



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 294 045**

51 Int. Cl.:
A61K 9/72 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01992567 .6**
86 Fecha de presentación : **24.10.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1333819**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2003**

54 Título: **Formulación de una solución de inhalación con una sal de tiotropio.**

30 Prioridad: **31.10.2000 DE 100 54 036**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2008

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es: **Niklaus-Humke, Barbara;**
Schmelzer, Christel;
Barth, Petra y
Drechsel, Karin

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

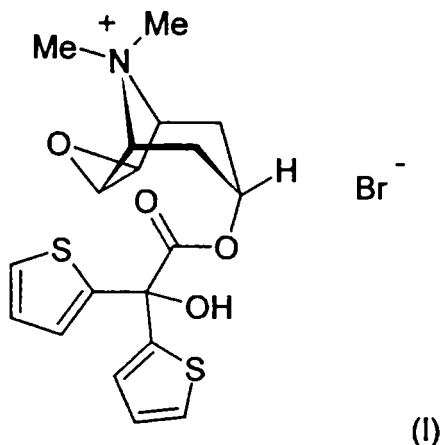
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 una solución de inhalación con una sal de tiotropio.

La presente invención se refiere a una formulación de inhalación libre de gas propelente de una sal de tiotropio farmacéuticamente aceptable, disuelta en agua o en una mezcla de agua y etanol, y a aerosoles inhalables resultantes de ella. La formulación según la invención se adecua especialmente para la administración por inhalación del principio activo, en especial en las indicaciones de asma y EPOC.

El tiotropio, químicamente (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo [3.3.1.0]nonano, se conoce como bromuro de tiotropio por la Solicitud de Patente Europea EP 418 716 A1. La sal bromuro del tiotropio tiene la siguiente estructura química:



El compuesto posee valiosas propiedades farmacológicas y se conoce por el nombre de bromuro de tiotropio. El tiotropio y sus sales representan anticolinérgicos altamente eficaces, pudiendo desarrollar, por lo tanto, un uso terapéutico en el tratamiento del asma o de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Desde el punto de vista farmacológico resulta interesante asimismo el monohidrato del bromuro de tiotropio. Ambos compuestos son objetos preferidos de la presente invención.

La presente invención se ocupa de las formulaciones líquidas del principio activo, aplicables mediante inhalación, de estos compuestos, en las que las formulaciones líquidas deben satisfacer elevadas normas de calidad. Al objeto de lograr una distribución óptima del principio activo de las sustancias activas en los pulmones, se ofrece la aplicación de una formulación líquida, exenta de gases propelentes, a través de inhaladores adecuados para ello. Son especialmente adecuados aquellos inhaladores capaces de nebulizar una pequeña cantidad de una formulación líquida, a las dosificaciones terapéuticamente necesarias, en el espacio de pocos segundos, en un aerosol terapéutico-inhalativo adecuado. En el marco de la presente invención, se prefieren aquellos nebulizadores con los que se puede nebulizar ya una cantidad inferior a 100 microlitros, preferentemente inferior a 50 microlitros y, muy preferentemente, inferior a 20 microlitros de solución de principio activo con, preferentemente, un solo accionamiento para dar un aerosol con una granulometría media inferior a 20 micrómetros, preferentemente inferior a 10 micrómetros, de tal forma que la parte inhalable del aerosol corresponda ya a la cantidad terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, en la Solicitud de Patente Internacional WO 91/14468, "Atomizing Device and Methods", así como en las Figuras 6a y 6b y las correspondientes descripciones del documento WO 97/12687, se describe exhaustivamente un dispositivo de este tipo para la administración exenta de gases propelentes de una cantidad dosificada de un medicamento líquido para su uso por inhalación. En un nebulizador de esta clase se introduce y rocía una solución medicamentosa por medio de una presión elevada de hasta 500 bar en un aerosol pulmonar. En tales inhaladores, las formulaciones en solución se conservan en un depósito. Para ello, es necesario que las formulaciones de principio activo utilizadas dispongan de una suficiente estabilidad al almacenamiento y, simultáneamente, estén constituidas de tal forma que se puedan aplicar directamente, a ser posible sin posteriores manipulaciones, para el fin médico correspondiente. Además, no deben tener otros componentes que puedan interactuar con el inhalador de manera tal que el inhalador o la calidad farmacéutica de la solución, con respecto al aerosol generado, pueda resultar deteriorado.

Para la nebulización de la solución se utiliza una tobera especial tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO 94/07607 o WO 99/16530.

El documento WO 98/27959 describe formulaciones en solución para el inhalador anteriormente descrito, que contienen como aditivo la sal disódica del ácido edético (edetato sódico). La memoria prefiere las formulaciones acuosas en solución que, con ayuda del inhalador descrito al comienzo, se pueden rociar en aerosoles inhalables, una concentración mínima de edetato sódico de 50 mg/100 ml con el fin de reducir la incidencia de anomalías de rociado. Entre los Ejemplos expuestos se encuentra una formulación con bromuro de tiotropio. En esta formulación, el principio activo está disuelto en agua. La fracción de edetato sódico asciende igualmente a 50 mg/100 ml.

