

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 416 485**

51 Int. Cl.:

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: **28.05.2009 E 09757457 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 2318004**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen la forma cristalina Y de posaconazol**

30 Prioridad:

02.06.2008 EP 08157435

02.06.2008 US 130720 P

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

01.08.2013

73 Titular/es:

SANDOZ AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

WIESER, JOSEF;

PICHLER, ARTHUR;

HOTTER, ANDREAS;

GRIESSER, ULRICH;

LANGES, CHRISTOPH y

LASCHOBER, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 416 485 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

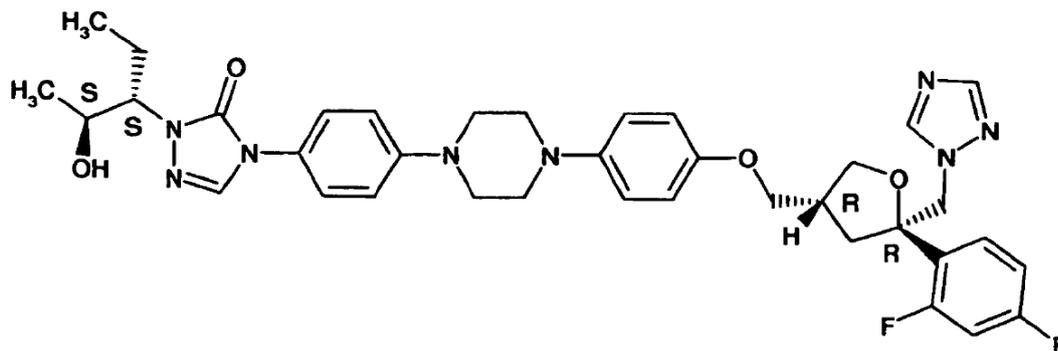
Composiciones farmacéuticas que contienen la forma cristalina Y de posaconazol

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina Y de posaconazol como un ingrediente farmacéutico activo. La composición farmacéutica se puede utilizar para tratar o prevenir las infecciones causadas por hongos.

Antecedentes de la invención

10 El posaconazol (número de registro CAS 171228-49-2; nombre CAS: 2,5-anhidro-1,3,4-trideoxi-2-C-(2,4-difluorofenil)-4-[[[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-treopentitol) que está representado por la siguiente fórmula general (I)



(I)

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

15 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 causadas por hongos.

20 Una composición farmacéutica que contiene posaconazol, al menos un tensoactivo no iónico y un diluyente se da a conocer en el documento WO 02/80678, por ejemplo en la forma de una suspensión líquida. WO 02/80678 también describe que para uso en su suspensión, el posaconazol debe ser micronizado, por ejemplo por medio de microfluidización para obtener un tamaño específico de partícula en el rango de aproximadamente 1000 nm hasta aproximadamente 1800 nm para obtener una biodisponibilidad mejorada. Una solución sólida de posaconazol, que puede ser proporcionada en la forma de un comprimido o cápsula, se da a conocer en la patente de los Estados Unidos No. 5.972.381; otras composiciones farmacéuticas preparadas por mezcla o granulación de posaconazol con un agente tensoactivo no iónico y un diluyente que se puedan formular en cápsulas o comprimidos se dan a conocer en la patente de los Estados Unidos No. 5.834.472. Una forma tópica de posaconazol, por ejemplo, una loción, crema, ungüento, o "laca de esmalte de uñas" se divulgan en la Patente de los Estados Unidos No. 4.957.730 (PENLAC® disponible de Dermik®). Una suspensión farmacéutica inyectable que contiene posaconazol que es estable cuando se la somete a esterilización terminal con vapor se da a conocer en el documento WO 2005/117831.

30 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 la tramitación de la solicitud de patente europea presentada posteriormente de No. 98951994.7, ahora con el número de patente europea EP 1 021 439 B1, el solicitante ha declarado que los métodos divulgados en estas publicaciones sólo conducen al compuesto de fórmula I como un sólido amorfo.

35 El polimorfismo es un fenómeno que se relaciona con la aparición de diferentes formas cristalinas de una molécula. Puede haber varias diferentes formas cristalinas de la misma molécula con estructuras cristalinas distintas y variadas propiedades físicas tales como el punto de fusión, el patrón de XRPD, el espectro IR y el perfil de solubilidad. Estos polimorfos son por lo tanto formas sólidas distintas que comparten la fórmula molecular del compuesto a partir del cual están hechos los cristales, sin embargo, pueden tener distintas propiedades físicas ventajosas que pueden tener un efecto directo sobre la capacidad de proceso y / o fabricación del 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, solubilidad, disolución, y biodisponibilidad del producto farmacéutico.

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

documento WO 99/18097. Las formas cristalinas II y III resultaron ser inestables bajo las condiciones investigadas, de modo que la forma cristalina I se considera que es útil en el desarrollo de un producto farmacéutico.

5 Los presentes inventores han encontrado que las formas cristalinas II y III se convierten en una forma cristalina, que ahora se denomina como forma cristalina Y, después de calentamiento. Ellos han encontrado sorprendentemente que forma cristalina Y es tan estable como la forma cristalina I, pero tiene una mejor solubilidad en agua y por lo tanto se espera que tenga una mejor tasa y, posiblemente también, grado de absorción. Además, han encontrado que la forma Y cristalina no micronizada tiene un menor tamaño promedio y de la mediana de partícula, así como una mayor área específica cuando se la compara con la forma cristalina I no micronizada de manera que la forma cristalina Y tiene un mejor comportamiento de disolución que a su vez se espera que resulte en una biodisponibilidad mejorada.

10 En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene la forma cristalina Y de posaconazol y, opcionalmente, al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable.

15 La forma cristalina Y de posaconazol puede ser descrita por medio de un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos en ángulos 2-theta de aproximadamente 2,4°, 9,5°, 15,0°, 17,7°, y 23,7° medidos con radiación de Cu-K_{α1,2}. La precisión típica de los valores de 2-theta está en el rango de alrededor de ± 0,2 °.

Alternativamente, forma cristalina Y de posaconazol se puede caracterizar por medio de un espectro infrarrojo de reflectancia total atenuada que comprende bandas de absorción con números de onda de alrededor de 3.566, 2.881, 2.822, 1.690, 1.508, 1.473, 1.226, 1.040, 947, 849 y 823 cm⁻¹. La precisión típica de los valores de número de onda está en el intervalo de aproximadamente ± 2 cm⁻¹.

