

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 255**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.1999** **E 02079497 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017** **EP 1338273**

54 Título: **Acetonido de triamcinolona cristalino producido por un proceso de molienda**

30 Prioridad:

**01.12.1998 GB 9826286**

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

**27.09.2017**

73 Titular/es:

**AVENTIS PHARMA LIMITED (100.0%)  
AVENTIS HOUSE, 50 KINGS HILL AVENUE,  
KINGS HILL  
WEST MALLING, KENT ME19 4AH, GB**

72 Inventor/es:

**AUTHELIN, JEAN-RENE, C/O RHONE-POULENC  
RORER SA y  
HOSEK, PATRICK, RHONE-POULENC RORER SA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 634 255 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

Acetónido de triamcinolona cristalino producido por un proceso de molienda.

5 La presente invención se refiere a acetónido de triamcinolona cristalino destinado a utilización como medicamento de inhalación.

Los medicamentos de inhalación deben tener un tamaño de partícula fino para penetrar profundamente en los pulmones, donde aquéllos ser absorbidos. Típicamente, se requieren partículas de tamaño inferior a 10 micrómetros. Tales partículas finas se preparan normalmente por molienda del material a inhalar. Es bien sabido que la molienda intensiva requerida para producir estos finos tamaños de partícula puede producir cambios profundos en la estructura cristalina del material que se muele. Los cambios exactos están gobernados por la naturaleza del material de partida, pero comúnmente los polvos recién molidos tienen un contenido notablemente incrementado de fase amorfa. Ésta se forma inicialmente en la superficie de las partículas, pero puede constituir una gran proporción del peso total del polvo.

Los cambios en la estructura cristalina, incluyendo el aumento del contenido amorfo, pueden causar cierto número de problemas. Las partículas tienden a pegarse unas a otras, haciendo que el polvo recién molido sea extremadamente cohesivo. Con el tiempo, a menudo bajo la influencia de la humedad ambiente, la fase superficial tiende a volver a su fase original más estable. Esto puede hacer que las partículas se suelden unas con otras. Adicionalmente, la forma cristalina de una sustancia farmacéutica puede tener un efecto significativo sobre su potencia, como ha sido descrito por J.I. Wells en *Pharmaceutical Preformulation: The Physiochemical Properties of Drug Substances*, John Wiley & Sons, Nueva York (1988). Se ha encontrado ahora que, mediante un control cuidadoso de las condiciones de molienda utilizadas, es posible conseguir el tamaño de partícula requerido para un medicamento de inhalación sin generación de fases amorfas en la superficie del polvo.

El documento US5562923 describe un método para producir sustancias medicinales altamente cristalinas finamente molidas destinadas a ser utilizadas como medicamentos de inhalación mediante secado del medicamento molido, tratamiento con un disolvente no acuoso y secado posterior. El documento US 5637620 utiliza un método diferente; el medicamento molido se acondiciona en condiciones controladas de temperatura y humedad antes de ser secado. El documento WO 98/31352 se refiere a una composición de polvo seco útil en el tratamiento de trastornos respiratorios, particularmente asma, que comprende una o más sustancias farmacéuticamente activas potentes, que incluyen glucocorticosteroides, y una sustancia portadora, todas las cuales están en forma finamente dividida, en donde la formulación tiene una densidad aparente de vertido de 0,28 a 0,38 g/ml y un diámetro mediano de partícula preferido de 1-7 micrómetros.

En un molino de chorro, el material a moler es arrastrado en una corriente de aire con lo que las partículas colisionan forzosamente unas con otras por la turbulencia de la corriente de aire. Sin embargo, la aportación de energía a la superficie del polvo tiende a producir un cambio de fase a un estado amorfo. Una posible solución a este problema sería moler a una temperatura reducida. El material a moler es probablemente más quebradizo y friable, dando como resultado una menor aportación de energía a cada partícula de polvo. Asimismo, las reacciones de cambio de fase tienden a transcurrir más lentamente a temperaturas más bajas. Para la eficacia del proceso, se requieren temperaturas muy inferiores a 0°C. Un problema con este método es que los fluidos de molienda utilizados más comúnmente, nitrógeno y aire, se vuelven menos eficaces a medida que disminuye su temperatura. En particular, la velocidad de salida del gas de las toberas de molienda llega a hacerse demasiado baja.

