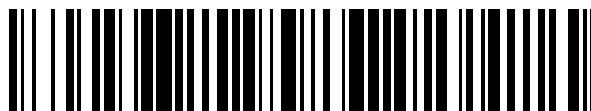


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 035**

51 Int. Cl.:
A61K 9/14

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04703158 .8**

96 Fecha de presentación: **19.01.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1592401**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.11.2005**

54 Título: **Procedimiento para modificar la formación de cristales de fármaco de micofenolato de sodio**

30 Prioridad:
20.01.2003 GB 0301259

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.06.2012

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH y
NOVARTIS PHARMA GMBH**

72 Inventor/es:
**PFEFFER, Sabine y
WIECKHUSEN, Dierk**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 382 035 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 para modificar la formación de cristales de fármaco de micofenolato de sodio.

La presente invención se refiere a un procedimiento para modificar el hábito cristalino de una sustancia farmacológica acicular, sal de sodio de micofenolato, a las sustancias farmacológicas cristalizadas resultantes y a composiciones farmacéuticas que comprenden las mismas.

La cristalización industrial entre otros tiene por objeto producir cristales de una calidad definida tal como forma, tamaño de partícula y/o densidad aparente.

Usualmente, los cristales crecen en tres direcciones, longitud, anchura y altura. Algunos cristales, sin embargo, tienen una o dos direcciones de crecimiento preferidas. Por ejemplo, las sustancias aciculares, por ejemplo cristales en la forma de agujas, barras o capilares, tienen un crecimiento cristalino preferido en una dirección. La relación entre la longitud y la anchura de un cristal, la denominada relación de aspecto es significativamente mayor que 1:1 para cristales aciculares; cuanto mayor es la relación de aspecto, más largos son las agujas, barras o capilares cristalinos.

Los cristales aciculares por lo regular muestran una escasa procesabilidad, un procesamiento ineficiente, por ejemplo, para la fabricación de formulaciones galénicas, tienden a presentar una escasa capacidad de fluidez y/o una baja densidad aparente, por ejemplo, una densidad aparente inferior a aproximadamente 200 kg/m^3 . De esta manera, la formación de, por ejemplo, comprimidos que comprenden dicho material cristalino puede dar como resultado, por ejemplo, una baja estabilidad mecánica de la formulación, una forma de dosificación indeseablemente grande y/o pueden requerir de métodos de compresión especiales.

De esta manera, se desea modificar el hábito cristalino, es decir las velocidades relativas del crecimiento del cristal en las diferentes direcciones, de cristales aciculares. Esto puede lograrse retrasando el crecimiento cristalino de la dirección de crecimiento preferida, y/o mejorando el crecimiento de las direcciones de crecimiento menos preferidas. Preferiblemente, dicho procedimiento no tiene un efecto sobre el polimorfismo.

El retraso de una dirección de crecimiento cristalino puede lograrse, por ejemplo, a través de aditivos que actúan como agentes competitivos y se adsorben sobre la cara de crecimiento más rápido y de esta manera impiden el crecimiento cristalino en esta dirección. En la tecnología de los helados, este método está muy bien establecido. Se añade carragenano para inhibir el crecimiento de tipo de agujas de cristales de agua con el fin de evitar un sabor "helado". Otro ejemplo es la adición de aditivos a combustible de diesel en invierno que evita el crecimiento de cristales de parafina en agujas largas que podrían atascar las líneas de combustible. En el caso de una sustancia farmacológica, la adición de aditivo, sin embargo, es problemática.

Se han utilizando disolventes para tener influencia sobre el hábito cristalino del soluto, sin embargo, con un efecto insatisfactorio.

El aumento del tamaño de partícula de cristales aciculares se ha logrado a través de la oscilación de temperatura. Cuando se utiliza oscilación de temperatura, sin embargo, los cristales pueden crecer más grandes sin cambiar o sin cambiar sustancialmente el hábito cristalino.

La oscilación de temperatura se ha combinada con sonicación para modificar el hábito cristalino de agujas cristalinas. La sonicación limita el crecimiento de la longitud de las agujas rompiéndolas. Por lo tanto, este procedimiento no es conveniente para la cristalización industrial ya que puede ocasionar, por ejemplo, un ruido intenso y abrasión del equipo.

De esta manera, existe la necesidad de un procedimiento de cristalización para la sustancia farmacológica acicular, sal de sodio de micofenolato, que conduzca a un crecimiento cristalino mejorado, particularmente aplicable a la fabricación industrial.

Ahora los solicitantes han encontrado un procedimiento para modificar el hábito cristalino de cristales aciculares de la sustancia farmacológica, sal de sodio de micofenolato, que produce una sustancia farmacológica cristalina con una densidad aparente mejorada y/o una relación de aspecto media reducida. Las etapas adicionales, tales como sonicación o aplicación de fuerzas de esfuerzo cortante con mezcladores y homogenizadores de alto esfuerzo cortante, para romper los cristales, no se requieren.

La sustancia farmacológica obtenida según el procedimiento de la invención, preferiblemente, tiene una densidad aparente de aproximadamente 200 kg/m^3 , por ejemplo de aproximadamente 300 a aproximadamente 600 kg/m^3 , y/o la relación de aspecto media es menor que aproximadamente 10:1, por ejemplo, de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 10:1, por ejemplo de aproximadamente de 5:1 y por ejemplo de aproximadamente 2:1. Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para modificar el hábito cristalino de una sustancia farmacológica acicular, en el que la sustancia farmacológica acicular es una sal de sodio de micofenolato, que comprende suspender dicha sustancia farmacológica cristalina en un sistema de disolventes de metanol/agua en una razón que oscila entre 98:2 y 90:10 y someter dicha suspensión a una oscilación de temperatura, en la que se

modifica el hábito cristalino porque la relación de aspecto media de los cristales procesados es menor que 10:1 y la densidad aparente es superior a 200 mg/kg³.

1. En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la recristalización de una sustancia farmacológica acicular, en el que la sustancia farmacológica acicular es una sal de sodio de micofenolato, que comprende suspender dichos cristales en un sistema de disolventes de metanol/agua en una razón que oscila entre 98:2 y 90:10 y someter dicha suspensión a una oscilación de temperatura, en la que se modifica el hábito cristalino porque la relación de aspecto media de los cristales procesados es menor que 10:1 y la densidad aparente es superior a 200 mg/kg³.

La presente invención proporciona además un procedimiento para producir cristales de una sustancia farmacológica acicular según la reivindicación 1 que tiene una densidad aparente de preferencia de aproximadamente 300 a aproximadamente 600 kg/m³, y/o una relación de aspecto media inferior a aproximadamente 10:1, preferiblemente inferior a aproximadamente 5:1, y incluso más preferiblemente inferior a aproximadamente 2:1. El tamaño de partícula de los cristales puede aumentarse a través de dicho procedimiento.

El sistema de disolventes que tiene un efecto sobre el hábito cristalino retrasa el crecimiento cristalino de la dirección de crecimiento preferida y/o mejora el crecimiento del cristal de las caras cristalinas menos preferidas. El efecto del sistema de disolventes sobre el hábito cristalino puede ser pequeño y puede mejorarse a través de oscilación de temperatura.

Por "sistema de disolventes" se quiere dar a entender un disolvente o mezcla de disolventes que comprende opcionalmente un aditivo. El sistema de disolventes puede eliminarse al final del procedimiento de cristalización, por ejemplo, evaporarse cuando se están secando los cristales procesados; preferiblemente se elimina.

Normalmente, el sistema de disolventes se selecciona de manera que se pueden formar interacciones químicas o físicas, por ejemplo, enlaces de hidrógeno o enlaces iónicos, entre el disolvente, disolventes y/o aditivo y la cara cristalina. También es posible tener que considerar los efectos estéricos para permitir la interacción de disolvente-cristal o aditivo-cristal. Por ejemplo, en el caso de un compuesto iónico, preferiblemente se elige un aditivo o disolvente polar y en el caso de compuestos con enlaces de hidrógeno, preferiblemente se selecciona un aditivo o disolvente aceptor o donador de enlaces de hidrógeno.

