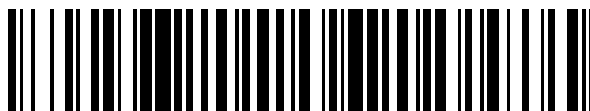


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 562**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2010 E 10737869 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2470529**

54 Título: **Un derivado de 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol para uso farmacéutico, y el uso de un derivado de 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol con forma cristalina sustancialmente indefinida para preparar dicho derivado de 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol**

30 Prioridad:

30.12.2009 US 290929 P

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

23.02.2015

73 Titular/es:

**MEDICHEM, S.A. (100.0%)
Fructuós Gelabert 6-8
08970 Sant Joan Despi, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**DURÁN LÓPEZ, ERNESTO y
CONTRERAS LASCORZ, JUAN**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 529 562 T3

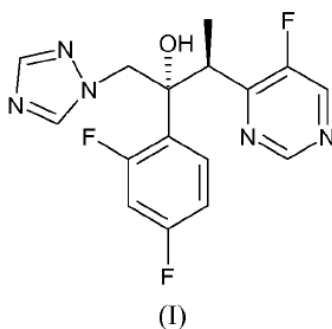
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Un derivado de 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol para uso farmacéutico, y el uso de un derivado de 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol con forma cristalina sustancialmente indefinida para preparar dicho derivado de 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

La presente invención se refiere a voriconazol, procesos de preparar voriconazol, y composiciones farmacéuticas y usos terapéuticos de las mismas. En particular, la presente invención se refiere al producto voriconazol preparado a partir de voriconazol con forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido y como tal el suministro de voriconazol según la presente invención con área de superficie específica y D_{90} modificados comparado con el voriconazol del estado de la técnica.

Voriconazol es una sustancia farmacéutica activa con una fórmula empírica de $C_{16}H_{14}F_3N_5O$ y un peso molecular de 349,31. Voriconazol es el nombre no propietario internacional comúnmente aceptado para (2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol, que está representado por la fórmula (I)



Voriconazol es una sustancia farmacéuticamente activa comercialmente vendida que se sabe que es útil para el tratamiento de algunas infecciones fúngicas. En los Estados Unidos, voriconazol se comercializa bajo el nombre comercial Vfend™. Los productos Vfend™ están disponibles como una solución I.V., un polvo para suspensión oral (y por tanto una suspensión oral), y comprimidos recubiertos de película para la administración oral.

Voriconazol se divulga en la patente europea EP 0440372B1. Precisamente, en el ejemplo 7 del documento EP 0440372B1, el producto final voriconazol se obtiene como un sólido cristalino, que muestra un punto de fusión de 127°C y una rotación óptica específica de -62° ($c = 1$ mg/ml).

Un problema asociado con el uso de voriconazol es que el voriconazol es prácticamente insoluble en agua. Específicamente, en *Drug Metab. Dispos.* 2003, 31, 731, se describe una solubilidad acuosa de 0,7 mg/ml para voriconazol, que corresponde a un fármaco muy ligeramente soluble basado en la Farmacopea de EE UU.

La velocidad de absorción de fármaco de los fármacos poco solubles en agua (es decir, fármacos con solubilidad por debajo de 1 mg/ml) puede estar particularmente afectada por el tamaño de partícula porque, para estos fármacos, la biodisponibilidad está controlada por la velocidad de disolución en la mayoría de los casos (*Pharm. Dev. Technol.* 2004, 9, 1-13). Basándose en esto, el molido mecánico es una técnica común para aumentar la disolución de fármacos poco solubles en agua (*J. Control. Release*, 2006, 111, 56). Sin embargo, en *Org. Process Res. Dev.* 2004, 8, 674, se menciona que voriconazol es muy plástico y difícil de moler y como tal la reducción de tamaño por debajo de 250 μ m generalmente no se alcanza usando condiciones de molido estándar.

Hay un número de referencias en la bibliografía que describen procesos para obtener voriconazol con distribución de tamaño de partícula pequeña.

La patente en EE UU US 6.558.435B2 describe un método de preparar y cristalizar productos farmacéuticos, por ejemplo, ziprasidona y voriconazol, usando corrientes en chorro fluido y que produce directamente cristales de producto de alta área de superficie. Precisamente, el ejemplo 4 del documento US 6.558.435B2 describe un proceso de preparar y cristalizar voriconazol con tamaño de partícula controlado por una técnica que consiste en mezclar una solución de (1R)-(-)-10-canforsulfonato de voriconazol en una mezcla de proporción en volumen 50:50 de etanol/agua con otra solución de una base (es decir, solución acuosa de acetato de sodio) de tal manera que ambas soluciones se conducen por separado a través de chorros individuales y se ponen en contacto como corrientes en chorro en un recipiente. Se describe que las partículas de voriconazol proporcionadas en el ejemplo 4 del documento US 6.558.435B2 mostraron, después de tamizar a través de una malla de 600 μ m, un diámetro de volumen medio $D[4,3]$ de 22 μ m, un $D[v,0,9]$ de menos de 41 μ m, y un $D[v,0,5]$ de menos de 18 μ m, medido por análisis de tamaño de partícula en seco (SympaTec). También se menciona que la especificación de producto convencionalmente obtenido por molido de chorro es el 90% menor de 130 μ m y el 50% menor de 50 μ m.

Hay un número de problemas asociados con entender lo que se divulga realmente en el documento US 6.558.435B2, y en efecto la divulgación es tal que no es posible evaluar significativamente la contribución que el documento US 6.558.435B2 hace al estado de la técnica. En primer lugar, la técnica de medida del tamaño de partícula anterior del documento US 6.558.435B2 es una técnica especializada y las medidas obtenidas mediante la misma no se pueden comparar a las técnicas de medida de tamaño de partícula Malvern más estándar como se describe en el presente documento posteriormente en mayor detalle para la presente invención. Lo que esto significa específicamente en el contexto de la presente invención es que las medidas de tamaño de partícula del documento US 6.558.435B2 no se pueden correlacionar de ninguna manera significativa a la medida de tamaño de partícula específica proporcionada en el presente documento posteriormente para la presente invención. En segundo lugar, el nivel de divulgación proporcionado por el documento US 6.558.435B2 es inhabilitante y no se puede repetir independientemente para hacer posible cualquier comparación y evaluación posteriores de la divulgación proporcionada por el mismo. Esto es porque, por ejemplo, el equipo divulgado en el mismo (véanse las figuras 1 y 2) no es equipo estándar comercialmente disponible. Además, la técnica usada en el mismo para medir el tamaño de partícula no está suficientemente divulgada. Es decir, el ejemplo 4 del documento US 6.558.435B2 solo divulga que el análisis del tamaño de partícula se llevó a cabo por análisis en seco usando un analizador de tamaño de partícula Sympatec pero no divulga el analizador específico de Sympatec empleado. A este respecto, hay un número de analizadores de Sympatec disponibles, y la selección de un instrumento específico definirá la técnica usada para la caracterización del tamaño de partícula [es decir, difracción láser (LD), extinción ultrasónica (USE), análisis de imagen (IA) y espectroscopía de correlación de fotón cruzado (PCCS)], y cada técnica proporcionará diferentes valores de tamaño de partícula no comparables. Además, para el análisis en seco, se debe seleccionar una unidad de dispersión en seco específica de las unidades de dispersión en seco disponibles de Sympatec. En tercer lugar, basado en el equipo especializado divulgado en el documento US 6.558.435B2 y también la falta de divulgación habilitante asociada con el mismo, al nivel a que se puede entender el documento US 6.558.435B2 se puede ver que el método de cristalización como se describe en el documento US 6.558.435B2 se basa en corrientes en chorro y requiere el uso de equipos e instalaciones especiales. Tal equipo e instalación asociada harían el proceso del documento US 6.558.435B2 antieconómico y no adecuado para la producción industrial.

La solicitud de patente internacional WO 2007/132354 describe un método de obtener voriconazol con distribución de tamaño de partícula pequeña, en otras palabras caracterizado por tener una distribución de tamaño de partícula en donde aproximadamente el 5-15% del volumen total está hecho de partículas que tienen un diámetro de aproximadamente 6 µm o por debajo, aproximadamente el 45-55% del volumen total está hecho de partículas que tienen un diámetro de aproximadamente 20 µm o por debajo, y aproximadamente el 85-95% del volumen total está hecho de partículas que tienen un diámetro de aproximadamente 40 µm o por debajo, por una técnica de cristalización que consiste en tratar (1R)-(-)-10-canforsulfonato de voriconazol en un solvente acuoso con una base adecuada a una temperatura preferiblemente en el intervalo de temperatura ambiente a 55°C, enfriar la suspensión a una temperatura aproximadamente en el intervalo de 20°C a 25°C, filtrar el sólido obtenido, lavarlo con agua y secar el sólido. En particular, los ejemplos 18-23 y 25 del documento WO 2007/132354 se identifican posteriormente, junto con los parámetros de tamaño de partícula asociados como se muestra en la tabla 1.

El documento WO 2007/132354 además describe que el voriconazol se puede aislar tratando (1R)-(-)-10-canforsulfonato de voriconazol con un solvente orgánico no clorado y una solución alcalina acuosa, aislando la fase orgánica, opcionalmente lavando una o más veces con agua, opcionalmente tratando la solución orgánica con un agente descolorante, destilando parcialmente la solución orgánica que contiene voriconazol, tratando el residuo obtenido con un solvente alcohólico, preferiblemente isopropanol, destilando parcialmente para obtener voriconazol como un residuo y cristalizando el residuo de un solvente alcohólico, preferiblemente isopropanol, filtrando y secando. Específicamente, el ejemplo 24 del documento WO 2007/132354 describe la cristalización de isopropanol, molido, tamizado, y mezcla, alcanzando de esta manera una distribución de tamaño de partícula otra vez como se identifica en la tabla 1. El ejemplo 2 del documento WO 2007/132354 también describe voriconazol después de la cristalización de isopropanol, pero sin las técnicas de reducción del tamaño de partícula divulgadas para el ejemplo 24, y de nuevo los parámetros del tamaño de partícula para el ejemplo 2 se muestran en la tabla 1.

Ejemplo	Distribución de tamaño de partícula (µm)			
	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	D[4,3]
2	36,9	102,4	220,0	a
18	4,5	16,9	37,4	18,7
19	5,7	208	43,4	23,3
20	4,2	14,9	34,1	17,5
21	5,3	16,7	34,1	18,3
22	5,2	19,1	39,1	21,0
23	5,2	17,9	37,5	19,8
24	35,9	147,6	350,0	a
25	5,4	17,5	37,2	19,4

^a Valor no descrito

Tabla 1

Se debe indicar para el documento WO 2007/132354 que el ejemplo 24 es el único ejemplo específico que divulga la cristalización de isopropanol seguida por reducción de tamaño de partícula, que en términos generales son condiciones de proceso como las empleadas en la presente invención como se describe posteriormente en el presente documento en mayor detalle para alcanzar voriconazol con características de flujo deseables según la presente invención. Sin embargo, se puede apreciar del ejemplo 24 del documento WO 2007/132354 y la D₉₀ asociada como se describe en la tabla 1 anterior, que el tamaño de partícula obtenido además del ejemplo 24 del documento WO 2007/132354 no se corresponde al tamaño de partícula obtenido por la presente invención sustancialmente como se describe posteriormente. De esta manera, se puede entender además que las condiciones de molido específicas empleadas en el documento WO 2007/132354 no se corresponden a las condiciones y/o técnicas de molido, o en términos más generales, de reducción del tamaño de partícula empleadas según la presente invención para lograr voriconazol con características de flujo deseables sustancialmente como se describe posteriormente en el presente documento según la enseñanza de la presente invención.