20 Un método adicional de describir la forma cristalina Y es por medio de calorimetría diferencial de barrido. Una curva típica de calorimetría diferencial de barrido de la forma cristalina Y obtenida a una tasa de calentamiento de 10° C / min tiene una temperatura T_{inicio} entre 167,5° C y 171° C.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede usar para tratar o prevenir las infecciones causadas por hongos.

25 Otros objetivos, características, ventajas y aspectos de la presente invención serán evidentes para aquellos expertos capacitados en el arte a partir de la siguiente descripción. Se debe entender, sin embargo, que la descripción y los siguientes ejemplos específicos, aunque indican formas de realización preferidas de la invención, se dan a modo de ilustración solamente. Diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención divulgada serán fácilmente evidentes para aquellos 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

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X producido por muestras en polvo de la forma Y de posaconazol. En esta figura los recuentos cada 2 segundos (escala lineal) se presentan sobre el eje y, mientras que los valores de 2 theta en grados se presentan en el eje x.

35 Figura 2: Espectro infrarrojo de la forma Y de posaconazol. La transmitancia en% se representa gráficamente frente al número de onda en cm⁻¹.

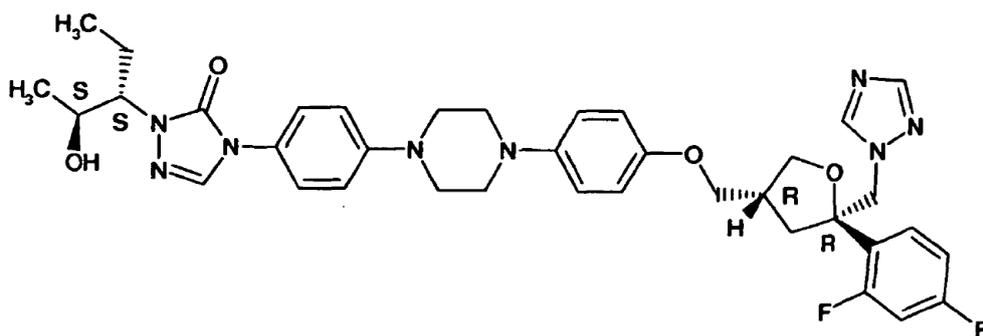
40 Figura 3: Curva calorimétrica diferencial de barrido y termogravimétrica de la forma Y de posaconazol. La temperatura en °C se muestra sobre el eje x. El flujo de calor en mW se muestra sobre la ordenada en el lado izquierdo (curva inferior), mientras que la pérdida de masa en % se muestra sobre la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

Figura 4: Isotherma de sorción de humedad de la forma Y de posaconazol. El contenido de agua en % (ordenada en el lado izquierdo) y la relación molar de agua (ordenada en el lado derecho) se representan gráficamente frente a la humedad relativa en %. La línea inferior se refiere a sorción, mientras que la línea superior se refiere a desorción.

Descripción detallada de la invención

45 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina Y de posaconazol.

El posaconazol se representa mediante la siguiente fórmula general (I)



(I)

5 La forma cristalina Y de posaconazol puede ser preparada por calentamiento de la forma cristalina II o la forma cristalina III a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 120° C hasta aproximadamente 150° C, preferiblemente de aproximadamente 130° C hasta aproximadamente 150° C y más preferiblemente de aproximadamente 140° C hasta aproximadamente 145° C. Las formas cristalinas II y III se pueden obtener como se describe en el documento WO 99/18097.

Si se desea, el material cristalino puede agitarse durante la etapa de calentamiento.

10 La duración de la etapa de calentamiento no está particularmente limitada. En general, el calentamiento se llevará a cabo hasta que sustancialmente toda (por ejemplo, preferiblemente al menos 90% en peso, más preferiblemente al menos 95% en peso) de la forma cristalina II o III ha sido convertida en la forma cristalina Y. Típicamente para 1 g de material de partida, la etapa de calentamiento tomará aproximadamente desde 10 min hasta aproximadamente 60 min, preferiblemente desde aproximadamente 15 min hasta aproximadamente 20 min. Una persona capacitada en la materia puede determinar fácilmente la duración apropiada de calentamiento para lotes de otros tamaños.

15 Después de la etapa de calentamiento, el producto se enfría a temperatura ambiente. La conversión a la forma Y puede ser confirmada por análisis IR o XRPD como se describe aquí.

La forma cristalina resultante Y es una forma polimórfica de posaconazol. A diferencia de la forma II que es un monohidrato y de la forma III que es un hidrato no estequiométrico, la forma Y es anhidra como la forma I.

20 La forma cristalina Y se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X producido por una muestra en polvo que comprende picos en ángulos 2-theta de aproximadamente 2,4°, 9,5°, 15,0°, 17,7°, y 23,7° (aproximadamente $\pm 0,2^\circ$) medido con radiación de Cu-Kd₁₂. Un patrón de difracción característico de rayos X producido por una muestra en polvo se muestra en la Figura 1.

25 Alternativamente, forma cristalina Y se puede caracterizar por un espectro infrarrojo de reflectancia total atenuada que comprende bandas de absorción a números de onda de alrededor de 3.566, 2.881, 2.822, 1.690, 1.508, 1.473, 1.226, 1.040, 947, 849 y 823 cm⁻¹ (alrededor de ± 2 cm⁻¹). Un espectro típico infrarrojo de reflectancia total atenuada se muestra en la Figura 2.

Un método adicional para la identificación de la forma cristalina Y es la calorimetría diferencial de barrido. La temperatura de inicio T_{inicio} está entre 167,5° C y 171° C 10° C / min, cazueta abierta. En la Figura 3 se muestra una curva característica.

30 Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que el nuevo polimorfo, la forma cristalina Y, es tan estable como la forma cristalina I, pero tiene una solubilidad en agua que es aproximadamente dos veces mayor que aquella de la forma cristalina I. Dado que la solubilidad en agua es una indicación de la biodisponibilidad, se espera que la forma cristalina Y tenga una tasa mejorada y, posiblemente también, un mayor grado de absorción. Esto es especialmente importante con posaconazol, porque es una base altamente lipofílica (log P > 3, pKa 3,6 y 4,6) y por lo tanto estaba anteriormente limitada en este sentido.

35 La forma cristalina Y es estable en condiciones de almacenamiento que son típicas para las composiciones farmacéuticas y es por lo tanto adecuada para la preparación de medicamentos. Las condiciones típicas de almacenamiento son, por ejemplo, el almacenamiento a temperatura ambiente, tal como 25° C \pm 5° C, durante varios meses (por ejemplo, al menos durante 5 meses, preferiblemente al menos 12 meses, más preferiblemente al menos 24 meses) en un vial cerrado.

