

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 935 112**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.01.2017 PCT/EP2017/051405**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.07.2017 WO17125611**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2017 E 17703932 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2022 EP 3405173**

54 Título: **Preparación de partículas micronizadas de un compuesto antimuscarínico mediante cavitación hidrodinámica**

30 Prioridad:

22.01.2016 EP 16152461

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

01.03.2023

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43122 Parma, IT**

72 Inventor/es:

**DAVANZO, STEPHEN P;
NALL, BARRY E;
ROUSE, TIMOTHY J y
MIOZZI, MICHELE**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 935 112 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

Preparación de partículas micronizadas de un compuesto antimuscarínico mediante cavitación hidrodinámica

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de partículas cristalinas de un fármaco antimuscarínico por cavitación hidrodinámica. El tamaño de estas partículas cristalinas se puede controlar mediante los parámetros del proceso y el intervalo entre 0,5 y 15 micras.

10 Dichas partículas son adecuadas para su uso en la preparación de formulaciones farmacéuticas para la prevención y/o tratamiento de enfermedades respiratorias.

15 Antecedentes de la invención

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

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

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

30 Sin embargo, de manera similar a otros agentes antimuscarínicos, las sales de glicopirronio presentan importantes problemas de estabilidad, especialmente inmediatamente después de los procesos convencionales de micronización por molienda.

35 De hecho, el bromuro de glicopirronio, una vez micronizado, tiene una fuerte tendencia a agregarse y/o aglomerarse, lo que dificulta gravemente el procesamiento aguas abajo del fármaco, particularmente la preparación de formulaciones de polvo seco para la administración por inhalación capaz de suministrar una buena fracción respirable.

40 Se han propuesto varios procesos para cambiar ciertas propiedades fisicoquímicas del fármaco. Sin embargo, muchos de estos procesos implican el uso de solventes que tienden a provocar procesos de solvatación locales que, a su vez, conducen al crecimiento de partículas y/o a la agregación y aglomeración irreversibles durante el secado o el almacenamiento.

45 Además, es bien sabido que los actuales procedimientos de procesamiento físico de alta energía de última generación, tales como la molienda por chorro de aire, la molienda de polvo seco con bolas o la homogeneización a alta presión, dan lugar a una pérdida parcial de la cristalinidad del fármaco. Estos materiales micronizados a menudo se someten a un acondicionamiento posterior a la micronización a alta temperatura durante períodos prolongados para eliminar cualquier desorden estructural y/o contenido amorfo inducido por el proceso. El documento US2014/322142 A1 describe un proceso para preparar partículas micronizadas de una sal de glicopirronio farmacéuticamente aceptable, dicho proceso comprende: alimentar un antisolvente, que es un hidrocarburo inmiscible en agua o un derivado del mismo que es líquido a temperatura y presión ambiente a una cámara de micronización de un aparato de molienda en húmedo, que opcionalmente contiene un medio de trituración; suspender partículas de la sal de glicopirronio en dicho antisolvente, para obtener partículas suspendidas; micronizar dichas partículas suspendidas para obtener partículas micronizadas; y opcionalmente, secar dichas partículas micronizadas. Las partículas del fármaco que resultan del proceso de la invención son estables de manera que son resistentes a la agregación y/o a la aglomeración.

60 En vista de estas consideraciones, sería muy ventajoso proporcionar un proceso para preparar partículas cristalinas de una sal de glicopirronio, físicamente estable, con un tamaño de partícula estrecho adecuado para el suministro por inhalación.

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

65 Resumen de la invención

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

- 5 (a) en una primera cámara de un aparato de cavitación hidrodinámica de flujo controlado, mezclar una corriente F_1 de una solución que comprende una sal de glicopirronio farmacéuticamente aceptable y uno o más tensioactivos disueltos en un solvente seleccionado del grupo que consiste en 1-butanol, 2-propanol y sus mezclas con etanol, con una o más corrientes F_2 de un antisolvente seleccionado del grupo que consiste en éter dietílico, n-heptano y éter metil *terc*-butílico (MTBE) y sus mezclas;
- 10 (b) tratar las corrientes F_1 y F_2 mezcladas a través de un flujo de constricción local para crear una cavitación hidrodinámica de flujo controlado para de esta manera provocar la nucleación y la producción directa de nanocristales de la sal de glicopirronio;
- (c) transferir los vapores mezclados a una segunda cámara de dicho aparato de cavitación de flujo controlado y tratar adicionalmente dichas corrientes mezcladas durante un tiempo igual o inferior a 10 milisegundos;
- 15 (d) recolectar las corrientes resultantes en un receptor que contiene una mezcla de n-heptano y MTBE en una relación que varía de 10:90 v/v a 40:60 v/v, lo que permite el ensamblaje de las nanopartículas;
- (e) secar las partículas para endurecer las partículas ensambladas;
- (f) eliminar los tensioactivos; y
- (g) secar adicionalmente las partículas micronizadas obtenidas.

20 Preferentemente, el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en lecitina, tensioactivos no iónicos como Tweens[®] y Spans[®], tensioactivos a base de azúcar tales como estearato de sacarosa y hexadecanoato de sacarosa y sus mezclas en cualquier relación.

25 En un segundo aspecto, la invención se refiere a un proceso para preparar una formulación para inhalación que comprende la etapa de mezclar las partículas micronizadas anteriores con uno o más propulsores o portadores.

Definiciones

30 El término "aparato de cavitación hidrodinámica de flujo controlado" se refiere a cualquier aparato adecuado para producir micropartículas de un material orgánico. Dichos dispositivos se conocen en la técnica. La cavitación es la formación de burbujas y cavidades dentro de una corriente de líquido como resultado de una caída de presión localizada en el flujo de líquido. El artículo titulado "Hydrodynamic cavitation as a tool to control macro-, micro- and nano-properties of inorganic materials" de J. Find y otros (Journal of Materials Research vol. 16, no. 12, Diciembre de 2001) se refiere a la cavitación hidrodinámica para producir materiales en estado sólido.