Además, también se confirma que los métodos de cristalización proporcionados en el documento US 6.558.435B2 o WO 2007/132354 para preparar voriconazol con distribución de tamaño de partícula pequeña no divulgan el área de superficie específica del voriconazol obtenido después de tales procesos de cristalización. A este respecto, se establece y entiende bien en el campo de la medida del tamaño de partícula que el tamaño de partícula y/o la distribución del tamaño de partícula no pueden estar directamente relacionados al área de superficie específica de las partículas, ya que cualquier asunción sobre la forma de la partícula y como tal el área de superficie específica no representa la textura de superficie específica y/o los contornos de superficie específicos y/o los defectos de superficie específicos y/o propiedades de superficie localizadas de las partículas, cualquiera y todas de las cuales pueden tener influencia sobre el área de superficie específica y propiedades asociadas.

Las propiedades de superficie y en particular el área de superficie específica pueden estar fuertemente afectadas, por ejemplo, por el alto aporte de energía asociado con procesos de conminución mecánica para la reducción del tamaño de partícula. Por ejemplo, el alto aporte de energía puede producir una desorganización del retículo del cristal en la superficie de las partículas y la creación de defectos en el cristal puede producir un área de superficie específica aumentada cuando se compara con partículas que tienen una distribución de tamaño de partícula similar pero obtenida por un proceso de cristalización controlado. A este respecto, los procesos de cristalización es más probable que proporcionen cristales de forma sustancialmente regular. Aún más, la regularidad de la forma del cristal obtenido por cristalización controlada dependerá de varios factores de cristalización tal como la naturaleza del solvente y la presencia de otros cosolventes o antisolventes, la naturaleza y concentración de impurezas químicas, la temperatura y la concentración de la solución saturada, el tiempo de envejecimiento de los cristales de nucleación en condiciones supersaturadas, el tipo de agitación y la geometría y dimensiones del reactor, la velocidad de enfriamiento, etc. En vista de lo anterior, el área de superficie específica de los cristales de voriconazol proporcionados en los documentos US 6.558.435B2 o WO 2007/132354 no se puede predecir, ni reproducir inequívocamente al menos en el caso del documento US 6.558.435B2. Además, para el documento WO 2007/132354, como se ha explicado anteriormente en el presente documento, los tamaños de partícula obtenidos por el mismo se puede entender que son diferentes de los tamaños de partícula obtenidos por la presente invención sustancialmente como se describe posteriormente en el presente documento en mayor detalle.

También se debe indicar que mientras los métodos de cristalización proporcionados en el documento WO 2007/132354 para preparar voriconazol con distribución de tamaño de partícula pequeña son adecuados y eficaces para operación a escala de laboratorio, cuando se llevaron a cabo a escala en plantas piloto los métodos requieren tiempos de enfriamiento largos y por tanto tiempos de ocupación prolongados del reactor. Tales condiciones para operación en planta piloto hacen los procesos divulgados en el documento WO 2007/132354 antieconómicos y como tal no deseable para aumento a escala.

IP.com Journal, 2005, 5, 38 (No. IPCOM000125373D) aborda la necesidad de tener voriconazol micronizado para procesar a composiciones farmacéuticas que contienen voriconazol. Específicamente, en esta referencia se divulga que el voriconazol tiene la capacidad de cristalizar en tres hábitos cristalinos diferentes (es decir, hábito cristalino en forma placa, hábito cristalino acicular, y cristales con forma indefinida), y enseña que el voriconazol en el hábito cristalino en forma de placa es el hábito cristalino que se microniza para obtener un polvo que tiene un tamaño de partícula, área de superficie específica, y características de flujo deseables. Además, en esta referencia se describe que los cristales aciculares son indeseables porque, por ejemplo, se dice que la filtración de suspensiones de tales cristales aciculares es difícil, y que el material de carga que comprende tales cristales aciculares se puede someter a bloqueo o puente al pesar, manipular y transportar equipo. El hábito cristalino que tiene cristales de forma cristalina indefinida se muestra en los ejemplos como que se obtiene por cristalización desde un sistema de solvente seleccionado del grupo que consiste en isopropanol, mezcla de metil etil cetona/ciclohexano, mezcla de etanol/ciclohexano y mezcla de carbonato de dimetilo/ciclohexano, pero no hay divulgación o sugerencia de micronización de los mismos en contraste a la micronización favorable de voriconazol en un hábito cristalino en forma de placa como sigue.

Más específicamente, el voriconazol micronizado adecuado para uso farmacéutico que se describe en *IP.com Journal*, 2005, 5, 38 (No. IPCOM000125373D) se prepara por micronización del voriconazol en un hábito cristalino en forma de placa usando un molino de chorro de aire. El voriconazol micronizado preparado de cristales en forma

de placa de voriconazol muestra un tamaño de partícula de aproximadamente 40 μm , preferiblemente aproximadamente 20 μm , y un área de superficie específica de aproximadamente 3 m^2/g a 5 m^2/g , preferiblemente de aproximadamente 4 m^2/g .

5 La patente en EE UU US 6.586.594B1 también divulga un proceso de preparar triazoles sustituidos y la preparación de voriconazol se describe específicamente en las preparaciones 2, 4 y 8. Cada una de estas preparaciones describe la adición de isopropanol a los extractos orgánicos combinados, destilación continuada (preparación 2), enfriamiento, granulación, filtración, lavado con más isopropanol y secado para proporcionar voriconazol en estado sólido. La patente en EE UU US 6.586.594B1 no proporciona ninguna enseñanza adicional respecto a la
10 modificación del tamaño de partícula del voriconazol obtenido de esta manera.

Basado en el estado de la técnica, hay una necesidad para voriconazol con propiedades mejoradas para formulación farmacéutica y tal voriconazol se proporciona ahora por la presente invención sustancialmente como se describe posteriormente en el presente documento en mayor detalle.

15 **Breve descripción de las figuras**

La figura 1 representa cristales de voriconazol en forma de placa obtenidos en el ejemplo comparativo 1.

20 La figura 2 representa cristales de voriconazol con forma indefinida obtenidos en el ejemplo 1.

La figura 3 representa voriconazol micronizado obtenido en el ejemplo 2.

25 La figura 4 representa gráficos de velocidad de solubilidad como se obtienen en el ejemplo 10.

La figura 5 representa el difractograma de rayos X de polvo (XRD) de voriconazol forma I como se obtiene en el ejemplo comparativo 1.

30 La figura 6 representa el difractograma de rayos X de polvo (XRD) de voriconazol forma I como se obtiene en el ejemplo comparativo 2.

La figura 7 representa el difractograma de rayos X de polvo (XRD) de voriconazol forma I como se obtiene en el ejemplo 1.

35 La figura 8 representa el difractograma de rayos X de polvo (XRD) de voriconazol forma I como se obtiene en el ejemplo 3.

Descripción detallada de la invención

40 Se proporciona ahora mediante la presente invención voriconazol con propiedades mejoradas comparado con el voriconazol micronizado descrito en el documento IPCOM000125373D.

45 En primer lugar, los inventores han encontrado que, al contrario de lo se describe en el documento IPCOM000125373D, el voriconazol micronizado obtenido de cristales en forma de placa de voriconazol (como se describe en el documento IPCOM000125373D) muestra características de flujo indeseables y por tanto no es deseable para la formulación farmacéutica. A este respecto, los inventores han encontrado que el anterior voriconazol micronizado del estado de la técnica obtenido a partir de cristales en forma placa tiene un factor de esfericidad de aproximadamente 0,13. Se reconoce que un factor de esfericidad que es menor de 0,2 indica características de poco flujo y generalmente es indeseable para la formulación farmacéutica.

50 El flujo afecta la facilidad con que el material se maneja durante el procesamiento a un producto farmacéutico. Cuando el flujo es malo, se producen problemas con el manejo y el procesamiento durante la formulación. Se sabe que la forma de una partícula afecta su manejo y propiedades de flujo. Sin embargo, la cuantificación de la forma de la partícula es extremadamente difícil para partículas irregulares y/o micronizadas. Una de las formas más comunes de expresar el grado de irregularidad de las partículas es por medio del factor de esfericidad (Ψ_w), que generalmente se define como la proporción entre el área de superficie de una esfera que tiene el mismo volumen que la partícula y el área de superficie de la partícula:

$$\Psi_w = \frac{d_v^2}{d_s^2}$$

60 donde d_v y d_s son el volumen y diámetro de superficie equivalentes, respectivamente (*Part. Part. Syst. Charact.* 1996, 13, 368-373).

Puesto que los factores de esfericidad no se calculan para cada partícula sino para un conjunto de partículas, se tienen que basar en tamaño medio. Por tanto, el factor de esfericidad vendrá dado entonces por la siguiente ecuación:

$$\Psi_w = \frac{6}{S_w \cdot \rho \cdot D_{MVS}}$$

5

donde S_w es el área de superficie específica del polvo, ρ es la densidad de la partícula y D_{MVS} es el diámetro medio del área de superficie, también denominado como el diámetro volumen-superficie medio, el diámetro de Sauter o $D[3,2]$. El diámetro de Sauter se define como el diámetro de una esfera que tiene la misma proporción volumen/área de superficie que la partícula de interés. Es importante advertir que la exactitud de la ecuación anterior no depende de ninguna asunción, estando limitada solo por las condiciones experimentales.

10

Un factor de esfericidad de 1,0 describe una esfera perfecta con la mayor facilidad de flujo (*Encapsulated and powdered foods*, CRC Press 2005). Cuanto más se desvían las partículas de esferas (es decir, el factor de esfericidad disminuye de 1,0), más fuertes son la fricción y las fuerzas de cohesión, lo que por tanto produce flujo reducido. A este respecto, valores del factor de esfericidad por debajo de 0,2 se encuentran habitualmente para sólidos con bajo flujo en forma de plaquetas o agujas. Por tanto, un factor de esfericidad mayor de 0,2 generalmente indica un material con flujo adecuado.