Se ha encontrado ahora que este problema puede resolverse utilizando helio como fluido de molienda. El proceso proporciona un material finamente molido y altamente cristalino que no contiene prácticamente material amorfo alguno. Una ventaja sorprendente es que la acumulación de incrustaciones en el molino durante la molienda es muy reducida. Se depositan menos incrustaciones y las incrustaciones depositadas son menos duras y más fáciles de desprender.

Por tanto, conforme a la presente invención se proporciona acetónido de triamcinolona cristalino como se define en la reivindicación 1.

55 Puede utilizarse helio puro o una mezcla de helio y otro gas. Así, por ejemplo, pueden mezclarse nitrógeno y/o aire con helio. Se prefiere helio puro. Preferiblemente, la temperatura de molienda disminuye dentro del intervalo de -30 a -120°C, más preferiblemente en el intervalo de -50 a -70°C.

60 El tamaño de partícula del producto se controla de manera convencional por ajuste de la presión y el caudal del fluido de molienda y la velocidad de alimentación del material a moler. Cualquier equipo utilizado convencionalmente en combinación con un molino para ayudar a controlar la distribución de los tamaños de partícula del producto puede utilizarse también en asociación con el método reivindicado. La tendencia reducida a formar incrustaciones es particularmente ventajosa cuando se utiliza un clasificador en asociación con el molino.

65

Se ha encontrado también que es posible producir polvo extra fino por el método arriba descrito. Pueden producirse polvos molidos con un tamaño mediano de partícula tan bajo como 1 micrómetro. El límite inferior del tamaño de partícula mediano del polvo que se produce por molienda en molino de chorro convencional es aproximadamente 2 a 3 micrómetros.

La cantidad de material amorfo en una muestra de polvo molido puede evaluarse de varias maneras. La calorimetría de barrido diferencial (DSC) mostrará el calor de cristalización en una muestra que contiene material amorfo. Alternativamente, el cambio de peso de una muestra expuesta a una atmósfera de temperatura y humedad controladas puede proporcionar una medida del cambio en contenido amorfo. En ambos métodos el aparato se calibra utilizando muestras de contenido cristalino conocido y la muestra desconocida se mide por comparación de la magnitud de la medida para la muestra desconocida con las conocidas.

Asimismo, las sustancias amorfas tienen usualmente una superficie específica sustancialmente mayor que la sustancia cristalina correspondiente. Así, cuando cristaliza un polvo con un contenido amorfo apreciable, la superficie específica disminuye. Cuando un polvo producido por molienda convencional con un contenido amorfo sustancial se almacena en contacto con la atmósfera, el material amorfo tiende a cristalizar a lo largo de cierto periodo de tiempo. En el transcurso de varios días, o semanas como máximo, la superficie específica disminuye hasta un valor sustancialmente estable.

Por consiguiente, en el contexto de la presente invención, puede considerarse que un polvo no tiene sustancialmente contenido amorfo alguno si su superficie específica no cambia sustancialmente cuando se almacena en un recipiente abierto a la atmósfera durante una semana o más. Preferiblemente, el cambio de la superficie específica no debería ser mayor del 20% del valor inicial, más preferiblemente no mayor del 10%, y muy preferiblemente no mayor del 5%. El acetónido de triamcinolona conforme a la reivindicación 1 tiene un nivel de contenido amorfo inmediatamente después de la molienda, como se mide por cambio de peso en condiciones de humedad relativa controlada o DSC menor del 1%.

La superficie específica se puede medir por absorción de gas utilizando el método de Brunauer-Emmet-Teller o por permeabilidad al aire utilizando el método de Blaine. Los resultados dados aquí se refieren al último método que se describe en el método estándar de la Asociación Francesa de Normalización (AFNOR) n° P 15-442 de marzo de 1987.

El cambio de peso bajo humedad relativa controlada se mide utilizando un aparato de sorción dinámica de vapor DVS1. Se coloca una pequeña muestra pesada en un plato de microbalanza y se mantiene a temperatura constante de 25°C y humedad relativa de 75%. Se mide el cambio de peso en función del tiempo durante un período de al menos 5 horas. La gráfica de peso frente al tiempo muestra un pico que es proporcional al contenido porcentual de material amorfo presente. El equipo se calibra con muestras de contenido amorfo conocido producidas por mezcla de materiales totalmente cristalinos y totalmente amorfos.

Las medidas por DSC se llevaron a cabo utilizando un sistema Seiko RDC 220. La muestra se pesa en el plato de medición y se mantiene a una temperatura inferior a la temperatura de recristalización durante 30 minutos bajo una corriente de nitrógeno seco para eliminar cualquier humedad superficial. La muestra se calienta luego a una velocidad constante de 20°C por minuto. Se mide el pico exotérmico debido a la recristalización. Como anteriormente, el método se calibra utilizando muestras de contenido amorfo conocido.

