40 Para la preparación de una formulación de polvo existe por ejemplo la posibilidad de la micronización del principio activo, preferentemente con ayuda de un molino de chorro de aire. En la micronización del compuesto según la fórmula 1 han resultado sin embargo algunos inconvenientes. Así, por ejemplo, las formulaciones de polvo micronizadas que contienen un compuesto según la fórmula 1 como principio activo, presentan por regla general ya tras breve tiempo con la acción de humedad un crecimiento de partículas, de modo que las partículas son entonces “respirables” tan solo de manera condicionada. Además resulta con la micronización del compuesto según la fórmula 1 el inconveniente de que resulta según esto una distribución poco homogénea del principio activo - es decir del compuesto según la fórmula 1 - en la formulación total. La dosis terapéuticamente eficaz pretendida para el compuesto según la fórmula 1 es, con aprox. el 0,1 % de principio activo con respecto a la formulación total, muy pequeña y como consecuencia de esto es apenas posible una distribución homogénea de esta baja cantidad de principio activo en la formulación total mediante micronización sencilla y mezclado.

50 Otra posibilidad para la preparación de una formulación de polvo es la preparación de la formulación por medio de secado por pulverización. Según esto se pulveriza una solución compuesta del principio activo y un material de incorporación inerte adecuado preferentemente por medio de una boquilla y a continuación se seca en el flujo de aire caliente. Sin embargo también en la preparación de una formulación de polvo que contiene al menos un compuesto de fórmula 1 como principio activo y un material de incorporación adecuado mediante secado por pulverización se observaron problemas masivos con respecto a la estabilidad química del compuesto según la fórmula 1. Si se pulveriza, en el caso del secado por pulverización, una solución que contiene únicamente un compuesto según la fórmula 1 y un material de incorporación adecuado y a continuación se seca, entonces conduce esto a una fuerte descomposición química del compuesto según la fórmula 1.

60 Sorprendentemente ha resultado sin embargo que una formulación de polvo secada por pulverización que comprende partículas, que contienen los siguientes componentes i) a iii):

- i) un agente anticolinérgico, preferentemente un compuesto de fórmula 1



- 5 ascorbato, la sal de un ácido carboxílico mono-, di- o trivalente con excepción de las sales de los ácidos aminocarboxílicos, preferentemente citrato, tartrato, malato, lactato, acetato,  $\alpha$ -hidroxicapronato o gluconato. Se prefiere especialmente según esto citrato. Esta sal adicional de un ácido orgánico, fisiológicamente inocuo según ii) es según esto preferentemente una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo o una sal de cinc, preferentemente un citrato de metal alcalino, un citrato de metal alcalinotérreo o un citrato de cinc, de manera especialmente preferente citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de magnesio, citrato de calcio o citrato de cinc.
- 10 La sal adicional de un ácido orgánico, fisiológicamente inocuo seleccionado del grupo que está constituido por ascorbato y la sal de un ácido carboxílico mono-, di- o trivalente con excepción de las sales de los ácidos aminocarboxílicos, preferentemente citrato, tartrato, malato, lactato, acetato,  $\alpha$ -hidroxicapronato o gluconato se usa según esto preferentemente en la concentración de modo que resulte una relación molar del agente anticolinérgico según i), preferentemente del compuesto según la fórmula 1, con respecto al catión de la sal de 1:1 a 1:12, preferentemente de 1:2 a 1:10 y en particular de 1:3 a 1:8.
- 15 La formulación de polvo secada por pulverización de acuerdo con la invención comprende preferentemente un compuesto de fórmula 1, en la que X es un anión seleccionado del grupo que está constituido por cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato, en particular bromuro.
- 20 En una forma de realización preferente comprende la formulación de polvo secada por pulverización el agente anticolinérgico, preferentemente el compuesto definido anteriormente según la fórmula 1 según i) en una concentración entre el 0,01 % y el 5 %, con respecto al sólido, más preferentemente en una concentración entre el 0,02 % y el 2 % con respecto al sólido, en particular en una concentración entre el 0,05 % y el 1 % con respecto al sólido.
- 25 En otra forma de realización preferente comprende la formulación de polvo secada por pulverización como material de incorporación ii) un mono- o disacárido seleccionado del grupo que está constituido por glucosa, fructosa, arabinosa, manitol, sacarosa, maltosa, lactosa, celobiosa y trehalosa.
- 30 En otra forma de realización preferente comprende la formulación de polvo secada por pulverización como material de incorporación ii) un oligosacárido seleccionado del grupo oligomaltosa, oligofruktosa, ciclodextrinas, dextranos, dextrinas (por ejemplo ciclodextrinas tales como por ejemplo  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina, metil- $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina) y oligosacarosa.
- 35 En otra forma de realización preferente comprende la formulación de polvo secada por pulverización como material de incorporación ii) un polímero seleccionado del grupo inulina, alginato, maltodextrina, almidón, derivados de almidón, celulosa, derivados de celulosa, PVP (Plasdone), gelatina, quitosano, dextranos, pectinas, goma arábiga, poliláctido, poli(láctido-co-glicólidos) y poli(alcoholes vinílicos).
- 40 En otra forma de realización preferente comprende la formulación de polvo secada por pulverización como material de incorporación ii) un alcohol de azúcar seleccionado del grupo manitol, xilitol y sorbitol.
- 45 En otra forma de realización preferente comprende la formulación de polvo secada por pulverización como material de incorporación ii) colesterol.
- 50 En otra forma de realización preferente comprende la formulación de polvo secada por pulverización de acuerdo con la invención además de las partes constituyentes i) a iii) también aún otros coadyuvantes fisiológicamente inocuos.
- 55 Como coadyuvantes fisiológicamente inocuos que pueden usarse para la preparación de las formulaciones de polvo secadas por pulverización de acuerdo con la invención, pueden mencionarse por ejemplo sales, por ejemplo cloruro de sodio, cloruro de potasio etc., en particular, sin embargo no exclusivamente en forma de sus hidratos, agentes formadores de complejo, sustancias de sabor, conservantes y vitaminas.
- 60 En otra forma de realización preferente comprende la formulación de polvo secada por pulverización de acuerdo con la invención partículas que tienen un diámetro aerodinámico promedio de  $\leq 15 \mu\text{m}$ , preferentemente de  $\leq 10 \mu\text{m}$ , en particular de  $\leq 5 \mu\text{m}$ . Se prefieren especialmente formulaciones de polvo secadas por pulverización de acuerdo con la invención que contienen partículas que pueden "inhalarse". Las "partículas que pueden inhalarse" o "partículas respirables" significan en el contexto de la presente invención que estas partículas tienen un diámetro aerodinámico promedio que es suficientemente pequeño para conseguir una administración tópica en el pulmón. Este es en particular el caso cuando las partículas tienen un diámetro aerodinámico promedio  $\leq 10 \mu\text{m}$ .
- El diámetro aerodinámico promedio (MMAD) puede determinarse experimentalmente según el procedimiento de impactador de cascada, que se describe en la Farmacopea Europea, en el suplemento 2000 para la determinación del MMAD.

