



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 805 434

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: 25.07.2017 PCT/EP2017/068707

(87) Fecha y número de publicación internacional: 01.02.2018 WO18019803

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 25.07.2017 E 17751294 (4)

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 27.05.2020 EP 3490533

(54) Título: Procedimiento de estabilización de tamaño de partícula

(30) Prioridad:

29.07.2016 EP 16382374

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 12.02.2021

(73) Titular/es:

INKE, S.A. (100.0%) Argent 1 Can Pelegrí 08755 Castellbisbal, Barcelona, ES

(72) Inventor/es:

TERRADAS CAMINS, JOSEP; CARULLA OLIVER, JOSEP MARÍA; DONNICI GARCÍA, SILVIA; GÓMEZ LAMARCA, DAVID; MARTÍNEZ VELÓN, MARÍA JOSÉ Y RECIO SOLER, EMMA

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de estabilización de tamaño de partícula

Campo de la invención

5

10

15

20

25

30

35

La presente invención proporciona un procedimiento nuevo para estabilizar el tamaño de partícula de sal de glicopirronio micronizada (tal como bromuro de glicopirronio) que proporciona un producto micronizado que presenta una estabilidad química y polimórfica mejorada incluso después de un almacenamiento prolongado. La invención también se refiere a composiciones que comprenden dicho bromuro de glicopirronio estabilizado y a dispositivos inhaladores de polvo seco y cápsulas o blísteres que comprenden la sal de glicopirronio estabilizada (tal como bromuro de glicopirronio). La sal de glicopirronio (tal como bromuro de glicopirronio) o composiciones de la invención pueden usarse como medicamento, por ejemplo en el tratamiento de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o fibrosis guística o enfermedades relacionadas.

Antecedentes de la invención

El bromuro de (3RS)-3-[(2SR)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio, también conocido como bromuro de glicopirronio (representado a continuación como compuesto I) es un antagonista de M3, desarrollado por Sosei R&D en colaboración con Vectura para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma.

Compuesto I

El bromuro de glicopirronio, a veces también denominado glicopirrolato, es una sal de amonio cuaternario (compuesto iónico) que está completamente ionizada entre pH 1 y 14. Es una mezcla racémica de los estereoisómeros 3R,2S y 3S,2R. No se observa rotación óptica en disolución. El bromuro de glicopirronio se comercializa entre otros con el nombre comercial Robinul[®], Seebri[®] Breezhaler[®], o Ultibro[®] Breezhaler[®].

El bromuro de glicopirronio se dio a conocer por primera vez en el documento US 2.956.062, que describe una aproximación sintética para la preparación de bromuro de glicopirronio, moléculas similares y también composiciones farmacéuticas que los contienen.

Tal como se observa anteriormente, el bromuro de glicopirronio es útil en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma, enfermedad pulmonar crónica (EPOC), fibrosis quística (FQ) y otras enfermedades relacionadas. En el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, los fármacos se administran preferiblemente de manera local, por ejemplo mediante inhalación, con el fin de evitar efectos secundarios sistémicos adversos. El bromuro de glicopirronio puede proporcionarse en forma de formulaciones de polvo seco, permitiendo así la aplicación usando inhaladores de polvo seco.

Sin embargo, si las formulaciones de polvo seco han de administrarse a las vías respiratorias, las partículas deben ser de un tamaño particular (pequeño) con el fin de alcanzar su lugar de acción previsto dado que las partículas que son demasiado grandes se depositarán en la boca y no alcanzarán el pulmón. Habitualmente, los polvos de origen de fármacos existen en tamaños de partícula que no son lo suficientemente pequeños para administrarse mediante inhalación. Por tanto, la micronización se usa frecuentemente para reducir el tamaño de las partículas primarias hasta un tamaño de partícula que es adecuado para la inhalación. Sin embargo, la micronización de fármacos, por ejemplo mediante molienda o triturado puede alterar considerablemente las propiedades fisicoquímicas del fármaco y por tanto impedir la formulación de formas de dosificación adecuadas o alterar la biodisponibilidad del fármaco.

40 Por consiguiente, el bromuro de glicopirronio micronizado puede presentar problemas de estabilidad, particularmente tras el almacenamiento, principalmente debido a la agregación y/o aglomeración de las partículas de fármaco micronizadas de manera fina. Las partículas agregadas o aglomeradas presentes en la formulación pueden reducir considerablemente la cantidad de fármaco disponible en el lugar de acción. Además, la micronización también puede llevar a la generación de material no-cristalino desfavorable, es decir material amorfo que es higroscópico (que a su vez también puede favorecer la aglomeración).

Por tanto, la estabilización de fármacos micronizados es crucial con el fin de asegurar que se aplique la misma

cantidad de fármaco por dosis. Por consiguiente, existe una necesidad en la técnica para formulaciones de polvo seco que consisten en partículas de un tamaño adecuado que son estables a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, es decir que no contienen ninguna cantidad significativa de bromuro de glicopirronio amorfo y que no forman agregados o aglomerados tras el almacenamiento.

5 En la técnica anterior se han descrito varios métodos para estabilizar bromuro de glicopirronio micronizado con el fin de evitar la agregación y/o aglomeración y la aparición de material amorfo.

Algunas solicitudes describen métodos para la generación de bromuro de glicopirronio micronizado estable que se basan en la exposición a condiciones húmedas. Por ejemplo, el documento EP2422767 B1 describe formulaciones que comprenden bromuro de glicopirronio micronizado que se ha sometido a una etapa de acondicionamiento incluyendo la exposición a condiciones húmedas del 30 - 100% de humedad relativa a temperaturas de entre 5°C y 90°C durante al menos 48 horas. El documento EP1755555 B1 da a conocer un método para producir composiciones farmacéuticas adecuadas para la inhalación que comprenden glicopirrolato micronizado y estearato de magnesio, que comprende una etapa de acondicionamiento incluyendo la exposición a condiciones húmedas.

El documento EP2229148 B1 se refiere a un procedimiento alternativo para estabilizar bromuro de glicopirronio micronizado usando una homogenización a alta presión. La dispersión del polvo en un anti-disolvente, la homogeneización a una presión elevada de entre 500 y 2000 bar y el secado posterior dio como resultado un principio activo sustancialmente puro y cristalino que mantenía un tamaño de partícula estable a lo largo del tiempo.

