

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 818 130**

51 Int. Cl.:

**C07C 29/94** (2006.01)

**C07C 31/26** (2006.01)

**C07C 29/78** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2013 E 16200314 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3210962**

54 Título: **Composiciones ricas en cristales de manitol en forma δ**

30 Prioridad:

**17.08.2012 FR 1257859**

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

**09.04.2021**

73 Titular/es:

**ROQUETTE FRÈRES (100.0%)  
1 rue de la Haute Loge  
62136 Lestrem, FR**

72 Inventor/es:

**BOIT, BAPTISTE y  
ROSSI, LAURENT**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 818 130 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

Composiciones ricas en cristales de manitol en forma  $\delta$

5 La presente invención tiene por objeto un procedimiento de fabricación de una composición particularmente rica en D-manitol, siendo este último presente en forma de cristales que presentan un diámetro medio en volumen D<sub>4,3</sub> superior a 20  $\mu\text{m}$ , correspondiendo dichos cristales en una amplia medida al polimorfo  $\delta$ . Este procedimiento utiliza la técnica de evapo-cristalización, en la que se realiza la germinación y después el crecimiento controlado de los cristales a unas velocidades de evaporación diferentes. Al final, se dispone ventajosamente de cristales de tipo  $\delta$  que presentan una mejor compresibilidad que sus homólogos de tipo  $\alpha$  y  $\beta$  y que, de por sus dimensiones y su pureza, conducen a un polvo no sujeto al fenómeno de aglomerado.

15 El manitol es un poliol acíclico comúnmente utilizado, en particular como excipiente en las formulaciones farmacéuticas tales como los comprimidos, los gránulos o los polvos, o también como estabilizante en unas composiciones proteicas. Existen tres verdaderos polimorfos de D-manitol: los polimorfos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$ . Por "polimorfo" se entiende, en la presente solicitud, una estructura cristalina sólida de D-manitol identificable, como se detalla ulteriormente, por un espectro particular de difracción a los rayos X. El término "forma"  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\delta$  podrá también ser utilizado en la presente solicitud en lugar del término "polimorfo".

20 Los métodos de determinación estructural basados en datos de difracción en rayos X son particularmente útiles para estudiar los polimorfos de D-manitol, por dos razones principales (C. E. Botez *et al.* Powder diffraction 2003, 18(3), 214). En primer lugar, la determinación de la estructura cristalina por rayos X permite una identificación precisa, directa y no equívoca de un polimorfo dado. Después, las técnicas modernas de análisis de datos de difracción permiten el estudio de perfiles de difracción complejos y es así posible identificar el contenido exacto de un polvo compuesto de una mezcla de varios polimorfos.

25 Por lo tanto, esta técnica está perfectamente controlada por el experto en la materia y le permite en particular cuantificar, dentro de una composición cristalina, la proporción de cada polimorfo. Esta cuantificación se entiende, por ejemplo, de un porcentaje en peso de un polimorfo dado con respecto al peso total de la composición cristalina. Es precisamente este tipo de cuantificación que se utiliza en la presente solicitud.

30 Se conoce que la cristalización del D-manitol conduce a la formación de un polimorfo dado o de una mezcla dada de polimorfos en función de las condiciones del procedimiento de cristalización tales como el disolvente, la concentración, la temperatura, etc. (C. E. Botez *et al.* Powder diffraction 2003, 18(3), 214).

35 Cada una de las estructuras  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$  presenta unas características físicas propias, en particular en términos de solubilidad, de higroscopicidad, de compresibilidad. A título de ejemplo, la forma  $\beta$  es una forma cristalina termodinámicamente estable en condiciones ambientes estándar, siendo las formas cristalinas  $\alpha$  y  $\delta$  unas formas metaestables bajo estas mismas condiciones.

40 Una característica esencial para un excipiente es su compresibilidad: refleja la aptitud de dicho excipiente a formar unos comprimidos por compresión directa. Los polimorfos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$  de manitol no tienen todos la misma compresibilidad (A. Bruger *et al.*, J. Pharm. Sci. 2000, 89, 457), presentando el polimorfo  $\delta$  la compresibilidad más elevada con respecto a sus homólogos  $\alpha$  y  $\beta$ . Es por lo tanto interesante disponer de métodos industriales que conducen fácilmente y a menor coste a la fabricación de polvos de D-manitol ricos en polimorfo  $\delta$ .

45 El D-manitol se obtiene a partir de la hidrogenación catalítica de un sirope de fructosa que conduce a la obtención de una mezcla de sorbitol y de manitol. Después, un procedimiento de cristalización clásico permite la recuperación de los cristales de D-manitol pero se constata que industrialmente conduce a la formación mayoritaria del polimorfo  $\beta$ .

