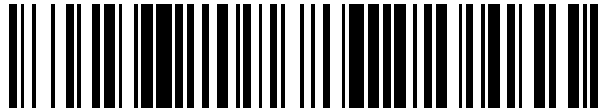


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 035**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/616** (2006.01)

**C07C 69/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2008 E 08840270 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2212274**

54 Título: **Aspirina no cristalina estable a temperatura ambiente**

30 Prioridad:

**17.10.2007 US 999445 P**

**17.10.2007 US 999462 P**

**17.10.2007 US 999483 P**

**16.10.2008 US 252447**

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

**23.05.2016**

73 Titular/es:

**OVOKAITYS, TODD F. (100.0%)**

**2260 Rutherford Road Suite 101**

**Carlsbad, CA 92009, US**

72 Inventor/es:

**STRACHAN, JOHN SCOTT y**

**OVOKAITYS, TODD F.**

74 Agente/Representante:

**ZUAZO ARALUZE, Alexander**

**ES 2 571 035 T3**

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

**ASPIRINA NO CRISTALINA ESTABLE A TEMPERATURA AMBIENTE****DESCRIPCIÓN****5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a aspirina vítrea no cristalina que es estable a temperatura ambiente y a procedimientos para su preparación.

**10 Antecedentes**

El ácido acetilsalicílico (ASA) se sintetizó por primera vez por Charles Gerhardt en 1853. Sin embargo, Gerhardt no continuó con su invención. Bayer comercializó ácido acetilsalicílico cristalino en 1899 con el nombre comercial ASPIRINA. La patente estadounidense n.º 644.077 para el ácido acetilsalicílico cristalino se concedió en 1900 a nombre de Felix Hoffmann, un químico de Bayer. Hasta hace poco, la forma cristalina original, conocida como forma 1, era la única forma cristalina conocida de la aspirina y la única forma de la aspirina que era estable a temperatura ambiente. Tal como se notifica en Chemical & Engineering News, 21 de noviembre de 2005, Zaworotko *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 16802, notificaron la síntesis de una segunda forma polimórfica de la aspirina. La forma II de la aspirina es cinéticamente estable a 100K (-173°C), pero se convierte de nuevo en la forma 1 a condiciones ambientales.

También se ha formado aspirina vítrea amorfa. Sin embargo, excepto posiblemente por algunos residuos microscópicos, la aspirina amorfa sólo se ha producido a temperaturas muy bajas. Por encima de la temperatura de transición vítrea de aproximadamente 243 Kelvin (-30°C), la aspirina amorfa se convierte rápidamente en la forma I cristalina. Por tanto, todas las formas de la técnica anterior de la aspirina se convierten en la forma I a temperatura ambiente. Como resultado de la baja temperatura requerida para crear y mantener la forma amorfa, no ha habido esencialmente ninguna aplicación práctica de la forma amorfa en estado sólido.

Johari *et al.*, Physical Chemistry Chemical Physics, 2000, 2, 5479-5484, notifican la vitrificación de la aspirina mediante fusión y enfriamiento y mediante molienda con bolas a temperatura ambiental para formar una aspirina líquida viscosa superenfriada o vítrea que es estable frente a la cristalización durante varios días a 298K. Se encontró que el líquido viscoso fluía lentamente cuando se inclinaba en un recipiente, pero no se cristalizaba durante de cuatro a cinco días a 298K. Las muestras de aspirina vítrea experimentaron finalmente cristalización completa, que se aceleró cuando se mantuvieron las muestras a aproximadamente 340K.

Johari *et al.* notifican que el estado vítreo tiene un mayor estado de energía que el estado de cristal con una menor frecuencia de sus modos fonónicos y una mayor anarmonicidad que hacen que la absorción y la asimilación directamente a partir del estado sólido sea más eficaz y eficiente. En su forma a granel, se notifica que la aspirina vítrea se disuelve más lentamente que la misma masa de cristales en polvo fino de aspirina. Tal como se conoce bien en la técnica, una muestra a granel de una sustancia tiene un área superficial significativamente menor que cristales en polvo fino. Esto hace que la disolución de la forma a granel sea mucho más difícil, explicando la velocidad de disolución más lenta de la aspirina vítrea a granel notificada por Johari *et al.*

**Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a aspirina no cristalina. La aspirina no cristalina según la invención no se cristaliza durante el almacenamiento durante al menos aproximadamente 30 días, preferiblemente durante al menos seis meses, y más preferiblemente durante al menos aproximadamente un año a una temperatura de desde aproximadamente 20° hasta aproximadamente 30°C. La aspirina no cristalina de la invención puede estar microencapsulada.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de aspirina no cristalina. El procedimiento comprende aplicar radiación de láser procedente de al menos dos láseres diferentes a una disolución de aspirina en un disolvente, y evaporar el disolvente. Preferiblemente, la radiación de láser tiene impulsos con una longitud de impulso promedio eficaz de no más de aproximadamente  $10^{-9}$  segundos, y la radiación de láser procedente de cada láser tiene una longitud de onda diferente. Preferiblemente, al menos uno de los láseres emite luz visible. Más preferiblemente, un láser emite radiación en el intervalo del UV cercano al azul, y un láser emite radiación en el intervalo del rojo al IR cercano. Se han obtenido buenos resultados con radiación de láser procedente de un láser que emite radiación que tiene una longitud de onda en el intervalo de desde aproximadamente 400 hasta aproximadamente 470 nm, y un láser que emite radiación que tiene una longitud de onda en el intervalo de desde aproximadamente 620 hasta aproximadamente 680 nm.

Preferiblemente, la radiación de láser se modifica con un dispositivo de Strachan, es decir, un dispositivo del tipo dado a conocer por Strachan en las patentes estadounidenses n.ºs 6.064.500 y 6.811.564. Más preferiblemente, las emisiones de láser modificadas son las emisiones de láseres modificadas con el dispositivo de Strachan. Preferiblemente, un dispositivo de Strachan permite la producción de impulsos de láser que tienen una longitud de

impulso promedio eficaz de menos de aproximadamente  $10^{-12}$  segundos, y, preferiblemente, no más de aproximadamente  $10^{-15}$  segundos. Sin embargo, el espectro de interferencia del dispositivo de Strachan reduce la necesidad de impulsos cortos. Los impulsos de radiación de láser procedente de dos láseres pueden aplicarse simultáneamente o en secuencias alternantes.

5 Preferiblemente, el disolvente usado en la disolución de aspirina es un alcohol y, más preferiblemente, es un alcohol absoluto, tal como etanol absoluto.

10 Preferiblemente, en el procedimiento de la invención se coloca una disolución de aspirina en un disolvente en un recipiente cubierto, se aplican impulsos de radiación de láser a la disolución de aspirina, y se evapora al menos una parte del disolvente mientras se aplican los impulsos de láser, formando así aspirina no cristalina. Preferiblemente, la disolución de aspirina se calienta durante la aplicación de los impulsos de láser. La radiación de láser se aplica preferiblemente a la disolución de aspirina hasta que se completa la evaporación del disolvente. La aspirina puede enfriarse hasta temperatura ambiente a medida que se evapora el disolvente.

15 Preferiblemente, se impide la evaporación de disolvente durante un periodo de tiempo tras iniciarse la aplicación de impulsos de láser. Después se evapora el disolvente mientras se continúa la aplicación de impulsos de láser.

20 Preferiblemente, la aspirina no cristalina de la invención se prepara en un procedimiento que comprende: hacer pasar radiación de láser a través de un dispositivo de Strachan, en el que el dispositivo de Strachan comprende una primera rejilla de difracción y una segunda rejilla de difracción y un elemento de refracción colocado entre las rejillas de difracción primera y segunda. Esto cancela una parte de la radiación de láser mediante interferencia destructiva, y produce impulsos de radiación de láser mediante interferencia constructiva. Después se aplica la radiación de láser que se hace pasar a través del dispositivo de Strachan a una disolución de aspirina en un disolvente, y se evapora el disolvente, produciendo la aspirina no cristalina de la invención. Preferiblemente, tras pasar a través del dispositivo de Strachan, los impulsos de radiación de láser tienen una longitud de impulso promedio eficaz de no más de aproximadamente  $10^{-9}$  segundos.

