

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 982**

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: **18.08.2010 E 10745177 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2467379**

54 Título: **Proceso para la producción de coevaporados y complejos que comprenden voriconazol y ciclodextrina**

30 Prioridad:

19.08.2009 EP 09010681

11.01.2010 EP 10000183

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

13.06.2016

73 Titular/es:

RATIOPHARM GMBH (100.0%)

Graf-Arco-Strasse 3

89079 Ulm, DE

72 Inventor/es:

SCHEIWE, MAX, WERNER;

WINTER, SVEN y

GRUN, CHRISTOPH

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 573 982 T3

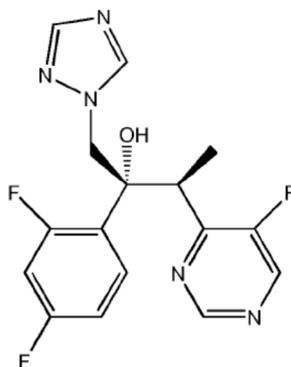
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Proceso para la producción de coevaporados y complejos que comprenden voriconazol y ciclodextrina

5 La presente invención se refiere a un proceso para producir un coevaporado que comprende (a) voriconazol, (b) ciclodextrina, y (c) opcionalmente un solvente orgánico, dicho proceso comprende los pasos de (i) disolver voriconazol y ciclodextrina en el solvente orgánico, y (ii) eliminar el solvente completa o parcialmente. Además, la presente invención se refiere al uso de dicho coevaporado para la producción de un complejo voriconazol-ciclodextrina.

10 "Voriconazol" es el nombre DCI de (2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol y está caracterizado por la siguiente fórmula química:



15 Voriconazol se usa en el tratamiento de aspergilosis invasiva, que se puede producir en pacientes inmunodeprimidos, incluyendo TMO alógeno, otros cánceres hematológicos, y trasplantes de órganos sólidos. Voriconazol está además indicado para el tratamiento de candidemia, de infecciones invasivas de Candida y de infecciones fúngicas causadas por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp. Voriconazol está comercializado bajo el nombre comercial VFEND en forma de un polvo para solución para infusión. Puesto que voriconazol es una base débil y solo ligeramente soluble en agua, VFEND se proporciona en forma de polvo para solución para infusión, en donde voriconazol está presente en forma de un complejo de inclusión en ciclodextrina. Alternativamente, voriconazol se comercializa en forma de comprimidos recubiertos con película y en forma de un polvo para suspensión. Debido a la baja solubilidad, la micronización del principio activo es recomendable.

20 La síntesis de voriconazol se describe en el documento EP 0 440 372 B1. Un proceso para formar un complejo de inclusión voriconazol-ciclodextrina se divulga en el ejemplo 17 del documento EP 0 440 372 B1. Además, se describen complejos de inclusión voriconazol-ciclodextrina en los documentos WO 91/11172, WO 98/58677 y EP 2 018 866 A1. Sin embargo, todas estas referencias del estado de la técnica divulgan métodos que llevan mucho tiempo para producir tales complejos de inclusión. Por ejemplo, el método del documento EP 0 440 372 requiere agitar durante 2 días. El tiempo excesivo requerido por la lenta disolución de voriconazol es un paso de proceso crítico y un factor impredecible tras el aumento a escala. Además, se ha encontrado que las propiedades de reconstitución (propiedades cuando los complejos voriconazol-ciclodextrina sólidos se disuelven en agua para dar soluciones adecuadas para infusión) todavía son aumentables.

35 El documento EP 2 018 866 A1 divulga un proceso para mejorar la solubilidad de voriconazol en solución acuosa. Además, el documento EP 2 018 866 A1 describe una composición farmacéutica que comprende voriconazol y una beta-ciclodextrina, obtenible por este proceso, un método de tratar una infección fúngica y el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición que comprende voriconazol y una beta-ciclodextrina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para tratar una infección fúngica.

40 El documento EP 0 440 372 B1 divulga compuestos de triazol específicos, que tienen actividad antifúngica. Además, se describen los compuestos de triazol específicos y sus derivados para ser usados en el tratamiento de infecciones fúngicas en animales y seres humanos.