50 De manera alternativa, pequeñas cantidades de D-manitol en forma de polimorfo  $\delta$  pueden ser producidas por enfriamiento de una solución acuosa de D-manitol a 0°C, después por aislamiento rápido de las formas  $\delta$  resultantes, antes de que se transformen en polimorfos  $\alpha$  y  $\beta$  (A. Bruger *et al.*, J. Pharm. Sci. 2000, 89, 457). Pero se trata otra vez de un procedimiento cuyo rendimiento es insuficiente para ser exportable a una escala industrial.

55 El documento WO 2012/079671 divulga un procedimiento que consiste en colocar una solución de D-manitol en suspensión en un gas y en secar el material a fin de obtener unas partículas cristalinas de D-manitol. El D-manitol así obtenido comprende más del 98% en peso de polimorfo  $\delta$ , y presenta un diámetro mediano X<sub>50</sub> de 200, 300 o 450  $\mu\text{m}$  (véanse los ejemplos 1, 2 y 3).

60 El documento WO 2008/147811 propone un procedimiento que consiste en realizar una solución inicial de D-manitol en un disolvente apropiado tal como agua, en añadir un agente auxiliar como el D-sorbitol, y en realizar la solidificación de D-manitol en forma  $\delta$ . Esta solidificación se puede realizar de manera alternativa por evaporación, por adición de un antisolvente, por termo-microscopía o, preferiblemente, por enfriamiento. Se indica que en el enfriamiento de la

solución no debe ser rápido, siendo la velocidad de disminución de la temperatura divulgada en los ejemplos de 1°C por minuto.

5 Buscando reproducir los ensayos del documentos antes citado, a unas velocidades de enfriamiento de 1°C por minuto, pero también a velocidades más bajas según la enseñanza de este documento, la solicitante ha constatado dos cosas: no sólo los cristales obtenidos no estaban sistemáticamente en forma  $\delta$ , sino que presentaban un diámetro medio en volumen relativamente bajo, a saber comprendido entre 10  $\mu\text{m}$  y 20  $\mu\text{m}$ .

10 Frente a esta última característica, conviene precisar un cierto número de puntos cuanto a los problemas generados por la presencia de cristales de pequeños tamaños. En primer lugar, los cristales de tamaños demasiado bajos son difíciles a separar de las aguas madres. Después, la operación de lavado para eliminar las impurezas de superficie se hace más compleja de por el tamaño pequeño de los cristales a tratar. Finalmente, es bien conocido que en el caso de un polvo, cuando más pequeño sea el tamaño de los cristales, más el polvo o la composición pulverulenta que comprende dichos cristales estará sujeta al fenómeno de aglomerado. Por lo tanto, el procedimiento tal como se divulga en el documento antes citado no puede dar satisfacción.

15 Finalmente, la solicitante tiene también conocimiento de una composición comercial de cristales de D-manitol en forma  $\delta$ . Dicha composición está comercializada por la compañía MERCK™ bajo el nombre de PARTECK™ DELTA M. Analizando este polvo, la solicitante ha demostrado que no se trataba de polimorfos  $\delta$  únicamente: el contenido en peso seco de polimorfos  $\delta$  representa aproximadamente el 90% del total de los cristales (presencia concomitante de cristales en forma  $\beta$ ). Partiendo de esta observación, la solicitante ha demostrado entonces que la estabilidad de este producto a la humedad no era satisfactoria: esto constituye un elemento rehibitorio para un producto destinado a ser utilizado como excipiente, y por lo tanto susceptible de ser conservado en largos periodos en atmósferas más o menos húmedas.

25 Por lo tanto, existe una necesidad todavía no satisfecha de disponer de un procedimiento de fabricación de cristales de D-manitol en forma  $\delta$ , que presenta un rendimiento suficientemente importante para hacerlo industrializable, que conduce a cristales de alta pureza y cuyo diámetro medio en volumen es al menos igual a 20 $\mu\text{m}$ , para facilitar las etapas de aclarado de cristales y evitar el fenómeno de aglomerado del polvo, llegando al mismo tiempo a un producto final que presenta una buena estabilidad a la humedad. Prosiguiendo unas búsquedas en este sentido, la solicitante ha conseguido implementar tal procedimiento. Este se basa en la realización de la técnica de evapo-cristalización, en la que se controla al mismo tiempo la etapa de nucleación de los cristales y la etapa de crecimiento cristalino, ajustando las velocidades de evaporación en función de la masa de la solución a evaporar. La solicitante ha conseguido en particular en identificar los parámetros que permitían asegurar el control de estas 2 etapas, de manera a conducir al final a un sólido o polvo constituido como máximo del 97% en peso seco por D-manitol, siendo los cristales de D-manitol representados a más del 98% en peso seco por el polimorfo  $\delta$ , teniendo dichos cristales de forma  $\delta$  un diámetro medio en volumen superior a 20  $\mu\text{m}$ .