### 30 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra el espectro de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de una muestra de aspirina cristalina de control;

35 la figura 2 ilustra el espectro de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de aspirina no cristalina de la invención;

la figura 3 ilustra un espectro de espectroscopía de infrarrojos de la muestra de aspirina cristalina de control;

40 la figura 4 ilustra el espectro de espectroscopía de infrarrojos de aspirina no cristalina de la invención, que muestra bandas de absorción ensanchadas con respecto a la muestra de aspirina cristalina de referencia;

45 la figura 5 ilustra el espectro de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de aspirina cristalina formada en el procedimiento similar al de la invención, pero sin la aplicación de radiación de láser; y

la figura 6 ilustra un espectro de espectroscopía de infrarrojos de la muestra de aspirina cristalina de la figura 5.

### Descripción detallada de la invención

50 Tal como se usa en el presente documento, el término "aspirina no cristalina" se refiere a cualquier forma de aspirina que, tras un análisis mediante difracción de rayos X de polvo (PXRD), proporciona un espectro de PXRD que está sustancialmente libre de cualquier pico de PXRD que son típicos de un espectro de PXRD para aspirina cristalina.

55 La presente invención se refiere a una forma no cristalina de ácido acetilsalicílico o aspirina que es estable a temperatura ambiente y a procedimientos para producir la forma no cristalina estable de aspirina. La aspirina no cristalina de la invención es estable a una temperatura de aproximadamente 20° a 30°C durante al menos aproximadamente 24 horas, preferiblemente, durante al menos aproximadamente 30 días, más preferiblemente, durante al menos tres meses, y, lo más preferiblemente, durante al menos aproximadamente seis meses. Muestras de la aspirina no cristalina de la invención han permanecido estables a una temperatura de aproximadamente 20° a 30°C durante al menos aproximadamente un año.

60 Sin limitarse a la teoría, se cree que la forma no cristalina de un compuesto tiene una energía libre mayor en la red intermolecular que cualquiera de las formas cristalizadas del compuesto. Esto confiere una mayor solubilidad en agua a la forma no cristalina que puede ser aproximadamente de 2 a 8 veces superior a la de la forma de cristal, cuando las formas no cristalina y de cristal tienen tamaños de partícula similares. Un aumento de este tipo en la solubilidad puede traducirse por una disolución, absorción y acción clínica más rápidas, así como una biodisponibilidad significativamente superior. Por tanto, la aspirina no cristalina de la invención proporciona una velocidad de disolución más rápida que la aspirina cristalina en las condiciones de ingestión oral o administración

transmucosa, tal como sublingual, y proporciona una mayor solubilidad y biodisponibilidad. Por consiguiente, la aspirina no cristalina de la invención, que es estable a una temperatura de desde aproximadamente 20° hasta aproximadamente 30°C, debe tener ventajas clínicas y otro tipo de ventajas con respecto a la forma cristalina.

5 Un análisis mediante difracción de rayos X de polvo (PXRD) de aspirina cristalina y de la aspirina no cristalina de la invención demuestra la diferencia en la disposición de moléculas en las dos formas. Una forma cristalina de un compuesto tiene un espectro de PXRD con picos característicos a ángulos de reflexión particulares del haz de rayos X, medidos en grados  $2\theta$ . Normalmente, la resolución de una medición es del orden de  $\pm 0,2^\circ 2\theta$ . Las reflexiones son el resultado de la disposición regular de las moléculas en el cristal. En cambio, una muestra parcialmente no cristalina de un compuesto tiene un espectro de PXRD con picos sustancialmente mitigados o reducidos, y una muestra de un compuesto puramente no cristalino tiene un espectro de PXRD que está normalmente libre de cualquier pico característico. Las moléculas se disponen de manera aleatoria en un compuesto no cristalino y, por tanto, no se observan los picos de reflexión en el espectro de PXRD. Pueden observarse cambios en la intensidad que se producen a lo largo de intervalos amplios en algunos compuestos no cristalinos junto con ruido de línea base.

15 En la figura 1 se ilustra un espectro de PXRD típico para aspirina cristalina. El espectro de PXRD de la figura 1 tiene un número de picos, característico de la aspirina cristalina.

20 En cambio, la figura 2 proporciona el espectro de PXRD de la aspirina no cristalina de la invención. El espectro de PXRD de la aspirina no cristalina contrasta notablemente con el espectro altamente cristalino mostrado en la figura 1 para la aspirina cristalina. Los picos de PXRD de alta intensidad de la aspirina cristalina están sustancialmente ausentes, lo que indica que, como mucho, sólo está presente un orden a muy corto alcance en la aspirina no cristalina de la invención. Es importante observar que la resolución del espectro de PXRD de la figura 1 es más de siete veces mayor que la resolución del espectro ilustrado en la figura 2. Por tanto, cualquiera de los picos observados en el espectro de PXRD de la aspirina cristalina en la figura 1 que pueden estar presentes en el espectro de PXRD de la aspirina no cristalina en la figura 2 tiene en efecto intensidades no mayores que el ruido de línea base en la figura 1. Esto es una clara evidencia de que la aspirina analizada mediante PXRD, tal como se ilustra en la figura 2, es aspirina no cristalina sustancialmente pura. El orden de las moléculas de aspirina en la muestra que daría como resultado picos de PXRD está sustancialmente ausente.

30 Dada la fuerte tendencia termodinámica de la aspirina a cristalizar a temperatura ambiente, pueden estar presentes formaciones microcristalinas de muy corto alcance en la muestra ilustrada en la figura 2. Sin embargo, el espectro de PXRD para la aspirina no cristalina a temperatura ambiente sugiere que, como mucho, estructuras microcristalinas, que tienen un orden de muy corto alcance de no más de algunas moléculas de aspirina, pueden estar dispersas aleatoriamente por toda la muestra. Sustancialmente, toda la muestra está constituida por una fase continua de aleatorización completa típica de un vidrio auténtico que puede contener unas pocas estructuras microcristalinas aleatorias, que tienen un orden de muy corto alcance. Se cree que las propiedades físicas y químicas de la aspirina no cristalina de la invención son sustancialmente las mismas que las que se esperarían en un vidrio auténtico. La disposición de moléculas es sustancialmente aleatoria, haciendo probablemente que la aspirina no cristalina sea más soluble que la forma cristalina.

40 Como con la desaparición de los picos de reflexión característicos de un espectro de PXRD, a medida que la cantidad de la forma no cristalina de un compuesto aumenta en una muestra, las bandas de absorción por espectroscopía de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR) se ensanchan. Esto proporciona una evidencia adicional de la presencia de la forma no cristalina. Los espectros de infrarrojos de materiales cristalinos muestran normalmente bandas de absorción más agudas o mejor resueltas que la forma no cristalina. Algunas bandas en un espectro de infrarrojos también pueden desplazarse en cierta medida debido a cambios en la forma entre materiales cristalinos y la forma no cristalina del mismo compuesto.

50 Los resultados de análisis mediante FTIR de aspirina cristalina y no cristalina se ilustran en las figuras 3 y 4, respectivamente. Las muestras de aspirina son las analizadas mediante PXRD en las figuras 1 y 2. Los picos de absorción del espectro de FTIR de la aspirina cristalina, ilustrado en la figura 3, están relativamente bien definidos. En cambio, el espectro de FTIR de la aspirina no cristalina ilustrado en la figura 4 proporciona bandas de absorción relativamente anchas. Una comparación de los espectros de FTIR de la aspirina cristalina y la aspirina no cristalina de la invención demuestra que las dos muestras son la misma entidad química. Sin embargo, el ensanchamiento de los picos de FTIR de la muestra analizada en la figura 4 concuerda con la forma no cristalina del compuesto.

60 La diferencia en la estructura de cristal de la aspirina cristalina de la técnica anterior y la aspirina no cristalina de la invención también se observa en fotomicrográficas con microscopio de luz polarizada (PLM) de las formas cristalina y no cristalina. En microscopía de luz polarizada, la aspirina cristalina produce birrefringencia. La birrefringencia aparece en materiales anisotrópicos en los que las moléculas en la forma cristalina están dispuestas en un patrón altamente ordenado que está ausente en la forma no cristalina. Como resultado, las fotomicrográficas con microscopio de luz polarizada de aspirina cristalina muestran un alto grado de birrefringencia que no se observa en aspirina puramente no cristalina, que carece de la disposición ordenada de moléculas encontrada en la forma cristalina. La birrefringencia puede verse claramente por la totalidad de una muestra altamente cristalina en una fotomicrografía con microscopio de luz polarizada de la aspirina cristalina, mostrando colores de interferencia de

blanco de alto orden.