45 El documento CN 1 813 751 A se refiere a una inyección de voriconazol, en donde la inyección incluye del 0,01-20% en peso de voriconazol, del 0-60% en peso de ciclodextrina o derivado de ciclodextrina, del 0-75% en peso de excipiente soluble en agua, del 0-20% en peso de solubilizante y agua para inyección. Además, se describe un método para preparar la inyección de voriconazol, en donde el método incluye: a) mezclar las materias primas mencionadas anteriormente, b) usar carbón activo para eliminar impurezas y fuente de calor, c) filtrar, d) filtrado fino, e) rellenar, f) esterilizar, g) comprobar y h) poner en almacenamiento.

Por tanto, era un objeto de la presente invención superar las desventajas de los métodos mencionados anteriormente.

5 En particular, se debe proporcionar voriconazol en forma de un complejo con ciclodextrina en forma sólida que tenga propiedades de reconstitución superiores. Preferiblemente, tras la adición de agua, se debe formar una solución transparente en menos de un minuto, preferiblemente menos de 30 segundos. Tales propiedades de reconstitución superiores son deseables para el paciente o para el médico que administra la solución resultante al paciente. Generalmente, las propiedades de reconstitución superiores producen un cumplimiento terapéutico mejor.

10 Además, era un objeto de la invención proporcionar un método superior para producir complejos de inclusión voriconazol-ciclodextrina. El método no debe ser ni costoso ni consumir mucho tiempo. El método se debe llevar a cabo a gran escala con un rendimiento habitación/espacio ventajoso.

15 Además, se debe proporcionar voriconazol en una forma no higroscópica que tiene alta solubilidad, alta permeabilidad y que muestra alta estabilidad de almacenamiento.

Además, era un objeto de la presente invención proporcionar una forma farmacéutica oral que tiene propiedades de disolución superiores. Preferiblemente, la micronización de voriconazol no debe ser necesaria.

20 Los objetos de la presente invención se pueden resolver mediante un coevaporado que comprende

- 25 (a) voriconazol,
 (b) ciclodextrina, y
 (c) opcionalmente un solvente orgánico, y su uso en la producción de complejos de inclusión voriconazol-ciclodextrina.

Por tanto, un objeto de la presente invención es un proceso para producir un coevaporado que comprende

- 30 (a) voriconazol,
 (b) ciclodextrina, y
 (c) opcionalmente un solvente orgánico,

dicho proceso comprende los pasos de

- 35 (i) disolver voriconazol y ciclodextrina en el solvente orgánico,
 (ii) eliminar el solvente completa o parcialmente.

Un objeto adicional de la presente invención es un coevaporado, obtenido por el proceso ilustrado anteriormente.

40 Aún un objeto adicional de la presente invención es un proceso para producir un complejo voriconazol-ciclodextrina, preferiblemente en forma sólida, dicho proceso comprende los pasos de

- 45 (i) disolver voriconazol y ciclodextrina en el solvente orgánico,
 (ii) eliminar el solvente completa o parcialmente para formar un coevaporado,
 (iii) disolver el coevaporado en agua, y
 (iv) eliminar el agua.

Además, otro objeto de la presente invención es un proceso para producir viales estériles que contienen un complejo voriconazol-dextrina en forma sólida, dicho proceso comprende los pasos de

- 50 (i) disolver voriconazol y ciclodextrina en el solvente orgánico,
 (ii) eliminar el solvente completa o parcialmente para formar un coevaporado,
 (iii) disolver el coevaporado en agua,
 (iii-2) someter la solución acuosa resultante a un paso de esterilización,
 (iii-3) cargar la solución esterilizada, preferiblemente en condiciones asépticas, en viales,
 (iv) eliminar el agua por liofilización, y
 (v) sellar los viales.

Los objetos ilustrados anteriormente de la presente invención son soluciones alternativas de los objetivos esbozados anteriormente.

55 El término "voriconazol" (a) como se usa en la presente solicitud se refiere a voriconazol en la forma de la base libre, así como a sus sales farmacéuticamente aceptables (preferiblemente derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos), solvatos, hidratos, enantiómeros, polimorfos o mezclas de los mismos. Los ejemplos para sales farmacéuticamente aceptables son acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato,

