

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 255**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2014 PCT/EP2014/058295**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014 WO14173987**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2014 E 14724332 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 2988728**

54 Título: **Reducción del tamaño de las partículas de un compuesto antimuscarínico**

30 Prioridad:

26.04.2013 EP 13165483

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

16.04.2020

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43100 Parma, IT**

72 Inventor/es:

**PASQUALI, IRENE;
CASAZZA, ANDREA;
SAUNDERS, MARK y
LOSI, ELENA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 754 255 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

Reducción del tamaño de las partículas de un compuesto antimuscarínico

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar partículas cristalinas micronizadas de un fármaco antimuscarínico. Dichas partículas son adecuadas para su uso en la preparación de formulaciones farmacéuticas, preferiblemente formulaciones en polvo seco para la prevención y/o tratamiento de enfermedades respiratorias.

10

Antecedentes de la invención

Se sabe que los compuestos de amonio cuaternario solubles en agua con actividad antimuscarínica tienden a aglomerarse irreversiblemente durante el almacenamiento; esto se atribuye a la formación de puentes cristalinos entre partículas vecinas debido a la absorción de humedad después de la micronización y la posterior recristalización del contenido amorfo de la superficie que se genera por el procedimiento de micronización de alta energía. Este problema afecta la estabilidad física y química del fármaco y su posterior desempeño en las formulaciones.

15

20 El glicopirronio es un fármaco antimuscarínico disponible comercialmente como sal de bromuro desde hace muchos años.

El bromuro de glicopirronio tiene dos centros quirales correspondientes a cuatro formas isoméricas que comprenden 2 pares de diastereoisómeros, a saber bromuro de (3S,2'R)-, (3R,2'S)-, (3R,2'R)-, y (3S,2'S)-[(ciclopentil-hidroxi-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio. El bromuro de glicopirronio disponible comercialmente consiste en el diastereoisómero "treo" purificado (3R,2'S) y (3S,2'R) y se indica a continuación como bromuro de *rac*-glicopirronio.

25

Sin embargo, como otros agentes antimuscarínicos, las sales de glicopirronio tienen problemas de estabilidad significativos, especialmente inmediatamente después del procedimiento de micronización convencional mediante molienda.

30

De hecho, el bromuro de glicopirronio, una vez micronizado, tiene una fuerte tendencia a agregarse y/o aglomerarse de manera irreversible, lo que dificulta severamente el procesamiento posterior del fármaco, particularmente la preparación de formulaciones en polvo seco para administración por inhalación capaces de administrar una buena fracción respirable.

35

Se han propuesto varios procedimientos para procesar fármacos con el fin de cambiar ciertas propiedades fisicoquímicas del fármaco. Sin embargo, muchos de esos procedimientos implican el uso de disolventes que tienen baja tolerancia farmacológica y, por lo tanto, su presencia residual debe ser estrictamente monitoreada. Además, muchos de estos disolventes son altamente inflamables, lo que dificulta la fabricación comercial a gran escala. Otros procedimientos de tratamiento con disolventes conocidos, incluidos los que usan disolventes polares, agua o vapor de agua, tienden a provocar procedimientos de solvatación locales que posteriormente conducen al crecimiento de partículas o agregación y aglomeración irreversible durante el secado o almacenamiento.

40

Además, es bien sabido que los actuales procedimientos de procesamiento físico de alta energía del estado de la técnica, como la molienda por chorro de aire, la molienda de bolas de polvo seco o la homogeneización a alta presión, dan como resultado una pérdida parcial de la cristalinidad del fármaco. Estos materiales micronizados a menudo se someten a un acondicionamiento posterior a la micronización; por ejemplo, almacenamiento a temperatura y/o humedad relativa elevados para acondicionar cualquier procedimiento indujo desorden estructural y/o contenido amorfo.

50

Por ejemplo, el documento WO 2009/074662 divulga el uso de acondicionar el material posmicronizado tal como una sal de glicopirronio, a temperaturas elevadas (> 40 °C) y condiciones secas durante períodos de tiempo variables para acondicionar/recristalizar el procedimiento indujo desorden estructural y contenido amorfo y previene una mayor aglomeración irreversible que ocurre durante el almacenamiento. Sin embargo, exponer el material mencionado anteriormente a condiciones de humedad relativa elevada después de la micronización resulta en la formación rápida de puentes cristalinos y aglomeración de partículas irreversible/crecimiento de cristales y, por lo tanto, este acondicionamiento a temperatura elevada después de la micronización es crítico para mantener un producto estable.

55

De manera análoga, el documento WO 2009/074666 divulga un procedimiento para fabricar partículas activas micronizadas de fármacos solubles en agua tales como una sal de glicopirronio para usar en una composición farmacéutica para inhalación pulmonar que implica la homogeneización a alta presión de dichas partículas en un antisolvente polar, por ejemplo, acetona, etanol o propan-1-ol, para lograr la reducción del tamaño de partícula y el posterior acondicionamiento del material micronizado a temperaturas elevadas y secas para lograr un polvo físicamente estable con respecto a la aglomeración/agregación o crecimiento de partículas.

65

El documento WO 2005/025536 divulga un procedimiento para fabricar partículas activas compuestas para uso en una composición farmacéutica para inhalación pulmonar que implica moler por chorro partículas activas con ciertos materiales aditivos para mantener la estabilidad y mejorar la fracción de partículas finas y la dosis de partículas finas. El glicopirronio se cita entre otros ingredientes activos. De todos modos, es difícil y lento eliminar dichos aditivos si no se necesitan.

