

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 592**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2009 E 09772368 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2318396**

54 Título: **Forma cristalina de posaconazol**

30 Prioridad:

03.07.2008 EP 08159600

03.07.2008 US 133852 P

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

08.03.2013

73 Titular/es:

SANDOZ AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel

72 Inventor/es:

WIESER, JOSEF;

PICHLER, ARTHUR;

HOTTER, ANDREAS;

GRIESSER, ULRICH y

LANGES, CHRISTOPH

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 397 592 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

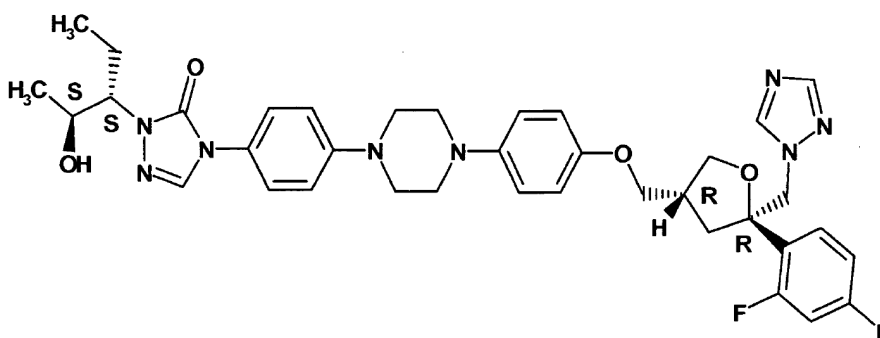
Forma cristalina de posaconazol

5 La presente invención se refiere a la forma cristalina IV de posaconazol, así como a composiciones farmacéuticas que contienen a la misma como ingrediente farmacéutico activo. La composición farmacéutica se puede usar para tratar o prevenir infecciones por hongos. Además, se divulgan métodos de preparación de la forma cristalina IV de posaconazol.

10 Antecedentes de la invención

El posaconazol (Número de Registro CAS 171228-49-2; Nombre CAS: 2,5-anhidro-1,3,4-tridesoxi-2-C-(2,4-difluorofenil)-4-[[4-[4-[1-[(1S,2S)-1-etil-2-hidroxiopropil]-1,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il]fenil]-1-piperazinil]fenoxi] metil]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-D-treo-pentitol) que está representado por la siguiente fórmula general (I)

15



(I)

es conocido como un agente contra los hongos. Se encuentra disponible como una suspensión oral (40 mg / ml) bajo la marca comercial NOXAFIL® de Schering Corporation, Kenilworth, NJ.

20

Los documentos WO95/17407 y WO 96/38443 divulgan el compuesto que tiene la fórmula general (I) y su uso en el tratamiento de infecciones por hongos.

25

Una composición farmacéutica que comprende posaconazol, al menos un tensoactivo no iónico y un diluyente, se divulga en el documento WO 02/80678, por ejemplo en la forma de una suspensión líquida. El documento WO 02/80678 también describe que para uso en su suspensión se microniza el posaconazol, por ejemplo por medio de microfluidización para obtener un tamaño específico de partícula en el rango desde aproximadamente 1000 nm (nanómetros) hasta aproximadamente 1800 nm para obtener una biodisponibilidad mejorada. La reducción del tamaño de partícula se lleva cabo durante la preparación del ingrediente activo posaconazol y/o durante la fabricación de la composición farmacéutica. Una solución sólida de posaconazol, que puede ser suministrada en la forma de un comprimido o cápsula, se divulga en la patente de los Estados Unidos No. 5.972.381. Otras composiciones farmacéuticas preparadas mezclando o granulando posaconazol con un tensoactivo no iónico y un diluyente que se pueden formular en cápsulas o comprimidos se divulgan en la patente de los Estados Unidos No. 5.834.472. Una forma tópica de posaconazol, por ejemplo, una loción, crema, ungüento, o "pulimento de esmalte de uñas" se describe en la patente de los Estados Unidos No. 4.957.730 (PENLAC® disponible en Dermik®). Se describe una suspensión farmacéutica inyectable que contiene posaconazol que es estable cuando se la somete al final a esterilización con vapor en el documento WO 2005/117831.

30

35

40

Como se mencionó anteriormente, los documentos WO 95/17407 y WO 96/38443 divulgan el compuesto que tiene la fórmula general (I). Sin embargo, durante el trámite de la solicitud de patente europea posteriormente presentada No. 98951994,7, ahora la patente europea No. EP 1021 439 B1, el solicitante declaró que los métodos divulgados en estas publicaciones sólo conducen al compuesto de fórmula (I) como un sólido amorfo.

45

El polimorfismo es un fenómeno relacionado con la aparición de diferentes formas cristalinas para una molécula. Pueden existir diferentes formas cristalinas para la misma molécula con distintas estructuras cristalinas y distintas y variadas propiedades físicas tales como punto de fusión, espectro de XRPD, espectro de IR y perfil de solubilidad. Estos polimorfos son, por lo tanto distintas formas sólidas que comparten la fórmula molecular del compuesto a partir del cual se elaboran los cristales, sin embargo, pueden tener distintas propiedades físicas ventajosas que pueden tener un efecto directo sobre la capacidad para procesar y/o fabricar el producto farmacéutico, tales como la capacidad de fluir, así como propiedades físicas tales como las propiedades de solubilidad, estabilidad y disolución que pueden tener un efecto directo sobre la estabilidad, disolución y biodisponibilidad del producto farmacéutico.

50

Tres formas polimórficas de posaconazol designadas como las formas I, II y III se describen y caracterizan en el

documento WO 99/18097 (US-B-6.713.481, US-B-6.958.337). Se encontró que las formas cristalinas II y III son inestables bajo las condiciones investigadas, de modo que se consideró que la forma cristalina I es útil en el desarrollo de un producto farmacéutico.

- 5 Sigue existiendo la necesidad de formas polimórficas alternativas de posaconazol que sean más estables que la forma I cuando se usen en una composición farmacéutica y/o que tengan propiedades que las hagan adecuadas para preparación y manejo a granel. Adicionalmente, existe la necesidad de formas polimórficas alternativas que permitan un mejor procesamiento farmacéutico tal como la preparación de composiciones farmacéuticas a escala comercial, en particular sin la necesidad de aplicar métodos largos para reducir su tamaño de partícula. Finalmente, sería deseable proporcionar formas polimórficas alternativas de posaconazol que muestren propiedades mejoradas de disolución y una mayor biodisponibilidad.

Resumen de la invención

- 15 En una realización, la presente invención se refiere a la forma cristalina IV de posaconazol.

La forma cristalina IV de posaconazol puede ser descrita por medio de un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que comprende picos en ángulos 2-theta de aproximadamente 3,2°, 6,6°, 10,9°, 16,9°, 18,4° y 25,1°. La precisión típica de los valores 2-theta está en el rango de \pm aproximadamente 0,2°.

- 20 Alternativamente, la forma cristalina IV de posaconazol se puede caracterizar por medio de un espectro infrarrojo de reflectancia total atenuada que comprende bandas de absorción en números de onda de alrededor de 3647 cm^{-1} , 3472 cm^{-1} , 2867 cm^{-1} , 1687 cm^{-1} , 1512 cm^{-1} , 1230 cm^{-1} , 1136 cm^{-1} , 916 cm^{-1} , 853 cm^{-1} , 819 cm^{-1} y 681 cm^{-1} . La precisión típica de los valores de número de onda está en el intervalo de \pm aproximadamente 2 cm^{-1} .

- 25 Otro método para describir la forma cristalina IV es por medio de calorimetría diferencial de barrido. Una curva típica de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina IV se puede obtener una velocidad de calentamiento de 10° C/min (10° K/min) y una pérdida de masa aproximadamente de 2 a 3% en el análisis TGA (recipiente abierto). Termogramas típicos de la forma IV de posaconazol se muestra en la Figura 3. Se puede observar que la curva de DSC de la forma IV muestra una deshidratación endotérmica significativa aproximadamente entre 25° C y aproximadamente 105° C con una posterior conversión exotérmica aproximadamente a 116° C (T_{inicial} a aproximadamente 113° C) seguido por un pico a aproximadamente 120° C (T_{inicial} a aproximadamente 117° C) y fusión a aproximadamente 171 ° C con un T_{inicial} a aproximadamente 168° C (10° C/minuto, platillo abierto).

- 35 La forma cristalina IV de posaconazol contiene típicamente 0 a 1,5 moles de agua por mol de posaconazol.

En una realización específica, la forma cristalina IV de posaconazol tiene un área superficial específica de aproximadamente 10 - 25 $\text{m}^2/\text{g} \pm 0,5 \text{m}^2/\text{g}$.

- 40 En otra realización específica, la forma cristalina IV de posaconazol tiene un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 0,1 - 0,2 $\mu\text{m} \pm 0,05 \mu\text{m}$ (micrómetros).

La forma cristalina IV de posaconazol puede prepararse por medio de un procedimiento que comprende las etapas de:

- 45 (a) proporcionar una suspensión o dispersión de:

- (i) posaconazol, en la que se selecciona el posaconazol a partir de la forma cristalina III de posaconazol o de posaconazol amorfo o una mezcla de los mismos; y
50 (ii) agua o una mezcla de agua y metanol; y

(b) permitir que el posaconazol se transforme en una forma cristalina IV a una temperatura de no más de 60° C.

- 55 Si se desea, se pueden emplear cristales de siembra de la forma cristalina IV de posaconazol en este proceso.

Alternativamente se puede preparar la forma cristalina IV de posaconazol por medio de un proceso que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar una suspensión o dispersión de:

- 60 (i) posaconazol, en la que el posaconazol se selecciona a partir de la forma cristalina I o II de posaconazol o una mezcla de las mismas;
(ii) agua o una mezcla de agua y metanol; y
(iii) cristales de siembra de la forma cristalina IV de posaconazol, y

65

(b) permitir que el posaconazol se transforme en una forma cristalina IV a una temperatura de no más de 60° C.

En la presente invención, los términos "suspensión" y "dispersión" pretenden cubrir todos los tipos de mezclas de partículas sólidas y líquidas.

5 Una realización adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina IV de posaconazol y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 La forma cristalina IV de posaconazol y las composiciones farmacéuticas que lo contienen pueden ser utilizadas para tratar o prevenir una infección por hongos.

Sorprendentemente, la forma cristalina IV de posaconazol muestra una mayor estabilidad cuando se la utiliza en una composición farmacéutica tal como una suspensión o dispersión acuosa, por ejemplo para administración oral. Adicionalmente, la forma cristalina IV de posaconazol como tal, es decir en una forma no micronizada, tiene un tamaño promedio de partícula menor y un área superficial específica mayor cuando se la compara con la forma cristalina I no micronizada conocida de posaconazol. Este tamaño de partícula más pequeño y mayor área superficial específica convenientemente resulta en un comportamiento de disolución mejorado de la forma cristalina IV que se espera que proporcione una mejor biodisponibilidad. Debido a estas propiedades ventajosas, la forma cristalina IV de posaconazol puede ser usada directamente como tal, es decir sin necesidad de reducir el tamaño de partícula de sus cristales por ejemplo por medio de micronización, para la preparación de un medicamento tal como una suspensión o dispersión líquida. Por lo tanto, el uso de la forma cristalina IV de posaconazol para preparar tal suspensión o dispersión evita el uso de técnicas complejas, demoradas y costosas de micronización que generalmente se aplican para el tratamiento de la forma cristalina I conocida de posaconazol para lograr la biodisponibilidad deseada.