En cambio, no se observa birrefringencia en fotomicrografías con microscopio de luz polarizada de partículas de aspirina no cristalina isotrópica pura de la invención. La ausencia de birrefringencia es una evidencia de la aspirina no cristalina de la invención. Tal como se indicó anteriormente, la birrefringencia requiere la disposición ordenada de moléculas que se encuentra en la forma cristalina, pero que no está presente en la forma no cristalina.

La aspirina no cristalina de la invención se produce exponiendo una disolución de aspirina a impulsos ultracortos de luz de láser de longitudes de onda diferentes procedentes de al menos dos fuentes a una velocidad de repetición de impulsos relativamente alta, y evaporando el disolvente. Los impulsos de luz de láser pueden aplicarse simultáneamente o en secuencias alternantes.

Preferiblemente, la longitud eficaz de los impulsos de láser no es mayor que el rango de picosegundos (de  $10^{-12}$  a  $10^{-9}$  segundos), y puede estar en el rango de femtosegundos (de  $10^{-15}$  a  $10^{-12}$  segundos) o el rango de inferior a femtosegundos ( $<10^{-15}$  segundos). Uno de los láseres tiene preferiblemente una emisión centrada en la mitad inferior del espectro visible, es decir, entre aproximadamente 400 y aproximadamente 550 nm, preferiblemente, en el intervalo del ultravioleta cercano (UV) al azul, más preferiblemente, a una longitud de onda de desde aproximadamente 400 hasta aproximadamente 470 nm. El otro láser tiene preferiblemente una emisión centrada en la mitad superior del espectro visible, es decir, entre aproximadamente 550 y aproximadamente 700 nm, preferiblemente, del rojo al infrarrojo cercano (IR), más preferiblemente a una longitud de onda de desde aproximadamente 620 hasta aproximadamente 680 nm. Usar dos láseres que tienen emisiones centradas a longitudes de onda similares, es decir, dos láseres de longitud de onda corta, dos láseres de longitud de onda larga, o dos láseres con emisiones centradas cerca de 550 nm, puede ser útil en algunas aplicaciones. Sin embargo, se han obtenido buenos resultados con un láser que tiene una longitud de onda central de desde aproximadamente 400 hasta aproximadamente 470 nm y un segundo láser que tiene una longitud de onda central de desde aproximadamente 400 hasta aproximadamente 470 nm.

Sin limitarse a la teoría, se cree que el ancho de banda de salida de los láseres se ensancha mediante la longitud de impulso corta eficaz. Esto se desprende del principio de incertidumbre. Como resultado, se cree que los impulsos cortos de láser proporcionan fotones que interactúan con múltiples estados vibracionales y/o electrónicos de la aspirina para proporcionar la forma no cristalina. Como resultado, no se requieren láseres que tengan una emisión que corresponde a una banda de absorción específica de la aspirina.

Preferiblemente, los impulsos de láser ultracortos se producen modificando la salida de los láseres para generar los nodos dispersos de interferencia constructiva de ondas electromagnéticas (EM), tal como se da a conocer por las patentes estadounidenses n.ºs 6.064.500 y 6.811.564 de Strachan. Tal como se usa en el presente documento, el término "dispositivo de Strachan" se refiere a un dispositivo del tipo dado a conocer por Strachan en esas patentes. Un dispositivo de Strachan, tal como se define en las patentes '500 y '564, y tal como se usa en el presente documento, comprende una primera rejilla de difracción y una segunda rejilla de difracción y un elemento de refracción colocado entre las rejillas de difracción primera y segunda. Cuando se hace pasar un haz de láser, ya sea continuo o pulsado, a través de la primera rejilla de difracción, el elemento de refracción y la segunda rejilla de difracción, al menos una parte del haz se cancela sustancialmente mediante interferencia destructiva. La interacción de haces de luz que pasan a través del dispositivo de Strachan da como resultado interferencia destructiva que cancela sustancialmente los haces a medida que salen del dispositivo de Strachan. El elemento de refracción permite que la cancelación se produzca a lo largo de un pequeño porcentaje de la fuente de láser en lugar de a una única longitud de onda crítica.

Se producen zonas relativamente dispersas de interferencia constructiva entre los pases a alta y baja frecuencia del elemento de cancelación en direcciones seleccionadas desde la abertura. Los nodos dispersos de interferencia constructiva sólo se producen cuando la salida del dispositivo de Strachan da como resultado interferencia constructiva a una distancia del dispositivo. La interferencia constructiva sólo se produce a lo largo de periodos de tiempo ultracortos y, por tanto, da como resultado impulsos de luz ultracortos. Se cree que los impulsos tienen una longitud de impulsos eficaz de no más de aproximadamente  $10^{-9}$  segundos.

Con un dispositivo de Strachan, cambios mínimos en la longitud de onda del láser o amplitudes relativas de longitudes de onda en el láser provocan una rápida traslación en la ubicación de estos nodos, como, por ejemplo, cambios mínimos en la corriente en un diodo de láser y fluctuaciones en la temperatura de unión provocan variaciones en la frecuencia central del láser. Como resultado, un haz de láser continuo se transforma en una cadena de impulsos de duración extremadamente corta mediante medios sencillos de modulación en amplitud a baja frecuencia relativamente pequeña. La modulación en amplitud de láseres de diodos a una frecuencia de más de 1 MHz está dentro de las habilidades de los expertos en la técnica. Como resultado, pueden obtenerse fácilmente longitudes de impulsos que tienen una duración en el rango de picosegundos, y pueden obtenerse impulsos de femtosegundos o inferiores a femtosegundos con un láser de diodo modulado en amplitud y un dispositivo de Strachan preparado de manera apropiada.

Por ejemplo, con un láser de diodo continuo, la frecuencia de repetición de impulsos de la cadena de impulsos de

duración extremadamente corta se define por la frecuencia de modulación en amplitud del elemento de excitación de diodo de láser directo o el dispositivo de modulación acustoóptica o electroóptica. La modulación de corriente inherente del método de elemento de excitación de láser directo dará como resultado más fluctuación en la frecuencia central del láser reduciendo el periodo de los impulsos coincidentes mientras que la modulación acustoóptica proporciona un efecto similar si la abertura del haz modulado es mayor que el diámetro de la abertura de modulación óptima del cristal, ya que los radios externos se modularán de manera menos profunda que los radios internos haciendo que se altere la abertura eficaz en la función.

En el presente método de producción de la forma no cristalina de aspirina, se aplica una secuencia rápida, alternante de impulsos de láser ultracortos procedentes de al menos dos láseres diferentes a la aspirina. Tal como se comentó anteriormente, se cree que el ancho de banda de salida de los láseres se ensancha mediante la longitud de impulso corta. Esto se desprende del principio de incertidumbre. Como resultado, se cree que los impulsos cortos de luz de láser proporcionan fotones que interactúan con múltiples estados vibracionales y/o electrónicos de la aspirina para proporcionar la forma no cristalina. Como resultado, no se requieren láseres que tengan una emisión que corresponda a una banda de absorción específica de la aspirina, y, por tanto, la elección de láseres no es crítica. Se han obtenido buenos resultados usando un láser que emite en la banda de azul-violeta (preferiblemente de aproximadamente 400 a aproximadamente 470 nm) y un láser que emite en la banda de longitud de onda de rojo a infrarrojo cercano (preferiblemente de aproximadamente 620 a aproximadamente 680 nm).

Preferiblemente, la secuencia alternante preferida comprende nodos dispersos de interferencia constructiva de duración ultracorta en las dos regiones de longitud de onda que se producen usando uno o más dispositivos de Strachan. Sin limitarse a la teoría, se cree que la secuencia alternante de impulsos de láser ultracortos interactúa con los estados electrónicos y/o vibracionales de la aspirina, alterando las interacciones intermoleculares, y, por tanto, impidiendo la formación de cristales y/o alterando la estructura de cristal.

La aspirina no cristalina estable a temperatura ambiente de la invención se producen preferiblemente mediante la aplicación alternante de nodos constructivos dispersos modulados en amplitud procedentes de al menos dos láseres diferentes que se hacen pasar a través de un dispositivo de Strachan, y aplicados a una disolución de aspirina en un disolvente. Preferiblemente, las aplicaciones alternantes se repiten con frecuencia.