35 El término 'micronización' se refiere al proceso de reducción del diámetro promedio de las partículas de un material sólido. Por lo general, el término micronización se usa cuando las partículas que se producen tienen solo algunos micrómetros de diámetro. Las técnicas tradicionales de micronización se basan en el uso de la fricción para reducir el tamaño de las partículas. Dichos métodos incluyen molienda y trituración. La reducción del tamaño de las partículas también puede tener lugar como resultado de colisiones e impactos.

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

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

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

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

El tamaño de las partículas del fármaco y su aglomeración pueden determinarse de acuerdo con métodos conocidos.

60 Un aparato particular que puede usarse es el analizador de tamaño de dispersión seca Sympatec.

La expresión "químicamente estable" se refiere a un fármaco que, tras el almacenamiento, cumple con los requisitos de la directriz CPMP/QWP/122/02 de EMEA que se refiere a "Pruebas de estabilidad de sustancias activas existentes y productos terminados relacionados".

65 El término "antisolvente" significa un líquido que tiene poca o ninguna capacidad de solvatación del fármaco. La solubilidad del fármaco en el antisolvente debe ser menos de aproximadamente 1 mg/ml determinada de acuerdo

con métodos conocidos. Preferentemente, la solubilidad del fármaco debe ser menos de aproximadamente 100 µg/ml. Con mayor preferencia, la solubilidad del fármaco debería ser menos de aproximadamente 10 µg/ml.

5 El término "inmiscible en agua" significa que menos de 100 ppm, y preferentemente menos de 10 ppm, de agua pueden disolverse en el antisolvente. La cantidad de agua residual puede determinarse de acuerdo con métodos conocidos, tales como Karl-Fischer.

10 El término "acondicionamiento" significa la exposición del polvo a una combinación de condiciones controladas de temperatura y humedad relativa.

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

15 Dicho tamaño de partícula se puede cuantificar por medición del diámetro volumétrico por difracción láser usando instrumentos conocidos adecuados tales como, por ejemplo, el aparato Malvern o Sympatec.

El diámetro volumétrico (VD) se relaciona con el diámetro de masa (MD) por la densidad de las partículas (suponiendo una densidad independiente del tamaño para las partículas).

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

25 Tras la aerosolización, el tamaño de partícula se expresa como diámetro aerodinámico de masa (MAD), mientras que la distribución del tamaño de partícula como diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD). El MAD indica la capacidad de las partículas de transportarse suspendidas en una corriente de aire. El MMAD corresponde al diámetro aerodinámico de masa del 50 por ciento en peso de las partículas.

30 El término "buena fluidez" se refiere a una formulación que se manipula fácilmente durante el proceso de fabricación y es capaz de garantizar un suministro exacto y reproducible de la dosis terapéuticamente efectiva.

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

35 La expresión "buena homogeneidad" se refiere a una formulación en donde, al mezclarla, la uniformidad de distribución de un ingrediente activo, expresada como coeficiente de variación (CV) también conocido como desviación estándar relativa (RSD), es igual o inferior al 5,0 %.

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

45 La fracción respirable, también denominada fracción de partículas finas (FPF), se evalúa *in vitro* mediante el uso de un aparato adecuado tal como el impactador de cascada Andersen (ACI), impactador en líquido de varias etapas (MLSI) o impactador de próxima generación (NGI), preferentemente por ACI, de acuerdo con los procedimientos informados en las farmacopeas comunes, en particular en la Farmacopea Europea (Eur. Ph.) 7.3, 7ma Edición. Se calcula mediante la relación porcentual entre la masa de partículas finas (antes dosis de partículas finas) y la dosis suministrada.

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

Figuras

55 Figuras 1a y 1b - Vistas frontal (izquierda) y en perspectiva (derecha) del aparato de cavitación hidrodinámica, respectivamente.

Figura 2 - Vista en sección transversal tomada de la sección longitudinal del aparato de cavitación hidrodinámica.

Figura 3 - Diferentes aumentos de las imágenes SEM de las partículas de bromuro de *rac*-glicopirronio

Descripción detallada de la invención

60 La invención está dirigida a un proceso para la preparación de partículas cristalizadas micronizadas de una sal de glicopirronio farmacéuticamente aceptable por medio de cavitación hidrodinámica de flujo controlado para efectuar la nucleación en la etapa de cristalización.

65

Se ha descubierto que, al operar de acuerdo con las condiciones descritas en lo sucesivo, podría obtenerse un polvo cristalino físicamente estable de una sal de glicopirronio farmacéuticamente aceptable, con partículas que tienen un tamaño estrecho adecuado para la inhalación.

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

10 Dichas partículas de fármaco también muestran mejores propiedades de flujo en comparación con el material micronizado molido por chorro tradicional.

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

Preferentemente, se usa una sal inorgánica seleccionada del grupo que consiste en fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro, preferentemente cloruro o bromuro, aún con mayor preferencia bromuro.

20 El bromuro de glicopirronio puede usarse en la forma de cualquiera de los enantiómeros o diaestereómeros puros, o cualquiera de sus combinaciones.

Preferentemente se usa la mezcla racémica de bromuro de (3S,2'R), (3R,2'S)-3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, también conocida como bromuro de rac-glicopirronio.

La Figura 1 ilustra un aparato de cavitación hidrodinámica adecuado para realizar el proceso de la invención. La Figura 2 ilustra su vista en sección transversal.

30 El aparato de la Figura 1 comprende una primera cámara 1 y cuatro entradas para introducir corrientes de fluido F₁ en dicha cámara y una primera salida 7' para transferir el fluido a una segunda cámara 6.

La segunda cámara 6 comprende dos zonas de mezcla internas 8, 9 (Figura 2) y una segunda salida 7 para la salida del fluido.

35 Más detalles del aparato se describen en la solicitud de patente de Estados Unidos con núm. de serie 14/216,188 en trámite junto con la presente.