Los disolventes adecuados los conocen los expertos en la técnica, tales como:

a) un disolvente prótico polar tal como un alcohólico, por ejemplo, un alcohólico C₁₋₆, preferiblemente un alcohólico C₁₋₄, en el que el radical alquilo puede ser lineal o ramificado tal como metanol, etanol o isopropanol; o un cicloalcohólico, por ejemplo, ciclohexanol; agua; un ácido orgánico, por ejemplo, un ácido carboxílico C₁₋₈, por ejemplo, ácido acético,

b) un disolvente aprótico dipolar tal como un éster, por ejemplo, un éster de ácido carboxílico, por ejemplo, acetato de isopropilo, acetato de etilo; una cetona, por ejemplo, acetona; un éter, por ejemplo éter dietílico, éter metil-t-butílico, una amida, por ejemplo formamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido; un nitrilo por ejemplo acetonitrilo,

c) un disolvente apolar tal como un alcano, por ejemplo hexano o heptano, un cicloalcano, por ejemplo, ciclohexano; o un hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o xileno; o

d) cualquier mezcla de los mismos.

El sistema de disolventes según la presente invención es un sistema de disolventes de metanol/agua en una razón que oscila entre 98:2 y 90:10.

Los aditivos adecuados los conocen los expertos en la técnica, por ejemplo, los descritos en J. Nyvit and J. Ulrich "Admixtures in Crystalization" (VCH Weinheim, 1995), incorporándose el contenido del mismo al presente documento como referencia. El aditivo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente el 10% en peso de la sustancia farmacológica.

La suspensión cristalina se prepara a través de métodos conocidos por un experto en la técnica. Normalmente, los cristales se dispersan en un sistema de disolventes de manera que una cantidad significativa de la sustancia farmacológica, por ejemplo, menor que el 70% en peso, por ejemplo menor que el 50% en peso, por ejemplo de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 30% en peso de la sustancia farmacológica, se disuelve después de calentamiento y se recristaliza después de enfriamiento.

La oscilación de temperatura se realiza calentando y enfriando la suspensión cristalina hasta una temperatura predeterminada, convenientemente con agitación. Los parámetros para la oscilación de temperatura dependen de la naturaleza del disolvente o mezcla de disolventes, la naturaleza de los cristales, el tamaño de partícula deseado y/o la densidad aparente deseada y pueden optimizarse utilizando pruebas convencionales. El tamaño de partícula de los cristales procesados puede determinarse, por ejemplo, a través de microscopía.

La temperatura media y la amplitud de temperatura pueden elegirse para producir una cantidad significativa de la sustancia farmacológica en disolución, por ejemplo, de entre el 10 y el 30% de sustancia farmacológica.

Normalmente, la amplitud de temperatura puede ser de aproximadamente, por ejemplo $\pm 1^\circ\text{C}$ a aproximadamente $\pm 20^\circ\text{C}$, por ejemplo, de aproximadamente $\pm 5^\circ\text{C}$ a $\pm 10^\circ\text{C}$. La amplitud de temperatura puede ser diferente o igual para cada oscilación, preferiblemente es igual para cada oscilación.

5 La curva de oscilación de temperatura puede estar en la forma de aproximadamente una curva de seno con una etapa de mantenimiento de temperatura o aproximadamente una curva de zig-zag, es decir, una curva que comprende una etapa de calentamiento sustancialmente lineal y una etapa de enfriamiento sustancialmente lineal. Preferiblemente, la curva de oscilación de temperatura es aproximadamente una curva de zig-zag, más preferiblemente con la misma amplitud de temperatura. Normalmente, la oscilación comienza con el calentamiento de la suspensión.

10 Con el fin de evitar un tiempo de procedimiento total de varios días, por ejemplo de más de dos días, el tiempo de calentamiento y el tiempo de enfriamiento pueden ser cada uno de aproximadamente, por ejemplo, 20 a aproximadamente 120 minutos, por ejemplo de aproximadamente 80 minutos. Entre el calentamiento y el enfriamiento, puede existir una etapa de mantenimiento de temperatura de, por ejemplo, una duración de aproximadamente 5 minutos. Preferiblemente, el tiempo de calentamiento puede ser más corto que el tiempo de enfriamiento, por ejemplo, el tiempo de calentamiento puede ser de aproximadamente 25 minutos y el tiempo de enfriamiento puede ser de aproximadamente 80 minutos.

En general, cuanto mayor sea el número de oscilaciones, más tiende la relación de aspecto a ser de 1:1 y mayores son las partículas. Prácticamente, el número de oscilaciones puede ser de aproximadamente 6 a aproximadamente 16, por ejemplo, de aproximadamente 8 a aproximadamente 10 oscilaciones.

20 Finalmente, la suspensión se enfría hasta una temperatura inferior a aproximadamente 23°C con el fin de reducir la solubilidad de los cristales en el sistema de disolventes. La adición de un disolvente adicional, en el que los cristales tienen una baja solubilidad, puede aumentar el rendimiento del procedimiento. Finalmente, los cristales se filtran y se secan. El secado de los cristales, por ejemplo, en un secador giratorio, puede aumentar además la densidad aparente.

25 Los cristales de la sustancia farmacológica acicular tienen preferiblemente una relación de aspecto media mayor que 2:1, preferiblemente mayor que 5:1, lo más preferiblemente mayor que 10:1 antes de que el procedimiento de la invención se realice. En particular, la presente invención se refiere a sustancias farmacológicas aciculares tales como una de las formas polimórficas de micofenolato de sodio descritas a continuación. Preferiblemente, la sustancia farmacológica acicular está en la forma de una modificación cristalina de anhidrato de micofenolato de sodio (modificación A), hidrato de micofenolato de sodio o la hemisal de micofenolato de sodio anhidro tal como se describe en A, B o C a continuación.

30 La sal de sodio de micofenolato está lo más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 95%, preferiblemente de aproximadamente el 98%, incluso más preferiblemente de aproximadamente el 100% en la forma de su anhidrato. Los ejemplos de sales de micofenolato incluyen, por ejemplo, sales catiónicas de ácido micofenólico, por ejemplo de metales alcalinos, especialmente la sal de sodio. La sal preferida es la sal de monosodio.

40 Los cristales obtenidos a través del procedimiento de la invención tienen una relación de aspecto de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1, por ejemplo, de aproximadamente 5:1 a 2:1, y/o una densidad aparente superior a aproximadamente 200 kg/m^3 , por ejemplo de entre aproximadamente 300 y aproximadamente 600 kg/m^3 , por ejemplo de 500 mg/m^3 .

45 Según lo anterior, la presente invención proporciona además cristales de una sal de sodio de micofenolato en forma acicular con una relación de aspecto de aproximadamente 10:1 a 1:1 y/o una densidad aparente superior a aproximadamente 200 kg/m^3 , por ejemplo, preparada a través del procedimiento de la invención descrito en el presente documento. El sistema de disolventes según la presente invención es una mezcla de disolventes de metanol/agua en una razón que oscila entre 98:2 y 90:10.

Una oscilación de temperatura típica está a una temperatura media de $42\text{-}47^\circ\text{C}$ con una amplitud de $\pm 5\text{-}7^\circ\text{C}$.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a formas cristalinas particulares o modificaciones de ácido micofenólico o micofenolato de sodio, que tienen las propiedades tal como se describe a continuación.

50 A. En una realización, la descripción se refiere a una modificación cristalina A (mod. A) de anhidrato de micofenolato de sodio. La estructura de monocristal de la modificación A pudo resolverse. La modificación A cristaliza en el grupo espacial monoclinico P2₁/c. La dimensión de células y el volumen se muestran a continuación. En las dimensiones se presentan en Å, volumen en Å³.

grupo espacial: P2₁/c

a: 16,544(4)

b: 4,477(1)
 c: 21,993(3)
 β : 92,14(1)
 V: 1627,8(6)
 Z: 4

5

Densidad cal.: 1,397 g/cm³.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

10 La curva de DSC se mide en cápsulas con una velocidad de calentamiento de 10 K/minuto para la identidad. La curva de DSC de la modificación A muestra un pico endotérmico a aproximadamente 191°C debido al proceso de fusión de la sustancia farmacológica (temperatura de inicio corregida con indio, instrumento: Perkin Elmer DSC-7).