En vista de estas consideraciones, sería muy ventajoso proporcionar un procedimiento para preparar partículas micronizadas de una sal de glicopirronio, que sean físicamente estables y no necesiten más tratamientos para evitar la formación de aglomerados.

El problema se resuelve mediante el procedimiento de la presente invención.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de partículas cristalinas micronizadas de una sal de glicopirronio farmacéuticamente aceptable, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

- (a) alimentar la cámara de micronización de un aparato de molienda en húmedo que contiene medios de molienda, con un antidisolvente inmiscible en agua seleccionado del grupo que consiste en perfluorodecano, decafluoropentano y 2H,3H-decafluoropentano;
- (b) suspender las partículas de la sal de glicopirronio en dicho antidisolvente,
- (c) micronizar dichas partículas suspendidas a una presión comprendida entre 50 y 200 kPa y a una temperatura comprendida entre 0 y 40 °C;
- (d) secar las partículas micronizadas obtenidas para eliminar el antidisolvente; por lo que al menos el 90 % de dichas partículas tienen un diámetro de menos de 10 micrómetros de acuerdo con lo determinado por el aparato Malvern.

El procedimiento de la invención se lleva a cabo en ausencia de cualquier aditivo que actúe como agente estabilizante.

Definiciones

El término "micronización" se refiere al procedimiento de reducción del diámetro promedio de partículas de material sólido. Por lo general, el término micronización se usa cuando las partículas que se producen tienen solo unos pocos micrómetros de diámetro. Las técnicas tradicionales de micronización se basan en el uso de fricción para reducir el tamaño de partícula. Tales procedimientos incluyen molienda y pulverización. La reducción en el tamaño de partícula también puede tener lugar como resultado de colisión e impacto.

El verbo "agregar" significa ensamblar o combinar juntos. Los fármacos recién micronizados tienden a tomar la forma de un polvo fino que tiende a fusionarse espontáneamente con el tiempo para formar agregados del fármaco. Estos agregados se asemejan a un polvo menos fino o incluso grueso.

El verbo "aglomerar" significa formar una masa o agrupación, particularmente en presencia de humedad. Los aglomerados de fármacos micronizados tienden durante el almacenamiento, particularmente en presencia de humedad, a formar un polvo grueso, grumos o incluso una masa de fármaco sustancialmente única.

La presencia de aglomerados del fármaco en la formulación puede detectarse mediante un espectrofotómetro de infrarrojo cercano provisto de un microscopio de acuerdo con procedimientos conocidos.

El término "físicamente estable" significa que, durante el almacenamiento, no hay evidencia de crecimiento de partículas o aglomeración de las partículas del fármaco.

El tamaño de las partículas del fármaco y su aglomeración se pueden determinar de acuerdo con los procedimientos conocidos por el experto en la materia.

El término "químicamente estable" se refiere a un fármaco que, tras el almacenamiento, cumple los requisitos de la directriz EMEA CPMP/QWP/122/02 que se refiere a "Pruebas de Estabilidad de Sustancias Activas Existentes y Productos Terminados Relacionados".

El término "antidisolvente" significa un líquido que tiene poca o ninguna capacidad de solvatación para el fármaco. La solubilidad del fármaco en el antidisolvente debe ser inferior a aproximadamente 1 mg/ml determinada de acuerdo con procedimientos conocidos. Preferiblemente, la solubilidad del fármaco debe ser inferior a aproximadamente 100 µg/ml. Más preferiblemente, la solubilidad del fármaco debe ser inferior a aproximadamente 10 µg/ml.

El término "inmiscible en agua" significa que menos de 100 ppm, y preferiblemente menos de 10 ppm, de agua pueden disolverse en el antidisolvente. La cantidad de agua residual se puede determinar de acuerdo con procedimientos conocidos, tales como Karl-Fischer.

5 El término "acondicionamiento" significa la exposición del polvo colocado en un recipiente adecuado a una combinación de condiciones controladas de temperatura y humedad relativa.

10 El término "agente estabilizante" se refiere a agentes utilizados para estabilizar un fármaco con el fin de reducir o evitar que el fármaco se aglomere o agregue. Un agente estabilizante generalmente reduce la cohesión entre las partículas y evita que las partículas finas se adhieran entre sí. Los agentes estabilizantes incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio y estearato de calcio, tensioactivos iónicos y no iónicos, y polímeros tales como éteres de celulosa, PVP o PVA.

15 El "tamaño de partícula" es la distribución gaussiana del diámetro de las partículas.

Dicho tamaño de partícula se cuantifica midiendo el diámetro del volumen por difracción láser usando el conocido aparato de Malvern.

20 El diámetro del volumen (VD) está relacionado con el diámetro de la masa (MD) por la densidad de las partículas (suponiendo una densidad independiente del tamaño de las partículas).

25 El tamaño de partícula se expresa en términos de diámetro de volumen y la distribución de tamaño de partícula se expresa en términos de $d(v0,5)$, que corresponde al diámetro del 50 por ciento en volumen de las partículas y, también, en términos de $d(v0,9)$ y $d(v0,1)$ que expresan los valores bajo los cuales el 90 % de las partículas y el 10 % de las partículas de una muestra tienen un diámetro de volumen menor, respectivamente.