El documento EP2234595 B1 da a conocer un enfoque diferente para reducir la tendencia de sal de glicopirronio micronizada de agregarse y/o aglomerarse durante el almacenamiento que se basa en una etapa de calentamiento hasta una temperatura de entre 40 y 120°C durante al menos 6 horas. Más específicamente, en los ejemplos de trabajo la sal de glicopirronio y el estearato de magnesio comicronizados se expusieron a un entorno seco a una temperatura de 70°C durante 48 horas.

Existe una necesidad en la técnica de procedimientos económicos y fiables adicionales que puedan producir sales de glicopirronio estabilizadas en forma micronizada.

25 Sumario de la invención

10

20

30

35

40

45

Los inventores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que incrementar adicionalmente la temperatura durante la etapa de curado (un tratamiento térmico, es decir calentamiento) hasta un intervalo de desde aproximadamente 125°C hasta aproximadamente 160°C durante al menos aproximadamente 2 horas mejoró considerablemente la estabilidad química y polimórfica de las sales de glicopirronio micronizadas (tal como bromuro de glicopirronio). Además, se encontró que la sal de glicopirronio micronizada estabilizada producida mediante el método de la invención presentaba una estabilidad fisicoquímica potenciada tras el almacenamiento a lo largo de un periodo de tiempo prolongado sin cambios aparentes en la distribución de tamaño de partícula (lo que indicaría la posible aglomeración o agregación de partículas más pequeñas). De manera similar, se encontró que las sales de glicopirronio micronizadas estabilizadas no mostraron ningún contenido significativo de material de fármaco amorfo, incluso después del almacenamiento prolongado a 25°C. El término "prolongado" usado en el presente documento se define como al menos 1 mes, preferiblemente al menos 2 meses y lo más preferiblemente 3 meses.

Por consiguiente, la presente invención se refiere en un primer aspecto a un procedimiento para obtener una sal de glicopirronio estable que comprende las etapas de micronizar la sal de glicopirronio, opcionalmente en presencia de uno o más otros ingredientes activos y/o excipientes, para obtener una distribución de tamaño de partícula (PSD) caracterizada por un D_{90} igual a o menor de aproximadamente 10 μ m y entonces curar la sal de glicopirronio micronizada manteniendo el producto durante al menos 2 horas a una temperatura de entre aproximadamente 125°C y aproximadamente 160°C.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una sal de glicopirronio que tiene una distribución de tamaño de partícula caracterizada por un D_{90} igual a o menor de aproximadamente 10 μ m, y caracterizada adicionalmente porque su tamaño de partícula permanece estable después de 1 mes de almacenamiento a 25 °C, preferiblemente después de 3 meses de almacenamiento a 25°C y lo más preferiblemente después de 3 meses de almacenamiento a 25°C, opcionalmente en el que no se incrementa el valor de D_{90} en más del 15%, o en más del 5% después de 1 mes de almacenamiento a 25°C, preferiblemente después de 2 meses de almacenamiento a 25°C y lo más preferiblemente después de 3 meses de almacenamiento a 25°C.

Las composiciones que comprenden la sal de glicopirronio así como los dispositivos inhaladores de polvo seco o cápsulas o blísteres adecuados para dispositivos inhaladores de polvo seco de este tipo representan otro aspecto de la presente invención.

La sal de glicopirronio en todos estos aspectos es preferiblemente bromuro de glicopirronio.

Breve descripción de los dibujos

55 La figura 1 muestra la distribución de tamaño de partícula (PSD) mediante difracción láser de Malvern de un

producto de bromuro de glicopirronio micronizado obtenido según la técnica anterior (ejemplo 1) después de un almacenamiento a 25°C durante 1 mes.

La figura 2 muestra la distribución de tamaño de partícula (PSD) mediante difracción láser de Malvern de un producto de bromuro de glicopirronio micronizado obtenido según un procedimiento de la invención (ejemplo 2) después de un almacenamiento a 25°C durante 1 mes.

La figura 3 a) y b) muestra imágenes de MEB del producto obtenido a partir del ejemplo 1 (calentado durante 6 horas a 70°C) a diferentes escalas.

La figura 4 a) y b) muestra imágenes de MEB del producto obtenido a partir del ejemplo 6 (calentado durante 24 horas a 130°C) a diferentes escalas.

La figura 5 muestra un patrón de referencia de difracción de XRPD de bromuro de glicopirronio cristalino, incluyendo una lista de picos con intensidades relativas.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