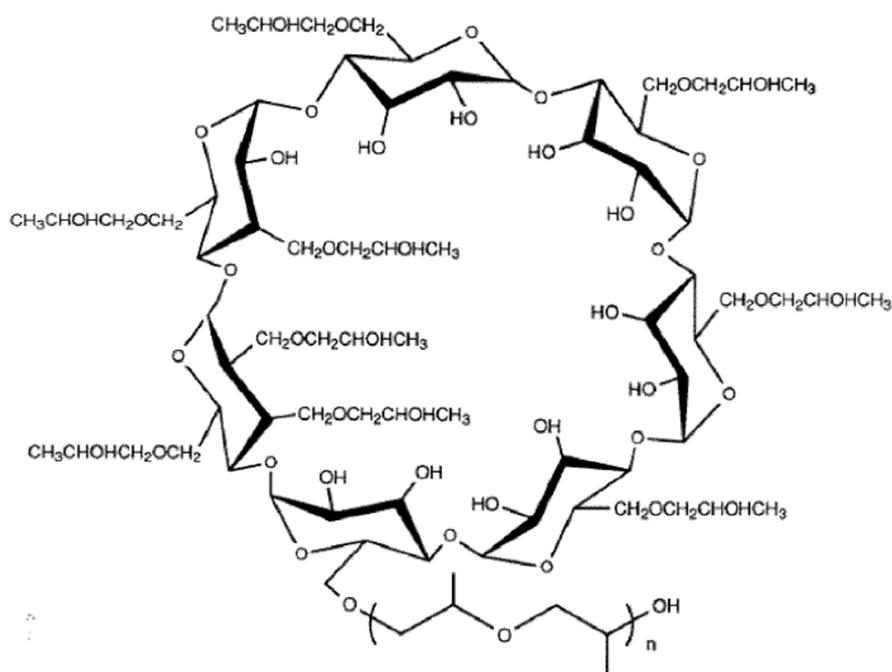
glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etano-sulfonato, lactato, maleato, mandelato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftaleno-sulfonato, oxalato, palmato, pectinato, persulfato, 2-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato, y undecanoato. Preferiblemente, se usa voriconazol en la forma de la base libre.

5 Además de voriconazol (a) el coevaporado comprende (b) ciclodextrina y (c) opcionalmente un solvente orgánico.

10 El término "ciclodextrina" generalmente se refiere a oligosacáridos cíclicos no reductores. Preferiblemente, dichos oligosacáridos cíclicos comprenden seis, siete u ocho unidades de glucosa unidas por enlaces interglucosídicos alfa-1,4. En la presente invención, las ciclodextrinas que comprenden siete unidades de glucopiranosido (= beta-ciclodextrinas) son preferidas.

15 Preferiblemente, en esta invención la beta-ciclodextrina se usa como componente (b). Beta-ciclodextrina es una molécula en forma de anillo, hecha de siete unidades de glucosa unidas por enlaces alfa-1,4. Más preferiblemente, la beta-ciclodextrina está químicamente modificada, especialmente alquilada o hidroxil-alquilada. Los ejemplos de beta-ciclodextrinas modificadas adecuadas son dimetil beta-ciclodextrina, hidroxipropil betaciclodextrina, hidroxietil beta-ciclodextrina, dihidroxipropil beta-ciclodextrina, glucosil beta-ciclodextrina, diglucosil beta-ciclodextrina, maltosil beta-ciclodextrina, maltotriosil beta-ciclodextrina y dimaltosil beta-ciclodextrina, y mezclas de las mismas tal como maltosil beta-ciclodextrina/dimaltosil beta-ciclodextrina.

20 En una forma de realización preferida se usa beta-ciclodextrina hidroxipropilada que tiene la siguiente estructura:



25 En el caso de beta-ciclodextrina hidroxipropilada, el grado medio de sustitución preferiblemente varía de 3 a 6, más preferiblemente de 4 a 5, en particularmente aproximadamente 4,6. Se entiende el grado medio de sustitución como el número de sustituyentes por anillo de ciclodextrina. Especialmente un grado medio de sustitución de 4 a 5, en particular de aproximadamente 4,6, produce propiedades de disolución superiores.

30 Además, preferiblemente se usa ciclodextrina que tiene una densidad aparente desde 150 a 700 miligramos/cm³, más preferiblemente desde 200 a 350 miligramos/cm³.

35 Además, es particularmente preferido que en todas las formas de realización de la presente invención se usen ciclodextrinas en la forma de ciclodextrina hidrato, particularmente se usa beta-ciclodextrina hidroxipropilada en la forma de beta-ciclodextrina hidroxipropilada hidrato. En una forma de realización preferida el contenido en agua de la ciclodextrina (b) es desde el 2 al 12% en peso, particularmente desde el 8 al 10% en peso, basado en el peso total de la ciclodextrina.

40 Generalmente, las ciclodextrinas forman una cavidad interna. En esta solicitud dicha cavidad se denomina "nanocavidad".