40 Además, la forma cristalina Y ha demostrado ser estable bajo las condiciones estresantes de almacenamiento, tales como

(a) 140° C durante 3 días en un vial cerrado; o

(b) 100% de humedad relativa a 60° C durante 24 horas.

En este contexto, "estable" significa que ni la degradación ni la conversión polimórfica a otra forma polimórfica de la forma cristalina Y pueden ser detectados, por ejemplo por análisis de HPLC, IR o XRPD, tal como se define en este documento.

- 5 Incluso si se suspende en agua y se agita durante 4 días a temperatura ambiente, la forma cristalina Y de posaconazol no es susceptible de transformación en otra forma.

Además, incluso si se suspende en una composición farmacéutica, tal como una suspensión líquida como se describe aquí, y se almacena durante 7 semanas a temperatura ambiente, la forma cristalina Y de posaconazol muestra una estabilidad polimórfica en el sentido de que no se observa conversión a otra forma polimórfica mediante la medición del patrón de difracción de rayos X producido por una muestra en polvo como se describe aquí (véase también el Ejemplo 6).

10 La superficie específica de la forma cristalina Y de posaconazol como tal, es decir, como la obtenida de acuerdo con los métodos descritos aquí y en una forma no micronizada, es típicamente alrededor de $4 \pm 1 \text{ m}^2 / \text{g}$ medida de acuerdo con el método conocido BET multipunto como se describe aquí y como se muestra en el Ejemplo 8. Esta superficie específica de la forma cristalina Y de posaconazol es más del doble en comparación con aquella de la conocida forma cristalina I. Se sabe que la superficie específica entre una fase sólida y una fase 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 se encuentra en W. Nernst, Z. Phys. Chem. 47 (1904), páginas 52 - 55. Por lo tanto, entre mayor superficie específica que resulta en una mayor tasa de disolución, se espera que la forma cristalina Y de posaconazol exhiba un mejor comportamiento de disolución y por lo tanto una mejor biodisponibilidad cuando se compara con la forma cristalina I. En realidad, el Ejemplo 9 muestra que la forma cristalina Y no micronizada de posaconazol - cuando está contenida en una suspensión - muestra una disolución más rápida cuando se compara con la forma I no micronizada.

15 La forma cristalina Y de posaconazol se puede utilizar 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 Y se puede utilizar para tratar o prevenir las infecciones causadas por hongos, especialmente en mamíferos, tales como seres humanos. Por lo tanto, también se contempla un método para el tratamiento o la prevención de una infección provocada por hongos mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina Y de posaconazol a un paciente que requiera del mismo. La forma cristalina Y es adecuada para el tratamiento o la prevención de una amplia gama de infecciones causadas por hongos patógenos, incluyendo levaduras y mohos. 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*.

25 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 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), pacientes con neoplasias hematológicas con neutropenia prolongada de quimioterapia. Ejemplos de infecciones causadas por hongos que pueden ser tratadas o prevenidas son candidiasis orofaríngea, incluyendo candidiasis orofaríngea resistente a itraconazol y / o fluconazol, fusariosis, cromoblastomycosis, micetoma, coccidioidomycosis y aspergilosis invasiva resistente a anfotericina B o itraconazol.

La forma cristalina Y de posaconazol puede por lo tanto ser utilizada para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una infección provocada por hongos.

- 45 En un aspecto específico de la invención, se puede utilizar la forma cristalina Y de posaconazol para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección provocada por hongos, en donde la forma Y de posaconazol tiene una superficie específica de aproximadamente $4 \pm 1 \text{ m}^2 / \text{g}$.

50 Por lo general, la mayor parte de la posaconazol presente en la composición farmacéutica de la invención será la forma cristalina Y aunque también pueden estar presentes ciertas cantidades de otras formas cristalinas o de posaconazol amorfo. Preferiblemente, al menos aproximadamente 90% en peso, más preferiblemente al menos aproximadamente 95% en peso, incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 99% en peso, y lo más preferible 100% en peso del posaconazol presente en la composición farmacéutica es la forma cristalina Y.

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

La composición farmacéutica que comprende la forma cristalina Y 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.

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

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

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

15 Las formas de dosificación para administración local / tópica comprenden insuflaciones, aerosoles, aerosoles con válvula dosificadora, sistemas terapéuticos transdérmicos, parches medicados, soluciones, suspensiones, emulsiones, lociones, cremas o ungüentos adecuados para ser aplicados a la piel, supositorios rectales y / o óvulos.

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

20 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención contienen la forma Y polimorfa cristalina como el ingrediente activo y, opcionalmente, al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable. Cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable puede ser empleado, siempre y cuando no afecte en forma nociva las propiedades de la composición farmacéutica. 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
25 líquidos tales como agua, líquidos acuosos o 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, sabores, agentes de recubrimiento, conservantes, antioxidantes, agentes de procesamiento, modificadores de suministro del fármaco, aditivos para volver las soluciones isotónicas, agentes antiespumantes,
30 material de encapsulación, agentes tensoactivos (en particular agentes tensoactivos no iónicos), agentes opacificantes, potenciadores, ceras, agentes de recubrimiento antibloqueo (por ejemplo glicerol) y resinas de intercambio iónico.

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

35 La composición farmacéutica puede ser un sólido o un líquido. Las composiciones sólidas incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, tabletas, y supositorios. En esta forma de realización, el aditivo farmacéuticamente aceptable puede ser una o más de las sustancias mencionadas anteriormente y en particular ser seleccionado entre portadores, diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o desintegrantes. En los polvos, el aditivo puede ser un sólido finamente dividido que está en mezcla
40 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 sódica y cera.

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

50 Las formulaciones tópicas que contienen la forma cristalina Y contienen normalmente uno o más portadores tópicos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables 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. También se contemplan formulaciones tópicas que contienen la forma cristalina Y, que pueden ser útiles para administración nasal u oftálmica. Las formulaciones oftálmicas también pueden ser ungüentos.

55 Las formulaciones y las indicaciones típicas para posaconazol se describen, por ejemplo, en los documentos WO 95/17407, WO 96/38443, WO 02/80678, WO 2005/117831, WO 99/18097, 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. Cabe señalar que estas patentes y solicitudes de patentes se dan sólo como ejemplo y que esta lista no es exhaustiva.

Debido a su mayor solubilidad en agua, la forma cristalina Y es especialmente adecuada para formulaciones farmacéuticas líquidas, en particular, para administración oral tales como suspensiones o dispersiones, por ejemplo, suspensiones acuosas o dispersiones.