15

Como se describe en el documento IPCOM000125373D, el voriconazol micronizado obtenido de un material de partida en forma de cristales en forma de placa tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 20 μm y un área de superficie específica (S_w) de aproximadamente 4 m^2/g . Los inventores han preparado ahora el voriconazol micronizado obtenido de cristales en forma de placa de voriconazol como se describe en el documento IPCOM000125373D, y han caracterizado adicionalmente este voriconazol del estado de la técnica. Específicamente, el voriconazol micronizado del estado de la técnica muestra una densidad de partícula experimental (ρ) de aproximadamente 1,400 g/cm^3 , medido por picnometría, y un diámetro de Sauter (D_{MVS}) de aproximadamente 8,3 μm (como se describe en el ejemplo comparativo 2 posteriormente). La densidad verdadera de un sólido se refiere a la masa del material sólido dividido por su volumen exacto sin porosidad, y se puede medir experimentalmente usando un picnómetro, si la estructura cristalina no está disponible. Sin embargo, un valor más preciso para la densidad verdadera se puede calcular directamente basado en la estructura de cristal único del compuesto, determinada por cristalografía de rayos X (véase, F.M. Richards, P.F. Lindley, Determination of the density of solids, International Tables for Crystallography, Springer, 2006). Por tanto, se sabe que la densidad (ρ) del cristal es un valor constante para una forma cristalina específica de voriconazol. A este respecto, K. Ravikumar *et al.*, en Acta Cryst. (2007), E63, o565-o567, han llevado a cabo un estudio de rayos X en cristal único de voriconazol, obtenido de evaporación lenta de soluciones de metanol-agua de voriconazol, y descrito los datos del cristal correspondientes. Estos datos descritos incluyen la densidad del cristal, que muestra un valor de 1,442 g/cm^3 a 21°C (294 K). Usando estos datos de cristal único los presentes inventores han simulado un patrón de difracción de rayos X de polvo y han confirmado que los datos de cristal único mostrados en Acta Cryst. (2007) mencionados anteriormente corresponden a la misma forma cristalina de voriconazol obtenida en el documento IPCOM000125373D (denominada en el presente documento voriconazol forma I). A este respecto, los inventores también se refieren a la forma I como se describe en la publicación de solicitud de patente internacional nº WO 2008/075205 y forma B como se describe en la publicación de solicitud de patente internacional nº WO 2006/065726.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Basado en lo anterior, se entiende que el valor de densidad (ρ) de cristal exacta del cristal de voriconazol obtenido en el documento IPCOM000125373D es 1,442 g/cm^3 a 21°C, ya que corresponde a la misma forma cristalina descrita por K. Ravikumar *et al.* Por tanto, el voriconazol micronizado descrito en el documento IPCOM000125373D (es decir, obtenido de un material de partida en forma de cristales en forma de placa) tiene un factor de esfericidad de aproximadamente 0,13 (es decir, por debajo de 0,2) calculado usando bien la densidad de partícula experimental o el valor de densidad del cristal descrito más preciso. Basado en el valor de esfericidad anterior, se puede entender por tanto, que el voriconazol micronizado descrito en el documento IPCOM000125373D (es decir, obtenido de un material de partida en forma de cristales en forma de placa) muestra características de flujo indeseables y por tanto es indeseable para su uso en la formulación farmacéutica.

Además, y al contrario de lo que se enseña en el documento IPCOM000125373D, los inventores han encontrado que el voriconazol con forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido es un material de partida más adecuado para preparar voriconazol micronizado, ya que el voriconazol micronizado muestra propiedades de flujo mejoradas comparado con el voriconazol micronizado descrito en el documento IPCOM000125373D, mientras que mantiene esencialmente sus propiedades de solubilidad. Por tanto, los inventores han encontrado que, al contrario de la enseñanza del documento IPCOM000125373D, los cristales de voriconazol con forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido son más preferidos que los cristales de voriconazol en un hábito en forma de placa como material de partida para la micronización, puesto que el uso de cristales de voriconazol con forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido proporciona voriconazol micronizado con propiedades aumentadas.

Como se usa en el presente documento, la expresión “forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido” indica cristales que no son cristales en forma de placa o aciculares como se describen y preparan en el documento IPCOM000125373D. Tal “forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido” se puede entender además mediante referencia a su proceso de preparación y en particular el solvente de cristalización específico empleado que facilita la formación de tales cristales de “forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido”. Específicamente, por tanto, el voriconazol de “forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido” como se describe en el presente documento se puede caracterizar además como voriconazol obtenible por cristalización de un sistema de solvente seleccionado del grupo que consiste en isopropanol, mezcla de metil etil cetona/ciclohexano, mezcla de etanol/ciclohexano, y mezcla de carbonato de dimetilo/ciclohexano, especialmente isopropanol, e incluso más adecuadamente como voriconazol obtenible por cristalización de isopropanol como un solvente de cristalización empleando un proceso sustancialmente como se describe en el ejemplo 1 en el presente documento o como se describe en el documento IPCOM000125373D. Mediante mostrar una “forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido” se puede entender además que el voriconazol empleado como material de partida para dar un producto voriconazol según la presente invención, se puede caracterizar además como un material que comprende un retículo cristalino pero con una forma externa imperfecta o indefinida con referencia a hábitos cristalinos regulares ya caracterizados y definidos en la técnica, en particular una forma externa imperfecta o indefinida con referencia a cristales aciculares o en forma de placa.

El voriconazol con forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido como se ha hecho referencia anteriormente se puede emplear adecuadamente para preparar voriconazol con propiedades de flujo mejoradas, que se pueden definir con referencia al factor de esfericidad. El voriconazol adecuado para uso farmacéutico, se puede caracterizar por un factor de esfericidad de al menos 0,20, más preferiblemente caracterizado por un factor de esfericidad en el intervalo desde aproximadamente 0,20 hasta 0,70, preferiblemente de 0,20 a 0,60, preferiblemente de 0,20 a 0,50 e incluso más preferiblemente caracterizado por un factor de esfericidad en el intervalo desde aproximadamente 0,22 a 0,60, o 0,22 a 0,50.

El voriconazol según la presente invención se puede caracterizar y distinguir del estado de la técnica por referencia a su área de superficie específica y por su tamaño de partícula D_{90} como se describe posteriormente.

Según la presente invención, por tanto, se proporciona voriconazol adecuado para uso farmacéutico, caracterizado por un área de superficie específica en el intervalo de aproximadamente $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$ a $2 \text{ m}^2/\text{g}$ y más preferiblemente caracterizado por un área de superficie específica en el intervalo de aproximadamente $0,9 \text{ m}^2/\text{g}$ a $1,7 \text{ m}^2/\text{g}$ y en algunas formas de realización un área de superficie específica de aproximadamente $0,9 \text{ m}^2/\text{g}$ a $1,6 \text{ m}^2/\text{g}$.

El voriconazol adecuado para uso farmacéutico se puede caracterizar por (i) un factor de esfericidad de al menos 0,20 (más preferiblemente un factor de esfericidad en el intervalo de aproximadamente 0,20 a 0,70 e incluso más preferiblemente un factor de esfericidad en el intervalo de aproximadamente 0,22 a 0,60) y (ii) un área de superficie específica en el intervalo de aproximadamente $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$ a $2 \text{ m}^2/\text{g}$ (más preferiblemente un área de superficie específica en el intervalo de aproximadamente $0,9 \text{ m}^2/\text{g}$ a $1,7 \text{ m}^2/\text{g}$).

El voriconazol se puede caracterizar aún más mediante referencia a su diámetro de Sauter. El voriconazol adecuado para uso farmacéutico se puede caracterizar además por un diámetro de Sauter en el intervalo de aproximadamente $4 \mu\text{m}$ a $20 \mu\text{m}$, y más preferiblemente caracterizado por un diámetro de Sauter en el intervalo de aproximadamente $5 \mu\text{m}$ a $18 \mu\text{m}$.

El voriconazol adecuado para uso farmacéutico se puede caracterizar por (i) un factor de esfericidad de al menos 0,20 (más preferiblemente un factor de esfericidad en el intervalo de aproximadamente 0,20 a 0,70 e incluso más preferiblemente un factor de esfericidad en el intervalo de aproximadamente 0,22 a 0,60) y (ii) un área de superficie específica en el intervalo de aproximadamente $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$ a $2 \text{ m}^2/\text{g}$ (más preferiblemente un área de superficie específica en el intervalo de aproximadamente $0,9 \text{ m}^2/\text{g}$ a $1,7 \text{ m}^2/\text{g}$), y (iii) un diámetro de Sauter en el intervalo de aproximadamente $4 \mu\text{m}$ a $20 \mu\text{m}$ (más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente $5 \mu\text{m}$ a $18 \mu\text{m}$).

El voriconazol adecuado para uso farmacéutico se puede caracterizar por (i) un área de superficie específica en el intervalo de aproximadamente $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$ a $2 \text{ m}^2/\text{g}$ (más preferiblemente un área de superficie específica en el intervalo de aproximadamente $0,9 \text{ m}^2/\text{g}$ a $1,7 \text{ m}^2/\text{g}$), y (ii) un diámetro de Sauter en el intervalo de aproximadamente $4 \mu\text{m}$ a $20 \mu\text{m}$ (más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente $5 \mu\text{m}$ a $18 \mu\text{m}$).

Adecuadamente el voriconazol como se proporciona por la presente invención se somete a reducción mecánica de tamaño, e incluso más preferiblemente se puede obtener por micronización, molido o cualquier otro método conocido en la técnica para reducir mecánicamente el tamaño de las partículas (es decir, conminución mecánica), tal como cortar, astillar, pulverizar, aplastar, trituración y similares, de voriconazol de forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido como se ha descrito en el presente documento anteriormente. En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona voriconazol micronizado adecuado para uso farmacéutico, obtenido de voriconazol de forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido. El término “micronizado” como se usa en el presente documento no se pretende que limite el ámbito de la invención a un proceso particular para la preparación de partículas pequeñas. El término “micronizado” como se usa en el presente documento se

pretende, por tanto que indique un material formado de partículas pequeñas, según la presente invención las partículas de voriconazol se caracterizan por tener tamaño de partícula D_{90} de menos de aproximadamente 150 μm y más típicamente de menos de aproximadamente 100 μm . Más generalmente, por tanto, y como se ha descrito anteriormente las partículas pequeñas de voriconazol según la presente invención se pueden obtener de cualquier método conocido en la técnica para reducir mecánicamente el tamaño (es decir, conminución mecánica) del voriconazol de forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido como se ha descrito en el presente documento anteriormente, que incluye uno cualquiera o más de cortar, astillar, pulverizar, aplastar, moler, micronizar y trituración. Preferiblemente, las partículas pequeñas de voriconazol se obtienen de la micronización o molido de voriconazol de forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido como se ha descrito en el presente documento anteriormente.

Como se ha descrito en el presente documento anteriormente, la densidad (ρ) de un cristal es un valor constante para una forma cristalina específica de voriconazol. A este respecto, el voriconazol obtenido según la presente invención corresponde a voriconazol forma I, mostrando de esta manera un difractograma de rayos X de polvo sustancialmente idéntico al difractograma de rayos X descrito en el documento IPCOM000125373D y por tanto sustancialmente al difractograma de rayos X de polvo simulado calculado de los datos de cristal descritos por K. Ravikumar *et al.*, en *Acta Cryst.* (2007), E63, o565-o567. Por tanto, el voriconazol se puede caracterizar además adecuadamente por un valor de densidad del cristal de 1,442 g/cm^3 a 21°C, un valor descrito que es constante para todas las muestras de voriconazol forma I. Esta densidad de cristal descrita sustancialmente como se ha descrito en el presente documento anteriormente se basa en la estructura cristalina de voriconazol forma I y como tal se entiende que es un valor exacto más caracterizante para el voriconazol, que típicamente corresponde a la forma I cristalina. También se entiende que la densidad de un sólido se puede medir experimentalmente usando un picnómetro, si la estructura cristalina no está disponible. Sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento sin embargo, la densidad verdadera y exacta se refiere a la masa del material sólido dividida por su volumen exacto sin porosidad, y se puede calcular directamente basado en la estructura cristalina del compuesto, determinado por cristalografía de rayos X (véase, F.M. Richards, P.F. Lindley, *Determination of the density of solids*, International Tables for Crystallography, Springer, 2006). Por tanto, se sabe que la densidad (ρ) del cristal es un valor constante para una forma específica de voriconazol.