5

25

30

- El término "micronización" tal como se usa en el presente documento se refiere al procedimiento de reducir el diámetro promedio de las partículas de un material sólido. Habitualmente, el término micronización se usa cuando las partículas que se producen son solo de unos pocos micrómetros (normalmente menos de 10 μm) en diámetro. Las técnicas de micronización tradicionales se basan en el uso de fricción para reducir el tamaño de partícula. Tales métodos incluyen molienda y triturado. La reducción en tamaño de partícula también puede tener lugar como resultado de la colisión y el impacto de las partículas entre sí.
- 20 El término "curado" tal como se usa en el presente documento se refiere a un tratamiento térmico que se lleva a cabo después de micronizar la sal de glicopirronio.
 - El término "aproximadamente" cuando utilizado en relación a un valor (por ejemplo, aproximadamente 10) sirve para designar el intervalo al alrededor del valor especificado +/- 10%, preferiblemente +/- 5%, más preferiblemente +/-3%, y aún más preferiblemente +/-1%. A título ejemplificativo el fragmento "aproximadamente 100°C" debe entenderse como que se refiere al promedio 90-110°C, preferiblemente 95-105°C, más preferiblemente 97-103°C, y aún más preferiblemente 99-101°C.
 - El término " D_X " tal como se usa en el presente documento significa que el x% de las partículas en una composición (basándose en el volumen) tienen un diámetro igual a o menor de un valor de D especificado. Por tanto, un D_{90} de 10 μ m significa que el 90% de las partículas, en volumen, tienen un diámetro de o de menos de 10 μ m. Así como usar D_{90} como una referencia de medida para determinar el tamaño de partícula, D_{50} a veces se usa para un fin de este tipo. Por tanto, un D_{50} de 5 μ m significa que 50 % de la población de partículas, en volumen, tienen un diámetro igual a o menor de 5 μ m.
 - El término "temperatura ambiente" (o "TA") en el presente contexto significa una temperatura de en general desde aproximadamente 15°C hasta aproximadamente 30°C, normalmente desde 20°C hasta 30°C.
- 35 El término "estabilizar" tal como se usa en el presente documento se refiere a un procedimiento para garantizar o mejorar la estabilidad de las sales de glicopirronio micronizadas de modo que se genere un producto (química así como polimórficamente) estable.
- El término "estable" tal como se usa en el presente documento se refiere a sales de glicopirronio micronizadas que no se aglomeran y/o agregan. En particular, "estable" se refiere a sales de glicopirronio micronizadas cuya distribución de tamaño de partícula (expresada mediante su valor de D₉₀) no incrementa en más del 15% después de un almacenamiento en condiciones definidas y controladas, tales como 25°C. Preferiblemente, el producto se almacena a 25°C en condiciones de vacío, o a 25°C bajo una atmósfera de nitrógeno o en condiciones atmosféricas (25°C y 60% de HR) envuelto en una bolsa de aluminio sellada herméticamente. El término estable en el contexto de sales de glicopirronio micronizadas se refiere preferiblemente a un producto cuyas partículas no se aglomeran y/o agregan, y cuya distribución de tamaño de partícula (expresada mediante su valor de D₉₀) no incrementa en más del 15%.
 - Cuando los estudios de estabilidad se llevan a cabo según las directrices Q1A de ICH, las muestras se envuelven en una bolsa de aluminio sellada herméticamente y se almacenan en una cámara controlada que se mantiene a 25° C \pm 2° C y al 60% de HR \pm 5% de HR y se controla periódicamente por fines de estabilidad.
- 50 El término "polimórficamente estable" tal como se usa en el presente documento significa que el contenido de sal de glicopirronio no evoluciona para contener igual o más de 1% en peso de sal de glicopirronio amorfa tal como se analiza mediante DVS (sorción dinámica de vapor)

ES 2 805 434 T3

El término "prolongado" empleado en el presente documento se refiere a un periodo de al menos 1 mes, o al menos 2 meses, o al menos 3 meses.

El término "excipiente" tal como se usa en el presente documento significa cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente el excipiente es un material que puede reducir la tendencia del principio activo de agregarse o aglomerarse. Los excipientes potenciales para usarse en el contexto de la presente invención pueden incluir azúcares cristalinos tales como lactosa y glucosa, derivados de ácidos grasos tales como estearato de magnesio o estearato de calcio, aminoácidos tales como leucina, o fosfolípidos tales como lecitina. También pueden incluirse sustancias tensioactivas o polímeros tales como poloxámero, éteres de celulosa, PVA, PVP y similares.

Realizaciones de la invención

5

25

30

35

- En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para obtener una sal de glicopirronio micronizada estable que comprende las etapas de micronizar una sal de glicopirronio para obtener una distribución de tamaño de partícula (PSD) caracterizada por un D₉₀ igual a o menor de aproximadamente 10 μm (etapa (a)), y curar la sal de glicopirronio micronizada manteniendo el producto durante al menos 2 horas a una temperatura de entre aproximadamente 125°C y aproximadamente 160°C (etapa (b)).
- Por tanto, la etapa de curado según la presente invención puede definirse como un tratamiento térmico después de micronizar la sal de glicopirronio, que se realiza normalmente en bandejas en un horno adecuado a una temperatura de entre aproximadamente 125°C y aproximadamente 160°C a lo largo de al menos 2 horas.
 - Preferiblemente, la sal de glicopirronio es bromuro de glicopirronio, aunque el procedimiento también puede por supuesto realizarse con otras sales de glicopirronio descritas en la técnica.
- Normalmente, el tamaño de partícula deseado se logra después de una etapa de micronización. Sin embargo, en determinadas realizaciones, el tamaño de partícula deseado también puede lograrse después de más de una, tal como dos o tres etapas de micronización.
 - En algunas realizaciones, la micronización de la sal de glicopirronio en la etapa a) se lleva a cabo por sí misma, es decir en ausencia de cualquier excipiente u otro principio activo. La micronización de la sal de glicopirronio también puede realizarse en presencia de uno o más principios activos diferentes, y/o uno o más excipientes, que son preferiblemente excipientes farmacéuticamente aceptables.
 - Los otros principios activos potenciales en este contexto pueden seleccionarse de agonistas β2, glucocorticoides, fármacos anticolinérgicos e inhibidores de fosfodiesterasa u otros fármacos que pueden administrarse en combinación con bromuro de glicopirronio. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo estearato de magnesio o lactosa, pueden añadirse, por ejemplo con el fin de reducir adicionalmente la tendencia del producto de agregarse o aglomerarse.
 - En determinadas realizaciones, la etapa de micronización a) se lleva a cabo hasta que la sal de glicopirronio, tal como bromuro de glicopirronio, tiene una distribución de tamaño de partícula (PSD) caracterizada por un valor de D_{90} igual a o menor de 8 μ m. Preferiblemente, la etapa de micronización a) se lleva a cabo hasta que la sal de glicopirronio tiene un D_{90} igual a o menor de 6 μ m, o hasta que la sal de glicopirronio tiene un D_{90} igual a o menor de 5 μ m o igual a o menor de 4 μ m.
 - En determinadas realizaciones la micronización de la etapa a) se lleva a cabo hasta que el bromuro de glicopirronio tiene un D_{50} igual a o menor de 6 μ m, preferiblemente hasta que el bromuro de glicopirronio tiene un D_{50} igual a o menor de 5 μ m, 4 μ m, 3 μ m, o 2 μ m.
- En otras realizaciones, la micronización de la etapa a) se lleva a cabo hasta que la sal de glicopirronio, tal como bromuro de glicopirronio, tiene una distribución de tamaño de partícula (PSD) caracterizada por un valor de D_{90} igual a o menor de 8 μ m, preferiblemente igual a o menor de 6 μ m, preferiblemente igual a o menor de 5 μ m, más preferiblemente igual a o menor 3 μ m, y más preferiblemente igual a o menor 2 μ m.
- La micronización de la etapa a) se lleva a cabo normalmente a una presión incrementada. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la micronización se lleva a cabo a una presión de hasta 8 bar. Alternativamente, la micronización de la etapa a) se lleva a cabo a una presión de hasta aproximadamente 5 bar, o hasta aproximadamente 4 bar.
- Dentro del alcance de la presente invención el gas portador usado en el procedimiento de micronización puede ser, por ejemplo, aire, aire deshumidificado, aire sin aceite seco, gases nobles, nitrógeno o mezclas de los mismos.
 - Alternativa o adicionalmente, la etapa de micronización a) se lleva a cabo normalmente a una temperatura de entre 10°C y 30°C, o a una temperatura de entre 10°C y 25°C, o a temperatura ambiente. Dado que las sales de glicopirronio son relativamente estables, la etapa de micronización a) se lleva a cabo preferiblemente a temperatura ambiente. El término "temperatura ambiente" en el contexto de la etapa de curado significa que la temperatura está