5 En una forma de realización preferida, la composición farmacéutica es en forma de una suspensión acuosa o dispersión que comprende la forma cristalina Y de posaconazol y un tensoactivo no iónico y opcionalmente al menos un agente espesante. Los ejemplos de tensoactivos no iónicos y de agentes espesantes se divulgan en el documento WO 02/80678. Ya que estos agentes espesantes facilitan la suspensión de la composición farmacéutica, también se pueden considerar como agentes de suspensión. Adicionalmente, la composición farmacéutica puede contener opcionalmente otros aditivos como los mencionados en este documento y / o conocidos para la formulación de formas líquidas tales como agentes antiespumantes, conservantes, agentes opacificantes, sabores, edulcorantes diluyentes, agentes de recubrimiento antibloqueo y agentes amortiguadores. Esta composición farmacéutica es preferiblemente adecuada para administración oral. Por lo tanto, en una realización específica, la composición farmacéutica es una suspensión o dispersión acuosa adecuada para uso oral que se puede elaborar mediante la suspensión o dispersión de la forma cristalina Y de posaconazol (que tiene preferiblemente un tamaño de partícula de aproximadamente menos de 100 μm , preferiblemente de alrededor de menos de 10 μm , preferiblemente menos de aproximadamente 5 μm , por ejemplo, $1,5 \pm 0,5 \mu\text{m}$), o que tienen preferiblemente un tamaño de la mediana de partícula de aproximadamente $1,4 \pm 0,2 \mu\text{m}$ de aproximadamente $1,4 \pm 0,1 \mu\text{m}$), un tensoactivo no iónico, tal como un éster de sorbitán, 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.

20 El tamaño de la mediana de partícula de la forma cristalina Y de posaconazol cuando se utiliza en una forma no micronizada para preparar la composición farmacéutica en forma de una suspensión líquida como se describe aquí, ha sido determinada en muestras tomadas de tal suspensión. Dicho tamaño de la mediana de partícula es típicamente de aproximadamente $6 \pm 2 \mu\text{m}$ (micrómetros) cuando se mide con métodos de difracción láser conocidos, por ejemplo, la determinación de la distribución del tamaño de partícula (Malvern) de acuerdo con la USP <429> y EP 9.2.31. con base en la difracción del láser por partículas dentro del volumen de medición (para más detalles véase el Ejemplo 7).

El tamaño promedio de partícula de la forma cristalina Y de posaconazol es típicamente aproximadamente de $10 \pm 2 \mu\text{m}$ (valor $D_{4,3}$) cuando se mide como se indicó anteriormente.

30 Por lo tanto, y sorprendentemente, forma cristalina Y de posaconazol como tal - es decir en su forma no micronizada - muestra un menor tamaño promedio y de la mediana de partícula en comparación con formas polimórficas de posaconazol no micronizadas del estado del arte tales como la forma I. Este menor tamaño de partícula de la forma cristalina Y de posaconazol - en particular en combinación con su mayor valor específico de superficie - conduce ventajosamente a un mejor comportamiento de disolución de la forma cristalina Y de posaconazol, por ejemplo, cuando está contenido en una composición farmacéutica tal como una suspensión, por ejemplo, conduce a una disolución más rápida de la forma Y de posaconazol en comparación con aquella de la forma I conocida como se muestra en el Ejemplo 9. Este mejor comportamiento de disolución de la forma cristalina Y de posaconazol se espera que resulte en una mejor biodisponibilidad en comparación con suspensiones que contienen la forma I polimórfica no micronizada conocida.

40 Por lo tanto, la forma cristalina Y de posaconazol puede ser utilizada para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención una infección provocada por hongos en donde forma cristalina Y de posaconazol tiene un tamaño promedio de partícula de aproximadamente $10 \pm 2 \mu\text{m}$ y / o un tamaño de la mediana de partícula de aproximadamente $6 \pm 2 \mu\text{m}$.

45 En una forma de realización preferida de la invención, se microniza la forma cristalina Y de posaconazol con el fin de obtener tamaño promedio y de la mediana de partícula como se describe por ejemplo en el documento WO 02/80678, por ejemplo, se puede micronizar de acuerdo con métodos conocidos tales como microfluidización, por ejemplo, como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 4.533.254. Tal forma cristalina Y micronizada de posaconazol pueden tener un tamaño promedio de partícula en el rango aproximadamente de 1000 nanómetros (nm) hasta aproximadamente 1.800 nm, por ejemplo, aproximadamente 1200 nm hasta aproximadamente 1.600 nm. Preferiblemente, la mediana de las partículas muestra un tamaño de aproximadamente $1,4 \pm 0,2 \mu\text{m}$ o aproximadamente $1,4 \pm 0,1 \mu\text{m}$. Alternativamente, la forma cristalina Y de posaconazol se puede micronizar mediante métodos conocidos de molienda.

50 Incluso si se microniza la forma cristalina Y para obtener el tamaño de partícula anteriormente descrito, debido a su tamaño de partícula inicialmente más pequeño, convenientemente se requerirán menos etapas, menor tiempo y costos de micronización, por ejemplo, por medio de técnicas de microfluidización cuando se comparará con la micronización de la forma conocida I.

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

Ejemplo A:

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

Una suspensión tal como aquella del Ejemplo A puede ser preparada de la siguiente manera:

- 5 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 se homogeniza con un Ultra Turrax (como el comercialmente disponible de IKA Werke GmbH, Alemania). Posteriormente, se suspende o dispersa el posaconazol en esta mezcla bajo homogeneización por medio de un 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 se mezclan y opcionalmente se homogenizan utilizando Ultra Turrax, seguido por la adición de benzoato de sodio, citrato de sodio dihidratado y ácido cítrico monohidratado. Después de mezclar adicionalmente, se añade goma xantana seguido de la mezcla, por ejemplo mediante agitación magnética, y una fase de hidratación sin ninguna mezcla. Posteriormente, se añaden glicerol, glucosa líquida y dióxido de titanio mezclado continuamente usando opcionalmente adicionalmente un homogeneizador adecuado. Por último, se añaden saborizante 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, se microniza posaconazol forma Y cuando se utiliza en la composición descrita anteriormente para tener un tamaño de la mediana de partícula en el rango de aproximadamente 1 µm hasta aproximadamente 1,8 µm, por ejemplo aproximadamente 1,2 µm hasta aproximadamente 1,6 µm, preferiblemente de aproximadamente 1,4 µm ± 0,2 mm o aproximadamente 1,4 ± 0,1 µm.