La administración del compuesto según la fórmula 1 se realiza según esto preferentemente de manera inhalativa. Según esto pueden usarse además de soluciones de inhalación también polvos de inhalación adecuados, que se administran introducidos preferentemente en cápsulas adecuadas (cápsulas de inhalación) por medio de correspondientes inhaladores de polvo.

Los polvos de inhalación de acuerdo con la invención pueden administrarse por ejemplo por medio de inhaladores, que dosifican una dosis individual desde una reserva por medio de una cámara de medición (por ejemplo de acuerdo con el documento US 4570630A) o a través de otros dispositivos mecánicos (por ejemplo de acuerdo con el documento DE 36 25 685 A).

Como alternativa a esto y de acuerdo con la invención de igual importancia, pueden administrarse los polvos de inhalación de acuerdo con la invención también por medio de inhaladores que contienen el polvo de inhalación en varias dosis, envasadas de manera individual (Pre-Metered Dry Powder Inhaler). Las varias dosis envasadas de manera individual pueden encontrarse según esto en forma de un blíster de múltiples dosis y en particular en forma de un disco, que puede alojar en cavidades dispuestas circularmente varias dosis individuales de polvo. Como alternativa pueden estar dispuestas las varias dosis envasadas de manera individual también en forma de una tira de blíster.

Como alternativa a esto y de acuerdo con la invención de igual importancia, pueden introducirse los polvos de inhalación de acuerdo con la invención en cápsulas, que se usan en inhaladores tal como se describe por ejemplo en el documento WO 94/28958.

Preferentemente se administran las cápsulas que contienen el polvo de inhalación de acuerdo con la invención con un inhalador, tal como está representado éste en la figura 1.

Este inhalador está caracterizado por una carcasa 1, que contiene dos ventanas 2, una cubierta 3, en la que se encuentran orificios de entrada de aire y que está dotada de un tamiz 5 fijado por medio de una carcasa de tamiz 4, una cámara de inhalación 6 unida con la cubierta 3, en la que está previsto un gatillo 9 dotado de dos agujas 7 pulidas, que puede moverse contra un resorte 8, una boquilla 12 unida a través de un eje 10 que puede plegarse con la carcasa 1, la cubierta 3 y una caperuza 11, así como orificio de paso de aire 13 para el ajuste de la resistencia al flujo.

En otra forma de realización preferente se aplica la formulación de polvo de acuerdo con la invención en un inhalador según el documento US 5.590.645. Al documento US 5.590.645 se hace referencia en su totalidad por el presente documento. El documento US 5590645 describe un dispositivo de inhalación para el uso de un envase de medicamento, en el que está definido al menos un recipiente para una composición de polvo farmacéutica mediante dos papeles separables.

En otra forma de realización preferente se aplica la formulación de polvo de acuerdo con la invención en un inhalador según el documento US 4.627.432.

Al documento US 4.627.432 se hace referencia en su totalidad por el presente documento. El documento US 4627432 describe un inhalador para la administración de medicamentos a pacientes, que contiene una carcasa que contiene una cámara cilíndrica. Un soporte se instala dentro de la cámara para alojar un portador, por ejemplo un envase de blíster. El envase de blíster comprende una pluralidad de recipientes o de blísteres, que están dispuestos en un círculo. Cuando el envase de blíster se ha recogido del soporte, se encuentran sus blíster en orificios en el soporte. Un émbolo se coloca de modo que éste pueda introducirse en la cámara por el agujero, pudiéndose abrir un blíster que se encuentra allí. Cuando el blíster se abre, puede tomarse el medicamento por el paciente mediante inhalación por medio de la boquilla. Un elemento externo se usa para girar el soporte, de modo que el siguiente blíster pueda entrar en contacto con el émbolo. Puede entrar aire en la cámara a través de un orificio en la cubierta, que puede separarse para permitir la carga del envase de blíster en la cámara en el soporte.