### **Ejemplo**

Para los experimentos se utilizó un molino de panqueque de dos pulgadas (5,08 cm) de diámetro. Se introduce helio en la circunferencia del molino y se sopla en el mismo el polvo a moler a través de un orificio venturi, entrando también a través de la circunferencia de la cámara de molienda. El producto molido, arrastrado en el fluido de molienda, sale por una salida central. La temperatura del gas de molienda y/o el gas de alimentación puede controlarse.

La tabla siguiente da los resultados obtenidos cuando se molió acetónido de triamcinolona (TAA) conforme a la presente invención. Se utilizó la misma alimentación en todos los casos y el material de partida tenía un tamaño medio de partícula (d50) medido por un analizador de tamaño de partícula Malvern de aproximadamente 25 micrómetros. El gas utilizado era helio o nitrógeno en todos los casos.

La superficie específica se midió utilizando el método de permeabilidad al aire de Blaine. En el caso de almacenamiento de las muestras para pruebas de envejecimiento, se mantuvieron las mismas en una atmósfera de humedad relativa 60% a 25°C. La Operación 1 y la Operación 2 (Ejemplos Comparativos) comparan los efectos de helio y nitrógeno a la temperatura ambiente como gas de molienda. El helio proporciona un producto más fino y de mayor superficie específica, pero ambos productos tienen un contenido amorfo relativamente alto.

La Operación 3 (Ejemplo Comparativo) utilizó nitrógeno a -7°C como gas de molienda. Una vez más, se produjo un contenido amorfo relativamente alto.

## ES 2 634 255 T3

La Operación 4 y la Operación 5 (conforme a la invención) utilizaron helio frío como gas de molienda y gas portador. El producto no tenía contenido amorfo detectable alguno, y era también significativamente más fino de lo que sería de esperar dadas las condiciones de molienda.

	Operación 1	Operación 2	Operación 3	Operación 4	Operación 5
Tasa de alimentación (kg/h)	0,1	1	0,1	1	1
Presión de molienda (bar)	4	5	7	5	5
Presión del gas de alimentación (bar)	5	7	9	7	7
Gas	Helio	Nitrógeno	Nitrógeno	Helio	Helio
Temperatura (° C)	T ambiente	T ambiente	- 7	-65	-50
Tamaño del molino, pulgadas (cm)	2	4	2	4	4
Superficie específica del producto, Sw (m <sup>2</sup> /g)	3,2	1,5	1,2	3,0	3,3
Sw del producto (m <sup>2</sup> /g) después de una semana	-	-	-	2,9	-
Sw del producto (m <sup>2</sup> /g) después de dos semanas	-	-	-	-	3,3
d50 del producto (µm)	-	-	-	1,5	1,5
Contenido amorfo (%)	7,6	3,2	5,8	n.d.	n.d.

n.d. = no detectado

El producto de la Operación 5 se ensayó en un dispositivo Ultrahaler® y los resultados se compararon con el producto molido de la manera convencional. El Ultrahaler® es un inhalador de polvo seco cuyo funcionamiento básico se describe en el documento EP 407 028.

Se produjo una pastilla por compresión de una mezcla de 5% de producto molido con 95% de lactosa que tenía un tamaño mediano de partícula de 50 micrómetros. La pastilla se carga en el inhalador y se cortan dosis de la misma utilizando una cuchilla. Se pueden obtener hasta 200 dosis de cada dispositivo. Los parámetros importantes son la uniformidad de dosis y el porcentaje de fracción respirable del medicamento producido en cada dosis.

Para el producto obtenido por medios convencionales, la fracción respirable media producida era 44% y el 83% de las dosis cortadas estaban dentro del 20% de su peso nominal. Para el producto producido en las condiciones de la Operación 5, la fracción respirable media era 40%, pero el porcentaje de dosis dentro del 20% del peso nominal aumentó hasta 90%.

**REIVINDICACIONES**

1. Acetónido de triamcinolona cristalino con un contenido amorfo menor de 1% que tiene un tamaño mediano de partícula comprendido entre 1 y 2 micrómetros.
2. Acetónido de triamcinolona cristalino según la reivindicación 1 cuando se produce por molienda en molino de chorro de acetónido de triamcinolona cristalino utilizando un fluido de molienda que comprende helio a una temperatura comprendida dentro del intervalo de -30 a -120 ° C.

5