- 20 En otra forma de realización, la composición farmacéutica está en una forma sólida, por ejemplo en forma de un polvo o de gránulos, que pueden utilizarse para preparar una forma líquida, tal como una suspensión o dispersión tal como se describe en este documento.

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

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

- 35 La cantidad de la forma cristalina Y dentro de las formulaciones tópicas puede variar. Por lo general será de

aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 20%, preferiblemente de aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 10% en peso de la composición farmacéutica total.

5 La cantidad de la forma cristalina Y de posaconazol dentro de las composiciones farmacéuticas líquidas para administración oral descrita anteriormente también puede variar. Puede ser de aproximadamente 10 mg / ml hasta aproximadamente 100 mg / ml, preferiblemente de aproximadamente 20 mg / ml hasta aproximadamente 60 mg / ml, y por ejemplo ser de aproximadamente 40 mg / ml.

10 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 Y de posaconazol se pueden administrar por vía oral en dosis de 5 ml que contienen 200 mg de la forma cristalina Y 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 Y de posaconazol - dos veces al día. El médico a cargo puede cambiar las dosis y el régimen de dosificación de acuerdo con la edad, la condición y el sexo del paciente así como la gravedad de la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas se administran típicamente en forma diaria.

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

15 Ejemplos

20 El patrón de difracción de rayos X producido por muestras en polvo (XRPD) se obtuvo con un difractorómetro PANalytical X'Pert PRO equipado con un goniómetro acoplado theta / theta 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 PIXcel de estado sólido. Los patrones se registraron con un voltaje de tubo de 40 kV, una corriente de tubo de 40 mA, aplicando un tamaño de etapa de 0,006° 2 θ con 80 por cada etapa en el rango angular de 2° a 40° 2 θ en condiciones ambientales. Una precisión típica de los valores de 2-theta está en el rango de alrededor de $\pm 0,2$ 2-theta. En consecuencia, un pico de difracción que aparece en 5,0° 2-theta puede aparecer entre 4,8 y 5,2 2-theta en la mayoría de los difractorómetros de rayos X bajo condiciones estándar.

25 Se recolectaron los espectros infrarrojos (IR) se recogieron en una celda ATR de diamante de reflexión sencilla MKII Golden Gate™ (reflexión total atenuada) con un espectrómetro 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 uso un espectro del diamante limpio como espectro de fondo. Una precisión típica de los valores de número de onda está en el intervalo de aproximadamente ± 2 cm⁻¹. Por lo tanto, un pico infrarrojo que aparece en 1716 cm⁻¹ puede aparecer entre 1714 y 1718 cm⁻¹ en la mayoría de los espectrómetros de infrarrojo en condiciones estándar.

30 Se llevó a cabo calorimetría diferencial de barrido (DSC) 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 uso nitrógeno seco como gas de purga (purga: 20 ml min⁻¹). Cuando se usa en este documento, el término "T_{inicio}" determinado por medio de calorimetría diferencial de barrido significa la temperatura correspondiente a la intersección de la línea de base de transición previa con el borde anterior extrapolado de la transición.

35 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, gas de purga de nitrógeno (purga de la muestra: 20 ml min⁻¹, purga de balance: 40 ml min⁻¹).

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

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

El ensayo de HPLC se llevó a cabo mediante la aplicación de las siguientes condiciones:

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%.

50 Eluyente B: agua / acetonitrilo = 50/50 (v / v)

Velocidad de flujo: 0,8 ml / min

Temperatura: 40° C

ES 2 416 485 T3

Detección: UV a 260 nm

Gradiente:

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

Tiempo de detención: 20 min

5 Tiempo de arranque: 5 min

Concentración de la muestra: aproximadamente 0,5 mg / ml

Disolvente: agua / acetonitrilo = 50/50 (v / v)

Ejemplo 1

Preparación de la forma cristalina Y de posaconazol por calentamiento de la forma II monohidratada:

10 Se colocó 1 g de la forma II monohidratada de posaconazol en un aparato Büchi Kugelrohr precalentado a 140° C y se agitó durante 15 min. El producto anhidro obtenido se enfrió y analizó por DSC, XRPD e IR. El producto obtenido era la nueva forma Y polimorfa anhidra de posaconazol.

El punto de fusión del producto del Ejemplo 1 fue de 169,9 ± 0,1° C.

15 La T_{inicio} de la forma Y en la curva de DSC, el producto del Ejemplo 1, fue de 170,3° C (10° C / minuto, platillo abierto) sin ninguna transformación a temperatura más baja (Figura 3).

El patrón de difracción de rayos X producido por una muestra en polvo del producto del Ejemplo 1 se muestra en la Figura 1. Los ángulos característicos de XRPD, las distancias entre los planos d y las intensidades relativas se muestran en la Tabla 1.

20 La forma de Y de posaconazol obtenida anteriormente tiene un espectro IR con picos en 3566, 2881, 2822, 1690, 1508, 1473, 1226, 1040, 947, 849 y 823 cm⁻¹ como se muestra en la Figura 2.

Tabla 1: Ángulos 2-teta, valores d e intensidades relativas de la forma Y

Ángulo [2-Theta]	Valor d [Angstroms]	Intensidad relativa [%]
2,4	36,983	40
4,8	18,585	3
7,2	12,347	8
9,5	9,267	13
11,4	7,780	2
11,9	7,403	5
12,6	7,009	4
13,0	6,817	15
14,3	6,183	20
15,0	5,891	30
15,8	5,589	16
16,5	5,361	22
16,9	5,229	25
17,2	5,138	12
17,7	5,015	100

19,1	4,655	27
20,0	4,434	7
20,6	4,305	5
21,5	4,130	12
23,7	3,753	43

Ejemplo 2

La preparación de la forma Y polimorfa cristalina de posaconazol por calentamiento de la forma III:

- 5 se calentó 1 g de la forma III de posaconazol a 140° C como en el Ejemplo 1 durante 15 min produciendo la nueva forma anhidra Y. Esto se confirmó mediante análisis por IR y XRPD.

Ejemplo 3

La estabilidad en estado sólido de la forma Y:

- 10 La estabilidad en estado sólido de la forma Y se determinó por almacenamiento de aproximadamente 1,0 g del material en una botella de vidrio a a) 60° C/100% de humedad relativa (RH), la exposición abierta, durante 24 horas y b) a 140° C, cerrado, durante 3 días.

El material se analizó por HPLC para determinar el contenido final y los productos de degradación.

a) 60° C /100% RH: No se observó degradación significativa (análisis por HPLC 99,9% inicial).

b) 140° C: No se observó degradación significativa (análisis por HPLC 99,9% inicial).