El término "buena fluidez" se refiere a una formulación que se maneja fácilmente durante el procedimiento de fabricación y es capaz de asegurar un suministro preciso y reproducible de la dosis terapéuticamente efectiva.

30 Las características de flujo pueden evaluarse mediante diferentes pruebas tales como el ángulo de reposo, el índice de Carr, la relación de Hausner o la velocidad de flujo a través de un orificio.

35 El término "buena homogeneidad" se refiere a una formulación en la que, tras mezclar, la uniformidad de distribución del ingrediente activo, expresada como coeficiente de variación (CV) también conocida como desviación estándar relativa (RSD), es igual o menor de 5,0 %.

El término "fracción respirable" se refiere a un índice del porcentaje de partículas activas que alcanzarían el fondo de los pulmones en un paciente.

40 La fracción respirable, también denominada fracción de partículas finas, se evalúa utilizando aparatos *in vitro* adecuados tales como Impactador de Cascada de Múltiples Etapas, Percutor Líquido de Múltiples Etapas (MLSI) o Impactador de Próxima Generación (NGI) preferiblemente de acuerdo con los procedimientos informados en las farmacopeas comunes.

45 La fracción respirable, también conocida como fracción de partículas finas (FPF), se evalúa utilizando un aparato *in vitro* adecuado tal como el Impactador de Cascada de Andersen (ACI), Percutor Líquido de Múltiples Etapas (MLSI) o Impactador de Próxima Generación (NGI), preferiblemente por ACI, de acuerdo con los procedimientos informados en las farmacopeas comunes, en particular en la Farmacopea Europea (Eur. Ph.), 7.3, 7ª edición. Se calcula por la relación porcentual entre la masa de partículas finas (anteriormente dosis de partículas finas) y la dosis suministrada.

50 La dosis suministrada se calcula a partir de la deposición acumulativa en el aparato, mientras que la masa de partículas finas se calcula a partir de la deposición de partículas que tienen un diámetro <5,0 micrómetros.

55 Los valores de presión se expresan en kilo Pascales (kPa) que corresponden a 1000 pascal (Pa). Se admiten otras unidades tales como bar (10^5 Pa), mm de Hg, mm de H₂O y atmósferas.

Descripción detallada de la invención

60 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de partículas micronizadas de una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirronio.

65 Se ha encontrado que, al operar de acuerdo con las condiciones descritas a continuación, se obtiene un polvo físicamente estable que evita todos los problemas fisicoquímicos habituales posteriores a la micronización que dificultan el procesamiento de la formulación convencional, especialmente en la producción de formulaciones en polvo seco para la administración por inhalación.

En particular, se ha encontrado que las partículas de fármaco obtenidas por el procedimiento de la invención son estables, de modo que son resistentes a la agregación y/o aglomeración. En otras palabras, la tendencia del material micronizado seco resultante a agregarse y/o aglomerarse después del procesamiento se minimiza o se evita por completo.

5 Dichas partículas de fármaco también muestran buenas propiedades de flujo. Además, las partículas de fármaco están sustancialmente libres de contenido amorfo.

10 Más sorprendentemente, esto se obtiene sin añadir agentes estabilizantes adicionales y sin recurrir a tediosas y largas etapas de acondicionamiento posteriores a la micronización a temperaturas elevadas.

15 Incluso más sorprendentemente, se ha encontrado que, operando de acuerdo con las condiciones del procedimiento de la invención, se obtiene una suspensión uniforme sin el uso de ningún excipiente tal como los agentes estabilizantes mencionados anteriormente. Por lo tanto, la micronización del fármaco se lleva a cabo en ausencia de otros excipientes.

Esto hace que el procedimiento de la invención sea mucho más sencillo de llevar a cabo.

20 Ventajosamente, se puede usar cualquier sal orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable de glicopirronio. Las sales orgánicas pueden comprender, por ejemplo, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, metanosulfonato, bencenosulfonato y benzoato, mientras que la sal inorgánica puede incluir, entre otros, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, fosfato, nitrato y sulfato.

25 Preferiblemente, se usa una sal inorgánica seleccionada del grupo que consiste en fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro, preferiblemente cloruro o bromuro, incluso más preferiblemente bromuro.

30 El glicopirronio se puede usar en forma de cualquiera de los enantiómeros o diastereoisómeros puros o cualquier combinación de los mismos en la práctica de la presente invención. Preferiblemente, se usa la mezcla racémica de bromuro de (3S,2'R), (3R,2'S)-3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, también conocida como bromuro de rac-glicopirronio.

La micronización tiene lugar en ausencia de agua. El antidisolvente es, por lo tanto, inmiscible en agua y no contiene agua disuelta.

35 De acuerdo con la etapa (b), las partículas de la sal de glicopirronio se suspenden en un antidisolvente inmiscible en agua para producir una suspensión.

40 Dichas partículas pueden estar en forma de partículas gruesas o, como alternativa, pueden tener un tamaño de partícula previamente reducido. Ventajosamente, dichas partículas serán nominalmente cristalinas de manera que los átomos o moléculas estén dispuestos de manera periódica y regular. Sin embargo, el fármaco cristalino puede contener algunas regiones amorfas. Preferiblemente, el fármaco debe tener una cristalinidad igual o superior al 90 % o, más preferiblemente, superior al 95 %, más preferiblemente superior al 98 % como se determina de acuerdo con procedimientos conocidos.