25 Otros objetivos, características, ventajas y aspectos de la presente invención serán evidentes para aquellos ordinariamente capacitados a partir de la siguiente descripción. Se debe entender, sin embargo, que la descripción y los siguientes ejemplos específicos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, se dan a modo de ilustración solamente. Diversos cambios y modificaciones dentro del alcance de la invención divulgada serán fácilmente evidentes para aquellos ordinariamente capacitados en la técnica a partir de la lectura de la descripción y de las otras partes de la presente divulgación.

Breve descripción de los dibujos

35 Figura 1 : patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo de la forma IV de posaconazol. En esta figura, los recuentos durante 80 segundos se presentan en el eje y, mientras que los valores 2 theta en grados se presentan en el eje x.

Figura 2 : espectro infrarrojo de la forma IV de posaconazol. La transmitancia en % se grafica frente al número de onda en cm^{-1} .

40 Figura 3 : curva termogravimétrica y calorimétrica diferencial de barrido de la forma IV de posaconazol. La temperatura en °C se muestra en el eje x. El flujo de calor en mW se muestra en la ordenada del lado izquierdo (curva inferior), mientras que la pérdida de masa en % se muestra en las ordenadas del lado derecho (curva superior).

45 Figura 4 : Isoterma de absorción de humedad de la forma IV de posaconazol. El contenido de agua en % (ordenada del lado izquierdo) y la relación molar de agua (ordenada del lado derecho) se grafican frente a la humedad relativa en %. La línea punteada se refiere a desorción, mientras que la línea continua se refiere a la absorción.

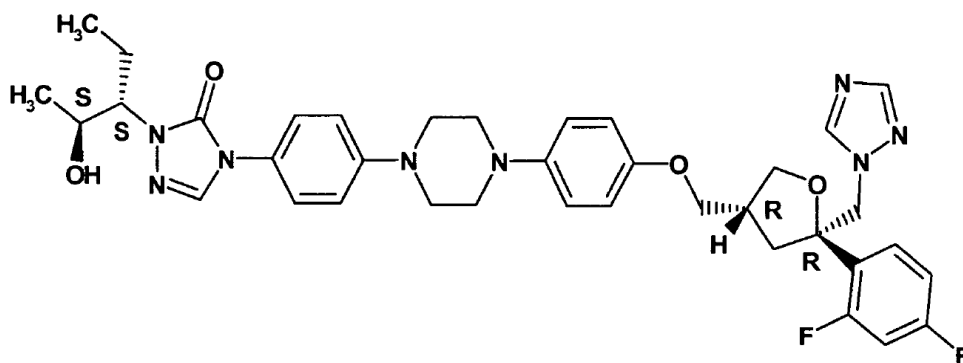
Figura 5: Morfología y forma de los cristales de la Forma IV de posaconazol de acuerdo a lo medido por medio de microscopía electrónica de barrido (SEM)

50 Figura 6: Disolución de la forma cristalina IV de posaconazol comparada con aquella de la forma cristalina I de posaconazol. La cantidad de posaconazol disuelta en % se grafica contra el tiempo en minutos.

Descripción detallada de la invención

55 La presente invención se refiere a la forma cristalina IV de posaconazol.

El posaconazol está representado por medio de la siguiente fórmula general (I)



(I)

La forma cristalina IV de posaconazol puede ser preparada por medio de

5 (a) proporcionar una suspensión o dispersión de:

(i) posaconazol, en la que el posaconazol se selecciona de la forma cristalina III de posaconazol o de posaconazol amorfo o una mezcla de los mismos, y

10 (ii) agua o una mezcla de agua y metanol; y

(b) permitir que el posaconazol se transforme a la forma cristalina IV a una temperatura de no más de 60° C.

Alternativamente, se puede preparar la forma cristalina IV de posaconazol por medio de un procedimiento que comprende las etapas de:

15

(a) proporcionar una suspensión o dispersión de:

(i) posaconazol, en la que el posaconazol se selecciona de la forma cristalina I o II de posaconazol o una mezcla de las mismas;

20 (ii) agua o una mezcla de agua y metanol; y

(iii) cristales de siembra de la forma cristalina IV de posaconazol; y

(b) permitir que el posaconazol se transforme a la forma cristalina IV a una temperatura de no más de 60° C.

25 Se ha encontrado que si se emplea la forma cristalina I o II o una mezcla de las mismas como material de partida, deben estar presentes cristales de siembra de la forma cristalina IV durante la transformación. Como se mencionó en la discusión científica, que está disponible en la página web de la EMEA, la forma cristalina I de posaconazol se utiliza en el medicamento Noxafil®. Además se explica que la forma cristalina se controla como parte de la especificación de sustancia farmacéutica y que no existe ninguna evidencia de transición polimórfica durante el almacenamiento en forma de polvo micronizado, durante la fabricación o tal como se formula en el producto terminado. Esto está en consonancia con los hallazgos de los presentes inventores.

35 El posaconazol amorfo puede obtenerse como se describe en los documentos WO 95/17407 y WO 96/38443. Las formas cristalinas I, II y III se pueden preparar como se describe en los documentos WO 99/18097, US-B-6.713.481 o US-B-6.958.337.

40 El posaconazol amorfo o la forma cristalina III o la mezcla de los mismos, que se utiliza como material de partida se emplea típicamente en la forma de un polvo o de cristales pequeños. El polvo o los cristales pequeños pueden ser utilizados como tales por ejemplo, como procedentes de la síntesis o pueden ser molidos o micronizados antes de la etapa de transformación.

45 El material de partida de posaconazol se mezcla luego con agua o una mezcla de agua y metanol. La relación de agua a metanol (v / v) no está particularmente restringida, siempre y cuando la transformación resulte en la forma cristalina IV de posaconazol. Típicamente, la relación de agua a metanol estará en el intervalo de 20:80 a 100:0, preferiblemente de 50:50 a 100:0, más preferiblemente de 60:40 a 90:10.

50 El material de partida de posaconazol se suministra típicamente en un volumen de agua o una mezcla de agua y metanol, de modo que la mayor parte no se disuelve. La mezcla es típicamente una suspensión o dispersión agitable. El volumen exacto de agua o de la mezcla de agua y metanol dependerá de la cantidad de metanol y de las condiciones de transformación y por lo tanto puede variar.

Típicamente, la relación en peso de posaconazol con respecto al agua o a la mezcla de agua y metanol estará en el rango aproximadamente de 0,1 g/100 g hasta aproximadamente 20 g/100 g, preferiblemente aproximadamente de 1 g/100 g hasta aproximadamente 20 g/100 g, aún más preferiblemente de aproximadamente de 2 g/100 g hasta aproximadamente 10 g/100 g.

5 Si se desea, también pueden estar presentes cristales de siembra de la forma cristalina IV de posaconazol en la mezcla para ayudar a la transformación.

10 La mezcla de posaconazol, agua o mezcla de agua y metanol y, opcionalmente cristales de siembra se suspende entonces, de modo que el posaconazol puede transformarse a la forma cristalina IV.

15 La temperatura a la que puede llevarse a cabo la transformación dependerá del disolvente elegido (es decir, agua o una mezcla de agua y metanol), de la forma del posaconazol que se utiliza como material de partida, etc. Las temperaturas típicas para llevar a cabo la transformación son aproximadamente 10° C hasta aproximadamente 60° C, preferiblemente aproximadamente 20° C hasta aproximadamente 55° C, y más preferiblemente temperatura ambiente (es decir, aproximadamente desde 20 hasta aproximadamente 30° C). La temperatura también puede variar durante la etapa de transformación. Sin embargo, la suspensión o dispersión no se somete a una etapa de calentamiento a reflujo durante los procesos reivindicados en la presente.

20 En una forma de realización preferida, se utiliza una mezcla de agua y metanol en una proporción de 4:1 (v / v) en las etapas (a) y (b) de los procesos descritos anteriormente y el intervalo de temperatura preferido es de aproximadamente 15° C hasta aproximadamente 50° C.

25 La duración de la etapa de transformación no está particularmente limitada. Generalmente, la transformación se llevará a cabo hasta que sustancialmente todo (por ejemplo, preferiblemente al menos 90% en peso, más preferiblemente al menos 95% en peso) del material de partida de posaconazol se ha transformado en la forma cristalina IV. Típicamente para 1 g de material de partida, la etapa de transformación tomará desde aproximadamente 1 día hasta aproximadamente 20 días, preferiblemente desde aproximadamente 2 días hasta aproximadamente 15 días a temperatura ambiente, si no se emplean cristales de siembra. La transformación será más rápida, por ejemplo aproximadamente desde 1 hora hasta aproximadamente 5 días, preferiblemente aproximadamente 2 horas hasta aproximadamente 4 días a temperatura ambiente, si se emplean cristales de siembra. Si la mezcla se mantiene a una temperatura más alta se incrementará también la velocidad de la transformación. En caso de utilizar agua para proporcionar la suspensión o dispersión mencionada en la etapa (a) del proceso descrito aquí y sin emplear cristales de siembra, la etapa de transformación tomará al menos aproximadamente de 4 a 7 días a temperatura ambiente. Una persona ordinariamente capacitada puede determinar fácilmente las duraciones de la transformación apropiada de acuerdo con el tamaño del lote, la temperatura de la suspensión / dispersión, la presencia o ausencia de cristales de siembra, etc.

40 Después de la etapa de transformación, se aísla el producto. La transformación de la forma cristalina IV puede ser confirmada por medio de análisis IR o XRPD como se describe en la presente memoria.

45 La forma cristalina IV resultante es una forma polimórfica de posaconazol. A diferencia de la forma II, que es un monohidrato y de la forma I, que es anhidra, la forma IV es un hidrato no estequiométrico. Típicamente tiene una estequiometría de 1:0 a 1:1,5 (mol:mol) de posaconazol:agua.

La forma cristalina IV puede ser caracterizada por medio de un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que comprende picos en ángulos 2-theta de aproximadamente 3,2°, 6,6°, 10,9°, 16,9°, 18,4° y 25,1° (\pm aproximadamente 0,2°). En la Figura 1 se muestra un patrón característico de difracción en polvo de rayos X.