En otra forma de realización preferente se aplica la formulación de polvo de acuerdo con la invención en un inhalador de acuerdo con el documento WO 95/16483. Al documento WO 95/16483 se hace referencia en su totalidad por el presente documento. El documento WO 95/16483 describe un inhalador para la emisión de dosis de una composición de polvo farmacéutica, que incluye una carcasa con un recipiente cilíndrico. El recipiente tiene varios compartimentos dispuestos de manera helicoidal, que alojan todos una dosis de la composición farmacéutica.

Para soltar la composición farmacéutica desde un compartimento, debe llevarse este compartimento al trayecto del aire del inhalador con ayuda de un mecanismo de indexación y el usuario aspira en la boquilla de la carcasa, comunicando esta boquilla con la salida del aire del trayecto del aire. El flujo del aire por el trayecto del aire suelta la dosis individual del material. El recipiente puede representar un cartucho intercambiable.

En otra forma de realización preferente se aplica la formulación de polvo de acuerdo con la invención en un inhalador de acuerdo con el documento WO 95/31238. Al documento WO 95/31238 se hace referencia en su totalidad por el presente documento. El documento WO 95/31238 describe un inhalador para la emisión de dosis

individuales de una composición de polvo farmacéutica, que tiene una carcasa para alojar un recipiente, conteniendo el recipiente una pluralidad de aberturas selladas que contienen dosis encapsuladas de manera individual de un medicamento. El recipiente puede moverse con respecto a la carcasa para llevar cada abertura sucesivamente al trayecto del aire, que comunica con la boquilla. El inhalador contiene un dispositivo penetrante, por ejemplo un perno que puede insertarse en una abertura seleccionada para abrir el correspondiente sellado. La configuración y el movimiento del perno están coordinados de modo que durante este proceso no se expulse casi nada de polvo.

En otra forma de realización preferente se aplica la formulación de polvo de acuerdo con la invención en un inhalador de acuerdo con el documento WO 02/26302. Al documento WO 02/26302 se hace referencia en su totalidad por el presente documento. El documento WO 02/26302 describe un inhalador para la emisión de dosis individuales de una composición de polvo farmacéutica, que tiene un trayecto de aire, por el que migra la dosis desde una zona de expulsión hasta la salida de la trayectoria de aire. El trayecto de aire tiene un dispositivo de entrada que está dispuesto de modo que forma una bolsa de aire, que fluye por una parte del trayecto de aire y se extiende desde la zona de expulsión hasta la salida. La bolsa de aire rodea la dosis en cuestión e impide así que ésta choque contra las paredes del trayecto de aire. Debido a ello se reduce la acumulación del material sobre las paredes del trayecto de aire y debido a ello se mejora la consistencia del rendimiento del inhalador. Preferentemente incluye el dispositivo de entrada un cuello para la preparación de un flujo de aire que fluye rápidamente, de manera que se forma una zona de baja presión antes de la zona de expulsión, lo que facilita la expulsión de la dosis.

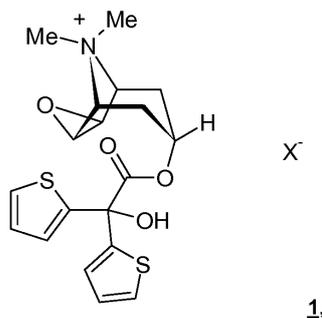
En otra forma de realización preferente se aplica la formulación de polvo de acuerdo con la invención en un inhalador de acuerdo con el documento WO 05/002654. Al documento WO 05/002654 se hace referencia en su totalidad por el presente documento.

El documento WO 05/002654 describe un inhalador para la emisión de dosis individuales de una composición de polvo farmacéutica desde las correspondientes bolsas de un portador en forma de disco mediante la destrucción realizada desde fuera de una lámina de cubierta mediante presión sobre la superficie opuesta. El inhalador presenta según esto de manera correspondiente accesos individuales de desagregación para cada bolsa, flujos de aire divididos, que permiten un flujo mejorado de la composición farmacéutica, un mecanismo de conexión para la destrucción exterior de las bolsas y un contador para las dosis individuales.

La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de una formulación de polvo que contiene partículas, que comprende las siguientes etapas:

a) facilitar una solución que comprende los componentes i) a iii):

i) un agente anticolinérgico, preferentemente un compuesto de fórmula 1



en la que

X<sup>-</sup> significa un anión cargado de manera negativa,

ii) al menos un material de incorporación seleccionado del grupo que está constituido por mono- o disacáridos, oligosacáridos, polímeros, alcoholes de azúcar y colesterol,

iii) un ácido orgánico, fisiológicamente inocuo seleccionado del grupo que está constituido por ácido ascórbico, un ácido carboxílico monovalente, un ácido carboxílico divalente y un ácido carboxílico trivalente, con excepción de los ácidos aminocarboxílicos

en un disolvente adecuado;

b) pulverizar la solución de la etapa a) en un flujo de aire caliente

c) secar la solución pulverizada de la etapa b) para obtener un polvo que contiene partículas

d) depositar el polvo de la etapa c) por medio de ciclón o (y) filtro.

Para el procedimiento de acuerdo con la invención puede usarse cualquier dispositivo de secado por pulverización usual, en el que se realizan las etapas a) a d).

5

En la etapa a) se facilita una solución de los componentes i) a iii) en un disolvente adecuado.