También el documento WO 00/23037 da a conocer formulaciones de inhalación con bromuro de tiotropio y EDTA.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que las formulaciones en solución de sales de tiotropio en agua o en una mezcla de agua-etanol, en las que la fracción del aditivo edetato sódico está claramente por debajo de 50 mg/100 ml, exhiben con respecto a las formulaciones con bromuro de tiotropio conocidas por el estado de la técnica, una reducción de la dispersión de la masa administrada. Adicionalmente, la calidad del esprái es excelente. Preferentemente, se utiliza agua como disolvente. El aerosol resultante tiene muy buenas propiedades para su administración por inhalación.

Otra ventaja de la formulación radica en que mediante la renuncia o la reducción del aditivo edetato sódico en la formulación del principio activo se puede reducir el valor de pH de la formulación en solución. Para la estabilidad a largo plazo de la formulación son necesarios valores bajos de pH.

Por consiguiente, una misión de la presente invención es crear una formulación acuosa del principio activo con una sal de tiotropio farmacéuticamente aceptable, capaz de satisfacer las elevadas normas necesarias para poder nebulizar de manera óptima una solución mediante los inhaladores citados al comienzo. Las formulaciones de principio activo según la invención deben tener, en este caso, también, una calidad farmacéutica suficiente, es decir deben permanecer farmacéuticamente estables durante un período de almacenamiento de algunos años, preferentemente de al menos un año y, más preferentemente, de dos años.

Otra misión consiste en crear formulaciones de la solución con sales de tiotropio, libres de gases propelentes, que se puedan nebulizar por medio de un inhalador a presión y en las que la masa producida en el aerosol generado sea reproducible dentro de un intervalo definido.

De acuerdo con la invención, se pueden utilizar para la formulación todas las sales farmacéuticamente aceptables del tiotropio. Si en el marco de la presente invención se utiliza la expresión sal de tiotropio, se debe entender que se hace referencia al tiotropio. La referencia a tiotropio, que representa el catión amonio libre, corresponde según la invención a una referencia al tiotropio en forma de una sal (sal de tiotropio), que contiene un anión como ion conjugado. Como sales de tiotropio utilizables en el marco de la presente invención se deben entender preferentemente compuestos que, además de tiotropio, contengan como ion conjugado (anión) cloruro, bromuro, yoduro, metano-sulfonato, para-toluenosulfonato y/o metilsulfato.

En el marco de la presente invención se prefiere como sal el bromuro de tiotropio. Las referencias al bromuro de tiotropio en el marco de la presente invención se deben entender siempre como referencias a cualesquiera modificaciones posibles, amorfas y cristalinas, del bromuro de tiotropio. Éstas pueden incluir, por ejemplo en la estructura cristalina, moléculas de disolvente. De todas las modificaciones cristalinas del bromuro de tiotropio se prefieren, según la invención, aquellas que incluyen agua (hidratos). En el marco de la presente invención se utiliza de manera especialmente preferida el monohidrato del bromuro de tiotropio.

La formulación no contiene, preferiblemente, ningún otro principio activo que no sea tiotropio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En las formulaciones según la invención, las sales de tiotropio se encuentran disueltas en un disolvente. En este caso, el disolvente puede ser exclusivamente agua, o una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa de etanol frente al agua no está limitada, si bien preferentemente el límite máximo se halla en hasta 70 por ciento en volumen, en especial en hasta 60 por ciento en volumen y, de manera especialmente preferida, en hasta 30 por ciento en volumen. Los restantes porcentajes en volumen comprenden agua. El disolvente preferido es agua sin adición de etanol.

De acuerdo con la invención, la formulación contiene preferentemente sólo una única sal de tiotropio. No obstante, la formulación puede contener también una mezcla de distintas sales de tiotropio y solvatos. Preferentemente, la formulación no contiene ningún principio activo diferente del tiotropio en el sentido de la definición anterior.

La concentración de la sal de tiotropio referida a la proporción de tiotropio en la preparación medicamentosa terminada depende del efecto terapéutico esperado. Para la mayoría de las enfermedades que responden al tiotropio, la concentración de tiotropio se encuentra entre 0,0005 y 5% en peso, preferentemente entre 0,001 y 3% en peso. En el caso del bromuro de tiotropio o del monohidrato del bromuro de tiotropio, la cantidad preferida referida a tiotropio se encuentra entre 0,0005 y 0,5% en peso, más preferentemente entre 0,0005 y 0,25% en peso y, de forma especialmente preferida, entre 0,001 y 0,1% en peso.

El valor de pH de la formulación según la invención se halla entre 2,0 y 3,1, preferentemente entre 2,5 y 3,1 y, más preferentemente, entre 2,7 y 3,1 y, de forma especialmente preferida, entre 2,7 y 3,1.

El valor de pH se ajusta mediante la adición de ácidos farmacológicamente tolerables.

Ejemplos de ácidos inorgánicos preferidos en este sentido son: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos especialmente adecuados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico, y otros. Ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Se pueden utilizar asimismo ácidos que formen con el principio activo ya una sal por adición de ácido. Entre los ácidos orgánicos se

ES 2 294 045 T3

prefieren el ácido ascórbico, el ácido fumárico y el ácido cítrico, prefiriéndose de manera especial el ácido cítrico. Eventualmente, se pueden utilizar también mezclas de los citados ácidos, en especial en el caso de ácidos que, además de sus propiedades de acidificación, posean otras propiedades, por ejemplo, como saborizantes o antioxidantes tales como, por ejemplo, el ácido cítrico o el ácido ascórbico.