Aunque se prefiere que la sección transversal de la primera cámara 1 sea rectangular, mientras que la de la segunda cámara 6 sea cilíndrica, ambas cámaras pueden tener cualquier forma geométrica tal como cuadrada o hexagonal sin apartarse del alcance de la invención.

Los generadores de cavitación, tales como los orificios, se proporcionan a lo largo o cerca de la línea central dentro de la primera cámara 1.

45 Los orificios están posicionados de manera que todos los flujos converjan en un solo punto. En lugar de un disco con orificios, se puede usar una cruceta, una hélice posterior o cualquier otro accesorio que produzca una pérdida de presión menor.

50 Los orificios se configuran para generar un campo de cavitación hidrodinámica aguas abajo del deflector a través de una constricción local del flujo de fluido. En esta modalidad, los orificios son agujeros perforados en un disco circular.

Aunque la constricción local es un orificio anular, un experto entenderá que si la sección transversal del canal de flujo pasante tiene cualquier otra forma geométrica que no sea circular, entonces la constricción local definida entre la pared que forma el canal de flujo pasante y el deflector puede no tener forma anular.

55 Igualmente, si el orificio no tiene una sección transversal circular, entonces la constricción local puede no tener forma anular. Preferentemente, la forma geométrica de la sección transversal de la primera cámara coincide con la forma geométrica de la sección transversal del deflector (por ejemplo, circular-circular, cuadrado-cuadrado, etc.).

60 Para promover aún más la creación y el control de campos de cavitación aguas abajo del orificio, el orificio está construido de modo que sea removible y reemplazable por cualquier orificio que tenga una variedad de formas y configuraciones para generar campos de cavitación hidrodinámica de flujo controlado variados. La forma y configuración del orificio pueden afectar significativamente el carácter del flujo de cavitación y, en consecuencia, la calidad de la cristalización.

65

Aunque hay una variedad infinita de formas y configuraciones que pueden utilizarse dentro del alcance de esta invención, varias formas y configuraciones de deflectores aceptables se describen en el documento U.S.7,314,516.

Se entiende que el orificio se puede montar de manera removible en el vástago de cualquier manera aceptable.

Al operar el aparato ilustrado en la Figura 1, una primera corriente de fluido F_1 que consiste en una solución que comprende una sal de glicopirronio farmacéuticamente aceptable y uno o más tensioactivos disueltos en un solvente adecuado entra en la primera cámara 1 a través de la entrada 2 y se mueve a través de los orificios del disco en la dirección del punto de convergencia. Una segunda corriente de fluido F_2 que consiste en un antisolvente adecuado entra en la primera cámara 1 a través de una o más entradas 3, 4 y 5, y se mezcla con la primera corriente de fluido F_1 en el punto de convergencia (zona de cristalización, 10).

Las indicaciones anteriores sobre las entradas que se usarán son solo ilustrativas, ya que son intercambiables.

Ventajosamente, el flujo total de antisolvente se divide entre las tres entradas 3, 4 y 5 en cualquier relación.

Preferentemente, el flujo total de antisolvente se divide en una relación de 40 %:30 %:30 entre las tres entradas 3, 4 y 5.

Las presiones, temperaturas y regímenes de flujo se variarán a lo largo de las cuatro entradas de acuerdo con el conocimiento del experto.

Ventajosamente, la temperatura de todas las entradas se mantiene a temperatura ambiente. Más ventajosamente la presión de la entrada 1 se mantiene a 400 - 600 psi, preferentemente 500 psi, mientras que el de las tres entradas 3, 4 y 5 se mantiene a 2500-5000 psi.

En una modalidad preferida, el régimen de flujo de la solución de glicopirronio se mantiene en un 10-15 %, con mayor preferencia en un 12 %, del régimen de flujo total del antisolvente.

La primera y segunda corrientes de fluido mezcladas, es decir, F_1 y F_2 , luego pasa a través de la constricción local del flujo, donde la velocidad de la primera y segunda corrientes de fluido, es decir, F_1 y F_2 , aumenta hasta una velocidad mínima (es decir, una velocidad a la que comienzan a aparecer burbujas de cavitación) dictada por las propiedades físicas de la primera y segunda corrientes de fluido, es decir, F_1 y F_2 . A medida que la primera y segunda corrientes de fluido, es decir, F_1 y F_2 pasan a través de la constricción local del flujo, se forma un campo de cavitación hidrodinámica (que genera burbujas de cavitación) aguas abajo del deflector.

El líquido que contiene diminutos cristales sale de la primera cámara 1 a través de la salida 7' y entra en la segunda cámara 6 con dos zonas de mezcla adicionales 8, 9 para permitir un tiempo de permanencia más prolongado y permitir la mezcla adicional del solvente y el antisolvente.

Ventajosamente, el fluido que contiene pequeños cristales permanece en dicha segunda cámara de mezcla durante un tiempo comprendido entre 1 y 5 milisegundos, preferentemente 2-3 milisegundos.

El experto en la técnica ajustará la permanencia de los vapores en la primera cámara así como también en las zonas de mezcla de la segunda cámara de acuerdo con su conocimiento y en dependencia del tamaño de partícula deseado.

Los dos fluidos usados en este proceso tienen diferente composición de solventes, un fluido es una solución del compuesto a procesar en un solvente o combinación de solventes adecuados ("solución de alimentación"), y el otro fluido es un solvente o combinación de solventes adecuados capaces de iniciar la precipitación de ese compuesto desde la solución ("antisolvente"), elegidos por su propiedad de solvatación relativamente baja con respecto a ese compuesto.

Ventajosamente, el solvente se selecciona del grupo que consiste en 1-butanol, 2-propanol y sus mezclas con etanol en cualquier relación. Preferentemente, el solvente es 2-propanol.

El solvente usado en el proceso de la invención comprende además tensioactivos adecuados que alivian la aglomeración que podría ocurrir durante el proceso de cristalización por cavitación hidrodinámica y permiten el autoensamblaje de partículas del tensioactivo con el tamaño de partícula objetivo.