Disolventes útiles son normalmente disolventes orgánicos en los que la aspirina es al menos moderadamente soluble, que se evaporan a temperatura ambiente a aproximadamente 130°C, y no son tóxicos. Preferiblemente, la aspirina se disuelve en un alcohol, y, más preferiblemente, en etanol. Los disolventes son preferiblemente anhídros, y el disolvente más preferido es etanol anhidro.

Preferiblemente, la radiación de láser se aplica a la disolución de aspirina hasta que se evapora sustancialmente el disolvente. Más preferiblemente, la disolución de aspirina se calienta durante la aplicación de la radiación de láser y la evaporación del disolvente. Lo más preferiblemente, en primer lugar se aplica la radiación de láser a la disolución de aspirina, en la que la disolución está cubierta con una cubierta transparente que impide sustancialmente la evaporación del disolvente. Después se retira la cubierta transparente y se continúa la aplicación de radiación de láser a medida que se evapora el disolvente.

Preferiblemente, los láseres comprenden un láser que emite en la longitud de onda azul-violeta y un láser que emite en la banda de longitud de onda rojo-naranja. Más preferiblemente, los láseres emiten preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 400 a aproximadamente 470 nm y en el intervalo de aproximadamente 620 a aproximadamente 680 nm, respectivamente. Pueden usarse más de dos láseres que emiten a longitudes de onda diferentes con la invención. Se han obtenido buenos resultados con un dispositivo de Strachan y láseres de diodos que emiten a 408 nm y 674 nm.

Aunque se ha mostrado que el procedimiento de la invención proporciona aspirina no cristalina en presencia de aire normal, el procedimiento también puede realizarse en una atmósfera inerte. La atmósfera inerte puede proporcionarse usando nitrógeno, helio, argón u otro gas inerte. Por motivos de coste, se prefiere nitrógeno. El uso del gas inerte eliminará cualquier tendencia de la aspirina a oxidarse durante el procedimiento.

Los siguientes ejemplos no limitativos son simplemente ilustrativos de las realizaciones preferidas de la presente invención, y no deben interpretarse como limitativos de la invención, cuyo alcance se define por las reivindicaciones adjuntas.

Tal como se comentó anteriormente, la aspirina no cristalina está lejos del equilibrio termodinámico a temperatura ambiente, y anteriormente siempre se ha encontrado que era cristalina o cristalizaba a temperaturas por encima de la temperatura de transición vítrea, que es muy inferior a la temperatura ambiente, hasta la temperatura de fusión. Sin embargo, la aplicación repetitiva de radiación de láser según la invención convierte la aspirina en una forma vítrea no cristalina predominante que se ha encontrado que permanece estable a temperatura ambiente durante al menos hasta aproximadamente un año.

Ejemplo 1

Se aplicó una única secuencia de 2,5 minutos de luz de láser estructurada y modulada en amplitud de longitud de onda larga (rojo), 674 nm, seguida por longitud de onda corta (violeta), 408 nm, procedente de un dispositivo de Strachan a una disolución de una aspirina en etanol absoluto. Se hizo rotar lentamente cada uno de los haces expandidos de aproximadamente 3 cm sobre la muestra a una distancia de 25 cm desde el dispositivo de Strachan. Un análisis de la aspirina tratada con microscopía de luz polarizada en el plano demostró la producción ocasional de una pequeña fracción de gotitas isotrópicas diminutas de aspirina, generalmente con un tamaño de menos de un milímetro (1 mm), que eran estables a temperatura ambiente una vez evaporado el disolvente. La mayoría de las gotitas tenían un núcleo de material cristalino birrefringente y un halo de aspirina isotrópica, aunque algunas gotitas eran puramente isotrópicas. La capacidad del material isotrópico para resistir a la cristalización cuando se sitúan frentes adyacentes de formación de material cristalizado demuestra la estabilidad de la aspirina no cristalina de la invención producida mediante este método una vez producida la desolvatación.

#### Ejemplo 2

La aplicación en secuencia repetida, frecuente de radiación de láser para producir aspirina vítrea no cristalina, estable, dio como resultado la producción de hasta aproximadamente el 80 a aproximadamente el 90 por ciento o más de aspirina vítrea no cristalina transparente. Se ha encontrado que gotitas de material vítreo puro de aproximadamente 2 a 3 mm o más y lagunas de aspirina vítrea de docenas de milímetros de anchura son estables durante hasta aproximadamente un año a temperatura ambiente.

Tal como se comentó anteriormente, se analizó una aspirina cristalina de patrón de referencia mediante PXRD. El espectro característico de picos de reflexión de la aspirina cristalina de patrón de referencia se ilustra en la figura 1. También se analizó la aspirina cristalina usando espectroscopía de infrarrojos por transformada de Fourier, tal como se ilustra en la figura 3. Igual que el espectro de PXRD de un compuesto en el estado no cristalino da como resultado la desaparición de picos de reflexión característicos, la espectroscopía mediante FTIR confirma la identificación del compuesto y proporciona evidencia adicional del estado no cristalino al mostrar un ensanchamiento de las bandas de absorción que se produce en el estado no cristalino en comparación con el cristalino.

El estado vítreo altamente no cristalino de la aspirina se produjo mediante aplicaciones repetidas de ciclos de secuencias de luz de láser de longitud de onda larga seguidas por longitud de onda corta modulada y estructurada mediante un dispositivo de Strachan. Se disolvió una muestra de 10 mg de un patrón de referencia de aspirina cristalina en 450 mg de etanol absoluto mediante agitación a 9000 revoluciones por minuto (rpm) con un agitador magnético mientras se calentaba hasta 140°C durante 12,5 minutos en un matraz Erlenmeyer con tapón. Se transfirió la disolución a una placa de Petri de vidrio de 60 mm x 15 mm, cubierta con una tapa de vidrio. Se calentó la placa de Petri hasta 100°C sobre una placa térmica.

Se trató la disolución de aspirina con ciclos repetidos de radiación de láser modificada con un dispositivo de Strachan. El primer ciclo fue la aplicación de luz de láser de diodo modulada en amplitud procedente de un láser de diodo que tenía una longitud de onda central de 674 nm. El segundo ciclo fue la aplicación de luz de láser de diodo modulada en amplitud procedente de un láser de diodo que tenía una longitud de onda central de 408 nm. Se hizo rotar la muestra lentamente a través de cada uno de los haces expandidos de aproximadamente 3 cm a una distancia de 25 cm desde el dispositivo de Strachan.

El haz de diodo de láser de 674 nm tenía una potencia máxima de 4,80 mW sin componentes ópticos. Tras pasar a través de un expansor de haz de Thorlabs 5x y del dispositivo de Strachan la potencia máxima se redujo en aproximadamente el 50 por ciento. Usando el dispositivo de Strachan, se ajustó el haz de 674 nm a un nivel de cancelación de fase del 80 por ciento para obtener un haz de 3 cm de diámetro de aproximadamente 0,48 mW.

El haz de 408 nm tenía una potencia máxima de aproximadamente 4,8 mW sin elementos ópticos añadidos. Tras pasar a través de un expansor de haz de Thorlabs 5x y el dispositivo de Strachan la potencia máxima se redujo en aproximadamente el 50 por ciento. Usando el dispositivo de Strachan, se ajustó el haz de 408 nm a un nivel de cancelación de fase del 80 por ciento para obtener un haz de 3 cm de diámetro de aproximadamente 0,48 mW.

Ambos haces se modularon electrónicamente en amplitud a 6,25 megahercios (MHz). Tal como se comentó anteriormente, sin limitarse a la teoría, se cree que el ancho de banda de salida de los láseres se ensancha mediante la longitud de impulso corta producida por el dispositivo de Strachan, lo cual se desprende del principio de incertidumbre. Esto proporciona interacción de los fotones en la luz de láser con múltiples modos electrónicos y/o vibracionales de las moléculas de aspirina.

Se trató la disolución de aspirina en la placa de Petri de vidrio cubierta mientras estaba sobre la placa térmica durante un minuto con la configuración de 674 nm, después durante un minuto con la configuración de 408 nm como anteriormente. Esto fue seguido por otro ciclo de configuración de 674 nm estructurada y modulada en amplitud, seguido por las configuraciones de láser de 408 nm durante un minuto para cada sistema de láser. La tercera secuencia del láser de 674 nm seguido por el tratamiento con láser de 408 nm fue durante 2 minutos con cada sistema de láser.