Como ácidos inorgánicos se menciona expresamente el ácido clorhídrico.

Eventualmente, se pueden utilizar también bases farmacológicamente tolerables para la valoración exacta del valor de pH. Como bases resultan adecuados, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinos. El ion alcalino preferido es sodio. Si se utilizan tales bases, se debe tener la precaución de que las sales resultantes de ellas, que están entonces contenidas en la formulación medicamentosa terminada, sean farmacológicamente aceptables con el ácido anteriormente citado.

De acuerdo con la invención, en la presente formulación se puede renunciar a la adición de ácido editínico (EDTA) o una de las sales conocidas del mismo, edetato sódico, como estabilizador o formador de complejos.

Otra forma de realización contiene el ácido editínico o una de las sales del mismo.

En una forma de realización preferida de este tipo, el contenido referido a edetato sódico es inferior a 10 mg/100 ml. En este caso, un intervalo preferido se encuentra entre 5 mg/100 ml y menos de 10 mg/100 ml, u otro entre más de 0 y 5 mg/100 ml.

En otra forma de realización, el contenido en edetato sódico asciende a 10 hasta 25 mg/100 ml.

En otra forma de realización preferida se renuncia por completo a esta adición.

Análogo a lo mencionado para el edetato sódico es válido también para otros aditivos equiparables que tienen propiedades de formación de complejos y que se pueden utilizar en lugar del anteriormente mencionado edetato sódico tal como, por ejemplo, el ácido nitrilotriacético y sus sales.

Por formadores de complejos se entienden en el marco de la presente invención preferentemente moléculas capaces de formar parte de enlaces complejos. Preferentemente, estos compuestos deben complejar cationes, de manera especialmente preferida cationes metálicos.

A la formulación según la invención se pueden añadir, además de etanol, también otros co-disolventes secundarios y/u otros coadyuvantes.

Co-disolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes -en especial alcohol isopropílico, glicoles- en especial propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, éter glicólico, glicerol, alcoholes polioxi-etilénicos y ésteres de polietileno-ácidos grasos, siempre que no sean ya el disolvente o el agente de suspensión.

Por coadyuvantes y aditivos se entiende, en este contexto, cualquier sustancia farmacológicamente tolerable y terapéuticamente eficaz que no sea un principio activo, pero que pueda ser formulada junto con el principio activo en el disolvente farmacológicamente adecuado con el fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación del principio activo. Preferentemente, estas sustancias no despliegan ninguna acción farmacológica o, en el contexto con la terapia pretendida, ninguna acción farmacológica digna de mención o, por lo menos, ninguna acción farmacológica indeseada. Entre los coadyuvantes y aditivos se cuentan, por ejemplo, sustancias tensioactivas tales como, por ejemplo, lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitano tales como trioleato de sorbitano, polivinilpirrolidona, otros estabilizadores, formadores de complejos, antioxidantes y/o conservantes que prolongan la duración de acción de la formulación medicamentosa terminada, saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos del estado de la técnica. Entre los aditivos se cuentan también sales farmacológicamente inocuas tales como, por ejemplo, cloruro sódico.

Entre los coadyuvantes preferidos se citan antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, siempre que no se haya utilizado ya para ajustar el valor de pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas o provitaminas similares presentes en el organismo humano.

Se pueden utilizar conservantes para proteger la formulación contra la contaminación con gérmenes patógenos. Como conservantes son adecuados los conocidos por el estado de la técnica, en especial cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos tales como benzoato sódico a la concentración conocida por el estado de la técnica.

Las formulaciones preferidas contienen, además del disolvente agua y la sal de tiotropio, sólo cloruro de benzalconio y edetato sódico.

En otra forma de realización preferida se renuncia a edetato sódico.

ES 2 294 045 T3

Tal como se ha mencionado ya en varias ocasiones, el bromuro de tiotropio se describe en el documento EP 418 716 A1, el monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino se puede obtener por medio de un procedimiento de preparación que se describirá detalladamente a continuación.

Para la preparación del monohidrato cristalino según la presente invención es preciso recoger en agua bromuro de tiotropio, obtenido, por ejemplo, según la receta de preparación dada a conocer en el documento EP 418 716 A1, calentarlo, llevar a cabo una purificación con carbón activado y, tras la separación del carbón activado, cristalizar lentamente bajo enfriamiento lento, el monohidrato de bromuro de tiotropio.

Preferentemente, se procede de la forma descrita a continuación.