50 Alternativamente, la forma cristalina IV se puede caracterizar por un espectro infrarrojo de reflectancia total atenuada que comprende bandas de absorción con números de onda de alrededor de 3647 cm^{-1} , 3472 cm^{-1} , 2867 cm^{-1} , 1687 cm^{-1} , 1512 cm^{-1} , 1230 cm^{-1} , 1136 cm^{-1} , 916 cm^{-1} , 853 cm^{-1} , 819 cm^{-1} y 681 cm^{-1} (\pm aproximadamente 2 cm^{-1}). Un espectro infrarrojo típico de reflectancia total atenuada se muestra en la Figura 2.

55 Un método adicional para la identificación de la forma cristalina IV es la calorimetría diferencial de barrido. Una curva de calorimetría diferencial de barrido típica de la forma cristalina IV se puede obtener a una velocidad de calentamiento de 10° C/min (10° K/min) y aproximadamente 2 a 3% de pérdida de masa en el análisis TGA (recipiente abierto). La curva de DSC de la forma IV muestra una significativa deshidratación endotérmica entre aproximadamente 25 ° C y aproximadamente 105 ° C con una posterior conversión exotérmica aproximadamente a 116° C (T_{inicial} de aproximadamente 113° C) seguido por un pico a aproximadamente 120° C (T_{inicial} de aproximadamente 117° C) y fusión a aproximadamente 171° C con un T_{inicial} de aproximadamente 168 ° C (10° C/ minuto; platillo abierto). En la Figura 3 se muestra una curva característica.

65 La forma cristalina IV de posaconazol es preferiblemente sustancialmente pura y sustancialmente libre de otras formas polimórficas o de posaconazol amorfo. Por lo tanto, la forma cristalina IV de posaconazol preferiblemente

muestra una pureza polimórfica de al menos aproximadamente 90% en peso, más preferiblemente de al menos aproximadamente 95% en peso y lo más preferible de al menos aproximadamente 98% en peso, de acuerdo a lo medido por medio de análisis XRPD como se describe aquí.

5 Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que el nuevo polimorfo, la forma cristalina IV, ha mejorado la estabilidad cuando se la usa en una composición farmacéutica tal como una suspensión o dispersión acuosa, por ejemplo, para administración oral, como se describe en el presente documento. Además, la forma cristalina IV es adecuada para preparación y manipulación a granel. Además, tiene la solubilidad en agua requerida para la preparación de la composición farmacéutica mencionada anteriormente.

10 Convenientemente, se espera que la forma cristalina IV tenga una tasa mejorada y posiblemente también un mayor grado de absorción debido a su solubilidad en agua que es un factor importante que influye positivamente sobre la biodisponibilidad - en particular cuando se combina con su pequeño tamaño de partícula y gran área superficial específica como se describe más adelante en forma detallada. Esto es especialmente importante con posaconazol, porque es una base altamente lipofílica (log P > 3, pKa 3,6 y 4,6).

15 La forma cristalina IV es estable bajo condiciones de almacenamiento que son típicas para composiciones farmacéuticas y es por tanto adecuada para la preparación de medicamentos. Las condiciones típicas de almacenamiento son, por ejemplo, el almacenamiento a temperatura ambiente, tal como aproximadamente 20° C hasta aproximadamente 30° C, durante varios meses (por ejemplo, durante al menos 5 meses, preferiblemente al menos 12 meses, más preferiblemente al menos 24 meses) en un vial cerrado.

20 En los experimentos, la forma cristalina IV fue estable durante el almacenamiento durante 63 días a temperatura ambiente. Incluso cuando se almacenó durante 4 semanas a 40° C, la forma cristalina IV fue estable.

25 En este contexto, "estable" significa que no se puede detectar ni degradación ni conversión polimórfica a otra forma polimórfica de la forma cristalina IV, por ejemplo, por medio de análisis de HPLC, IR o XRPD como se define en la presente memoria.

30 Incluso si se suspende en agua y se agita durante 1 semana a temperatura ambiente, la forma cristalina IV de posaconazol no es susceptible de transformación en otra forma.

35 Además, si se la suspende en una composición farmacéutica tal como una suspensión acuosa como se describe aquí, y se agita durante 1 semana a temperatura ambiente, la forma cristalina IV de posaconazol muestra estabilidad polimórfica en el sentido de que no se observa conversión a otra forma polimórfica midiendo el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo como se describe aquí (véase también el Ejemplo 6).

40 La forma cristalina IV de posaconazol consiste de una gran cantidad de una fracción muy fina de partículas en forma de barra con dimensiones típicas de 0,1 - 0,2 μm y una fracción de cristales más grandes y también en forma de barra con aproximadamente 0,3 μm de espesor y una longitud de aproximadamente 2 - 6 μm . Una imagen típica de cristales de forma IV de posaconazol se observa en la Figura 5 que muestra una imagen de un microscopio electrónico de barrido (SEM) como la obtenida por medio de un microscopio electrónico de barrido con bajo vacío, (presión: aproximadamente 8 Pa, detector de electrones retrodispersados, voltaje de aceleración de electrones de 20 kV) de la forma cristalina IV de posaconazol como la preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 4.

45 El área superficial específica de la forma cristalina IV de posaconazol como tal, es decir como la obtenida de acuerdo con los métodos aquí descritos, es típicamente aproximadamente de 10 - 25 $\text{m}^2/\text{g} \pm 0,5 \text{m}^2/\text{g}$, por ejemplo aproximadamente 13 - 20 $\text{m}^2/\text{g} \pm 0,5 \text{m}^2/\text{g}$, tal como aproximadamente 15 - 17 $\text{m}^2/\text{g} \pm 0,5 \text{m}^2/\text{g}$, como lo medido de acuerdo con el método conocido multipunto de BET como se describe aquí y como se muestra en el Ejemplo 7. Esta área superficial específica de la forma cristalina IV de posaconazol es aproximadamente 10 veces mayor cuando se la compara con aquella de la forma cristalina conocida I. Se sabe que el área superficial específica entre una fase sólida y una líquida tiene un impacto directo sobre la tasa de disolución y por lo tanto sobre la biodisponibilidad del ingrediente farmacéutico como se describe por ejemplo por medio de la ecuación de Nernst y Brunner como la encontrada en W. Nernst, Z. Phys. Chem. 47 (1904), páginas 52 - 55. Por lo tanto, como un valor mayor del área superficial específica da como resultado una mayor tasa de disolución, se espera que la forma cristalina IV de posaconazol exhiba un mejor comportamiento de disolución y en consecuencia una mejor biodisponibilidad cuando se la compara con la forma cristalina I. En realidad, el Ejemplo 9 y la Figura 6 muestran que la forma cristalina IV de posaconazol como tal, es decir en su forma no micronizada - cuando está contenida en una suspensión - muestra una disolución más rápida cuando se la compara con la forma I no micronizada. Además, la forma cristalina IV no micronizada de posaconazol muestra incluso una disolución ligeramente más rápida cuando se la compara con la forma I micronizada. Este comportamiento mejorado de la disolución es mostrado también en la Figura 6. En consecuencia, la forma cristalina IV de posaconazol puede ser usada convenientemente como tal, es decir sin ser micronizada, para preparar una composición farmacéutica, por ejemplo una suspensión o dispersión líquida como la descrita aquí - en contraste con las formas conocidas de posaconazol que se micronizan para uso en tales suspensiones como se describe por ejemplo en el documento WO 02/80678.

La forma cristalina IV de posaconazol puede ser utilizada como un medicamento para tratar o prevenir cualquiera de los trastornos que pueden ser tratados o prevenidos mediante el posaconazol. En particular, la forma cristalina IV se puede utilizar para tratar o prevenir las infecciones por hongos, especialmente en mamíferos, tales como humanos. Por lo tanto, se contempla también un método para el tratamiento o la prevención de una infección por hongos mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina IV de posaconazol a un paciente que requiera del mismo. La forma cristalina IV es adecuada para el tratamiento o la prevención de una amplia gama de infecciones causadas por hongos patógenos, incluyendo levaduras, dermatofitos y mohos. Las infecciones típicas causadas por hongos que pueden ser tratadas o prevenidas son aquellas causadas por *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Coccidioides*, *Epidermophyton*, *Fonsecaea*, *Fusarium*, *Mucor*, *Saccharomyces*, *Torulopsis*, *Trichophyton*, *Trichosporon*, *Sporothrix* y *Pneumocystis*, particularmente *Candida* y *Aspergillus*.

Las infecciones típicas causadas por hongos que pueden ser tratadas o prevenidas son infecciones invasivas, que más a menudo se presentan en pacientes inmunocomprometidos, tales como los pacientes con trasplante de órganos, pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia, receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) con enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), y los pacientes con tumores malignos hematológicos con neutropenia prolongada por la quimioterapia. Los ejemplos de infecciones causadas por hongos que pueden ser tratadas o prevenidas son candidiasis orofaríngea, incluyendo la candidiasis orofaríngea resistente a itraconazol y/o fluconazol, fusariosis, cromoblastomicosis, micetoma, y coccidioidomicosis y aspergilosis invasiva resistente a la anfotericina B o al itraconazol.

La forma cristalina IV de posaconazol puede usarse por lo tanto para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una infección causada por hongos.

Por lo general, la mayor parte del posaconazol presente en la composición farmacéutica será la forma cristalina IV aunque pueden estar presentes también ciertas cantidades de otras formas cristalinas o amorfas de posaconazol. Preferiblemente al menos aproximadamente 90% en peso, más preferiblemente al menos aproximadamente 95% en peso, y lo más preferible aproximadamente al menos 98% en peso del posaconazol presente en la composición farmacéutica es la forma cristalina IV.

La forma cristalina IV de posaconazol puede administrarse sola o en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos tales como un agente adicional contra los hongos. En este caso, la forma cristalina IV de posaconazol y el otro compuesto farmacéuticamente activo se puede administrar ya sea simultáneamente o en forma secuencial.

La composición farmacéutica que comprende la forma cristalina IV no está particularmente limitada y puede ser formulada de acuerdo con principios conocidos, por ejemplo, ya sea sola o junto con al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable.

La forma cristalina IV de posaconazol puede administrarse de acuerdo con cualquier ruta apropiada. Típicamente, la composición farmacéutica se puede adaptar para administración oral, parenteral (SC, IM, IV e IP), administración tópica o vaginal o por inhalación (por vía oral o por vía intranasal), preferiblemente por medio de administración oral, parenteral o tópica.

Las formas de dosificación para administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, grageas, píldoras, obleas, gránulos, líquidos orales tales como jarabes, suspensiones, dispersiones, soluciones, emulsiones, pastillas, polvos y polvos para reconstitución.

Las formas de dosificación para administración parenteral incluyen soluciones o emulsiones para infusión, soluciones, suspensiones, dispersiones o emulsiones para inyección, jeringas prellenadas, y/o polvos para reconstitución.

