

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 081**

51 Int. Cl.:

**C07C 29/76** (2006.01)

**C07C 31/26** (2006.01)

**C07C 29/78** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2014 PCT/JP2014/075815**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015 WO15046489**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2014 E 14849690 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 3053907**

54 Título: **Procedimiento de producción selectiva de la forma cristalina alfa de D-manitol usando un procedimiento de secado por pulverización**

30 Prioridad:

**30.09.2013 JP 2013202857**

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

**07.12.2018**

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)  
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku  
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**ITO, ATSUTOSHI;  
YADA, SHUICHI;  
TANIMOTO, MITSUhide y  
KUMON, MICHIKO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 693 081 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

Procedimiento de producción selectiva de la forma cristalina alfa de D-manitol usando un procedimiento de secado por pulverización.

### Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para producir selectivamente partículas de polvo que comprenden la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol a partir de una solución que contiene un polímero soluble en agua tal como el polietilenglicol (PEG) usando un secador de pulverización.

### Antecedentes de la invención

- 10 El procedimiento de secado por pulverización es uno de los procedimientos de granulación en los que se usa un secador de pulverización, y es un procedimiento para secar una solución o una suspensión de un compuesto farmacéutico, un aditivo farmacéutico, o una mezcla de los mismos, en forma de finas gotitas líquidas, en una cámara en un corto espacio de tiempo pulverizando desde una boquilla con un orificio de diámetro pequeño empleando aire caliente. Es sabido que se pueden obtener partículas de polvo con buena fluidez mediante el procedimiento de secado por pulverización y, por tanto, este se usa como procedimiento para producir no solo  
15 polvos de productos farmacéuticos sino también partículas de vehículo preparadas a partir de aditivos farmacéuticos inactivos tales como la lactosa. El procedimiento de secado por pulverización es ampliamente conocido como procedimiento para producir partículas de polvo seco amorfas. Asimismo, se tiene en cuenta desde el punto de vista de la producción de partículas con diferentes formas o diferentes estados superficiales y del control de las propiedades físicas de las partículas obtenidas tal como una forma cristalina dependiendo del contenido de sólidos  
20 en la solución, la velocidad de pulverización, la temperatura de secado, o similares. (véase, por ejemplo, la literatura no de patente 1).

- Como formas farmacéuticas en las que se usan partículas de productos farmacéuticos o partículas de vehículos, son conocidas las formas de inhalación de polvo seco (DPI), por ejemplo. La DPI es una forma farmacéutica para ser inhalada en forma de aerosol de partículas sólidas, que se produce para proporcionar una cantidad de inhalación  
25 constante. Para resolver problemas tales como la adhesión y los residuos, para la mayoría de las DPI, la propiedad de adhesión se reduce de modo que la inhalación se pueda promover teniendo una partícula secundaria formada con un vehículo inactivo preparada a partir de aditivos tales como la lactosa. Actualmente esta es una formulación muy usada para un agente adrenocorticoesteroide para el tratamiento del asma. Asimismo, varias formas de inhalación que incluyen la DPI se han empleado habitualmente para procedimientos de administración a fin de tener  
30 una acción local y evitar efectos adversos sistémicos, aunque también se espera usarlas como formulaciones para administración transpulmonar a fin de tener posiblemente una acción sistémica (véase la literatura no de patente 2 y 3, por ejemplo).

- Entre las formas de inhalación de polvo seco (DPI), la lactosa es conocida como el vehículo inactivo (diluyente) que se usa generalmente. Existe un trabajo en el que se usa un monohidrato de  $\alpha$ -lactosa para DPI (véase, por ejemplo,  
35 la literatura de patente 1).

- Similar a la lactosa, el D-manitol como alcohol de azúcar que se usa ampliamente como aditivo farmacéutico. Se sabe que hay tres polimorfos cristalinos del D-manitol, a saber, la forma  $\beta$  (que se puede denominar también modificación de tipo I), la forma  $\alpha$  (que se puede denominar también modificación de tipo II), la forma  $\delta$  (que se puede denominar también modificación de tipo III). Cada una de estos tres polimorfos cristalinos, que incluyen la  
40 forma  $\beta$  como el cristal más estable, la forma cristalina  $\alpha$ , y la forma cristalina  $\delta$  como el cristal más inestable, se pueden producir mediante un procedimiento de cristalización diferente. Para cada uno de ellos son conocidos los puntos de fusión y datos espectrales tales como los patrones de difracción de rayos X en polvo. Sin embargo, como cristales de D-manitol disponibles en el mercado (comercializables) con una única forma cristalina, solamente son la forma cristalina  $\beta$  y la forma cristalina  $\delta$  (véase, por ejemplo, la literatura no de patente 4).

- 45 Hasta el momento, se han efectuado estudios relativos a la producción de polimorfos cristalinos basados en modificaciones de los parámetros del procedimiento tales como la velocidad de pulverizado para el procedimiento de secado por pulverización (véase, por ejemplo la literatura no de patente 5 y 6).

### Lista de citas

Literatura de patente

- 50 Literatura de patente 1: JP 2007-509941 A

Literatura no de patente

Literatura no de patente 1: Sociedad Farmacéutica de Japón, "Explanations of Pharmaceutical Terminology", "Spray-Drying Method", [buscado el 1 de septiembre de, 2014], internet <URL:  
<http://www.pharm.or.jp/dictionary/wiki.cgi?%e3%82%b9%e3%83%97%e3%83%ac%e3%83%bc%e3%83%89%e>

3%83%a9%e3%82%a4%e6%b3%95

Literatura no de patente 2: Sociedad Farmacéutica de Japón, "Explanations of Pharmaceutical Terminology", "Powder Inhaler", [buscado el 1 de septiembre de, 2014], internet <URL:

<http://www.pharm.or.jp/dictionary/wiki.cgi?%e7%b2%89%e6%9c%ab%e5%90%b8%e5%85%a5%e5%89%a4>

Literatura no de patente 3: Farmacopea japonesa, 16ª Ed. (Reglas generales para preparaciones) "5.1. Inhalaciones"

Literatura no de patente 4: A. Burger, y col., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2000, 89 (4), 457-468.

Literatura no de patente 5: E. M. Littringer, y col., *Drying Technology*, 30: 114-124, 2012.

Literatura no de patente 6: Yan-Y. Lee, y col., *European Journal of Pharmaceutical Science*, 44 (2011) 41-48.

## **Sumario de la invención**

### **Problema técnico**

Hasta el momento, no se conoce ningún procedimiento para obtener selectivamente la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol mediante el procedimiento de secado por pulverización. De acuerdo con esto, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para obtener la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol usando el procedimiento de secado por pulverización.

### **Solución al problema**

Los inventores de la presente invención llevaron a cabo estudios intensivos para resolver los problemas anteriormente mencionados y descubrieron que, sometiendo una solución que contenía un polímero soluble en agua y D-manitol a secado por pulverización, se podía obtener selectivamente la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol. La presente invención se completó de acuerdo con ello.

Específicamente, la presente invención se refiere a lo siguiente:

(1) Un procedimiento para producir selectivamente la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol, que incluye una etapa de llevar a cabo un secado por pulverización de una solución que consiste en D-manitol, un polímero soluble en agua y un disolvente, en el que el polímero soluble en agua es pectina, un polímero de carboxivinilo, un extracto de algas pardas, goma de algarrobo, alginato sódico, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, goma de xantano, óxido de polietileno, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, o vinilacetato de polivinilpirrolidona;

(2) Partículas que consisten en la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol y un polímero soluble en agua, en el que el polímero soluble en agua es pectina, un polímero de carboxivinilo, un extracto de algas pardas, goma de algarrobo, alginato sódico, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, goma de xantano, óxido de polietileno, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, o vinilacetato de polivinilpirrolidona;

(3) Un procedimiento para producir selectivamente partículas de polvo que consisten en la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol, en el que una solución de D-manitol que contiene un polímero soluble en agua se seca por pulverización, en el que el polímero soluble en agua es pectina, un polímero de carboxivinilo, un extracto de algas pardas, goma de algarrobo, alginato sódico, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, goma de xantano, óxido de polietileno, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, o vinilacetato de polivinilpirrolidona; y

(4) Un procedimiento para producir partículas de polvo que consisten en la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol y un polímero soluble en agua que comprende (i) una etapa de disolución del D-manitol y un polímero soluble en agua en un disolvente, y (ii) una etapa de someter la solución obtenida en la etapa (i) a secado por pulverización, en el que el polímero soluble en agua es pectina, un polímero de carboxivinilo, un extracto de algas pardas, goma de algarrobo, alginato sódico, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, goma de xantano, óxido de polietileno, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, o vinilacetato de polivinilpirrolidona;

### **Efectos ventajosos de la invención**

De acuerdo con la presente invención, se pueden producir selectivamente partículas de polvo que comprenden la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol.

### **Breve descripción de las figuras**

La Fig. 1 muestra patrones de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol (patrón a), de las partículas de polvo obtenidas mediante secado por pulverización de una solución acuosa de D-manitol (que no contiene un polímero soluble en agua) (patrón b), y de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol (patrón c). En la figura, los triángulos negros representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol, y los círculos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol.

La Fig. 2 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol (patrón a), y de las partículas de polvo obtenidas mediante secado por pulverización de una solución acuosa de D-manitol

(que no contiene un polímero soluble en agua) (patrón b), mediante secado por pulverización de una solución acuosa de etanol al 10 % de D-manitol (que no contiene un polímero soluble en agua) (patrón c), o mediante secado por pulverización de una solución acuosa de etanol al 25 % de D-manitol (que no contiene un polímero soluble en agua) (patrón d). En la figura, los triángulos negros y los círculos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 3 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol (patrón a), y de las partículas de polvo obtenidas mediante secado por pulverización de una solución acuosa de D-manitol (que no contiene un polímero soluble en agua) (patrón b), mediante secado por pulverización de una solución acuosa de acetona al 25 % de D-manitol (que no contiene un polímero soluble en agua) (patrón c), o mediante secado por pulverización de una solución acuosa de acetona al 50 % de D-manitol (que no contiene un polímero soluble en agua) (patrón d). En la figura, los triángulos negros y los círculos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 4 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas de polvo obtenidas en el Ejemplo comparativo 1 (patrón a), o en los Ejemplos 1 (patrón b), 2 (patrón c), 3 (patrón d) y 4 (patrón e). En la figura, los triángulos negros y los círculos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 5 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas de polvo obtenidas en los Ejemplos comparativos 2 (patrón a) y 3 (patrón b), y en los Ejemplos 5 (patrón c) y 6 (patrón d). En la figura, los triángulos negros y los círculos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 6 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas de polvo obtenidas en los Ejemplos comparativos 4 (patrón a) y 5 (patrón b), y en los Ejemplos 7 (patrón c) y 8 (patrón d). En la figura, los triángulos negros y los círculos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 7 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas de polvo obtenidas en los Ejemplos 9 (patrón a), 10 (patrón b), 11 (patrón c) y 12 (patrón d). En la figura, los triángulos negros, los círculos blancos y los triángulos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol, los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\delta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 8 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas de polvo obtenidas en los Ejemplos 13 (patrón a), 14 (patrón b), 15 (patrón c) y 16 (patrón d). En la figura, los triángulos negros, los círculos blancos y los triángulos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol, los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\delta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 9 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas de polvo obtenidas en los Ejemplos 17 (patrón a), 18 (patrón b), 19 (patrón c) y 20 (patrón d). En la figura, los triángulos negros, los círculos blancos y los triángulos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol, los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\delta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 10 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas de polvo obtenidas en los Ejemplos 21 (patrón a), 22 (patrón b), 23 (patrón c), 24 (patrón d), 25 (patrón e), 26 (patrón f), 27 (patrón g) y 28 (patrón h). En la figura, los triángulos negros, los círculos blancos y los triángulos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol, los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\delta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 11 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas de polvo obtenidas en los Ejemplos 29 (patrón a), 30 (patrón b), 31 (patrón c) y 32 (patrón d). En la figura, los triángulos negros, los círculos blancos y los triángulos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol, los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\delta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 12 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas de polvo obtenidas en los Ejemplos 33 (patrón a) y 34 (patrón b). En la figura, los triángulos negros, los círculos blancos y los triángulos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol, los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\delta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 13 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas de polvo obtenidas en los Ejemplos 35 (patrón a), 36 (patrón b), 37 (patrón c) y 38 (patrón d). En la figura, los triángulos negros, los círculos blancos y los triángulos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol, los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\delta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 14 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas de polvo obtenidas en el Ejemplo 39. El patrón a es un patrón de difracción de rayos X en polvo justo después de la producción, el patrón b es un patrón de difracción de rayos X en polvo tras una semana de almacenamiento, el patrón c es un patrón