En un recipiente de reacción de dimensiones adecuadas se mezcla el disolvente con bromuro de tiotropio obtenido, por ejemplo, de acuerdo con la receta de preparación descrita en el documento EP 418 716 A1. Por mol de bromuro de tiotropio utilizado se emplean 0,4 hasta 1,5 kg, preferentemente 0,6 hasta 1 kg y, de forma especialmente preferida, aprox. 0,8 kg de agua como disolvente. La mezcla obtenida se calienta bajo agitación, preferentemente a más de 50°C, de forma especialmente preferida, a más de 60°C. La temperatura máxima seleccionable se determina por el punto de ebullición del disolvente agua utilizado. Preferentemente, la mezcla se calienta en un intervalo de 80-90°C. A esta solución se incorpora carbón activado, seco o humedecido con agua. Preferentemente, por mol de bromuro de tiotropio utilizado se emplean 10 hasta 50 g, de manera especialmente preferida 15 hasta 35 g y, muy preferentemente, alrededor de 25 g de carbón activado. Eventualmente, el carbón activado se suspende en agua antes de su incorporación a la solución que contiene bromuro de tiotropio. Por mol de bromuro de tiotropio utilizado se emplean para la suspensión del carbón activado 70 hasta 200 g, preferentemente 100 hasta 160 g, de forma especialmente preferida aprox. 135 g de agua. Si el carbón activado se suspende previamente en agua, antes de su incorporación en la solución que contiene bromuro de tiotropio, se recomienda lavar posteriormente con la misma cantidad de agua.

A temperatura constante tras la adición del carbón activado, se sigue agitando entre 5 y 60 minutos, preferentemente entre 10 y 30 minutos y, de forma especialmente preferida, alrededor de 15 minutos y la mezcla obtenida se filtra para separar el carbón activado. El filtro se lava a continuación con agua. A tal efecto, se utilizan por mol de bromuro de tiotropio empleado 140 hasta 400 g, preferentemente 200 hasta 320 g y, muy preferentemente, aprox. 270 g de agua.

A continuación, el filtrado se enfría lentamente, preferentemente a una temperatura de 20-25°C. El enfriamiento se realiza preferentemente a un ritmo de 1 hasta 10°C por 10 hasta 30 minutos, preferentemente de 2 hasta 8°C por 10 hasta 30 minutos, de forma especialmente preferida de 3 hasta 5°C por 10 hasta 20 minutos y, muy preferentemente, de 3 hasta 5°C por aprox. 20 minutos. Eventualmente, tras el enfriamiento a 20 hasta 25°C se puede añadir un posterior enfriamiento a menos de 20°C, de forma especialmente preferida, a 10 hasta 15°C.

Tras el enfriamiento, se sigue agitando hasta que la cristalización sea completa durante un tiempo de entre 20 minutos y 3 horas, preferentemente entre 40 minutos y 2 horas y, de forma especialmente preferida, alrededor de una hora.

Los cristales formados se aíslan finalmente por filtración o filtración con succión del disolvente. En caso que sea necesario, someter los cristales obtenidos a una posterior etapa de lavado, se recomienda utilizar como disolvente de lavado agua o acetona. Por mol de bromuro de tiotropio utilizado se pueden emplear para el lavado de los cristales obtenidos de monohidrato de bromuro de tiotropio de 0,1 hasta 1,0 l, preferentemente 0,2 hasta 0,5 l y, de forma especialmente preferida, alrededor de 0,3 l de disolvente. Eventualmente, se puede repetir la etapa de lavado. El producto obtenido se seca al vacío o por medio de una circulación de aire caliente hasta alcanzar un contenido en agua de 2,5 - 4,0%.

Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere también a formulaciones en solución del tipo anteriormente descrito, en las que se utiliza monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino obtenido según el modo de proceder anteriormente descrito.

Las formulaciones medicamentosas según la invención con sales de tiotropio se utilizan preferentemente en un inhalador del tipo anteriormente descrito, al objeto de preparar a partir de ellas aerosoles exentos de gases propelentes según la invención.

Tal como se ha explicado al comienzo, en el documento WO 97/12687 y en sus Figuras 6 se da a conocer una forma de realización más evolucionada del inhalador preferido. Este nebulizador (Respimat®) se puede utilizar de manera ventajosa para obtener el aerosol inhalable según la invención con una sal de tiotropio como principio activo. Debido a su forma similar a un cilindro y a un tamaño manejable inferior a 9 hasta 15 cm de longitud y 2 hasta 4 cm de ancho, este dispositivo puede ser transportado por el paciente en todo momento. El nebulizador rocía un volumen definido de la formulación medicamentosa, utilizando altas presiones a través de pequeñas toberas, por lo que resultan aerosoles inhalables.

Esencialmente, el vaporizador preferido está compuesto por una parte superior de carcasa, una carcasa de bomba, una tobera, un mecanismo tensor de cierre, una carcasa para un muelle, un muelle y un depósito de reserva, caracterizado por

ES 2 294 045 T3

- una carcasa de bomba, fijada a la parte superior de la carcasa, y que tiene en un extremo un cuerpo de tobera con la tobera o un dispositivo de toberas,
- un émbolo hueco con un cuerpo de válvula,
- un reborde depresible, al que está fijado el émbolo hueco, y que se encuentra en la parte superior de la carcasa,
- un mecanismo tensor de cierre que se halla en la parte superior de la carcasa,
- una carcasa para un muelle, con el correspondiente muelle en su interior, que está situada de manera rotatoria en la parte superior de la carcasa por medio de un cojinete rotatorio,
- una parte inferior de la carcasa que está encajada sobre la carcasa de muelle en dirección axial.