Las formas de dosificación para administración local / tópica comprenden insuflaciones, aerosoles, aerosoles con dosificador, sistemas terapéuticos transdérmicos, parches medicados, soluciones, suspensiones, emulsiones, lociones, cremas o pomadas adecuadas para aplicación a la piel, supositorios rectales y/o óvulos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden producir de una manera conocida por parte de una persona capacitada como se describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 15^a ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1991).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención contienen la forma cristalina IV como el ingrediente activo y opcionalmente al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable. Cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable puede ser empleado, siempre que no afectan negativamente las propiedades de la composición farmacéutica. Los ejemplos de aditivos típicos farmacéuticamente aceptables comprenden portadores (por ejemplo, portadores sólidos tales como carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina,

dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y cera, o portadores líquidos tales como agua, líquidos acuosos o menos preferiblemente líquidos no acuosos), vehículos, diluyentes, disolventes, aglutinantes, adyuvantes, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes, disgregantes, deslizantes, agentes lubricantes, agentes amortiguadores, emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, colorantes, saborizantes, agentes de recubrimiento, preservantes, antioxidantes, agentes de procesamiento, modificadores de liberación de fármacos, aditivos para hacer soluciones isotónicas, agentes antiespumantes, material de encapsulación, tensoactivos (especialmente tensoactivos no iónicos), agentes opacificantes, potenciadores, ceras, agentes de recubrimiento antibloqueo (por ejemplo, glicerol) y resinas de intercambio iónico.

Otros aditivos adecuados farmacéuticamente aceptables se describen por ejemplo en Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1991).

La composición farmacéutica puede ser un sólido o un líquido. Las composiciones sólidas incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, pastillas y supositorios. En esta realización, el aditivo farmacéuticamente aceptable puede ser una o más de las sustancias anteriormente mencionadas y particularmente se seleccionan entre portadores, diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o desintegrantes. En los polvos, el aditivo puede ser un sólido finamente dividido que está en mezcla con el compuesto activo finamente dividido. Los portadores sólidos adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y cera.

El aditivo farmacéuticamente aceptable también puede ser un material encapsulante. El término "composición" pretende incluir la formulación del principio activo con material de encapsulación que proporciona una cápsula en la que el ingrediente activo (con o sin otros aditivos) está rodeado por un material de encapsulación, que está en consecuencia en asociación con él. De manera similar, se incluyen pastillas. Se pueden utilizar comprimidos, polvos, pastillas y cápsulas como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

Las formulaciones tópicas que contienen la forma cristalina IV contienen normalmente uno o más portadores tópicos farmacéuticamente aceptables no tóxicos y pueden estar en la forma de, por ejemplo, una solución, suspensión, emulsión, loción, crema o ungüento que sea adecuado para aplicación a la piel de un mamífero, en particular de un paciente humano. Las formulaciones tópicas que contienen la forma cristalina IV que puede ser útiles para administración nasal u oftálmica también se contemplan. Las formulaciones oftálmicas pueden ser también ungüentos.

Las formulaciones típicas y las indicaciones para posaconazol se describen, por ejemplo, en los documentos WO95/17407, WO96/38443, WO02/80678, WO2005/117831, WO99/18097, en la patente de los Estados Unidos No. 5.972.381, en la patente de los Estados Unidos No. 5.834.472, y en la patente de los Estados Unidos No. 4.957.730. Es de señalar que estas patentes y solicitudes de patentes se dan sólo como un ejemplo y que esta lista no es exhaustiva.

Debido a su solubilidad en agua, en particular en combinación con su gran área superficial específica y su pequeño tamaño de partícula como se ha descrito aquí, la forma cristalina IV es especialmente adecuada para formulaciones farmacéuticas líquidas, en particular para administración oral tales como suspensiones o dispersiones, por ejemplo, suspensiones o dispersiones acuosas.

Las suspensiones o dispersiones acuosas de la forma cristalina IV de posaconazol son particularmente estables y por lo tanto la forma cristalina IV es especialmente útil en la preparación de suspensiones o dispersiones orales.

En una realización preferida, la composición farmacéutica está en forma de una suspensión o dispersión acuosa que comprende la forma cristalina IV de posaconazol y un tensoactivo no iónico y opcionalmente al menos un agente espesante. Ejemplos de tensoactivos no iónicos y de agentes espesantes se describen en el documento WO 02/80678. Como estos agente espesantes facilitan la suspensión de la composición farmacéutica, también pueden ser considerados como agentes de suspensión. La composición farmacéutica puede contener también opcionalmente otros aditivos como se ha mencionado en este documento y/o conocidos para la formulación de formas líquidas, tales como agentes antiespumantes, preservantes, agentes opacificantes, aromas, edulcorantes, diluyentes, agentes de recubrimiento antibloqueo y agentes amortiguadores. Esta composición farmacéutica es preferiblemente adecuada para administración oral. En consecuencia, en una realización específica, la composición farmacéutica es una suspensión o dispersión acuosa adecuada para uso oral, que se pueden elaborar por medio de suspensión o dispersión de la forma cristalina IV de posaconazol (que tiene preferiblemente un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 100 μm , más preferiblemente menos de aproximadamente 10 μm , incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 5 μm , más preferiblemente que tengan un tamaño de aproximadamente $1,5 \pm$ aproximadamente 0,5 μm), un tensoactivo no iónico (tal como un sorbitán éster), y opcionalmente al menos un agente espesante (por ejemplo, una combinación de goma xantana y un azúcar líquido) en un portador líquido farmacéuticamente aceptable (tal como agua purificada).

El tamaño promedio de partícula de la forma cristalina IV de posaconazol cuando se la utiliza como tal, es decir en una forma no micronizada para preparar una composición farmacéutica en la forma de una suspensión o dispersión líquida como se describe aquí, ha sido determinado en muestras tomadas de tal suspensión. Dicho tamaño promedio de partícula es típicamente aproximadamente de $0,1 - 0,2 \mu\text{m} \pm 0,05 \mu\text{m}$, por ejemplo $0,14 - 0,17 \mu\text{m}$, tal como $0,15 \mu\text{m}$, cuando se la mide con métodos conocidos de difracción láser, por ejemplo la determinación de la distribución del tamaño de partícula (Malvern) de acuerdo con el método <429> de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) 32 (2009) y con el método 2.9.31 de la Farmacopea Europea (EP) 6 (2008) basados en la difracción del láser por las partículas dentro del volumen de medición (para más detalles véase el Ejemplo 8). En la presente invención, el término tamaño promedio de partícula se entiende que significa el valor $d(0,5)$ como el determinado de acuerdo con los métodos de difracción láser descritos aquí.

Por lo tanto y sorprendentemente, la forma cristalina IV de posaconazol como tal - es decir en su forma no micronizada - muestra un tamaño promedio de partícula considerablemente menor cuando se lo compara con formas polimórficas conocidas de posaconazol no micronizadas tales como la forma I. Además, la forma cristalina IV no micronizada de posaconazol muestra incluso un tamaño promedio de partícula menor que la forma I micronizada, por ejemplo como la contenida en NOXAFIL® (producto de los Estados Unidos, como el disponible con Medizone Germany GMBH) como se demuestra en el Ejemplo 8.

Este tamaño de partícula más pequeño de la forma cristalina IV de posaconazol - en particular en combinación con su mayor valor de área superficial específica - conduce convenientemente a un mejor comportamiento de disolución de la forma cristalina IV de posaconazol, por ejemplo cuando está contenida en una composición farmacéutica tal como una suspensión o dispersión líquida. La Figura 6 y el Ejemplo 9 demuestran que dicho menor tamaño de partícula de la forma cristalina IV de posaconazol cuando está contenida en una suspensión acuosa - en particular en combinación con dicho mayor valor de área superficial específica - conduce realmente a una disolución inconfundiblemente más rápida cuando se la compara con una forma cristalina I no micronizada, y con una disolución similar o incluso ligeramente más rápida cuando se la compara con la forma micronizada I. Ya que un comportamiento mejorado de disolución se considera que mejora la biodisponibilidad, la forma cristalina IV no micronizada se espera que tenga una mejor biodisponibilidad comparada con aquella de la forma I no micronizada - y una biodisponibilidad similar y probablemente ligeramente mejor comprada con aquella de la forma I micronizada como la contenida en suspensiones conocidas de posaconazol.

En realidad, se sabe que para mejorar la biodisponibilidad, el tamaño de partícula de formas conocidas de posaconazol - cuando se lo utiliza para la preparación de una composición farmacéutica, por ejemplo para la preparación de una suspensión - generalmente se reduce por ejemplo por medio de micronización con el propósito de obtener un tamaño promedio de partícula en el rango desde aproximadamente 1000 nm hasta aproximadamente 1800 nm, por ejemplo desde aproximadamente 1200 nm hasta aproximadamente 1600 nm, preferiblemente de 1400 nm, o un tamaño promedio de partícula de aproximadamente $1,4 \pm 0,2 \mu\text{m}$ como se describe en el documento WO 02/80678. De acuerdo con el documento WO 02/80678, el método preferido para la micronización del posaconazol es la microfluidización, por ejemplo como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 4.533.254 que es una técnica compleja, demorada y costosa.

En contraste con formas conocidas de posaconazol tales como la forma cristalina I como la contenida en suspensiones conocidas, por ejemplo NOXAFIL®, la forma cristalina IV de posaconazol puede ser usada convenientemente para la preparación de las composiciones farmacéuticas aquí descritas, por ejemplo suspensiones o dispersiones, sin necesidad de ser micronizadas. En consecuencia, el uso de la forma cristalina IV de posaconazol para la preparación de las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas evita cualquiera de tales técnicas de micronización demoradas y costosas como se mencionó aquí. En otras palabras, cuando se utiliza la forma cristalina IV de posaconazol como material de partida para la preparación de composiciones farmacéuticas, por ejemplo una suspensión o dispersión líquida, convenientemente no se requiere reducir su tamaño de partícula, es decir el tamaño de partícula de sus cristales, por ejemplo por medio de técnicas convencionales de micronización tales como microfluidización o molienda, antes o durante la fabricación de dicha composición. En consecuencia, se evitan complejos procedimientos para controlar el tamaño de partícula requeridos durante tales dispendiosas etapas de micronización. Adicionalmente, el uso de la forma cristalina IV de posaconazol para la preparación de estas composiciones reduce el número de etapas de control del tamaño de partícula requeridas a través de todo el proceso de fabricación, en primer lugar porque no se requiere de tal control para la forma cristalina IV como tal, es decir como la utilizada antes de iniciar la primera etapa de dicho proceso de fabricación, y en segundo lugar porque no se requieren las etapas anteriormente mencionadas para controlar el tamaño de partícula necesarias durante la micronización.

Por lo tanto, la forma cristalina IV de posaconazol puede ser usada en una forma no micronizada, por ejemplo que tenga un tamaño promedio de partícula de aproximadamente $0,1 - 0,2 \mu\text{m} \pm 0,05 \mu\text{m}$ para la preparación de un medicamento, por ejemplo una composición farmacéutica, por ejemplo una suspensión o una dispersión, tal como una suspensión o dispersión acuosa, para tratar o prevenir una infección por hongos.