de difracción de rayos X en polvo tras cuatro semanas de almacenamiento, y el patrón d es un patrón de difracción de rayos X en polvo tras tres meses de almacenamiento. El patrón e es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol. En la figura, los triángulos negros, los círculos blancos y los triángulos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol, los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\delta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 15 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas de polvo obtenidas en el Ejemplo 40. El patrón a es un patrón de difracción de rayos X en polvo justo después de la producción, el patrón b es un patrón de difracción de rayos X en polvo tras una semana de almacenamiento, el patrón c es un patrón de difracción de rayos X en polvo tras cuatro semanas de almacenamiento, y el patrón d es un patrón de difracción de rayos X en polvo tras tres meses de almacenamiento. El patrón e es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol. En la figura, los triángulos negros, los círculos blancos y los triángulos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol, los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\delta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 16 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas de polvo obtenidas en el Ejemplo 41. El patrón a es un patrón de difracción de rayos X en polvo justo después de la producción, el patrón b es un patrón de difracción de rayos X en polvo tras tres meses de almacenamiento. El patrón c es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol. En la figura, los triángulos negros y los círculos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 17 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas de polvo obtenidas en el Ejemplo 42. El patrón a es un patrón de difracción de rayos X en polvo justo después de la producción, el patrón b es un patrón de difracción de rayos X en polvo tras tres meses de almacenamiento. El patrón c es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol. En la figura, los triángulos negros, los círculos blancos y los triángulos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol, los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\delta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 18 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas de polvo obtenidas en el Ejemplo 43. El patrón a es un patrón de difracción de rayos X en polvo justo después de la producción, el patrón b es un patrón de difracción de rayos X en polvo tras un mes de almacenamiento, y el patrón c es un patrón de difracción de rayos X en polvo tras seis meses de almacenamiento. El patrón d es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol. En la figura, los triángulos negros, los círculos blancos y los triángulos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol, los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\delta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 19 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas de polvo obtenidas en los Ejemplos 44 (patrón a), 45 (patrón b) y 46 (patrón c). El patrón d es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol. En la figura, los triángulos negros y los círculos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 20 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas de polvo obtenidas en los Ejemplos 47 (patrón a) y 48 (patrón b). El patrón c es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol. En la figura, los triángulos negros y los círculos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 21 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas de polvo obtenidas en el Ejemplo 49 (patrón a). El patrón b es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol. En la figura, los triángulos negros y los círculos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, respectivamente.

La Fig. 22 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas de polvo obtenidas en los Ejemplos 50 (patrón a) y 51 (patrón b). El patrón c es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol. En la figura, los triángulos negros y los círculos blancos representan los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol y los picos de difracción característicos de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, respectivamente.

### **Descripción de las realizaciones**

La forma cristalina del D-manitol usada para el procedimiento de la presente invención puede ser una cualquiera de la forma  $\alpha$ , la forma  $\beta$  y la forma  $\delta$ . La forma cristalina  $\beta$  del D-manitol se puede adquirir en Merck Millipore, por ejemplo. La forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol se puede producir usando el procedimiento descrito en la literatura no de patente 4.

El polímero soluble en agua que se puede usar para la presente invención es pectina, un polímero de carboxivinilo, un extracto de algas pardas, goma de algarrobo, alginato sódico, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa,

hipromelosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, goma de xantano, óxido de polietileno, polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), o vinilacetato de polivinilpirrolidona (PVP-VA). Es preferentemente PEG, PVP, o PVA y, más preferentemente, PEG.

5 En cuanto al PEG, se puede usar un producto disponible en el mercado. Por ejemplo, se puede usar un PEG que tiene un peso molecular por equivalente molar (peso molar) en el intervalo de 190 g/mol a 25 000 g/mol, que está disponible en el mercado como PEG 200 a 20 000. El PEG usado en la presente invención es preferentemente PEG con un peso molecular en el intervalo de 2600 g/mol a 3800 g/mol, que está disponible en el mercado como PEG 4000.

10 El disolvente usado para la presente invención es una mezcla de un disolvente orgánico soluble en agua y agua, o es agua. Ejemplos de un disolvente orgánico soluble en agua incluyen un disolvente basado en un alcohol C1 a C6 y un disolvente basado en una cetona C3 a C5.

15 Tal como se describe en el presente documento, la expresión "disolvente basado en un alcohol C1 a C6" significa un alcohol monovalente C1 a C6 en el que un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, con de 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con un grupo hidroxilo. Ejemplos de alcoholes monovalentes C1 a C6 incluyen, metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol isobutílico, alcohol terc-butílico, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 2-metil-1-butanol, 3-metil-1-butanol, 2-metil-2-butanol, 3-metil-2-butanol, 2,2-dimetil-1-propanol, 1-hexanol, 2-hexanol, 3-hexanol, 2-metil-1-pentanol, 3-metil-1-pentanol, 4-metil-1-pentanol, 2-metil-2-pentanol, 3-metil-2-pentanol, 4-metil-2-pentanol, 2-metil-3-pentanol, 3-metil-3-pentanol, 2,2-dimetil-1-butanol, 2-3-dimetil-1-butanol, 3-3-dimetil-1-butanol, 2-3-dimetil-2-butanol, 3-3-dimetil-2-butanol, y 2-etil-1-butanol. De estos, son preferentes el metanol, el etanol, el n-propanol o el 2-propanol. El más preferente es el etanol.

20 Tal como se describe en el presente documento, la expresión "disolvente basado en una cetona C3 a C5" significa una dialquilcetona que tiene de 3 a 5 átomos de carbono que está formada por un carbono de carbonilo o un grupo carbonilo y dos grupos alquilo unidos al carbono del carbonilo. Ejemplos del mismo incluyen acetona, etil metil cetona, metil propil cetona y dietil cetona. De estos, son preferentes la acetona y la etil metil cetona, y la más preferente es la acetona.

25 La proporción de mezcla entre el disolvente orgánico soluble en agua y el agua en la solución mixta usada para la presente invención no está particularmente limitada siempre que esté en el intervalo que permita la disolución del D-manitol y del polímero soluble en agua. Una solución mixta preferente de disolvente orgánico soluble en agua y agua es una solución acuosa de metanol de un 10 a un 50 %, o una solución acuosa de etanol de un 10 a un 50 %, o una solución acuosa de acetona de un 10 a un 50 %.

La concentración de D-manitol en la solución usada por la presente invención no está particularmente limitada, aunque es preferentemente de un 1 a un 20 % (p/p) y, más preferentemente, de un 5 a un 15 % (p/p).

35 La concentración del polímero soluble en agua en la solución usada por la presente invención no está particularmente limitada, aunque es preferentemente de 1 parte en peso o más, más preferentemente de 2 partes en peso o más, aún más preferentemente de 5 partes en peso o más y, particularmente preferente, de 10 partes en peso o más, por 100 partes en peso de D-manitol. En otras palabras, la proporción del polímero soluble en agua con respecto al D-manitol es preferentemente de un 1 % en peso o más, más preferentemente de un 2 % en peso o más, incluso más preferentemente de un 5 % en peso o más y, particularmente preferente, de un 10 % en peso o más. El límite superior de la concentración del polímero soluble en agua en la solución usada por la presente invención no está particularmente limitado, aunque es preferentemente de 100 partes en peso o menos, más preferentemente de 80 partes en peso o menos e, incluso más preferentemente, de 60 partes en peso o menos, por 100 partes en peso de D-manitol.

45 Tal como se describe en el presente documento, "secado por pulverización" significa un procedimiento para producir un polvo seco mediante pulverización y secado rápido de una solución o una suspensión en gas. El secado por pulverización se puede efectuar usando un secador de pulverización disponible en el mercado.

50 Las condiciones del secado por pulverización no están particularmente limitadas, ya que varían dependiendo del equipo o similares. No obstante, si se usa un secador de pulverización de tipo GS-31 fabricado por Yamato Scientific Co., Ltd., por ejemplo, es posible que la presión de aire de pulverización sea de 49,03 KPa a 196,14 KPa, la velocidad de alimentación del líquido sea de 0,5 a 10 g/min, y la temperatura del aire de entrada sea de 100 a 200 °C.

### Ejemplos

(Medición del patrón de difracción de rayos X en polvo)

55 Se midió el patrón de difracción de rayos X en polvo usando un sistema difractómetro de rayos X en polvo Empyrean (Panalytical B.V.). Las condiciones de medición era radiación de CuK $\alpha$ , tensión de 40 kV, corriente de 40 mA sobre el intervalo 2 $\theta$  entre 5 y 40°

(Materiales)

Como forma cristalina  $\beta$  del D-manitol se usó EMPROVE de Merck. El PEG 4000 se adquirió a Wako Pure Chemicals. El PEG 400 se adquirió a Kishida Chemical Co., Ltd. La PVP se adquirió a BASF Japan Ltd. El PVA se adquirió a Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

#### 5 (Ejemplo de referencia 1)

Se midió el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol. El resultado se muestra en la Fig. 1a).

Se preparó una solución acuosa que contenía D-manitol. La solución obtenida se secó por pulverización en las condiciones siguientes.

#### 10 (Condiciones del secado por pulverización)

Equipo: Secador de pulverización de tipo GS-31 (Yamato Scientific Co., Ltd.)

Presión de aire de pulverización: 88,26 kPa a 107,88 kPa

Velocidad de alimentación (pulverización) del líquido: aproximadamente 3,0 g/min

Temperatura del aire de entrada: 124 a 127 °C (aproximadamente 125 °C)

15 Se midió el patrón de difracción de rayos X en polvo de las partículas obtenidas, y el resultado se muestra en la Fig. 1b).

Se preparó el D-manitol (forma cristalina  $\alpha$ ) de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura no de patente 4.

20 Específicamente, el D-manitol (forma cristalina  $\beta$ ) (10 g) se disolvió en una solución acuosa de etanol al 70 % (90 g) y la solución se enfrió lentamente hasta 20 °C o menos. La solución se almacenó a 4 °C durante 12 horas. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron a 40 °C para obtener D-manitol (forma cristalina  $\alpha$ ). Se midió el patrón de difracción de rayos X en polvo del D-manitol obtenido, y el resultado se muestra en la Fig. 1c).

#### (Ejemplo de referencia 2)

25 Se midió el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol. El resultado se muestra en la Fig. 2a).

Se preparó una solución acuosa que contenía D-manitol. La solución obtenida se secó por pulverización en las mismas condiciones que en el Ejemplo de referencia 1. Se midió el patrón de difracción de rayos X en polvo de las partículas obtenidas, y el resultado se muestra en la Fig. 2b).

30 Se preparó una solución acuosa de etanol al 10 % o una solución acuosa de etanol al 25 % que contenían D-manitol. La solución obtenida se secó por pulverización en las mismas condiciones que en el Ejemplo de referencia 1. Se midieron los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas obtenidas, y los resultados se muestran en las Figs. 2c) y 2d), respectivamente.

35 Se descubrió que, cuando se efectúa un secado por pulverización usando una solución acuosa de etanol, era principalmente la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, si bien se observó la presencia conjunta de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol.

#### (Ejemplo de referencia 3)

Se midió el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol. El resultado se muestra en la Fig. 3a).

40 Se preparó una solución acuosa que contenía D-manitol. La solución obtenida se secó por pulverización en las mismas condiciones que en el Ejemplo de referencia 1. Se midió el patrón de difracción de rayos X en polvo de las partículas obtenidas, y el resultado se muestra en la Fig. 3b).

45 Se preparó una solución acuosa de acetona al 25 % o una solución acuosa de acetona al 50 % que contenían D-manitol. La solución obtenida se secó por pulverización en las mismas condiciones que en el Ejemplo de referencia 1. Se midieron los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas obtenidas, y los resultados se muestran en las Figs. 3c) y 3d), respectivamente.

Se descubrió que, cuando se efectúa un secado por pulverización usando una solución acuosa de acetona, era principalmente la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, si bien se observó la presencia conjunta de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol.

**(Ejemplos 1 a 4 y Ejemplo comparativo 1)**

Se preparó una solución disolviendo 10 g de D-manitol (forma cristalina  $\beta$ ) y 20 mg (Ejemplo 1), 50 mg (Ejemplo 2), 100 mg (Ejemplo 3), o 1 g (Ejemplo 4) de PEG 4000 en 190 g de agua purificada. La solución obtenida se secó por pulverización en las mismas condiciones que en el Ejemplo de referencia 1. Se midieron los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas obtenidas, y los resultados se muestran en las Figs. 4b.), 4c), 4d) y 4e), respectivamente.