En el proceso para producir el coevaporado según la presente invención, la proporción molar de ciclodextrina (b) respecto a voriconazol (a) habitualmente es de 1:2 a 5:1, preferiblemente de 4:1 a 1:1, más preferiblemente de 2,9:1 a 2,0:1. Por tanto, se prefiere que el voriconazol funcione como un “huésped bifuncional” en la cavidad de ciclodextrina.

5 Además de voriconazol (a) y ciclodextrina (b) el coevaporado preferiblemente comprende cantidades residuales de un solvente orgánico (c).

10 Generalmente, cualquier solvente orgánico capaz de disolver voriconazol, así como ciclodextrina (al menos parcialmente, pero preferiblemente por completo) es adecuado. El agua no se considera como solvente orgánico (c).

En una forma de realización preferida se usa un solvente orgánico que tiene una permitividad relativa (ϵ_r) de 3 a 40, preferiblemente de 4 a 38, más preferiblemente de 5 a 35, aún más preferiblemente de 8 a 32, medida a 20°C.

15 La permitividad de una sustancia es una característica, que describe cómo afecta cualquier campo eléctrico establecido en ella. Una alta permitividad tiende a reducir cualquier campo eléctrico presente. La capacitancia de un condensador eléctrico se puede aumentar aumentando la permitividad del material dieléctrico. La permitividad del espacio libre (o un vacío), ϵ_0 , tiene un valor de $8,9 \times 10^{-12} \text{ F m}^{-1}$. La permitividad de un material habitualmente se da relativa a la del espacio libre, se conoce como permitividad relativa, ϵ_r .

20 En la tabla 1 a continuación, se da la permitividad relativa de varios solventes orgánicos (y agua), medida a 20°C.

Tabla 1:

| Solvente | ϵ_r | Solvente | ϵ_r |
|---------------------|--------------|------------------|--------------|
| Agua | 80,0 | Pentano | 1,82 |
| Metanol | 32,6 | Éter de petróleo | 1,9 |
| Etanol | 25,8 | Hexano | 1,88 |
| Isopropanol | 26,0 | Heptano | 1,97 |
| Nitrometano | 39,4 | Ciclohexano | 2,06 |
| Acetonitrilo | 38,8 | Decalina | 2,13 |
| Acetona | 21,5 | Toluol | 2,34 |
| n-propanol | 22,2 | m-xileno | 2,38 |
| n-butanol | 19,2 | Etilbenceno | 2,42 |
| Butanona | 18,0 | o-xileno | 2,57 |
| Cloruro de etileno | 10,13 | Tetralina | 2,66 |
| Cloruro de metileno | 9,08 | Dioxano | 3,0 |
| Acetato de metilo | 7,08 | Trietilamina | 3,2 |
| Ácido acético | 6,29 | Éter dietílico | 4,34 |
| Acetato de etilo | 6,11 | | |
| Cloroformo | 5,14 | | |

25 Generalmente, los solventes orgánicos (c) adecuados se podrían seleccionar de cetona de C₃-C₆, un hidrocarburo alifático o aromático de C₅-C₉, opcionalmente sustituido, por ejemplo, con halógeno, un éster de C₃-C₆, un alcohol de C₂-C₆, un éter de C₂-C₆, DMAC, DMF, DMSO, NMP y mezclas de los mismos.

30 En una forma de realización preferida el solvente orgánico (c) es un alcohol, preferiblemente un alcohol de C₂-C₆, aún más preferiblemente etanol y alcohol isopropílico. Etanol es particularmente preferido.

Generalmente, el solvente orgánico (c) puede comprender mezclas de dos o más de los solventes mencionados anteriormente.

35 El proceso para producir el coevaporado según la presente invención comprende los pasos de

- (i) disolver voriconazol y ciclodextrina en el solvente orgánico,
- (ii) eliminar el solvente completa o parcialmente.

40 En el paso (i) se disuelven voriconazol (a) y ciclodextrina (b), preferiblemente se disuelven por completo, en el solvente orgánico (c). La disolución se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, preferiblemente se usan temperaturas de 10 a 40°C, más preferiblemente de 15 a 30°C. Habitualmente, la disolución se puede lograr incluso sin agitación.

45 La cantidad de solvente orgánico aplicado en el paso (i) para disolver voriconazol y ciclodextrina habitualmente influye el proceso con respecto al tiempo de proceso y costes de proceso. En una forma de realización preferida voriconazol se disuelve en una cantidad de 10 a 100 mg por ml de solvente orgánico, más preferiblemente de 20 a 80 mg/ml, aún más preferiblemente de 30 a 60 mg/ml, lo más preferiblemente de 35 a 45 mg/ml.