Termogravimetría

La curva de termogravimetría de la mod. A de micofenolato de sodio anhidro no mostró ninguna cantidad significativa de pérdida en masa durante el calentamiento (instrumento: Mettler TGA850).

Difracción de rayos X de polvo

15 El patrón de difracción de rayos X de polvo de la mod. A se muestra en la figura 1. El patrón de rayos X de polvo calculado utilizando los datos estructurales de monocristal está de acuerdo con el XRPD (instrumento: Scintag XDS, se realizaron cálculos con, por ejemplo, el paquete de software CERIUS 2 (MSI)).

Morfología

Los cristales de la mod. A son aciculares, con forma de columna.

20 Espectro Infrarrojo

Las siguientes bandas de absorción infrarroja son típicas para micofenolato de sodio anhidro, modificación A

	2927, 2863	C-H alifático
	1718	C=O lactona
	1616	C=C olefínico/aromático
25	1572	C=O ácido carboxílico
	1451	CH ₂ , CH ₃
	1372	CH ₃
	1267	C-O fenol
	832	C-H o.o.p olefina trisustituida

30 B. La descripción también describe una modificación de cristal de hidrato de micofenolato de sodio que tiene las propiedades tal como se describe a continuación.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

35 La curva de DSC se mide en cápsulas cerradas normales y herméticamente cerradas con una velocidad de calentamiento de 10 K/minuto para la identidad. La curva de DSC de hidrato de micofenolato de sodio muestra varios picos endotérmicos con los dos tipos de cápsula y finalmente un pico a aproximadamente 191°C que corresponde al proceso de fusión de la mod. A de micofenolato de sodio (instrumento: Perkin Elmer DSC-7)

Termogravimetría

40 La curva de termogravimetría de hidrato de micofenolato de sodio muestra una pérdida en masa durante el calentamiento hasta aproximadamente 150°C de aproximadamente un 5% que corresponde a un monohidrato (instrumento: Mettler TGA850).

Difracción de rayos X de polvo

El patrón de difracción de rayos X de polvo de hidrato de micofenolato de sodio se muestra en la figura 2. El patrón de rayos X de polvo puede distinguirse claramente del patrón de difracción de la mod. A (instrumento: Scintag XDS).

Morfología

Los cristales del hidrato son partículas con forma acicular de tipo de aguja, con una longitud de 20 a 600 µm.

5 Difracción de rayos X de temperatura controlada de la forma de hidrato.

El hidrato cristalino se calienta en el soporte de muestra de XRPD con H.R. del 0%, y el patrón de XRPD se registró a diferentes temperaturas (mostradas en la figura 3). Se obtuvo un cambio del patrón de rayos X de polvo mientras se calentaba en la mod. A cristalina anhidra a 184°C. De entre 30°C y 184°C en estas condiciones, se obtuvieron dos formas cristalinas adicionales, las cuales fueron muy similares al hidrato con respecto al patrón XRPD. Este resultado corresponde muy bien a la curva DSC.

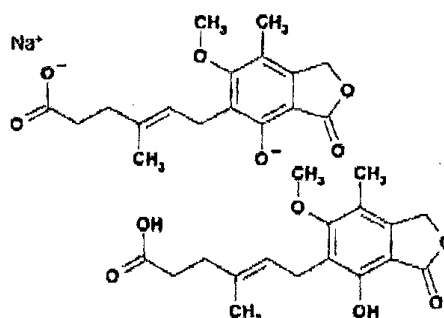
10

C. La presente descripción también describe una modificación cristalina de la hemisal del micofenolato de sodio (anhidro) que tiene las propiedades descritas a continuación.

La estructura de monocristal de la hemisal de micofenolato de sodio pudo resolverse. Cristaliza en el grupo espacial triclinico P-1. La dimensión y el volumen de celda se muestran a continuación.

15

grupo espacial	P-1
a:	11,172(6)
b:	12,020(6)
c:	13,441(2)
α:	73,09(7)
β:	71,79(6)
γ:	84,63(6)
V:	1641(2)
Z:	2



Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La curva de DSC se mide en cápsulas con una velocidad de calentamiento de 10 K/minuto para la identidad. La curva de DSC del aducto de micofenolato de sodio (hemisal) mostró un pico endotérmico a aproximadamente 158°C debido al proceso de fusión de la sustancia (instrumento: Perkin Elmer DSC-7).

20 Termogravimetría

La curva de termogravimetría del aducto de micofenolato de sodio (hemisal) no mostró ninguna cantidad significativa de pérdida de masa durante el calentamiento hasta la fusión de la sustancia (instrumento TGA850).

Difracción de rayos X de polvo

25 El patrón de difracción de rayos X de polvo del aducto de micofenolato de sodio (hemisal) se muestra en la figura 4. El patrón de rayos X de polvo calculado utilizando los datos estructurales de monocristal está de acuerdo con el XRPD experimental (instrumento: Scintag XDS).

Morfología

Los cristales de la hemisal (aducto) tienen una morfología acicular, de columna y con forma de varilla, con una longitud de entre 20 y 200 µm y una anchura de entre 5 y 50 µm.

30 D. La presente descripción también describe una modificación cristalina de solvato de metanol de micofenolato de sodio que tiene las propiedades descritas a continuación.

La estructura de monocristal del solvato de metanol del micofenolato de sodio pudo resolverse. Cristaliza en el grupo

espacial triclinico P-1. La dimensión y el volumen de celda se muestran a continuación.

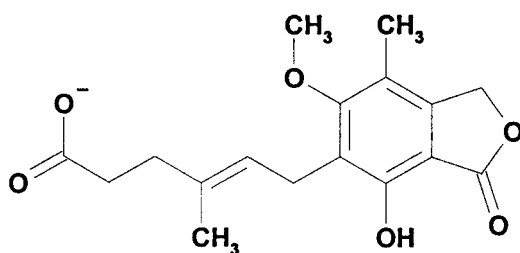
Grupo espacial cristalográfico: P-1, Z = 2, V = 976,3

Dimensión de celda: a: 7,761 α : 109,96°

b: 9,588 β : 95,99°

c: 14,094 γ : 83,05°

5



Na⁺ . CH₃OH . H₂O

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

10 La curva de DSC se mide en cápsulas con una velocidad de calentamiento de 10 K/minuto para la identidad. La curva de DSC de solvato de metanol ERL080 muestra un pico endotérmico a aproximadamente 66°C debido al proceso de fusión del solvato de metanol seguido por pequeños picos endotérmicos adicionales hasta una transformación al micofenolato de sodio, mod. A, y el pico de fusión endotérmico correspondiente a aproximadamente 188°C (instrumento: Perkin Elmer DSC-7).

Termogravimetría

15 La curva de termogravimetría del solvato de metanol muestra una cantidad significativa de pérdida en masa durante el calentamiento, de aproximadamente el 7,4% (Mettler TGA850)

Difracción de rayos X de polvo

El patrón de difracción de rayos X de polvo del solvato de metanol de micofenolato de sodio se muestra en la figura 5. El patrón de rayos X de polvo calculado utilizando los datos estructurales de monocristal está de acuerdo con el XRPD experimental (instrumento Scintag XDS).

20 Morfología

Los cristales del solvato de metanol son en su mayoría agregados con forma de placa de partículas con forma de columna con un diámetro de entre 100 y 200 μ m.

E. La presente descripción también describe una modificación cristalina de solvato de metanol II de micofenolato de sodio que tiene las propiedades descritas a continuación.

25 La estructura de monocristal de micofenolato de sodio pudo resolverse. Cristaliza en el grupo espacial triclinico P-1. La dimensión y el volumen de celda se muestran a continuación.