40 El objeto de la presente invención se define en las reivindicaciones 1-4.

Un primer objeto de la presente invención consiste por lo tanto en un procedimiento de fabricación de una composición que comprende unos cristales de D-manitol de forma delta de los cuales más del 97%, preferiblemente más del 98%, muy preferiblemente más del 99%, en peso de su materia seca está constituida de D-manitol, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- 45 - fabricar una solución madre inicial de D-manitol en un disolvente, en presencia de un agente auxiliar,
- evaporar dicho disolvente de manera a realizar la cristalización del D-manitol, a través de una fase de germinación y una fase de crecimiento de los cristales,

50 caracterizado por que se aplica:

- 55 - durante la fase de germinación: una velocidad de evaporación másica comprendida entre 0,08 y 0,5 kg de disolvente/h/kg de solución madre inicial, más preferiblemente entre 0,1 y 0,2 kg de disolvente/h/kg de solución madre inicial;

- durante la fase de crecimiento: una velocidad de evaporación másica de entre 0,005 y 0,1 kg de disolvente/h/kg de solución madre inicial, más preferiblemente entre 0,01 y 0,05 kg de disolvente/h/kg de solución madre inicial.

60 El término "composición" en el sentido de la invención tiene tanto como objetivo una composición pulverulenta como un polvo de cristales de D-manitol o polvo cristalino.

La primera etapa de dicho procedimiento consiste por lo tanto en fabricar una solución madre inicial de D-manitol en un disolvente, en presencia de un agente auxiliar, por introducción de los diferentes constituyentes en el disolvente.

Esta etapa se realiza preferiblemente bajo agitación, y a una temperatura que permite la disolución completa del D-manitol y del agente auxiliar, por ejemplo entre 70 y 100°C.

5 El disolvente es cualquier disolvente o mezcla de disolventes en el que el D-manitol es soluble, y en el que es también soluble el agente auxiliar. Puede tratarse de acetona o de agua, y preferiblemente de agua.

10 El D-manitol utilizado es ventajosamente aquel que se fabrica a partir de la hidrogenación catalítica de la fructosa, como ya se ha hablado. Típicamente, el D-manitol utilizado está en forma  $\beta$  y presenta una riqueza en D-manitol de entre 10 y 99% en peso seco, por ejemplo el D-manitol PEARLITOL™ 50C comercializado por la compañía solicitante.

15 El agente auxiliar es un auxiliar de cristalización que ayuda a la cristalización del D-manitol. El agente auxiliar se puede seleccionar de entre el sorbitol, los ácidos cítrico y glicólico, la fructosa, la manosa, las sales minerales como los cloruros de sodio, de potasio o de calcio o sus mezclas; se trata preferiblemente del sorbitol, por ejemplo el sorbitol NEOSORB™ P60 comercializado por la compañía solicitante. La relación D-manitol:agente auxiliar puede ser de 20:80 a 80:20 en peso.

20 La solución madre inicial fabricada presenta un contenido en materia seca comprendida entre 20% y 70%, preferiblemente comprendida entre 30% y 60%. Presenta una riqueza en D-manitol comprendida entre 30% y 80%, preferiblemente comprendida entre 40% y 60% en peso de materia seca. Se entiende que se habla aquí de la solución madre inicial, tal como se realiza antes de la etapa de evaporación del disolvente.

25 La segunda etapa del procedimiento según la invención consiste en evaporar el disolvente, con aportación de calor mediante un intercambiador de calor. Esta etapa se realiza bajo agitación y vacío. Se aplica preferiblemente un vacío absoluto comprendido entre 30 mbares y 300 mbares, preferiblemente comprendido entre 50 y 150 mbares. Es durante esta etapa de tiene lugar la cristalización del D-manitol en 2 tiempos o 2 fases: existe en primer lugar aparición de los cristales (es la fase de germinación) después desarrollo de estos cristales (es la fase de crecimiento cristalino).

30 Es de manera visual que se realiza la distinción entre estas 2 fases: la aparición de cristales visibles a simple vista (blanqueamiento de la solución) corresponde a la transición entre la etapa de germinación y la de crecimiento. Este instante marca el cambio de las condiciones de realización tales como se han definido anteriormente, es decir la disminución de la velocidad de evaporación másica. Preferiblemente, se elige esperar un tiempo comprendido entre 5 y 15 minutos a partir de la aparición de los primeros cristales antes de modificar la velocidad de evaporación. Para el experto en la materia, acostumbrado a conducir unos experimentos de cristalización, la distinción entre estas 2 fases releva de la rutina. Además, unos experimentos realizados por la solicitante a 2 escalas diferentes han demostrado la muy alta facilidad con la cual se podía identificar estas 2 fases, tanto a nivel de un ensayo de laboratorio como de un experimento denominado "piloto".