entre 15-30°C.

5

30

40

50

55

La distribución de tamaño de partícula puede variar ligeramente y con frecuencia descender ligeramente después del procedimiento de curado debido a la estabilización superficial del principio activo cristalino. Esta variación en la distribución de tamaño de partícula habitualmente no es de más del \pm 10%. Preferiblemente, no más del \pm 5%. Lo más preferiblemente no más del \pm 4%.

En algunas realizaciones, la sal de glicopirronio micronizada se mantiene en la etapa de curado b) a una temperatura de entre aproximadamente 125°C y aproximadamente 160°C durante al menos 3 horas, o al menos 4 horas, o al menos 5 horas o al menos 6 horas. La sal de glicopirronio micronizada también puede mantenerse en el horno durante al menos 12 horas, opcionalmente durante al menos 24 horas.

Mientras que una exposición más larga a estas temperaturas es generalmente posible, los ejemplos de trabajo muestran que la exposición de la sal de glicopirronio micronizada a un calentamiento durante menos de 6 o incluso menos de 4 horas es suficiente para obtener una sal de glicopirronio micronizada estabilizada. Por consiguiente, en realizaciones preferidas, la sal de glicopirronio micronizada se mantiene en la etapa de curado b) a una temperatura de entre aproximadamente 125°C y aproximadamente 160°C durante al menos 2 horas pero no más de aproximadamente 6 horas, o no más de aproximadamente 4 horas.

Preferiblemente, la temperatura en la etapa de curado b) se mantiene entre 125°C y 150°C, o entre 130°C y 150°C, o entre 130°C y 140°C, por ejemplo a 130°C.

Preferiblemente, la sal de glicopirronio micronizada se mantiene en el horno durante al menos 2 horas, más preferiblemente durante al menos 4 horas, lo más preferiblemente durante al menos 6 horas.

Normalmente, la etapa de curado b) se lleva a cabo o bien a presión atmosférica, o a presión reducida, que oscila principalmente entre 0 (o tan cercano a 0 como sea técnicamente factible, tal como por debajo de 50 mbar o por debajo de 20 mbar) y por debajo de 1 atm. Por ejemplo, la etapa de curado b) puede realizarse a presión reducida de menos de 500 mbar, menos de 200 mbar, o menos de 100 mbar o menos de 50 mbar. En una realización particularmente preferida, la etapa de curado b) se lleva a cabo en condiciones de vacío, definiéndose el vacío por razones prácticas a menos de 50 mbar, o menos de 20 mbar.

En otro aspecto, la invención también se refiere a una sal de glicopirronio estabilizada, normalmente cristalina, que tiene una distribución de tamaño de partícula caracterizada por un D_{90} igual a o menor de aproximadamente $10~\mu m$, y caracterizada adicionalmente porque su tamaño de partícula permanece estable después de 1 mes de almacenamiento, o después de 2 meses de almacenamiento, o después de 3 meses de almacenamiento a 25° C. Por tanto, en determinadas realizaciones, la sal de glicopirronio puede definirse mostrando ninguna tendencia al aglomerado o agregado, incluso después de 1 mes de almacenamiento, o después de 2 meses de almacenamiento, o después de 3 meses de almacenamiento a 25° C. Preferiblemente, el producto se almacena a 25° C en condiciones de vacío, o a 25° C bajo una atmósfera de nitrógeno o en condiciones atmosféricas (25° C y 60% de HR) envuelto en una bolsa de aluminio sellada herméticamente.

Preferiblemente, la sal de glicopirronio es bromuro de glicopirronio. Cuando se usa bromuro de glicopirronio, puede obtenerse como para el procedimiento del documento WO2016102174 o tal como se da a conocer mediante la patente estadounidense US2956062 de Robins Company.

En algunas realizaciones, el valor de D₉₀ de la sal de glicopirronio estabilizada según la invención es igual o inferior a 10 μm y no incrementa en más del 15%, o en más del 10% o en más del 5% después de 1 mes de almacenamiento, o después de 2 meses de almacenamiento, o después de 3 meses de almacenamiento a 25°C. Preferiblemente el valor de D₉₀ de la sal de glicopirronio estabilizada según la invención no incrementa en más del 10% después de 1 mes de almacenamiento a 25°C. Preferiblemente, el producto se almacena en condiciones de vacío, o a 25°C bajo una atmósfera de nitrógeno o en condiciones atmosféricas (25°C y 60% de HR) cuando se envuelve en una bolsa de aluminio sellada herméticamente.

La sal de glicopirronio tiene preferiblemente una distribución de tamaño de partícula (PSD) caracterizada por un D_{90} igual a o menor de aproximadamente 8 μ m, más preferiblemente igual a o menor de aproximadamente 6 μ m, lo más preferiblemente igual a o menor de aproximadamente 4 μ m.

En algunas realizaciones de este aspecto de la invención, la invención se refiere a una sal de glicopirronio cristalina que se caracterizada adicionalmente por tener un contenido de una forma amorfa de dicha sal de glicopirronio, tal como se determina mediante sorción dinámica de vapor (DVS), de menos de aproximadamente el 1,2%, o menos de aproximadamente el 0,8%, o menos de aproximadamente el 0,6%.

