

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 213**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2009 PCT/EP2009/056285**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2009 WO09144193**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2009 E 09753848 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2303232**

54 Título: **Forma micronizable de xinafoato de salmeterol**

30 Prioridad:

26.05.2008 EP 08156932
30.05.2008 US 57816 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2017

73 Titular/es:

INKE, S.A. (100.0%)
Argent, 1 Pol. Ind. Can Pelegrí
08755 Bastellbisball - Barcelona, ES

72 Inventor/es:

DALMASES BARJOAN, PERE y
HUGUET CLOTET, JUAN

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 643 213 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

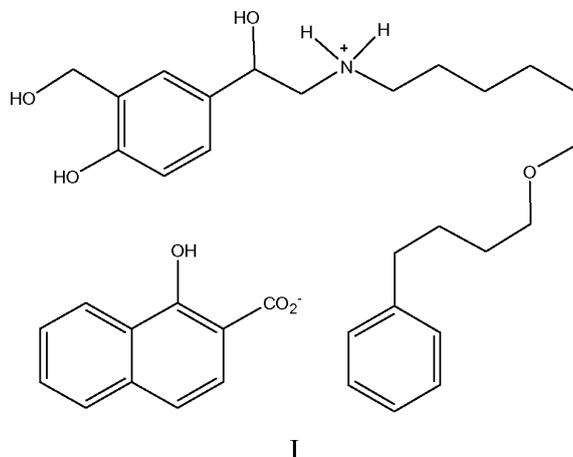
Forma micronizable de xinafoato de salmeterol

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una forma micronizable novedosa de xinafoato de salmeterol, al procedimiento para su producción y a su uso en la preparación de xinafoato de salmeterol micronizado.

Antecedentes

10 El xinafoato de salmeterol (I) de fenetanolamina es un agonista del receptor adrenérgico beta 2 de acción prolongada usado en el tratamiento del asma bronquial. El xinafoato de salmeterol se describió en el documento GB 2140800 A junto con sus sales fisiológicamente aceptables, específicamente, su sal de xinafoato. El fármaco se administra mediante inhalación por medio de o bien un inhalador de aerosol dosificador o bien un dispositivo de administración de polvo seco.



15 Antes de que se formule el xinafoato de salmeterol en el dispositivo de administración, se microniza el principio activo hasta un intervalo de tamaño de aproximadamente 2-5 μm para permitir que se administre una fracción respirable adecuada de partículas de fármaco a la región bronquial del pulmón. La micronización se logra usando un molino de energía de fluido en el que el polvo cristalino se acciona mediante presión de aire en un ciclón.

El principio activo xinafoato de salmeterol generado mediante un procedimiento de cristalización convencional tiene propiedades de flujo de polvo muy deficientes, lo que lo hace inadecuado para procedimientos de reducción de tamaño tales como la micronización.

20 La patente europea EP 0 639 176 B1 proporciona un procedimiento de cristalización por enfriamiento rápido que produce aglomerados esféricos de cristales pequeños que fluyen bien y se disgregan fácilmente durante la micronización.

25 La patente europea EP 0706507 B1 se refiere a un procedimiento de cristalización muy rápido usando dióxido de carbono supercrítico que evita la micronización del producto final. También se refiere a xinafoato de salmeterol en forma cristalina fácilmente fluidificada con una densidad aparente dinámica de menos de 0,1 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$. Según la descripción, el xinafoato de salmeterol cristalizado convencionalmente, cuando se estudia mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC), muestra una transición entre dos formas (a continuación en el presente documento "polimorfo I" y "polimorfo II") que se produce entre 120 y 140°C.

30 Henry H. Y. Tong *et al* en *Pharmaceutical Research*, 18, 6, 2001 describen la preparación de los polimorfos I y II de xinafoato de salmeterol altamente puros producidos en una operación de una etapa controlada mediante la tecnología de SEDS (dispersión mejorada en disolución mediante fluidos supercríticos).

Sin embargo, algunos de los métodos mencionados anteriormente presentan varios inconvenientes derivados del uso de fluidos supercríticos o mezclas de disolventes de diferentes puntos de ebullición, lo que hace que estos procedimientos sean económicamente desventajosos.

35 Por tanto, sería altamente deseable desarrollar métodos fáciles y económicos para producir salmeterol micronizado con buenas propiedades de fluidez, que superen los inconvenientes de los métodos del estado de la técnica.

Breve descripción de la invención

Los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente una nueva forma micronizable del

polimorfo I de xinafoato de salmeterol que muestra buena estabilidad y propiedades físico-mecánicas apropiadas para su manipulación a escala industrial y con micronización final.