- 15 En el caso de a), cuando se dejó la forma Y durante 24 horas a 100% de humedad relativa, una temperatura de 60° C, la forma Y no se convirtió en otra forma polimórfica. La isoterma de sorción de humedad de la forma Y muestra que la absorción de agua no excede de 0,4% (Figura 4).

Ejemplo 4

La estabilidad de una suspensión acuosa de la forma Y:

- 20 se suspendieron 120 mg de la forma Y en 3 ml de agua y se agitó la suspensión a temperatura ambiente. Las propiedades fisicoquímicas del sólido después de agitación durante 4 días fueron las mismas que las propiedades fisicoquímicas de la forma Y obtenida en el Ejemplo 1.

Ejemplo 5

La solubilidad de la forma Y:

- 25 La solubilidad de la forma Y se determinó por el método de solubilidad en equilibrio, que emplea una solución saturada de la forma Y, obtenida por agitación de 250 mg de la forma Y 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 Y en el filtrado utilizando un espectrofotómetro UV / VIS Lambda 35 de Perkin Elmer ($\lambda = 260$ nm). Se encontró que la solubilidad de la forma Y era de 1,5 µg / ml, que es aproximadamente dos veces mayor que aquella de la forma I.

Ejemplo 6

- 30 La estabilidad de la forma Y dentro de una formulación farmacéutica:

Se prepararon 25 ml de una suspensión que contiene la forma Y de la siguiente manera:

Ingrediente	Cantidad (en g)
Forma Y de posaconazol	1,0
Polisorbato 80	0,3
Simeticona	0,1

(continuación)

Ingrediente	Cantidad (en g)
Goma xantana	0,1
Benzoato de sodio	0,1
Glucosa líquida	8,8
Glicerol	2,5
Agua purificada	15,7

5 Se mezclaron 40% de la cantidad final de Polisorbato 80 y 40% de la cantidad final de la Simeticona y se disolvieron y / o dispersaron en aproximadamente 12% de la cantidad final de agua purificada y se homogeneizó con un Ultra Turrax (30 segundos, 27.00 rpm). Posteriormente, se suspendió o dispersó 1 g de la forma Y de posaconazol en esta mezcla bajo homogeneización por medio de un Ultra Turrax (27.000 rpm, 2 minutos). Se añadieron el 60% restante de Polisorbato 80 y de Simeticona y se añadió 32% de la cantidad final de agua purificada y se mezcló seguido por la adición de benzoato de sodio, citrato de sodio deshidratado y ácido cítrico monohidratado. Después de una mezcla adicional, se añadió goma xantana a la mezcla con agitación, seguido por una fase de 30 minutos de hidratación sin mezclar. Posteriormente, se añadieron glicerol y glucosa líquida y la porción restante del 56% de la cantidad final de agua purificada bajo mezcla hasta obtener una suspensión uniforme.

15 Se almacenó esta suspensión a temperatura ambiente durante 7 semanas. Se secó una muestra de aproximadamente 1 g de la suspensión al vacío durante la noche a temperatura ambiente. Se recolectó un difractograma de rayos X de una muestra en polvo a partir de la formulación seca y sólo se revelaron picos de Y, lo que indicó que no había habido conversión a otra forma polimérica. Se recolectaron difractogramas para este ejemplo con un difractómetro de rayos X de una muestra en polvo Unisantis XMD 300 con un detector sensible a la posición en una óptica de haces paralelos, utilizando un ánodo de Cu con 40 kV y 0,8 mA, de 3 - 43° 2-Theta con detección simultánea de regiones de 10° por etapa, con resolución del detector de 1.024 y un tiempo de recuento de 300 segundos por etapa.

20 Ejemplo 7:

Determinación del tamaño promedio y de la mediana de las partículas de forma Y

Se utilizó la forma cristalina Y en una forma no micronizada tal como la obtenida en el Ejemplo 1 para preparar 25 ml de una suspensión de la siguiente manera:

Ingrediente	Cantidad (en g)
Forma Y 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

(continuación)

Ingrediente	Cantidad (en g)
Glucosa líquida	8,750
Glicerol	2,500
Dióxido de titanio	0,100
Sabor de cereza #13174	0,125
Agua purificada	15,498

5 Se preparó la suspensión de forma análoga al método descrito en el Ejemplo 6 hasta e incluyendo la adición de glicerol y glucosa líquida. Posteriormente, se añadió óxido de titanio mezclando con un homogeneizador adecuado, seguido de la adición del sabor de cereza y de la porción restante de 56% de la cantidad final de agua purificada mezclado hasta obtener una suspensión uniforme.

Se prepararon 25 ml de una suspensión similar, pero sin sabor de cereza y usando 12.148 g de agua purificada, en forma análoga utilizando la forma cristalina I no micronizada de posaconazol.

10 La midió la distribución del tamaño de partícula (Malvern) de acuerdo con la USP <429> y EP 9.2.31. con base en la difracción del láser por las partículas utilizando un sistema de dispersión líquido 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 2 a continuación:

Tabla 2:

Forma polimórfica de posaconazol en forma no micronizada	Mediana del tamaño de partícula (d (0,5) - valor en μm)	Tamaño promedio de partícula ($D_{4,3}$ - valor en μm)
Forma cristalina Y	6,0	9,9
Forma cristalina I	31,3	35,1

15 La Tabla 2 muestra que la forma cristalina Y no micronizada tiene un tamaño de la mediana de partícula aproximadamente 5 veces menor y un tamaño promedio de partícula aproximadamente 4 veces menor en comparación con la forma I no micronizada. Este tamaño de partícula más pequeño, en particular el tamaño promedio de partícula más pequeño de la forma cristalina Y da como resultado un mejor comportamiento de disolución, es decir, una disolución más rápida de la forma Y cuando se compara con la forma I - como de hecho se muestra en el Ejemplo 9 a continuación. Esta mejora en la disolución de la forma cristalina Y se considera en general que conduce a una mejor biodisponibilidad.