La sal de glicopirronio estabilizada según la invención es preferiblemente química y polimórficamente estable, incluso después de 1 mes de almacenamiento, o después de 2 meses de almacenamiento, o después de 3 meses de almacenamiento a 25°C. Preferiblemente, el producto se almacena a 25°C en condiciones de vacío, o a 25°C bajo una atmósfera de nitrógeno o en condiciones atmosféricas (25°C y 60% de HR) envuelto en una bolsa de aluminio sellada herméticamente.

En algunas realizaciones, la sal de glicopirronio según la presente invención es química y polimórficamente estable después de 1 mes de almacenamiento a 25°C. Preferiblemente, el producto se almacena a 25°C en condiciones de vacío, o a 25°C bajo una atmósfera de nitrógeno o en condiciones atmosféricas (25°C y 60% de HR) envuelto en una bolsa de aluminio sellada herméticamente. En otras realizaciones preferidas, la sal de glicopirronio de la invención es química y polimórficamente estable después de 2 meses de almacenamiento en las mismas condiciones. En una realización particularmente preferida, la sal de glicopirronio de la presente invención es química y polimórficamente estable después de 3 meses de almacenamiento.

En determinadas realizaciones, la pureza del compuesto no es inferior a 99,5% en peso, preferiblemente no es inferior a 99,7% en peso, y más preferiblemente no es inferior a 99,9% en peso, es decir, la cantidad de impurezas después de 1 mes de almacenamiento a 25°C, preferiblemente después de 2 meses de almacenamiento a 25°C y más preferiblemente después de 3 meses de almacenamiento a 25°C es igual a o menor de aproximadamente el 0,5% o el 0,3%, o el 0,1%. En una realización preferida, la pureza del compuesto no es inferior a 99,9% en peso después de 1 mes de almacenamiento a 25°C, y/o no es inferior a 99,5% en peso después de 3 meses, es decir, la cantidad de impurezas es igual a o menor de aproximadamente el 0,1% después de 1 mes de almacenamiento y/o igual a o menor de aproximadamente el 0,5% después de 3 meses de almacenamiento a 25°C. Preferiblemente, el producto se almacena a 25°C en condiciones de vacío, o a 25°C bajo una atmósfera de nitrógeno o en condiciones atmosféricas (25°C y 60% de HR) envuelto en una bolsa de aluminio sellada herméticamente.

Preferiblemente, la sal de glicopirronio según este aspecto de la invención se ha micronizado. En determinadas realizaciones, la sal de glicopirronio según la presente invención se ha micronizado en ausencia de otros principios activos o excipientes. Alternativamente, la sal de glicopirronio según la invención se ha micronizado en presencia de uno o más principios activos y/o excipientes diferentes. Preferiblemente, la sal de glicopirronio es bromuro de glicopirronio.

En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a una sal de glicopirronio, tal como bromuro de glicopirronio, que puede obtenerse mediante un procedimiento tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la sal de glicopirronio que puede obtenerse mediante el procedimiento según la invención que es tal como se define anteriormente en el presente documento. Preferiblemente, la sal de glicopirronio es bromuro de glicopirronio.

Además, la presente invención también se refiere a composiciones que comprenden la sal de glicopirronio estabilizada según la presente invención. Opcionalmente, las composiciones según este aspecto de la presente invención pueden comprender adicionalmente, además de la sal de glicopirronio, uno o más principios activos y/o excipientes adicionales tal como se describe anteriormente. Preferiblemente, la sal de glicopirronio es bromuro de glicopirronio.

Aún otro aspecto de la presente invención se refiere a una sal de glicopirronio estabilizada, tal como bromuro de glicopirronio, o a una composición que comprende dicha sal de glicopirronio tal como se describe en el presente documento para su uso como un medicamento. Preferiblemente, la presente invención da a conocer la sal de glicopirronio estabilizada o la composición según la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias, por ejemplo asma, EPOC, fibrosis quística, o enfermedades relacionadas. Preferiblemente, la sal de glicopirronio es bromuro de glicopirronio.

Finalmente, en un aspecto adicional, la presente invención también se refiere a un dispositivo inhalador de polvo seco, o a una cápsula o blíster adecuado para un dispositivo inhalador de polvo seco, que comprende la sal de glicopirronio estabilizada (tal como bromuro de glicopirronio) o a la composición que comprende dicha sal de glicopirronio estabilizada tal como se describe en el presente documento.

Habiéndose descrito los diversos aspectos de la presente invención en términos generales, resultará evidente a los expertos en la técnica que son posibles muchas modificaciones y variaciones ligeras sin apartarse del espíritu y alcance de la presente invención.

Métodos experimentales

10

15

20

25

30

35

40

45

Los compuestos de la presente invención se caracterizaron por técnicas analíticas comunes tales como análisis de difracción de rayos X en polvo (PXRD), sorción dinámica de vapor (DVS) y espectrometría por difracción láser (LDS) usando los siguientes métodos:

Análisis de difracción de rayos X en polvo (PXRD): Se prepararon aproximadamente 15 mg de muestra no manipulada en soportes de muestra habituales usando dos láminas de poliacetato. Los patrones de difracción en polvo se adquirieron en un sistema de difracción en polvo 2-theta/theta D8 Advance Series usando radiación CuK_{α1} en geometría de transmisión. El sistema está equipado con un contador PSD de fotones unitarios VÅNTEC-1, un monocromador de germanio, una plataforma de muestras autointercambiable de noventa posiciones, rendijas de divergencia fijadas y un Soller radial. Programas usados: Recolección de datos con DIFFRAC plus XRD Commander V.2.5.1, y evaluación e integración de área con EVA V.14.0.0.0 (Bruker-AXS 1996-2007). Se midieron las muestras en un intervalo de desde 4º hasta 40º en 2-theta en mediciones de 10 minutos o 1 hora.