5 La forma micronizable novedosa de xinafoato de salmeterol se caracteriza por tener un tamaño medio de partícula menor que el xinafoato de salmeterol micronizable cristalizado convencional, lo que facilita la micronización final del producto. Además, los inventores han encontrado un procedimiento para preparar este xinafoato de salmeterol micronizable novedoso que usa metodologías de cristalización convencionales y que no requiere ningún equipo especial.

Por tanto, un primer aspecto de la invención proporciona un polimorfo I de xinafoato de salmeterol micronizable, caracterizado por un tamaño medio de partícula de entre 5 y 15 μm y una densidad aparente de entre 0,1 y 0,2 g/ml.

10 Un segundo aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la forma micronizable del polimorfo I de xinafoato de salmeterol de la invención, comprendiendo dicho procedimiento:

a) sembrar una disolución de xinafoato de salmeterol en un disolvente orgánico con polimorfo I de xinafoato de salmeterol a una temperatura de aproximadamente entre 40 y 50°C;

15 b) someter la disolución sembrada de la etapa a) a un procedimiento de enfriamiento de perfil por etapas que comprende entre 2 y 5 etapas, en el que el procedimiento de enfriamiento de perfil por etapas comienza a una temperatura de entre 40°C y 50°C y termina a una temperatura de entre 5°C y -10°C y en el que la temperatura se mantiene constante en cada etapa durante un tiempo de entre 30 minutos y 2 horas.

Este procedimiento tiene la ventaja de ser económico y de industrializarse fácilmente.

20 Finalmente, otro aspecto de la invención se refiere al uso de tal xinafoato de salmeterol micronizable novedoso en la preparación de xinafoato de salmeterol micronizado.

Descripción detallada de la invención

Tal como se mencionó anteriormente, un objeto de la presente invención es proporcionar una forma micronizable novedosa del polimorfo I de xinafoato de salmeterol, caracterizada por un tamaño medio de partícula de entre 5 y 15 μm y una densidad aparente de entre 0,1 y 0,2 g/ml.

25 Tal como se define en la presente solicitud de patente, se considera que los extremos de los intervalos de los parámetros están dentro del alcance de la invención.

30 Mediante el término "forma micronizable" se entiende una forma que puede descomponerse fácilmente en condiciones de micronización, por ejemplo, en un molino de energía de fluido, para dar partículas de un tamaño adecuado para su uso en una forma de dosificación farmacéutica que va a administrarse mediante inhalación o insuflación.

35 Una característica derivada de ser micronizable es que la forma novedosa también fluye con total libertad. Esto significa que la forma fluye libremente al interior de un molino de energía, por ejemplo, un molino de energía de fluido, para permitir su reducción eficaz del tamaño de partícula mediante micronización a escala industrial. Las características físicas de un material que determinan sus características de flujo incluyen su densidad aparente, cohesividad, área superficial específica, tamaño de partícula y forma y uniformidad con respecto al tamaño de partícula.

Tal como se define por la Farmacopea Europea 6.0, capítulo 2.9.34:

40 - La "densidad aparente" de un polvo es la razón de la masa de una muestra de polvo sin golpear con respecto a su volumen, incluyendo la contribución del volumen inicial entre partículas. Por tanto, la densidad aparente depende tanto de la densidad de las partículas de polvo como de la disposición espacial de las partículas en el lecho de polvo. La densidad aparente se expresa en gramos por mililitro o gramos por centímetro cúbico.

- La "densidad de compactación" es una densidad lograda tras golpear mecánicamente un receptáculo que contiene la muestra de polvo.

45 La densidad aparente se determina midiendo el volumen de una masa conocida de polvo que se ha hecho pasar a través de un tamiz, al interior de un cilindro graduado.

La densidad de compactación se logra golpeando mecánicamente un cilindro de medición que contiene una muestra de polvo. Tras observar el volumen inicial, el cilindro se golpea mecánicamente y se toman las lecturas de volumen hasta que se observa un cambio de volumen adicional.

50 La densidad aparente y la densidad de compactación tal como se definen en la invención se miden siguiendo respectivamente el método 1 y el método 2 descritos en la Farmacopea Europea, capítulo 6.0, 2.9.34.

La forma micronizable novedosa de la invención muestra una densidad aparente de entre 0,1 y 0,2 g/ml, preferiblemente de entre 0,12 y 0,17 g/ml.

5 Cuando se compara con xinafoato de salmeterol micronizable cristalizado de manera convencional, la forma micronizable de la presente invención muestra una densidad aparente menor, lo que facilita la preparación del xinafoato de salmeterol micronizado con propiedades físico-mecánicas bien equilibradas con el fin de administrarse mediante inhalación o insuflación.