El émbolo hueco con un cuerpo de válvula corresponde a uno de los dispositivos descritos en el documento WO 97/12687. Penetra parcialmente en el cilindro de la carcasa de la bomba y está dispuesto de forma axialmente desplazable en el cilindro. Se hace referencia especialmente a las Figuras 1-4 - en particular, a la Figura 3 - y a las correspondientes partes descriptivas. El émbolo hueco con el cuerpo de válvula ejerce sobre su lado de alta presión hasta el momento de activación del muelle una presión de 5 hasta 60 MPa (alrededor de 50 hasta 600 bar), preferentemente 10 hasta 60 MPa (alrededor de 100 hasta 600 bar) sobre el fluido, es decir la solución dosificada de principio activo. Se prefieren en este caso volúmenes de 10 hasta 50 microlitros, de forma especial se prefieren volúmenes de 10 hasta 20 microlitros y muy especialmente, se prefiere un volumen de 15 microlitros por accionamiento.

El cuerpo de válvula está situado preferentemente en el extremo del émbolo hueco que está dirigido hacia el cuerpo de la tobera.

La tobera en el cuerpo de la tobera tiene preferentemente una microestructura, es decir ha sido fabricada por microtécnica. Cuerpos de tobera microestructurados se describen, por ejemplo, en el documento WO-94/07607; en relación con esta memoria, se hace referencia textual en especial a la Figura 1 y a su descripción.

El cuerpo de la tobera está compuesto, por ejemplo, por dos placas de vidrio y/o silicio unidas firmemente entre sí, de las cuales al menos una placa muestra uno o múltiples canales microestructurados que comunican la cara de entrada de la tobera con la cara de salida de la tobera. Sobre la cara de salida de la tobera hay al menos una abertura redonda o no, de 2 a 10 micrómetros de profundidad y 5 hasta 15 micrómetros de ancho, siendo la profundidad preferentemente de 4,5 hasta 6,5 micrómetros y la longitud de 7 a 9 micrómetros.

En el caso de múltiples aberturas de la tobera, preferentemente dos, las direcciones de emisión de las toberas en el cuerpo de la tobera discurren paralelas entre sí, o están dispuestas una contra otra en dirección a la abertura de la tobera. En el caso de un cuerpo de la tobera con al menos dos aberturas de tobera sobre la cara de salida, las direcciones de emisión pueden estar inclinadas de manera opuesta con un ángulo de 20 grados hasta 160 grados, preferentemente en un ángulo de 60 hasta 150 grados, prefiriéndose especialmente de 80 hasta 100°. Preferentemente, las aberturas de la tobera están dispuestas con una distancia de 10 hasta 200 micrómetros, prefiriéndose más una distancia de 10 hasta 100 micrómetros y prefiriéndose en especial de 30 hasta 70 micrómetros. Se prefiere, sobre todo, una distancia de 50 micrómetros.

Las direcciones de emisión se encuentran, por consiguiente, en el entorno de las aberturas de la tobera.

Tal como se ha explicado ya, la preparación medicamentosa líquida incide con una presión inicial de hasta 600 bar, preferentemente 200 hasta 300 bar, sobre el cuerpo de la tobera y se pulveriza a través de las aberturas de la tobera en un aerosol inhalable. Los tamaños de partícula preferidos del aerosol son de hasta 20 micrómetros, preferentemente 3 hasta 10 micrómetros.

El mecanismo tensor de cierre contiene un muelle, preferentemente un muelle de compresión cilíndrico helicoidal, como depósito para la energía mecánica. El muelle actúa sobre el reborde depresible como pieza de accionamiento, cuyo movimiento queda determinado por la posición de un miembro de cierre. El desplazamiento del reborde depresible está limitado de manera precisa por topes superior e inferior. El muelle se tensa preferentemente mediante un engranaje transmisor de fuerza, por ejemplo un mecanismo helicoidal de ruedas corredizas, a través de un momento de torsión exterior, generado por la rotación de la parte superior de la carcasa contra la carcasa del muelle en la parte inferior de la carcasa. En este caso, la parte superior de la carcasa y el reborde depresible contienen elementos de uno o múltiples anclajes.

El elemento de cierre con superficies de cierre engranables está dispuesto de forma anular alrededor del reborde depresible. Está compuesto, por ejemplo, por un anillo radial elásticamente deformable de material sintético o de metal. El anillo está dispuesto en un plano perpendicular al eje del pulverizador. Tras el tensado del muelle, las superficies de cierre del miembro de cierre se sitúan en el camino del reborde depresible e impiden el destensado del muelle. El miembro de cierre se activa por medio de una tecla. La tecla activadora está unida o acoplada al miembro de cierre. Para activar el mecanismo tensor de cierre, se desplaza la tecla de activación paralelamente al plano del anillo, a saber

preferentemente hacia dentro del pulverizador; de esta forma, el anillo deformable se deforma en el plano del anillo. En el documento WO 97/20590 se describen detalles constructivos del mecanismo tensor de cierre.

La parte inferior de la carcasa se desplaza en dirección axial sobre la carcasa del muelle y cubre el alojamiento, el accionamiento del husillo y el depósito de reserva para el fluido.