Se determinaron estructuras cristalinas por rayos x (SCXRD) tal como sigue: Recolección de datos: Se prepararon los cristales medidos en condiciones inertes y se sumergieron en perfluoropoliéter como aceite protector para la manipulación. Se llevaron a cabo las determinaciones de estructura cristalina usando un goniómetro de 4 ejes Apex DUO Kappa equipado con un detector de área APPEX 2 4K CCD, un dispositivo Microfocus Source E025 luS que usa radiación MoK_{α} (0,71073 Å), un dispositivo Quazar MX multilayer Optics como monocromador y un dispositivo Cryostream 700 plus de baja temperatura (T = -173°C) de Oxford Cryosystems. Se usó la recolección de datos de esfera completa con barridos ω y φ . Programas usados: Recolección de datos APEX-21, reducción datos Bruker Saint2 V/.60A y corrección de absorción TWINABS3.

Refinado y solución de estructura: Se logró la solución de estructura cristalina usando métodos directos tal como se implementan en SHELXTL4 y se visualizaron usando el programa XP. Se ubicaron posteriormente los átomos que faltaban a partir de la síntesis de Fourier de diferencia y se añadieron a la lista de átomos. Se llevó a cabo el refinado de mínimos cuadrados en F2 usando todas las intensidades medidas usando el programa SHELXTL. Se refinaron todos los átomos distintos de hidrógeno incluyendo parámetros de desplazamiento anisotrópicos.

Análisis de sorción dinámica de vapor (DVS): Se realizaron los experimentos en un instrumento Mettler Toledo TGA /
DSC 1 LF equipado con un sensor LF SDTA FRS2 y acoplado con un generador de humedad modular MHG 32. Se
pesaron las muestras en crisoles de platino de 150 μL. Se realizó la recolección y evaluación de datos con software
STARe. Se usó un método de captación de agua para determinar el contenido amorfo. En este método, se comparó
la diferencia másica relativa a una humedad relativa específica (20%) antes de y después de la cristalización
inducida por humedad. Suponiendo que no se forma solvato o hidrato, la diferencia en captación entre material
parcialmente amorfo y recristalizado es directamente proporcional a la cantidad inicial de material amorfo en la
muestra. Se usó una muestra puramente amorfa (referencia muestra) como patrón amorfo. La captación de agua de
una muestra es proporcional a la cantidad de contenido amorfo presente en la muestra.

Se usó espectrometría por difracción láser (LDS) para determinar la distribución de tamaño de partícula (PSD) y la determinación de la presencia de agregados.

25 <u>Distribución de tamaño de partícula (SYMPATEC).</u> Se midió la distribución de tamaño de partícula de muestra usando un analizador de tamaño de partícula Helos que usa una lente R1 con un alimentador Aspiros que usa un procedimiento de dispersión en seco en 50 mg de producto de sal de glicopirronio.

<u>Determinación de la presencia de agregados (MALVERN).</u> Se determinó la presencia de agregados en una muestra usando un instrumento Malvern Mastersizer 2000. Por ejemplo: Se mezclaron 100 mg de sal de glicopirronio con 5 ml de una disolución saturada de sal de glicopirronio preparada previamente en n-heptano que contenía el 0,2% en peso de Span-20. Se realizó el tratamiento ultrasónico de las muestras durante 2 minutos.

Eiemplos

30

35

5

Los siguientes ejemplos de trabajo no limitativos ilustran adicionalmente determinadas realizaciones de la presente invención. Se entenderá que el procedimiento de micronización de bromuro de glicopirronio cristalino normalmente tiene lugar con una retención parcial del producto en el micronizador. Por tanto, la cantidad y el rendimiento del producto recuperado del procedimiento de micronización generalmente depende del tipo de micronizador y por tanto no se ha especificado en los ejemplos de trabajo.

Ejemplo 1 (ejemplo comparativo): Preparación de bromuro de glicopirronio

Se micronizaron 400 g de bromuro de glicopirronio cristalino a temperatura ambiente (15-30°C) en un micronizador con un sistema multiprocesamiento 100 AFG /100 AS de ALPINE Pharma con un GLOVE-BOX integrado a una presión de micronización de 5 bar obteniendo una distribución de tamaño de partícula D_{50} de 1,72 μ m y D_{90} de 4,09 μ m.

Se extendió el producto micronizado en una bandeja y se colocó en una cámara de secado a una temperatura de 70°C y en condiciones que mantienen el vacío durante 6 horas.

Después de la etapa de curado, se analizó el material y estaba presente el 1,8% en peso de contenido amorfo, tal como se determinó mediante DVS. Además, también pudo observarse una cantidad significativa de material aglomerado. La distribución de tamaño de partícula (PSD) cambió de manera similar después de la etapa de curado, tal como se determinó mediante LDS. Tal como se muestra en la figura 1, aparecieron dos poblaciones adicionales (indicando material aglomerado) después de la etapa de curado, con valores de D₅₀ de 60,27 μm y D₉₀ de 888,59 μm.

Ejemplo 2: Preparación de bromuro de glicopirronio

Se micronizaron 400 g de bromuro de glicopirronio cristalino a temperatura ambiente en un micronizador con un sistema multiprocesamiento 100 AFG /100 AS de ALPINE Pharma con un GLOVE-BOX integrado a una presión de micronización de 5 bar obteniendo una distribución de tamaño de partícula D_{50} de 1,51 μ m y D_{90} de 3,55 μ m.

Se extendió el producto micronizado en una bandeja y se colocó en un horno a vacío (Kendro modelo VT 6130P-BL) a una temperatura de 130°C y en condiciones de vacío (presión de menos de aproximadamente 50 mbar) sin agitación o movimiento. Se mantuvieron las condiciones durante 4 horas.

No se detectó contenido amorfo, tal como se determinó mediante DVS y no se observó material aglomerado. La distribución de tamaño de partícula determinada mediante LDS (D₅₀ de 1,45 μm y D₉₀ de 3,39 μm) permaneció estable después de un almacenamiento a 25°C durante (al menos) 1 mes, tal como se indica en la figura 2. El bromuro de glicopirronio micronizado y estabilizado no mostró cambios en la pureza química y polimórfica, incluso después de un almacenamiento prolongado a 25°C.

Ejemplo 3: Preparación de bromuro de glicopirronio

10 Se micronizaron 400 g de bromuro de glicopirronio cristalino a temperatura ambiente en un micronizador con un sistema multiprocesamiento 100 AFG /100 AS de ALPINE Pharma con un GLOVE-BOX integrado a una presión de micronización de 5 bar obteniendo una distribución de tamaño de partícula D₅₀ de 1,51 μm y D₉₀ de 3,55 μm.