35 De manera más precisa, durante la fase de germinación, se aplica una velocidad de evaporación másica comprendida entre 0,08 y 0,5 kg de disolvente/h/kg de solución madre inicial, más preferiblemente entre 0,1 y 0,2 kg de disolvente/h/kg de solución madre inicial.

45 De manera práctica, el experto en la materia impone una velocidad de evaporación jugando sobre la temperatura del intercambiador de calor: típicamente, ajustando la temperatura de un serpentín unido a un baño de aceite con termostato. A partir de simples ensayos de rutina, consigue determinar la temperatura *ad hoc* que conduce a una velocidad de evaporación másica dada.

50 De manera más precisa, durante la fase de crecimiento, se aplica una velocidad de evaporación másica de entre 0,005 y 0,1 kg de disolvente/h/kg de solución madre inicial, más preferiblemente entre 0,01 y 0,05 kg de disolvente/h/kg de solución madre inicial. Una de las claves de la presente invención se basa por lo tanto en la elección de esta doble rampa de velocidad de evaporación: rápida durante la fase de germinación, más lenta durante la fase de crecimiento cristalina.

55 Más particularmente, la invención tiene por objeto un procedimiento de fabricación de una composición que comprende unos cristales de D-manitol de forma delta ( $\delta$ ), de los cuales más del 97%, preferiblemente más del 98%, muy preferiblemente más del 99% en peso de su materia seca está constituida de D-manitol, comprendiendo dicho procedimiento las etapas siguientes:

- fabricar una solución madre inicial de D-manitol en un disolvente, en presencia de un agente auxiliar,
- 60 - evaporar dicho disolvente de manera a realizar la cristalización del D-manitol, a través de una fase de germinación y de una fase de crecimiento de los cristales,

caracterizado por que se aplica

- durante la fase de germinación: una velocidad de evaporación másica comprendida entre 0,08 y 0,5 kg de disolvente/h/kg de solución madre inicial, más preferiblemente entre 0,1 y 0,2 kg de disolvente/h/kg de solución madre inicial;

5 - durante la fase de crecimiento: una velocidad de evaporación másica entre 0,005 y 0,1 kg de disolvente/h/kg de solución madre inicial, más preferiblemente entre 0,01 y 0,05 kg de disolvente/h/kg de solución madre inicial.

y por que

10 - la etapa de evaporación se realiza bajo agitación y bajo vacío absoluto comprendido entre 50 mbares y 100 mbares;

- el disolvente es agua;

- el agente auxiliar es el sorbitol.

15 Además, el procedimiento según la invención comprende una etapa de separación de los cristales de la solución, en particular por centrifugación o escurrido. Esta etapa está seguida después de una etapa de aclarado (aclaramiento) que consiste en limpiar en superficie los cristales fabricados, aclarándoles en un disolvente. Preferiblemente, esta etapa consiste en efectuar un primer aclarado con agua fría (agua cuya temperatura está comprendida entre 5°C y 20 25°C), después un segundo aclarado en una mezcla de agua y etanol.

Finalmente, el procedimiento según la invención comprende una etapa de secado, que tiene como objetivo evaporar el disolvente de la composición fabricada.

25 El procedimiento objeto de la invención presenta en particular como ventaja permitir la producción con un rendimiento elevado y un alto grado de pureza de una composición de D-manitol mayoritariamente en forma de cristales de forma delta ( $\delta$ ), en particular de una composición pulverulenta o polvo de D-manitol mayoritariamente en forma de cristales de forma delta ( $\delta$ )(más del 98% en peso seco de los cristales de D-manitol), presentando dichos cristales un diámetro en volumen D4,3 superior a 20  $\mu\text{m}$ , preferiblemente un diámetro medio en volumen comprendido entre 30  $\mu\text{m}$  y 30 100  $\mu\text{m}$ , muy preferiblemente entre 50  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ .

Otro objeto de la presente invención consiste en una composición que comprende unos cristales de D-manitol, de los cuales más del 97%, preferiblemente más del 98%, muy preferiblemente más del 99% en peso de su materia seca está constituida de D-manitol, y caracterizada por que los cristales de D-manitol contienen más del 98%, 35 preferiblemente más del 99%, muy preferiblemente más del 99,5% en peso seco de polimorfos  $\delta$ . Como ya se ha indicado, estos % en polimorfos  $\delta$  son determinados por difracción en rayos X, técnica perfectamente conocida y controlada que permite la cuantificación de las diferentes poblaciones cristalinas dentro de un polvo.