El voriconazol se puede caracterizar además adecuadamente mediante una densidad de partícula experimental en el intervalo de aproximadamente 1,300 g/cm^3 a 1,450 g/cm^3 , más típicamente una densidad de partícula experimental medida en el intervalo de aproximadamente 1,320 g/cm^3 a 1,400 g/cm^3 e incluso más típicamente una densidad de partícula experimental medida de aproximadamente 1,36 g/cm^3 , valores que se miden por picnometría. Como se reconoce en la técnica, los valores para tal densidad de partícula experimental medida es probable que tengan alguna variación del valor caracterizante exacto discutido anteriormente para la densidad basada en la estructura cristalina.

La presente invención proporciona aún más un proceso para preparar voriconazol sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento y por tanto se proporciona un proceso que comprende: (a) proporcionar voriconazol con forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido como se ha descrito en el presente documento anteriormente; y (b) someter el voriconazol de la etapa (a) a reducción mecánica del tamaño de partícula (es decir conminución mecánica) de modo que al menos se modifique el área de superficie específica, y también la D_{90} del mismo, proporcionando de esta manera voriconazol sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

En particular la presente invención proporciona aún más un proceso de preparar voriconazol sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento y por tanto se proporciona un proceso que comprende: (a) recrystalizar voriconazol de un sistema de solvente seleccionado del grupo que consiste en isopropanol, mezcla de metil etil cetona/ciclohexano, mezcla de etanol/ciclohexano y mezcla de carbonato de dimetilo/ciclohexano, especialmente isopropanol; (b) someter el voriconazol de la etapa (a) a reducción mecánica del tamaño de partícula (es decir conminución mecánica) de modo que al menos se modifique el área de superficie específica, y también la D_{90} del mismo, proporcionando de esta manera voriconazol sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

Típicamente, la reducción del tamaño de partícula/conminución mecánica como se denomina en la etapa (b) comprende cortar, astillar, pulverizar, aplastar, moler, micronizar o triturar el voriconazol de la etapa (a), preferiblemente comprende molido o micronización, y típicamente llevar a cabo el molido comprende molido por chorro de aire o molido con púas.

Además, los solicitantes han encontrado que, contrario a las enseñanzas de *Org. Process Res. Dev.* 2004, 8, 674, en el que se menciona que el voriconazol es muy plástico y difícil de moler y tal reducción de tamaño por debajo de 250 μm generalmente no se logra usando condiciones de molido estándar, el voriconazol con forma cristalina y/o hábito cristalino indefinido sustancialmente como se ha descrito en el presente documento anteriormente se puede moler adecuadamente usando condiciones de molido estándar (por ejemplo, molido con púas a 7.000 rpm) comparado con las condiciones de micronización descritas en el documento IPCOM000125373D, para obtener el voriconazol micronizado según la presente invención sustancialmente como se ha descrito en el presente

documento anteriormente. Preferiblemente, las condiciones de molido comprenden las siguientes etapas: (i) moler el voriconazol con forma y/o hábito cristalino indefinido sustancialmente como se ha descrito en el presente documento anteriormente; (ii) tamizar los cristales molido a través de una malla de 150 μm o menos; (iii) separar los cristales tamizados; (iv) si quedan cristales no tamizados, repetir los pasos (i) a (iii); y (v) combinar los cristales tamizados. El molido preferiblemente comprende molido con púas, y más preferiblemente se lleva a cabo en un molino de púas de acero inoxidable que funciona a 7.000 rpm. La malla es de 150 μm o menos preferiblemente es una malla de 100 μm o menos.

Es particularmente preferido que el voriconazol con forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido como se denomina en la etapa (a) se obtenga por cristalización de voriconazol de un sistema de solvente seleccionado del grupo que consiste en isopropanol, mezcla de metil etil cetona/ciclohexano, mezcla de etanol/ciclohexano y mezcla de carbonato de dimetilo/ciclohexano. Especialmente preferido es el uso de isopropanol.

El voriconazol adecuado para uso farmacéutico se puede obtener por un proceso sustancialmente como se ha descrito en el presente documento anteriormente. Aún más, se proporciona el uso de voriconazol con forma cristalina y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido para preparar voriconazol micronizado sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

La reducción mecánica del tamaño de partícula, mediante por ejemplo, micronización o molido, de cristales de voriconazol con forma cristalina sustancialmente indefinida ventajosamente proporciona voriconazol con un área de superficie específica (S_w) de entre 0,5 m^2/g a 2 m^2/g , preferiblemente de entre 0,9 m^2/g a 1,7 m^2/g , sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento que es sorprendentemente mucho menor que el área de superficie específica del voriconazol micronizado descrito en el documento IPCOM000125373D (es decir, de 3 m^2/g a 5 m^2/g , preferiblemente aproximadamente 4 m^2/g). Además, el factor de esfericidad del voriconazol micronizado puede estar en el intervalo desde aproximadamente 0,20 a 0,70, preferiblemente entre 0,22 a 0,60. Por tanto, el voriconazol micronizado de la invención tiene características de flujo deseables y por tanto es particularmente adecuado para formulación. Por último, el voriconazol micronizado según la presente invención no solo muestra propiedades de flujo deseables y mejoradas comparado con el voriconazol micronizado descrito en el documento IPCOM000125373D, sino que también esencialmente muestra el mismo perfil de solubilidad. Por tanto, aunque el área de superficie específica del voriconazol micronizado de la invención es menor que el área de superficie específica del voriconazol micronizado descrito en el documento IPCOM000125373D y por tanto se debe esperar que el voriconazol micronizado de la invención muestre peores propiedades de solubilidad, los inventores han encontrado que la velocidad de solubilidad del voriconazol micronizado según la presente invención es sorprendentemente similar a la velocidad de solubilidad del voriconazol micronizado descrito en el documento IPCOM000125373D. Esto se ilustra adicionalmente por el ejemplo 10 y la figura 4 posteriormente, de los cuales se puede entender que en términos de velocidad de solubilidad, el voriconazol micronizado de la invención y el voriconazol micronizado descrito en el documento IPCOM000125373D son sustancialmente equivalentes, a pesar de las diferencias discutidas anteriormente del área de superficie específica.

En términos de solubilidad y/o disolución deseables asociadas con voriconazol según la presente invención como se hace referencia anteriormente, se prefiere además que se proporcione voriconazol sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento; y el proceso de preparación de nuevo sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento, que se puede caracterizar además por un perfil de disolución en donde al menos el 50% del voriconazol se disuelve en 30 minutos de una muestra de prueba de aproximadamente 100 mg de voriconazol, suspendido o disuelto en 100 ml de agua, a 25°C, pH 7,0, con agitación a 300 rpm. Un perfil de disolución asociado con voriconazol según la presente invención se puede caracterizar aún adicionalmente mediante referencia al ejemplo 10 y/o la figura 4.

El voriconazol micronizado según la presente invención sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento (preferiblemente preparado por conminución mecánica de cristales grandes de voriconazol con forma cristalina y/o hábito cristalino indefinido, como se ha descrito anteriormente en el presente documento) muestra un número de propiedades mejoradas comparado con voriconazol micronizado del estado de la técnica como se describe en el documento IPCOM000125373D como sigue.

Específicamente, el voriconazol micronizado según la presente invención sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento muestra propiedades de flujo mejoradas. A este respecto, los inventores han preparado mezclas farmacéuticas de voriconazol micronizado de la presente invención y de voriconazol micronizado como se describe en el documento IPCOM000125373D, ambas con la misma fórmula cualitativa y cuantitativa (es decir, que contenía 50 mg de voriconazol micronizado y 50 mg de lactosa monohidrato) y han encontrado que la mezcla farmacéutica que contiene el voriconazol micronizado de la invención muestra un valor del índice de Carr de 33 y un valor del índice de Hausner de 1,50, mientras que la mezcla farmacéutica sólida que contiene voriconazol micronizado del estado de la técnica descrito en el documento IPCOM000125373D muestra un valor del índice de Carr de 48 y un valor del índice de Hausner de 1,92.

El índice de compresibilidad (o índice de Carr, de aquí en adelante denominado "IC") y el índice de Hausner muy relacionado (de aquí en adelante "IH") son métodos bien aceptados para medir el flujo del polvo de un polvo farmacéutico (véase la Farmacopea Europea 6.6, 2.9.36 Flujo de polvo). El IC es una medida de la propensión de un polvo a consolidarse, y por tanto es una medida de la importancia relativa de las interacciones interparticuladas, que es específicamente relevante en materiales de mal flujo. Aunque el método del IC no se puede usar como una única medida del flujo del polvo, tiene la ventaja de ser sencillo de calcular, y proporciona una comparación rápida entre API, excipientes y formulaciones (véase, Developing Solid Oral Dosage Forms Pharmaceutical Theory & Practice, Academic Press 2009. Y. Qiu, L. Liu, Y. Chen, G.G.Z. Zhang, W. Porter). El procedimiento básico para medir el IC y el IH es medir el volumen aparente no sedimentado (V_0), y el volumen asentado final (V_f) del polvo después de golpear el material hasta que no se producen más cambios de volumen. El IC y el IH se calculan como sigue:

$$\begin{aligned} \text{Índice de compresibilidad (o índice de Carr)} &= 100 \times [(V_0 - V_f) / V_0] \\ \text{Índice de Hausner} &= V_0 / V_f \end{aligned}$$

Alternativamente, el IC y el IH se pueden calcular usando valores medidos de densidad aparente ($\rho_{aparente}$) y densidad asentada ($\rho_{asentada}$), como sigue:

$$\begin{aligned} \text{Índice de compresibilidad (o índice de Carr)} &= 100 \times [(\rho_{asentada} - \rho_{aparente}) / \rho_{asentada}] \\ \text{Índice de Hausner} &= \rho_{asentada} / \rho_{aparente} \end{aligned}$$

Para el IC y el IH, la escala generalmente aceptada de flujo se da en la tabla 2.9.36.-2 de la Farmacopea Europea como sigue:

Índice de compresibilidad (por cien)	Carácter de flujo	Índice de Hausner
1-10	Excelente	1,00-1,11
11-15	Bueno	1,12-1,18
16-20	Mediano	1,19-1,25
21-25	Pasable	1,26-1,34
26-31	Malo	1,35-1,45
32-37	Muy malo	1,46-1,59
> 38	Muy, muy malo	> 1,60

Por tanto se puede entender de lo anterior que aunque el voriconazol micronizado por sí muestra una naturaleza de flujo bajo inherente, una mezcla farmacéutica que contiene voriconazol micronizado de la presente invención, y como tal también voriconazol micronizado por sí de la presente invención, muestra propiedades de flujo mejoradas, cuando se compra respectivamente con una mezcla farmacéutica que contiene voriconazol micronizado del estado de la técnica como se describe en el documento IPCOM000125373D, y con voriconazol micronizado por sí del estado de la técnica como se describe en el documento IPCOM000125373D.