Preferentemente significa X<sup>-</sup> en el compuesto de fórmula 1 un anión seleccionado del grupo que está constituido por cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato, en particular bromuro.

10

La solución de la etapa a) contiene según esto como ácido orgánico, fisiológicamente inocuo según iii) preferentemente un ácido seleccionado del grupo que está constituido por ácido ascórbico y un ácido carboxílico mono-, di- o trivalente con excepción de los ácidos aminocarboxílicos.

15

Por un ácido carboxílico mono-, di- o trivalente o bien un ácido carboxílico monovalente, un ácido carboxílico divalente o un ácido carboxílico trivalente en el sentido de la invención se entiende ácidos carboxílicos C<sub>2</sub> a C<sub>10</sub>, preferentemente C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub> con en cada caso uno, dos o tres grupos carboxilo con excepción de los ácidos aminocarboxílicos, prefiriéndose ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido láctico, ácido acético, ácido  $\alpha$ -hidroxicaprílico o ácido glucónico, prefiriéndose especialmente ácido cítrico.

20

En otra forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se añade a la solución de la etapa a), que contiene ya el agente anticolinérgico según i), preferentemente un compuesto según la fórmula 1, y al menos un material de incorporación según ii), tanto ácido orgánico, fisiológicamente inocuo según iii) que la solución tenga antes de la pulverización de acuerdo con la etapa b) un pH de < 7, preferentemente de  $\leq$  6, más preferentemente de  $\leq$  5, en particular de  $\leq$  4.

25

En una forma de realización especialmente preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se añade a la solución de la etapa a), que contiene ya el agente anticolinérgico según i), preferentemente un compuesto según la fórmula 1, y al menos un material de incorporación según ii), tanto ácido cítrico que la solución tenga antes de la pulverización de acuerdo con la etapa b) un pH de < 7, preferentemente de  $\leq$  6, más preferentemente de  $\leq$  5, en particular de  $\leq$  4.

30

En otra forma de realización especialmente preferente contiene la solución de la etapa a) adicionalmente a los componentes i) a iii) adicionalmente la sal de un ácido orgánico, fisiológicamente inocuo según iii), que preferentemente se selecciona del grupo que está constituido por ascorbato y la sal de un ácido carboxílico mono-, di- o trivalente con excepción de las sales de los ácidos aminocarboxílicos, preferentemente citrato, tartrato, malato, lactato, acetato,  $\alpha$ -hidroxicapronato o gluconato. Se prefiere especialmente según esto citrato. Esta sal adicional de un ácido orgánico, fisiológicamente inocuo según iii) es según esto preferentemente una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo o una sal de cinc, preferentemente un citrato de metal alcalino, un citrato de metal alcalinotérreo o un citrato de cinc, de manera especialmente preferente citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de magnesio, citrato de calcio y citrato de cinc.

35

40

Preferentemente se ajusta la relación del ácido orgánico, fisiológicamente inocuo, preferentemente ácido cítrico, con respecto a la sal del ácido orgánico, fisiológicamente inocuo, preferentemente citrato, en la solución de manera que la solución preparada en la etapa a) que contiene un agente anticolinérgico según i), preferentemente un compuesto según la fórmula 1 y al menos un material de incorporación según ii) tenga un pH de < 7, preferentemente de  $\leq$  6, en particular de  $\leq$  5, más preferentemente de  $\leq$  4.

45

Preferentemente se usa en la etapa a) una concentración de la sal del ácido orgánico, fisiológicamente inocuo tal que resulte una relación molar del agente anticolinérgico según i), en particular del compuesto según la fórmula 1, con respecto al catión de la sal de 1:1 a 1:12, preferentemente de 1:2 a 1:10 y en particular de 1:3 a 1:8.

50

Preferentemente se usa como material de incorporación ii) un mono- o disacárido seleccionado del grupo que está constituido por glucosa, sacarosa, fructosa, maltosa, lactosa, celobiosa y trehalosa, un oligosacárido seleccionado del grupo oligomaltosa, oligofructosa, ciclodextrinas, dextrinas y oligosacarosa, un polímero seleccionado del grupo inulina, alginato, maltodextrina, almidón, derivados de almidón, celulosa, derivados de celulosa, PVP (Plasdone), gelatina, quitosano, dextranos, pectinas, goma arábiga, poliláctidos, poli(láctido-co-glicólidos) y poli(alcoholes vinílicos), un alcohol de azúcar seleccionado del grupo manitol, xilitol y sorbitol o colesterol. Sin embargo se prefieren especialmente como material de incorporación ii) lactosa, trehalosa y manitol, en particular lactosa.

60

Preferentemente se añade el compuesto de fórmula 1 según i) en una concentración de 0,04 g/100 ml a 0,4 g/100 ml, el material de incorporación según ii) en una concentración de 5 g/100 ml a 15 g/100 ml disuelto en el disolvente y el ácido orgánico, fisiológicamente inocuo según iii) en una concentración tal que se ajuste un pH de < 7, preferentemente de  $\leq$  6, más preferentemente de  $\leq$  5, en particular de  $\leq$  4.

65

Como disolvente puede usarse agua, cualquier disolvente orgánico adecuado, una mezcla de agua/disolvente orgánico y una mezcla de distintos disolventes orgánicos. Se prefiere el uso de agua, etanol y una mezcla de etanol/agua como disolvente.

