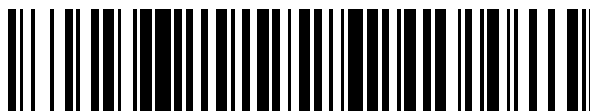


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 273**

51 Int. Cl.:

**A61P 11/00** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

**C07D 451/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2006 E 10180211 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013 EP 2298415**

54 Título: **Micronizado de bromuro de tiotropio**

30 Prioridad:

**14.12.2005 DE 102005059602**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.10.2013**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.  
KG (100.0%)  
Binger Straße 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**RASENACK, NORBERT;  
WALZ, MICHAEL;  
TRUNK, MICHAEL JOSEF FRIEDRICH y  
GRAEBNER, HAGEN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 427 273 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).

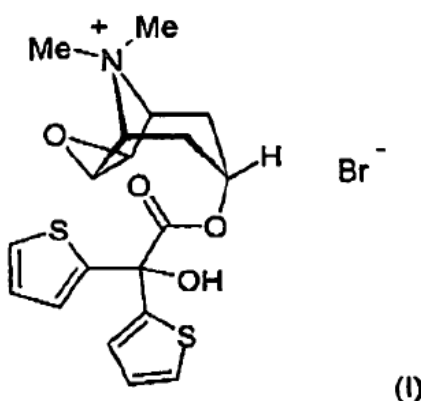
## DESCRIPCIÓN

Micronizado de bromuro de tiotropio.

5 La invención se refiere a un procedimiento para fabricar una forma micronizada y libre de agua de bromuro de (1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-7-[(hidroxi-di-2-tienil-acetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]-nonano, a la forma como tal, así como a su uso para la preparación de un medicamento, en particular para la preparación de un medicamento con efecto anticolinérgico.

Antecedentes de la invención

10 El compuesto bromuro de (1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-7-[(hidroxi-di-2-tienil-acetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]-nonano se conoce de la Solicitud de Patente Europea EP 418 716 A1 y posee la siguiente estructura química:



El compuesto exhibe valiosas propiedades farmacológicas y es conocido por el nombre de bromuro de tiotropio (BA679). El bromuro de tiotropio constituye un anticolinérgico altamente eficaz y, por consiguiente, puede exhibir un beneficio terapéutico en la terapia del asma o la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

15 La aplicación del bromuro de tiotropio se realiza preferiblemente por inhalación. A tal efecto, se pueden administrar polvos de inhalación apropiados, que se envasan en cápsulas adecuadas (cápsulas para inhalación, o *inhaletas*), por medio de los correspondientes inhaladores de polvo. De manera alternativa, también se puede usar por inhalación mediante la aplicación de aerosoles de inhalación apropiados. En este sentido, se incluyen también aerosoles de polvo que contienen, por ejemplo, HFA134a, HFA227 o mezclas de los mismos como gas propelente.

20 En relación con la administración por inhalación de bromuro de tiotropio, es recomendable preparar el principio activo en forma finamente dividida (o micronizada). En este caso, el principio activo muestra un tamaño de partícula medio de 0,5 hasta 10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 1 a 6  $\mu\text{m}$  y, de forma especialmente preferida, de 1,5 hasta 5  $\mu\text{m}$ .

25 Los tamaños de partícula anteriormente mencionados se logran, por lo general, por molienda (denominada micronización) del principio activo. Dado que, a pesar de las duras condiciones necesarias en el desarrollo del procedimiento, se debe evitar en lo posible la degradación del principio activo farmacológico como fenómeno secundario de la micronización, la elevada estabilidad del principio activo frente al proceso de molienda constituye una necesidad indispensable. En este sentido, se debe considerar que durante el proceso de molienda pueden producirse, bajo determinadas condiciones, modificaciones de las propiedades sólidas del principio activo, lo cual puede influir sobre las propiedades farmacológicas de la forma medicamentosa que se debe administrar por inhalación.

30 En el estado de la técnica, los procedimientos de micronización de principios activos medicamentosos, como también del bromuro de tiotropio, son conocidos como tales. De esta forma, por ejemplo, el documento WO 03/078429 da a conocer un procedimiento para preparar un micronizado cristalino de bromuro de tiotropio monohidrato.

35 Misión de la presente invención es poner a disposición un procedimiento que permita preparar de manera económica bromuro de tiotropio prácticamente anhidro, capaz de satisfacer además los requerimientos mencionados al comienzo de este documento.

Descripción detallada de la invención

Las tareas anteriormente citadas se resuelven por medio del procedimiento que se describe a continuación.

5 La presente invención se refiere a un micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro, que se puede obtener mediante un procedimiento que se caracteriza por que bromuro de tiotropio monohidrato cristalino se tritura en un pulverizador a chorro de gas, en el cual las partículas de bromuro de tiotropio monohidrato se Trituran en un lecho de polvo fluidizado según la reivindicación 1.

La citada expresión "bromuro de tiotropio monohidrato prácticamente anhidro en forma micronizada", usada en el contexto de la presente invención, se designa también eventualmente como micronizado de bromuro de tiotropio monohidrato prácticamente anhidro o, simplemente, micronizado de bromuro de tiotropio.

10 En el contexto de la presente invención, por la designación de bromuro de tiotropio cristalino "prácticamente anhidro" se debe entender aquel que posee un contenido de agua de  $\leq 1,5\%$ , preferiblemente  $\leq 1,2\%$ , más preferiblemente  $\leq 1\%$ . De manera especialmente preferida, la expresión "prácticamente anhidro" describe un bromuro de tiotropio cristalino que se distingue por un contenido de agua  $\leq 0,8\%$ . En el marco de la presente invención, el contenido de agua se determina por medio de la titulación biamperométrica según Karl Fischer. La explicación detallada de este método figura en las descripciones experimentales de la invención.

15 En el contexto de la presente invención, por la designación bromuro de tiotropio "en forma micronizada" se debe entender un bromuro de tiotropio que exhibe un tamaño de partícula característico  $X_{50}$  entre  $1,0 \mu\text{m}$  y  $3,5 \mu\text{m}$ , preferiblemente entre  $1,1 \mu\text{m}$  y  $3,3 \mu\text{m}$ , de forma especialmente preferida entre  $1,2 \mu\text{m}$  y  $3,0 \mu\text{m}$  y una  $Q_{(5,8)}$  mayor que  $60\%$ , preferiblemente mayor que  $70\%$  y, de forma especialmente preferida, mayor que  $80\%$ . En este caso, el índice  $X_{50}$  designa el valor mediano del tamaño de partícula por debajo del cual se encuentra  $50\%$  de las partículas en relación con la distribución de volumen de las partículas individuales. El índice  $Q_{(5,8)}$  corresponde a la cantidad de partículas que, en relación con la distribución de volumen de las partículas, se encuentran por debajo de  $5,8 \mu\text{m}$ . En el marco de la presente invención, los tamaños de partícula se determinaron mediante difracción láser (difracción de Fraunhofer). La explicación detallada de este método figura en las descripciones experimentales de la invención.