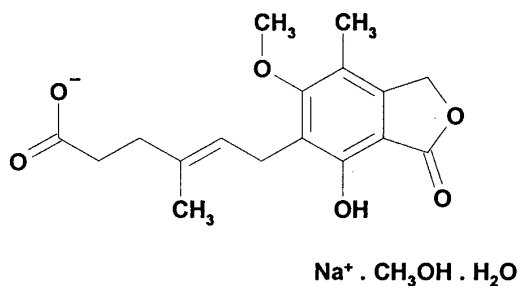
Grupo espacial cristalográfico: P-1, Z = 2, V = 996,4

Dimensión de celda: a: 9,179 α : 113,27°

b: 10,724 β : 101,76°

c: 12,098 γ : 104,44°

30



F. La presente descripción también describe una modificación cristalina del monohidrato de sal de sodio de micofenolato que tiene las propiedades descritas a continuación.

5 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La curva de DSC se mide en cápsulas con una velocidad de calentamiento de 10 K/minuto para la identidad. La curva de DSC del monohidrato de sal de sodio de micofenolato muestra varios picos endotérmicos, hasta la fusión de la sustancia en cápsulas herméticamente cerradas y solamente un pico endotérmico a aproximadamente 179°C en cápsulas normales cerradas. (Perkin Elmer DSC-7, cápsulas vsp).

10 Termogravimetría

La curva de termogravimetría del monohidrato de sal de sodio de micofenolato muestra una pérdida en masa durante el calentamiento de aproximadamente el 5% hasta aproximadamente 250°C (Instrumento Mettler TGA850)

Difracción de rayos X de polvo

15 El patrón de difracción de rayos X de polvo del monohidrato de la sal de sodio de micofenolato se muestra en la figura 6. El patrón de difracción de rayos X de polvo de la sal de sodio puede distinguirse claramente del patrón de rayos X de polvo de la mod. A (instrumento Scintag XDS).

Morfología

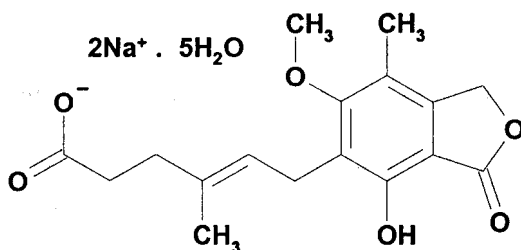
Los cristales del monohidrato de la sal de sodio son partículas ligeramente rompibles, con forma de varilla, con superficies con fisuras.

20 G. En una realización adicional, la invención se refiere a una modificación cristalina de pentahidrato de sal de sodio de micofenolato que tiene las propiedades descritas a continuación.

La estructura de monocristal del pentahidrato de sal de sodio de micofenolato pudo resolverse. Cristaliza en el grupo espacial monoclinico. La dimensión y el volumen de celda se muestran a continuación.

Grupo espacial cristalográfico: $P 2_1/c$, $Z = 4$, $V = 2128$

25 Dimensión de celda: $a: 14,495$ $\beta: 97,15^\circ$
 $b: 17,613$
 $c: 8,401$



30 Después del almacenamiento del monohidrato de sal de sodio durante 4 semanas a 40°C/H.R. del 75% en ampollas abiertas, cambia al pentahidrato II de la sal de sodio. Este es el único material obtenido además de los monocristales. La identificación del pentahidrato se realiza utilizando los datos estructurales de monocristal.

Termogravimetría

La curva de termogravimetría del pentahidrato II de la sal de disodio muestra una cantidad significativa de pérdida en masa durante el calentamiento de aproximadamente el 19,8% (instrumento: Mettler TGA850)

Difracción de rayos X de polvo

- 5 El patrón de difracción de rayos X de polvo del pentahidrato II de la sal de disodio se muestra en la figura 7. El patrón de rayos X de polvo calculado utilizando los datos estructurales de monocristales está de acuerdo con el XRPD experimental (instrumento: Scintag XDS).

H. La presente descripción también describe una modificación cristalina de ácido micofenólico que tiene las propiedades descritas a continuación.

- 10 La estructura de monocristal del ácido micofenólico (forma libre de sal del micofenolato de sodio) pudo resolverse. Cristaliza en el grupo espacial triclinico P-1. La dimensión y el volumen de celda se muestran a continuación.

Grupo espacial cristalográfico: P-1, Z = 2, V = 796,3

Dimensión de celda: a: 7,342 α : 102,70°

b: 9,552 β : 90,89°

c: 11,643 γ : 90,74°

- 15 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La curva de DSC se mide en cápsulas con una velocidad de calentamiento de 10 K/minuto para la identidad. La curva de DSC de ácido micofenólico muestra un pico endotérmico a aproximadamente 143°C debido al proceso de fusión de la sustancia (instrumento: Perkin Elmer DSC-7).

Termogravimetría

- 20 La curva de termogravimetría del ácido micofenólico no muestra ninguna cantidad significativa de pérdida en masa durante el calentamiento hasta la fusión de la sustancia (instrumento: Mettler TGA850).

Difracción de rayos X de polvo

- 25 El patrón de difracción de rayos X de polvo de ácido micofenólico se muestra en la figura 8. El patrón de rayos X de polvo calculado utilizando los datos estructurales de monocristal está de acuerdo con el XRPD experimental (instrumento: Scintag XDS).

Morfología

Los cristales de ácido micofenólico tienen forma irregular con partículas adhesivas con una longitud de <50 a >400 μm .

- 30 I. La presente descripción también describe una modificación cristalina de la forma B de hidrato de micofenolato de sodio (hidrato calentado hasta 85°C) que tiene las propiedades descritas a continuación.

La forma B se produce calentando el hidrato en el soporte de muestra de rayos X hasta aproximadamente 85°C y después enfriando la sustancia hasta temperatura ambiente. El patrón de rayos X a 85°C y después del enfriamiento subsiguiente hasta temperatura ambiente (mostrado en la figura 9) se corresponden entre sí (Instrumento: Scintag).

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

- 35 La curva de DSC se mide en cápsulas con una velocidad de calentamiento de 10 K/minuto para la identidad. La curva de DSC muestra tres picos endotérmicos. El pico endotérmico final corresponde a la fusión de la mod. A (instrumento: Perkin Elmer DSC-7).

Termogravimetría

- 40 La curva de termogravimetría de la forma B muestra una pérdida en masa durante el calentamiento de aproximadamente el 1% (instrumento: Mettler TGA850).

Difracción de rayos X de polvo

El patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma B se muestra en la figura 10. (instrumento: Scintag XDS).

J. La presente descripción también describe una modificación cristalina de la forma C de hidrato de micofenolato de sodio (hidrato calentado hasta aproximadamente 155°C) que tiene las propiedades descritas a continuación.

La forma C se produce calentando el hidrato en el soporte de muestra de rayos X hasta aproximadamente 155°C y después enfriando la sustancia hasta temperatura ambiente. El patrón de rayos X a 155°C y después del enfriamiento subsiguiente hasta la temperatura (mostrado en la figura 11) se corresponden entre sí (instrumento Scintag)

5 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La curva de DSC se mide en cápsulas con una velocidad de calentamiento de 10 K/minuto para la identidad. La curva de DSC de la forma C muestra dos picos endotérmicos; la fusión de la transición de la forma C a la mod. A y después la fusión (segunda endoterma) de la mod. A (instrumento: Perkin Elmer DSC-7).

Termogravimetría

10 La curva de termogravimetría de la forma C muestra una pérdida en masa durante el calentamiento de aproximadamente el 0,2% (instrumento: Mettler TGA850).

Difracción de rayos X de polvo

El patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma C se muestra en la figura 12. (instrumento: Scintag XDS).