45 El fármaco puede suspenderse en el antidisolvente elegido en una relación fármaco/antidisolvente de entre 1:200 p/v y 200:1 p/v. Preferiblemente, la relación fármaco/antidisolvente está entre 1:1 p/v y 200:1 p/v, más preferiblemente entre 50:1 p/v y 150:1 p/v. Preferiblemente, la relación fármaco/antidisolvente puede ser 100:1 p/v.

50 Esta suspensión se trata luego para reducir el tamaño de partícula del fármaco. Los agentes estabilizantes o cualquier otro excipiente no se agregan a la suspensión ya que no son necesarios para obtener un producto estable.

55 Por lo tanto, en realizaciones preferidas, se microniza una suspensión que consiste esencialmente en la sal de glicopirronio suspendida en el antidisolvente inmiscible en agua. Esto permite la producción de un fármaco puro que está libre de otras sustancias.

60 El equipo de micronización es bien conocido e incluye una variedad de maquinaria de molienda y pulverización. Por ejemplo, la maquinaria de molienda adecuada para su uso en molienda en húmedo utilizando un antidisolvente incluye molinos de impacto tales como molinos de bolas y molinos planetarios. Ventajosamente, el equipo de micronización está provisto de un rotor o disco que funciona a una velocidad adecuada.

65 En una realización preferida, la sal de glicopirronio se muele con bolas en húmedo usando un molino planetario PULVERISETTE (Fritsch, Alemania) o un micro molino DM100 (Dena Technology Ltd, Reino Unido). Otro aparato de micronización adecuado incluye molinos de perlas horizontales, por ejemplo DYNO®-MILL (Glen Mills Inc, NJ); homogeneizadores de rotor-estator, por ejemplo Polytron (Glen Mills Inc, NJ), o disponible a través de Silverson, Australia y Heidolph Instruments, Alemania; otros aparatos que podrían utilizarse adecuadamente son los molinos de perlas de espacio anular, por ejemplo Stirrer Bead CoBall®-Mill, tipo MS (FrymaKoruma, Alemania).

Preferiblemente, la sal de glicopirronio se trata en el aparato de molienda descrito en el documento WO 2007/020407.

5 Dicho aparato de molienda comprende un manguito radialmente simétrico que tiene un pasaje axial con una entrada superior y una salida inferior o viceversa, un rotor radialmente simétrico ubicado dentro del manguito, uno de los rotores y el manguito son giratorios en relación con el otro, el diámetro del rotor es menor que el diámetro del manguito en cada posición axial para definir un pasaje anular entre el rotor y el manguito, una o ambas superficies del rotor y el manguito tienen formaciones adaptadas para aumentar el área superficial encontrada por las partículas en un flujo de fluido desde la entrada hasta la salida.

10 Ventajosamente en dicho aparato, las partículas de la sal de glicopirronio se recirculan a través de la cámara de reducción durante 2-10 ciclos de tratamiento.

15 En la micronización, algunas técnicas implican el uso de medios de molienda o pulverización para ayudar a reducir el tamaño de partícula del fármaco. En el procedimiento de la presente invención, tales medios del mismo o de diferentes tamaños se usan y están presentes en la suspensión del fármaco mientras tiene lugar la micronización.

20 Los medios de molienda pueden seleccionarse de perlas de molienda o pulverización formadas de un material seleccionado del grupo que consiste en poliestireno, metacrilato de polimetilo (PMMA), poliamida, policarbonato, poliuretano, vidrio de cal y soda, esteatita, ZirTA-NOR (alúmina endurecida con dióxido de zirconio), silicato de dióxido de zirconio, sílice de dióxido de zirconio, sílice de dióxido de zirconio de alta densidad, sílice de dióxido de zirconio endurecida, óxido de dióxido de zirconio estabilizado con magnesio, óxido de dióxido de zirconio estabilizado con cerio, óxido de dióxido de zirconio estabilizado con itrio, carburo de tungsteno, nitruro de silicio o carburo de silicio. En algunas realizaciones, los medios de molienda son perlas de molienda de óxido de zirconio. Para el procesamiento, el diámetro de las partículas de los medios de molienda debe ser inferior a 25 mm, más preferiblemente inferior a 10 mm, idealmente inferior a 5 mm.

30 Algunas técnicas de micronización usan alta presión para reducir el tamaño de las partículas del fármaco. Por ejemplo, las presiones de entre 500 bar y 2.000 bar se usan comúnmente en homogeneizadores. Sorprendentemente, se ha encontrado que no es necesario usar presión elevada en la presente invención. La micronización del fármaco se lleva a cabo a una presión de entre 50 kPa y aproximadamente 200 kPa. Más preferiblemente, se usa una presión de entre 50 kPa y 150 kPa. Incluso más preferiblemente, la micronización del fármaco se lleva a cabo a una presión de 80 kPa y 120 kPa.

35 Las condiciones adecuadas para micronizar la suspensión variarán con el aparato y el antidisolvente de procesamiento. En general, cuando se usa un aparato provisto de un disco/rotor, la velocidad del disco/rotor a la que se microniza la suspensión puede estar entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500 rpm, preferiblemente entre aproximadamente 100 y aproximadamente 400 rpm, más preferiblemente entre aproximadamente 150 y aproximadamente 300 rpm. Cuando el antidisolvente es 2H,3H-decafluoropentano, la velocidad del disco/rotor a la que se trata la suspensión podría estar entre 100 y 300 rpm. Las temperaturas adecuadas para homogeneizar la suspensión variarán con el fármaco y el antidisolvente en cuestión. En general, la temperatura a la que se homogeneiza la suspensión está por debajo del punto de ebullición del antidisolvente. La etapa de micronización se realiza a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y 40 °C, más ventajosamente entre 5 °C y aproximadamente 35 °C. Preferiblemente, el fármaco suspendido se microniza a una temperatura comprendida entre 45 10 °C y 30 °C y, más preferiblemente, entre 10 °C y 25 °C.