Se extendió el producto micronizado en una bandeja y se colocó en un horno (Kendro modelo VT 6130P-BL) a una presión de 1 atm y a una temperatura de 130°C sin agitación o movimiento. Se mantuvieron las condiciones durante 4 horas.

No se detectó contenido amorfo, tal como se determinó mediante DVS y no se observó material aglomerado. La PSD permaneció estable después de un almacenamiento a 25°C durante (al menos) 1 mes, tal como se determinó mediante LDS (D_{50} de 1,46 μ m y D_{90} de 3,36 μ m). El bromuro de glicopirronio micronizado y estabilizado no mostró cambios en la pureza química y polimórfica.

20 <u>Ejemplo 4: Preparación de bromuro de glicopirronio</u>

15

30

40

45

Se micronizaron 400 g de bromuro de glicopirronio cristalino a temperatura ambiente en un micronizador con un sistema multiprocesamiento 100 AFG /100 AS de ALPINE Pharma con un GLOVE-BOX integrado a una presión de micronización de 5 bar obteniendo una distribución de tamaño de partícula D_{50} de 1,51 μ m y D_{90} de 3,55 μ m.

Se extendió el producto micronizado en una bandeja y se colocó en un horno a vacío Kendro modelo VT 6130P-BL a una temperatura de 130°C y en condiciones de vacío (presión de menos de aproximadamente 50 mbar) sin agitación o movimiento. Se mantuvieron las condiciones durante 6 horas.

No se detectó contenido amorfo, tal como se determinó mediante DVS y no se observó material aglomerado. La PSD permaneció estable después de un almacenamiento a 25°C durante (al menos) 1 mes, tal como se determinó mediante LDS (D_{50} de 1,45 μ m y D_{90} de 3,26 μ m). El bromuro de glicopirronio micronizado y estabilizado no mostró cambios en la pureza química y polimórfica.

Ejemplo 5: Preparación de bromuro de glicopirronio

Se micronizaron 400 g de bromuro de glicopirronio cristalino a temperatura ambiente en un micronizador con un sistema multiprocesamiento 100 AFG /100 AS de ALPINE Pharma con un GLOVE-BOX integrado a una presión de micronización de 5 bar obteniendo una distribución de tamaño de partícula D_{50} de 1,51 μ m y D_{90} de 3,55 μ m.

35 Se extendió el producto micronizado en una bandeja y se colocó en un horno a vacío Kendro modelo VT 6130P-BL a una temperatura de 130°C y en condiciones de vacío (presión de menos de aproximadamente 50 mbar) sin agitación o movimiento. Se mantuvieron las condiciones durante 12 horas.

No se detectó contenido amorfo, tal como se determinó mediante DVS y no se observó material aglomerado. La PSD permaneció estable después de un almacenamiento a 25° C durante (al menos) 1 mes, tal como se determinó mediante LDS (D_{50} de $1,43~\mu m$ y D_{90} de $3,28~\mu m$). El bromuro de glicopirronio micronizado y estabilizado no mostró cambios en la pureza química y polimórfica.

Ejemplo 6: Preparación de bromuro de glicopirronio

Se micronizaron 400 g de bromuro de glicopirronio cristalino a temperatura ambiente en un micronizador con un sistema multiprocesamiento 100 AFG /100 AS de ALPINE Pharma con un GLOVE-BOX integrado a una presión de micronización de 5 bar obteniendo una distribución de tamaño de partícula D_{50} de 1,51 μ m y D_{90} de 3,55 μ m.

Se extendió el producto micronizado en una bandeja y se colocó en un horno a vacío Kendro modelo VT 6130P-BL a una temperatura de 130°C y en condiciones de vacío (presión de menos de aproximadamente 50 mbar) sin agitación o movimiento. Se mantuvieron las condiciones durante 24 horas.

No se detectó contenido amorfo, tal como se determinó mediante DVS y no se observó material aglomerado. La PSD permaneció estable después de un almacenamiento a 25°C durante al menos 1 mes, tal como se determinó mediante LDS (D₅₀ de 1,48 µm y D₉₀ de 3,11 µm). El bromuro de glicopirronio micronizado y estabilizado no mostró

ES 2 805 434 T3

cambios en la pureza química y polimórfica.

ES 2 805 434 T3

REIVINDICACIONES

- 1. Un procedimiento para obtener una sal de glicopirronio estable que comprende las siguientes etapas:
 - a) micronizar la sal de bromuro de glicopirronio, opcionalmente en presencia de uno o más otros principios activos y/o excipientes, para obtener una distribución de tamaño de partícula (PSD) caracterizada por un D_{90} igual a o menor de aproximadamente $10~\mu m$;
 - b) curar la sal de bromuro de glicopirronio micronizada por mantenimiento del producto durante al menos 2 horas a una temperatura de entre aproximadamente 125°C y aproximadamente 160°C.
- 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la micronización de la sal de bromuro de glicopirronio en la etapa a) se lleva a cabo en ausencia de excipientes y otros principios activos.
- 10 3. El procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la micronización de la etapa a) se lleva a cabo hasta que el bromuro de glicopirronio tiene un D₉₀ igual a o menor de 8 μm, preferiblemente hasta que el bromuro de glicopirronio tiene un D₉₀ igual a o menor de 6 μm.
 - 4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la micronización de la etapa a) se lleva a cabo hasta que el bromuro de glicopirronio tiene un D_{50} igual a o menor de 6 μ m, preferiblemente hasta que el bromuro de glicopirronio tiene un D_{50} igual a o menor de 5 μ m.
 - 5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la micronización de la etapa a) se lleva a cabo a una a una presión igual a o menor de 8 bar, preferiblemente a una presión igual a o menor de 5 bar.
- 6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la micronización de la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura de entre -10°C y 30°C, preferiblemente a una temperatura de entre 10°C y 25°C, o a temperatura ambiente.
 - 7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el bromuro de de glicopirronio micronizado se mantiene en la etapa de curado b) a una temperatura de entre aproximadamente 125°C y aproximadamente 160°C durante al menos 3 horas, preferiblemente durante al menos 4 horas.
 - 8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la temperatura en la etapa b) se mantiene entre 125°C y 150°C, preferiblemente entre 130°C y 150°C, y más preferiblemente entre 130°C y 140°C.
- 9. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la etapa de curado b) se lleva a cabo a una presión de menos de 1 atm, preferiblemente a una presión reducida de menos de 500 mbar, preferiblemente de menos de 200 mbar, preferiblemente de menos de 100 mbar, y lo más preferiblemente de menos de 50 mbar.
 - 10. Bromuro de glicopirronio que puede obtenerse mediante el procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