Se preparó una solución disolviendo 10 g de D-manitol (forma cristalina  $\beta$ ) en 190 g de agua purificada (Ejemplo comparativo 1). La solución obtenida se secó por pulverización en las mismas condiciones que en el Ejemplo de referencia 1. Se midió el patrón de difracción de rayos X en polvo de las partículas obtenidas, y el resultado se muestra en la Fig. 4a).

[Tabla 1]

|                                                    | Ejemplo comparativo 1 | Ejemplo 1        | Ejemplo 2        | Ejemplo 3 | Ejemplo 4 |
|----------------------------------------------------|-----------------------|------------------|------------------|-----------|-----------|
| D-manitol (forma cristalina $\beta$ )              | 10 g                  | 10 g             | 10 g             | 10 g      | 10 g      |
| PEG 4000                                           | 0 g                   | 20 mg            | 50 mg            | 100 mg    | 1 g       |
| Agua purificada                                    | 190 g                 | 190 g            | 190 g            | 190 g     | 190 g     |
| Proporción de PEG 4000 (respecto al D-manitol p/p) | 0 %                   | 0,2 %            | 0,5 %            | 1 %       | 10 %      |
| Forma cristalina del polvo obtenido                | $\beta$               | $\alpha + \beta$ | $\alpha + \beta$ | $\alpha$  | $\alpha$  |

Se descubrió que la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol se podía producir usando PEG 4000. Asimismo, cuando la proporción de PEG 4000 es del 1 % o más con respecto al D-manitol, era posible producir la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol sin la presencia conjunta de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, es decir, se puede producir selectivamente la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol.

**(Ejemplos 5 y 6 y Ejemplos comparativos 2 y 3)**

Se preparó una solución acuosa de acetona al 25 % que contenía la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol y un 1 % p/p (Ejemplo 5) o un 10 % p/p (Ejemplo 6) de PEG 4000 con respecto al D-manitol. La solución obtenida se secó por pulverización en las mismas condiciones que en el Ejemplo de referencia 1. Se midieron los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas obtenidas, y los resultados se muestran en las Figs. 5c.) y 5d), respectivamente.

Se preparó una solución acuosa (Ejemplo comparativo 2) o una solución acuosa de acetona al 25 % (Ejemplo comparativo 3) que contenía D-manitol. La solución obtenida se secó por pulverización en las mismas condiciones que en el Ejemplo de referencia 1. Se midieron los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas obtenidas, y los resultados se muestran en las Figs. 5a.) y 5b), respectivamente.

Se descubrió que, usando PEG 4000, se puede producir la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol sin la presencia conjunta de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, es decir, se puede producir selectivamente la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol.

**(Ejemplos 7 y 8 y Ejemplos comparativos 4 y 5)**

Se preparó una solución acuosa de etanol al 25 % que contenía la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol y un 1 % p/p de PVP (Ejemplo 7) o un 10 % p/p de PVA (Ejemplo 8) con respecto al D-manitol. La solución obtenida se secó por pulverización en las mismas condiciones que en el Ejemplo de referencia 1. Se midieron los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas obtenidas, y los resultados se muestran en las Figs. 6c.) y 6d), respectivamente.

Se preparó una solución acuosa (Ejemplo comparativo 4) o una solución acuosa de etanol al 25 % (Ejemplo comparativo 5) que contenían D-manitol. La solución obtenida se secó por pulverización en las mismas condiciones que en el Ejemplo de referencia 1. Se midieron los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas obtenidas, y los resultados se muestran en las Figs. 6a.) y 6b), respectivamente.

Se descubrió que, usando un polímero soluble en agua, se puede producir la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol sin la presencia conjunta de la forma cristalina  $\beta$  del D-manitol, es decir, se puede producir selectivamente la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol.

**(Ejemplos 9 a 38)**

Se prepararon soluciones que tenían las composiciones descritas en las Tablas 2 a 9. Las soluciones obtenidas se secaron por pulverización de acuerdo con las condiciones descritas en las Tablas 2 a 9. Se midieron los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas obtenidas, y los resultados se muestran en la Fig. 7 (Ejemplos 9 a 12), la Fig. 8 (Ejemplos 13 a 16), la Fig. 9 (Ejemplos 17 a 20), la Fig. 10 (Ejemplos 21 a 28), la Fig. 11 (Ejemplos 29 a 32), la Fig. 12 (Ejemplos 33 a 34) y la Fig. 13 (Ejemplos 35 a 38).

[Tabla 2]

| Influencia de la temperatura del aire de entrada (parte 1) |                                                                      |            |            |            |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|
|                                                            | Ejemplo 9                                                            | Ejemplo 10 | Ejemplo 11 | Ejemplo 12 |
| D-manitol (forma cristalina $\beta$ ) (%)                  | 15                                                                   | 15         | 15         | 15         |
| PEG 400 (%)                                                | 0,15                                                                 | 0,15       | 0,075      | 0,075      |
| Agua purificada                                            | Resto                                                                | Resto      | Resto      | Resto      |
| Total (%)                                                  | 100                                                                  | 100        | 100        | 100        |
| PEG/D-manitol (%)                                          | 1                                                                    | 1          | 0,5        | 0,5        |
| Equipo                                                     | Secador de pulverización de tipo GS-31 (Yamato Scientific Co., Ltd.) |            |            |            |
| Presión de aire de pulverización (kPa)                     | 88,26 a 107,88                                                       |            |            |            |
| Velocidad de alimentación del líquido (g/min)              | aproximadamente 3,0                                                  |            |            |            |
| Temperatura del aire de entrada (°C):                      | aprox. 150                                                           | aprox. 130 | aprox. 150 | aprox. 130 |

[Tabla 3]

| Influencia de la temperatura del aire de entrada (parte 2) |                                                                      |            |            |            |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|
|                                                            | Ejemplo 13                                                           | Ejemplo 14 | Ejemplo 15 | Ejemplo 16 |
| D-manitol (forma cristalina $\beta$ ) (%)                  | 5                                                                    | 5          | 5          | 5          |
| PEG 4000 (%)                                               | 0,05                                                                 | 0,05       | 0,025      | 0,025      |
| Agua purificada                                            | Resto                                                                | Resto      | Resto      | Resto      |
| Total (%)                                                  | 100                                                                  | 100        | 100        | 100        |
| PEG/D-manitol (%)                                          | 1                                                                    | 1          | 0,5        | 0,5        |
| Equipo                                                     | Secador de pulverización de tipo GS-31 (Yamato Scientific Co., Ltd.) |            |            |            |
| Presión de aire de pulverización (kPa)                     | 88,26 a 107,88                                                       |            |            |            |
| Velocidad de alimentación del líquido (g/min)              | aproximadamente 3,0                                                  |            |            |            |
| Temperatura del aire de entrada (°C):                      | aprox. 150                                                           | aprox. 130 | aprox. 150 | aprox. 130 |

[Tabla 4]

| Influencia de la concentración del D-manitol |            |            |            |            |
|----------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
|                                              | Ejemplo 17 | Ejemplo 18 | Ejemplo 19 | Ejemplo 20 |
| D-manitol (forma cristalina $\beta$ ) (%)    | 15         | 5          | 15         | 5          |

(continuación)

| Influencia de la concentración del D-manitol  |                                                                      |            |            |            |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|
|                                               | Ejemplo 17                                                           | Ejemplo 18 | Ejemplo 19 | Ejemplo 20 |
| PEG 4000 (%)                                  | 0,15                                                                 | 0,05       | 0,075      | 0,025      |
| Agua purificada                               | Resto                                                                | Resto      | Resto      | Resto      |
| Total (%)                                     | 100                                                                  | 100        | 100        | 100        |
| PEG/D-manitol (%)                             | 1                                                                    | 1          | 0,5        | 0,5        |
| Equipo                                        | Secador de pulverización de tipo GS-31 (Yamato Scientific Co., Ltd.) |            |            |            |
| Presión de aire de pulverización (kPa)        | 88,26 a 107,88                                                       |            |            |            |
| Velocidad de alimentación del líquido (g/min) | aproximadamente 3,0                                                  |            |            |            |
| Temperatura del aire de entrada (°C):         | aproximadamente 130                                                  |            |            |            |

[Tabla 5]

| Influencia de la concentración del PEG (parte 1) |                                                                      |            |            |            |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|
|                                                  | Ejemplo 21                                                           | Ejemplo 22 | Ejemplo 27 | Ejemplo 28 |
| D-manitol (forma cristalina $\beta$ ) (%)        | 5                                                                    | 5          | 5          | 5          |
| PEG 400 (%)                                      | -                                                                    | -          | 0,1        | 0,05       |
| PEG 20 000 (%)                                   | 0,1                                                                  | 0,05       | -          | -          |
| Agua purificada                                  | Resto                                                                | Resto      | Resto      | Resto      |
| Total (%)                                        | 100                                                                  | 100        | 100        | 100        |
| PEG/D-manitol (%)                                | 2                                                                    | 1          | 2          | 1          |
| Equipo                                           | Secador de pulverización de tipo GS-31 (Yamato Scientific Co., Ltd.) |            |            |            |
| Presión de aire de pulverización (kPa)           | 88,26 a 107,88                                                       |            |            |            |
| Velocidad de alimentación del líquido (g/min)    | aproximadamente 3,0                                                  |            |            |            |
| Temperatura del aire de entrada (°C):            | aproximadamente 130                                                  |            |            |            |

[Tabla 6]

| Influencia de la concentración del PEG (parte 2) |            |            |            |            |
|--------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
|                                                  | Ejemplo 23 | Ejemplo 24 | Ejemplo 25 | Ejemplo 26 |
| D-manitol (forma cristalina $\beta$ ) (%)        | 5          | 5          | 5          | 5          |
| PEG 4000 (%)                                     | 0,25       | 0,1        | 0,05       | 0,025      |
| Agua purificada                                  | Resto      | Resto      | Resto      | Resto      |
| Total (%)                                        | 100        | 100        | 100        | 100        |
| PEG/D-manitol (%)                                | 5          | 2          | 1          | 0,5        |

(continuación)

| Influencia de la concentración del PEG (parte 2) |                                                                      |            |            |            |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|
|                                                  | Ejemplo 23                                                           | Ejemplo 24 | Ejemplo 25 | Ejemplo 26 |
| Equipo                                           | Secador de pulverización de tipo GS-31 (Yamato Scientific Co., Ltd.) |            |            |            |
| Presión de aire de pulverización (kPa)           | 88,26 a 107,88                                                       |            |            |            |
| Velocidad de alimentación del líquido (g/min)    | aproximadamente 3,0                                                  |            |            |            |
| Temperatura del aire de entrada (°C):            | aproximadamente 130                                                  |            |            |            |

[Tabla 7]

| Influencia del peso molecular del PEG         |                                                                      |            |            |            |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|
|                                               | Ejemplo 29                                                           | Ejemplo 30 | Ejemplo 31 | Ejemplo 32 |
| D-manitol (forma cristalina $\beta$ ) (%)     | 5                                                                    | 5          | 5          | 5          |
| PEG 200 (%)                                   | -                                                                    | -          | -          | 0,05       |
| PEG 400 (%)                                   | -                                                                    | -          | 0,05       | -          |
| PEG 4000 (%)                                  | -                                                                    | 0,05       | -          | -          |
| PEG 20 000 (%)                                | 0,05                                                                 | -          | -          | -          |
| Agua purificada                               | Resto                                                                | Resto      | Resto      | Resto      |
| Total (%)                                     | 100                                                                  | 100        | 100        | 100        |
| PEG/D-manitol (%)                             | 1                                                                    | 1          | 1          | 1          |
| Equipo                                        | Secador de pulverización de tipo GS-31 (Yamato Scientific Co., Ltd.) |            |            |            |
| Presión de aire de pulverización (kPa)        | 88,26 a 107,88                                                       |            |            |            |
| Velocidad de alimentación del líquido (g/min) | aproximadamente 3,0                                                  |            |            |            |
| Temperatura del aire de entrada (°C):         | aproximadamente 130                                                  |            |            |            |

[Tabla 8]

| Influencia de la velocidad de alimentación del líquido (parte 1) |                                                                      |            |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------|
|                                                                  | Ejemplo 33                                                           | Ejemplo 34 |
| D-manitol (forma cristalina $\beta$ ) (%)                        | 5                                                                    | 5          |
| PEG 400 (%)                                                      | 0,05                                                                 | 0,05       |
| Agua purificada                                                  | Resto                                                                | Resto      |
| Total (%)                                                        | 100                                                                  | 100        |
| PEG/D-manitol (%)                                                | 1                                                                    | 1          |
| Equipo                                                           | Secador de pulverización de tipo GS-31 (Yamato Scientific Co., Ltd.) |            |