En una realización preferida, la etapa de micronización se lleva a cabo a temperatura ambiente (20 ± 2 °C).

50 Los tiempos adecuados para micronizar las partículas de fármaco suspendidas variarán dependiendo del antidisolvente y los medios de molienda en cuestión. En general, las partículas de fármaco suspendidas se tratan durante 1 a 300 minutos, preferiblemente 15 a 240 minutos, más preferiblemente 15 a 90 minutos. Cuando el antidisolvente es 2H,3H-decafluoropentano y el medio de molienda es bolas de óxido de zirconio de un diámetro de 1 mm, la suspensión se trata a una velocidad de 200 rpm, preferiblemente durante 30 a 90 minutos, más preferiblemente durante 60 minutos.

55 En algunas realizaciones, se puede usar un primer antidisolvente en el procedimiento de micronización y se puede usar opcionalmente un segundo antidisolvente para lavar las partículas de fármaco micronizadas. A este respecto, el procedimiento puede comprender además una etapa de lavado en la que se usa un segundo antidisolvente para lavar las partículas de fármaco micronizadas. Preferiblemente, el segundo antidisolvente usado en la etapa de lavado tiene una presión de vapor relativamente alta, de modo que se puede eliminar durante el secado a una temperatura relativamente baja, por ejemplo, por debajo de 35 °C. En otras palabras, el segundo antidisolvente debe ser relativamente volátil de modo que pueda eliminarse durante el secado a una temperatura relativamente baja (por ejemplo, por debajo de 35 °C).

65 Ventajosamente, la presión de vapor del segundo antidisolvente es superior a 5 kPa. Más ventajosamente, la presión de vapor del segundo antidisolvente es superior a 10 kPa. Preferiblemente, la presión de vapor del segundo

antidisolvente es superior a 20 kPa. Más preferiblemente, la presión de vapor del segundo antidisolvente es superior a 30 kPa. Incluso más preferiblemente, la presión de vapor del segundo antidisolvente es superior a 40 kPa. En ciertas realizaciones, la presión de vapor del segundo antidisolvente puede ser superior a 50 kPa. En otras realizaciones, la presión de vapor del segundo antidisolvente puede ser superior a 60 kPa, preferiblemente superior a 70 kPa. Estas presiones de vapor se miden a 20 °C a 1 atm de acuerdo con procedimientos conocidos.

En algunas realizaciones, el segundo antidisolvente tiene un punto de ebullición inferior a 100 °C. Ventajosamente, el segundo antidisolvente tiene un punto de ebullición inferior a 90 °C, más ventajosamente inferior a 80 °C. Preferiblemente, el segundo antidisolvente tiene un punto de ebullición inferior a 70 °C, más preferiblemente inferior a 60 °C, lo más preferiblemente, inferior a 50 °C. En ciertas realizaciones, el segundo antidisolvente tiene un punto de ebullición inferior a 40 °C, preferiblemente inferior a 35 °C, más preferiblemente inferior a 30 °C. Estos puntos de ebullición se determinan de acuerdo con procedimientos conocidos.

Tener una presión de vapor relativamente alta y/o un punto de ebullición bajo permite que las partículas de fármaco se sequen a una temperatura comparativamente baja (por ejemplo, por debajo de 35 °C). Los antidisolventes particulares que se prefieren para la etapa de lavado son decafluoropentano y pentano.

El procedimiento de la invención implica una etapa de secado de las partículas de fármaco micronizadas para eliminar cualquier antidisolvente residual. Preferiblemente, las partículas de fármaco se secan a una temperatura inferior a 40 °C, preferiblemente inferior a 35 °C, más preferiblemente inferior a 30 °C e incluso más preferiblemente inferior a 25 °C, para eliminar cualquier antidisolvente residual. Esto se puede lograr utilizando cualquier procedimiento de secado conocido, tal como secado al vacío, secado por pulverización o secado por fluido supercrítico. Preferiblemente, las partículas de fármaco se secan por pulverización o se secan al vacío.

Las partículas de fármaco secas se tamizan preferiblemente, por ejemplo, a través de un tamiz de malla de 100 µm, para separar cualquier medio de molienda residual y el material de fármaco en polvo fino resultante recogido.

En realizaciones particulares, si el antidisolvente es adecuado para fines farmacéuticos, la suspensión obtenida puede usarse o procesarse adicionalmente sin la necesidad de secado.

Después de la recolección, las partículas obtenidas de la sal de glicopirronio son sustancialmente cristalinas. Preferiblemente, dichas partículas deben tener una cristalinidad igual o superior al 90 % o, más preferiblemente, igual o superior al 95 %, lo más preferiblemente superior al 98 % como se determina en todo el polvo de acuerdo con procedimientos conocidos.