Esta composición está también caracterizada por que dichos cristales tienen un diámetro medio en volumen D4,3 40 superior a 20  $\mu\text{m}$ , preferiblemente un diámetro medio en volumen comprendido entre 30  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ , muy preferiblemente entre 50  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ . Este diámetro medio en volumen (media aritmética) D4,3 se determina en un granulómetro a difracción láser de tipo LS 230 de la compañía BECKMAN-COULTER™, equipado de su módulo de medición en vía líquida, siguiendo el manual técnico y las especificaciones del constructor. Los cristales son dispersados en el etanol absoluto con un tensioactivo (en particular de tipo "twin" comercializado por TEGO™).

45 Esta composición es en particular la susceptible de ser obtenida a partir del procedimiento descrito anteriormente.

La presente invención tiene por lo tanto también por objeto la composición, en particular la composición pulverulenta o el polvo, que comprende unos cristales de D-manitol susceptible de ser obtenida según el procedimiento descrito 50 anteriormente.

La composición objeto de la presente invención está constituida de más del 97%, preferiblemente más del 98%, muy preferiblemente más del 99% de su materia seca de D-manitol y está en particular caracterizada por que los cristales contienen más del 98%, preferiblemente más del 99%, muy preferiblemente más del 99,5% en peso seco de polimorfo 55  $\delta$ , no estando estos polimorfos completamente pasados en forma  $\beta$  al final de 341 días, cuando dicha composición está almacenada en un recinto climatizado a 20°C y a un grado de humedad relativa controlado del 75%, y por que dichos cristales tienen un diámetro medio en volumen D4,3 superior a 20  $\mu\text{m}$ , preferiblemente un diámetro medio en volumen comprendido entre 30  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ , muy preferiblemente entre 50  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ .

60 Esta composición presenta en particular como ventaja de ser muy compresible, no sujeta al fenómeno de aglomerado y estable en el tiempo a la humedad.

Los ejemplos siguientes permiten aprehender mejor la presente invención, sin limitar su alcance.

65

## Ejemplos

### Ejemplos 1

5 Este ejemplo ilustra la técnica anterior, y más precisamente los cristales tales como se obtienen en las condiciones descritas y reivindicadas en el documento WO 2008/147811. Se empieza por realizar una solución madre acuosa de D-manitol (PEARLITOL™ 50C comercializado por la compañía solicitante) y de D-sorbitol (NEOSORB™ P60 también comercializado por la solicitante). Esta mezcla se realiza mediante la introducción, en un matraz termistatado de doble capa de 150 ml, de 20 ml de agua, después D-manitol y después D-sorbitol. La mezcla se realiza bajo agitación (varilla magnética a una velocidad de rotación de 50 rpm), a una temperatura de 80°C.

15 En los ensayos nº 1, 4 y 6, se ha aplicado una velocidad de enfriamiento de 1°C por minuto, como se describe en el documento WO 2008/147811. Como este documento menciona también que esta velocidad no debe ser rápida, se han realizado también unos ensayos a 0,1°C/min (ensayos 2, 5 y 7) e incluso a 0,05°C/min (ensayo 8) y 0,01°C/min (ensayo nº 5). Los cristales obtenidos son recuperados en un filtro Millipore de 0,45 µm. La forma cristalina se analiza por difracción en rayos X. Se determina también el valor del diámetro medio en volumen. Estos parámetros, así como las características de la solución inicial y las velocidades de enfriamiento, aparecen en la tabla 1.

20 En cada uno de los 8 ensayos, se ha obtenido un polimorfo mayoritario (siendo más del 99% en peso de cristales constituido por este polimorfo). Aparece en primer lugar que, en ciertas condiciones (ensayos nº 3, 5 y 8), no se llega a la forma δ, sino a la forma β: el procedimiento según el documento WO 2008/147811 no lleva por lo tanto de manera segura a la forma deseada. Además, cuando se está en presencia de la forma δ mayoritaria (ensayos nº 1, 2, 4, 6, 7), el diámetro medio en volumen de los cristales es sistemáticamente inferior a 20 µm.