Ventajosamente, el tensioactivo está presente en una relación de peso que varía de 70:30 a 30:70 con respecto a la cantidad de sal de glicopirronio, preferentemente de 65:35 a 55:45 p/p, con mayor preferencia de 62: 38 p/p.

El tensioactivo se puede seleccionar del grupo de lecitinas de cualquier fuente tal como soja, tensioactivos no iónicos tales como tweens y spans, tensioactivos a base de azúcar tales como estearato de sacarosa y hexadecanoato de sacarosa, y sus mezclas en cualquier relación.

Podría usarse preferentemente una mezcla de lecitina y span 60, preferentemente en una relación 50:50 p/p.

En otra modalidad preferida, solo puede usarse lecitina.

- 5 En una modalidad preferida adicional podría usarse una mezcla de lecitina de soja, monoestearato de sorbitán (span) 60 y estearato de sacarosa, con mayor preferencia en una relación de 47:47:6 p/p/p.

Ventajosamente, el antisolvente se selecciona del grupo que consiste en éter dietílico, n-heptano y éter metil *terc*-butílico (MTBE) y sus mezclas, en cualquier relación.

- 10 Ventajosamente, el antisolvente es una mezcla de n-heptano y MTBE en cualquier relación en una relación que varía de 20:80 v/v a 30:70 v/v, aún con mayor preferencia en una relación de 25:75 v/v.

En una modalidad particular, podría usarse MTBE solo.

- 15 Por lo general, la corriente mezclada que sale de la segunda cámara 6 de la salida 7, contiene partículas de la sal de glicopirronio que tienen un tamaño de partícula igual o inferior a 100 nm, preferentemente de 50-70 nm.

- 20 Dicha corriente de fluido se recolecta en un receptor adecuado tal como un tanque de acero inoxidable agitado con control de temperatura, que contiene una mezcla de n-heptano y MTBE en una relación que varía de 10:90 v/v a 40:60 v/v, preferentemente de 20:80 v/v a 30:70 v/v, con mayor preferencia en una relación de 25:75 v/v.

Las partículas se mezclan dentro del receptor durante un tiempo breve, por lo general menos de 30 minutos, preferentemente menos de 15 minutos.

- 25 Generalmente, el experto ajustará el tiempo de mezcla para lograr el tamaño de partícula deseado en micras.

El producto se aísla y cosecha mediante el uso de técnicas de recuperación convencionales.

- 30 Por ejemplo, los tensioactivos preferidos anteriores son solubles en n-heptano.

Por lo tanto, en una modalidad preferida de la invención, el fluido que contiene las partículas de la sal de glicopirronio se filtra primero; luego las partículas recolectadas se secan y se resuspenden en n-heptano, se mezclan, por ejemplo durante una hora, se filtran de nuevo, se lavan una segunda vez con n-heptano y finalmente se secan, por ejemplo a 50 °C al vacío.

- 35 Ventajosamente, la cantidad total de tensioactivos en el producto final es inferior al 5 % p/p, más ventajosamente inferior al 1 %, preferentemente igual o inferior al 0,1 %, aún con mayor preferencia inferior o igual al 0,01 % p/p.

- 40 Ventajosamente, las partículas recolectadas de la sal de glicopirronio serán nominalmente cristalinas de manera que los átomos o moléculas estén dispuestos de manera regular y periódica. Sin embargo, el fármaco cristalino puede contener algunas regiones amorfas. Preferentemente, el fármaco debe tener una cristalinidad igual o superior al 90 % o, con mayor preferencia, superior al 95 %, con mayor preferencia superior al 98 % determinada de acuerdo con métodos conocidos.

- 45 Todas las partículas obtenidas de la sal de glicopirronio tendrán un diámetro volumétrico comprendido entre 0,5 micras y 15 micras.

- 50 Ventajosamente, al menos el 90 % de las partículas $d(v_{0,9})$ obtenidas deben tener un diámetro inferior a 10 micras, preferentemente inferior a 8 micras, con mayor preferencia inferior a 7 micras. Ventajosamente, el $d(v_{0,5})$ está comprendido entre 1 y 5 micras, más ventajosamente entre 1,5 y 4 micras, preferentemente entre 2 y 3 micras. Con mayor preferencia, no más del 10 % de todas las partículas de glicopirronio tienen un diámetro inferior a 0,6 micras, incluso preferentemente igual o inferior a 0,8 micras.

- 55 En este contexto, el tamaño de partícula se determina como diámetro volumétrico de acuerdo con métodos conocidos tales como la difracción láser basada en el uso de aparatos adecuados como el aparato Mastersizer (Malvern Instruments Ltd, Worcestershire, Reino Unido) o analizador de tamaño de dispersión seca (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Alemania).

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

- 65 Ventajosamente, las partículas de fármaco cristalinas micronizadas obtenidas con el proceso de la invención podrían ser física y químicamente estables durante al menos un mes en condiciones ambientales (22 ± 2 °C y 60 % de

humedad relativa). Preferentemente, dichas partículas micronizadas podrían ser estables durante al menos 3 meses en las mismas condiciones ambientales.

5 La estabilidad física se medirá mediante el uso un analizador de tamaño de dispersión seca Sympatec, mientras que la estabilidad química se determinará de acuerdo con un método conocido tal como HPLC.

10 Alternativamente, la estabilidad física puede medirse mediante el uso del área superficial específica de las partículas de fármaco analizadas por análisis de adsorción, medición de superficie BET, de acuerdo con un método conocido en la técnica.

15 Opcionalmente, para reducir aún más la tendencia de la sal de glicopirronio a agregarse y/o aglomerarse durante el almacenamiento, las partículas obtenidas con el proceso de la presente invención pueden someterse a una etapa de acondicionamiento de acuerdo con las condiciones informadas en el documento EP 2234595, pero por un tiempo mucho más corto (menos de una hora).