20 En el marco de la presente invención, por la designación de bromuro de tiotropio monohidrato cristalino se debe entender aquella modificación cristalina del bromuro de tiotropio monohidrato que se distingue por una endoterma máxima que aparece en el análisis térmico por DSC a  $230 \pm 5^\circ\text{C}$  (con una velocidad de calentamiento de  $10 \text{ K/min}$ ). Esta modificación cristalina se puede describir, adicionalmente, por un espectro IR que, entre otros, muestra bandas en los números de onda  $3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035$  y  $720 \text{ cm}^{-1}$ , y que se distingue además por una celda monoclinica sencilla con las dimensiones siguientes:  $a = 18,0774 \text{ \AA}$ ,  $b = 11,9711 \text{ \AA}$ ,  $c = 9,9321 \text{ \AA}$ ,  $\beta = 102,691^\circ$ ,  $V = 2096,96 \text{ \AA}^3$  (determinadas por análisis estructural por rayos X). Los procedimientos para la preparación de esta modificación, así como los datos experimentales para determinar las características mencionadas anteriormente se dan a conocer en el documento WO 02/30928, al que se hace referencia en este sentido. Además, del documento WO 02/051840 se deduce un procedimiento para la preparación del bromuro de tiotropio monohidrato cristalino a partir de tropenol. Según el procedimiento conocido por el estado de la técnica citado anteriormente, el bromuro de tiotropio monohidrato cristalino obtenido se utiliza en el procedimiento según la invención. En principio, el tamaño de partícula del bromuro de tiotropio monohidrato cristalino usado en el procedimiento es de importancia secundaria para la realización del procedimiento según la invención. Habitualmente, el bromuro de tiotropio monohidrato cristalino utilizado en el procedimiento según la invención tiene un tamaño medio de partícula en el intervalo de aproximadamente  $50$  a  $1000 \mu\text{m}$ , preferiblemente de aproximadamente  $100$  a  $800 \mu\text{m}$  y, de forma especialmente preferida, de aproximadamente  $200$  a  $600 \mu\text{m}$ . En el contexto de la presente invención, el tamaño de partícula se determina por difracción láser (difracción de Fraunhofer). La explicación detallada de este método figura en las descripciones experimentales de la invención.

25 En el marco de la presente invención, por la designación pulverizador a chorro de gas se debe entender un pulverizador en el que, a través de una elevada aceleración de partículas causada por la masa gaseosa en expansión, se produce la trituración de partículas por fricción, impactos y golpes. Además de esta función de molienda, los pulverizadores a chorro de gas llevan a cabo también una función de clasificación. Por medio de esta función de clasificación, se separan las partículas pequeñas de las grandes, las pequeñas llegan a la bandeja colectora de producto, en tanto que las partículas de mayor tamaño se someten a procesos de molienda adicionales hasta que son suficientemente pequeñas para pasar a través del sistema de clasificación.

30 En el contexto de la presente invención, como gas de molienda se toman en consideración aire, aire deshumedecido, aire fraccionado, gases nobles, nitrógeno o mezclas de los mismos. Se prefiere el aire fraccionado y, de forma especial, se prefiere nitrógeno. Por aire fraccionado se entiende en el marco de la presente invención, un gas que contiene componentes del aire en forma purificada y concentrada. De manera especialmente preferida, resulta apropiado el nitrógeno de la clase cualitativa de nitrógeno 5.0. Esta clase cualitativa describe la pureza, en donde la clase 5.0 corresponde a una pureza de  $> 99,999\%$  (incluidos gases nobles), con un contenido de componentes secundarios de  $\leq 3 \text{ ppm}$  de oxígeno,  $\leq 5 \text{ ppm}$  de agua.

- Los pulverizadores a chorro de gas que se utilizan en el marco de la presente invención se distinguen además por que las partículas que se deben micronizar se trituran en un lecho fluidizado de polvo. Este lecho de polvo que se dispone en la cámara de molienda se designa en la bibliografía también como lecho fluidizado ("*fluid-bed*"). Al igual que en otros pulverizadores a chorro de gas, también se produce en este caso una aceleración de partículas en un chorro libre, aunque la trituración tiene lugar tanto en el chorro aislado como en los chorros opuestos. Los molinos que se utilizan en el marco de la presente invención se designan, por lo tanto, también como pulverizadores de chorros opuestos o pulverizadores de chorros opuestos de lecho fluidizado. En la cámara de molienda se dispone un lecho fluidizado de polvo en el cual se produce la trituración del tamaño de partícula mediante impactos, choques y fricción. Las toberas de molienda están dirigidas en este caso en sentido opuesto y se encuentran en un punto central. La función de clasificación está dispuesta por separado, por medio de una rueda clasificadora de movimiento libre, que se puede controlar por separado. En función de la velocidad de rotación de la rueda clasificadora se obtiene el tamaño de partículas que puede atravesar la rueda de clasificación. El grano grueso se envía de vuelta y se somete nuevamente a un proceso de molienda en la cámara de molienda. El grano fino pasa por la rueda de clasificación y se deposita en la bandeja de producto.
- El pulverizador de chorros opuestos es un dispositivo adecuado para triturar sustancias. Como se conoce ya en el estado de la técnica, el tamaño de partícula del producto se puede controlar a través de los parámetros de la máquina (véanse Godet-Morand, L. et al., *Powder Technology* 128 (2002), 306-313; Heng, P.W.S. et al., *S.T.P Pharma Sciences* 10 (1), 445-451 (2000)).
- En los pulverizadores de chorros opuestos que se utilizan según la invención, los parámetros procedimentales variables esenciales son la presión de molienda, el tamaño de tobera y la velocidad de rotación de la rueda de clasificación. En el marco de la presente invención, la presión de molienda se ajusta habitualmente a un valor de 2 a 10 bar, preferiblemente 3 a 8 bar y, de forma especialmente preferida, a 4 a 6 bar. La alimentación del elemento de molienda al pulverizador a chorro de aire se lleva a cabo por medio de un dosificador apropiado (por ejemplo, K-Tron (K-Tron GmbH, Geinhausen, Alemania)). En el marco de la presente invención se utilizan de manera especialmente preferida pulverizadores de chorros opuestos que se distinguen por disponer de 3 toberas de molienda dirigidas unas contra otras y que tienen, respectivamente, un diámetro de tobera de 1,3 a 2,5 mm, preferiblemente de 1,6 a 2,2 mm y, de forma especialmente preferida, de aproximadamente 1,9 mm. Por diámetro de la tobera se entiende también en el marco de la presente invención el diámetro interior de la tobera de molienda.
- En el contexto de la presente invención se ha determinado que es adecuada una velocidad de rotación de la rueda de clasificación de 5.000 a 22.000, preferiblemente 10.000 a 20.000, de forma especialmente preferida de 14.000 a 19.000 y, en especial, de 16.000 a 18.000. Por la anteriormente mencionada velocidad de rotación de la rueda de clasificación se trata siempre de revoluciones por minuto.
- Por ejemplo, y sin limitar el objeto de la invención al mismo, se ha acreditado como una posible realización de un pulverizador de chorros opuestos que se usa según la invención, el dispositivo siguiente: *Opposed jet-mill* AFG 100 (pulverizador de chorros opuestos) (Hosokawa-Alpine, Augsburg, Alemania).
- Sorprendentemente, se ha encontrado que con ayuda del procedimiento según la invención se obtiene directamente una modificación anhidra del bromuro de tiotropio en forma micronizada. Esta se distingue, entre otros aspectos, por tener en el análisis de difracción por rayos X, entre otros, los valores característicos  $d = 5,66 \text{ \AA}$ ;  $5,03 \text{ \AA}$  y  $3,99 \text{ \AA}$ .
- La invención se refiere, además, a bromuro de tiotropio prácticamente anhidro, el cual puede obtenerse mediante el procedimiento precedentemente mencionado y que se distingue por las características precedentemente mencionadas.
- Otro aspecto de la presente invención se refiere, en virtud de la actividad farmacéutica del micronizado según la invención, al uso del micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro, obtenido según la invención.
- Otro aspecto de la presente invención se refiere a polvos de inhalación, caracterizados por un contenido en micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro según la invención.
- En virtud de la actividad colinérgica de bromuro de tiotropio, otro aspecto de la presente invención se dirige al uso del micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que la aplicación de un anticolinérgico puede desplegar una utilidad terapéutica. Se prefiere el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma o EPOC.
- El micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro que se obtiene mediante el procedimiento según la invención es excepcionalmente apropiado para el desarrollo de formulaciones farmacéuticas. De manera especialmente preferida, puede encontrar aplicación en la preparación de polvos de inhalación.
- De manera correspondiente, la presente invención se dirige a polvos de inhalación que contienen al menos aproximadamente 0,029%, preferiblemente menos de 4,81% y, de forma especialmente preferida, menos de 2,89% del micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro que se puede obtener de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, mezclado con un coadyuvante fisiológicamente aceptable y, eventualmente,