25 Tabla 1

Ensayo nº	1	2	3	4	5	6	7	8
Relación (peso seco/seco)	42	42	42	62	62	50	50	50
manitol/sorbitol	/	/	/	/	/	/	/	/
MS %	58	58	58	38	38	50	50	50
Velocidad °C/min	39,5	39,5	39,5	39,7	39,7	50	50	50
Forma cristalina (RX)*	1	0,1	0,01	1	0,1	1	0,1	0,05
Diámetro medio en volumen (µm)	delta	delta	beta	delta	beta	delta	delta	beta
	10	13	No medido	14	No medido	16	19	No medido
* forma presenta a más del 99% (en peso)								

### Ejemplo 2

30 Este ejemplo tiene como objetivo ilustrar, a escala de laboratorio, la influencia de las velocidades de evaporación másicas durante unas etapas de germinación y de crecimiento, en un procedimiento de fabricación de D-manitol, en condiciones según la invención y fuera de la invención.

35 Se prepara en primer lugar una solución madre al 50% de materia seca que contiene 50% en peso sobre seco de D-manitol PEARLITOL™ 50C y 50% en peso sobre seco de sorbitol NEOSORB™ P60. La solución madre inicial se calienta a 80°C de manera a eliminar cualquier traza de cristales.

#### Ensayo nº 9

40 Este ensayo ilustra la invención. Se cargan 5 kg de solución madre inicial en un evapo-cristalizador de laboratorio de volumen igual a 5l equipado de un serpentín unido a un baño termostatado. La agitación se realiza por una turbina Rushton (150 rpm). Se regula el vacío a 70 mbares. La temperatura del intercambiador del evapo-cristalizador se ajusta de manera a obtener una velocidad de evaporación másica igual a 0,14 kg de agua/h/kg de solución madre inicial. Esta velocidad de evaporación se mantiene hasta 10 minutos después de la aparición de los primeros cristales.

45 La velocidad de evaporación se reduce después a 0,012 kg de agua/h/kg de solución madre inicial. La manipulación se detiene cuando 1 kg de agua se ha evaporado. Los cristales, el polvo o la composición que comprende los cristales son después recuperados, lavados con agua fría y después con una mezcla etanol/agua (95% / 5% en peso de cada constituyente) y secados en estufa.

#### Ensayos nº 10 y 11

Ilustran unos campos fuera de la invención, y son realizados en las mismas condiciones que el ensayo anterior. Sólo varían las velocidades de evaporación.

55

Tabla 2

Ensayo nº	9	10	11
Invencción / Fuera de la invención	IN	HI	HI
Velocidad de evaporación de la fase de germinación (kg de agua/h/kg de solución madre inicial)	0,14	0,14	0,012
Velocidad de evaporación de la fase de crecimiento (kg de agua/h/kg de solución madre inicial)	0,012	0,14	0,012
Masa evaporada final (kg)	1	1	1
Forma cristalina RX*	delta	delta	beta
Contenido en manitol (% en peso seco)	98,7	97,3	No medido
Diámetro medio en volumen ( $\mu\text{m}$ )	40	15	No medido
* forma presente a más del 99% (en peso)			

5 Se demuestra bien que, por aplicación de velocidades de evaporación según la invención durante la fase de germinación y durante la de crecimiento, se llega a unos polimorfos  $\delta$  y a cristales que presentan un diámetro medio en volumen superior a 20  $\mu\text{m}$ .

### Ejemplo 3

10 Este ejemplo tiene como objetivo ilustrar, a escala de un piloto industrial, la influencia de las velocidades de evaporación másicas durante etapas de germinación y de crecimiento, en un procedimiento de fabricación de D-manitol, en condiciones según la invención y fuera de la invención.

15 Ensayos nº 12 a 14

Estos ensayos ilustran la invención.

20 Se realizan las mismas operaciones que anteriormente, peso en un aparato piloto de 500 l de volumen útil, y con 300 kg de solución madre. El vacío es también de 70 mbares. La agitación se realiza en por una turbina Rushton (150 rpm). Los condensados son recuperados en una cuba sobre compensador. La separación y las etapas de lavado con agua fría y después con una mezcla etanol/agua (95% / 5% en peso de cada constituyente) se realizan en una turbina Rousselet Robatel EHR 501 G y el secado con un lecho de aire fluidizado.

25 Ensayos nº 15 y 16

Ilustran unos campos fuera de la invención, y son realizados en las mismas condiciones que los ensayos 12 a 14. Sólo varían las velocidades de evaporación.

30 Los resultados de la tabla 3 demuestran que es bien la doble selección realizada en las velocidades de evaporación, tanto a nivel de la etapa de germinación como la de crecimiento, que conduce a una composición que comprende unos cristales de alta pureza en D-manitol, extremadamente ricos en polimorfo  $\delta$ , y que presentan un diámetro medio en volumen superior a 20  $\mu\text{m}$ .