20

Ejemplo 8:

Determinación de la superficie específica de la forma cristalina Y:

25 La medición de la superficie específica se realizó con el equipo NOVA 2000 como el que se encuentra comercialmente disponible de Quantachrome Instruments utilizando el método BET y nitrógeno como el gas absorbido a 77° K (es decir, -196,15° C) como se describe por ejemplo en Medema J, Campagne A.: A Simple Method to Determine Cumulative Surface-Area Distributions of Porous Solids; Journal of Catalysis, Volumen 8, Número 2, páginas 120, 1967. Los resultados se muestran en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 3

Superficie específica (en m^2/g)	
Forma cristalina Y de posaconazol	Forma cristalina I de posaconazol
3,6	1,5
3,7	1,6

30

La Tabla 3 muestra que la forma cristalina Y de posaconazol tiene un área específica 2,4 veces mayor en comparación con la forma cristalina I de posaconazol. Como se explicó anteriormente, este mayor valor de la superficie específica resulta en una mayor tasa de disolución que se espera que conduzca a una mejora de la biodisponibilidad de la forma Y cuando se compara con aquella de la forma I conocida.

5 Ejemplo 9:

Disolución de la forma cristalina Y en comparación con la forma I

Se incorporaron la forma Y no micronizada y la forma I no micronizada en composiciones que tienen las formulaciones y se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 7.

10 Se probó la disolución de la Forma Y y de la Forma I de esas formulaciones de acuerdo con USP 32 (2009) método <711> (aparato USP II (Pala); 25 rpm; medio de disolución: solución acuosa de SLS al 0,3%). Se determinaron las concentraciones de posaconazol con un fotómetro en línea (absorción UV a 260 nm). La forma cristalina Y no micronizada de posaconazol mostró una disolución claramente más rápida en comparación con aquella de la forma I no micronizada como se esperaba con base en el menor tamaño de partícula y el mayor valor del área específica de la forma Y en comparación con la forma I.

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina Y de posaconazol
- 5 (a) que tiene un patrón de difracción de rayos X producido por la muestra en polvo que comprende picos en ángulos 2-theta de aproximadamente $2,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,7^\circ \pm 0,2^\circ$, y $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$ medidos con radiación de 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 onda de alrededor de $3566 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2881 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2822 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1680 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1508 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1473 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1226 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1040 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $947 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $849 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $823 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y / o
- 10 (c) que tiene una curva de calorimetría diferencial de barrido obtenida a una tasa de calentamiento de 10° C / min con una temperatura de inicio T_{inicio} entre $167,5^\circ \text{ C}$ y 171° C ,
- en donde la composición farmacéutica comprende opcionalmente al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable.
2. La composición farmacéutica como se define en la reivindicación 1, en donde la composición está en la forma de una suspensión o dispersión acuosa que comprende un tensoactivo no iónico y opcionalmente al menos un agente espesante.
- 15 3. La composición farmacéutica como se define en la reivindicación 1 o 2 para uso en el tratamiento o en la prevención de una infección provocada por hongos.
4. La forma cristalina Y de posaconazol como se define en la reivindicación 1 para uso como un medicamento.
5. La forma cristalina Y de posaconazol como se define en la reivindicación 1 para uso en el tratamiento o en la prevención de una infección provocada por hongos.
- 20 6. La forma cristalina Y de posaconazol como se define en la reivindicación 5, en donde la forma Y de posaconazol tiene un tamaño promedio de partícula de aproximadamente $10 \pm 2 \mu\text{m}$ y / o un tamaño de la mediana de partícula de aproximadamente $6 \pm 2 \mu\text{m}$.
7. La forma cristalina Y de posaconazol como se define en la reivindicación 5 ó 6, en donde la forma de Y de posaconazol tiene una superficie específica de alrededor de $4 \pm 1 \text{ m}^2 / \text{g}$.
- 25 8. El uso de forma cristalina Y de posaconazol tal como se define en la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una infección provocada por hongos.
9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la forma Y de posaconazol tiene un tamaño promedio de partícula de aproximadamente $10 \pm 2 \mu\text{m}$ y / o un tamaño de la mediana de partícula de aproximadamente $6 \pm 2 \mu\text{m}$.
- 30 10. El uso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en donde la forma Y de posaconazol tiene una superficie específica de aproximadamente $4 \pm 1 \text{ m}^2 / \text{g}$.