otros coadyuvantes o, también, otros principios activos. Cuando está mezclado con otras sustancias, el micronizado prácticamente anhidro obtenido por el procedimiento descrito se puede distinguir por propiedades especiales que influyen sobre las propiedades de la formulación tales como, por ejemplo, una estabilidad mejorada o, por ejemplo, una estabilidad química y físico-química mejorada.

5 Como coadyuvantes fisiológicamente aceptables que se pueden utilizar en el desarrollo de polvos de inhalación que contienen el micronizado según la invención, se pueden citar, por ejemplo: monosacáridos (por ejemplo, glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa o trehalosa), oligo- y polisacáridos (por ejemplo, dextranos), polialcoholes (por ejemplo, sorbita, manita, xilita), sales (por ejemplo, cloruro sódico, carbonato de calcio), o mezclas de estos coadyuvantes entre sí. Preferiblemente, se usan mono- o disacáridos, en donde se prefiere utilizar lactosa, glucosa o trehalosa, preferiblemente lactosa o glucosa en particular, pero no exclusivamente en forma de sus hidratos. En el sentido de la invención, se prefiere especialmente como coadyuvante la lactosa y, muy en particular, la lactosa monohidrato.

10 Según la invención se prefieren polvos de inhalación que contienen aproximadamente 0,049 hasta aproximadamente 0,96%, de preferencia aproximadamente 0,096 hasta aproximadamente 0,77% y, de forma especialmente preferida, aproximadamente 0,19 hasta aproximadamente 0,48% de micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro, que se puede obtener según el procedimiento descrito anteriormente y que posee las características específicas del micronizado que se puede obtener según la invención.

15 Las composiciones farmacéuticas o los polvos de inhalación que contienen el micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro, que se obtienen de acuerdo con el procedimiento según la invención, se pueden distinguir, además, por que el coadyuvante tiene un tamaño medio de partícula de 10 a 50  $\mu\text{m}$ , una fracción de finos al 10% de 0,5 hasta 6  $\mu\text{m}$ , así como una superficie específica de 0,1 hasta 2  $\text{m}^2/\text{g}$ .

20 En este caso, por el concepto de tamaño medio de partícula en el sentido que se usa en este documento, se entiende el valor al 50% de la distribución de volumen medida con un difractor láser según el método de dispersión en seco. De manera análoga, por fracción de finos al 10% se entiende, en el sentido empleado en este documento, el valor al 10% de la distribución de volumen medida con un difractor láser. En otras palabras, en el sentido de la presente invención, el valor de la fracción de finos al 10% es el tamaño de partícula por debajo del cual se encuentra el 10% de la cantidad de partículas (referido a la distribución de volumen).

25 Por superficie específica se entiende la superficie de polvo específica para la masa, calculada a partir de la isoterma de absorción de  $\text{N}_2$  que se observa en el punto de ebullición del nitrógeno líquido (método de Brunauer, Emmett y Teller).

30 Los datos porcentuales mencionados en el contexto de la presente invención se refieren en todos los casos al porcentaje en peso, en tanto no se indique específicamente lo contrario.

35 En polvos de inhalación especialmente preferidos, el coadyuvante se distingue por un tamaño medio de partícula de 12 hasta 35  $\mu\text{m}$ , de forma especialmente preferida de 13 hasta 30  $\mu\text{m}$ . Adicionalmente, se prefieren en especial los polvos de inhalación en los que la fracción de finos al 10% es de aproximadamente 1 a 4  $\mu\text{m}$ , de preferencia aproximadamente 1,5 hasta 3  $\mu\text{m}$ .

40 Composiciones farmacéuticas alternativas que contienen el bromuro de tiotropio prácticamente anhidro según la invención se distinguen, además, por que el coadyuvante está compuesto por una mezcla de coadyuvantes más gruesos, con un tamaño medio de partícula de 17 hasta 50  $\mu\text{m}$  y, de forma especialmente preferida, de 20 hasta 30  $\mu\text{m}$ , y coadyuvantes más finos, con un tamaño medio de partícula de 2 hasta 8  $\mu\text{m}$  y, de forma especialmente preferida, de 3 hasta 7  $\mu\text{m}$ . Se prefieren los polvos de inhalación en los que la fracción de coadyuvantes más finos en la cantidad total de coadyuvante, asciende a 3 hasta 15% y, de forma especialmente preferida, a 5 a 10%.

45 Si en el contexto de la presente invención se hace referencia al término mezcla, se debe entender siempre una mezcla obtenida por mezcladura de componentes previamente definidos de manera específica. En consonancia, por ejemplo para la mezcla de coadyuvantes formada por fracciones de coadyuvantes más gruesos y más finos, se debe entender solamente la mezcla obtenida por mezcladura de un componente coadyuvante más grueso con un componente coadyuvante más fino.

50 Las fracciones de coadyuvantes más gruesos y más finos pueden estar compuestas por sustancias químicamente idénticas o por sustancias químicamente diferentes, prefiriéndose los polvos de inhalación en los que la fracción de coadyuvantes más gruesos y la fracción de coadyuvantes más finos están compuestas por el mismo compuesto químico.

55 Para la administración de polvos de inhalación según la invención por medio de cápsulas que contienen polvo se utilizan, preferiblemente, cápsulas cuya cubierta está formada por gelatina, derivados de celulosa, almidones, derivados del almidón, quitosano o materias plásticas sintéticas.