20 Alternativamente, dichas partículas pueden someterse a acondicionamiento cargándolas en un tambor giratorio con un gas de acondicionamiento húmedo. Luego las partículas quedarán suspendidas en esta cámara de acondicionamiento en movimiento durante un tiempo breve, por ejemplo 1-30 minutos. El tubo giratorio permite que las partículas permanezcan lo suficientemente separadas para que no se aglomeren durante la etapa de acondicionamiento. Este enfoque de acondicionamiento es significativamente más rápido que el acondicionamiento ambiental típico, que puede llevar varios días o semanas.

25 Las partículas de sales de glicopirronio obtenidas de acuerdo con el proceso de la presente invención se pueden mezclar con propulsores o partículas portadoras, para proporcionar así formulaciones que tienen una buena homogeneidad.

30 Por lo tanto, también se describen en la presente descripción, pero no se reivindican, formulaciones adecuadas para la administración por inhalación que comprenden las partículas de glicopirronio que se pueden obtener con el proceso de la invención en combinación con uno o más fármacos útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias, por ejemplo, beta₂-agonistas de acción corta y de acción prolongada tales como terbutalina, salmeterol, formoterol, milveterol, indacaterol, olodaterol y fenoterol, corticosteroides tales como rofleponida, flunisolida, budesonida, ciclesonida, mometasona y su éster, es decir, furoato, fluticasona y su éster, es decir, propionato y furoato.

35 En particular, se describen en la presente descripción, pero no se reivindican, formulaciones presurizadas inhalables en forma de suspensión de las partículas micronizadas mencionadas anteriormente en un propulsor licuado a presión, preferentemente un propulsor de hidrofluoroalcano (HFA) seleccionado del grupo de 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-propano (HFA227) y cualquiera de sus mezclas.

40 Se describen en la presente descripción, pero no se reivindican, formulaciones de polvo seco inhalables que comprenden las partículas micronizadas mencionadas anteriormente mezcladas con partículas de un portador sólido farmacológicamente inerte fisiológicamente aceptable, tal como lactosa, preferentemente monohidrato de alfa-lactosa y opcionalmente con aditivos adicionales tales como estearato de magnesio.

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

50 Las partículas micronizadas que se pueden obtener con el proceso de la invención puede usarse con fines profilácticos o para el alivio sintomático de una amplia variedad de afecciones que incluyen: trastornos respiratorios tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma de todos los tipos. Otros trastornos respiratorios para los que el producto de la invención puede ser beneficioso son los que se caracterizan por la obstrucción de las vías respiratorias periféricas como resultado de la inflamación y presencia de moco, tales como bronquiolitis obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema, daño pulmonar agudo (ALI), fibrosis quística, rinitis, y síndrome de insuficiencia respiratoria o de adultos (ARDS).

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

60 La invención se ilustra adicionalmente en detalles en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

65 Ejemplo 1. Preparación de un polvo micronizado de bromuro de rac-glicopirronio

El proceso se llevó a cabo mediante el uso del aparato de la Figura 1.

Se disolvieron 6 gramos de bromuro de rac-glicopirronio y 9,75 gramos de una mezcla de lecitina de soja: span 60:estearato de sacarosa 47:47:6 p/p/p en 400 ml de 2-propanol (solución A). La solución A obtenida entró en la primera cámara 1 a través de la entrada 2 y se mantuvo a una temperatura de 50 °C y una presión de 500 psi.

5 El antisolvente n-heptano entró en la misma cámara 1 desde las entradas 3,4, y 5 y el flujo total, mantenido a una temperatura de 25 °C a una presión de 5000 psi, se dividió aproximadamente 40 %:30 %:30 % entre las tres entradas.

10 El régimen de flujo de la solución A se mantuvo a aproximadamente el 12 % del flujo total del antisolvente.

Luego la solución de glicopirronio y el antisolvente se hicieron pasar a través de los orificios que provocan la cavitación hidrodinámica para efectuar la nucleación. La presión se mantuvo a 5000 psi.

15 Las 4 corrientes se mezclaron en el punto de convergencia en donde la cavitación hidrodinámica de flujo controlado provocó la nucleación. Luego, las corrientes mezcladas salieron de la cámara 1 a través de la salida 7' y entraron en la segunda cámara 6, mantenida a una presión de 5000 psi, pasando por dos zonas de mezcla más durante un período de 2 milisegundos. La corriente salió de la segunda cámara 6 a través de la salida 7 y se recolectaron en un receptor que contiene heptano/MTBE en una relación de 25 %/75 % v/v. El receptor se mantuvo a una relación constante de heptano MTBE mediante una bomba dosificadora. Se permitió que la mezcla se mezclara suavemente en el receptor durante aproximadamente 5 minutos.

25 Las partículas obtenidas se filtraron mediante el uso de un filtro de presión Millipore. Luego se secaron al vacío, se resuspendieron en n-heptano a 60 °C, se mezclaron durante una hora y se filtraron de nuevo. El procedimiento de lavado se repitió tres veces.

La cantidad de tensioactivos residuales resultó ser inferior al 4 % p/p.

Luego el material resultante se analizó como se indica en el Ejemplo 2.

30 Ejemplo 2. Análisis de material en polvo de bromuro de rac-glicopirronio del Ejemplo 1

Las micropartículas obtenidas en el Ejemplo 1 se caracterizaron en términos de morfología, contenido de fármaco, cristalinidad, densidad, higroscopicidad y tamaño de partícula.

35 La morfología de las micropartículas se determinó mediante microscopio electrónico de barrido (SEM) mediante el uso de un instrumento JSM-6480LV (JEOL Ltd, Tokio, Japón). El examen mostró una morfología inusual en una disposición de pétalos de flores (ver la Figura 3).

40 El contenido del fármaco se determinó por ensayo UPLC-PDA. No se detectaron picos de degradación/impurezas por encima del límite de detección del método analítico en el momento de la liberación y/o después de 3 meses.