Tras este ciclo se retiró la cubierta de vidrio de la placa de Petri para permitir la evaporación del etanol. Durante la duración de los tratamientos con láser, que abarcaron 5 ciclos más, la aspirina en disolución en etanol permaneció sobre la placa térmica. El siguiente ciclo de tratamientos con láser de 674 nm seguido por el de 408 nm fue durante 2 minutos con cada sistema de láser. Los 4 ciclos siguientes de tratamientos con láser de 674 nm seguido por el de 408 nm aplicaron 2 minutos por ciclo aplicándose los sistemas de láser durante un minuto, uno por ciclo. Tras completarse el último ciclo de tratamiento con láser se retiró la muestra de aspirina tratada con láser de la placa térmica para continuar el procedimiento de evaporación de disolvente a una temperatura ambiente de aproximadamente 18° a 20°C y una humedad del 35 por ciento.

Al final del tratamiento con láser, la mayor parte del disolvente ya se había evaporado, dando como resultado una "laguna" de aspirina vítrea transparente, clara, de aproximadamente 3 cm de anchura. Se había formado un borde estrecho de cristalización alrededor del margen exterior de la laguna en una banda que representaba aproximadamente el 30 por ciento del perímetro circunferencial. A pesar de la formación de un frente de cristalización activo, hubo una extensión despreciable de este frente tras completarse los ciclos de los tratamientos con láser en secuencia.

En el plazo de una hora desde el procedimiento de desolvatación por evaporación tras el tratamiento con láser, el sistema se estabilizó con el 80 por ciento o más de la masa de la muestra curada hasta obtener una forma vítrea no cristalina, clara, en lugar de una cristalina. El almacenamiento continuado a una temperatura ambiente de aproximadamente 18° a 22°C y una humedad de aproximadamente el 30 al 40 por ciento no dio como resultado ningún cambio en el aspecto de la muestra durante un periodo de más de 6 meses de duración, con conservación de la amplia extensión de aspirina vítrea transparente incluso adyacente al borde de cristalización.

Tras los 6 meses de almacenamiento, se estudió la aspirina tratada con láser mediante PXRD. Este espectro, mostrado en la figura 2, demuestra que este material es altamente no cristalino por rayos X, en notable contraste con el espectro altamente cristalino mostrado en la figura 1 para la aspirina cristalina de control. En comparación con los picos de reflexión de alta intensidad observados para la aspirina cristalina, para la aspirina tratada con láser estos picos se eliminan de manera esencialmente completa, lo que indica que sólo queda como mucho un orden de muy corto alcance en la forma vítrea no cristalina producida. No se ha observado ninguna cristalización tras seis meses adicionales de almacenamiento. Estas observaciones demuestran la estabilidad de la forma no cristalina de aspirina producida con el método de la invención.

Después se exploró la muestra de aspirina no cristalina por rayos X usando espectroscopía de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR), tal como se muestra en la figura 4. En comparación con la espectroscopía de FTIR de material cristalino de referencia de aspirina mostrado en la figura 3, resultan evidentes bandas de absorción relativamente anchas en las muestras de aspirina no cristalina por rayos X en comparación con las bandas más definidas de la muestra de referencia de aspirina cristalina. Los espectros de infrarrojos de materiales cristalinos muestran normalmente bandas de absorción más agudas o mejor resueltas que la forma no cristalina debido a la libertad de movimiento reducida de las moléculas en una red cristalina. Algunas bandas en un espectro de infrarrojos también pueden desplazarse en cierta medida debido a cambios en la forma entre materiales cristalinos y la forma no cristalina del mismo compuesto. Comparando los espectros de FTIR de aspirina cristalina y aspirina tratada con láser, estos compuestos son claramente la misma entidad química. El ensanchamiento de los picos espectrales en la aspirina tratada con láser es una característica adicional que concuerda con la forma no cristalina de la aspirina.

### Ejemplo 3

Se repitieron pruebas posteriores con el protocolo del ejemplo 2 con el orden de longitudes de onda larga y corta invertido, es decir, tratamiento con láser en secuencia con ciclos de longitud de onda corta seguida por longitud de onda larga. Este protocolo también produjo rendimientos de hasta el 90 por ciento de aspirina vítrea no cristalina estable a temperatura ambiente, que permaneció estable a temperatura ambiente durante más de 23 meses. Se colocaron las placas de Petri que contenían una muestra de este tipo de aspirina no cristalina sobre el borde durante un periodo de aproximadamente seis semanas. No se observó ninguna fluencia de la muestra.

### Ejemplo comparativo

Se repitieron los protocolos de los ejemplos 2 y 3 con la excepción de que no hubo ninguna aplicación de radiación de láser. El material resultante era visiblemente cristalino, lo cual se confirmó por análisis mediante PXRD. En la figura 5 se ilustra un espectro de PXRD para aspirina cristalina obtenida sin la aplicación de la radiación de láser. El espectro de PXRD de la figura 5 tiene los mismos picos que el de la muestra de control ilustrada en la figura 1. También se realizó un análisis mediante FTIR de la aspirina cristalina resultante. El espectro resultante se ilustra en la figura 6, y es sustancialmente el mismo que el ilustrado en la figura 3. Estos resultados demuestran claramente que la aspirina no cristalina no es un artefacto del experimento sino que, en vez de eso, es un resultado directo de la aplicación de la radiación de láser en el procedimiento de la invención.

La aspirina vítrea no cristalina estable de la invención conserva la forma no cristalina durante el almacenamiento



5 prolongado a temperatura ambiente. Como resultado, el uso de la forma no cristalina resulta práctico para su uso clínico u otras aplicaciones por primera vez. Por ejemplo, dado que se cree que la forma no cristalina de un compuesto es más soluble que la forma cristalina del mismo compuesto, la aspirina no cristalina debe disolverse más rápidamente y ser más activa a dosis inferiores. En particular, esta forma ofrece el potencial para una aspirina de acción más rápida que alivia los síntomas clínicos más rápidamente a una dosis inferior con una tendencia reducida a la irritación mucosa.

10 Para lograr la producción a gran escala de esta forma, la microencapsulación permite la generación y el sellado de tamaños de partícula más pequeños que son intrínsecamente más estables que partículas más grandes compuestas por la aspirina no cristalina. La microencapsulación facilitará conservar la estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo a lo largo de un intervalo más amplio de temperatura y humedad. La aspirina no cristalina de la invención también puede potenciar la practicidad de sistemas de administración tópica o mucosa absorbidos rápidamente. En la técnica se conocen bien técnicas de microencapsulación.