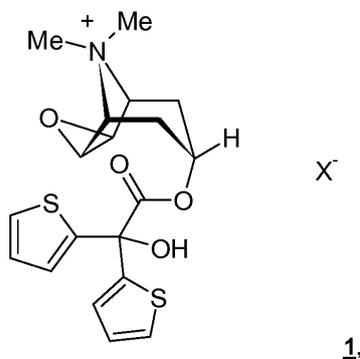
5 En una forma de realización especialmente preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se realiza la pulverización de la solución de la etapa a) en la etapa b) por medio de una boquilla. Esta boquilla se acciona preferentemente mediante presión del líquido o aire comprimido o bien gas inerte. La presión de pulverización se selecciona de manera que se producen tamaños de gota en el intervalo de  $<20 \mu\text{m}$ . Los tamaños de gota de la solución pulverizada pueden determinarse experimentalmente por ejemplo con ayuda de un procedimiento de difracción láser con un láser de la empresa Sympatec (50 mm de distancia focal, valoración según Mie).  
10 Preferentemente, el flujo de aire caliente de la etapa b) tiene temperaturas entre  $100 \text{ }^\circ\text{C}$  y  $350 \text{ }^\circ\text{C}$ , en particular entre  $120 \text{ }^\circ\text{C}$  y  $200 \text{ }^\circ\text{C}$ .

En otra forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se producen tras el secado en la etapa c) partículas secadas por pulverización, que tienen un diámetro aerodinámico promedio de  $\leq 15 \mu\text{m}$ , preferentemente de  $\leq 10 \mu\text{m}$ , en particular de  $\leq 5 \mu\text{m}$ . Se prefiere especialmente un procedimiento de acuerdo con la invención, en el que tras el secado en la etapa c) se producen partículas secadas por pulverización que "pueden inhalarse", es decir tienen un diámetro que es suficientemente pequeño para conseguir una administración tópica en el pulmón.

20 La invención se refiere además a una formulación de polvo secada por pulverización que contiene partículas, que puede obtenerse mediante uno de los procedimientos de acuerdo con la invención mencionados anteriormente.

La invención se refiere además al uso de un ácido orgánico, fisiológicamente inocuo según iii) preferentemente del grupo que está constituido por ácido ascórbico, un ácido carboxílico monovalente, un ácido carboxílico divalente y un ácido carboxílico trivalente con excepción de los ácidos aminocarboxílicos, preferentemente ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido láctico, ácido acético, ácido  $\alpha$ -hidroxicaprílico o ácido glucónico para la estabilización de una formulación de polvo preparada por medio de secado por pulverización que contiene los siguientes componentes i) a ii):

30 i) un agente anticolinérgico, preferentemente un compuesto de fórmula 1



35 en la que

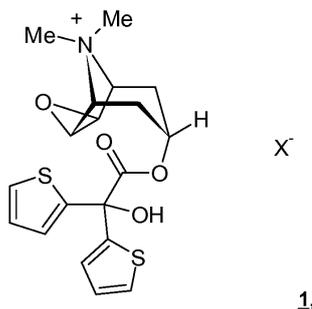
$X^-$  significa un anión cargado de manera negativa,

40 ii) al menos un material de incorporación seleccionado del grupo que está constituido por mono- o disacáridos, oligosacáridos, polímeros, alcoholes de azúcar y colesterol.

De manera especialmente preferente se usa el ácido orgánico, fisiológicamente inocuo según iii) en una concentración en la solución que va a secarse por pulverización tal que dé como resultado en la solución recién pulverizada que contiene el agente anticolinérgico según i), preferentemente un compuesto según la fórmula 1, y al menos un material de incorporación según ii), un pH de  $< 7$ , preferentemente de  $\leq 6$ , más preferentemente de  $\leq 5$ , en particular de  $\leq 4$ .

En otra forma de realización especialmente preferente se usa la sal de un ácido orgánico, fisiológicamente inocuo según iii), preferentemente seleccionado del grupo que está constituido por ascorbato y la sal de un ácido carboxílico monovalente, un ácido carboxílico divalente y un ácido carboxílico trivalente con excepción de las sales de los ácidos aminocarboxílicos, preferentemente citrato, tartrato, malato, lactato, acetato,  $\alpha$ -hidroxicapronato o gluconato para la estabilización de una formulación de polvo preparada por medio de secado por pulverización que contiene los siguientes componentes i) a ii):

i) un compuesto de fórmula 1



5 en la que

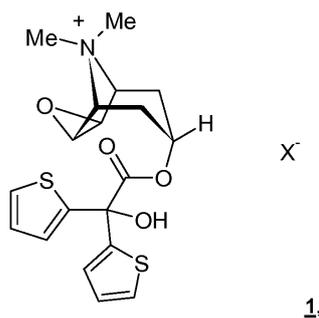
X<sup>-</sup> significa un anión cargado de manera negativa,

10 ii) al menos un material de incorporación seleccionado del grupo que está constituido por mono- o disacáridos, oligosacáridos, polímeros, alcoholes de azúcar y colesterol.

15 Esta sal adicional de un ácido orgánico, fisiológicamente inocuo se usa según esto preferentemente en una concentración tal que resulte una relación molar del agente anticolinérgico según i), en particular del compuesto según la fórmula 1, con respecto al catión de la sal de 1:1 a 1:12, preferentemente de 1:2 a 1:10 y en particular de 1:3 a 1:8.