Tabla 3

ensayo nº	12	13	14	15	16
Invencción / Fuera de la invención	IN	IN	IN	HI	HI
Velocidad de evaporación de la fase de germinación (kg de agua/h/kg de solución madre inicial)	0,133	0,133	0,133	0,133	0,133
Velocidad de evaporación de la fase de crecimiento (kg de agua/h/kg de solución madre inicial)	0,033	0,05	0,015	0,001	0,15
Masa evaporada final (kg)	85	85	85	85	85
Forma cristalina RX*	delta	delta	delta	beta	delta
Contenido en manitol (% en peso seco)	99,5	99,0	99,5	No medido	97,5
Diámetro medio en volumen ( $\mu\text{m}$ )	80	60	97	No medido	15
* forma presente a más del 99% (en peso)					

**Ejemplo 4**

En este ejemplo, se compara la estabilidad con la humedad de un producto según la invención y del producto comercializado por la compañía MERCK™ bajo la denominación PARTECK™ DELTA M.

5 En primer lugar, un análisis con RX de los cristales contenidos en este último producto demuestra la presencia de aproximadamente 90% de polimorfos  $\delta$ .

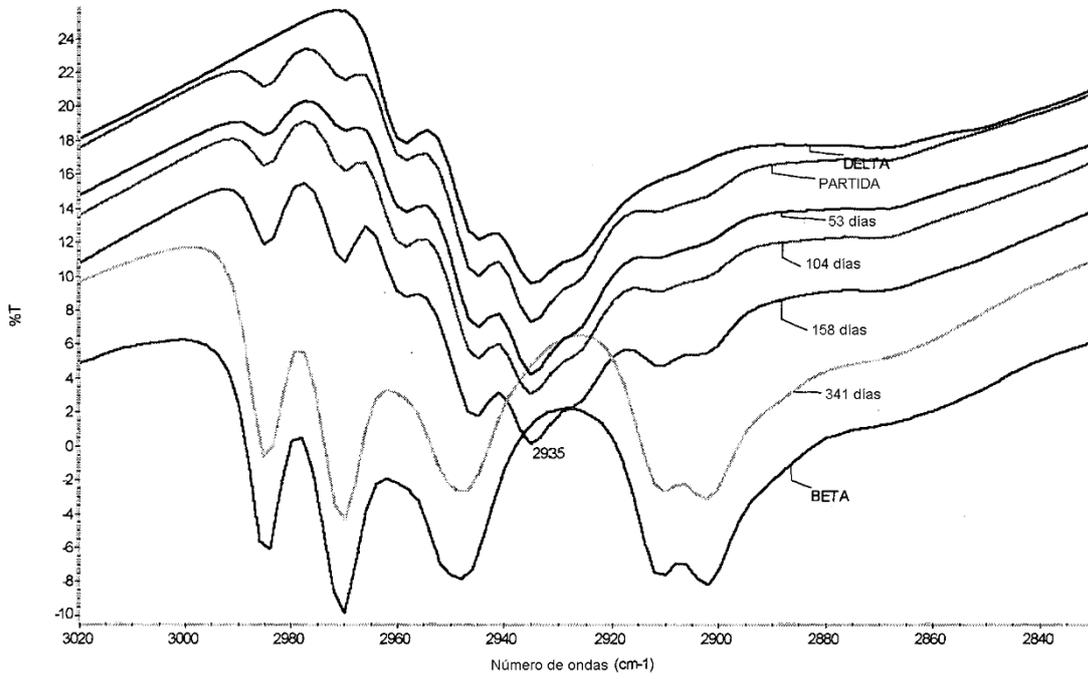
10 Después, se almacena este producto y el polvo o composición procedente del ensayo según la invención nº 12 en un recinto climatizado (20°C) y a un grado de humedad relativa controlado (75%). Se realiza en estos 2 productos unos espectros cualitativos IR en diferentes instantes, para seguir la evolución de las formas cristalinas  $\delta$  hacia las formas  $\beta$ . Estos espectros se representan en las figuras 1/2 y 2/2, respectivamente, para el producto comercial y para el producto según la invención.

15 Aparece que el producto comercial está completamente pasado en forma  $\beta$  después de 341 días, lo que no es el caso del producto según la invención: este último presenta por lo tanto una más grande estabilidad a la humedad. Este resultado es particularmente interesante en vista a una aplicación en el campo farmacéutico: disponiendo de una forma  $\delta$  estable en el tiempo, se podrán fabricar unos gránulos con compresibilidad mejorada y prolongada en el tiempo, sin afectar la bio-disponibilidad del principio activo contenido en dicho granulado.