Además, los valores del índice de Carr obtenidos para las mezcla anteriores indican además que el voriconazol micronizado según la presente invención sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento muestra características de compresibilidad mejoradas comparado con el voriconazol micronizado del estado de la técnica anteriormente descrito, lo que significa que muestra mejor propensión a consolidarse, y que por tanto es más adecuado para la formación de comprimidos.

Además, el voriconazol micronizado según la presente invención sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento muestra un diámetro de Sauter similar pero un área de superficie específica menor comprado con el voriconazol micronizado del estado de la técnica, y por tanto muestra algunas propiedades mejoradas, tal como menos cargabilidad. Los fármacos en forma sólida pueden padecer cargado electrostático por contacto o electrificación por fricción (tribocargado) producida por interacciones entre partículas o entre partículas y las superficies que las contienen. Estas interacciones pueden afectar a la formulación, fabricación, flujo del polvo, y comportamiento de empaquetamiento. Además, se ha descrito que las cargas electrostáticas también son responsables para problemas en la uniformidad de mezcla. La tendencia positiva o negativa neta de polvos secos de cargarse electrostáticamente se llama cargabilidad. No hay instrumento estándar para la medida de la cargabilidad de polvos secos (véase AAPS PharmSciTech 2006, 7, Artículo 103). La carga triboeléctrica comúnmente se describe en una base de carga a masa ya que la carga neta y la masa se pueden medir fácilmente. Sin embargo, la carga triboeléctrica y de inducción están más relacionadas al área de superficie de una partícula que al volumen o masa (véase S.L. Soo, *Instrumentation for fluid-particle flow*, Noyes Publications 1999, página 64). A este respecto, se sabe bien que el área de superficie de las partículas desempeña un papel clave en la cargabilidad de polvos secos, y que por tanto las partículas que tienen un área de superficie específica mayor pueden mantener una mayor carga. Por tanto, los cristales de voriconazol micronizado según la presente invención muestran un área de superficie específica más reducida y, consecuentemente, también una cargabilidad reducida, comparados con voriconazol micronizado del estado de la técnica descrito en el documento IPCOM000125373D.

También se proporciona por la presente invención una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de voriconazol sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento, junto con un soporte, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para la misma. El término "cantidad eficaz" como se usa en el presente documento significa una cantidad de voriconazol que es capaz de prevenir, mejorar o eliminar una infección fúngica, infección fúngica que puede ser candidemia en pacientes no neutropénicos, o aspergilosis invasiva, o infecciones por *Candida* invasivas resistentes a fluconazol, tal como *C. krusei*, o producida por *Scedosporium spp.* y *Fusarium spp.* En ciertos casos, tales infecciones fúngicas pueden ser infecciones progresivas. Mediante "soporte, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que el soporte, diluyente o excipiente debe ser farmacéuticamente inactivo y compatible con voriconazol y no ser perjudicial a un receptor del mismo. Las composiciones farmacéuticamente aceptables adecuadas según la presente invención son preferiblemente composiciones sólidas, tal como un polvo o producto liofilizado para la inclusión en una suspensión o dispersión para una composición inyectable, o polvo para una suspensión oral, comprimidos, comprimidos recubiertos tal como comprimidos recubiertos con película, comprimidos no recubiertos, comprimidos orodispersables, perlas, píldoras, gránulos, cápsulas, o minicomprimidos en cápsulas; o composiciones líquidas, tal como composiciones líquidas parenterales u orales en forma de una solución.

Las composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden una cantidad eficaz de voriconazol micronizado según la presente invención sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento (preferiblemente preparado por una conminución mecánica de cristales grandes de voriconazol con forma cristalina y/o hábito cristalino indefinido, como se ha descrito anteriormente en el presente documento) también muestran propiedades de flujo mejoradas comparadas con las composiciones farmacéuticas sólidas del estado de la técnica que comprenden una cantidad eficaz de voriconazol micronizado como se describe en el documento IPCOM000125373D como sigue.

A este respecto, los inventores han preparado, por medio de un proceso de compresión directa, composiciones farmacéuticas sólidas de voriconazol micronizado de la presente invención y del voriconazol micronizado del estado de la técnica como se describe en el documento IPCOM000125373D, ambas con la misma fórmula cualitativa y cuantitativa (es decir, que contienen 50 mg de voriconazol micronizado y 50 mg de lactosa monohidrato), han analizado un número de parámetros de la formulación farmacéutica sólida, y han encontrado que la composición farmacéutica sólida que contiene el voriconazol micronizado de la invención muestra una uniformidad de valor de masa de 62,9 mg, una desviación del valor de uniformidad de masa de 11,4 mg, y un porcentaje de no formación de los comprimidos del 9,52%, mientras que la composición farmacéutica sólida que contiene voriconazol micronizado del estado de la técnica descrito en el documento IPCOM000125373D muestra un valor de uniformidad de masa de 6,9 mg, una desviación del valor de uniformidad de masa de 18,7 mg y un porcentaje de no formación de una composición sólida del 90,00%. Estos resultados indican no solo que la uniformidad de masa de la composición farmacéutica sólida que contiene el voriconazol micronizado de la invención mejora comparada con el estado de la técnica, sino también que la desviación en su preparación es menor, lo que a su vez se puede unir a flujo mejorado asociado con voriconazol según la presente invención.

El voriconazol micronizado según la presente invención sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento (preferiblemente preparado por una conminución mecánica de cristales grandes de voriconazol con forma cristalina y/o hábito cristalino indefinido, como se ha descrito anteriormente en el presente documento) también muestra sorprendentemente una velocidad de solubilidad mejorada cuando se incluye en una composición líquida proporcionada por la presente invención, comprado con voriconazol micronizado como se describe en el documento IPCOM000125373D cuando se incluye en una composición líquida correspondiente.

A este respecto, los inventores han preparado, en las mismas condiciones, composiciones farmacéuticas líquidas de voriconazol micronizado de la presente invención y de voriconazol micronizado del estado de la técnica como se describe en el documento IPCOM000125373D, ambas con la misma fórmula cualitativa y cuantitativa [es decir, 100 ml de formulación que contiene una concentración de 10,0 mg/ml de voriconazol micronizado, 120,0 mg/ml de 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBCD), 20,8 mg/ml de glicina, y la cantidad suficiente (c.s.) de agua para inyección], y han medido las propiedades de solubilidad del voriconazol micronizado en dichas composiciones farmacéuticas líquidas. Sorprendentemente, el tiempo para la solución total del voriconazol micronizado en dichas soluciones farmacéuticas es mucho menor para la solución farmacéutica que contiene el voriconazol micronizado de la invención (es decir, 60 minutos) comparado con el tiempo correspondiente para la solución farmacéutica que contiene el voriconazol micronizado como se describe en el documento IPCOM000125373D (es decir, 109 minutos). Consecuentemente, la velocidad de solubilidad del voriconazol micronizado de la invención en dicha solución farmacéutica es mucho mayor que la velocidad de solubilidad del voriconazol micronizado descrito en el documento IPCOM000125373D (es decir, 16,67 mg/min comparado con 9,17 mg/min).

El voriconazol, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo sustancialmente como se describe anteriormente en el presente documento, se puede usar en el tratamiento de infecciones fúngicas como se ha descrito anteriormente o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones fúngicas como se ha descrito anteriormente.

Los parámetros de tamaño de partícula medidos en la presente invención se han obtenido por medio de técnica de difracción de luz láser, y específicamente por medio de un analizador de tamaño de partícula Malvern Mastersize S que tiene las características que se muestran posteriormente. Es decir, la fuente de láser usada era un láser de helio/neón de 2 milivatios (longitud de onda de 633 nm); el sistema de detección era un sistema de lente de transformada de Fourier; la muestra se corrió usando una lente de 2,40 mm; la unidad de muestra era una unidad de muestra para medida húmeda, y particularmente era una célula agitada de unidad de dispersión de muestra de volumen pequeño MS1. La dispersión húmeda se preparó usando agua desionizada como dispersante, y la dispersión se controló agitando la célula unidad. Respecto a las muestras analizadas, estas se prepararon humedeciendo una cantidad pesada de voriconazol (aproximadamente 250 mg) con una solución al 0,1% de Tween 20 (20 ml) en agua desionizada; sonicando la muestra durante 2 minutos, administrando la muestra gota a gota a la célula de medir previamente con fondo y corregida llena con dispersante (agua desionizada) hasta que el oscurecimiento alcanzó el nivel deseado. Los parámetros de caracterización (distribuciones de volumen) se midieron durante al menos seis veces para cada muestra, y el resultado es una media de dichos valores medidos para cada muestra.

Los valores de área de superficie específica divulgados en la presente invención se han obtenido por medio de una técnica de análisis del área de superficie específica basada en la teoría BET (Brunauer, Emmett y Teller), que es una teoría bien aceptada que se conoce en la técnica para el cálculo de áreas de superficie de sólidos midiendo su adsorción física de moléculas de gas (véase S. Brunauer, P. H. Emmett y E. Teller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1938, 60, 309). En particular, los valores del área de superficie específica medidos en la presente invención se han calculado del gráfico de área de superficie BET obtenido midiendo la cantidad de moléculas de gas nitrógeno adsorbidas por una cantidad pesada de sólido a diferentes presiones relativas (P/P_0) en el intervalo 0,05-0,3 a 77K. Precisamente, la medida de la adsorción de moléculas de gas se llevó a cabo por medio de un equipo Micromeritics™ Gemini V que tiene las características como se muestra posteriormente. Es decir, el gas usado para la medida de la adsorción era gas nitrógeno. La muestra analizada se preparó pesando voriconazol (aproximadamente 0,5 g). La muestra para análisis se desgasificó (a 30°C durante 10 minutos y a 80°C durante una hora). La determinación de la adsorción de nitrógeno se midió a 77K y para doce presiones relativas suficientemente dispersas en el intervalo de 0,05 a 0,3 (es decir, doce presiones absolutas en el intervalo de 38,425 mmHg a 230,000 mmHg relativo a una presión saturada de 764,480 mmHg).

Los valores experimentales de densidad de partícula se obtuvieron por medio de un picnómetro, específicamente un picnómetro de vidrio de 50 ml. Las medidas se llevaron a cabo con características técnicas como se muestra posteriormente. Es decir, las determinaciones se hicieron a 25°C; el líquido de referencia era n-heptano; las medidas se llevaron a cabo tres veces, y el resultado es la media de dichos valores medidos.