15 Las diversas modificaciones cristalinas pueden prepararse a través de cristalización o recristalización de cualquiera de las formas o mezclas de ácido micofenólico o micofenolato de sodio en una disolución que comprende agua y/o un disolvente apropiado. La modificación A puede ser formada, por ejemplo, a través de la cristalización de micofenolato de sodio en isopropanol. La forma de hidrato puede producirse disolviendo el micofenolato de sodio en metanol, añadiendo hidróxido de sodio acuoso y precipitando esta disolución en isopropanol. El calentamiento de la forma de hidrato hasta 85 ó 155°C conduce a la formación de las formas B y C, respectivamente. La hemisal puede ser obtenida a través de la cristalización del micofenolato de sodio en agua, preferiblemente a un pH de 4 a 6. Si el pH se reduce por debajo de 2, puede obtenerse la forma de ácido libre. Pueden obtenerse las formas de solvato de metanol a través de la cristalización del micofenolato de sodio a partir de una mezcla de metanol y agua. Pueden obtenerse las formas de disal a través de la cristalización a partir de una disolución acuosa de micofenolato de sodio, que contiene preferiblemente una concentración aumentada de iones de sodio y a un pH mayor que 8.

20 25 Los cristales obtenidos a través de los procedimientos de modificación o de recristalización de la presente invención se denominan de aquí en adelante "cristales de la invención". Los cristales de la invención pueden formularse para la administración de cualquier manera conveniente, por ejemplo, en la forma de comprimidos. Los comprimidos pueden obtenerse, por ejemplo, a través de la granulación de los cristales de la invención, seguido por compresión. Los comprimidos que comprenden los cristales de la invención tienen una dureza mejorada, por ejemplo una dureza de aproximadamente 130 N a aproximadamente 160 N. La abrasión es menor que aproximadamente el 0,5%, por ejemplo menor que aproximadamente el 0,3%. Los comprimidos pueden ser comprimidos recubiertos, por ejemplo, comprimidos con recubrimiento entérico. El material de recubrimiento adecuado comprende, por ejemplo, ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, HPMCP HP50, y opcionalmente pigmentos, por ejemplo, óxido de hierro, indigotina, por ejemplo, laca de indigotina y/o dióxido de titanio.

30 35 Los procedimientos de formación de comprimidos que pueden utilizarse, pueden ser los convencionales o los conocidos en la técnica o basarse en procedimientos tales como los descritos, por ejemplo, en L. Lachman *et al.* The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3ª Ed, 1986, H. Sucker *et al.*, Pharmazeutische Technologie, Thieme, 1991, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4ª Ed. (Springer Verlag, 1971) y Remington's Pharmaceutical Sciences, 13ª Ed., (Mack Publ. Co., 1970) o ediciones posteriores.

40 Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, por ejemplo, en la forma de comprimidos, que comprenden los cristales de la invención, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona cristales de sustancia farmacológica de la invención para su uso como un producto farmacéutico o en la preparación de una composición farmacéutica para su uso en cualquier método descrito en la técnica para dicha sustancia farmacológica. Además, la presente invención proporciona el uso de cristales y las composiciones farmacéuticas de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cualquier estado conocido y descrito en la técnica.

50 Las composiciones de la invención que comprenden una sal de micofenolato son útiles como inmunosupresores tal como se indica por las pruebas convencionales. La actividad y las características de las composiciones de la invención pueden indicarse en ensayos clínicos o en pruebas con animales convencionales tal como se describe en, por ejemplo, el documento WO 97/38689.

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una sal micofenolato son útiles como inmunosupresores y en particular para los siguientes estados:

a) Tratamiento y prevención de rechazo de trasplante de aloinjerto o xenoinjerto de tejido o celular, de órgano nativo o transgénico, por ejemplo, para el tratamiento de receptores de, por ejemplo, trasplante de corazón, pulmón,

corazón y pulmón combinados, hígado, riñón, células de islotes pancreáticos, células neurales o de córnea; incluyendo el tratamiento y la prevención de rechazo agudo; tratamiento y prevención de rechazo hiperagudo, por ejemplo como el asociado con rechazo de xenoinjerto; y tratamiento y prevención de rechazo crónico, por ejemplo, como el asociado con enfermedad de injerto-recipiente. Las composiciones de la invención también están indicadas para el tratamiento y la prevención de enfermedad de injerto contra huésped, tales como después del trasplante de médula ósea.

b) Tratamiento y prevención de enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo enfermedades mediadas por el sistema inmunitario y estados inflamatorios, en particular estados inflamatorios con una etiología que incluye un componente inmunológico tal como artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, progenie con artritis crónica progresiva y artritis deformante) y enfermedades reumáticas. Enfermedades mediadas por el sistema inmunitario específicas para las cuales pueden emplearse las composiciones de la invención, incluyen trastornos hematológicos autoinmunitarios incluyendo, pero sin limitarse a anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia eritrocítica pura y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodermia, granulosis de Wegener, dermatomiositis, polimiositis, hepatitis activa crónica, cirrosis biliar primaria, miastenia grave, psoriasis, síndrome de Steven-Johnson, pénfigo, estomatitis idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo, por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, esclerosis múltiple, diabetes juvenil (diabetes mellitus de tipo I), uveítis no infecciosa (anterior y posterior) queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica, vasculitis, glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo el síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio mínimo) y dermatomiositis juvenil.

Para los usos anteriores, la dosis requerida, por supuesto variará dependiendo de la sustancia farmacológica usada, el modo de administración, el estado particular que vaya a tratarse y el efecto deseado. Por consiguiente, la presente invención proporciona además cristales de una sal de sodio de micofenolato para su uso como producto farmacéutico. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona cristales de una sal de sodio de micofenolato para su uso en el tratamiento o la prevención de rechazo de trasplantes o enfermedades autoinmunitarias. En particular, la presente invención proporciona cristales de una sal de sodio de micofenolato para su uso en el tratamiento y/o la prevención del rechazo de trasplante de aloinjerto o xenoinjerto agudo o crónico de tejido o celular, de órgano nativo o transgénico, o el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad autoinmunitaria, por ejemplo tal como se indico anteriormente, en un sujeto, tal como un ser humano u otro animal, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición que comprende los cristales de la invención de

Breve descripción de las figuras (sólo con fines de ilustración):

La figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo de la modificación A de micofenolato de sodio anhidro.

La figura 2 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo de hidrato de micofenolato de sodio.

La figura 3 muestra el patrón de XRPD registrado a diferentes temperaturas cuando el hidrato cristalino se calentó en el soporte de muestra de XRPD con una humedad relativa de 0%.

La figura 4 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del aducto del micofenolato de sodio (hemisal).

La figura 5 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del solvato de metanol de micofenolato de sodio.

La figura 6 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del monohidrato de sal de disodio de micofenolato.

La figura 7 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del pentahidrato II de la sal de disodio.

La figura 8 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del ácido micofenólico.

La figura 9 muestra el patrón de rayos X a diversas temperaturas de la forma B de hidrato de micofenolato de sodio.

La figura 10 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma B.

La figura 11 muestra el patrón de rayos X a diversas temperaturas para la forma C de hidrato de micofenolato de sodio.

La figura 12 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma C.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención.

Ejemplo 1

Se obtuvieron barras finas largas de anhidrato de la sal de mono-sodio de micofenolato (mod. A) a través de la cristalización en isopropanol, la filtración y el secado a 50°C en un secador de paletas. Los cristales tienen una

longitud media de 20-50 μm , una anchura media de aproximadamente 1 μm y una densidad aparente de aproximadamente 180-200 kg/m^3 . El hábito cristalino de estos cristales se modifica tal como se describe en los ejemplos 2 a 6.

Ejemplos 2 a 5

- 5 Se suspenden 40 g de la sal de mono-sodio de micofenolato cristalizada tal como se describió en el ejemplo 1, en 120 g de metanol/agua en una razón de mezclado de 95/5 en un recipiente con agitación. Se hizo oscilar la suspensión a una temperatura media de 44°C con una amplitud de +/- 6°C. El periodo de una oscilación es de 110 minutos, el número de oscilaciones se proporciona en la tabla 1. La temperatura del procedimiento se controla de manera que realiza una curva de zigzag con el tiempo.
- 10 Se añadieron 240 g de etanol y se enfrió la suspensión hasta 0°C en el plazo de 3 horas. Después de la filtración y el secado en un secador giratorio, se obtienen cristales compactos grandes. La densidad aparente final se proporciona en la tabla 1.