20 En otra forma de realización especialmente preferente se usa una mezcla de un ácido orgánico, fisiológicamente inocuo según iii) preferentemente seleccionado del grupo que está constituido por ácido ascórbico, un ácido carboxílico monovalente, un ácido carboxílico divalente y un ácido carboxílico trivalente, con excepción de los ácidos aminocarboxílicos, preferentemente ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido láctico, ácido acético, ácido  $\alpha$ -hidroxicaprílico o ácido glucónico  
 y la sal de un ácido orgánico, fisiológicamente inocuo según iii) preferentemente seleccionado del grupo que está constituido por ascorbato y la sal de un ácido carboxílico monovalente, de un ácido carboxílico divalente y de un ácido carboxílico trivalente con excepción de las sales de los ácidos aminocarboxílicos, preferentemente citrato,  
 25 tartrato, malato, lactato, acetato,  $\alpha$ -hidroxicapronato o gluconato,  
 para la estabilización de una formulación de polvo preparada por medio de secado por pulverización que contiene los siguientes componentes i) a ii):

30 i) un compuesto de fórmula 1



en la que

35 X<sup>-</sup> significa un anión cargado de manera negativa, y

ii) al menos un material de incorporación seleccionado del grupo que está constituido por mono- o disacáridos, oligosacáridos, polímeros, alcoholes de azúcar y colesterol.

40 Se prefiere especialmente según esto el uso de una mezcla de ácido cítrico y citrato, preferentemente un citrato de metal alcalino, un citrato de metal alcalinotérreo o citrato de cinc, en particular citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de magnesio, citrato de calcio o citrato de cinc.

Preferentemente se ajusta la relación del ácido orgánico, fisiológicamente inocuo, preferentemente ácido cítrico, con respecto a la sal del ácido orgánico, fisiológicamente inocuo, preferentemente citrato, en la solución de manera que

la solución preparada en la etapa a) tenga un pH de  $< 7$ , preferentemente de  $\leq 6$ , más preferentemente de  $\leq 5$ , en particular de  $\leq 4$ .

5 Preferentemente se usa una concentración de la sal del ácido orgánico, fisiológicamente inocuo tal que resulte una relación molar del agente anticolinérgico según i), en particular del compuesto según la fórmula 1, con respecto al catión de la sal de 1:1 a 1:12, preferentemente de 1:2 a 1:10 y en particular de 1:3 a 1:8.

10 Preferentemente significa  $X^-$  del compuesto de fórmula 1 un anión seleccionado del grupo que está constituido por cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato, en particular bromuro.

15 Preferentemente se usa como material de incorporación ii) un mono- o disacárido seleccionado del grupo que está constituido por glucosa, sacarosa, fructosa, maltosa, lactosa, celobiosa y trehalosa, un oligosacárido seleccionado del grupo oligomaltosa, oligofructosa, ciclodextrinas, dextrinas y oligosacarosa, un polímero seleccionado del grupo inulina, alginato, maltodextrina, almidón, derivados de almidón, celulosa, derivados de celulosa, PVP (Plasdone), gelatina, quitosano, dextranos, pectinas, goma arábica, poliláctido, poli(láctido-co-glicólidos) y poli(alcoholes vinílicos), un alcohol de azúcar seleccionado del grupo manitol, xilitol y sorbitol o colesterol. Se prefieren especialmente como material de incorporación ii) sin embargo lactosa, trehalosa y manitol, en particular lactosa.

20 La presente invención se refiere además al uso de la formulación de polvo secada por pulverización de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, en particular para el tratamiento de EPOC y/o asma, usándose preferentemente los inhaladores descritos anteriormente.

## 25 Ejemplos

### Ejemplos de formulación:

#### Soluciones según la etapa a) con ácido cítrico:

30 Solución antes del secado por pulverización:	
compuesto según la fórmula <u>1</u> ( $X^- = BR^-$ )	0,4 g (1 % con respecto al sólido)
lactosa	40,6 g
35 ácido cítrico	0,25 g (adición hasta pH 3; 0,6 % con respecto al sólido total de las partículas)
agua	460 g

#### Soluciones según la etapa a) con ácido cítrico y citrato:

40 Solución antes del secado por pulverización:	
compuesto según la fórmula <u>1</u> ( $X^- = BR^-$ )	0,4 g (1 % con respecto al sólido)
lactosa	38,5 g
45 ácido cítrico	2,1 g (adición hasta pH 3; 5,2 % con respecto al sólido total de las partículas)
citrato de cinc dihidratado	1,0 g (2,5 % con respecto al sólido total de las partículas), la relación molar del agente anticolinérgico con respecto al ion cinc asciende a 1:6
agua	460 g

### 50 Ejemplos de preparación:

#### Formulación de polvo secada por pulverización (con ácido cítrico):

55 Ejemplo 1: parámetro de pulverización, adecuado para la generación de partículas inhalables con Ba 679

#### Realización:

60 En un matraz de Erlenmeyer se dispone el disolvente. La adición del material de incorporación se realiza en porciones con fuerte agitación (por ejemplo agitador magnético) y eventualmente con calentamiento. Tan pronto como la solución sea transparente, se realiza el ajuste del valor de pH con ácido cítrico hasta pH = 3 y la adición del compuesto según la fórmula 1. Tras disolver completamente sigue inmediatamente el secado por pulverización.