(continuación)

| Influencia de la velocidad de alimentación del líquido (parte 1) |                     |                     |
|------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
|                                                                  | Ejemplo 33          | Ejemplo 34          |
| Presión de aire de pulverización (kPa)                           | 88,26 a 107,88      |                     |
| Velocidad de alimentación del líquido (g/min)                    | aproximadamente 1,5 | aproximadamente 3,0 |
| Temperatura del aire de entrada (°C):                            | aproximadamente 130 |                     |

[Tabla 9]

| Influencia de la velocidad de alimentación del líquido (parte 2) |                                                                      |            |            |            |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|
|                                                                  | Ejemplo 35                                                           | Ejemplo 36 | Ejemplo 37 | Ejemplo 38 |
| D-manitol (forma cristalina $\beta$ ) (%)                        | 5                                                                    | 5          | 5          | 5          |
| PEG 4000 (%)                                                     | 0,05                                                                 | 0,05       | 0,025      | 0,025      |
| Agua purificada                                                  | Resto                                                                | Resto      | Resto      | Resto      |
| Total (%)                                                        | 100                                                                  | 100        | 100        | 100        |
| PEG/D-manitol (%)                                                | 1                                                                    | 1          | 0,5        | 0,5        |
| Equipo                                                           | Secador de pulverización de tipo GS-31 (Yamato Scientific Co., Ltd.) |            |            |            |
| Presión de aire de pulverización (kPa)                           | 88,26 a 107,88                                                       |            |            |            |
| Velocidad de alimentación del líquido (g/min)                    | aprox. 1,5                                                           | aprox. 3,0 | aprox. 1,5 | aprox. 3,0 |
| Temperatura del aire de entrada (°C):                            | aproximadamente 130                                                  |            |            |            |

- 5 Se descubrió que, en amplios intervalos de condiciones de la temperatura del aire de entrada, la concentración de D-manitol, la concentración de PEG, el peso molecular del PEG, y la velocidad de alimentación del líquido, se puede producir la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol usando PEG.

**(Ejemplos 39 a 43)**

- 10 Se prepararon soluciones que tenían las composiciones descritas en la Tabla 10. Las soluciones obtenidas se secaron por pulverización de acuerdo con las condiciones descritas en la Tabla 10. Se midieron los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas obtenidas.

[Tabla 10]

|                                           | Ejemplo 39                                                           | Ejemplo 40 | Ejemplo 41 | Ejemplo 42 | Ejemplo 43 |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| D-manitol (forma cristalina $\beta$ ) (%) | 5                                                                    | 5          | 15         | 15         | 5          |
| PEG 4000 (%)                              | 0,25                                                                 | 0,1        | -          | -          | 0,5        |
| PEG 400 (%)                               | -                                                                    | -          | 0,15       | 0,3        | -          |
| Agua purificada                           | Resto                                                                | Resto      | Resto      | Resto      | Resto      |
| Total (%)                                 | 100                                                                  | 100        | 100        | 100        | 100        |
| PEG/D-manitol (%)                         | 5                                                                    | 2          | 1          | 2          | 10         |
| Equipo                                    | Secador de pulverización de tipo GS-31 (Yamato Scientific Co., Ltd.) |            |            |            |            |
| Presión de aire de pulverización (kPa)    | 88,26 a 107,88                                                       |            |            |            |            |

(continuación)

|                                               | Ejemplo 39          | Ejemplo 40 | Ejemplo 41 | Ejemplo 42 | Ejemplo 43 |
|-----------------------------------------------|---------------------|------------|------------|------------|------------|
| Velocidad de alimentación del líquido (g/min) | aproximadamente 3,0 |            |            |            |            |
| Temperatura del aire de entrada (°C):         | aprox. 130          | aprox. 130 | aprox. 150 | aprox. 130 | aprox. 125 |

Las partículas obtenidas según lo anterior se almacenaron a  $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ , y se confirmaron los cambios de los patrones de difracción de rayos X en polvo. Los resultados se muestran en la Fig. 14 (Ejemplo 39), la Fig. 15 (Ejemplo 40), la Fig. 16 (Ejemplo 41), la Fig. 17 (Ejemplo 42) y la Fig. 18 (Ejemplo 43).

Se descubrió que la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol obtenida en los Ejemplos 39 a 43 apenas se convertía en la forma cristalina  $\beta$ .

**(Ejemplos 44 a 48)**

Se prepararon soluciones que tenían las composiciones descritas en la Tabla 11. Las soluciones obtenidas se secaron por pulverización de acuerdo con las condiciones descritas en la Tabla 11. Se midieron los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas obtenidas. Los resultados se muestran en la Fig. 19 (Ejemplos 44 a 46) y la Fig. 20 (Ejemplos 47 a 48).

[Tabla 11]

|                                               | Ejemplo 44                                                     | Ejemplo 45 | Ejemplo 46 | Ejemplo 47 | Ejemplo 48 |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| D-manitol (forma cristalina $\beta$ ) (%)     | 5                                                              | 5          | 5          | 5          | 5          |
| PEG 4000 (%)                                  | 0,05                                                           | 0,05       | 0,05       | 0,5        | 0,5        |
| Agua purificada (%)                           | Resto                                                          | Resto      | Resto      | Resto      | Resto      |
| Total (%)                                     | 100                                                            | 100        | 100        | 100        | 100        |
| PEG/D-manitol (%)                             | 1                                                              | 1          | 1          | 10         | 10         |
| Equipo                                        | Secador de pulverización de tipo B-290 (BUCHI Labortechnik AG) |            |            |            |            |
| Presión de aire de pulverización (kPa)        | 88,26 a 107,88                                                 |            |            |            |            |
| Velocidad de alimentación del líquido (g/min) | aproximadamente 3,0                                            |            |            |            |            |
| Temperatura del aire de entrada (°C):         | aprox. 200                                                     | aprox. 180 | aprox. 160 | aprox. 130 | aprox. 130 |
| Temperatura del aire de salida (°C):          | 80 a 96                                                        | 95 a 96    | 87 a 88    | 86 a 89    | 78 a 80    |

Se descubrió que, incluso cuando se usaba un equipo diferente, se podía fabricar aún la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol usando PEG.

**(Ejemplos 49 a 51)**

Se prepararon soluciones que tenían las composiciones descritas en la Tabla 12. Las soluciones obtenidas se secaron por pulverización de acuerdo con las condiciones descritas en la Tabla 12. Se midieron los patrones de difracción de rayos X en polvo de las partículas obtenidas. Los resultados se muestran en la Fig. 21 (Ejemplo 49) y la Fig. 22 (Ejemplos 50 y 51).

[Tabla 12]

|                                           | Ejemplo 49 | Ejemplo 50 | Ejemplo 51 |
|-------------------------------------------|------------|------------|------------|
| D-manitol (forma cristalina $\beta$ ) (%) | 5          | 5          | 5          |
| PEG 4000 (%)                              | 0,05       | -          | 0,05       |

(continuación)

|                                                | Ejemplo 49                                                             | Ejemplo 50 | Ejemplo 51 |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| PEG 400 (%)                                    | -                                                                      | 0,05       | -          |
| Agua purificada (%)                            | Resto                                                                  | Resto      | Resto      |
| Total (%)                                      | 100                                                                    | 100        | 100        |
| PEG/D-manitol (%)                              | 1                                                                      | 1          | 1          |
| Equipo                                         | Secador de pulverización de tipo CL-8i<br>(OHKAWARA KAKOHKI CO., LTD.) |            |            |
| Número de revoluciones del atomizador (r.p.m.) | 40 000                                                                 |            |            |
| Velocidad de alimentación del líquido (g/min)  | aproximadamente 40                                                     |            |            |
| Temperatura del aire de entrada (°C):          | aprox. 140                                                             | aprox. 160 | aprox. 160 |
| Temperatura del aire de salida (°C):           | 81 a 102                                                               | 91 a 96    | 91 a 102   |

Se descubrió que, incluso cuando se usaba un equipo diferente, se podía fabricar aún la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol usando PEG.

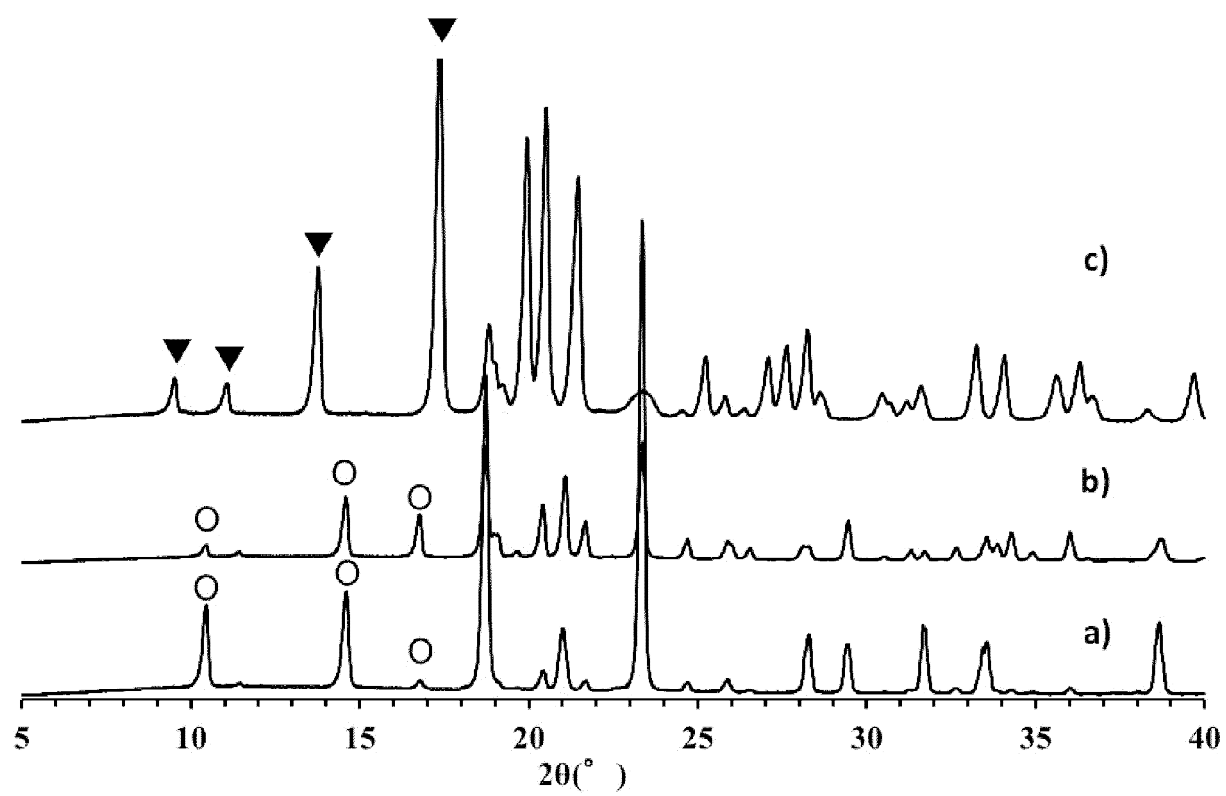
## 5 **Aplicabilidad industrial**

De acuerdo con la presente invención, se puede producir selectivamente la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol. Las partículas de polvo que contienen la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol se pueden usar como nuevas partículas de vehículo o similares de un producto farmacéutico.