Si se usa gelatina como material de la cápsula, se le puede usar en mezclas con otros aditivos seleccionados del grupo formado por polietilenglicol (PEG), preferiblemente PEG 3350, glicerol, sorbitol, propilenglicol, copolímeros en

- 5 bloque de PEO-PPO y otros polialcoholes y poliéteres. De forma especialmente preferida, se utilizan en el marco de la presente invención gelatinas mezcladas con PEG, preferiblemente PEG 3350. De manera especialmente preferida, una cápsula de gelatina según la invención contiene PEG en una proporción de 1 - 10% (% en peso), preferiblemente 3 - 8%. Las cápsulas de gelatina especialmente preferidas contienen PEG en una proporción de 4 - 6%, en donde se prefiere muy en especial una proporción de PEG de aproximadamente 5%.
- Si se usan derivados de celulosa como material de la cápsula, se prefiere el empleo de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa. De manera especialmente preferida, se utiliza como material de la cápsula en este caso hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y, de forma especialmente preferida, HPMC 2910.
- 10 Si como material de la cápsula se emplean materiales plásticos sintéticos, éstos se seleccionan preferiblemente del grupo formado por polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno y tereftalato de polietileno. Como materiales plásticos sintéticos para las cápsulas de inhalación según la invención se prefieren especialmente polietileno, policarbonato o tereftalato de polietileno. Si se emplea polietileno como uno de los materiales especialmente preferidos para la cápsula, se usa preferiblemente polietileno con una densidad de entre 900 y 1000 kg/m<sup>3</sup>, preferiblemente de 940 a 980 kg/m<sup>3</sup> y, de forma especialmente preferida, de aproximadamente 960 a 970 kg/m<sup>3</sup> (polietileno de alta densidad).
- 15 Los materiales plásticos sintéticos en el sentido de la invención se pueden procesar de manera múltiple por medio de procedimientos de preparación conocidos en el estado de la técnica. En el sentido de la invención, se prefiere el procesamiento técnico de moldeo por inyección de los materiales plásticos. De manera especialmente preferida, la técnica de moldeo por inyección se lleva a cabo renunciando al uso de agentes de desmoldeo. Este procedimiento de preparación está bien definido y se distingue por tener una reproducibilidad especialmente buena.
- 20 Un aspecto adicional hace referencia a las cápsulas anteriormente mencionadas, que contienen el polvo de inhalación según la invención citado más arriba. Estas cápsulas pueden contener aproximadamente 1 hasta 20 mg, preferiblemente aproximadamente 3 hasta 15 mg y, de forma especialmente preferida, aproximadamente 4 hasta 12 mg de polvo de inhalación. Las formulaciones preferidas contienen 4 hasta 6 mg de polvo de inhalación. Son igualmente importantes las cápsulas para inhalación que contienen las formulaciones en una cantidad de 8 hasta 12 mg.
- 25 Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas que contienen bromuro de tiotropio prácticamente anhidro pueden distinguirse por contener, además del micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro, obtenible según el procedimiento según la invención, otros principios activos.
- 30 Estos principios activos se seleccionan preferiblemente del grupo de los betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de la dopamina, antihistamínicos H1 o, también, antagonistas de PAF.
- 35 Los polvos de inhalación que, además del micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro, contienen uno o múltiples de los principios activos anteriormente mencionados se pueden obtener de manera análoga a los procedimientos de preparación conocidos en el estado de la técnica. En este sentido, se hace referencia, por ejemplo, a la divulgación de las Solicitudes Internacionales de Patente WO 02/30390, WO 03/017970 o, también, WO 03/017979.
- 40 Los polvos de inhalación que contienen el micronizado según la invención se pueden aplicar, por ejemplo, mediante inhaladores que dosifican una única dosis a partir de un depósito por medio de una cámara de medición (por ejemplo, según el documento US 4570630 A) o a través de otros dispositivos (por ejemplo, según el documento DE 36 25 685 A). Preferiblemente, los polvos de inhalación están generalmente envasados en cápsulas (las denominadas inhaletas) que se utilizan en los inhaladores tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO 94/28958.
- 45 Adicionalmente, se da a conocer un kit de inhalación que está compuesto por una o múltiples cápsulas anteriormente descritas, que se distinguen por un contenido en polvos de inhalación según la invención, en combinación con el inhalador según la Figura 1. Las cápsulas que contienen polvos de inhalación se aplican, de forma especialmente preferida, con un inhalador tal como se representa en la Figura 1.
- 50 Este inhalador se distingue por una carcasa 1 que contiene dos ventanas 2, una tapa 3, en la que se encuentran aberturas de entrada de aire y que está provista de un tamiz 5 sujeto por una carcasa de tamiz 4, una cámara de inhalación 6 conectada con la tapa 3, en la que está previsto un pulsador 9 que se puede desplazar contra un muelle 8, que está provisto de dos agujas 7 afiladas, una boquilla 12 que es rebatible sobre la carcasa 1 en torno a un eje 10, conectada a la tapa 3 y a un tapón 11, así como orificios de perforación 13 para ajustar la resistencia al flujo.
- 55 Los polvos de inhalación que contienen el micronizado de bromuro de tiotropio según la invención se distinguen por un alto grado de homogeneidad en lo que respecta a la exactitud de la dosificación unitaria. Esta se encuentra en un intervalo de < 8%, preferiblemente < 6% y, de forma especialmente preferida, < 4%.

Las siguientes realizaciones experimentales que se describen de manera detallada sirven para explicar más ampliamente la presente invención, aunque no limitan en modo alguno el alcance de la invención a las siguientes formas de realización que aparecen como ejemplos.

**Parte experimental**

**5 A) Caracterizaciones y Métodos de medición**

**A.1) Caracterización del micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro**

El micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro obtenido según la metodología señalada se analizó extensamente con ayuda de la difracción de rayos X de polvo.

10 En el marco de la presente invención, el difractograma de rayos X de polvo se obtuvo por medio de un difractómetro de polvo Stadi P X-Ray de Stoe & Cie, Detector Sensible a la Posición OED; Radiación CuK $\alpha$ ; 40 kV/40 mA; monocromador: Germanio; 1,5406Å; Método de Transmisión; Paquete de Software Powdat.

En la Tabla 1 siguiente se enumeran los picos característicos y las intensidades normalizadas.

Tabla 1:

| <b>d [Å]</b> | <b>Intensidad [%]</b> |
|--------------|-----------------------|
| 10,05        | 46,30                 |
| 7,52         | 39,87                 |
| 6,79         | 28,41                 |
| 6,50         | 17,50                 |
| 6,28         | 35,03                 |
| 5,96         | 30,59                 |
| 5,78         | 13,78                 |
| 5,66         | 100,00                |
| 5,37         | 26,01                 |
| 5,26         | 45,06                 |
| 5,15         | 19,88                 |
| 5,03         | 85,00                 |
| 4,92         | 15,53                 |
| 4,83         | 8,68                  |
| 4,73         | 23,69                 |
| 4,52         | 34,07                 |
| 4,34         | 35,63                 |
| 4,26         | 9,39                  |
| 4,13         | 16,35                 |
| 4,06         | 8,90                  |
| 3,99         | 51,41                 |
| 3,90         | 11,56                 |
| 3,84         | 21,49                 |
| 3,76         | 35,19                 |
| 3,69         | 41,38                 |
| 3,59         | 27,74                 |
| 3,54         | 29,64                 |
| 3,43         | 30,28                 |
| 3,30         | 42,77                 |
| 3,15         | 14,26                 |
| 3,06         | 21,37                 |
| 3,00         | 6,28                  |
| 2,95         | 16,87                 |
| 2,89         | 22,11                 |
| 2,84         | 30,20                 |
| 2,72         | 9,82                  |
| 2,61         | 9,54                  |
| 2,52         | 9,13                  |
| 2,50         | 9,13                  |
| 2,46         | 8,22                  |
| 2,41         | 6,85                  |
| 2,37         | 8,49                  |
| 2,30         | 7,92                  |