65 El secado por pulverización se realiza por medio de un BÜCHI Mini-Spray Dryer (B-191) modificado en unión con una boquilla de dos sustancias de 0,5 mm modificada y con el uso exclusivo de  $N_2$  como gas de proceso y de boquilla. Esencialmente se sustituyeron según esto todas las piezas de vidrio por piezas metálicas y se separó el aspirador. A través de la entrada de gas de procedimiento se alimenta  $N_2$  como gas de secado (aprox.  $35 \text{ m}^3/\text{h}$ ) de

5 modo que se atraviesa el aparato en la zona de sobrepresión. El filtro de salida entre el ciclón y el aspirador se separó y la salida de gas se condujo directamente tras el ciclón a una extracción con filtro fino de partículas integrado. La boquilla de dos sustancias se fabricó de acero inoxidable, incluyéndose la caperuza de boquilla de 0,5 mm con aguja mezcladora y tuerca de unión de boquilla como unidad de pulverización central. El flujo másico del caudal de gas de boquilla se determina por medio de un aparato medidor externo (Kobold MAS 3015) y se desacopla del medidor de flujo de partículas en suspensión original. Habitualmente se acciona la boquilla con una presión de gas de aprox. 6 bar de sobrepresión. La temperatura de entrada del gas de proceso asciende a 150 °C. El flujo másico de la solución de pulverización puede seleccionarse de manera que se proporcione una temperatura de salida de  $82 \pm 3$  °C. Tras realizar el secado por pulverización puede extraerse el polvo inmediatamente y con exclusión de la humedad puede almacenarse o bien procesarse posteriormente. Los parámetros del procedimiento usados son evidentes en la tabla 1.

Tabla 1. Parámetros de secado por pulverización

flujo volumétrico "velocidad de pulverización"	12 ml/min
presión de pulverización (tipo de boquilla)	6 bar de sobrepresión de N <sub>2</sub> (boquilla de pulverización BÜCHI 0,5 mm, modificada)
flujo volumétrico "presión de pulverización" (tipo de boquilla)	2580 litro estándar / h (boquilla de pulverización BÜCHI 0,5 mm, modificada)
temperatura de entrada	150 °C
temperatura de salida	80 °C
flujo volumétrico "gas de secado"	31 m <sup>3</sup> estándar / h
sección transversal de torre de secado	105 mm

15 Formulación de polvo secada por pulverización (con ácido cítrico y citrato):

Ejemplo 2: parámetro de pulverización, adecuado para la generación de partículas inhalables con Ba 679

20 Realización:

En un matraz de Erlenmeyer se dispone el disolvente. La adición del material de incorporación se realiza en porciones con fuerte agitación (por ejemplo agitador magnético) y eventualmente con calentamiento. Tan pronto como la solución sea transparente, se realiza la adición de la sal de un ácido orgánico y el ajuste del valor de pH con ácido cítrico hasta pH = 3. A continuación se realiza la adición del compuesto según la fórmula 1. Tras disolver completamente sigue inmediatamente el secado por pulverización.

El secado por pulverización se realiza tal como se ha descrito en el ejemplo 1. Los parámetros del procedimiento usados son evidentes en la tabla 2.

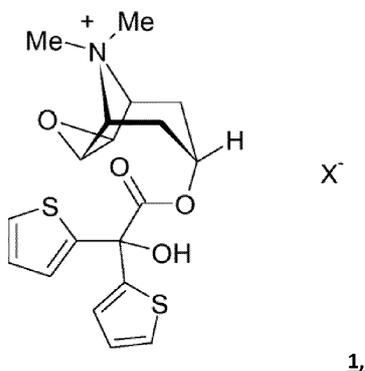
Tabla 2. Parámetros de secado por pulverización

flujo volumétrico "velocidad de pulverización"	12 ml/min
presión de pulverización (tipo de boquilla)	6 bar de sobrepresión de N <sub>2</sub> (boquilla de pulverización BÜCHI 0,5 mm, modificada)
flujo volumétrico "presión de pulverización" (tipo de boquilla)	2580 litro estándar / h (boquilla de pulverización BÜCHI 0,5 mm, modificada)
temperatura de entrada	150 °C
temperatura de salida	79 °C
flujo volumétrico "gas de secado"	31 m <sup>3</sup> estándar / h
sección transversal de torre de secado	105 mm

## REIVINDICACIONES

1. Formulación de polvo secada por pulverización que comprende partículas, que contienen los siguientes componentes i) a iii):

i) un compuesto de fórmula 1



en la que

X<sup>-</sup> significa un anión cargado de manera negativa,

ii) al menos un material de incorporación seleccionado del grupo que está constituido por mono- o disacáridos, oligosacáridos, polímeros, alcoholes de azúcar y colesterol,

iii) un ácido orgánico, fisiológicamente inocuo seleccionado del grupo que está constituido por ácido ascórbico, un ácido carboxílico monovalente, un ácido carboxílico divalente y un ácido carboxílico trivalente, con excepción de los ácidos aminocarboxílicos.

2. Formulación de polvo secada por pulverización según la reivindicación 1, en la que el ácido orgánico, fisiológicamente inocuo según iii) es un ácido carboxílico mono-, di- o trivalente, seleccionado del grupo que está constituido por ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido láctico, ácido acético, ácido  $\alpha$ -hidroxicaprílico y ácido glucónico.

3. Formulación de polvo secada por pulverización según una de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la formulación de polvo secada por pulverización contiene adicionalmente la sal de un ácido orgánico, fisiológicamente inocuo según iii).

4. Formulación de polvo secada por pulverización según la reivindicación 3, en la que la sal del ácido orgánico, fisiológicamente inocuo según iii) se selecciona del grupo que está constituido por fumarato, oxalato, succinato, citrato, tartrato, malato, lactato, acetato,  $\alpha$ -hidroxicapronato y gluconato.