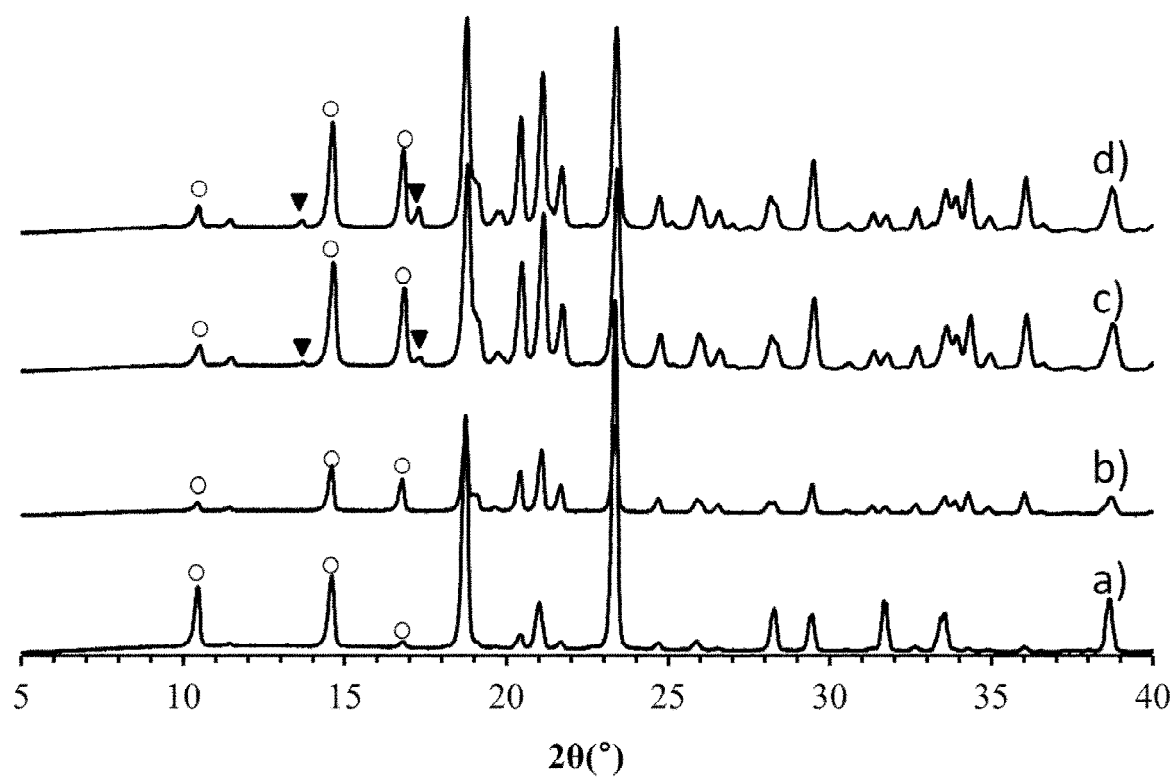
# REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción selectivamente de la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol, que comprende una etapa de llevar a cabo un secado por pulverización de una solución que consiste en D-manitol, un polímero soluble en agua y un disolvente, en el que el polímero soluble en agua es pectina, un polímero de carboxivinilo, un extracto de algas pardas, goma de algarrobo, alginato sódico, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, goma de xantano, óxido de polietileno, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, o vinilacetato de polivinilpirrolidona.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente es una mezcla de un disolvente orgánico soluble en agua y agua, o es agua.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente orgánico soluble en agua es un disolvente basado en un alcohol C1 a C6 o un disolvente basado en una cetona C3 a C5.
4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el polímero soluble en agua es polietilenglicol, polivinilpirrolidona o alcohol polivinílico.
5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el polímero soluble en agua es polietilenglicol.
6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el peso molecular del polímero soluble en agua es de 190 g/mol a 25 000 g/mol.
7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el polímero soluble en agua es polietilenglicol 4000.
8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el contenido de polímero soluble en agua en la solución es del 1 % en peso o superior con respecto al D-manitol.
9. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el contenido de polímero soluble en agua en la solución es del 2 % en peso o superior con respecto al D-manitol.
10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el contenido de polímero soluble en agua en la solución es del 5 % en peso o superior con respecto al D-manitol.
11. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el contenido de polímero soluble en agua en la solución es del 10 % en peso o superior con respecto al D-manitol.
12. Partículas que consisten en la forma cristalina  $\alpha$  del D-manitol y un polímero soluble en agua, en el que el polímero soluble en agua es pectina, un polímero de carboxivinilo, un extracto de algas pardas, goma de algarrobo, alginato sódico, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, goma de xantano, óxido de polietileno, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, o vinilacetato de polivinilpirrolidona.
13. Partículas de acuerdo con la reivindicación 12, en las que el polímero soluble en agua es polietilenglicol, polivinilpirrolidona o alcohol polivinílico.
14. Partículas de acuerdo con la reivindicación 12, en las que el polímero soluble en agua es polietilenglicol.
15. Partículas de acuerdo con la reivindicación 12, en las que el polímero soluble en agua es polietilenglicol 4000.