Figura 1

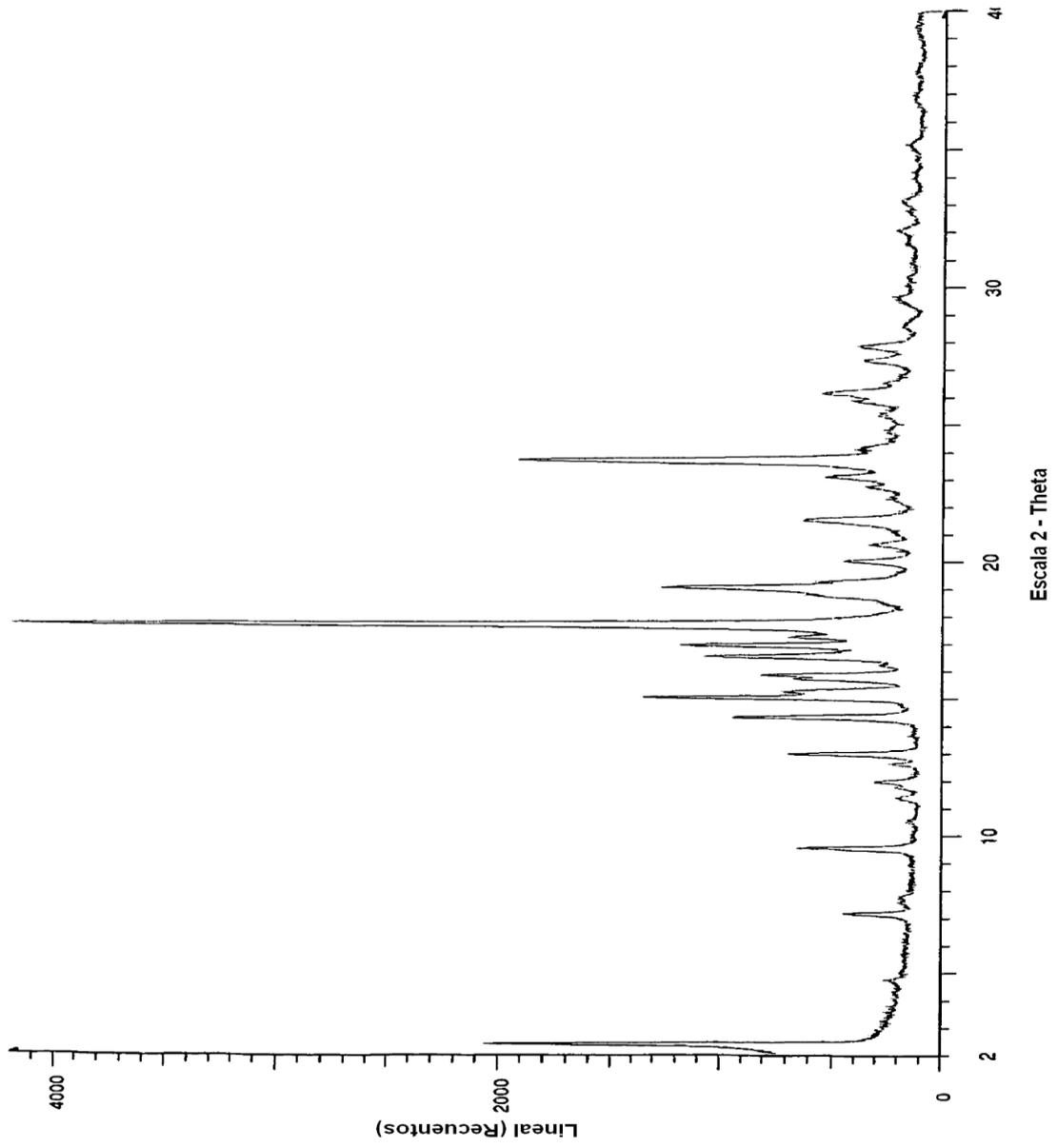


Figura 2

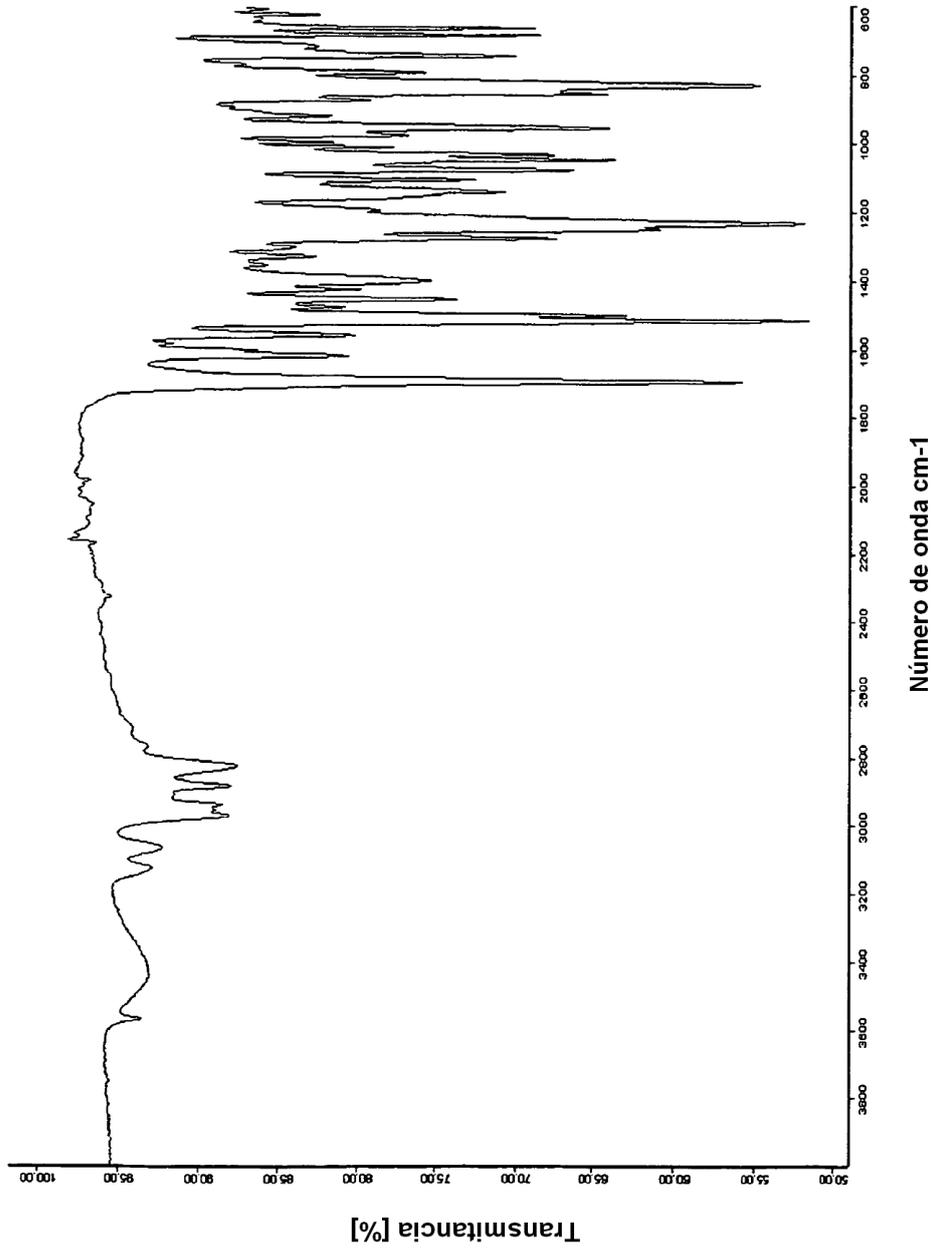


Figura 3

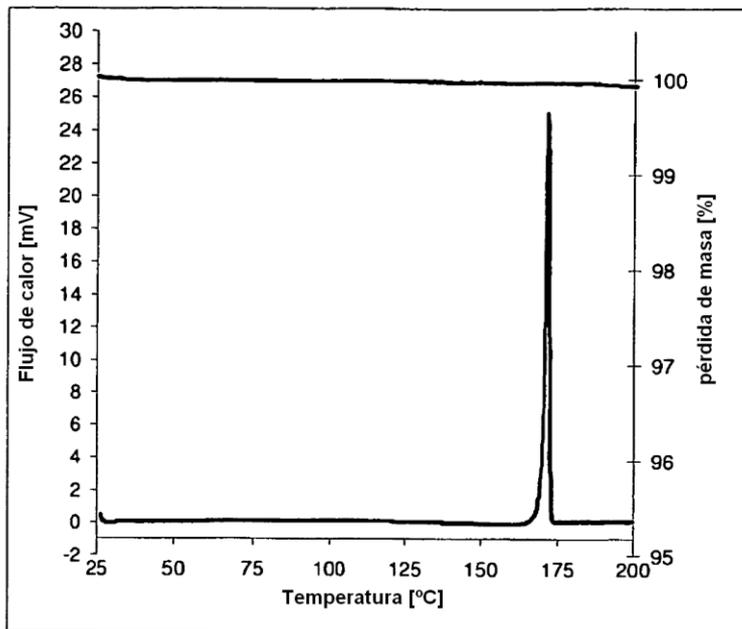


Figura 4