A.2) Determinación de contenido de agua según el método de Karl-Fischer (bromuro de tiotropio):

|    |                            |  |
|----|----------------------------|--|
|    | Titulador:                 | Titrimo 701 KF con 703 Ti Stand (Metrohm), con electrodo de doble platina; titulación biamperométrica      |
| 5  | Sustancia de calibración:  | Tartrato disódico dihidrato (por ejemplo, Riedel de Haen; contenido de agua de 15,66%)                     |
|    | Solución tituladora:       | Reactivo Karl Fischer p.a. (por ejemplo, J.T. Baker; solución estabilizada para titulación electroquímica) |
|    | Disolvente:                | Metanol p.a. (por ejemplo, J.T. Baker)   |
| 10 | <u>Método de medición:</u> |  |
|    | Cantidad de muestra:       | aprox. 300 mg  |
|    | Tiempo de agitación:       | 60 seg.  |

El periodo de agitación antes de iniciar la titulación sirve para garantizar la disolución completa de la muestra.

El dispositivo calcula el contenido de agua de la muestra y lo expresa como porcentaje.

15 A.3) Determinación del tamaño de partícula mediante difracción láser (difracción de Fraunhofer)

Método de medición:

Para determinar el tamaño de partícula, el polvo se introduce a través de una unidad de dispersión en un espectrómetro de difracción láser.

|    |                          |  |
|----|--------------------------|--|
|    | Instrumento de medición: | Espectrómetro de difracción láser (HELOS), Cía. Sympatec |
| 20 | Software:                | WINDOX Versión 4.2/                                      |
|    | Unidad de dispersión:    | RODOS / presión de dispersión: 3,0 bar                   |

Parámetros del instrumento:

|    |                        |   |
|----|------------------------|---|
|    | Detector:              | Detector multielementos (31 anillos semicirculares) |
|    | Método:                | Dispersión por aire                                 |
| 25 | Amplitud de encendido: | 100 mm  |
|    | Intervalo de medición: | RS 0,5/0,9 - 175 µm                                 |
|    | Modo de valoración:    | Modo HRLD   |

Dispensador en seco RODOS:

|    |                          |                                    |
|----|--------------------------|------------------------------------|
|    | Inyector:                | 4 mm                               |
| 30 | Presión:                 | 3 bar                              |
|    | Depresión del inyector:  | máxima (~100 mbar)                 |
|    | Aspiración:              | Nilfisk (avance 5 seg)             |
|    | Dosificador:             | Vibri                              |
|    | Velocidad de aportación: | 40% (incremento manual hasta 100%) |
| 35 | Altura del lecho:        | 2 mm                               |
|    | Número de revoluciones:  | 0                                  |

A.4) Determinación de la superficie específica (Método multipunto de B.E.T.)

Método de medición:

5 La determinación de la superficie específica se lleva a cabo exponiendo la muestra de polvo a una atmósfera de nitrógeno/helio a presiones diferentes. Por el enfriamiento de la muestra, se produce una condensación de las moléculas de nitrógeno sobre la superficie de las partículas. La cantidad de nitrógeno condensado se determina por la variación de la conductividad térmica de la mezcla de nitrógeno/helio, y la superficie de la muestra se determina por el requerimiento superficial de nitrógeno. La superficie específica se calcula a partir de este valor y del peso neto de la muestra.

Aparatos y materiales:

10 Instrumento de medición: BET multipunto; TriStar 3000 de Micromeretics  
 Calefactor: VacPrep; Micromeretics  
 Gas de medición y secado: Nitrógeno (5,0) / Helio (4,6) 70/30, Cía. Messer Griesheim  
 Medio de refrigeración: Nitrógeno líquido

**B. Ejemplos**

15 B.1) Preparación del micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro

Para la micronización según los ejemplos citados a continuación, se utiliza el pulverizador de chorros opuestos AFG100 (Hosokawa-Alpine, Augsburg, Alemania).

En cada caso, se micronizan 500 g de bromuro de tiotropio monohidrato, con un tamaño medio de partícula de 450 µm, en el pulverizador de chorros opuestos AFG100, bajo las condiciones siguientes:

- 20 a) Presión de molienda 4,0 bar, velocidad de rotación de la rueda de clasificación 18.000 rpm, tamaño de tobera 1,9 mm
- b) Presión de molienda 6,0 bar, velocidad de rotación de la rueda de clasificación 18.000 rpm, tamaño de tobera 1,9 mm
- 25 c) Presión de molienda 8,0 bar, velocidad de rotación de la rueda de clasificación 16.000 rpm, tamaño de tobera 1,3 mm

El micronizado obtenido se distingue por un tamaño medio de partícula de 1,6 hasta 1,8 µm, así como por un contenido de agua de <1,0 a 0,5%.

B.2) Preparación de una formulación en polvo que contiene el micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro según la invención

30 Utillaje

Para la preparación de los polvos de inhalación que contienen el micronizado de bromuro de tiotropio según la invención se pueden utilizar, por ejemplo, las máquinas y dispositivos siguientes:

Recipiente mezclador o mezclador de polvo:

35 Mezclador de ruedas Rhön de 200 l; Tipo DFW80N-4; Fabricante: Compañía Engelsmann, D-67059 Ludwigshafen (Alemania).

Granulador de tamizado:

Quadro Comil; Tipo: 197-S; Fabricante: Compañía Joisten & Kettenbaum, D-51429 Bergisch-Gladbach (Alemania).

B.2.1) Mezcla de polvo A:

40 Para la preparación de la mezcla de polvo se utilizan 299,41 g de coadyuvante y 0,59 g de micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro. En los 300 g de polvo de inhalación obtenido de esta forma, la parte de principio activo asciende a 0,2% (referido al tiotropio).

A través de un tamiz manual con un ancho de malla de 0,315 mm se depositan en un recipiente de mezcla adecuado aprox. 40 - 45 g de coadyuvante. A continuación, se incorporan por tamizado, de forma alternativa, micronizado de bromuro de tiotropio en porciones de aprox. 90 - 110 mg, y coadyuvante en porciones de

aproximadamente 40 - 45 g, formando capas. La adición del coadyuvante y del principio activo tiene lugar en 7 o 6 capas.

A continuación, se mezclan los componentes tamizados (mezcladura: 900 revoluciones). La mezcla final se hace pasar otras dos veces por el tamiz manual y, seguidamente, se vuelve a mezclar (mezcladura: 900 revoluciones).