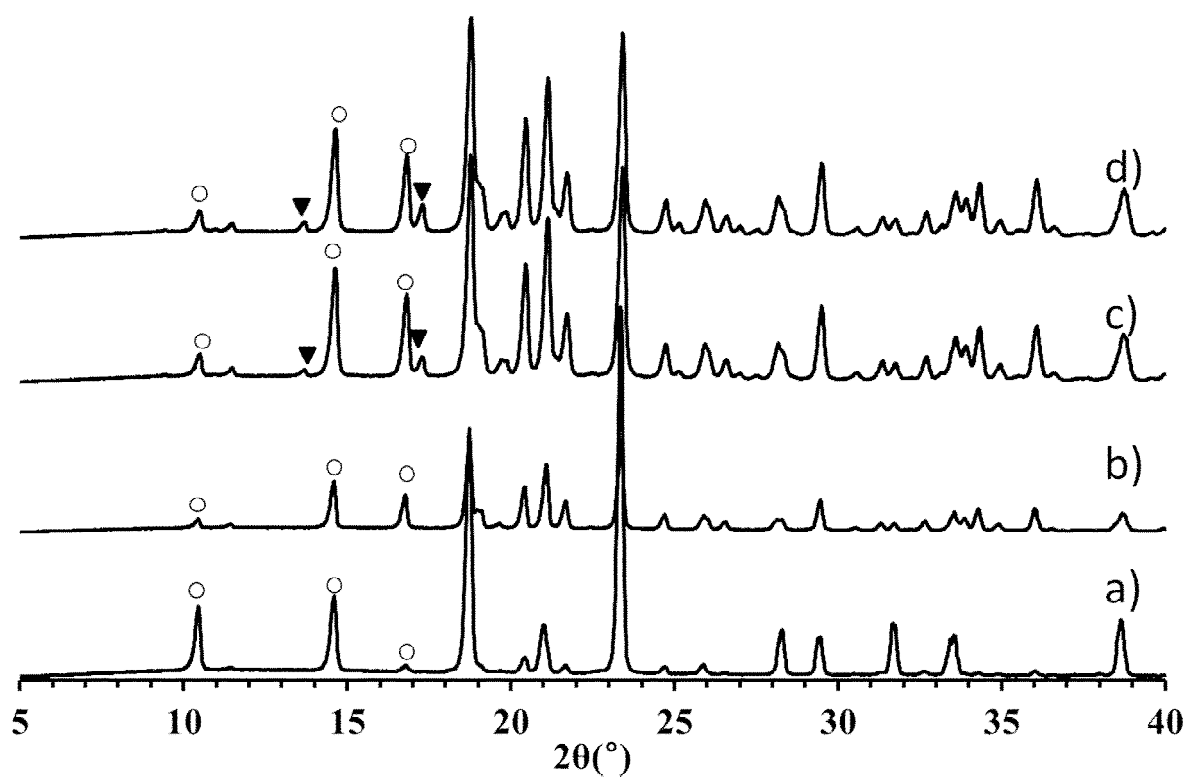
【Fig. 1】



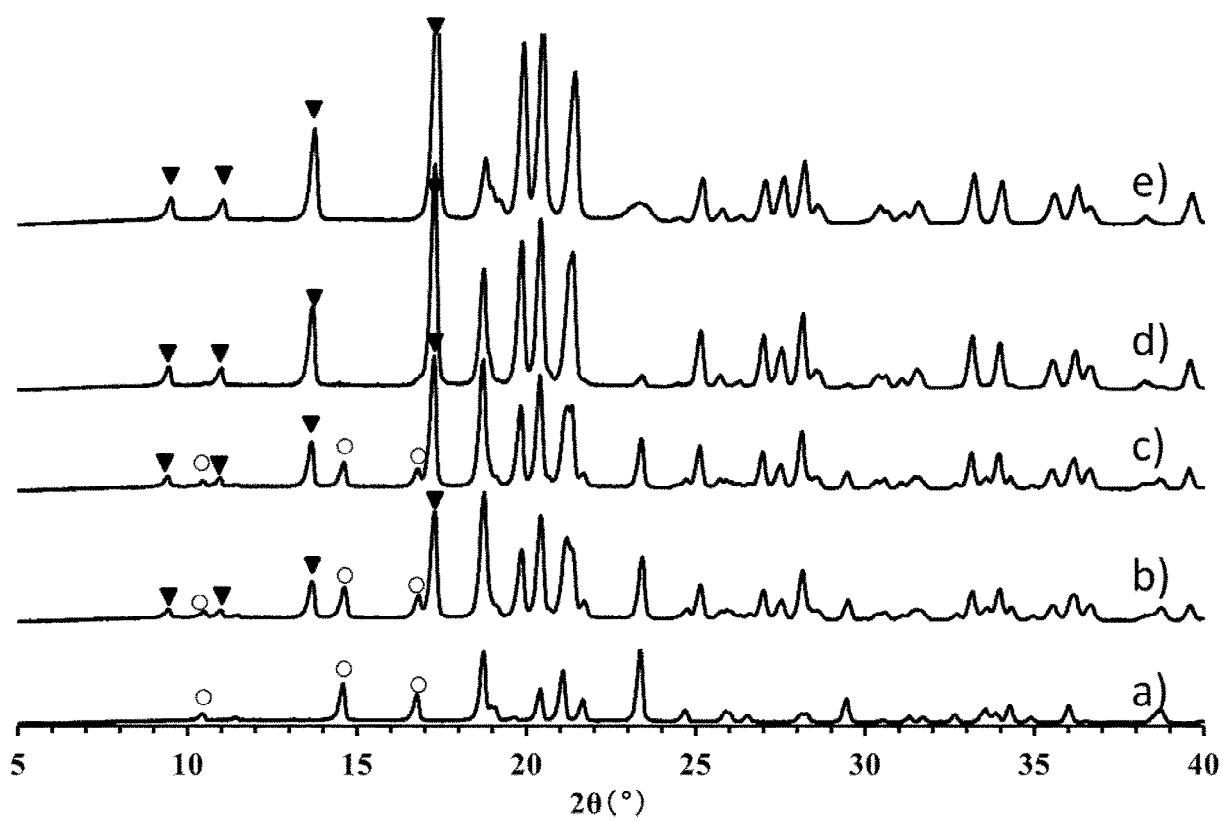
【Fig. 2】



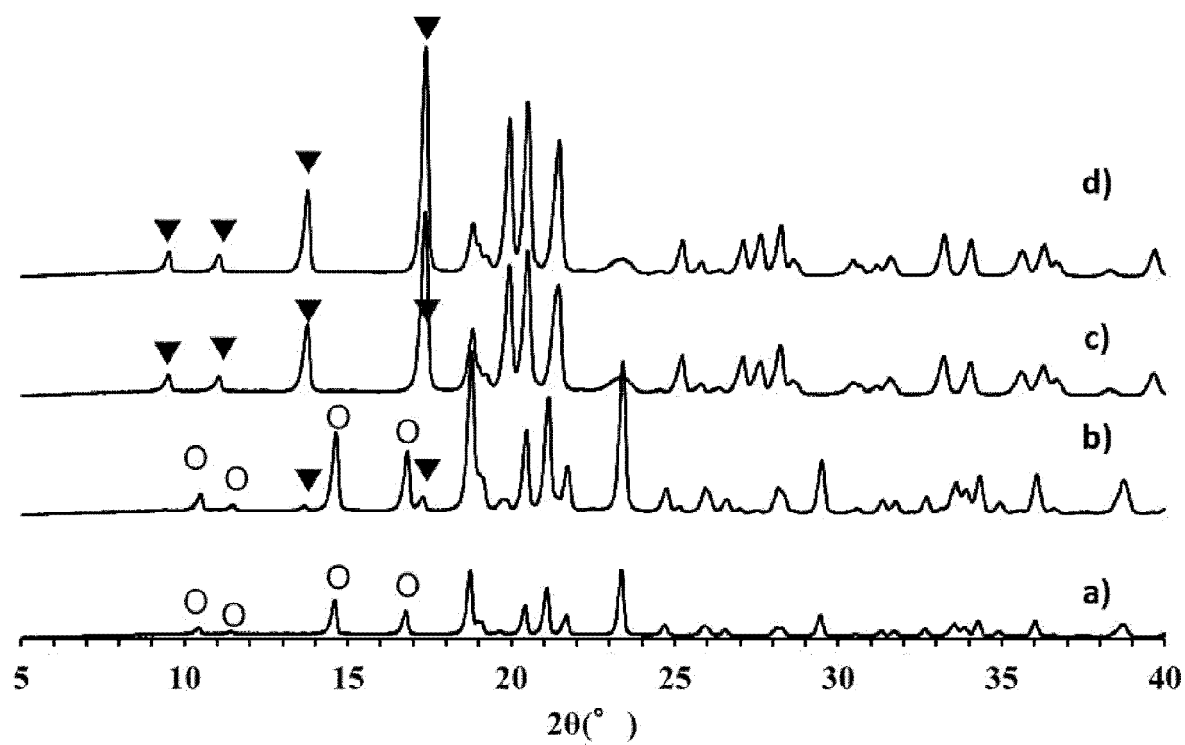
【Fig. 3】



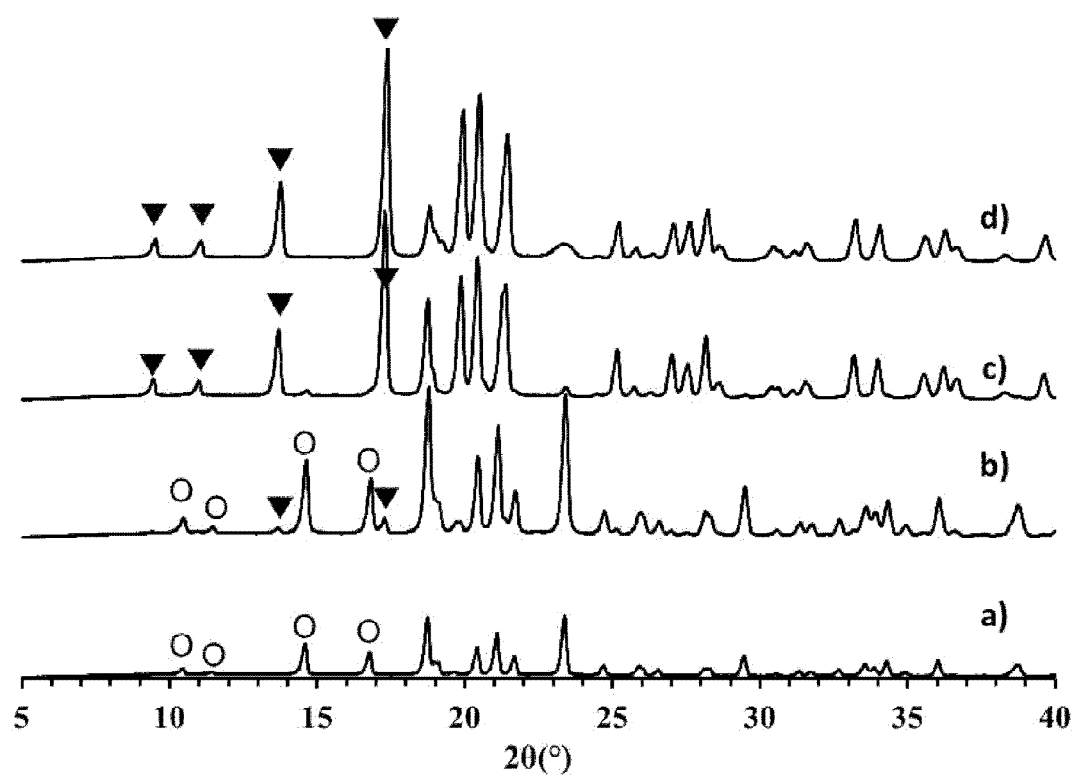
【Fig. 4】



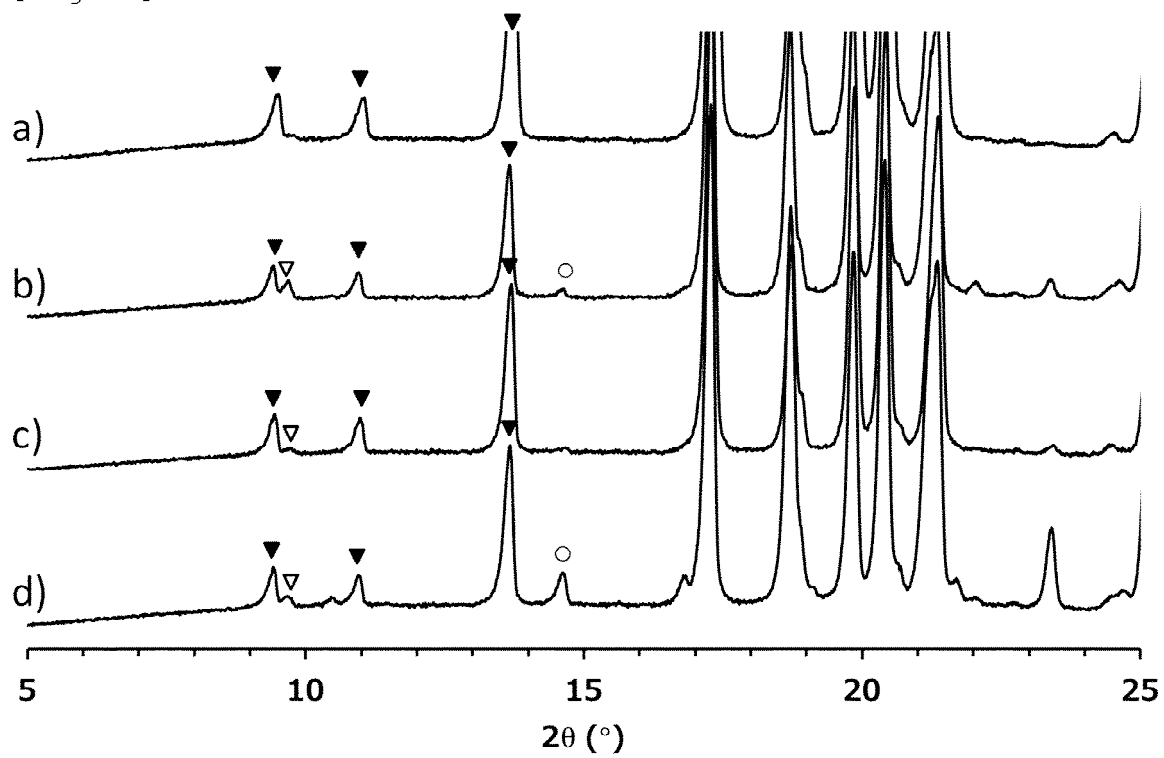
【Fig. 5】



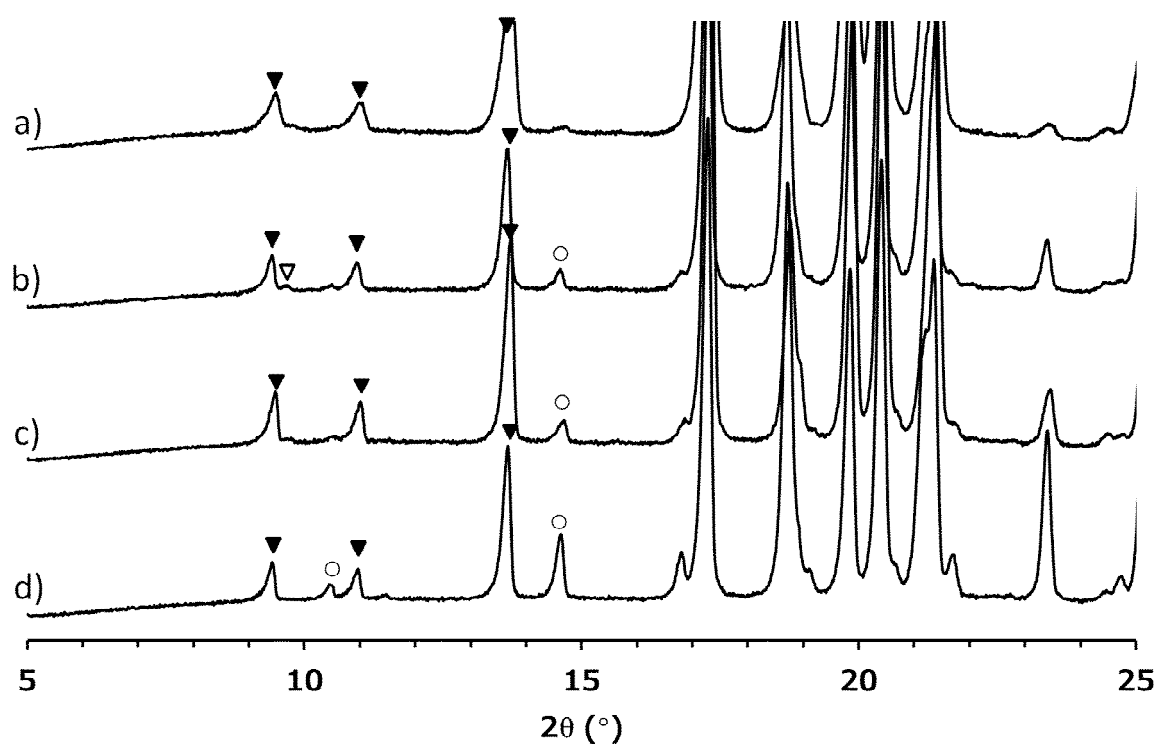
【Fig. 6】



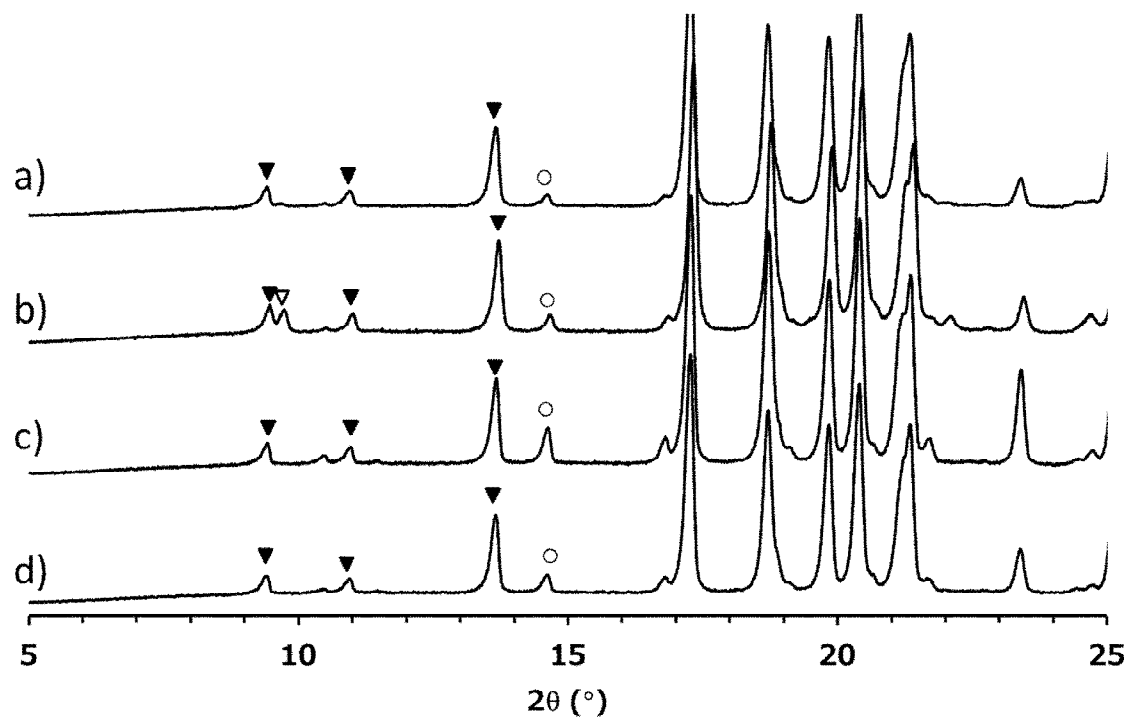