Durante la reducción del tamaño de partícula de los ingredientes farmacéuticos activos por desgaste mecánico, gran parte de la energía mecánica generada se transfiere al sólido procesado y se almacena en forma de defectos en la red. De esta manera, el sistema sólido procesado gana un estado activado y, por lo tanto, se describe como "activado mecánicamente". Dicho procedimiento puede inducir un desorden estructural que no se distribuye uniformemente a través de la masa de polvo, y se enfoca en superficies que han sido expuestas al estrés de procesamiento que resulta en la generación de desorden o regiones amorfas en las superficies de las partículas. En consecuencia, puede afectar las propiedades físicas de los materiales durante el almacenamiento, lo que a su vez provoca cambios en las propiedades de flujo y el suministro de partículas finas de fármaco tras la aerosolización. Un enfoque para medir el equilibrio de la fuerza y la estabilidad de las partículas del ingrediente activo es mediante el análisis de equilibrio cohesivo-adhesivo (CAB). Dicho enfoque mide las fuerzas de interacción de las partículas del ingrediente activo, que se montan en sondas AFM, en superficies cristalinas bien definidas de sustratos portadores, de acuerdo con el procedimiento divulgado en Begat P et al., Pharm Res 2004, 21 (9), 1591-1597. Un gráfico de CAB generado a partir del número de interacción de sondas permite la cuantificación directa de la relación cohesiva/adhesiva característica de las partículas de ingrediente activo dentro de una formulación basada en un vehículo.

Ventajosamente, las partículas de la sal de glicopirronio obtenibles por el procedimiento de la invención tienen un valor de equilibrio cohesivo-adhesivo (CAB) de 0,5-1,5, más ventajosamente de 0,7-1,3, preferiblemente de 0,8-1,2.

Al menos el 90 % de las partículas obtenidas de la sal de glicopirronio [d(v_{0,9})] tienen un diámetro de menos de 10 micrómetros, ventajosamente de menos de 9 micrómetros, preferiblemente de menos de 8 micrómetros, más preferiblemente de menos de 7 micrómetros. En una realización preferida, al menos el 90 % de las partículas obtenidas tienen un diámetro igual o inferior a 6 micrómetros. Preferiblemente, el d(v_{0,5}) está comprendido entre 1 y 4,5 micrómetros, preferiblemente entre 2 y 4 micrómetros.

En este contexto, el tamaño de partícula se determina como diámetro de volumen de acuerdo con los procedimientos conocidos de difracción láser basados en el uso del aparato de Malvern.

En general, las partículas de fármaco de este tamaño son adecuadas para la administración por inhalación. De hecho, es probable que las partículas que tienen un tamaño de partícula superior a aproximadamente 10 micrómetros afecten las paredes de la garganta y, en general, no lleguen al pulmón.

Ventajosamente, el área superficial específica de las partículas obtenidas después del secado y tamizado, está comprendida entre 3 y 8 m²/g, ventajosamente entre 3 y 7 m²/g, preferiblemente entre 3 y 6 m²/g. El área de superficie específica se determina mediante el procedimiento de adsorción de nitrógeno de Brunauer-Emmett-Teller (BET) de acuerdo con un procedimiento conocido.

Ventajosamente, las partículas de fármaco micronizadas obtenibles con el procedimiento de la invención podrían ser física y químicamente estables durante al menos un mes en condiciones ambientales (22 ± 2 °C y 60 % de humedad relativa). Preferiblemente, dichas partículas micronizadas podrían ser estables durante al menos 6 meses en las mismas condiciones ambientales. Más preferiblemente, dichas partículas podrían ser estables durante al menos 1 mes a 40 °C y 75 % de humedad relativa, incluso más preferiblemente durante 6 meses.

La estabilidad física se medirá utilizando un analizador de tamaño de dispersión seca Sympatec, mientras que la estabilidad química se determinará de acuerdo con un procedimiento conocido tal como HPLC.

Como alternativa, la estabilidad física puede medirse usando el área superficial específica de las partículas de fármaco analizadas por análisis de adsorción, medición de superficie BET, de acuerdo con un procedimiento conocido.

En este caso, no debería haber una disminución significativa en el área superficial específica de las partículas de fármaco después de 1 mes, preferiblemente después de 6 meses, tras el almacenamiento en condiciones ambientales (22 ± 2 °C y 60 % de humedad relativa). Preferiblemente, podría haber una disminución de menos de 1 m²/g, más preferiblemente menos de 0,5 m²/g y aún más preferiblemente menos de 0,2 m²/g en el área superficial específica de las partículas de fármaco después de 1 mes, preferiblemente después de 6 meses tras el almacenamiento en las mismas condiciones ambientales.

Las partículas de sales de glicopirronio obtenidas de acuerdo con el procedimiento de la presente invención tienen una tendencia reducida a aglomerarse y, por lo tanto, proporcionan un fármaco a granel sólido sustancialmente estable que facilita el procesamiento adicional, es decir, la mezcla con propulsores o partículas de vehículo, proporcionando así formulaciones que tienen buena homogeneidad.

Dichas formulaciones pueden administrarse mediante dispositivos adecuados tales como inhaladores presurizados de dosis medidas (pMDI) o inhaladores de polvo seco (DPI).

Las partículas micronizadas obtenibles con el procedimiento de la invención pueden usarse con fines profilácticos o para el alivio sintomático de una amplia gama de afecciones que incluyen: trastornos respiratorios tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma de todo tipo. Otros trastornos respiratorios para los que el producto que puede obtenerse con el procedimiento de la invención pueden ser beneficiosos son aquellos caracterizados por la obstrucción de las vías respiratorias periféricas como resultado de inflamación y presencia de moco, tales como bronquiolitis obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema, lesión pulmonar aguda (ALI), fibrosis quística, rinitis y síndrome de dificultad respiratoria o del adulto (ARDS).