- 5 Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se pueden obtener estos polvos de inhalación que, tras envasar en las correspondientes cápsulas de material sintético, dan lugar, por ejemplo, a las cápsulas de inhalación siguientes:

Ejemplo 2.1.1:

|    |  |                         |
|----|--|-------------------------|
|    | Micronizado de bromuro de tiotropio:                                     | 0,0109 mg               |
|    | Lactosa monohidrato <sup>1)</sup> :                                      | 5,4891 mg               |
| 10 | Cápsulas de polietileno:   | <u>100,0 mg</u>         |
|    | Total:   | 105,5 mg                |
|    | <sup>1)</sup> El coadyuvante se distingue por los parámetros siguientes: |                         |
|    | Tamaño medio de partícula:   | 17,9 µm;                |
|    | Fracción de finos al 10%:  | 2,3 µm;                 |
| 15 | Superficie específica:   | 0,61 m <sup>2</sup> /g. |

Ejemplo 2.1.2:

|    |  |                         |
|----|--|-------------------------|
|    | Micronizado de bromuro de tiotropio:                                     | 0,0109 mg               |
|    | Lactosa monohidrato <sup>1)</sup> :                                      | 5,4891 mg               |
| 20 | Cápsulas de polietileno:   | <u>100,0 mg</u>         |
|    | Total:   | 105,5 mg                |
|    | <sup>1)</sup> El coadyuvante se distingue por los parámetros siguientes: |                         |
|    | Tamaño medio de partícula:   | 18,5 µm;                |
|    | Fracción de finos al 10%:  | 2,2 µm;                 |
|    | Superficie específica:   | 0,83 m <sup>2</sup> /g. |

25 Ejemplo 2.1.3:

|    |  |                         |
|----|--|-------------------------|
|    | Micronizado de bromuro de tiotropio:                                     | 0,0109 mg               |
|    | Lactosa monohidrato <sup>1)</sup> :                                      | 5,4891 mg               |
|    | Cápsulas de polietileno:   | <u>100,0 mg</u>         |
|    | Total:   | 105,5 mg                |
| 30 | <sup>1)</sup> El coadyuvante se distingue por los parámetros siguientes: |                         |
|    | Tamaño medio de partícula:   | 21,6 µm;                |
|    | Fracción de finos al 10%:  | 2,5 µm;                 |
|    | Superficie específica:   | 0,59 m <sup>2</sup> /g. |

Ejemplo 2.1.4:

|    |  |                         |
|----|--|-------------------------|
|    | Micronizado de bromuro de tiotropio:                                     | 0,0109 mg               |
|    | Lactosa monohidrato <sup>1)</sup> :                                      | 5,4891 mg               |
|    | Cápsulas de polietileno:   | <u>100,0 mg</u>         |
|    | Total:   | 105,5 mg                |
| 40 | <sup>1)</sup> El coadyuvante se distingue por los parámetros siguientes: |                         |
|    | Tamaño medio de partícula:   | 16,0 µm;                |
|    | Fracción de finos al 10%:  | 2,0 µm;                 |
|    | Superficie específica:   | 0,79 m <sup>2</sup> /g. |

Ejemplo 2.1.5:

|    |  |                         |
|----|--|-------------------------|
|    | Micronizado de bromuro de tiotropio:                                     | 0,0217 mg               |
|    | Lactosa monohidrato <sup>1)</sup> :                                      | 5,4783 mg               |
| 45 | Cápsulas de polietileno:   | <u>100,0 mg</u>         |
|    | Total:   | 105,5 mg                |
|    | <sup>1)</sup> El coadyuvante se distingue por los parámetros siguientes: |                         |
|    | Tamaño medio de partícula:   | 17,9 µm;                |
| 50 | Fracción de finos al 10%:  | 2,3 µm;                 |
|    | Superficie específica:   | 0,61 m <sup>2</sup> /g. |

Ejemplo 2.1.6:

|  |                                      |           |
|--|--------------------------------------|-----------|
|  | Micronizado de bromuro de tiotropio: | 0,0217 mg |
|  | Lactosa monohidrato <sup>1)</sup> :  | 5,4783 mg |

|   |   |                         |
|---|---|-------------------------|
|   | Cápsulas de polietileno:                                      | 100,0 mg                |
|   | Total:  | 105,5 mg                |
|   | *) El coadyuvante se distingue por los parámetros siguientes: |                         |
| 5 | Tamaño medio de partícula:                                    | 18,5 µm;                |
|   | Fracción de finos al 10%:                                     | 2,2 µm;                 |
|   | Superficie específica:  | 0,83 m <sup>2</sup> /g. |

Ejemplo 2.1.7:

|    |   |                         |
|----|---|-------------------------|
|    | Micronizado de bromuro de tiotropio:                          | 0,0217 mg               |
|    | Lactosa monohidrato <sup>*)</sup> :                           | 5,4783 mg               |
| 10 | Cápsulas de polietileno:                                      | 100,0 mg                |
|    | Total:  | 105,5 mg                |
|    | *) El coadyuvante se distingue por los parámetros siguientes: |                         |
|    | Tamaño medio de partícula:                                    | 21,6 µm;                |
| 15 | Fracción de finos al 10%:                                     | 2,5 µm;                 |
|    | Superficie específica:  | 0,59 m <sup>2</sup> /g. |

Ejemplo 2.1.8:

|    |   |                         |
|----|---|-------------------------|
|    | Micronizado de bromuro de tiotropio:                          | 0,0217 mg               |
|    | Lactosa monohidrato <sup>*)</sup> :                           | 5,4783 mg               |
| 20 | Cápsulas de polietileno:                                      | 100,0 mg                |
|    | Total:  | 105,5 mg                |
|    | *) El coadyuvante se distingue por los parámetros siguientes: |                         |
|    | Tamaño medio de partícula:                                    | 16,0 µm;                |
|    | Fracción de finos al 10%:                                     | 2,0 µm;                 |
|    | Superficie específica:  | 0,79 m <sup>2</sup> /g. |

Ejemplo 2.1.9:

|    |   |                         |
|----|---|-------------------------|
|    | Micronizado de bromuro de tiotropio:                          | 0,0054 mg               |
|    | Lactosa monohidrato <sup>*)</sup> :                           | 5,4944 mg               |
| 30 | Cápsulas de polietileno:                                      | 100,0 mg                |
|    | Total:  | 105,5 mg                |
|    | *) El coadyuvante se distingue por los parámetros siguientes: |                         |
|    | Tamaño medio de partícula:                                    | 17,9 µm;                |
|    | Fracción de finos al 10%:                                     | 2,3 µm;                 |
|    | Superficie específica:  | 0,61 m <sup>2</sup> /g. |

Ejemplo 2.1.10:

|    |   |                         |
|----|---|-------------------------|
| 35 | Micronizado de bromuro de tiotropio:                          | 0,0054 mg               |
|    | Lactosa monohidrato <sup>*)</sup> :                           | 5,4946 mg               |
|    | Cápsulas de polietileno:                                      | 100,0 mg                |
|    | Total:  | 105,5 mg                |
|    | *) El coadyuvante se distingue por los parámetros siguientes: |                         |
| 40 | Tamaño medio de partícula:                                    | 18,5 µm;                |
|    | Fracción de finos al 10%:                                     | 2,2 µm;                 |
|    | Superficie específica:  | 0,83 m <sup>2</sup> /g. |

Ejemplo 2.1.11:

|    |   |                         |
|----|---|-------------------------|
| 45 | Micronizado de bromuro de tiotropio:                          | 0,0054 mg               |
|    | Lactosa monohidrato <sup>*)</sup> :                           | 5,4946 mg               |
|    | Cápsulas de polietileno:                                      | 100,0 mg                |
|    | Total:  | 105,5 mg                |
|    | *) El coadyuvante se distingue por los parámetros siguientes: |                         |
| 50 | Tamaño medio de partícula:                                    | 21,6 µm;                |
|    | Fracción de finos al 10%:                                     | 2,5 µm;                 |
|    | Superficie específica:  | 0,59 m <sup>2</sup> /g. |