Tabla 1

	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5
número de oscilaciones	5	6	10	16
densidad aparente [kg/m^3]	280	310	380	490

- 15 De manera similar, la sal de mono-sodio de micofenolato puede suspenderse en metal/agua en otra razón de mezclado que oscila entre aproximadamente 98:2 y 90:10.

Ejemplo 6

- 20 Se suspenden 20 g de la sal de mono-sodio de micofenolato cristalizada tal como se describió en el ejemplo 1, en 60 g de metanol/agua en una razón de mezclado de 95/5 en un recipiente con agitación. Se hizo oscilar la suspensión a una temperatura media de 44°C con una amplitud de +/-6°C. El periodo de una oscilación es de 160 minutos, y el número de oscilaciones es de 8. La temperatura del procedimiento se controla de manera que realiza una curva de seno con el tiempo.

- 25 Se añaden 180 g de etanol durante 180 minutos con lo que se continúa la oscilación. Después, se enfría la suspensión hasta 0°C en el plazo de 3 horas. Después de 2 horas, se filtran los cristales y se secan en un secador giratorio. La densidad aparente final es de 350 kg/m^3 .

Ejemplo 7:

Componente	cantidad en [mg]	cantidad en [mg]
Micofenolato de sodio	192,4	384,8
Lactosa anhidra	45,0	90,0
Crospovidona	32,5	65,0
Povidona K30 PH	20,0	40,0
Almidón de maíz	10,3	20,5
Dióxido de silicio coloidal	6,6	13,2
Estearato de magnesio	3,3	6,5
Recubrimiento entérico:		
Ftalato de hipromelosa HP50	42,0	65,0
Dióxido de titanio	2,9	4,7

ES 2 382 035 T3

Óxido de hierro amarillo	0,08	0,17
Óxido de hierro rojo	-	0,17
Índigo carmín	0,039	-

Se mezclan el micofenolato de sodio, Povidone® K30, sílice anhidra coloidal, se granulan en húmedo utilizando etanol al 94% (p/p), se mezclan con lactosa anhidra, almidón de maíz, Crospovidone® y estearato de magnesio; y se comprimen para dar comprimidos.

- 5 Se recubrieron los comprimidos en una recubridora de paila perforada con una disolución de los componentes de recubrimiento en etanol (con isopropanol al 5%/acetona).

Los comprimidos tienen una dureza de 130 a 156 KN. La abrasión es inferior al 0,3%.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para modificar el hábito cristalino de un cristal de fármaco acicular, en el que la sustancia farmacológica acicular es una sal de sodio de micofenolato, que comprende suspender dicha sustancia farmacológica cristalina en un sistema de disolventes de metanol/agua en una razón que oscila entre 98:2 y 90:10, y someter dicha suspensión a una oscilación de temperatura, en la que se modifica el hábito cristalino porque la relación de aspecto media de los cristales procesados es menor que 10:1 y la densidad aparente es superior a 200 kg/m³.
- 10 2. Procedimiento para la recristalización de un cristal de fármaco acicular en el que la sustancia farmacológica acicular es una sal de sodio de micofenolato, que comprende suspender dichos cristales en un sistema de disolventes de metanol/agua en una razón que oscila entre 98:2 y 90:10, y someter dicha suspensión a una oscilación de temperatura, en la que se modifica el hábito cristalino porque la relación de aspecto media de los cristales procesados es menor que 10:1 y la densidad aparente es superior a 200 kg/m³.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que la sustancia farmacológica después de la oscilación de temperatura tiene una densidad aparente de 300 a 600 kg/m³.
- 15 4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la oscilación de temperatura está en la forma de una curva de zigzag.
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la sal de micofenolato es una sal de mono-sodio.
- 20 6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la sal de sodio de micofenolato es anhídrido de micofenolato de sodio, hidrato de micofenolato de sodio o hemisal de micofenolato de sodio anhídrido.
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la sal de sodio de micofenolato es la modificación A del anhídrido de micofenolato de sodio.
8. Cristales de una sal de sodio de micofenolato obtenidos mediante un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, con una relación de aspecto menor que 10:1 y una densidad aparente superior a 200 kg/m³.
- 25 9. Cristales de una sal de sodio de micofenolato según la reivindicación 8, con una relación de aspecto menor que 10:1 y una densidad aparente de 300 a 600 kg/m³.
10. Composición farmacéutica que comprende cristales según la reivindicación 8 ó 9, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, que está en la forma de un comprimido.
- 30 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 10 u 11, para su uso en el tratamiento o la prevención de rechazo de trasplantes o enfermedades autoinmunitarias.
13. Cristales según la reivindicación 8 ó 9, para su uso como un producto farmacéutico.
14. Cristales según la reivindicación 8 ó 9, para su uso en el tratamiento o la prevención de rechazo de trasplantes o enfermedades autoinmunitarias.