20

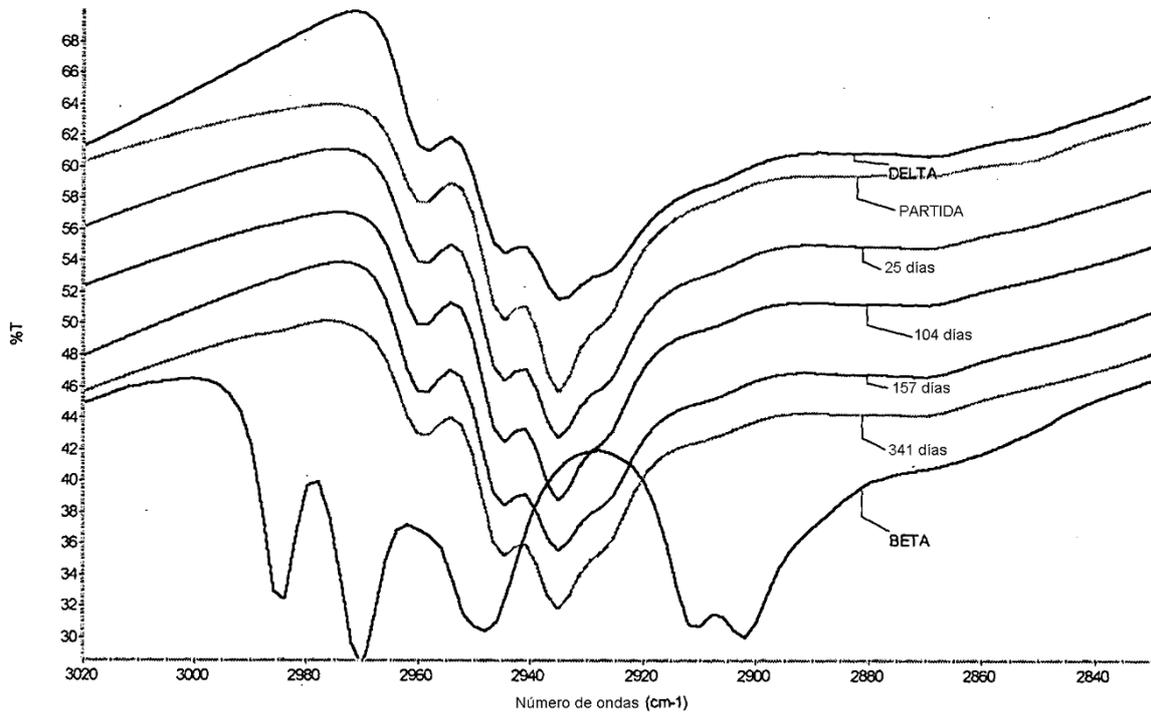
**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición que comprende unos cristales de D-manitol de los cuales más del 97%, preferiblemente más del 98%, muy preferiblemente más del 99% en peso de su materia seca está constituida de D-manitol, y caracterizada por que, por difracción con rayos X, los cristales de D-manitol contienen más del 98% en peso seco de polimorfos deltas, no estando estos polimorfos deltas completamente pasados en forma  $\beta$  al final de 341 días, cuando dicha composición está almacenada en un recinto climatizado a 20°C, y a un grado de humedad relativa controlado del 75%, y por que dichos cristales tienen, además, un diámetro medio volúmico D4,3 superior a 20  $\mu\text{m}$ .
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que dichos cristales tienen un diámetro medio volúmico D4,3 comprendido entre 30  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ , muy preferiblemente entre 50  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ .
- 15 3. Composición según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que los cristales de D-manitol contienen más del 99%, muy preferiblemente más del 99%, en peso seco de polimorfos deltas.
- 20 4. Procedimiento de fabricación de una composición según una de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las etapas de:
- fabricar una solución madre inicial de D-manitol en un disolvente, en presencia de un agente auxiliar,
  - evaporar dicho disolvente de manera a realizar la cristalización del D-manitol, a través de una fase de germinación y una fase de crecimiento de los cristales,
- 25 y caracterizado por que se aplica:
- durante la fase de germinación: una velocidad de evaporación másica comprendida entre 0,08 y 0,5 kg de disolvente/h/kg de solución madre inicial, más preferiblemente entre 0,1 y 0,2 kg de disolvente/h/kg de solución madre inicial;
  - 30 - durante la fase de crecimiento: una velocidad de evaporación másica de entre 0,005 y 0,1 kg de disolvente/h/kg de solución madre inicial, más preferiblemente entre 0,01 y 0,05 kg de disolvente/h/kg de solución madre inicial,
- y por que
- 35 - la etapa de evaporación se realiza bajo agitación y vacío absoluto comprendido entre 50 mbares y 100 mbares;
- el disolvente es el agua;
  - el agente auxiliar es el sorbitol.



PARTECK™ M

Figura 1



CRISTALES SEGÚN LA INVENCION

Figura 2