Ejemplo 2.1.12:

|   |  |                         |
|---|--|-------------------------|
|   | Micronizado de bromuro de tiotropio:                                     | 0,0054 mg               |
|   | Lactosa monohidrato <sup>1)</sup> :                                      | 5,4946 mg               |
|   | Cápsulas de polietileno:   | 100,0 mg                |
| 5 | Total:   | 105,5 mg                |
|   | <sup>1)</sup> El coadyuvante se distingue por los parámetros siguientes: |                         |
|   | Tamaño medio de partícula:   | 16,0 µm;                |
|   | Fracción de finos al 10%:  | 2,0 µm;                 |
|   | Superficie específica:   | 0,79 m <sup>2</sup> /g. |

10 Ejemplo 2.1.13:

|    |  |                         |
|----|--|-------------------------|
|    | Micronizado de bromuro de tiotropio:                                     | 0,0054 mg               |
|    | Lactosa monohidrato <sup>1)</sup> :                                      | 9,9946 mg               |
|    | Cápsulas de polietileno:   | 100,0 mg                |
| 15 | Total:   | 110,0 mg                |
|    | <sup>1)</sup> El coadyuvante se distingue por los parámetros siguientes: |                         |
|    | Tamaño medio de partícula:   | 17,9 µm;                |
|    | Fracción de finos al 10%:  | 2,3 µm;                 |
|    | Superficie específica:   | 0,61 m <sup>2</sup> /g. |

Ejemplo 2.1.14:

|    |  |                         |
|----|--|-------------------------|
| 20 | Micronizado de bromuro de tiotropio:                                     | 0,0109 mg               |
|    | Lactosa monohidrato <sup>1)</sup> :                                      | 9,9891 mg               |
|    | Cápsulas de polietileno:   | 100,0 mg                |
|    | Total:   | 110,0 mg                |
|    | <sup>1)</sup> El coadyuvante se distingue por los parámetros siguientes: |                         |
| 25 | Tamaño medio de partícula:   | 18,5 µm;                |
|    | Fracción de finos al 10%:  | 2,2 µm;                 |
|    | Superficie específica:   | 0,83 m <sup>2</sup> /g. |

Ejemplo 2.1.15:

|    |  |                         |
|----|--|-------------------------|
| 30 | Micronizado de bromuro de tiotropio:                                     | 0,0217 mg               |
|    | Lactosa monohidrato <sup>1)</sup> :                                      | 9,9783 mg               |
|    | Cápsulas de polietileno:   | 100,0 mg                |
|    | Total:   | 105,5 mg                |
|    | <sup>1)</sup> El coadyuvante se distingue por los parámetros siguientes: |                         |
| 35 | Tamaño medio de partícula:   | 18,5 µm;                |
|    | Fracción de finos al 10%:  | 2,2 µm;                 |
|    | Superficie específica:   | 0,83 m <sup>2</sup> /g. |

B.2.2) Mezcla de polvo B:

40 En los siguientes ejemplos, se utiliza como coadyuvante más grueso lactosa monohidrato (200 M). Esta se puede adquirir, por ejemplo, en la Compañía DMV International, 5460 Veghel/Holanda, bajo el nombre de producto Pharmatose 200M.

En los ejemplos siguientes, se utiliza como coadyuvante más fino lactosa monohidrato (5 µ). Se puede obtener por procedimientos habituales (micronización) a partir de lactosa monohidrato 200M. La lactosa monohidrato 200M se puede adquirir, por ejemplo, en la Compañía DMV International, 5460 Veghel/Holanda, bajo el nombre de producto Pharmatose 200M.

45 B.2.2.1) Preparación de la mezcla de coadyuvantes

Como componente coadyuvante más grueso se utilizan 31,82 kg de lactosa monohidrato para inhalación (200M). Como componente coadyuvante más fino se usan 1,68 kg de lactosa monohidrato (5 µ). En los 33,5 kg de mezcla de coadyuvantes obtenida de este modo, la proporción del componente más fino asciende a 5%.

50 En un granulador de tamizado adecuado, con un tamiz con un ancho de malla de 0,5 mm, se depositan en un recipiente de mezcla apropiado aprox. 0,8 hasta 1,2 kg de lactosa monohidrato para inhalación (200M). A continuación, y de manera alternativa, se tamizan en forma de capas lactosa monohidrato (5 µ) en porciones de aprox. 0,05 hasta 0,07 kg y lactosa monohidrato para inhalación (200M), en porciones de 0,8 hasta 1,2 kg. La lactosa monohidrato para inhalación (200M) y la lactosa monohidrato (5 µ) se agregan en 31 o en 30 capas (tolerancia: ± 6 capas).

A continuación, se mezclan los componentes tamizados (mezcladura: 900 revoluciones).

B.2.2.2) Preparación de la mezcla final:

5 Para preparar la mezcla final, se usan 32,87 kg de la mezcla de coadyuvantes (2.1) y aproximadamente 0,125 kg del micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro según la invención. En los 33,0 kg de polvo de inhalación obtenidos de este modo, la proporción de principio activo asciende a 0,38%.

10 En un granulador de tamizado adecuado, con un tamiz con un ancho de malla de 0,5 mm, se depositan en un recipiente de mezcla apropiado aprox. 1,1 hasta 1,7 kg de la mezcla de coadyuvantes (B.2.1). A continuación, y de manera alternativa, se tamizan en forma de capas el micronizado de bromuro de tiotropio en porciones de aprox. 0,0029 kg, y la mezcla de coadyuvantes (B.2.1) en porciones de 0,6 hasta 0,8 kg. La adición de la mezcla de coadyuvantes y del principio activo se lleva a cabo en 46 o 45 capas (tolerancia: ± 9 capas).

A continuación, se mezclan los componentes tamizados (mezcladura: 900 revoluciones). La mezcla final se hace pasar todavía otras dos veces más por un granulador de tamizado y, seguidamente, se mezcla en cada caso (mezcladura: 900 revoluciones).

15 Con la mezcla obtenida según B.2.2.2 o con mezclas obtenidas de manera análoga, se obtienen cápsulas de inhalación con las siguientes composiciones:

Ejemplo 2.2.3:

|    |                                      |           |
|----|--------------------------------------|-----------|
| 20 | Micronizado de bromuro de tiotropio: | 0,0217 mg |
|    | Lactosa monohidrato (200M):          | 5,2029 mg |
|    | Lactosa monohidrato (5 µm):          | 0,2754 mg |
|    | Cápsula de gelatina dura:            | 49,0 mg   |
|    | <hr/>                                |           |
|    | Total:                               | 54,5 mg   |

Ejemplo 2.2.4:

|    |                                      |           |
|----|--------------------------------------|-----------|
| 25 | Micronizado de bromuro de tiotropio: | 0,0217 mg |
|    | Lactosa monohidrato (200M):          | 4,9279 mg |
|    | Lactosa monohidrato (5 µm):          | 0,5504 mg |
|    | Cápsula de gelatina dura:            | 49,0 mg   |
|    | <hr/>                                |           |
|    | Total:                               | 54,5 mg   |

Ejemplo 2.2.5:

|    |                                      |           |
|----|--------------------------------------|-----------|
| 30 | Micronizado de bromuro de tiotropio: | 0,0217 mg |
|    | Lactosa monohidrato (200M):          | 5,2029 mg |
|    | Lactosa monohidrato (5 µm):          | 0,2754 mg |
|    | Cápsulas de polietileno:             | 100,0 mg  |
|    | <hr/>                                |           |
|    | Total:                               | 105,50 mg |

35 C) Técnicas de medición para determinar el tamaño de partícula de los componentes coadyuvantes, usados en el apartado B)

A continuación, se describe la forma en que puede llevarse a cabo la determinación del tamaño medio de partícula de los diferentes componentes coadyuvantes de la formulación que contiene el micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro según la invención, que se prepara según el apartado B).