Además, dichas partículas pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del músculo liso tales como incontinencia urinaria y síndrome del intestino irritable; enfermedades de la piel tales como psoriasis; hiperhidrosis y sialorrea; y úlceras gastrointestinales.

La invención se ilustra adicionalmente en detalle mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de un polvo micronizado de bromuro de rac-glicopirronio utilizando molienda de perlas en húmedo en 2H,3H-decafluoropentano

Se suspendió bromuro de rac-glicopirronio grueso en 2H,3H-decafluoropentano como antidisolvente (relación 100:1 p/v) en el que se añadieron medios de molienda de dióxido de zirconio para producir una relación de fármaco/medio de molienda de 1:40 p/p. La suspensión resultante se cargó luego en el aparato de molino planetario descrito en el documento WO 2007/020407 y la muestra se procesó a temperatura ambiente y presiones de 1 bar (100 kPa), usando una velocidad de rotor de 200 rpm y un tiempo de procesamiento de 60 minutos. Como procesamiento posterior, la suspensión resultante se pasó a través de un filtro de nylon para eliminar los medios de molienda gruesos y el líquido resultante se dispensó en una bandeja de metal para producir un lecho fino. Luego se dejó evaporar el disolvente a temperatura ambiente durante 4-6 horas para dejar un polvo fino y fluido que se pasó posteriormente a través de una malla de 100 µm para dispersar los agregados gruesos. El material resultante se probó para determinar la integridad de la forma física utilizando las pruebas analíticas descritas a continuación.

Ejemplo 2. Análisis del material en polvo de bromuro de rac-glicopirronio

El examen mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) mostró el bromuro de rac-glicopirronio grueso como cristales irregulares de aproximadamente 30 a 100 μm . La calidad del producto y el tamaño de las partículas cambian radicalmente durante la etapa de homogeneización con la morfología del glicopirrolato que cambia de cristalitas grandes, de tamaño irregular a partículas más compactas, parecidas a plaquetas, con un tamaño promedio notablemente inferior a 5 μm . Después de la micronización y el secado, el análisis del tamaño de partícula por difracción de luz láser revela nuevamente que el procedimiento de micronización fue exitoso, con un $d(v0,5)$ de 1,85 μm , determinado mediante el uso del analizador de tamaño de dispersión en seco Sympatec.

Se determinó que el área superficial específica (SSA) de las partículas secas y tamizadas, analizadas por el procedimiento de adsorción de nitrógeno BET, era de aproximadamente 4,3 m^2/g . El análisis del producto final utilizando análisis de difracción de rayos X en polvo (XPRD) y DSC no mostró cambios en el grado de cristalinidad o forma polimórfica en comparación con el fármaco inicial grueso.

Los resultados en términos de distribución del tamaño de partícula (PSD), XPRD y SSA, tras el almacenamiento en condiciones ambientales (22 ± 2 °C y 60 % de humedad relativa) se informan en la Tabla 1 (w = semana; m = meses).

Tabla 1

Tiempo	PSD			XRD	SSA BET (m^2/g)
	$d(v0,1)$	$d(v0,5)$	$d(v0,9)$		
0	0,71	1,85	4,77	Cristalino	4,326
1W	0,72	1,92	5,03	---	4,198
2W	0,72	1,88	4,95	---	4,210
4W	0,72	1,93	4,97	Cristalino	4,086
3M	0,75	2,07	5,26		4,00

En particular, los resultados indican que, tras el almacenamiento, el tamaño de partícula no cambia significativamente y las variaciones se mantienen dentro del error experimental de la determinación.

Ejemplo 3. Preparación de una formulación en polvo seco en la que el ingrediente activo es bromuro de rac-glicopirronio

El monohidrato de alfa-lactosa SpheroLac 100 (Meggle) y estearato de magnesio en la proporción de 98:2 % en peso se molieron conjuntamente en un aparato de molino de chorro (en adelante, la premezcla). Esta premezcla se mezcló luego con monohidrato de alfa-lactosa CapsuLac (212-355 micrómetros) en un mezclador Turbula durante 4 horas a 32 rpm (en adelante, el vehículo). Se añadió el bromuro de rac-glicopirronio micronizado como se obtuvo en el ejemplo 1 al vehículo y se mezcló en un mezclador Turbula durante 2 horas a 32 rpm para obtener una relación de 12,5 μg de compuesto activo a 10 mg de vehículo (mezcla A).

Se preparó una segunda formulación de acuerdo con el mismo procedimiento usando bromuro de rac-glicopirronio micronizado después de 3 meses de almacenamiento a 22 ± 2 °C y 60 % de humedad relativa (mezcla B).

En las formulaciones fabricadas se evaluó la uniformidad satisfactoria del contenido de polvo a granel (RSD inferior al 5 %).