【Fig. 7】



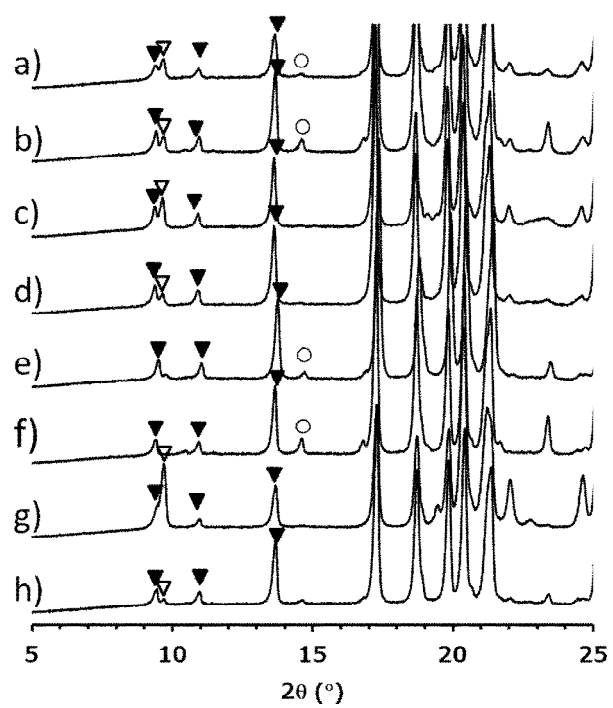
【Fig. 8】



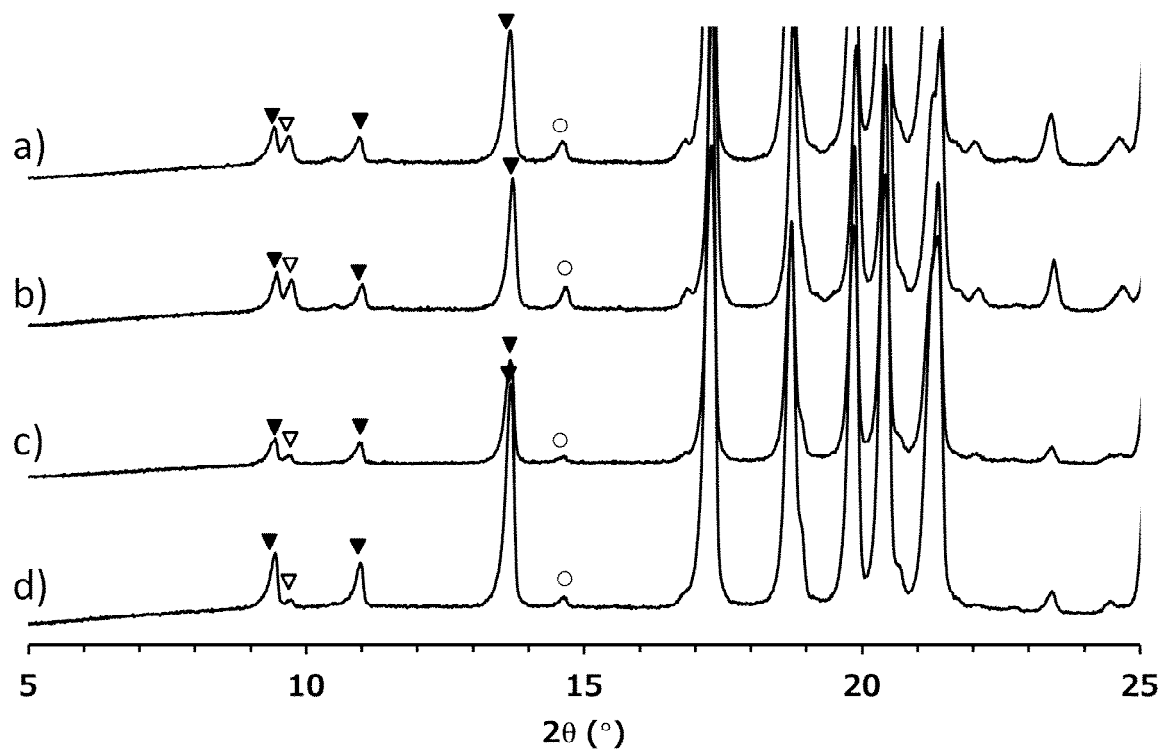
【Fig. 9】



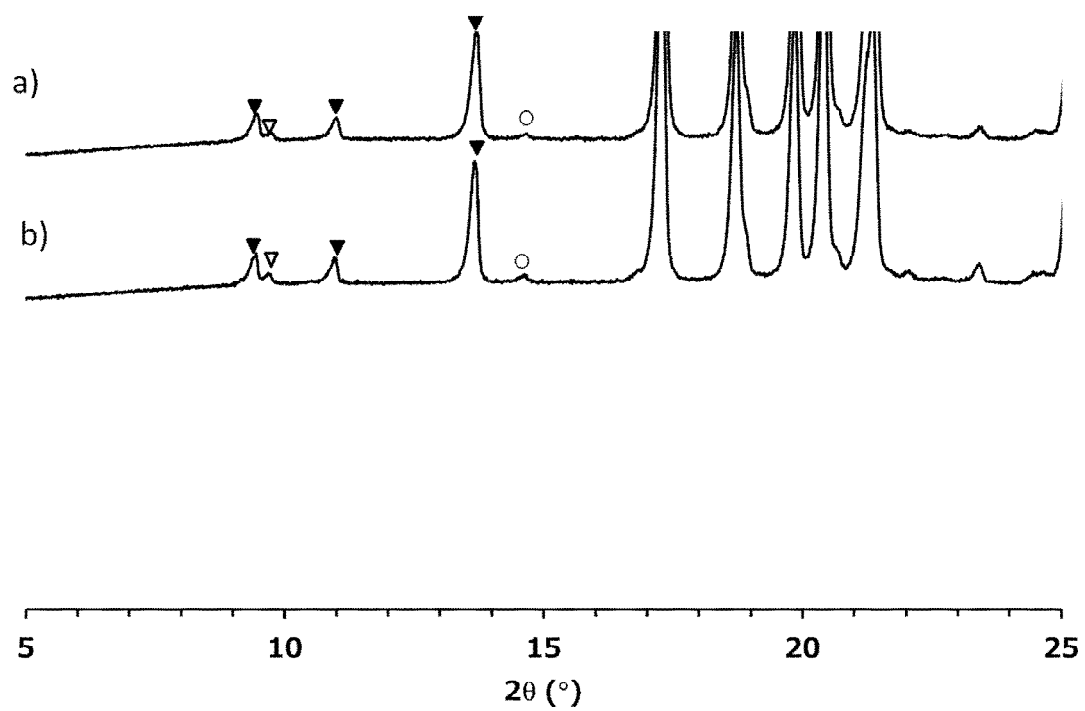
【Fig. 10】



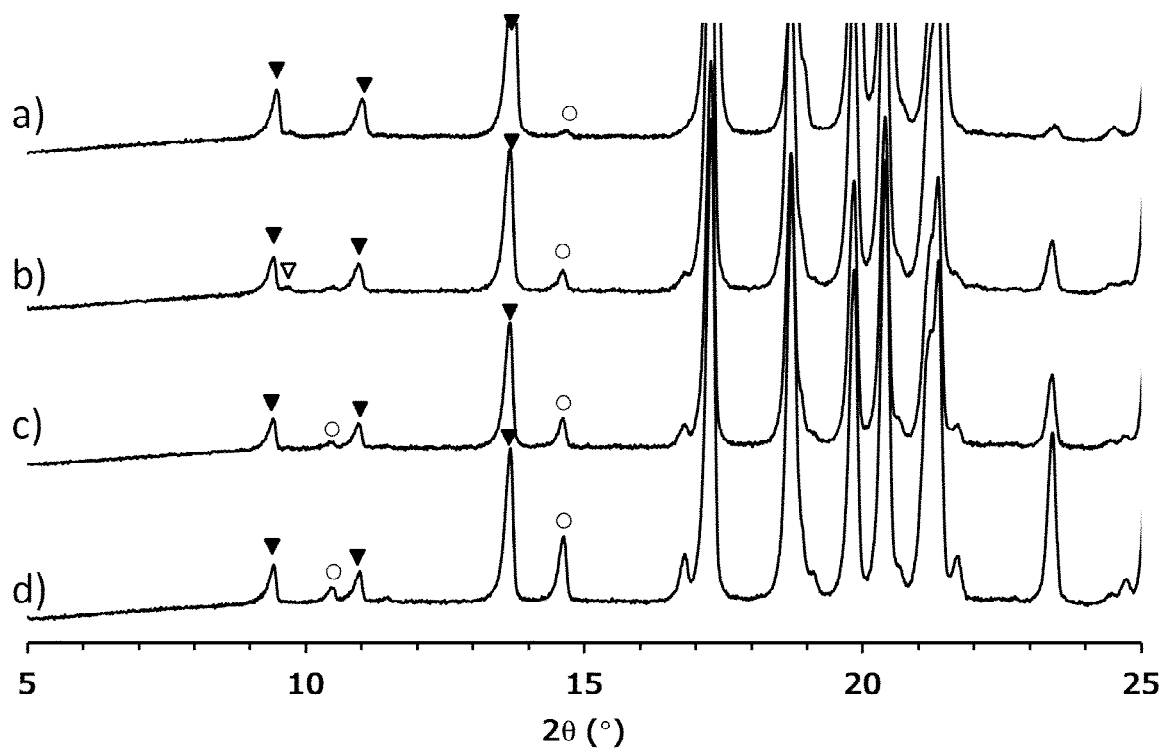
【Fig. 11】



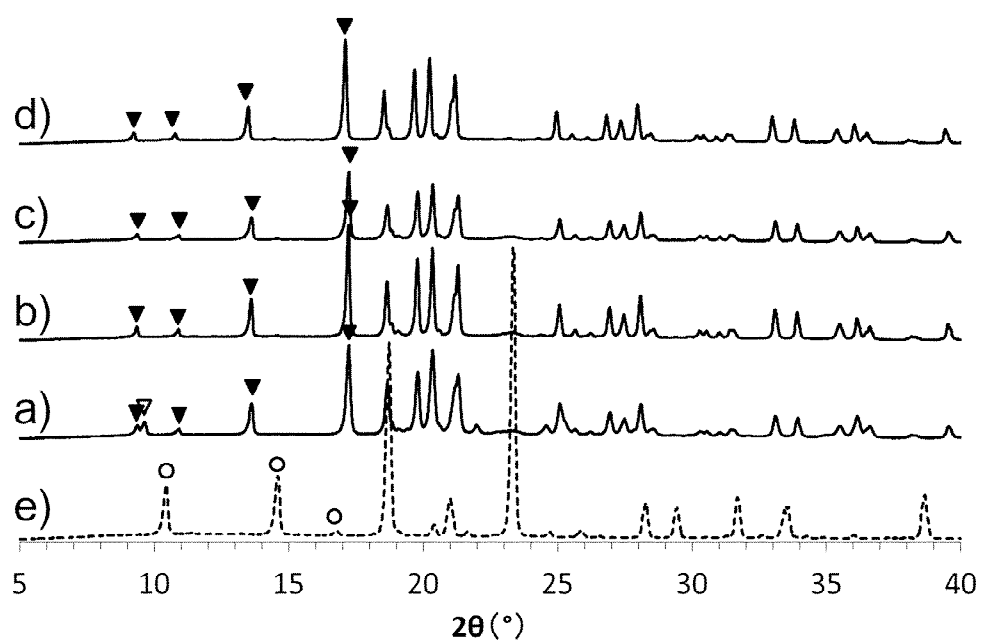
【Fig. 12】



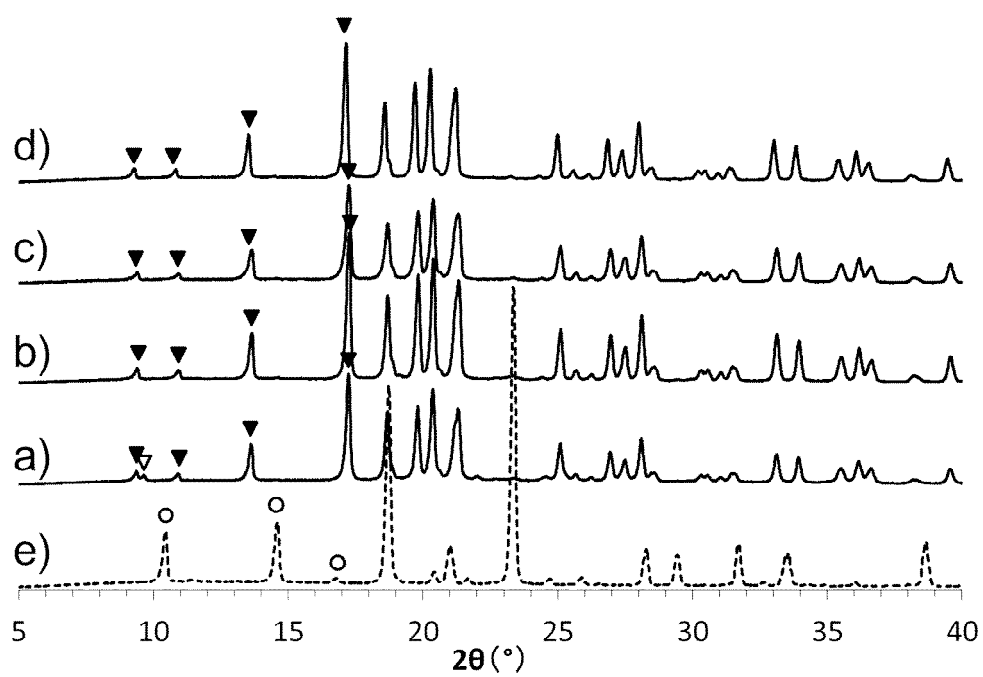
【Fig. 13】