C.1) Determinación del tamaño de partícula de la lactosa finamente dividida:

40 Dispositivos de medición y ajustes:

El uso de los instrumentos se realiza de acuerdo con las instrucciones de empleo del fabricante.

|    |                                       |  |
|----|---------------------------------------|--|
|    | Dispositivo de medición:              | Espectrómetro de difracción láser HELOS, (SympaTec)          |
|    | Unidad de dispersión:                 | Dispensor en seco RODOS con embudo de aspiración, (SympaTec) |
|    | Cantidad de muestra:                  | A partir de 100 mg   |
| 45 | Alimentación de producto:             | Ranura de vibración Vibri, Cía. Sympatec                     |
|    | Frecuencia de la ranura de vibración: | 40 hasta 100%, creciente                                     |

Duración de la alimentación

- de producto: 1 hasta 15 seg (en el caso de 100 mg)
- Amplitud de encendido: 100 mm (intervalo de medición: 0,9 a 175  $\mu\text{m}$ )
- Tiempo de medición: aprox. 15 seg (en el caso de 100 mg)
- Tiempo del ciclo: 20 mseg
- 5 Arranque/parada a: 1% en el canal 28
- Gas de dispersión: Aire comprimido
- Presión: 3 bar
- Depresión: máxima
- Modo de valoración: HRLD
- 10 Preparación de la muestra/alimentación de producto:
- En un naipe se pesan al menos 100 mg de la sustancia de ensayo. Con ayuda de otro naipe, se desmenuzan todos los aglomerados de mayor tamaño. Entonces, el polvo se transfiere y se distribuye finamente a la mitad anterior de la ranura de vibración (a partir de aprox. 1 cm del borde anterior). Después del inicio de la medición, se varía la frecuencia de la ranura de vibración desde aprox. 40% hasta 100% (hacia el final de la medición). El tiempo durante el que se alimenta toda la muestra asciende a 10 hasta 15 seg.
- 15 C.2) Determinación del tamaño de partícula de la lactosa 200M:
- Dispositivos de medición y ajustes:
- El uso de los instrumentos se realiza de acuerdo con las instrucciones de empleo del fabricante.
- Dispositivo de medición: Espectrómetro de difracción láser (HELOS), Sympatec
- 20 Unidad de dispersión: Dispensor en seco RODOS con embudo de aspiración, Sympatec
- Cantidad de muestra: 500 mg
- Alimentación de producto: Ranura de vibración Tipo VIBRI, Sympatec
- Frecuencia de la ranura de vibración: 18 hasta 100%, creciente
- 25 Amplitud de encendido (1): 200 mm (intervalo de medición: 1,8 a 350  $\mu\text{m}$ )
- Amplitud de encendido (2): 500 mm (intervalo de medición: 4,5 a 875  $\mu\text{m}$ )
- Tiempo de medición/Tiempo de espera: 10 seg
- Tiempo del ciclo: 10 mseg
- 30 Arranque/parada a: 1% en el canal 19
- Presión: 3 bar
- Depresión: máxima
- Modo de valoración: HRLD
- Preparación de la muestra/alimentación de producto:
- 35 Sobre un naipe se pesan aprox. 500 mg de la sustancia de ensayo. Con ayuda de otro naipe se desmenuzan todos los aglomerados de mayor tamaño. El polvo se transfiere al embudo de la ranura de vibración. Entre la ranura de vibración y el embudo se ajusta una distancia de 1,2 hasta 1,4 mm. Después del inicio de la medición, el ajuste de la amplitud de la ranura de vibración se incrementa desde 0 hasta 40% hasta obtener un flujo continuo de producto. A continuación, se reduce hasta una amplitud de aprox. 18%. Hacia el final de la medición, la amplitud se incrementa a 100%.
- 40

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro, que tiene un contenido de agua de  $\leq 1,5\%$ , que se puede obtener mediante un procedimiento que se caracteriza por que se tritura bromuro de tiotropio monohidrato cristalino en un pulverizador de chorros opuestos, con una función de clasificación separada, en el que las partículas de bromuro de tiotropio monohidrato se Trituran en un lecho fluidizado de polvo, y el micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro tiene un tamaño de partícula característico  $X_{50}$  (valor mediano del tamaño de partícula) de entre  $1,0 \mu\text{m}$  y  $3,5 \mu\text{m}$ , y una  $Q_{(5,8)}$  (cantidad de partículas que, en relación con la distribución de volumen de las partículas, se encuentran por debajo de  $5,8 \mu\text{m}$ ) mayor que  $60\%$ , en donde la aceleración de las partículas se realiza en el chorro libre y, por el contrario, la trituración de las partículas se lleva a cabo tanto en chorro aislado como en chorros opuestos del pulverizador de chorro de gas.
- 10 2. Micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro, que se puede obtener mediante un procedimiento según la reivindicación 1, en donde el procedimiento se caracteriza por que se utiliza bromuro de tiotropio monohidrato cristalino que se distingue por una endoterma máxima que aparece en el análisis térmico por DSC a  $230 \pm 5^\circ\text{C}$  (con una velocidad de calentamiento de  $10 \text{ K/min}$ ).
- 15 3. Micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro, que se puede obtener mediante un procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en donde el procedimiento se caracteriza por que el micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro tiene un contenido de agua de  $\leq 1,2\%$ .
- 20 4. Micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro, que se puede obtener mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que como gas de molienda se utilizan aire, aire deshumedecido, aire fraccionado, gases nobles o nitrógeno.
5. Micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro, que se puede obtener mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el procedimiento se caracteriza por que la presión de molienda se ajusta durante el proceso a un valor de  $2 - 10 \text{ bar}$ .
- 25 6. Micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro, que se puede obtener mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el procedimiento se caracteriza por que el diámetro de tobera de las toberas de molienda opuestas asciende a  $1,3 - 2,5 \text{ mm}$ .
7. Micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro, que se puede obtener mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el procedimiento se caracteriza por que el proceso de molienda se lleva a cabo con una velocidad de rotación de la rueda de clasificación de  $5.000$  a  $22.000$  revoluciones por minuto.
- 30 8. Medicamento que contiene micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro según una de las reivindicaciones 1 a 7.
9. Medicamento según la reivindicación 8, caracterizado por que se trata de un polvo de inhalación.
10. Polvo de inhalación según la reivindicación 9, caracterizado por que contiene al menos  $0,029\%$  de micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro según la reivindicación 7, en mezcla con un coadyuvante fisiológicamente aceptable.
- 35 11. Uso de un micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro según una de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de una composición farmacéutica, preferiblemente de una composición farmacéutica inhalable.
- 40 12. Uso de un micronizado de bromuro de tiotropio prácticamente anhidro según una de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, preferiblemente del asma o EPOC.