10 La cohesividad es una medida de las fuerzas entre partículas (por ejemplo, fuerzas de van der Waals). A medida que disminuye el tamaño de partícula, las fuerzas entre partículas se hacen más fuertes lo que conduce a un aumento en la cohesión. El aumento en la cohesión desempeña un papel dominante en la dinámica de flujo ya que afecta directamente a la fluidez aparente de los materiales sólidos.

El área superficial específica en el sentido de la presente invención significa el área superficial BET, es decir, el área superficial determinada mediante adsorción de nitrógeno según el método de Brunauer, Emmet y Teller, S. Lowell y J.E. Shields, Powder Surface Area and Porosity, 1984, 2ª edición.

15 Según la Farmacopea Europea 6.0, capítulo 2.9.36, la compresibilidad es uno de los métodos normalizados para caracterizar el flujo de polvo.

20 La forma micronizable novedosa de la invención tiene un tamaño medio de partícula de entre 5 y 15 μm , preferiblemente de entre 6 y 12 μm . Este tamaño de partícula se determina según la monografía de la Farmacopea Europea 6.0, capítulo 2.9.31. Cuando se compara con xinafoato de salmeterol micronizable cristalizado de manera convencional, la forma micronizable de la presente invención muestra un tamaño medio de partícula menor, lo que facilita la micronización final del producto.

Una micrografía electrónica de barrido (SEM) de algunos cristales de xinafoato de salmeterol micronizable novedoso muestra que son aglomerados estables de cristales de tipo placa.

25 La presente forma micronizable novedosa puede prepararse mediante cualquier método adecuado. Sin embargo, en una realización particular, se proporciona un procedimiento para la preparación de la forma micronizable del polimorfo I de xinafoato de salmeterol de la invención, comprendiendo dicho procedimiento:

a) sembrar una disolución de xinafoato de salmeterol en un disolvente orgánico con polimorfo I de xinafoato de salmeterol a una temperatura de aproximadamente entre 40 y 50°C;

b) someter la disolución sembrada de la etapa a) a un procedimiento de enfriamiento de perfil por etapas.

30 Los autores de la presente invención han encontrado que el uso de temperaturas de siembra relativamente bajas, de alrededor de 40-50°C, permite una formación rápida posterior de cristales de xinafoato de salmeterol con un tamaño medio de partícula adecuado que va a micronizarse. Cuando la temperatura de siembra usada es mayor de aproximadamente 55°C, el tamaño medio de partícula de los cristales resultantes alcanza más de 20 μm , lo que dificulta el procedimiento de micronización final.

35 En una realización preferida, la concentración de xinafoato de salmeterol en la disolución de disolvente orgánico antes de la siembra es de entre 5 y 15 g/100 g de disolvente, más preferiblemente de entre 8 y 10 g/100 g de disolvente.

El xinafoato de salmeterol usado como material de partida para los fines de esta invención se prepara según el procedimiento descrito en la patente europea EP 1132373 B1.

40 El término "procedimiento de enfriamiento de perfil por etapas" se refiere a un procedimiento de enfriamiento que comprende dos o más etapas, en el que cada etapa se lleva a cabo a una temperatura inferior a la anterior. Cada etapa comprende un primer periodo durante el cual la temperatura se disminuye, seguida por un segundo periodo durante el cual la temperatura se mantiene constante.

45 En una realización particular, el periodo de enfriamiento comienza, tras la siembra, a una temperatura de entre 40°C y 50°C, más preferiblemente de entre 43 y 47°C y termina a una temperatura de entre 5°C y -10°C, más preferiblemente de entre 0 y -5°C. En una realización todavía más preferible, el periodo de enfriamiento comienza a 45°C y termina a -5°C. Este procedimiento comprende entre 2 y 5 etapas y el tiempo adecuado para mantener la temperatura constante en cada etapa es de entre 30 min y 2 horas.

50 En una realización particular, el procedimiento de la invención comprende además una etapa previa en la que se disuelve xinafoato de salmeterol en el disolvente orgánico a su punto de ebullición y posteriormente, se somete dicha disolución a una etapa de enfriamiento para alcanzar una temperatura entre 40 y 50°C para llevar a cabo la etapa a) del procedimiento de la invención.

En una realización preferida, el disolvente orgánico es una cetona alifática. Las cetonas alifáticas ilustrativas para su uso en la presente invención incluyen acetona, metil isobutil cetona, etil butil cetona, dihexil cetona, metil etil cetona,

dietil cetona, diisobutil cetona y mezclas de las mismas. Preferiblemente, se usa metil etil cetona.