15 Aunque resulta evidente que la invención dada a conocer en el presente documento está bien planeada para cumplir los objetivos mencionados anteriormente, se apreciará que los expertos en la técnica pueden concebir numerosas modificaciones y realizaciones.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Aspirina no cristalina, que puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende aplicar radiación de láser procedente de al menos dos láseres diferentes a una disolución de aspirina en un disolvente, y evaporar el disolvente, en la que la radiación de láser es opcionalmente pulsada, que tiene impulsos con una longitud de impulso promedio eficaz de no más de  $10^{-9}$  segundos, y la radiación de láser procedente de cada láser tiene una longitud de onda diferente, y en la que la aspirina no cristalina no se cristaliza durante el almacenamiento durante al menos 30 días a una temperatura de desde 20° hasta 30°C.
- 10 2. Aspirina no cristalina según la reivindicación 1, en la que la aspirina no cristalina no se cristaliza durante el almacenamiento durante al menos tres meses a una temperatura de desde 20° hasta 30°C.
- 15 3. Aspirina no cristalina según la reivindicación 1, en la que la aspirina no cristalina no se cristaliza durante el almacenamiento durante al menos seis meses a una temperatura de desde 20° hasta 30°C.
- 20 4. Aspirina no cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que consiste esencialmente en aspirina no cristalina que no se cristaliza durante almacenamiento.
- 25 5. Procedimiento para la preparación de aspirina no cristalina, que comprende aplicar radiación de láser procedente de al menos dos láseres diferentes a una disolución de aspirina en un disolvente, y evaporar el disolvente, en el que la radiación de láser es opcionalmente pulsada, que tiene impulsos con una longitud de impulso promedio eficaz de no más de  $10^{-9}$  segundos, y la radiación de láser procedente cada láser tiene una longitud de onda diferente.
- 30 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que un láser emite radiación que tiene una longitud de onda en el intervalo de desde 400 hasta 470 nm, y un láser emite radiación que tiene una longitud de onda en el intervalo de desde 620 hasta 680 nm.
- 35 7. Procedimiento según la reivindicación 5 ó 6, en el que la radiación de láser se modifica con un dispositivo de Strachan.
- 40 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que comprende además aplicar los impulsos de láser procedentes de al menos dos láseres diferentes simultáneamente.
- 45 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que comprende además aplicar impulsos de láser procedentes de al menos dos láseres diferentes en secuencia alternantes.
- 50 10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que el disolvente es un alcohol.
- 55 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que el disolvente es un alcohol absoluto.
- 60 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, que comprende además obtener una disolución de aspirina en un disolvente;  
colocar la disolución de aspirina en un recipiente cubierto;  
aplicar los impulsos de impulsos de radiación de láser a la disolución de aspirina; y  
evaporar al menos una parte del disolvente mientras se aplican los impulsos de láser, formando así aspirina no cristalina.
- 65 13. Procedimiento según la reivindicación 12, que comprende además calentar la disolución de aspirina durante la aplicación de los impulsos de láser.
14. Procedimiento según la reivindicación 12 ó 13, que comprende además aplicar la radiación de láser a la disolución de aspirina hasta que se completa la evaporación del disolvente.
15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, que comprende además impedir la evaporación del disolvente durante un periodo de tiempo tras iniciarse la aplicación de impulsos de láser, y después evaporar el disolvente mientras se continúa la aplicación de impulsos de láser.
16. Composición farmacéutica, que comprende la aspirina no cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