El término “aproximadamente” cuando se usa en la presente invención precediendo un número y refiriéndose a él, se pretende que designe cualquier valor que está en el intervalo definido por el número $\pm 10\%$ de su valor, preferiblemente un intervalo definido por el número $\pm 5\%$, más preferiblemente el intervalo definido por el número $\pm 2\%$, aún más preferiblemente un intervalo definido por el número $\pm 1\%$. Por ejemplo “aproximadamente 10” se debe interpretar como que significa en el intervalo de 9 a 11, preferiblemente en el intervalo de 9,5 a 10,5, más preferiblemente en el intervalo de 9,8 a 10,2, y aún más preferiblemente en el intervalo de 9,9 a 10,1.

La presente invención se ilustrará ahora además mediante referencia a los siguientes ejemplos, que no limitan el ámbito de la invención en modo alguno.

Ejemplos específicos

Condiciones experimentales generales

Método de distribución del tamaño de partícula:

La medida del tamaño de partícula para voriconazol se obtuvo usando un analizador de tamaño de partícula Malvern Mastersize S equipado con un láser de helio/neón de 2 milivatios y un sistema de lentes de transformada de Fourier. La muestra se corrió usando la lente de 2,40 mm. La unidad de muestra era una célula agitada de unidad de dispersión de muestra de pequeño volumen MS1. El dispersante era agua desionizada. Se asumió que la distribución del tamaño de partícula de la muestra sigue una distribución normal.

Modelo de análisis: polidisperso: Presentación del sistema: 3_WATERF. Partícula R.I. = (1,6800, 0,01). Dispersante R.I. = 1,33.

Las muestras para análisis se prepararon humedeciendo una cantidad pesada de voriconazol (aproximadamente 250 mg) con 20 ml de una solución al 0,1% de Tween 20 en agua desionizada. Esta muestra se sonicó durante 2 minutos y se administró gota a gota a la célula de medida previamente con fondo y corregida llena con dispersante (agua desionizada) hasta que el oscurecimiento alcanzó el nivel deseado. Las distribuciones de volumen se obtuvieron para al menos seis medidas. Para la caracterización, los valores de D_{10} , D_{50} y D_{90} (en volumen), $D[4,3]$ (diámetro medio por volumen) y $D[3,2]$ (diámetro medio por área de superficie respecto al volumen o diámetro de

Sauter) se enumeraron específicamente, siendo cada una la media de los valores medidos disponibles para cada parámetro de caracterización.

- 5 La notación D_x [también escrita como $D(v, 0, X)$] significa que el $X\%$ de las partículas tienen un diámetro menor que un diámetro especificado D . Por tanto un D_{90} [o $D(v, 0, 9)$] de $100 \mu\text{m}$ significa que el 90% de las partículas tienen un diámetro menor de $100 \mu\text{m}$.

Microscopía óptica:

- 10 Una muestra sólida (que contiene cristales de voriconazol) se montó en un portaobjetos y se analizó usando un microscopio Olympus BX41. Las microfotografías se tomaron a 40X aumentos.

Método del área de superficie específica:

- 15 El área de superficie específica BET (Brunauer, Emmett y Teller) para voriconazol se midió usando un equipo Micromeritics™ GEMINI V (GEMINI CONFIRM V2.00 Software™). La muestra para análisis se desgasificó a 30°C durante 10 minutos y a 80°C durante una hora. La determinación de la adsorción de N_2 a 77K se midió para presiones relativas en el intervalo de 0,02 a 0,2 para una cantidad pesada de voriconazol (es decir, aproximadamente 0,5 g).

- 20 Densidad (Picnometría):
- La densidad de las muestras de voriconazol se determinó a 25°C usando un picnómetro de vidrio de 50 ml. Una cantidad prepesada de aproximadamente 1 g de voriconazol se introdujo en el picnómetro, y el volumen se llenó con n-heptano, donde el voriconazol es prácticamente insoluble a la temperatura de trabajo. La densidad de la muestra de voriconazol (ρ_s) se puede determinar de la densidad conocida de n-heptano (ρ_H : $0,685 \text{ g/cm}^3$), el peso del picnómetro lleno solo con n-heptano (W_H^0), el peso del picnómetro lleno que contiene tanto voriconazol como n-heptano (W_{S+H}), y el peso del voriconazol (W_S):

$$\rho_s = \frac{W_S \cdot \rho_H}{W_H^0 + W_S - W_{S+H}}$$

- 30 La densidad de las muestras de voriconazol se determinó para tres tiempos, siendo el resultado enumerado la media de los tres valores disponibles para cada muestra.

35 Difracción de Rayos X de polvo (XRD):

El difractograma de rayos X se obtuvo usando un difractómetro RX SIEMENS D5000 con un goniómetro vertical y tubo anódico de cobre, radiación $\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$.

40 Método de HPLC:

La separación cromatográfica se llevó en una columna Symmetry C18, $3,5 \mu\text{m}$, $4,6 \text{ mm} \times 150 \text{ mm}$.

- 45 La fase móvil A era tampón formiato de amonio $0,010 \text{ M}$, $\text{pH } 4,0$, que se preparó de $0,63 \text{ g}$ de HCOONH_4 disuelto en 1000 ml de agua, ajustando el pH a $4,0$ con ácido fórmico. La fase móvil se mezcló y filtró a través de una membrana de nailon de $0,22 \mu\text{m}$ al vacío.

La fase móvil B era acetonitrilo.

- 50 El cromatógrafo se programó como sigue:

Inicial $0\text{-}13 \text{ min}$, fase móvil A al 75% , $13\text{-}25 \text{ min}$ gradiente lineal a fase móvil A al 40% , $25\text{-}35 \text{ min}$ fase móvil A al 40% isocrático, $35\text{-}40 \text{ min}$ gradiente lineal a fase móvil A al 25% , $40\text{-}55 \text{ min}$ fase móvil A al 25% isocrático, $55\text{-}60 \text{ min}$ gradiente lineal a fase móvil A al 75% y $60\text{-}65 \text{ min}$ equilibrado con fase móvil A al 75% .

- 55 El cromatógrafo estaba equipado con un detector a 254 nm y la velocidad de flujo fue $1,0 \text{ ml/min}$ a $20\text{-}25^\circ\text{C}$.

Método de velocidad de solubilidad:

- 60 Se suspendieron aproximadamente 100 mg de voriconazol en 100 ml de agua desionizada a 25°C , previamente ajustada a $\text{pH } 7,0$ con HCl diluido o NaOH . La suspensión se agitó a 300 rpm . Se tomaron alícuotas y se filtraron después de tiempos de agitación de 2 a 60 minutos. La cantidad de voriconazol disuelto en las alícuotas se

determinó por HPLC y se refirió al valor de solubilidad termodinámico (solubilidad al 100%), determinado después de agitar durante al menos 24 horas.

Ejemplo comparativo 1:

5 Este ejemplo comparativo es una reproducción del ejemplo 1.2 del documento IPCOM000125373D, y prepara voriconazol en forma de cristales en forma de placa.

10 Se añadieron 68 ml de etanol absoluto a 40 g de voriconazol. La suspensión se calentó a temperatura de reflujo (aproximadamente 80°C) y la solución final se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 20-25°C en aproximadamente 2 horas, se agitó durante 2 horas y la suspensión resultante se filtró, lavando la torta con dos porciones de 3 ml de etanol. Después de secar, se obtuvieron 34,02 g de un sólido blanco (rendimiento del 85%) correspondiente al producto del título. Microscopía óptica: cristales en forma de placa. XRD: forma I, véase la figura 5.

Ejemplo comparativo 2:

20 Se micronizó voriconazol en forma de cristales en forma de placa como se obtiene en el ejemplo 1 usando un micronizador Rinajet de acero inoxidable que funciona a 6 bares de presión Venturi y 5 bares de presión de molido. Densidad (picnometría): 1,40 g/cm³. Distribución del tamaño de partícula: D₅₀: 15,2 µm; D[4,3]: 28,7 µm; D[3,2]: 8,3 µm. XRD: forma I, véase la figura 6.

Ejemplo 1:

25 Se disolvieron 6,32 kg de voriconazol con 16,6 l de isopropanol a temperatura de reflujo. La solución se enfrió a 0-2°C y se agitó a esa temperatura durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró, lavando la torta con 2,5 l de isopropanol. Después de secar, se obtuvieron 4,90 kg de un sólido blanco (rendimiento del 75%) correspondientes a voriconazol. Microscopía óptica: cristales con forma cristalina indefinida. XRD: forma I, véase la figura 7.

Ejemplo 2:

35 Se micronizó voriconazol en forma de cristales con forma indefinida como se obtiene en el ejemplo 1 usando un micronizador TL de acero inoxidable que funciona a 5 bares de presión Venturi y 3 bares de presión de molido. Densidad (picnometría): 1,35 g/cm³. Distribución del tamaño de partícula: D₁₀: 7,4 µm, D₅₀: 29,7 µm, D₉₀: 102,8 µm; D[4,3]: 44,5 µm; D[3,2]: 15,4 µm. Área de superficie específica (BET): 0,9319 m²/g. Microscopía óptica: producto micronizado.

Ejemplos 3 a 6:

40 Se micronizó voriconazol en forma de cristales con forma cristalina indefinida como se obtiene en el ejemplo 1 usando un micronizador TL de acero inoxidable que funciona a 5 bares de presión Venturi y 3 bares de presión de molido.

Los resultados para 4 lotes diferentes se resumen en la tabla 2.

45

Ejemplo	Densidad medida (g/cm ³)	Distribución del tamaño de partícula (µm)					Área de superficie específica (m ² /g)
		D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	D[4,3]	D[3,2]	
3	1,33	6,0	21,7	56,2	27,3	12,2	1,0997
4	1,32	6,0	22,4	64,0	30,3	12,3	1,0992
5	1,37	7,6	32,3	92,7	42,8	15,8	1,1451
6	1,40	8,6	33,4	92,3	43,3	17,2	0,9769

Tabla 2

Ejemplo 7:

50 Se molió voriconazol en forma de cristales con forma cristalina indefinida como se obtiene en el ejemplo 1 y se tamizó a través de una malla de 100 µm. Los cristales tamizados se separaron y el resto de los cristales se molieron y tamizaron de nuevo a través de una malla de 100 µm. Este molido y tamizado se repitió con el resto de los cristales (es decir, cristales que no pasaban a través de la malla del tamiz de 100 µm) hasta que todos los cristales se tamizaron a través de la malla de 100 µm. Por último, los cristales tamizados se combinaron. El molido se llevó a cabo usando un molino de púas de acero inoxidable, que funciona a 7.000 rpm. Distribución del tamaño de partícula: D₁₀: 7,5 µm, D₅₀: 25,3 µm, D₉₀: 57,4 µm; D[4,3]: 24,9 µm; D[3,2]: 14,3 µm. Área de superficie específica (BET): 1,1032 m²/g.

55

Ejemplo 8:

5 Se micronizó voriconazol como se obtuvo en el ejemplo 7 dos veces usando un micronizador TL de acero inoxidable que funciona a 7 bares de presión Venturi y 5 bares de presión de molido. Distribución del tamaño de partícula: D_{10} : 2,5 μm , D_{50} : 7,3 μm , D_{90} : 29,9 μm ; $D[4,3]$: 14,2 μm ; $D[3,2]$: 5,2 μm . Área de superficie específica (BET): 1,5910 m^2/g .