Figura 1

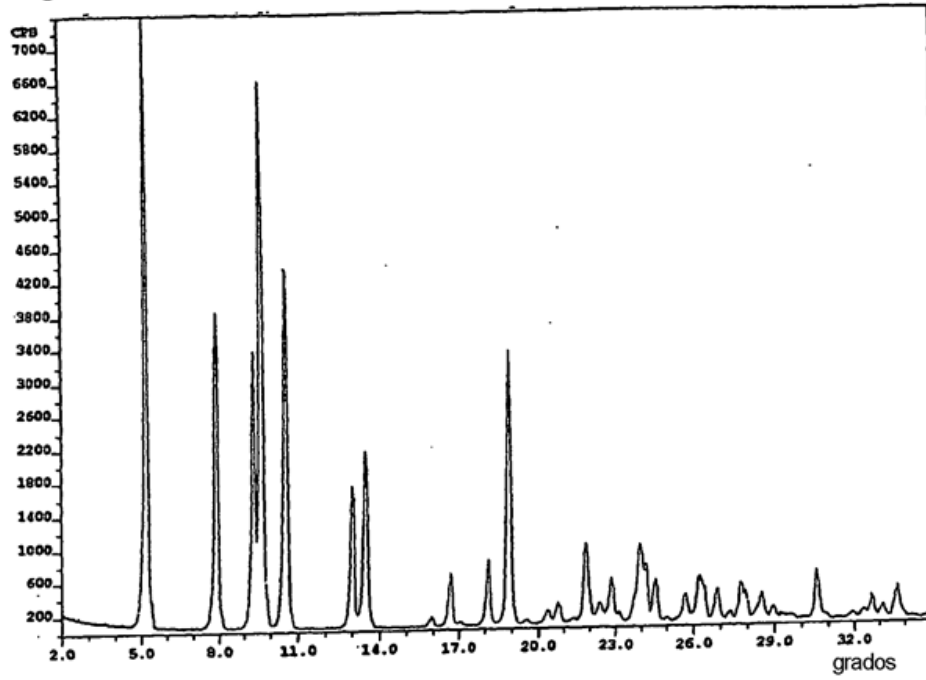


Figura 2

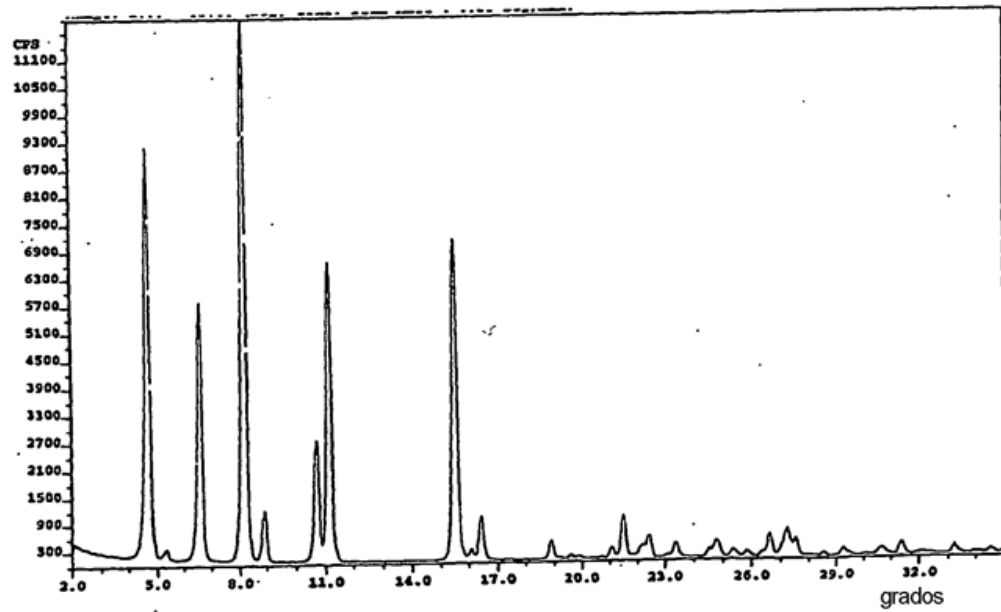


Figura 3

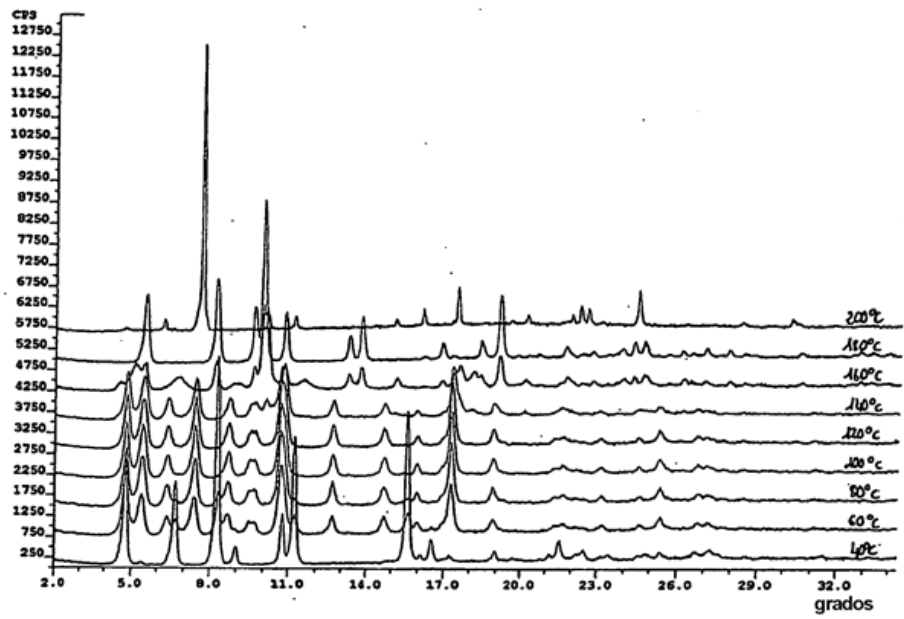


Figura 4

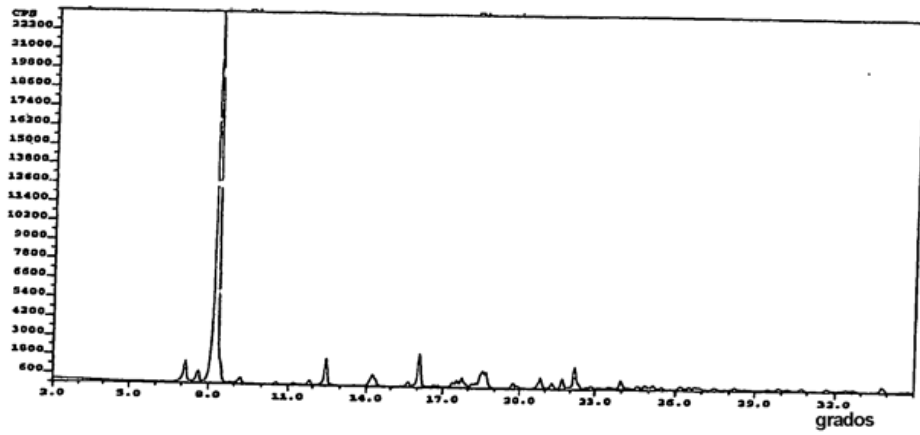


Figura 5

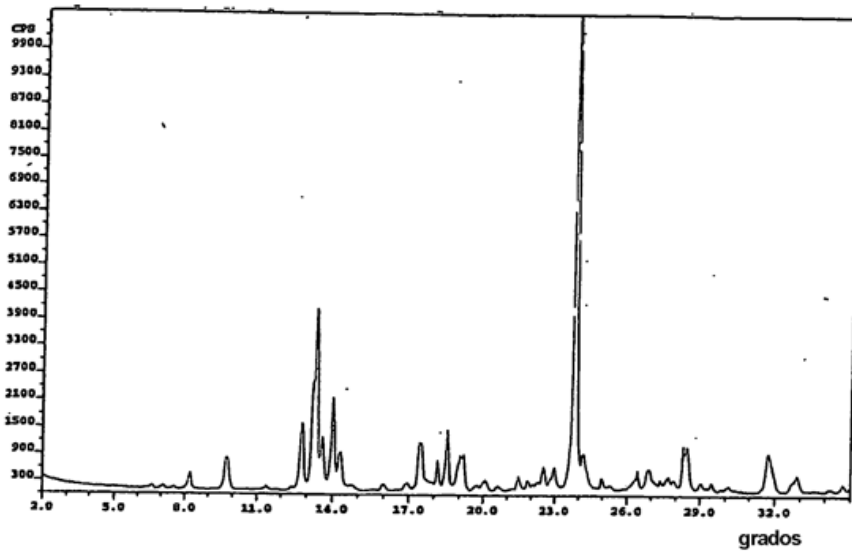


Figura 6

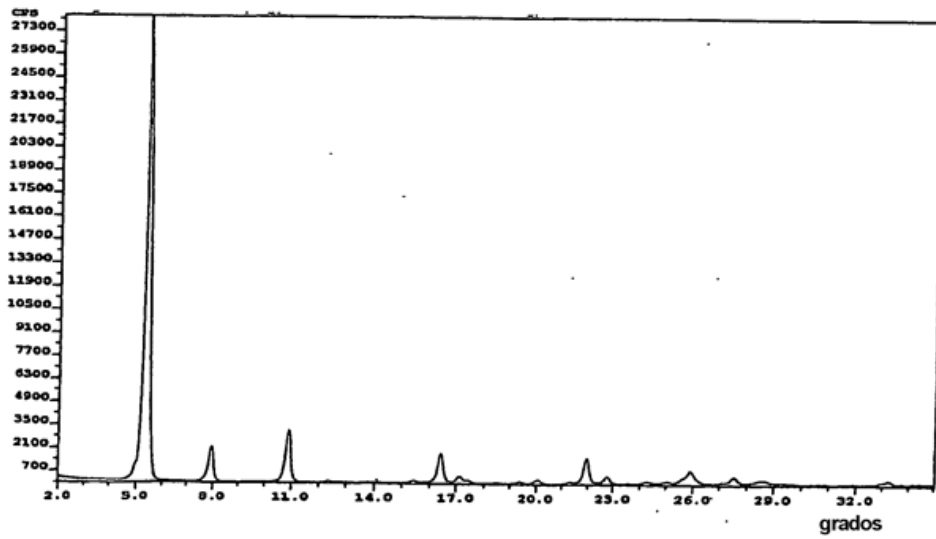