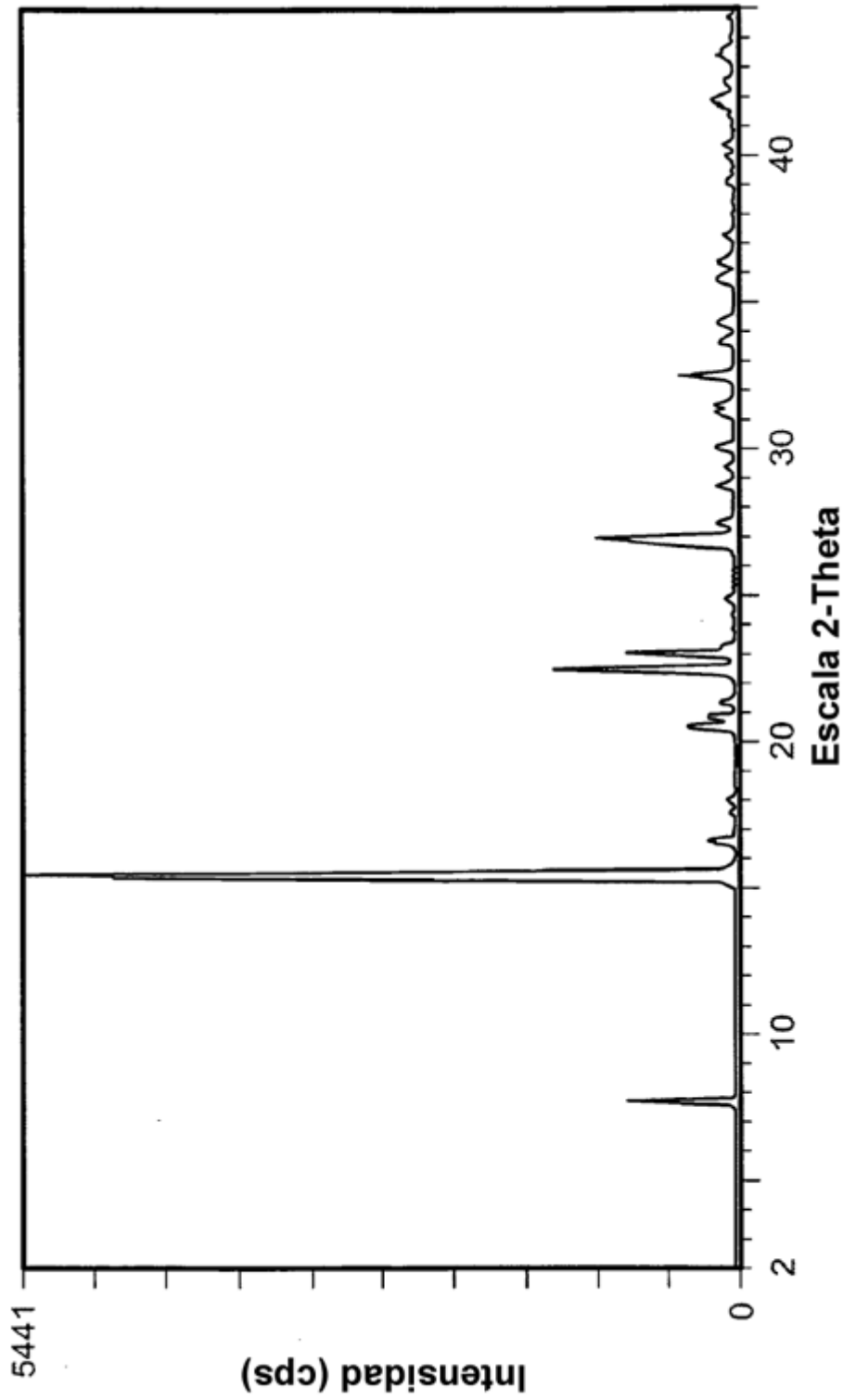


Figura 1

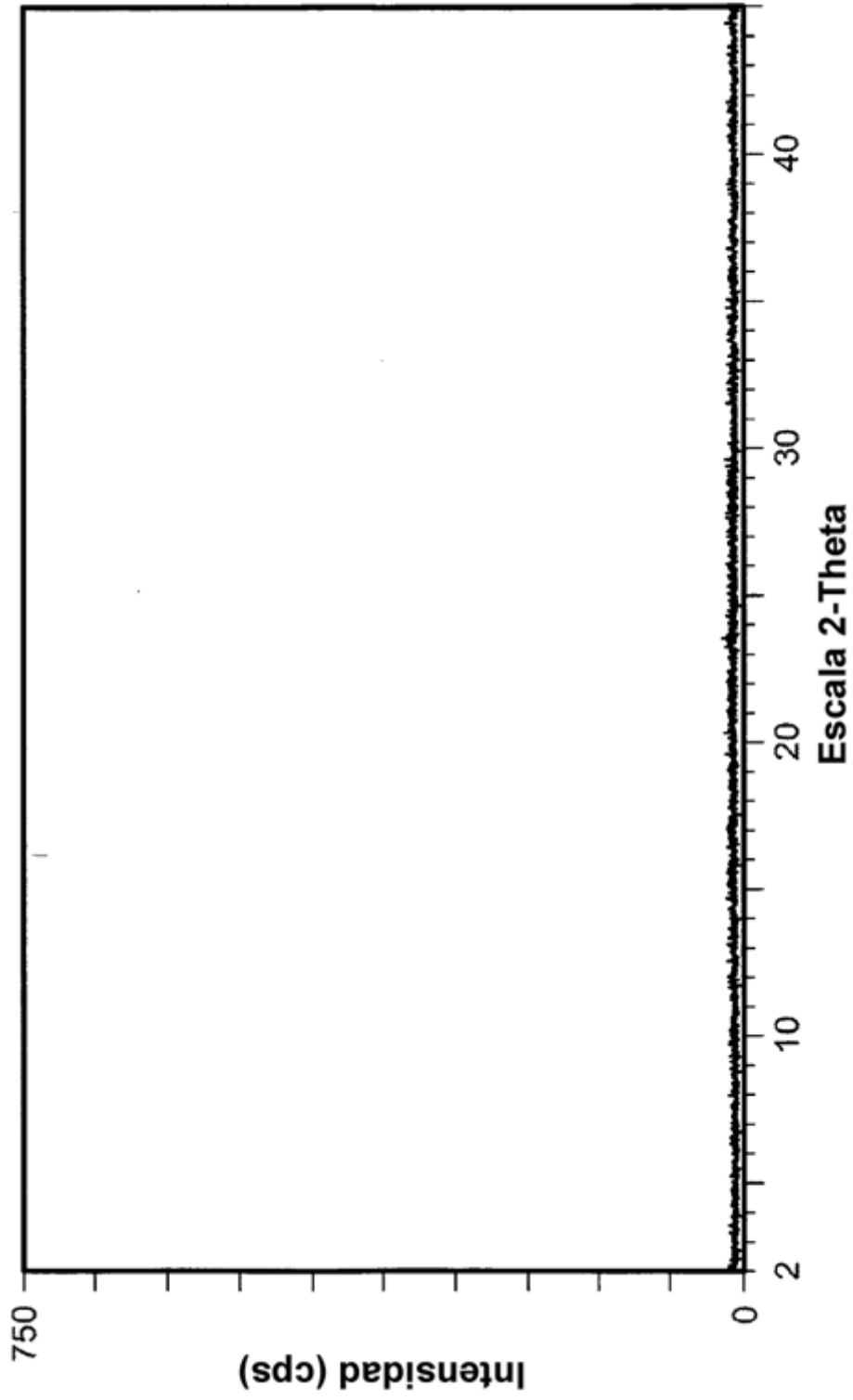


Figura 2

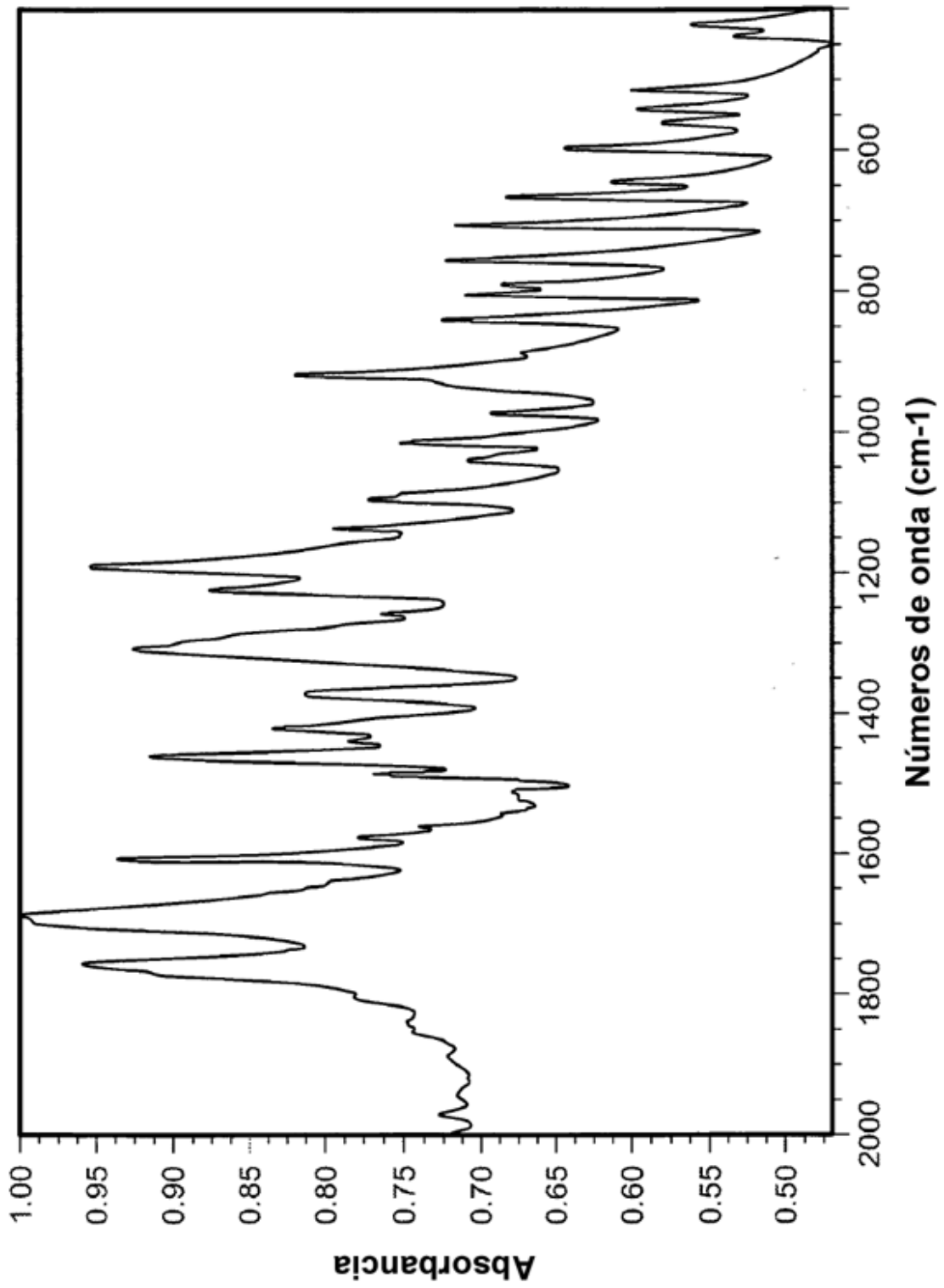


Figura 3