Opcionalmente, y si alguna vez se lo desea potencialmente, la forma cristalina IV de posaconazol es también convenientemente adecuada para la reducción del tamaño de partícula por medio de técnicas convencionales tales como técnicas de micronización o de molienda.

5 A continuación se describe un ejemplo específico de una composición farmacéutica en la forma de una suspensión líquida dentro del alcance de la invención:

Ejemplo A:

Ingrediente	Concentración en mg/ml
Forma IV de posaconazol	40
Polisorbato 80	10
Citrato de sodio dihidratado	0,6
Ácido cítrico monohidratado	1,5
Simeticona	3
Goma xantana	3
Benzoato de sodio	2
Glucosa líquida	350
Glicerol	100
Sabor artificial de cereza	5
Dióxido de titanio	4
Agua purificada, en cantidad suficiente	Añadir 1 ml

10 Una suspensión como aquella del Ejemplo A puede ser preparada de la siguiente manera: aproximadamente 40% de la cantidad final de Polisorbato 80 y aproximadamente 40% de la cantidad final de Simeticona se mezclan y disuelven y/o dispersan en aproximadamente 12% de la cantidad final de agua purificada y homogenizada con Ultra Turrax (como la que se encuentra comercialmente disponible de IKA Werke GmbH, Alemania). Posteriormente, se suspende o dispersa la forma cristalina IV de posaconazol en esta mezcla bajo homogenización por medio de Ultra Turrax. El aproximadamente 60% restante de Polisorbato 80 y de simeticona y aproximadamente 32% de la cantidad final del agua purificada se añaden y mezclan y opcionalmente se homogenizan mediante el uso de Ultra Turrax, seguido por la adición de benzoato de sodio, citrato de sodio dihidratado y ácido cítrico monohidratado. Después de una mezcla adicional, se añade goma xantana seguido de un proceso de mezclado, por ejemplo por medio de agitación magnética, y una fase de hidratación sin mezclar. Posteriormente, se añaden glicerol, glucosa líquida y dióxido de titanio bajo un proceso de mezcla usando opcionalmente adicionalmente un homogenizador adecuado. Finalmente, se añaden sabor de cereza y la porción restante de aproximadamente 56% de la cantidad final de agua purificada y se mezclan hasta obtener una suspensión uniforme.

En una realización preferida, la forma cristalina IV de posaconazol es no micronizada, es decir tiene un tamaño promedio de partícula de aproximadamente $0,1 - 0,2 \mu\text{m} \pm 0,05 \mu\text{m}$ cuando se la usa en la composición anteriormente descrita.

25 En otra realización, la composición farmacéutica está en una forma sólida, por ejemplo, en la forma de un polvo o de gránulos, que pueden ser utilizados para preparar una fórmula líquida, tal como una suspensión o dispersión como se describe en la presente memoria.

30 Las formas parenterales para ser inyectadas por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea pueden estar generalmente en la forma de una solución estéril, y pueden contener aditivos tales como sales o glucosa para volver la solución isotónica.

35 La dosis de la forma cristalina IV de posaconazol puede ser determinada por parte de un médico capacitado, y dependerá de diversos factores tales como el trastorno a tratar, su severidad, el modo de administración, el sexo, la edad y el peso del paciente, etc. Típicamente se administrarán aproximadamente de 1 hasta aproximadamente 30 mg / kg de peso corporal por día, más típicamente aproximadamente de 1 hasta aproximadamente 20 mg / kg de peso corporal por día, incluso más típicamente aproximadamente de 1 hasta aproximadamente 10 mg / kg de peso corporal por día para la administración oral, mientras que desde aproximadamente 0,25 mg / kg peso corporal por día hasta aproximadamente 20 mg / kg de peso corporal por día, preferiblemente desde aproximadamente 0,5 mg / kg de peso corporal por día hasta aproximadamente 10 mg / kg de peso corporal por día, a través de administración parenteral.

40 La cantidad de la forma cristalina IV en formulaciones tópicas puede variar. Por lo general será de aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 20%, preferiblemente desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 10%, en peso de la composición farmacéutica total.

45 La cantidad de la forma cristalina IV de posaconazol dentro de las composiciones farmacéuticas líquidas para

administración oral descritas anteriormente también pueden variar. Puede ser desde aproximadamente 10 mg / ml hasta aproximadamente 100 mg / ml, preferiblemente desde aproximadamente 20 mg / ml hasta aproximadamente 60 mg / ml, y por ejemplo ser de aproximadamente de 40 mg / ml.

- 5 Se pueden administrar oralmente las cantidades efectivas contra los hongos de las composiciones farmacéuticas líquidas para administración oral descritas anteriormente y que contienen por ejemplo 40 mg/ml de la forma cristalina IV de posaconazol en dosis de 5 ml que contienen 200 mg de la forma cristalina IV de posaconazol - tres veces al día o cuatro veces al día - , o en dosis de 10 ml que contienen 400 mg de la forma cristalina IV de posaconazol - dos veces al día. El médico tratante puede cambiar la dosis y el régimen de dosificación de acuerdo con la edad, el estado de salud y el sexo del paciente así como la severidad de la enfermedad.

10 Las composiciones farmacéuticas se administran típicamente en forma diaria.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que no se deben interpretar como limitantes.

15 Ejemplos

- 20 El patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo (XRPD) se obtuvo con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO equipado con un goniómetro theta / theta acoplado en geometría de transmisión, radiación de Cu-K $\alpha_{1,2}$ (longitud de onda de 0,15419 nm) con un espejo de enfoque y un detector de estado sólido PIXcel. Se registraron los patrones se con un voltaje del tubo de 40 kV, una corriente del tubo de 40 mA, la aplicando un cambio progresivo de 0,007° 2 θ con 80 s por etapa (255 canales) en el rango angular de 2° a 40° 2 θ en condiciones ambientales. Una precisión típica de los valores 2-theta está en el intervalo de alrededor de $\pm 0,2^\circ$ 2-theta. En consecuencia, un pico de difracción que aparece en 5,0° 2-theta pueden aparecer entre 4,8 y 5,2° 2-theta en la mayoría de los difractómetros de rayos X bajo condiciones estándar.

- 25 Los espectros de infrarrojo (IR) se recogieron en una celda de ATR (reflexión total atenuada) de cristal de diamante de reflexión sencilla MKII Golden Gate™ con un espectrómetro de FTIR Bruker Tensor 27 con una resolución de 4 cm⁻¹. Para recoger un espectro, se aplicó una punta de espátula de una muestra a la superficie del diamante en forma de polvo. A continuación, se comprimió la muestra sobre el diamante con un yunque de zafiro y se registró el espectro. Se usó un espectro del diamante limpio como espectro de fondo. Una precisión típica de los valores de número de onda está en el intervalo de alrededor de ± 2 cm⁻¹. Por lo tanto, un pico de infrarrojo que aparece a 1716 cm⁻¹ puede aparecer entre 1714 y 1718 cm⁻¹ en la mayoría de los espectrómetros infrarrojos en condiciones estándar.

- 35 La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó con un DSC 7 (Perkin-Elmer, Norwalk, CT, EE.UU.) utilizando el software Pyris. Se pesó una muestra de aproximadamente 4 mg en un platillo de Al de 25 μ l. Se utilizó nitrógeno seco como gas de purga (purga: 20 ml min⁻¹). Cuando se usa aquí, el término "T_{inicio}" determinado por calorimetría diferencial de barrido significa la temperatura correspondiente a la intersección de la línea de base de transición previa con el borde de salida extrapolado de la transición.

- 40 El análisis termogravimétrico se realizó con el sistema termogravimétrico TGA-7 utilizando el software Pyris para Windows NT (Perkin-Elmer, Norwalk, CT, EE.UU.), platillos de platino de 50 μ l, nitrógeno como gas de purga (purga de la muestra: 20 ml min⁻¹, purga de equilibrio: 40 ml min⁻¹).

- 45 Los puntos de fusión se determinaron con un instrumento Büchi B-545 en modo automático con un umbral de 40% de transmisión. Las mediciones se realizaron en modo de farmacopea a una tasa de calentamiento de 1,0° C / min.

- 50 La isoterma de absorción de humedad se registró con un analizador de absorción de humedad SPS-11 (MD Mess-technik, Ulm, D). El ciclo de medición se inició en 0% de humedad relativa (HR), se incrementó en etapas de 10% hasta 90% de HR y en una etapa de 5% hasta 95% de HR. La condición de equilibrio para cada etapa se fijó hasta una masa constante de $\pm 0,003\%$ durante 49 min. La temperatura era de $25 \pm 0,1^\circ$ C.

El ensayo de HPLC se realizó usando las siguientes condiciones:

- 55 Columna: ZORBAX XDB-C18 HT de resolución rápida, 1,8 μ m, 50 x 4,6 mm (Agilent Technologies)
 Eluyente A: Diluir 2 ml de ácido acético (99 - 100%) con agua y llevar hasta 1000 ml con agua. Ajustar el pH a 6,5 con amoníaco al 2,5%.
 Eluyente B: agua / acetonitrilo = 50/50 (v / v)
 Velocidad de flujo: 0,8 ml / min
 60 Temperatura: 40 ° C
 Detección: UV a 260 nm
 Gradiente:

t [min]	0	7,5	20
% de B	35	85	95

- 5 Tiempo de detención: 20 min
 Tiempo posterior: 5 min
 Concentración de la muestra: aproximadamente 0,5 mg / ml
 Disolvente: agua / acetonitrilo = 50/50 (v / v)

Ejemplo 1

- 10 Se suspendieron 250 mg de posaconazol en forma amorfa en una solución consistente en 5 ml de agua y 1,25 ml de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Se filtró la suspensión blanca y se secó el producto al vacío durante la noche para producir 240 mg de un sólido cristalino blanco. Se analizó el producto por DSC, FT-IR usando una celda de reflectancia total atenuada como se describe aquí y XRPD y se encontró que era una forma nueva de posaconazol denominada como forma IV.

- 15 El punto de fusión del producto del Ejemplo 1 fue de $170,1 \pm 0,5^\circ \text{C}$.

La forma cristalina IV obtenida de acuerdo con el ejemplo 1 tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo como se muestra en la Figura 1. Los ángulos de XRPD, los espaciamentos d y las intensidades relativas características se muestran en la Tabla 1.

20

Tabla 1: Ángulos 2 theta, valores d e intensidades relativas de la forma IV

Ángulo [2-Theta °]	Valor d [Angstrom]	Intensidad relativa [%]
3,18	27,783	18
4,15	21,267	11
5,95	14,842	20
6,61	13,355	90
8,38	10,540	12
9,01	9,805	11
9,40	9,401	10
9,67	9,143	18
10,89	8,117	15
12,09	7,314	23
12,75	6,938	10
14,60	6,063	61
15,10	5,864	62
15,42	5,741	51
15,84	5,592	29
16,19	5,471	91
16,86	5,254	88
17,42	5,087	25
17,69	5,011	31
18,35	4,831	100
19,66	4,511	43
20,11	4,411	37
20,93	4,240	38
21,32	4,165	33
22,71	3,913	36
23,31	3,813	40
23,81	3,734	31
24,23	3,671	28
24,60	3,616	38
25,13	3,541	87
25,74	3,458	39
27,19	3,277	38

- 25 La forma cristalina IV de posaconazol obtenida anteriormente tiene un espectro IR de reflectancia total atenuada con bandas de absorción a 3647, 3472, 2867, 1687, 1512, 1230, 1136, 916, 853, 819 y 681 cm^{-1} ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$; Figura 2).