Al accionar el pulverizador, la parte superior de la carcasa se hace girar contra la parte inferior de la carcasa, con lo cual la parte inferior de la carcasa arrastra consigo la carcasa del muelle. De esta forma, el muelle se comprime sobre el mecanismo helicoidal de ruedas corredizas y se tensa, con lo que se encaja el mecanismo de cierre. El ángulo de rotación es preferentemente una fracción entera de 360 grados, por ejemplo 180 grados. Simultáneamente con el tensado del muelle, la zona depresible en la parte superior de la carcasa se desplaza en un recorrido preestablecido, el émbolo hueco retrocede en el interior del cilindro en la carcasa de la bomba, de forma que una parte del fluido presente en el depósito de reserva se aspira en la zona de alta presión de la tobera.

En el pulverizador se pueden acoplar y utilizar eventualmente, de forma sucesiva varios depósitos intercambiables de reserva del fluido a pulverizar. El depósito de reserva contiene la preparación acuosa de aerosol según la invención.

El proceso de pulverización se inicia mediante la ligera presión de la tecla de activación. De esta forma, el mecanismo de cierre deja libre el camino para la zona depresible. El muelle tensado empuja el émbolo en el cilindro de la carcasa de la bomba. El fluido sale de la tobera del pulverizador en forma de polvo.

En las solicitudes PCT WO 97/12683 y WO 97/20590 se dan a conocer otros detalles constructivos.

Los componentes del pulverizador (nebulizador) son de un material adecuado para la función. La carcasa del pulverizador y -siempre que la función lo permita- también otras piezas se fabrican preferentemente de material sintético, por ejemplo en un procedimiento de moldeo por inyección. Por motivos médicos, se utilizan materiales fisiológicamente inocuos.

En las Figuras 1 a/b, que son idénticas a las Figuras 6 a/b del documento WO 97/12687, se describe el nebulizador (RespiMat®), con el cual se pueden inhalar ventajosamente las preparaciones acuosas de aerosol según la invención.

La Figura 1 a muestra una sección longitudinal a través del pulverizador con el muelle tensado; la Figura 1 b muestra una sección longitudinal a través del pulverizador con el muelle destensado.

La parte superior (51) de la carcasa contiene la carcasa (52) de bomba, en cuyo extremo está incorporado el soporte (53) para la tobera de pulverización. En el soporte se encuentran el cuerpo (54) de la tobera y un filtro (55). El émbolo hueco (57) fijado en el reborde depresible (56) del mecanismo tensor de cierre penetra parcialmente en el cilindro de la carcasa de la bomba. En un extremo, el émbolo hueco porta el cuerpo de válvula (58). El émbolo hueco está obturado por medio de la junta (59). En el interior de la parte superior de la carcasa se encuentra el tope (60) en el que está el reborde depresible cuando el muelle se encuentra tensado. En el reborde depresible se encuentra el tope (61) en el que se encuentra el reborde depresible cuando el muelle está destensado. Tras el tensado del muelle, el miembro de cierre (62) se desplaza entre el tope (61) y un apoyo (63) en la parte superior de la carcasa. La tecla de activación (64) está unida al miembro de cierre. La parte superior de la carcasa termina en la boquilla (65) y se cierra con el tapón de protección (66).

La carcasa (67) del muelle con el muelle de compresión (68) está dispuesta de forma rotatoria por medio de los salientes de muelle (69) y el cojinete de pivote en la parte superior de la carcasa. Sobre la carcasa del muelle está encajada la parte inferior (70) de la carcasa. En el interior de la carcasa del muelle se encuentra el depósito de reserva (71) intercambiable para el fluido (72) a pulverizar. El depósito de reserva está cerrado con el tapón (73), a través del cual penetra el émbolo hueco en el depósito de reserva y cuyo extremo se sumerge en el fluido (reserva de solución del principio activo).

En la superficie de la envoltura de la carcasa del muelle está incorporado el husillo (74) para el mecanismo de recuento mecánico. En el extremo del husillo que está dirigido hacia la parte superior de la carcasa se encuentra el piñón de mando (75). Sobre el husillo se encuentra el cursor (76).

El nebulizador anteriormente descrito resulta adecuado para nebulizar las preparaciones de aerosol según la invención en un aerosol apropiado para la inhalación.

Si la formulación según la invención se nebuliza por medio de la técnica anteriormente descrita (RespiMat®), la masa emitida en al menos un 97%, preferentemente al menos un 98% de todos los accionamientos del inhalador (carreras) debe corresponder a una cantidad definida, con un intervalo de tolerancia de, como máximo, 25%, preferentemente 20%, de esta cantidad. Preferentemente, se emiten por accionamiento o carrera entre 5 y 30 mg de la formulación como una masa definida y, de forma especialmente preferida, entre 5 y 20 mg.

No obstante, la formulación según la invención se puede nebulizar también por medio de otros inhaladores que los inicialmente descritos, por ejemplo los inhaladores Jet-Stream.