45 La cristalinidad se determinó mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) mediante el uso de un aparato Q2000 (TA Instruments, New Castle, DE). La temperatura se elevó 10 °C min⁻¹ hasta 250 °C. La muestra mostró una fusión clara y nítida a 191,5 °C seguida por el inicio de la degradación. Debido a la naturaleza altamente cristalina de la muestra, no se observó transición vítrea. Esto se confirmó por difracción de rayos X (XRD) de polvo.

50 Las propiedades de sorción del agua se determinaron mediante sorción dinámica de vapor (DVS) mediante el uso de un aparato Q5000SA (TA Instruments, New Castle, DE, Estados Unidos). Los ciclos de sorción se midieron mediante aumento directo de 10 % de h.r. (humedad relativa) a 90 % de h.r con un tiempo de equilibrio inicial de 60 minutos al 0 % de h.r.

El comportamiento fue el típico de un material cristalino con una baja absorción de humedad inferior al 2,5 %.

55 La densidad del polvo se midió mediante picnometría de helio mediante el uso de un instrumento AccPyc II 1340 (Micromeritics, Milán, Italia). El valor medio calculado a partir de mediciones por triplicado fue de 1,3917 g/cm³.

El tamaño de partícula se determinó mediante difracción de luz láser mediante el uso del analizador de tamaño de dispersión seca Sympatec (Clausthal-Zellerfeld, Alemania).

60 El polvo se dispersó en dos condiciones de medición a una presión de aire de 1 y 4 bar.

Los valores promedio de d[v,10], d[v,50], d[v,90] se calcularon a partir de mediciones por triplicado. El rango se calculó mediante el uso de la siguiente ecuación:

$$65 \quad \text{Rango} = [d(v,0,9) - d(v,0,1)]/d(v,0,5)$$

Los valores obtenidos para el tamaño de partícula, que se informan en la Tabla 1, no se vieron afectados significativamente por la presión de dispersión, lo que indica un polvo de flujo libre sin agregados duros.

Tabla 1

Presión de dispersión (bar)	d[v,10]	d[v,50]	d[v,90]	Rango
1,0	0,81	4,17	7,05	1,50
4,0	0,43	2,29	5,45	2,19

5
10 No se observó un crecimiento significativo del tamaño de las partículas tras el almacenamiento durante al menos tres meses en condiciones ambientales (22 ± 2 °C y 60 % de humedad relativa).

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

15 Monohidrato de alfa-lactosa SpheroLac 100 (Meggler) y estearato de magnesio en una relación de 98:2 % en peso se molieron juntos en un aparato de molino de chorro (en lo sucesivo, la premezcla). Luego esta premezcla se mezcló con monohidrato de alfa-lactosa CapsuLac (212-355 micras) en un mezclador Turbula durante 4 horas a 32 rpm (en lo sucesivo, el Portador). Se añadió bromuro de rac-glicopirronio micronizado obtenido en el Ejemplo 1 al Portador y se mezcló en un mezclador Turbula durante 120 minutos a 32 rpm para obtener una relación de 12,5 µg de activo por 10 mg de portador (mezcla A).

Se evalúa la formulación para determinar la uniformidad satisfactoria del contenido de polvo a granel (RSD de 1,1 %).

25 Se cargó una cantidad de polvos para inhalación en el inhalador de polvo seco multidosis NEXThaler® (Chiesi Farmaceutici SpA, Italia).

30 La evaluación aerodinámica de la distribución del tamaño de partícula se obtiene mediante el uso de un impactador de próxima generación (NGI) siguiendo el procedimiento detallado en la Farmacopea Europea (Farmacopea europea 7ma Edición: 278-82). Se calcularon los siguientes parámetros: i) la dosis suministrada (DS), que es la cantidad de fármaco suministrada desde el dispositivo recuperada en todas las partes del impactador; ii) la masa de partículas finas (MPF), que es la cantidad de dosis suministrada que tiene un tamaño de partícula igual o inferior a 5,0 micras iii) la fracción de partículas finas (FPF) que es la relación entre la masa de partículas finas y la dosis suministrada; iv) el MMAD \pm GSD; y v) la FPF extrafinas, que es el porcentaje de la masa de partículas finas que tiene un tamaño de partícula igual o inferior a 1,0 micra. Los resultados (valor medio, n= 6) se informan en la Tabla 2.

Tabla 2

	DS (µg)	MPF (µg)	FPF (%)	MMAD (µm)	FPF < 1 µm
Muestra	22	8,1	36,6	3,7	5,3

40 Los resultados muestran una buena dosis suministrada, lo que indica que no hay una retención significativa en el dispositivo DPI. La fracción de partículas finas también es satisfactoria.

45

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de partículas micronizadas de una sal de glicopirronio farmacéuticamente aceptable, el proceso comprende las etapas de:
 - (a) mezclar, en una primera cámara de un aparato de cavitación hidrodinámica de flujo controlado, una corriente F_1 de una solución que comprende una sal de glicopirronio farmacéuticamente aceptable y uno o más tensioactivos disueltos en un solvente seleccionado del grupo que consiste en 1-butanol, 2-propanol y sus mezclas con etanol, con una o más corrientes F_2 de un antisolvente seleccionado del grupo que consiste en éter dietílico, n-heptano y éter metil *terc*-butílico (MTBE) y sus mezclas;
 - (b) tratar las corrientes F_1 y F_2 mezcladas a través de un flujo de constricción local para crear una cavitación hidrodinámica de flujo controlado para de esta manera provocar la nucleación y la producción directa de nanocristales de la sal de glicopirronio;
 - (c) transferir las corrientes F_1 y F_2 mezcladas a una segunda cámara de dicho aparato de cavitación de flujo controlado, y tratar adicionalmente dichas corrientes mezcladas durante un tiempo inferior a 10 milisegundos;
 - (d) recolectar las corrientes resultantes en un receptor que contiene una mezcla de n-heptano y MTBE en una relación que varía de 10:90 v/v a 40:60 v/v, lo que permite el ensamblaje de las nanopartículas;
 - (e) secar las partículas para endurecer las partículas ensambladas;
 - (f) eliminar los tensioactivos; y
 - (g) secar adicionalmente las partículas micronizadas obtenidas.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal de glicopirronio farmacéuticamente aceptable es la sal de bromuro.
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en lecitina, tensioactivos no iónicos tales como tweens y spans, y tensioactivos a base de azúcar tales como estearato de sacarosa y hexadecanoato de sacarosa, y sus mezclas en cualquier relación.
4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el solvente es 2-propanolol.
5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el antisolvente es n-heptano.
6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el antisolvente es una mezcla de n-heptano y MTBE.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el antisolvente es una mezcla de n-heptano y MTBE en una relación que varía de 20:80 v/v y 30:70 v/v.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el antisolvente es una mezcla de n-heptano y MTBE en una relación de 25:75 v/v.
9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el tensioactivo es una mezcla de lecitina de soja, monoestearato de sorbitán (span) 60 y estearato de sacarosa.
10. Un proceso para preparar una formulación para inhalación que comprende la etapa de mezclar las partículas micronizadas de las reivindicaciones 1 a 9 con uno o más propulsores o portadores.