- 30 La forma cristalina IV obtenida fue sometida a análisis térmico diferencial. Como se puede ver en la Figura 3 (curva inferior), la forma cristalina IV muestra una deshidratación endotérmica significativa entre 25°C y 105°C con una conversión endotérmica posterior a 116°C ($T_{\text{inicio}} 113,3^\circ \text{C}$) seguida por un pico a $119,6^\circ \text{C}$ ($T_{\text{inicio}} 117,5^\circ \text{C}$) y de fusión a $170,5^\circ \text{C}$ con un T_{inicio} de $167,9^\circ \text{C}$ ($10^\circ \text{C} / \text{minuto}$, platillo abierto).

El contenido de agua de la forma cristalina IV obtenida fue del 2,43%. La isoterma de absorción de humedad de la

forma cristalina IV muestra una etapa distinta sobre la absorción / pérdida de agua de 0,6 mol entre 0 y 10% de humedad relativa. El contenido máximo de agua alcanza un pico a 3,7%, con 90% de humedad relativa, que corresponden a una relación molar de agua de 1,5 (Figura 4).

5 Ejemplo 2

Se suspendieron 500 mg de la forma III de posaconazol, preparado por medio del método del ejemplo 6 descrito en patente de los Estados Unidos No. 6.958.337, en una solución consistente en 10 ml de agua y 2,5 ml de metanol. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se filtró la suspensión blanca y se secó el producto al vacío durante la noche. Se analizó el producto mediante XRPD, y se encontró que era una mezcla de la forma III y de la forma IV. La mezcla de las dos formas fue suspendida nuevamente en una solución compuesta de 10 ml de agua y 2,5 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, se separó el sólido por filtración y se lo secó al vacío durante la noche para producir la forma cristalina pura IV de posaconazol.

15 Ejemplo 3

Se suspendieron 54 mg de la forma III de posaconazol, preparado por medio del método del ejemplo 6 descrito en la patente de los Estados Unidos No. 6.958.337, en 2 ml de agua y se sembró con la forma IV. Se agitó la mezcla a 25° C durante 48 horas. Se filtró la suspensión blanca y se secó al aire para producir 38 mg de la forma IV.

20 Ejemplo 4

Se suspendieron 250 mg de la forma III de posaconazol, preparado por medio del método del ejemplo 6 descrito en patente de los Estados Unidos No. 6.958.337, en una solución consistente en 5 ml de agua y 1,25 ml de metanol. Después de la siembra con un cristal de la forma IV, obtenido por medio del método del ejemplo 2 anterior, se agitó la mezcla obtenida aproximadamente a 50° C durante 3 horas. Se enfrió luego la mezcla a temperatura ambiente y se recogió el sólido por filtración y se secó al vacío a temperatura ambiente durante la noche obteniéndose 245 mg de la forma IV sustancialmente pura de posaconazol. Se suspendió nuevamente el producto en una solución consistente en 5 ml de agua y 1,25 ml de metanol y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró por medio de filtración el sólido blanco y se secó al vacío durante la noche para obtener 240 mg de la forma cristalina IV.

Ejemplo 5

Se determinó la solubilidad de la forma cristalina IV por medio del método de solubilidad en equilibrio. Se preparó una solución saturada de la forma IV, obtenida por agitación de 250 mg de la forma IV en 6 ml de agua durante la noche. Se filtró la muestra a través de un filtro de membrana de 0,45 µm y se midió la concentración de la forma IV en el filtrado utilizando un espectrofotómetro UV/VIS Lambda 35 de Perkin Elmer ($\lambda = 260 \text{ nm}$). Se encontró que la solubilidad de la forma IV era de 2,1 µg / ml, que es más de dos veces superior que la de la forma I.

40 Ejemplo 6

Se investigó la estabilidad de la forma IV en una composición farmacéutica acuosa. Se suspendieron 240 mg de la forma IV en 4 ml de una suspensión acuosa consistente en una mezcla de 19 mg de benzoato de sodio, 3 mg de ácido cítrico, 19 mg de goma xantana, 60 mg de Polisorbato 80, 600 mg de glicerina y 2 g de glucosa líquida. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 1 semana. La forma cristalina IV se mantuvo estable en la suspensión y ninguna otra forma pudo ser detectada por XRPD.

50 Ejemplo 7

Determinación del área superficial específica de la forma cristalina IV:

La medición del área superficial específica se realizó con el equipo NOVA 2000 como el que se encuentra disponible de la firma Quantachrome Instruments usando el método de BET y nitrógeno como gas absorbente a 77° K (es decir -196,15 °C) como lo describe por ejemplo Medema J, Campagne A.: A Simple Method to Determine Cumulative Surface-Area Distributions of Porous Solids; Journal of Catalysis, Volumen 8, Edición 2, página 120, 1967. Se preparó la forma cristalina IV de posaconazol de acuerdo con el Ejemplo 4. Se preparó la forma cristalina I por medio del método del ejemplo 3 descrito en la patente de los Estados Unidos No. 6.958.337. Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2

Área superficial específica (en m ² /g)	
Forma cristalina IV de posaconazol	Forma cristalina I de posaconazol
15,5	1,5
(continuación)	
Área superficial específica (en m ² /g)	
Forma cristalina IV de posaconazol	Forma cristalina I de posaconazol
15,7	1,6

- 5 La Tabla 2 muestra que la forma cristalina IV de posaconazol tiene un área superficial específica aproximadamente 10 veces mayor cuando se la compara con la forma cristalina I de posaconazol. Como se explicó anteriormente, este valor más alto del área superficial específica trae como resultado una tasa de disolución más alta que se espera que conduzca a una mejor biodisponibilidad de la forma IV cuando se la compara con aquella conocida de la forma I.

Ejemplo 8:

- 10 Determinación del tamaño promedio de partícula de la Forma IV

La forma cristalina IV como la obtenida por medio del Ejemplo 4 se usó para preparar 25 ml de una suspensión como la siguiente:

Ingrediente	Cantidad (en g)
Forma IV de posaconazol	1,000
Polisorbato 80	0,250
Simeticona	0,075
Goma xantana	0,075
Benzoato de sodio	0,050
Citrato de sodio dihidratado	0,015
Ácido cítrico monohidratado	0,038
Glucosa líquida	8,750
Glicerol	2,500
Dióxido de titanio	0,100
Agua purificada	12,148

- 15 La suspensión se preparó de la siguiente manera: se mezclaron y disolvieron y/o dispersaron 40% de la cantidad final de Polisorbato 80 y 40% de la cantidad final de simeticona en aproximadamente 12% de la cantidad final de agua purificada y homogenizada con Ultra Turrax (30 segundos; 27.000 rpm). Posteriormente, se suspendió o dispersó 1 g de la forma IV de posaconazol, es decir en su forma no micronizada, en esta mezcla bajo homogenización por medio de Ultra Turrax (27.000 rpm, 2 minutos). Se añadieron y mezclaron el 60% restante de Polisorbato 80 y de simeticona y el 32% de la cantidad final del agua purificada seguido por la adición de benzoato de sodio, citrato de sodio dihidratado y ácido cítrico monohidratado.
- 20 Después de mezclar adicionalmente, se añadió goma xantana a la mezcla bajo agitación, seguido por una fase de hidratación de 30 minutos sin mezclar. Posteriormente, se añadieron glicerol y glucosa líquida así como dióxido de titanio y la porción restante del 56% de la cantidad final de agua purificada bajo mezcla con un homogenizador adecuado hasta obtener una suspensión uniforme.
- 25 Se prepararon en forma análoga 25 ml de una suspensión similar utilizando la forma cristalina I no micronizada de posaconazol que fue preparada por medio del método del ejemplo 3 descrito en la patente de los Estados Unidos No. 6.958.337.

- 30 Adicionalmente, se usó la suspensión oral NOXAFIL® (40 mg/ml) como la que se encuentra comercialmente disponible de la compañía Medizone Germany GmbH (producto de los Estados Unidos) para determinar la distribución del tamaño de partícula de la forma I micronizada de posaconazol que estaba contenida en esta suspensión conocida.

- 35 La distribución del tamaño de partícula (Malvern) se midió de acuerdo con el método <429> de la USP 32 (2009) y el método 2.9.31 de EP 6 (2008) con base en la difracción de láser por parte de las partículas usando un sistema de dispersión de líquidos Mastersizer 2000S. la medición del tamaño de partícula se inició después del tratamiento ultrasónico de la muestra durante 5 min. Los resultados se muestran en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 3:

Forma polimórfica de posaconazol	Tamaño promedio de partícula (valor d (0,5) en μm)
Forma cristalina IV (no micronizada)	0,15
Forma cristalina I (no micronizada)	12,88
Forma cristalina I (micronizada como la contenida en NOXAFIL®)	2,06

5 La Tabla 3 muestra que la forma cristalina IV no micronizada tiene un tamaño promedio de partícula aproximadamente 90 veces más pequeño cuando se lo compara con la forma I no micronizada. También, la forma polimórfica IV de posaconazol tiene un tamaño promedio de partícula aproximadamente 10 veces más pequeño comparado con la forma I micronizada. Este tamaño más pequeño de partícula de la forma cristalina IV contribuye a un mejor comportamiento de disolución de la forma IV, es decir a una disolución más rápida de la forma IV cuando se la compara con la forma I como se describe en el Ejemplo 9 a continuación y se muestra en la Figura 6.

10 Ejemplo 9

Disolución de la forma cristalina IV comprado con la forma cristalina I

Las suspensiones líquidas que contienen la forma cristalina IV no micronizada o la forma cristalina I no micronizada así como la suspensión oral NOXAFIL® que contiene la forma cristalina I micronizada descrita en el Ejemplo 8 fueron analizadas por su comportamiento de disolución.

15 Se analizó la disolución de acuerdo con el método <711> de la USP 32 (2009) (aparato II de la USP (Paleta); 25 rpm; medio de disolución: solución acuosa de SLS al 0,3%). Las concentraciones de posaconazol se determinaron con un fotómetro en línea (absorción de UV a 260 nm).

20 Los resultados se muestran en la Tabla 4 a continuación en donde los valores son la cantidad de posaconazol disuelta en %, y en forma más detallada en la Figura 6 en donde la cantidad de posaconazol disuelta en % se grafica contra el tiempo en minutos.