Ejemplos*I. Ejemplo de síntesis del monohidrato de bromuro de tiotropio*

5 En un recipiente de reacción adecuado se incorporan 25,7 kg de agua y 15,0 kg de bromuro de tiotropio. La mezcla se calienta a 80-90°C y se agita a temperatura constante hasta que se forme una solución transparente. Se suspende carbón activado (0,8 kg), humedecido con agua, en 4,4 kg de agua, esta mezcla se incorpora en la solución que contiene bromuro de tiotropio y se lava posteriormente con 4,3 kg de agua. La mezcla así obtenida se agita al menos durante 15 min a 80-90°C y, a continuación, se hace pasar a través de un filtro caldeado en un dispositivo precalentado a una temperatura de la envolvente de 70°C. El filtro se lava posteriormente con 8,6 kg de agua. El contenido del dispositivo se enfría a una temperatura de 20-25°C, disminuyendo la temperatura en 3-5°C por cada 20 minutos. Mediante refrigeración con agua fría, se sigue enfriando el dispositivo a 10-15°C y la cristalización se completa mediante agitación posterior durante al menos una hora. El cristalizado se aísla a través de un secador por aspiración, y la pasta cristalina aislada se lava con 9 l de agua fría (10-15°C) y acetona fría (10-15°C). Los cristales obtenidos se secan a 25°C durante 2 horas bajo corriente de nitrógeno.

Rendimiento: 13,4 kg de monohidrato de bromuro de tiotropio (86% del valor teórico).

II. Ejemplos de formulación

100 g de preparación medicamentosa contienen:

Ejemplo	Cantidad de bromuro de tiotropio con una parte referida a tiotropio:	Cantidad de monohidrato de bromuro de tiotropio con una parte referida a tiotropio:	Cantidad de cloruro de benzalconio	Cantidad de edetato sódico	Valor de pH, ajustado con HCl (1N)
1	0,099 g	---	10 mg	25 mg	3,0
2	0,006 g	---	10 mg	25 mg	3,0
3	0,099 g	---	10 mg	10 mg	3,0
4	0,006 g	---	10 mg	10 mg	3,0
5	---	0,099 g	10 mg	25 mg	3,0
6	---	0,006 g	10 mg	25 mg	3,0
7	---	0,099 g	10 mg	10 mg	3,0
8	---	0,006 g	10 mg	10 mg	3,0

El componente restante es agua.

REIVINDICACIONES

1. Preparación medicamentosa libre de gases propulsores, para la aplicación por inhalación, compuesta de

- una sal de tiotropio como principio activo, en una concentración referida a tiotropio, entre 0,0005 y 5% en peso,
- sólo agua o una mezcla de agua/etanol como disolvente para el principio activo,
- ácido para ajustar un valor de pH entre 2,0 y 3,1,
- un conservante farmacológicamente tolerable,
- opcionalmente, ácido edifínico o una sal de ácido edifínico en una cantidad de más de 0 hasta 25 mg/ml,
- opcionalmente, un formador de complejos y/o estabilizante farmacológicamente aceptable y/o un co-disolvente farmacológicamente aceptable y/u otros coadyuvantes y aditivos farmacológicamente aceptables, además del conservante.

2. Preparación medicamentosa según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la sal de tiotropio es cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, para-toluenosulfonato o sulfato de metilo.

3. Preparación medicamentosa según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el principio activo es bromuro de tiotropio.

4. Preparación medicamentosa según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el principio activo es monohidrato de bromuro de tiotropio.

5. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque el disolvente es solamente agua.

6. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque el disolvente es una mezcla de agua - etanol con, preferentemente, hasta 70% en volumen de etanol, de forma especialmente preferida hasta 60% en volumen de etanol y, de forma muy especialmente preferida, hasta 30% en volumen de etanol.

7. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque no contiene ningún formador de complejos.

8. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque no contiene ningún estabilizante.

9. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque contiene la sal del ácido edifínico en una cantidad de 5 hasta menos de 10 mg/100 ml.

10. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque contiene la sal del ácido edifínico en una cantidad de 10 hasta 25 mg/100 ml.

11. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 6 ó 9 a 10, **caracterizada** porque la sal de ácido edifínico es edetato sódico.

12. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** porque el valor de pH se encuentra entre 2,5 y 3,1, preferentemente entre 2,7 y 3,1 y, de forma muy especialmente preferida, entre 2,7 y 3,0.

13. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizada** porque la concentración, referida a tiotropio, asciende a entre 0,001 y 3% en peso, preferentemente a 0,0005 hasta 0,5% en peso, de forma especialmente preferida a 0,0005 hasta 0,25% en peso y, de forma especialmente preferida, a 0,001 hasta 0,1% en peso.

14. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizada** porque la preparación contiene cloruro de benzalconio como conservante.

15. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizada** porque, además del conservante, se utilizan coadyuvantes y aditivos farmacológicamente aceptables.

16. Preparación medicamentosa según la reivindicación 15, **caracterizada** porque la preparación contiene como coadyuvante un antioxidante.

ES 2 294 045 T3

17. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 16, **caracterizada** porque, aparte del conservante, no se utiliza ningún co-disolvente y/o coadyuvantes y aditivos farmacológicamente aceptables.

5 18. Uso de una preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 17 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del asma y/o EPOC.