35

5

15

25

Figura 1

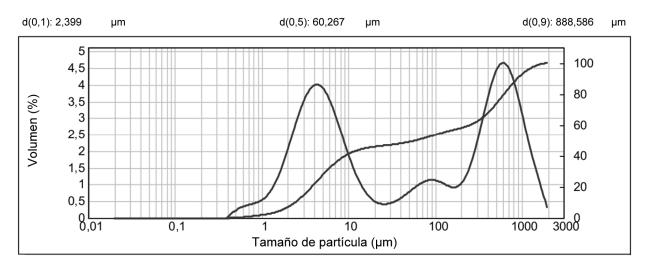


Figura 2

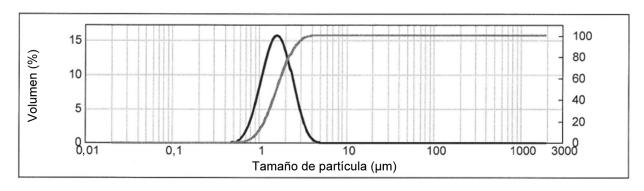
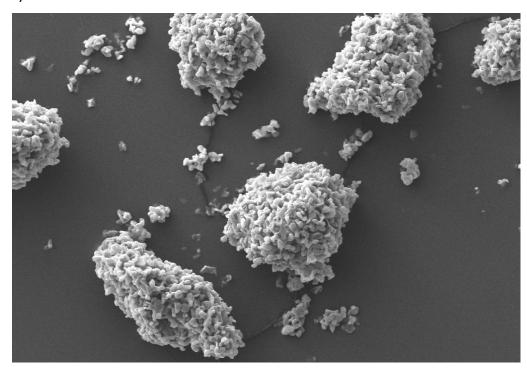


Figura 3

a)



b)

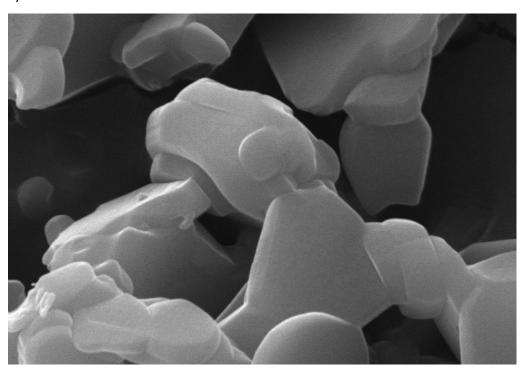
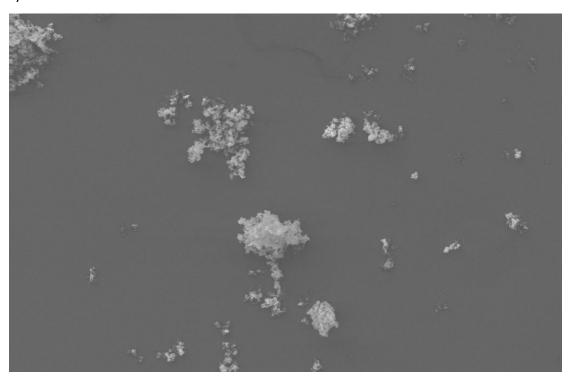
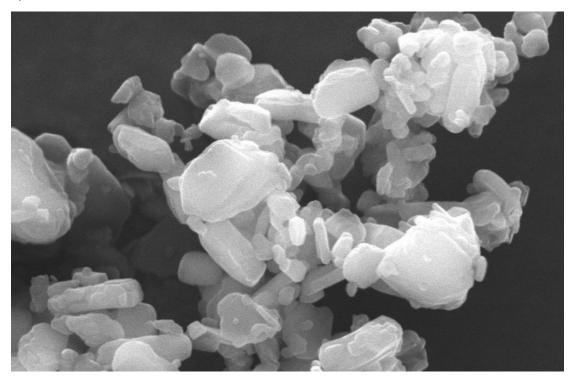


Figura 4

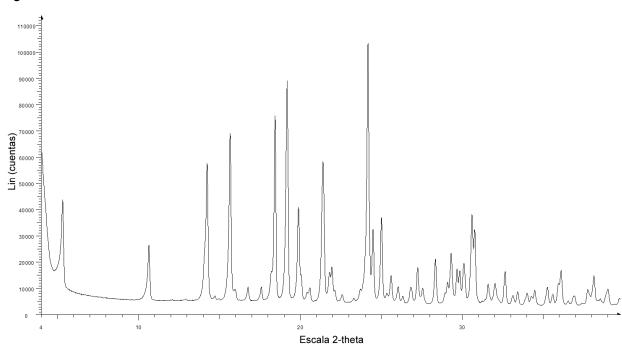
a)



b)







Ángulo	valor de D	Intensidad relativa
(2-theta)	(Angstrom)	%
5,3	16,74	31,8
10,6	8,33	21,3
14,2	6,22	53,0
15,7	5,65	64,7
18,4	4,81	71,5
19,2	4,62	85,0
19,9	4,46	36,1
20,0	4,43	10,4
21,4	4,15	54,0
21,8	4,07	11,5
21,9	4,05	13,4
24,2	3,68	100,0
24,5	3,63	28,1
25,0	3,55	32,6
25,6	3,47	10,4
27,3	3,27	13,8
28,4	3,14	17,3
29,3	3,04	19,4
29,7	3,00	13,3
29,9	2,99	12,6
30,1	2,96	15,5
30,6	2,92	34,3
30,8	2,90	28,4
32,7	2,74	12,5
36,2	2,48	13,4
38,2	2,36	11,3