Tabla 4

Tiempo (min)	Forma cristalina IV no micronizada	Forma cristalina I no micronizada	Forma cristalina I micronizada
3	82%	29%	54%
25	100%	61%	92%

25 Como se muestra en la Tabla 4 y en la Figura 6, la forma cristalina IV no micronizada de posaconazol muestra una disolución claramente más rápida cuando se la compara con la forma cristalina I no micronizada. La forma cristalina IV muestra adicionalmente una disolución similar, es decir una velocidad ligeramente mayor de disolución cuando se la compara con la forma I micronizada como la contenida en la suspensión oral comercializada NOXAFIL®.

30 Ya que un mejor comportamiento de disolución se considera como una biodisponibilidad mejorada, se espera que la forma cristalina IV no micronizada tenga una mejor biodisponibilidad comparada con aquella de la forma I no micronizada - y una biodisponibilidad similar y probablemente ligeramente mejor comparada con aquella de la forma I micronizada como la contenida en suspensiones conocidas de posaconazol.

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina IV de posaconazol

- 5 (a) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos 2-teta de aproximadamente $3,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $6,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$ y $25,1^\circ \pm 0,2^\circ$, medidos con radiación de $\text{Cu-K}\alpha_{1,2}$, y/o (b) que tiene un espectro infrarrojo de reflectancia total atenuada que comprende bandas de absorción con números de longitud de onda de aproximadamente $3647 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3472 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2867 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1687 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1512 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1230 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1136 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $916 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $853 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $819 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $681 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

10 2. Forma cristalina IV de posaconazol como la reivindicada en la reivindicación 1 que contiene de 0 a 1,5 moles de agua por mol de posaconazol.

- 15 3. Un proceso para la preparación de la forma cristalina IV de posaconazol de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, comprendiendo el proceso las etapas de:

(a) proporcionar una suspensión o dispersión de:

- 20 (i) posaconazol, en la que se selecciona el posaconazol a partir de la forma cristalina III de posaconazol o de posaconazol amorfo o una mezcla de los mismos; y
(ii) agua o una mezcla de agua y metanol; y

- 25 (b) permitir que el posaconazol se transforme en una forma cristalina IV a una temperatura de no más de 60°C .

4. Un proceso para la preparación de la forma cristalina IV de posaconazol de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, comprendiendo el proceso las etapas de:

- 30 (a) proporcionar una suspensión o dispersión de:

(i) posaconazol, en la que el posaconazol se selecciona a partir de la forma cristalina I o II de posaconazol o una mezcla de las mismas;
(ii) agua o una mezcla de agua y metanol; y
(iii) cristales de siembra de la forma cristalina IV de posaconazol, y

- 35 (b) permitir que el posaconazol se transforme en una forma cristalina IV a una temperatura de no más de 60°C .

5. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina IV de posaconazol como la definida en la reivindicación 1 o 2 y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

- 40 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la composición farmacéutica está en la forma de una suspensión o dispersión acuosa.

- 45 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende además un tensoactivo no iónico y opcionalmente al menos un agente espesante.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 para uso en el tratamiento o la prevención de una infección provocada por hongos.

- 50 9. La forma cristalina IV de posaconazol de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para uso como un medicamento.

10. La forma cristalina IV de posaconazol de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para uso en el tratamiento o la prevención de una infección provocada por hongos.

- 55 11. El uso de la forma cristalina IV de posaconazol de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección provocada por hongos.