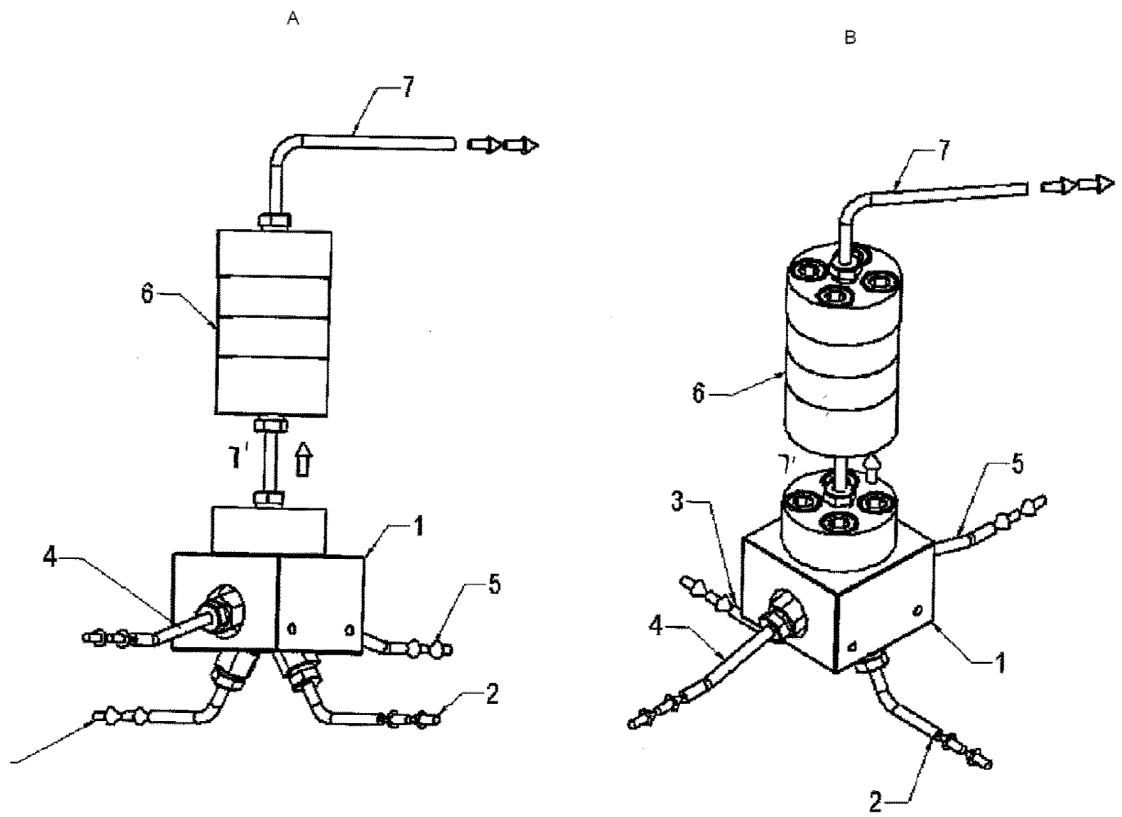


Figura 1

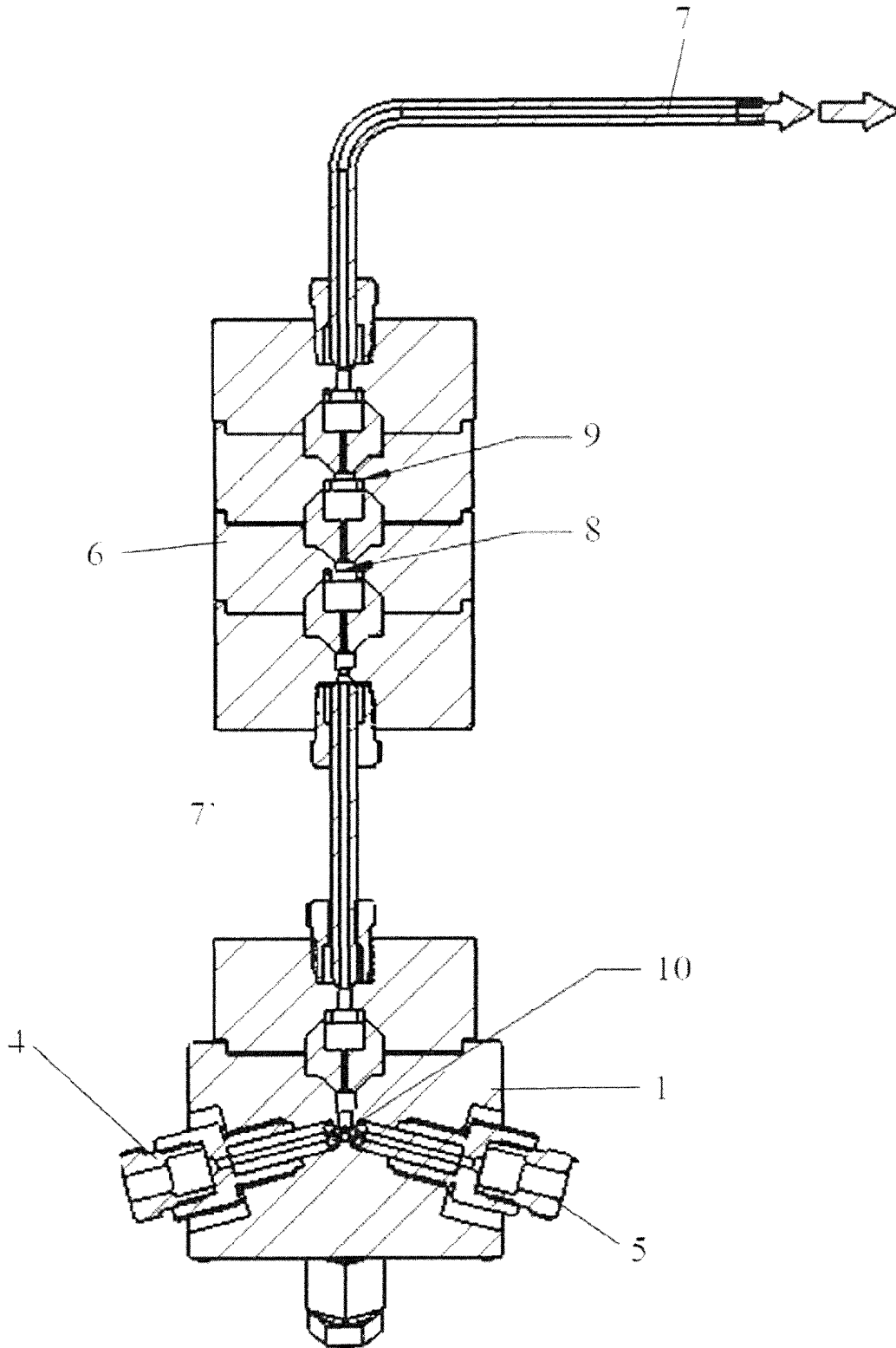