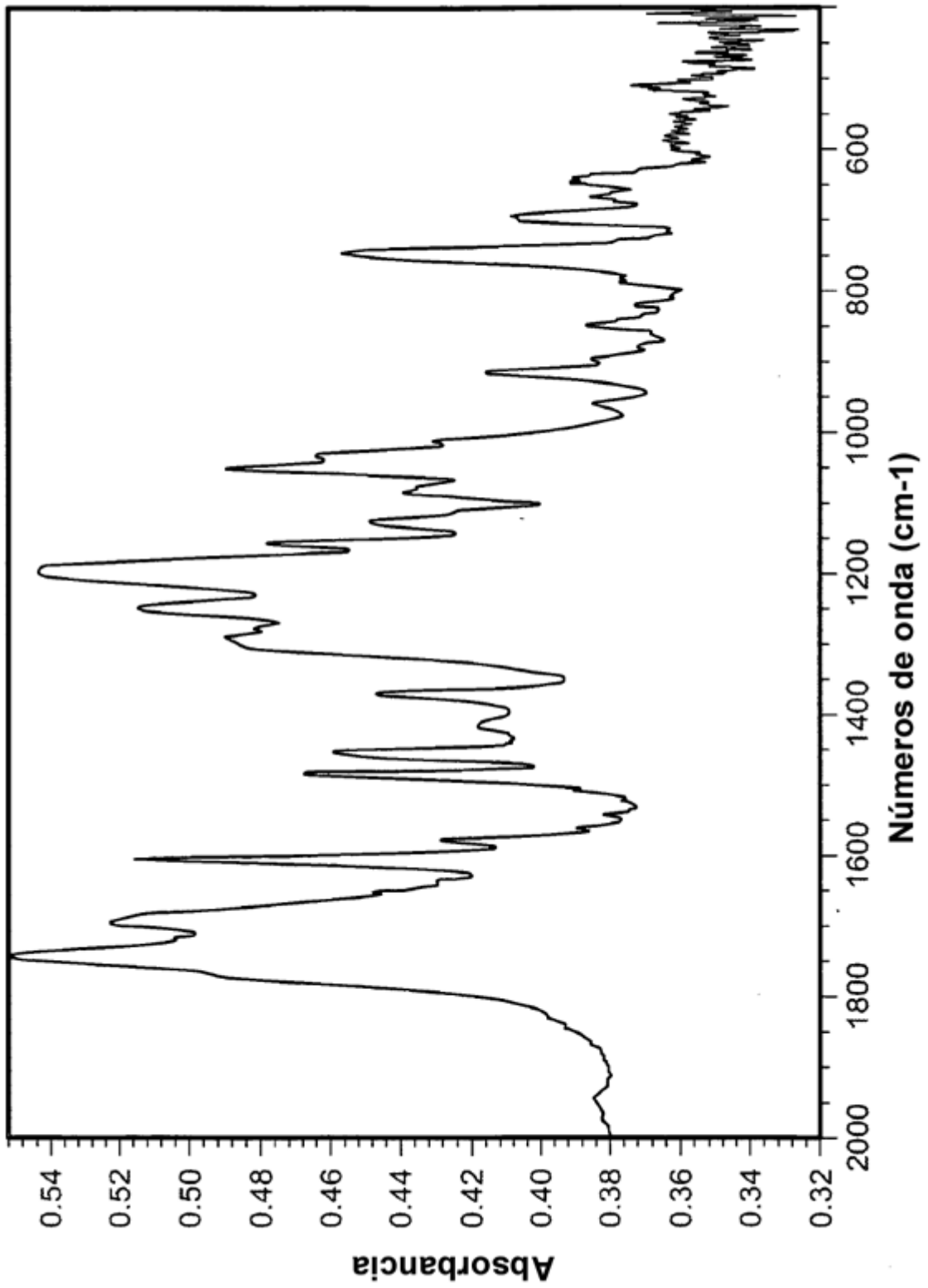


Figura 4

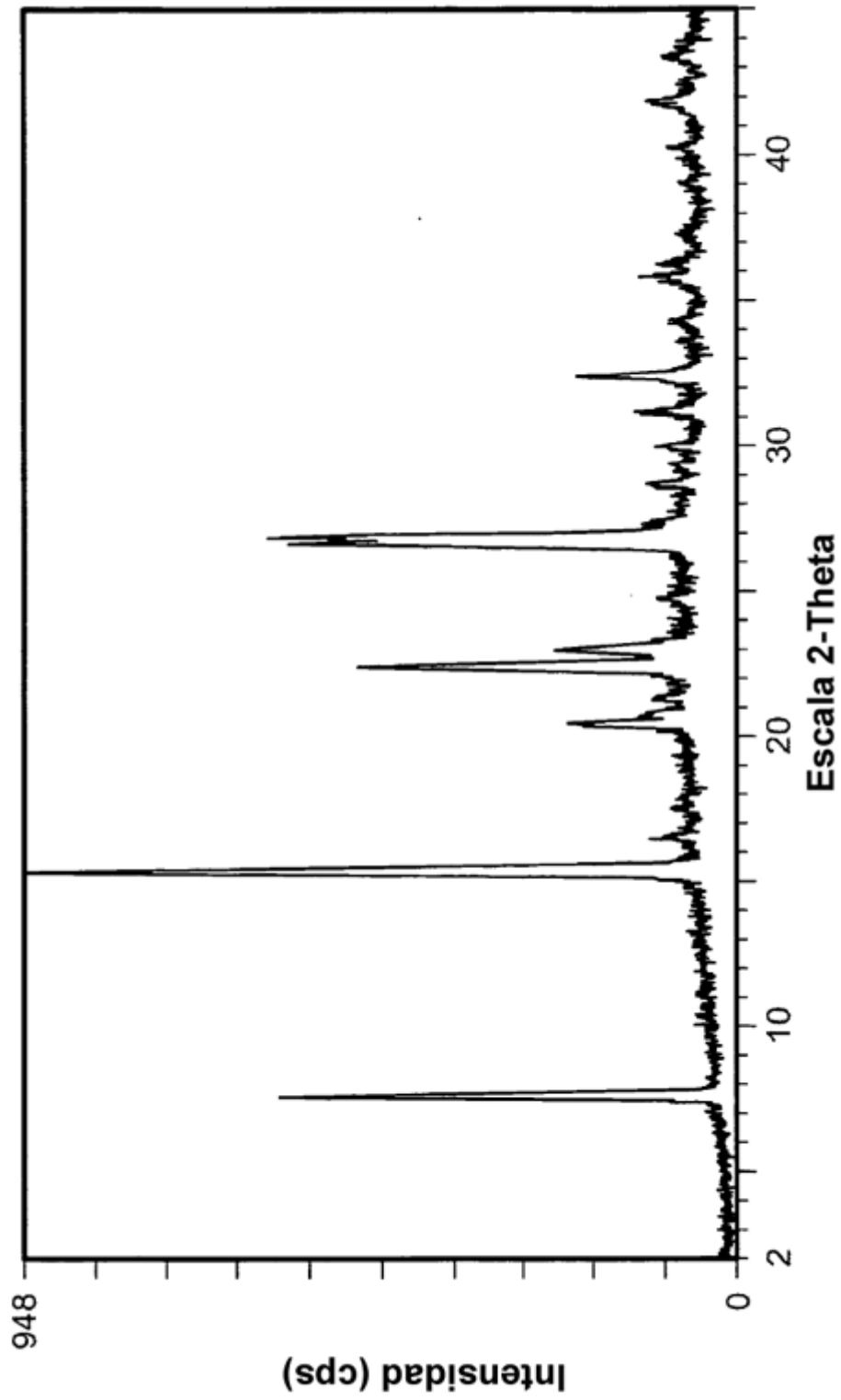


Figura 5

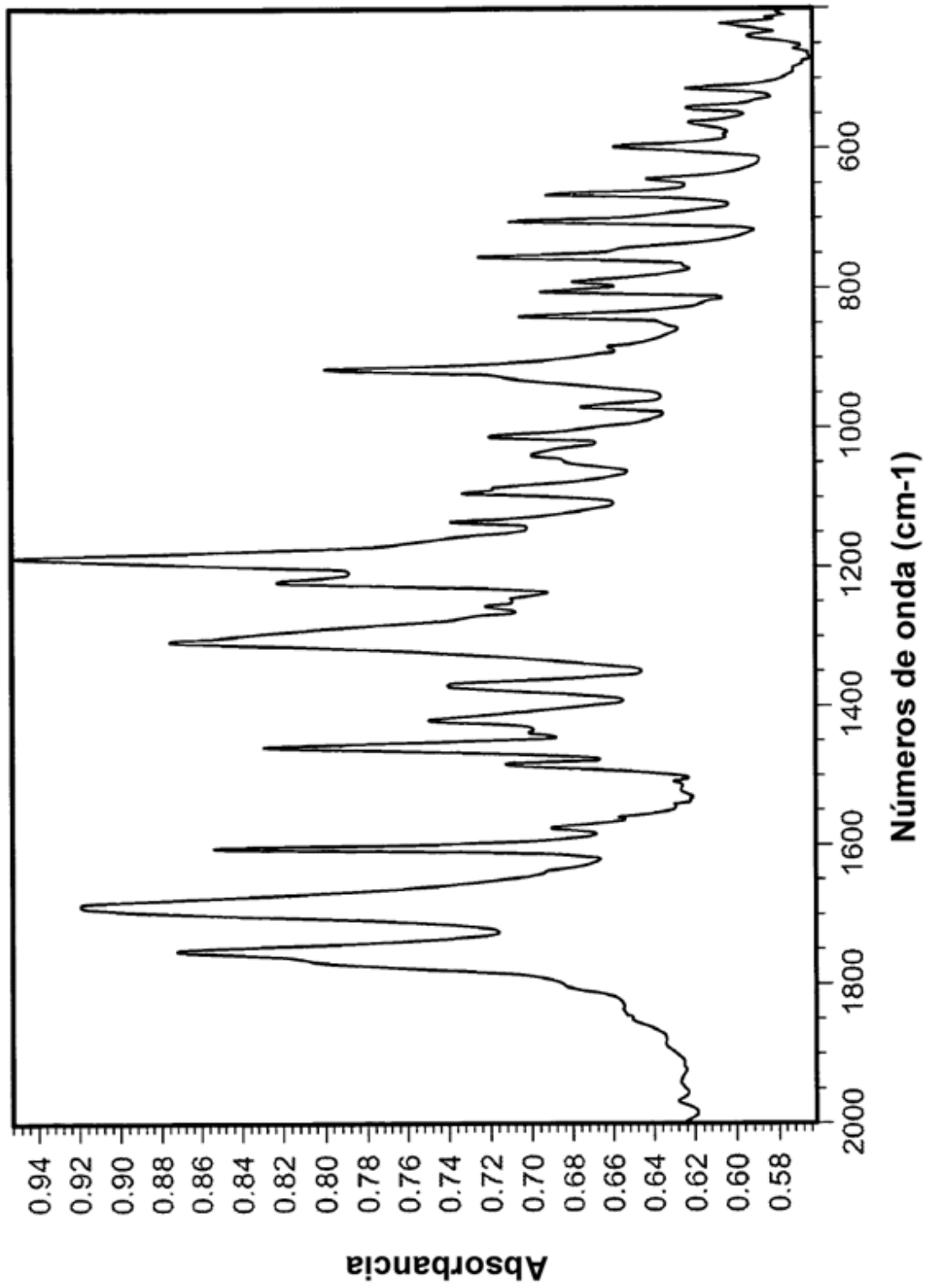


Figura 6