Figura 1

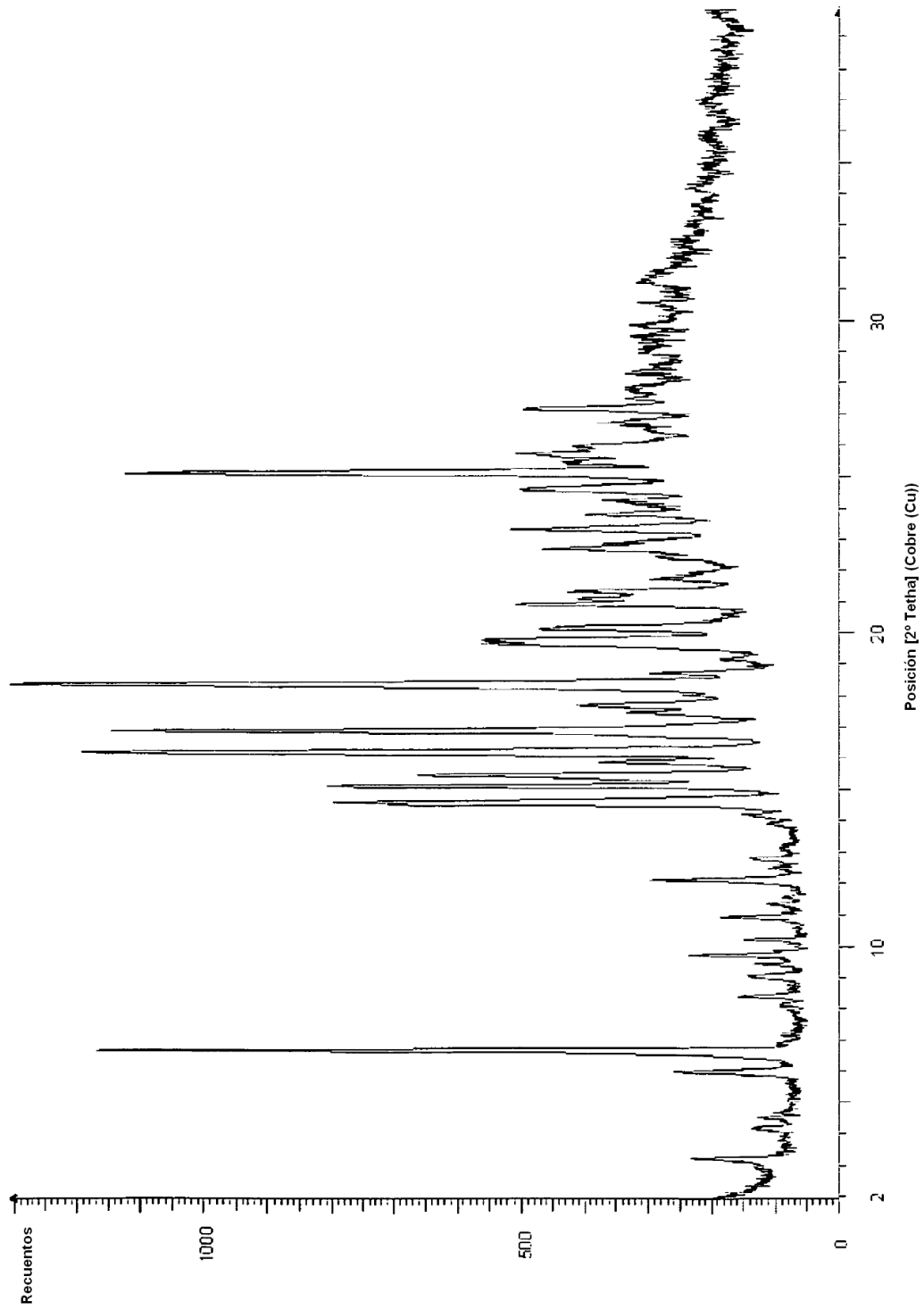


Figura 2

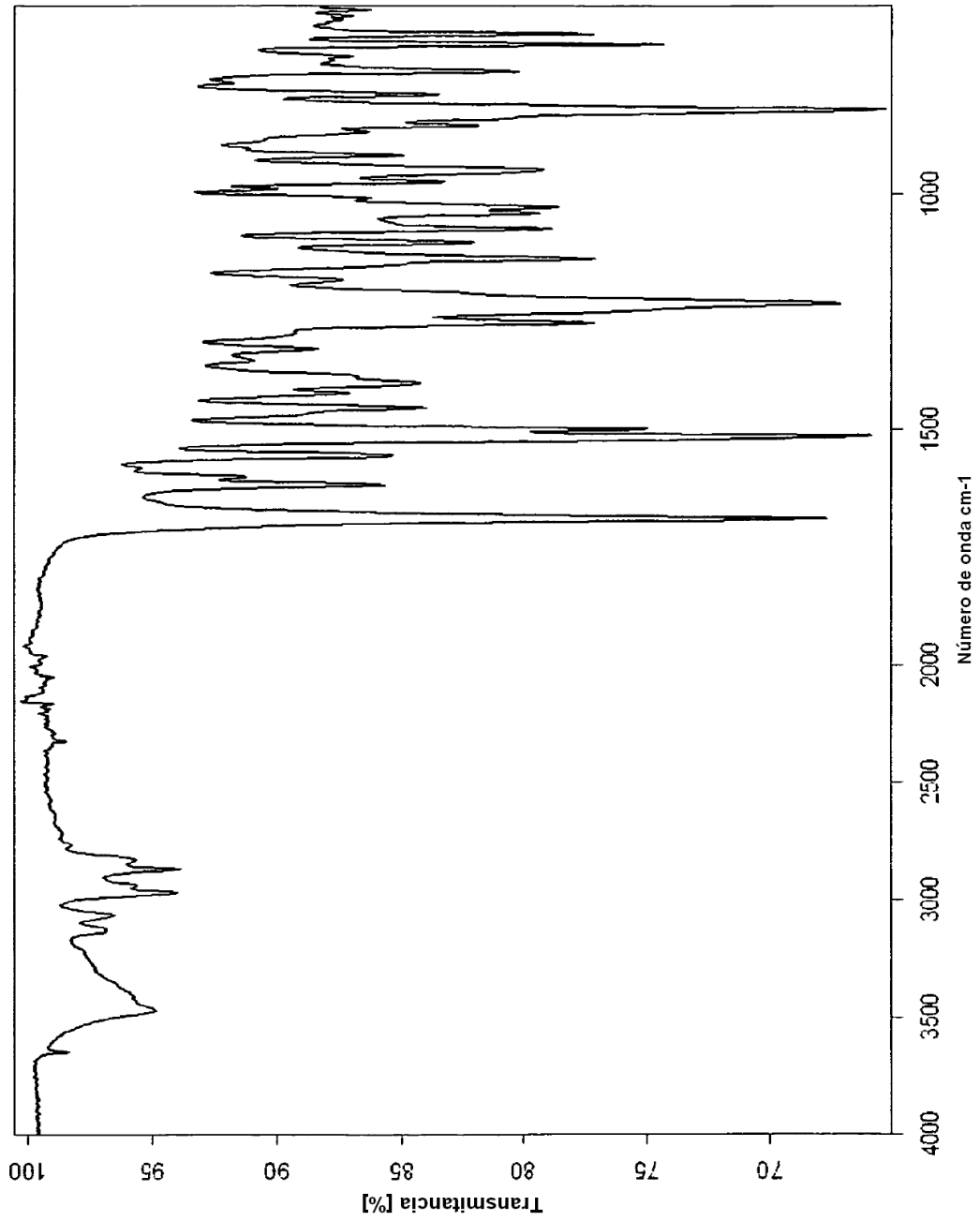


Figura 3

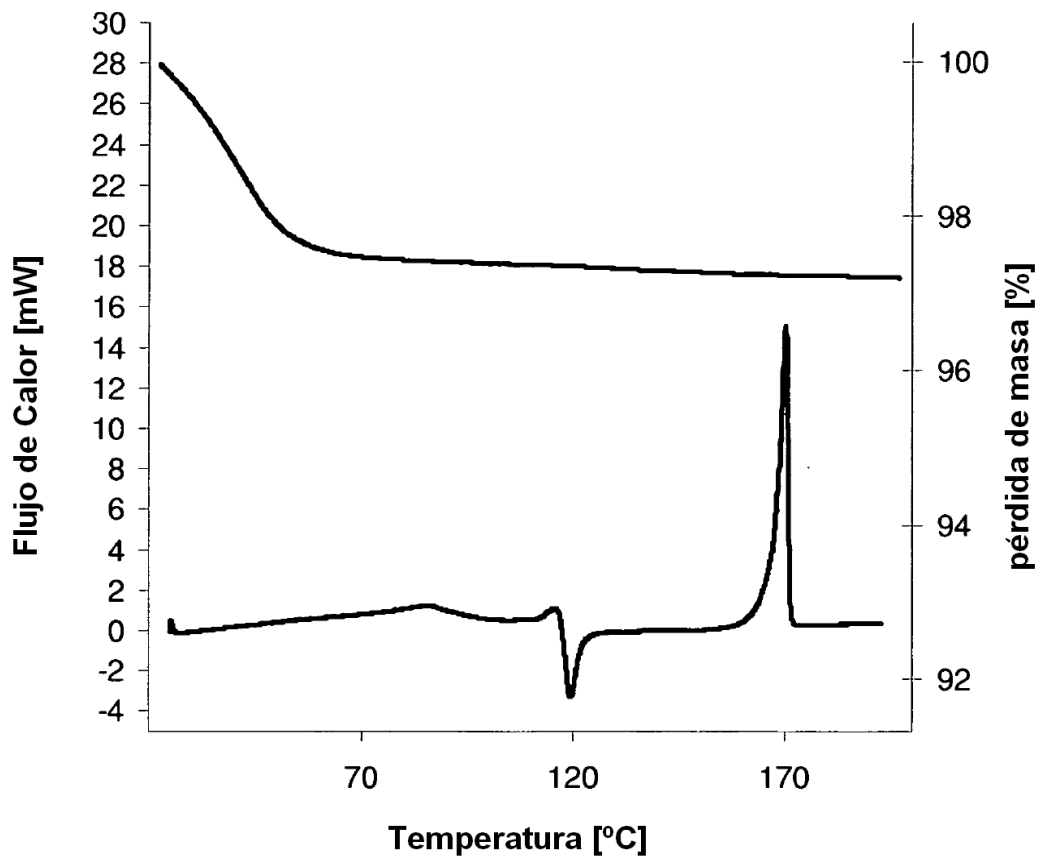


Figura 4

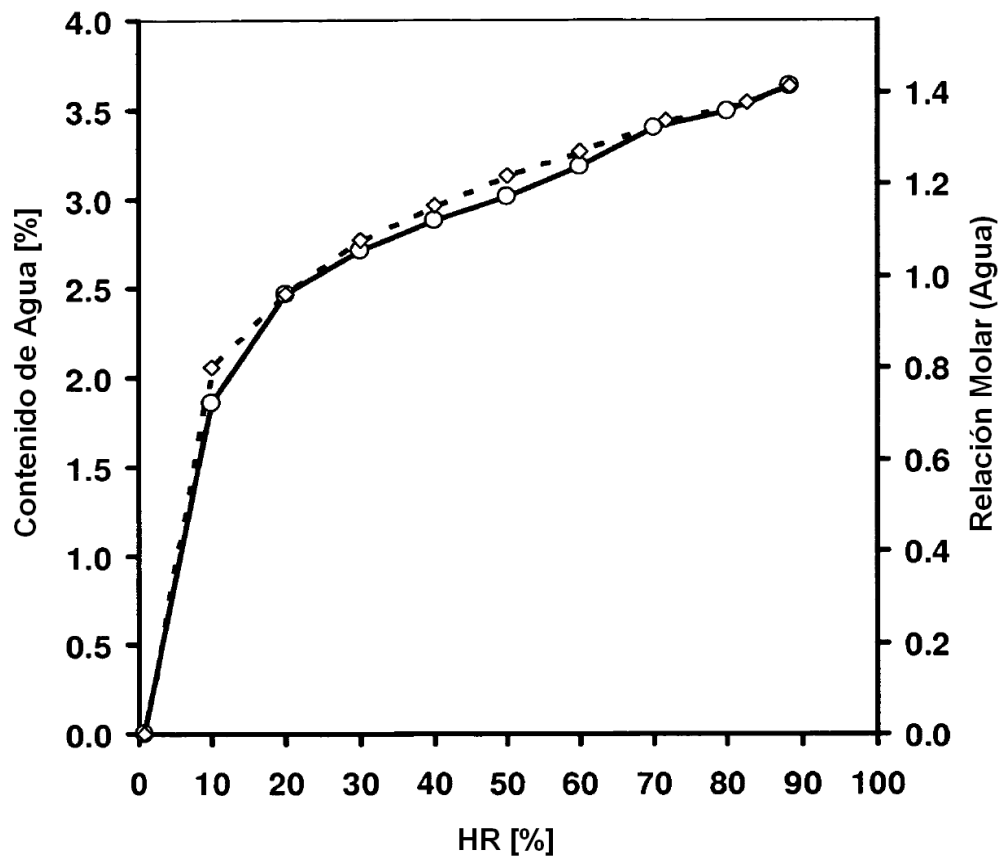


Figura 5

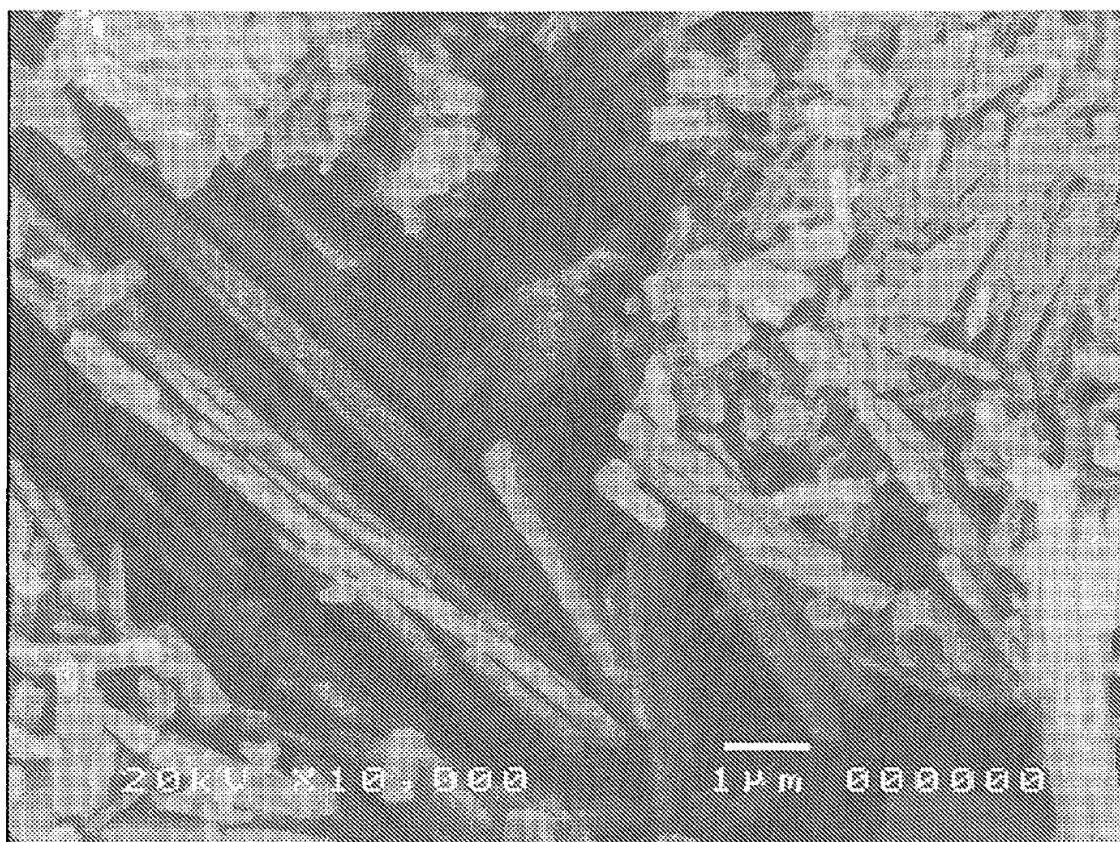
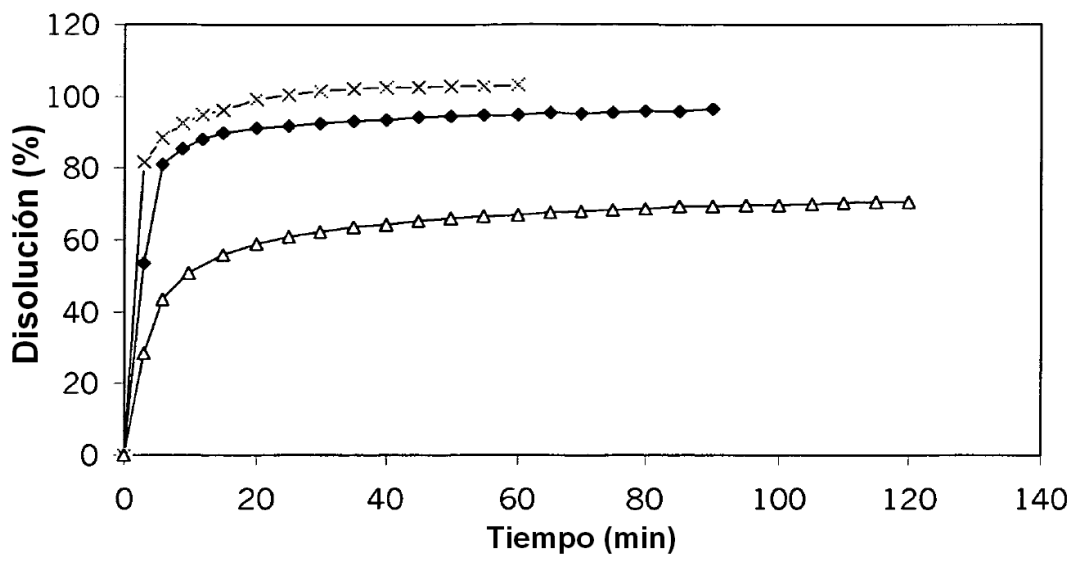


Figura 6



- x - Forma Cristalina IV de posaconazol
- ◆- Forma Cristalina I de posaconazol micronizado
- △- Forma Cristalina I de posaconazol no micronizado