Figura 2

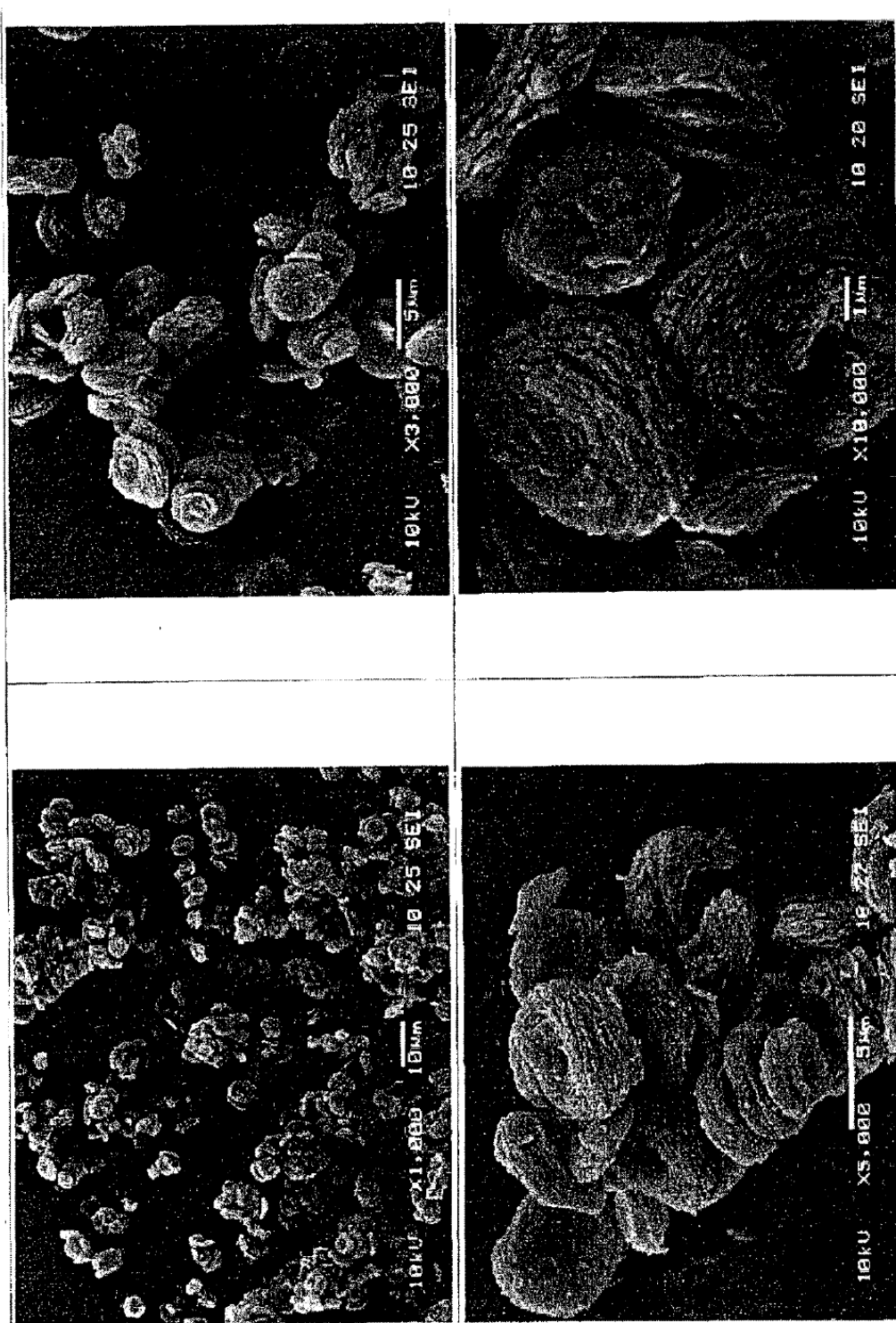


Figura 3