Ejemplo 9:

10 Los factores de esfericidad para algunos lotes de voriconazol micronizado obtenidos de cristales con forma indefinida se calculan usando bien el valor de densidad de partícula medido o el valor de densidad del cristal descrito y se resumen en las tablas 3 y 4, respectivamente.

Ejemplo	ρ (g/cm^3)	D_{MVS} (μm)	S_w (m^2/g)	$^a\Psi_w$
2	1,35	15,4	0,9319	0,31
3	1,33	12,2	1,0997	0,34
4	1,32	12,3	1,0992	0,34
5	1,37	15,8	1,1451	0,24
6	1,40	17,2	0,9769	0,25

^a Valor calculado usando el valor de densidad de partícula medido
Tabla 3

15

Ejemplo	ρ (g/cm^3)	D_{MVS} (μm)	S_w (m^2/g)	$^b\Psi_w$
2	1,442	15,4	0,9319	0,29
3	1,442	12,2	1,0997	0,31
4	1,442	12,3	1,0992	0,31
5	1,442	15,8	1,1451	0,23
6	1,442	17,2	0,9769	0,23
7	1,442	14,3	1,1032	0,26
8	1,442	5,2	1,5910	0,50

^b Valor calculado usando el valor de densidad de cristal descrito
Tabla 4

20

Como se reconoce en la técnica y sustancialmente se discute en el presente documento anteriormente, los valores para la densidad de partícula medidos es probable que tengan alguna variación del valor caracterizante exacto discutido anteriormente para la densidad basada en la estructura del cristal, y el experto en la materia reconocería que la esfericidad se podría calcular basándose en cualquier valor. Los inventores prefieren, sin embargo, basar la esfericidad en el valor caracterizante exacto para densidad basada en la estructura cristalina.

25

Ejemplo 10:

Se ensayó la velocidad de solubilidad para voriconazol micronizado de cristales en forma de placa como se obtiene en el ejemplo comparativo 2 y voriconazol micronizado de cristales con forma indefinida como se obtiene en el ejemplo 3. Los resultados se muestran en la figura 4.

30

Ejemplo 11: Estudios comparativos de mezclas farmacéuticas que comprenden voriconazol micronizado

Se prepararon mezclas farmacéuticas de voriconazol micronizado y lactosa monohidrato 1:1 como se describe en el siguiente proceso:

35

- 1) pesar todos los componentes: lactosa monohidrato y voriconazol micronizado,
- 2) tamizar todos los componentes a través de un tamiz de 0,8 mm,
- 3) mezclar en un mezclador de laboratorio, 15 minutos.

40

Se obtuvieron valores de propiedades de flujo mediante el IH y el IC de los valores de volumen y densidad obtenidos según un método basado en la farmacopea Europea. Los resultados se muestran en la siguiente tabla 5.

	Mezcla farmacéutica que comprende voriconazol micronizado obtenido en el ejemplo 8 y lactosa monohidrato 1:1	Mezcla farmacéutica que comprende voriconazol micronizado obtenido en el ejemplo comparativo 2 y lactosa monohidrato 1:1
Índice de Hausner (IH)	1,5000	1,9231
Índice de Carr (IC)	33,33	48,00

Tabla 5

Ejemplo 12: Estudios comparativos de composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden voriconazol micronizado

Se prepararon composiciones farmacéuticas (es decir, comprimidos) de voriconazol y lactosa monohidrato 1:1 como se describe en el siguiente proceso:

- 1) pesar todos los componentes: lactosa monohidrato y voriconazol micronizado,
- 2) tamizar todos los componentes a través de un tamiz de 0,8 mm,
- 3) mezclar en un mezclador de laboratorio, 15 minutos,
- 4) comprimir mediante máquina de comprimidos, punzones de 6 mm, peso diana 100 mg +/- 7,5%
- 5) ajustar la altura de los punzones por volumen (cálculo mediante densidad de las muestras).

Los resultados se obtienen según un método basado en la Farmacopea Europea y se muestran en la siguiente tabla 6:

	Composición farmacéutica que comprende voriconazol micronizado obtenido en el ejemplo 8 y lactosa monohidrato 1:1	Composición farmacéutica que comprende voriconazol micronizado obtenido en el ejemplo comparativo 2 y lactosa monohidrato 1:1
uniformidad de masa	62,9 mg	6,9 mg
desviación	11,4 mg	18,7 mg
no formación de comprimido (%)	9,52%	90,00%

Tabla 6

Ejemplo 13: Estudios comparativos de la preparación de composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden voriconazol micronizado

Se prepararon soluciones farmacéuticas (100 ml) de voriconazol micronizado que tienen la siguiente fórmula mostrada en la siguiente tabla 7:

Componente	Concentración
Voriconazol micronizado	10,0 mg/ml
Hidroxipropil-β-ciclodextrina	120,0 mg/ml
Glicina	20,8 mg/ml
Agua para inyección	c.s.

Tabla 7

La preparación anterior se llevó a cabo mezclando los componentes en agua con agitación magnética y calentando a 30 ± 4°C hasta la disolución total. Determinación del criterio de valoración de disolución total: visualmente (solución clara), y ensayo por HPLC (95-105%). Los resultados de solubilidad se muestran en la siguiente tabla 8:

	Solución farmacéutica que comprende voriconazol micronizado como se obtiene en el ejemplo 8	Solución farmacéutica que comprende voriconazol micronizado como se obtiene en el ejemplo comparativo 2
Tiempo para la disolución total del voriconazol micronizado	60 minutos	109 minutos
Velocidad de solubilidad	16,67 mg/min	9,17 mg/min

Tabla 8

REIVINDICACIONES

- 5 1. Voriconazol adecuado para uso farmacéutico, caracterizado por un área de superficie específica en el intervalo de 0,5 m²/g a 2 m²/g y un D₉₀ de menos de 150 µm.
2. Voriconazol según la reivindicación 1, en donde el voriconazol tiene un área de superficie específica en el intervalo de 0,9 m²/g a 1,7 m²/g.
- 10 3. Voriconazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el voriconazol tiene un D₉₀ de menos de 100 µm.
4. Voriconazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se ha sometido a reducción mecánica de tamaño.
- 15 5. Voriconazol según la reivindicación 4, en donde dicha reducción mecánica de tamaño se selecciona del grupo que consiste en cortar, astillar, pulverizar, aplastar, moler, micronizar y triturar.
- 20 6. Voriconazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se obtiene por reducción mecánica de tamaño de voriconazol de forma y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido.
7. Voriconazol según la reivindicación 6, que se obtiene por micronización o molido de voriconazol de forma y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido.
- 25 8. Un proceso de preparar voriconazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo dicho proceso: (a) proporcionar voriconazol con forma y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido; y (b) someter dicho voriconazol de la etapa (a) a reducción mecánica del tamaño de partícula para al menos modificar el área de superficie específica, y el D₉₀ del mismo, proporcionando de esta manera voriconazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 30 9. Un proceso según la reivindicación 8, en donde dicha reducción mecánica de tamaño se selecciona del grupo que consiste en cortar, astillar, pulverizar, aplastar, moler, micronizar y triturar.
- 35 10. Un proceso según la reivindicación 9, en donde dicha reducción mecánica de tamaño es moler y comprende las siguientes etapas: (i) moler voriconazol con forma y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido; (ii) tamizar los cristales molidos a través de una malla de 150 µm o menos; (iii) separar los cristales tamizados; (iv) si quedan cristales no tamizados, repetir los pasos (i) a (iii); y (v) combinar los cristales tamizados.
- 40 11. Un proceso según la reivindicación 10, en donde dicho molido comprende molido con chorro de aire o molido con pásas.
- 45 12. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, que comprende cristalizar voriconazol de la etapa (a) de un sistema de solvente seleccionado del grupo que consiste en isopropanol, mezcla de metil etil cetona/ciclohexano, mezcla de etanol/ciclohexano y mezcla de carbonato de dimetilo/ciclohexano.
- 50 13. Uso de cristales de voriconazol con forma y/o hábito cristalino sustancialmente indefinido para preparar voriconazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
14. Una composición farmacéutica que comprende voriconazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 55 15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14, que un polvo o producto liofilizado para la inclusión en una suspensión o dispersión para una composición inyectable.
16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14, que se selecciona del grupo que consiste en polvo para suspensión oral, comprimidos recubiertos, comprimidos no recubiertos, comprimidos orodispersables, perlas, píldoras, gránulos, cápsulas y minicomprimidos en cápsulas.
- 60 17. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14, en donde la composición comprende una composición líquida.