Se cargó una cantidad de polvos para inhalación en el inhalador de polvo seco multidosis (NEXThaler®-Chiesi Farmaceutici SpA, Italia). La evaluación aerodinámica de la distribución del tamaño de partícula se obtuvo utilizando un Impactador de Próxima Generación (NGI) siguiendo el procedimiento detallado en la Farmacopea Europea (Farmacopea Europea 7ª Edición: 278-82). Se recogieron tres dosis consecutivas con un caudal operativo de 57 L/min. El caudal requerido se obtuvo ajustando la válvula de flujo crítico, asegurando que siempre se mantuvieran las condiciones de flujo crítico. Después de las actuaciones requeridas, el polvo depositado en la etapa diferente del impactador se recuperó utilizando una mezcla 40:60 (v/v) de agua:metanol y luego se cuantificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). El cálculo de los parámetros de deposición aerodinámica, es decir, la masa de partículas finas (FPM), la fracción de partículas finas (FPF) y el diámetro aerodinámico mediano de la masa (MMAD) se realizó utilizando CTDAS (Copley Inhaler Data Analysis Software).

La determinación de la dosis administrada (DD) se obtuvo mediante la recopilación de accionamientos individuales en un aparato de muestreo de dosis unitarias (Farmacopea Europea 7ª edición: 3825-3829) y utilizando el mismo procedimiento de HPLC utilizado para el análisis NGI.

Los resultados de la mezcla A y B en términos de desempeño del aerosol se informan en la Tabla 2.

Tabla 2. Desempeño del aerosol

Mezcla	Dosis suministrada (μg)	Masa de partículas finas (μg)	Fracción de partículas finas (%)	MMAD (μm)
A	9,9	7,0	61,3	1,84
(continuación)				
Mezcla	Dosis suministrada (μg)	Masa de partículas finas (μg)	Fracción de partículas finas (%)	MMAD (μm)
B	11,6	6,5	55,9	1,59

5 El desempeño del aerosol se evaluó nuevamente en la mezcla A después del almacenamiento a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ y 60 % de humedad relativa durante 4,5 meses. Los datos se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Desempeño del aerosol de la mezcla A después del almacenamiento a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ y 60 % de humedad relativa durante 4,5 meses

Mezcla	Dosis suministrada (μg)	Dosis de partículas finas (μg)	Fracción de partículas finas (%)	MMAD (μm)
A	11,6	6,3	54,7	1,61

10 Las formulaciones obtenidas con bromuro de rac-glicopirronio como se obtuvo en el Ejemplo 1 muestran la consistencia de la dosis administrada y un muy buen desempeño del aerosol, así como con aproximadamente 60 % de FPF también después de 3 meses del procedimiento de micronización y después de 4,5 meses de la preparación de la mezcla.

15 **Ejemplo comparativo. Preparación de un polvo micronizado de bromuro de rac-glicopirronio utilizando molienda de perlas en húmedo en acetona**

20 El bromuro de rac-glicopirronio grueso se suspendió en acetona y en el que se añadieron medios de molienda de dióxido de zirconio para proporcionar una relación fármaco/medio de molienda de 1:40 p/p. El recipiente se selló y la suspensión se homogeneizó en el aparato de molino planetario descrito en el documento WO 2007/020407 a una velocidad de disco de 200 rpm durante 60 minutos a temperatura y presión ambiente. Después de 60 minutos, la suspensión de fármaco resultante se separa de los medios de molienda mediante filtración a través de una malla de nylon y la suspensión de fármaco resultante se carga en una bandeja de secado. El disolvente se evaporó luego a 25 $^\circ\text{C}$ a bajo vacío hasta que se secó para producir una torta sólida blanca a blanquecina que no pudo redispersarse bajo agitación mecánica y, como tal, no pudo procesarse adicionalmente.

30 Por lo tanto, el procesamiento en antisolventes miscibles en agua previamente empleados en la reducción del tamaño de partícula por homogeneización a alta presión da como resultado una aglomeración de partículas irreversible durante el secado a baja temperatura.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para la preparación de partículas cristalinas micronizadas de una sal farmacéuticamente aceptable de glicopirronio, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
- (a) alimentar la cámara de micronización de un aparato de molienda en húmedo que contiene medios de molienda, con un antidisolvente inmisible en agua seleccionado del grupo que consiste en perfluorodecano, decafluoropentano y 2H,3H-decafluoropentano;
- 10 (b) suspender las partículas de la sal de glicopirronio en dicho antidisolvente,
- (c) micronizar dichas partículas suspendidas a una presión comprendida entre 50 y 200 kPa y a una temperatura comprendida entre 0 y 40 °C;
- (d) secar las partículas micronizadas obtenidas para eliminar el antidisolvente; por lo que al menos el 90 % de dichas partículas de fármaco tienen un diámetro de volumen menor de 10 micrómetros de acuerdo con lo determinado por el aparato Malvern.
- 15 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la presión está comprendida entre 80 y 120 kPa.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que las partículas del glicopirronio se recirculan a través de la cámara de micronización durante 2 a 10 ciclos de tratamiento.
- 20 4. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que la temperatura está comprendida entre 10 y 30°C.
5. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en el que la etapa de micronización (c) se lleva a cabo durante un tiempo comprendido entre 15 y 90 minutos.
- 25 6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la etapa de recoger las partículas micronizadas obtenidas.
- 30 7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es orgánica o inorgánica.
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la sal inorgánica se selecciona del grupo que consiste en fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, fosfato, nitrato y sulfato.
- 35 9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el glicopirronio está en forma de la sal de bromuro.
10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el glicopirronio está en forma de la mezcla racémica de los enantiómeros (3S,2'R), (3R,2'S).
- 40 11. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una etapa de lavado en la que se usa un segundo antidisolvente para lavar las partículas de fármaco micronizadas.