5 Inesperadamente, el procedimiento desarrollado por los inventores proporciona polimorfo I de xinafoato de salmeterol con un tamaño medio de partícula de entre 5 y 15 μm , preferiblemente de entre 6 y 12 μm y una densidad aparente de entre 0,1 y 0,2 g/ml, que es estable y adecuado para su manipulación y micronización a escala industrial.

10 En un tercer aspecto, la invención se refiere al uso del xinafoato de salmeterol micronizable novedoso de la invención en la preparación de xinafoato de salmeterol micronizado. Preferiblemente, la forma micronizable de xinafoato de salmeterol se microniza hasta que el material recogido tiene un tamaño de partícula que es adecuado para formas de dosificación farmacéuticas que van a administrarse mediante inhalación o insuflación. Un tamaño de partícula adecuado para este uso es de menos de 5 μm , preferiblemente menos de 3 μm .

El procedimiento de micronización puede llevarse a cabo mediante cualquier técnica de micronización convencional conocida por un experto, por ejemplo, con un molino de chorro o Trost.

El ejemplo siguiente se presenta para ilustrar la forma micronizable de la presente invención y el procedimiento para su preparación. No pretende limitar en modo alguno el alcance de la invención definido en la presente descripción.

15 Ejemplos

Ejemplo 1:

20 Se calienta una suspensión de 23 g de xinafoato de salmeterol en 310 ml de metil etil cetona hasta 70°C bajo nitrógeno. Se enfría la disolución obtenida hasta 45°C y se siembra con 0,3 g de polimorfo I de xinafoato de salmeterol. Se enfría adicionalmente la disolución/suspensión hasta 35 - 40°C y se mantiene la agitación durante 30 min a esa temperatura. Se enfría la suspensión lentamente hasta temperatura ambiente (20 - 25°C) y se agita durante 1 hora. Se enfría de nuevo la suspensión hasta 0°C y se agita durante al menos 1 hora a esa temperatura. La suspensión se filtra bajo presión de nitrógeno, se lava con 40 ml de metil etil cetona enfriada previamente a 0°C y se seca el sólido a vacío a 30°C. Se obtienen 21 g (91,3 %) de polimorfo I de xinafoato de salmeterol con un tamaño medio de partícula de 11,5 μm .

25 Las propiedades físicas del xinafoato de salmeterol micronizable novedoso obtenido son:

Propiedad física	Xinafoato de salmeterol
Densidad aparente ($\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	0,136
Densidad de compactación ($\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	0,256
Compresibilidad (%)	47,94
Área superficial BET ($\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$)	0,82
Tamaño medio de partícula (μm)	11,5
Cohesividad	74,8

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar el polimorfo I de xinafoato de salmeterol micronizable, en el que el polimorfo I de xinafoato de salmeterol micronizable se caracteriza por un tamaño medio de partícula de entre 5 y 15 μm y una densidad aparente de entre 0,1 y 0,2 g/ml, comprendiendo dicho procedimiento:
 - 5 a. sembrar una disolución de xinafoato de salmeterol en un disolvente orgánico con polimorfo I de xinafoato de salmeterol a una temperatura de aproximadamente entre 40 y 50°C;
 - b. someter la disolución sembrada de la etapa a) a un procedimiento de enfriamiento de perfil por etapas que comprende entre 2 y 5 etapas, en el que el procedimiento de enfriamiento de perfil por etapas comienza a una temperatura de entre 40°C y 50°C y termina a una temperatura de entre 5°C y -10°C y en el que la temperatura se mantiene constante en cada etapa durante un tiempo de entre 30 minutos y 2 horas.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la concentración de xinafoato de salmeterol en la disolución de disolvente orgánico antes de la siembra es de entre 5 y 15 g/100 g de disolvente, más preferiblemente de entre 8 y 10 g/100 g de disolvente.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el procedimiento de enfriamiento de perfil por etapas comienza a una temperatura de entre 43°C y 47°C y termina a una temperatura de entre 0°C y -5°C.
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además una etapa previa en la que se disuelve xinafoato de salmeterol en el disolvente orgánico a su punto de ebullición y posteriormente, se somete dicha disolución a una etapa de enfriamiento para alcanzar una temperatura de entre 40 y 50°C.
- 20 5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disolvente orgánico es una cetona alifática seleccionada del grupo que consiste en acetona, metil isobutil cetona, etil butil cetona, dihexil cetona, metil etil cetona, dietil cetona, diisobutil cetona y mezclas de las mismas.