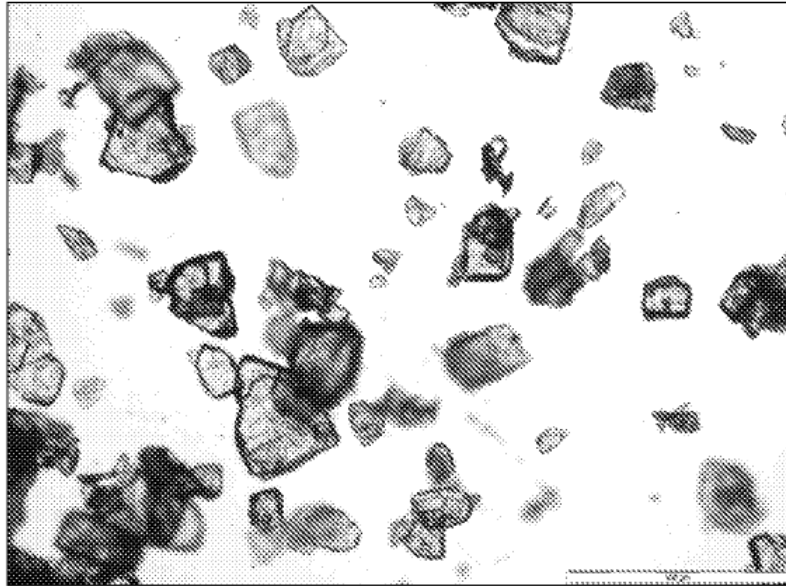


Figura 1

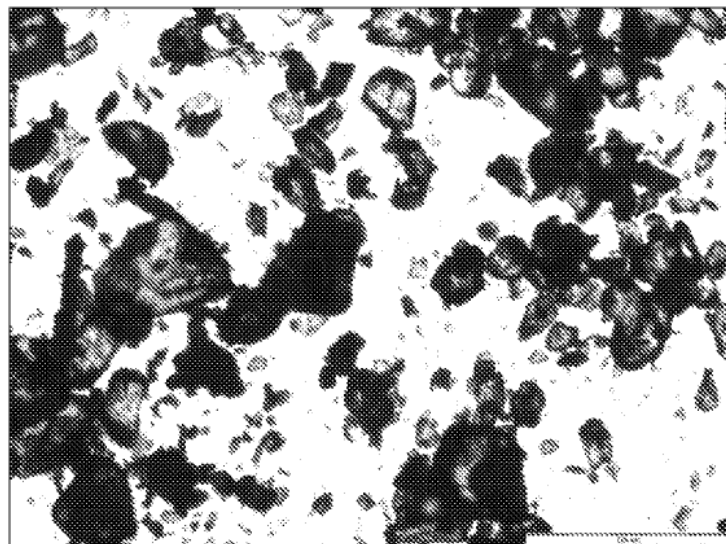


Figura 2

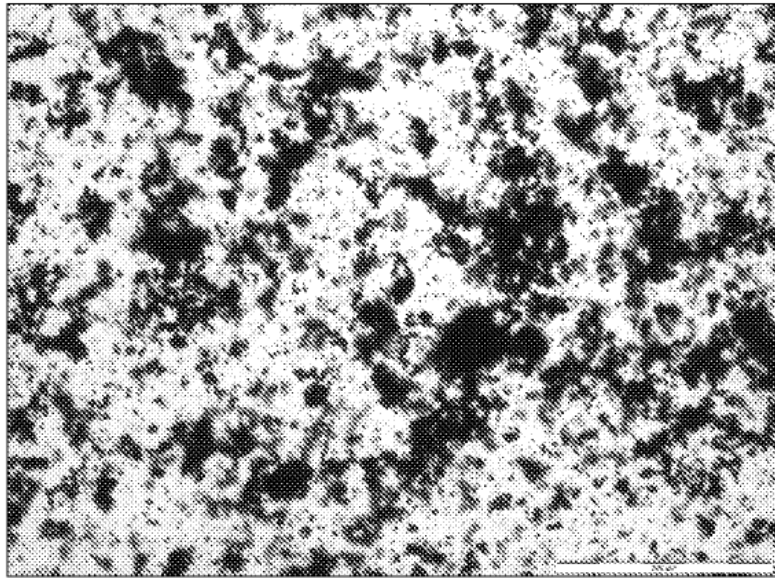


Figura 3

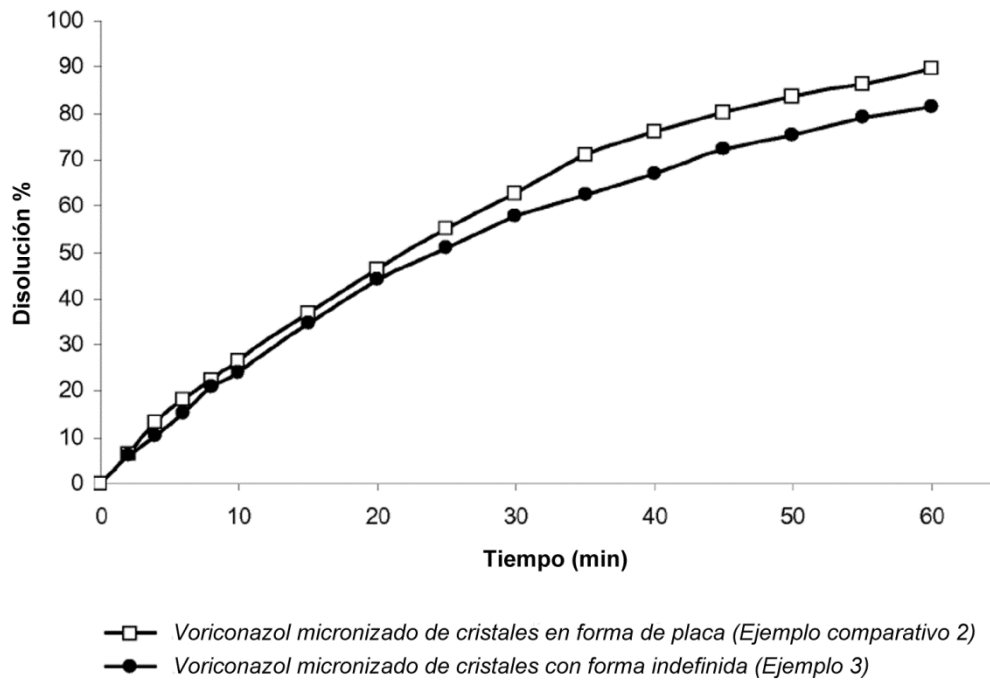


Figura 4

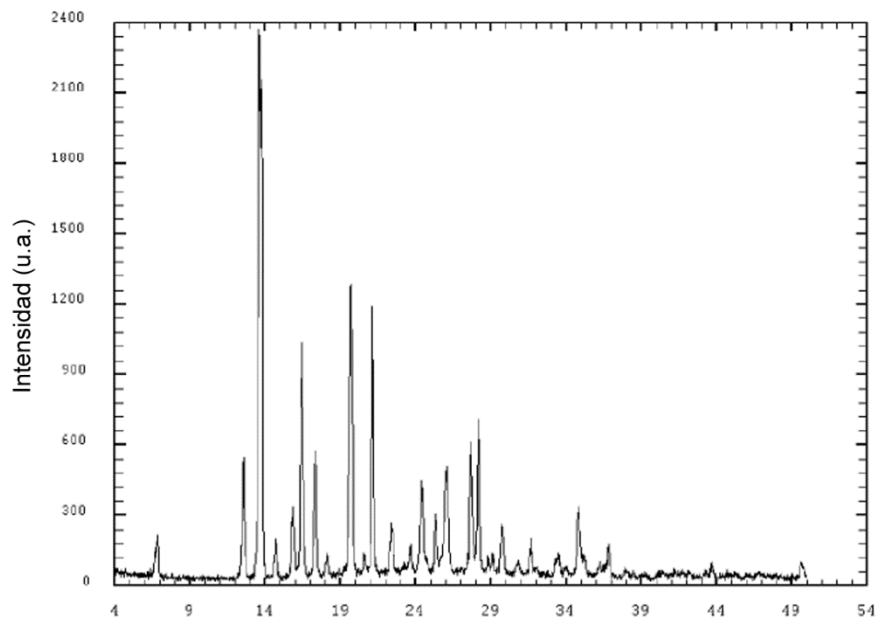


Figura 5

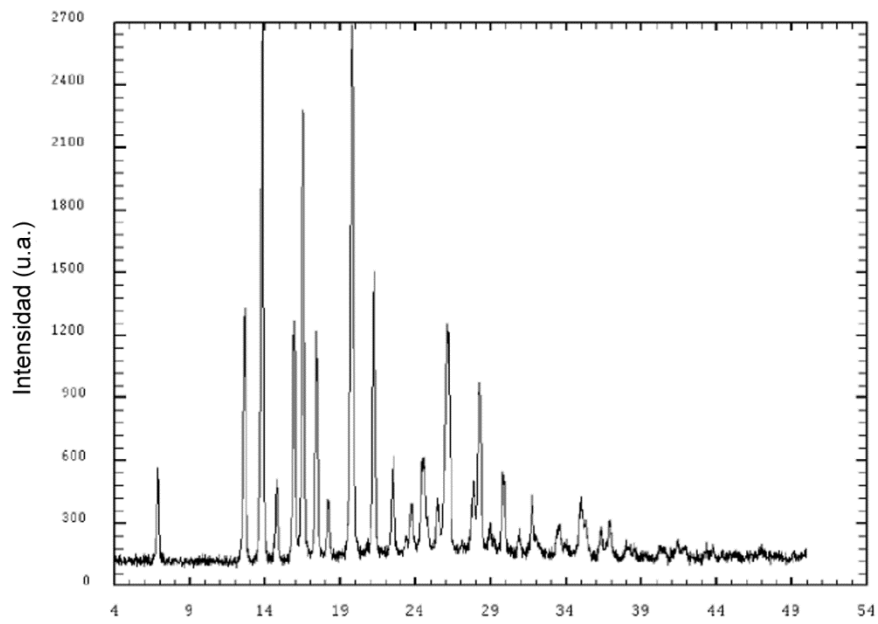


Figura 6

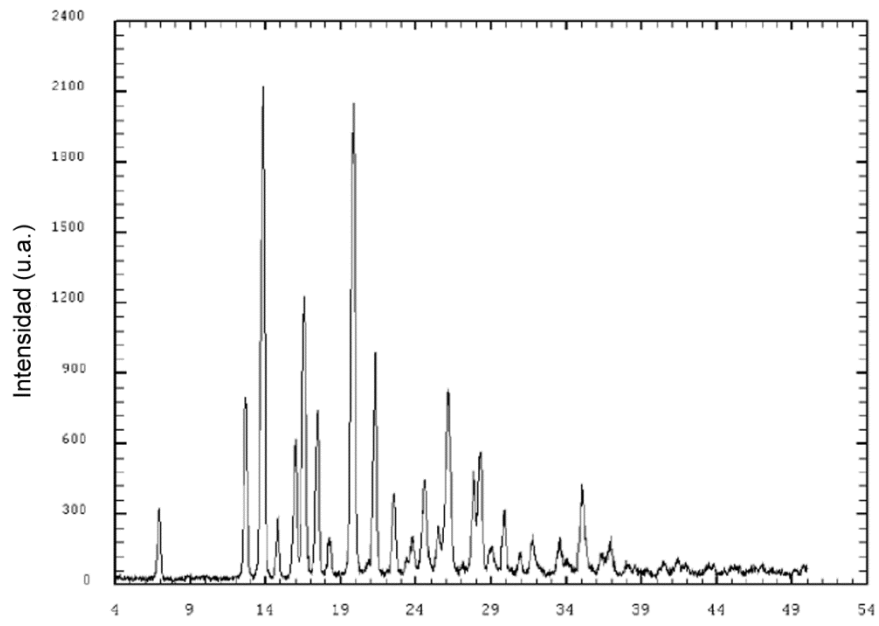


Figura 7

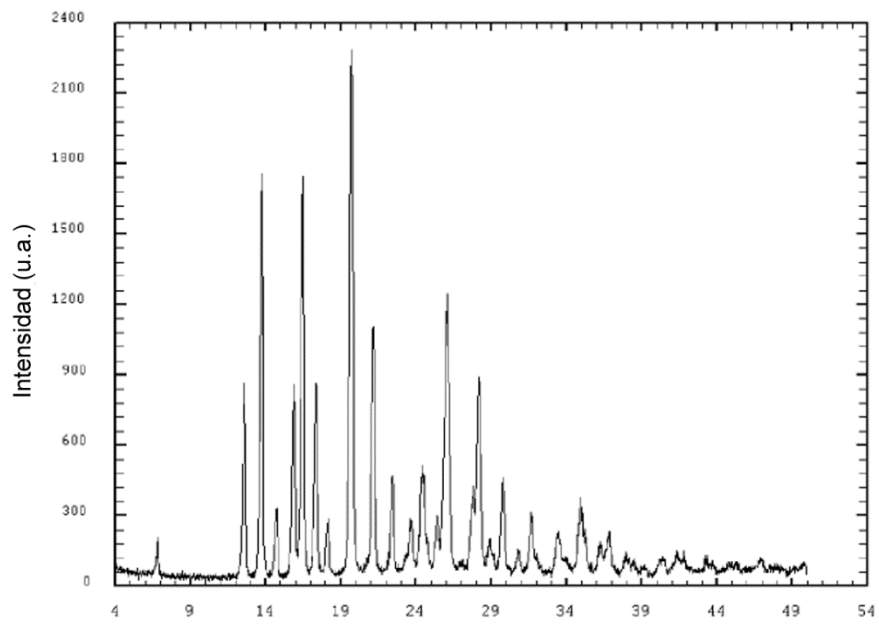


Figura 8