Figura 7

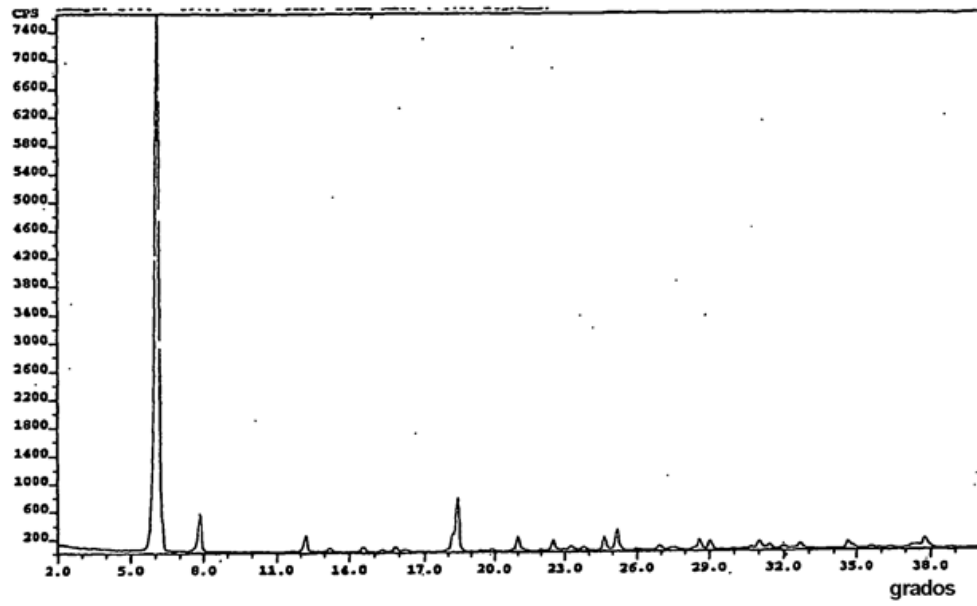


Figura 8

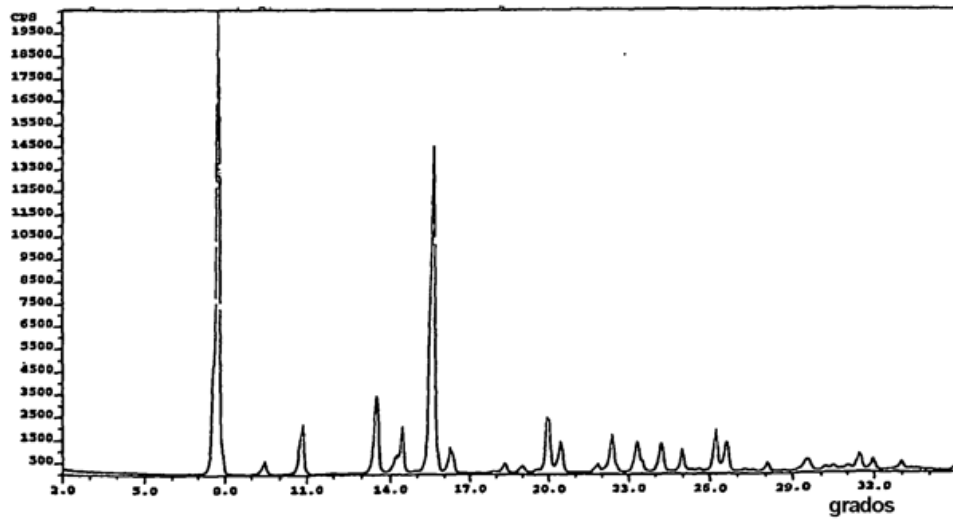


Figura 9

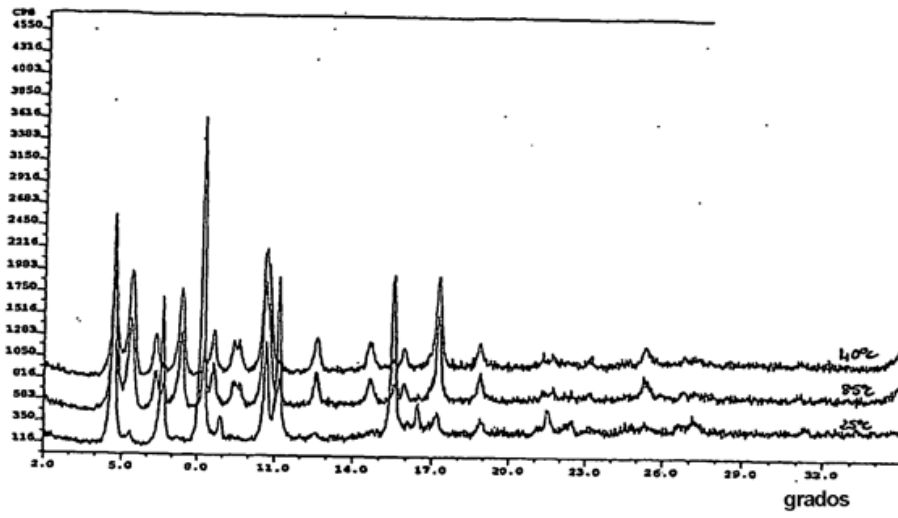


Figura 10

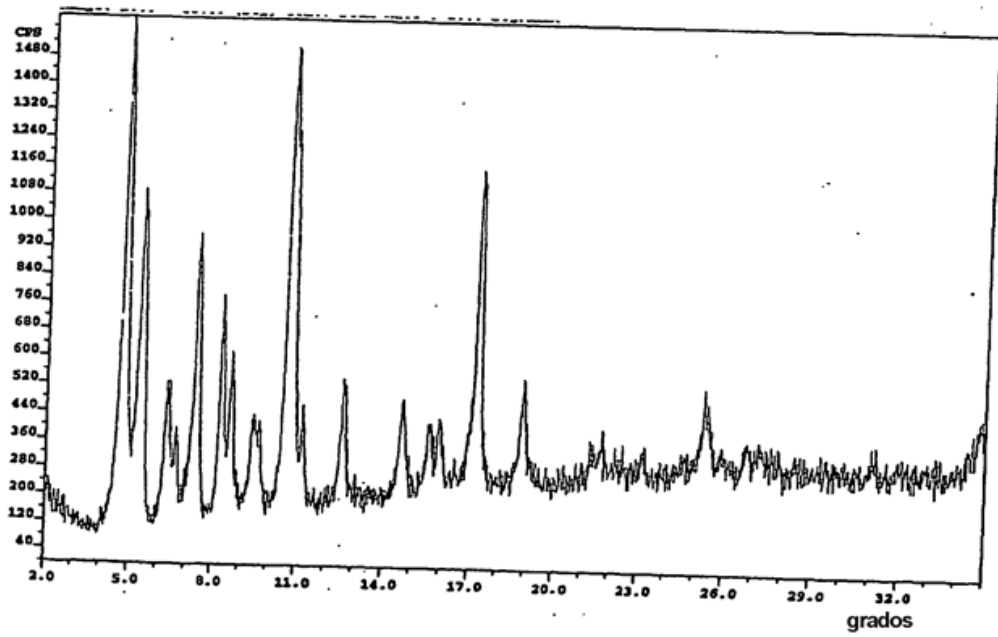


Figura 11

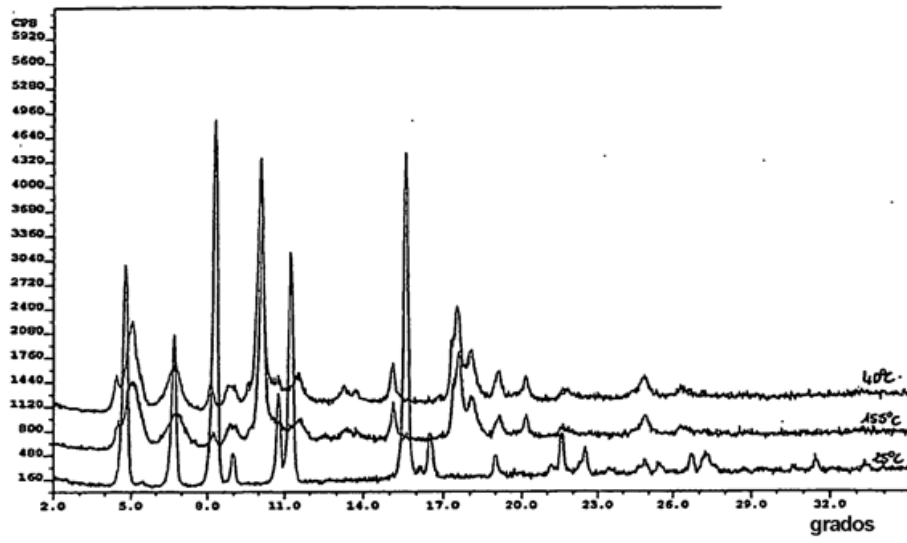


Figura 12