5. Formulación de polvo secada por pulverización según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que en el compuesto según la fórmula 1 según i) X<sup>-</sup> significa un anión seleccionado del grupo que está constituido por cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato.

6. Formulación de polvo secada por pulverización según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el compuesto según la fórmula 1 se encuentra en una concentración entre el 0,01 % y el 5 % con respecto al sólido.

7. Formulación de polvo secada por pulverización según una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el material de incorporación según ii) se selecciona del grupo que está constituido por

a) un mono- o disacárido seleccionado del grupo de glucosa, sacarosa, fructosa, maltosa, lactosa, celobiosa y trehalosa,

b) un oligosacárido seleccionado del grupo de oligomaltosa, oligofructosa, ciclodextrinas, dextrinas y oligosacarosa,

c) un polímero seleccionado del grupo de inulina, alginato, maltodextrina, almidón, derivados de almidón, celulosa, derivados de celulosa, PVP, gelatina, quitosano, dextranos, pectinas, goma arábiga, poliláctidos, poli(láctido-co-glicólidos) y poli(alcoholes vinílicos) y

d) un alcohol de azúcar seleccionado del grupo de manitol, xilitol y sorbitol.

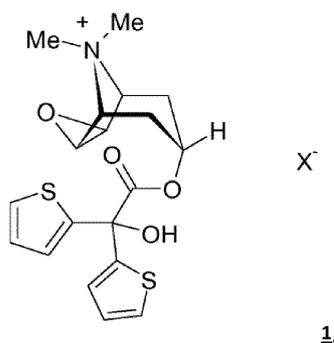
8. Formulación de polvo secada por pulverización según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el ácido orgánico, fisiológicamente inocuo según iii) es ácido cítrico y el ácido cítrico se añade en una concentración a la solución recién pulverizada que contiene el agente anticolinérgico según i), preferentemente un compuesto según la fórmula 1, y el al menos un material de incorporación según ii) tal que resulta un pH de la solución de  $\leq 5$ .

9. Formulación de polvo secada por pulverización según una de las reivindicaciones 1 a 8, en la que las partículas tienen un diámetro aerodinámico promedio de como máximo  $15 \mu\text{m}$ , preferentemente de como máximo  $10 \mu\text{m}$ .

10. Procedimiento para la preparación de una formulación de polvo que contiene partículas, que comprende las siguientes etapas:

a) facilitar una solución que comprende los componentes i) a iii):

i) un compuesto de fórmula 1



en la que

X<sup>-</sup> significa un anión cargado de manera negativa,

ii) al menos un material de incorporación seleccionado del grupo que está constituido por mono- o disacáridos, oligosacáridos, polímeros, alcoholes de azúcar y colesterol, y

iii) un ácido orgánico, fisiológicamente inocuo seleccionado del grupo que está constituido por ácido ascórbico, un ácido carboxílico monovalente, un ácido carboxílico divalente y un ácido carboxílico trivalente, con excepción de los ácidos aminocarboxílicos en un disolvente adecuado;

b) pulverizar la solución de la etapa a) en un flujo de aire caliente;

c) secar la solución pulverizada de la etapa b) para obtener un polvo que contiene partículas;

d) depositar el polvo de la etapa c) por medio de ciclón o filtro.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que en la etapa a) se facilita una solución que usa como ácido orgánico, fisiológicamente inocuo según iii) un ácido carboxílico mono-, di- o trivalente seleccionado del grupo que está constituido por ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido láctico, ácido acético, ácido  $\alpha$ -hidroxicaprílico y ácido glucónico.

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 11, en el que en la etapa a) se facilita una solución que contiene adicionalmente la sal de un ácido orgánico, fisiológicamente inocuo según iii).

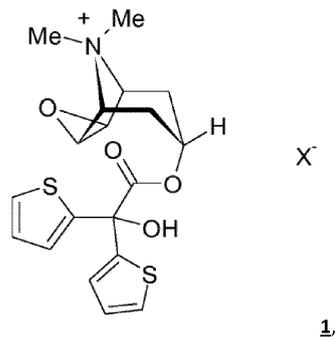
13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 12, en el que el flujo de aire caliente según la etapa b) tiene temperaturas entre  $100 \text{ }^\circ\text{C}$  y  $350 \text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente entre  $120 \text{ }^\circ\text{C}$  y  $200 \text{ }^\circ\text{C}$ .

14. Formulación de polvo que puede obtenerse mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 13.

15. Uso de un ácido orgánico, fisiológicamente inocuo seleccionado del grupo que está constituido por ácido ascórbico, un ácido carboxílico monovalente, un ácido carboxílico divalente y un ácido carboxílico trivalente, con excepción de los ácidos aminocarboxílicos,

para la estabilización de una formulación de polvo preparada por medio de secado por pulverización que contiene los siguientes componentes i) a ii):

i) un compuesto de fórmula 1



en la que

- 5 X<sup>-</sup> significa un anión cargado de manera negativa, y
- ii) al menos un material de incorporación seleccionado del grupo que está constituido por mono- o disacáridos, oligosacáridos, polímeros, alcoholes de azúcar y colesterol.
- 10 16. Uso según la reivindicación 15, en el que el ácido orgánico, fisiológicamente inocuo es un ácido carboxílico mono-, di- o trivalente seleccionado del grupo que está constituido por ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido láctico, ácido acético, ácido  $\alpha$ -hidroxicaprílico y ácido glucónico.