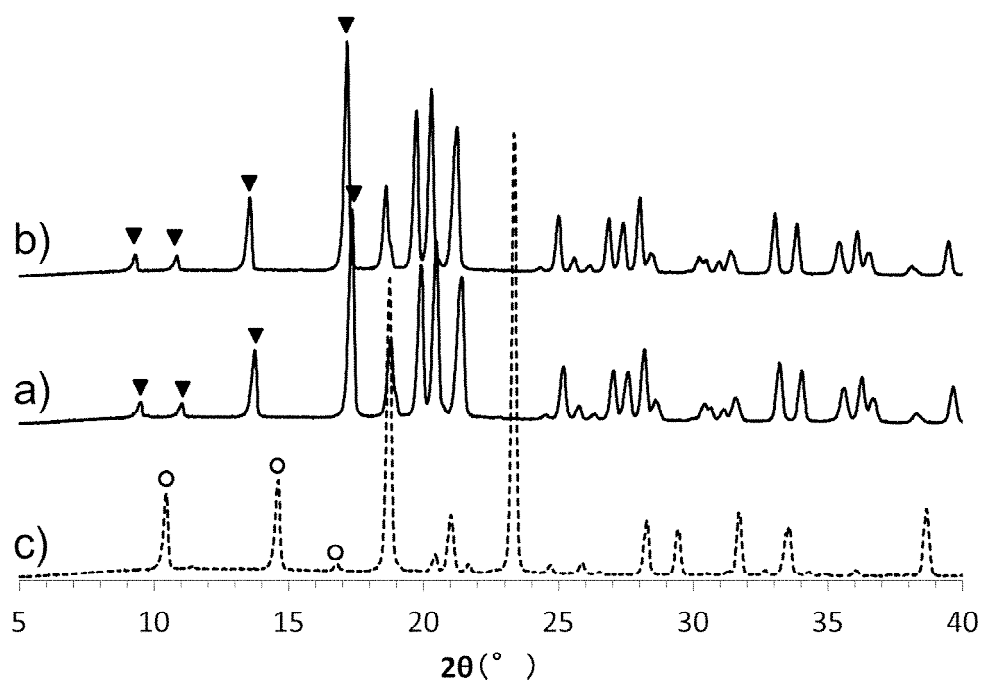
【Fig. 14】



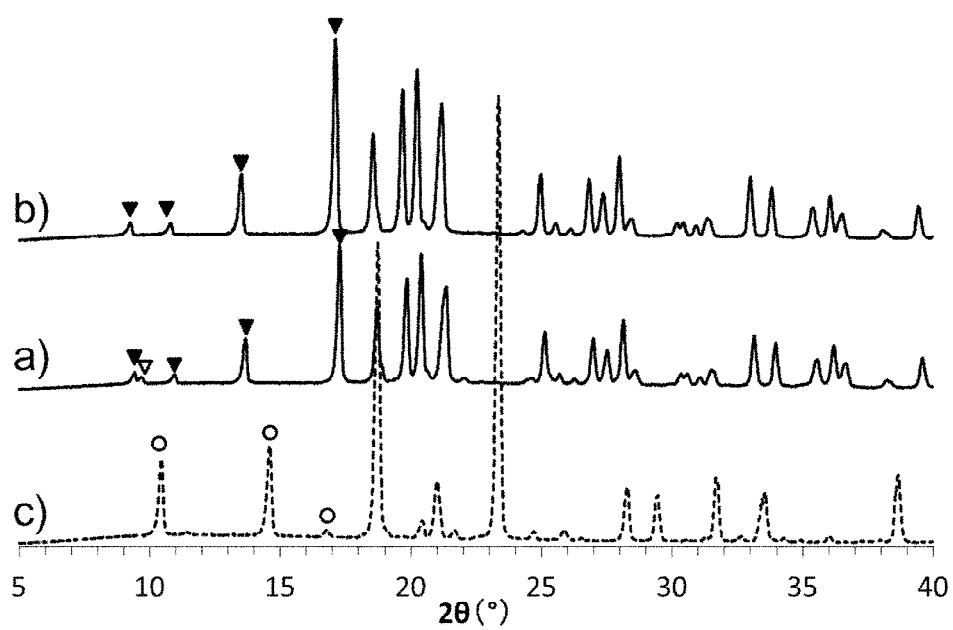
【Fig. 15】



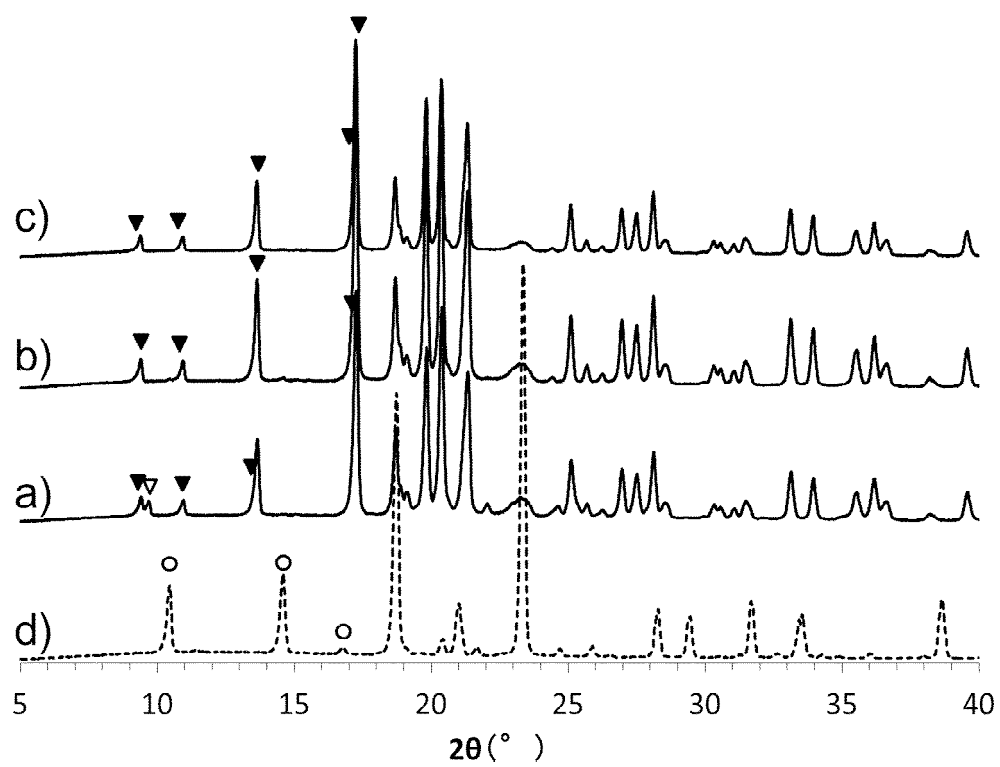
【Fig. 16】



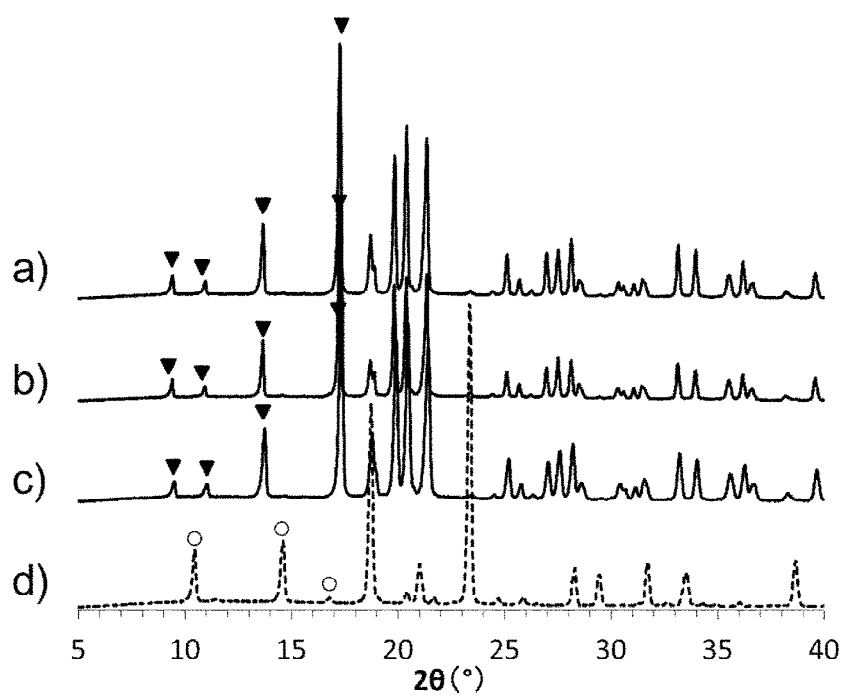
【Fig. 17】



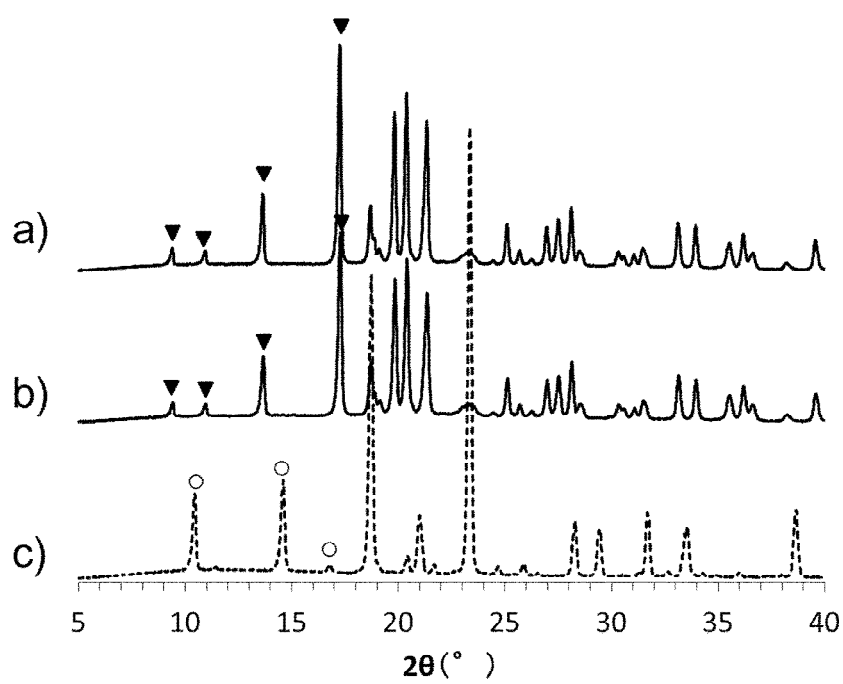
【Fig. 18】



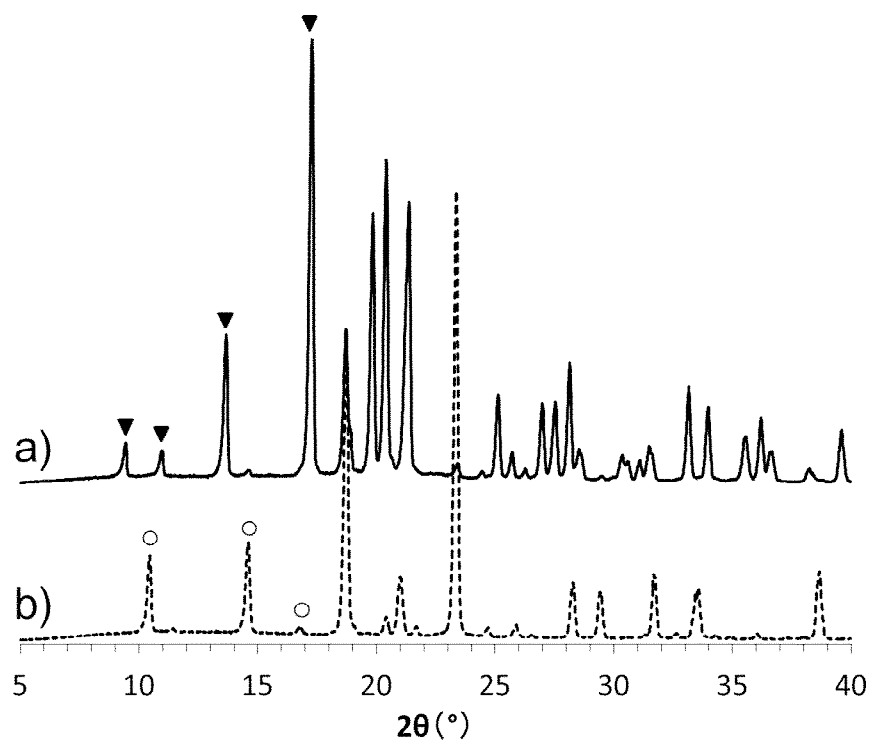
【Fig. 19】



【Fig. 20】



【Fig. 21】



【Fig. 22】