19. Procedimiento para la elaboración de una preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 17, por medio de la mezclado de los componentes individuales.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

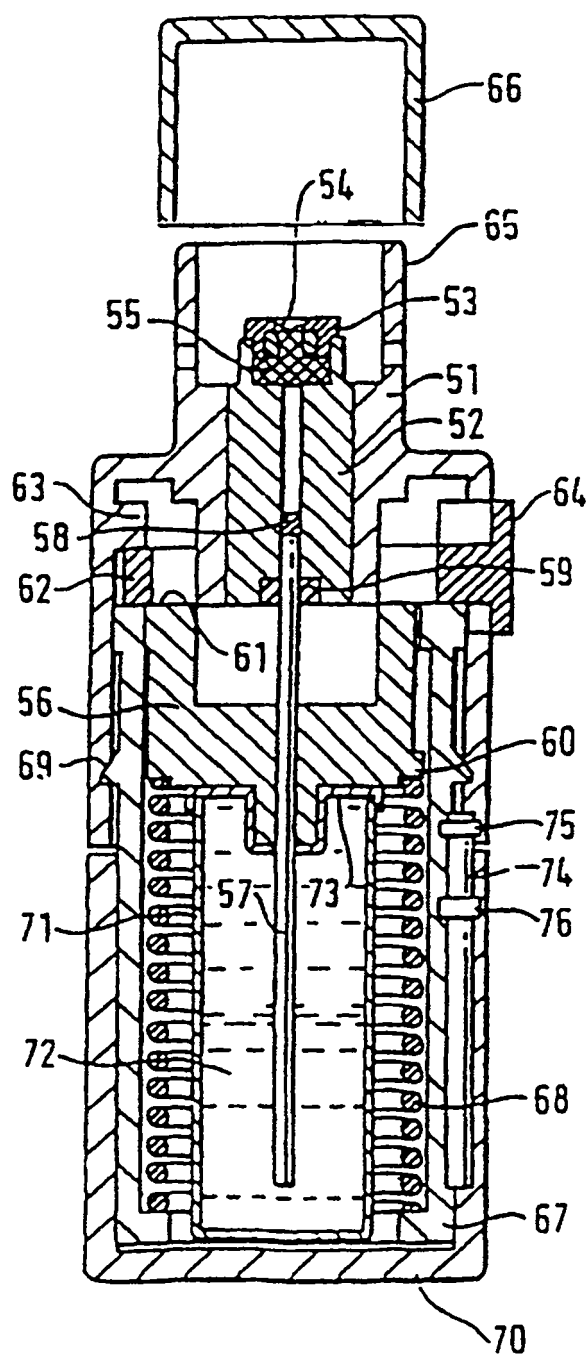


Fig. 1a

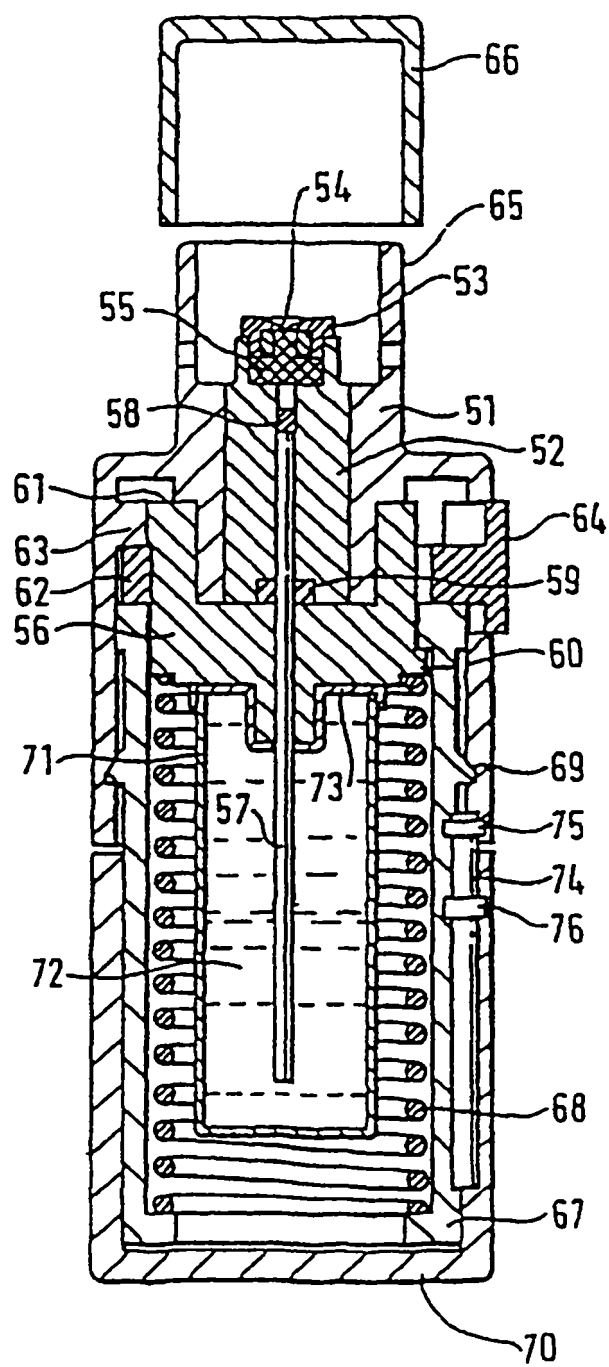


Fig. 1b