En una forma de realización preferida, ciclodextrina se disuelve en una cantidad de 100 a 1100 mg por ml de solvente orgánico, más preferiblemente de 200 a 850 mg/ml, aún más preferiblemente de 300 a 650 mg/ml, lo más preferiblemente de 350 a 480 mg/ml.

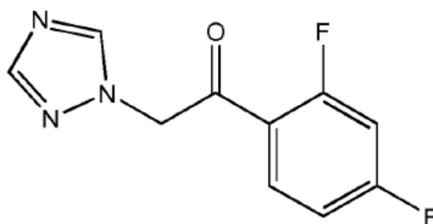
En el paso (ii) el solvente orgánico (c) se elimina completa o parcialmente. Se prefiere que el solvente se elimine parcialmente, produciendo una cantidad de solvente (c) en el coevaporado. En una forma de realización preferida, el coevaporado comprende una cantidad de solvente orgánico (c) residual del 0,1 al 10% en peso, más preferiblemente del 0,5 al 5% en peso, aún más preferiblemente del 0,6 al 4% en peso, en particular preferiblemente del 0,7 al 3,0% en peso, basado en el peso total del coevaporado.

En una forma de realización preferida adicional, los compuestos de partida y condiciones de proceso se eligen de modo que el coevaporado resultante comprenda

- (a) del 0,1 al 30% en peso, preferiblemente del 1 al 20% en peso, más preferiblemente del 5 al 15% en peso de voriconazol,
 - (b) del 70 al 99,9% en peso, preferiblemente del 80 al 99% en peso, más preferiblemente del 85 al 95% en peso de ciclodextrina, y
 - (c) del 0 al 20% en peso, preferiblemente del 0,1 al 10% en peso, más preferiblemente del 0,5 al 5% en peso de solvente orgánico,
- basado en el peso total del coevaporado.

En el paso (ii) el solvente orgánico (c) se puede eliminar a temperatura elevada y/o a presión reducida. En una forma de realización preferida el solvente se elimina a una temperatura entre 30 y 90°C, preferiblemente entre 40 y 80°C, más preferiblemente entre 50 y 70°C, en particular, a aproximadamente 60°C. El solvente se puede eliminar a una presión de 0,1 a 1000 mbar, preferiblemente de 1 a 200 mbar, más preferiblemente de 5 a 100 mbar, aún más preferiblemente de 10 a 50 mbar, en particular de 30 a 40 mbar. A escala de laboratorio la duración del paso (ii) podría variar desde 0,5 a 2,0 horas, preferiblemente aproximadamente 90 minutos. La eliminación del solvente orgánico se puede, por ejemplo, llevar a cabo en un evaporador rotatorio a vacío, por ejemplo, un Rotavapor Büchi®.

Se ha encontrado inesperadamente que el contenido de impurezas TAP se puede disminuir si se eligen condiciones de evaporación específicas. El término "TAP" de aquí en adelante se refiere a (1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona), como se muestra por la fórmula química a continuación



Preferiblemente, las condiciones de evaporación se eligen de modo que el contenido en TAP en el coevaporado sea menor del 0,20% en peso, más preferiblemente menor del 0,15% en peso, aún más preferiblemente menor del 0,10% en peso. En una forma de realización preferida el solvente se elimina a una temperatura entre 30°C y 70°C, preferiblemente entre 35°C y 65°C, más preferiblemente entre 40°C y 60°C. Dependiendo del tamaño del lote y el tamaño y volumen de relleno del matraz de evaporación, el tiempo de evaporación podría llevar hasta cuatro horas. Además, en una forma de realización preferida la eliminación se lleva a cabo entre 10 y 180 minutos, más preferiblemente entre 15 y 120 minutos, aún más preferiblemente entre 20 y 80 minutos, lo más preferiblemente entre 25 y 70 minutos.

En una forma de realización preferida el coevaporado resultante se proporciona en forma de un material vítreo, preferiblemente en forma de un material termodinámicamente activado, sólido, de tipo laca, blanco o semitransparente (blanco lechoso) y/o vítreo.

En esta solicitud la cantidad residual de solvente (c) (en el coevaporado y en el complejo de inclusión voriconazol-ciclodextrina) se determina a través de cromatografía de gases. Se eligieron las condiciones como se esbozan a continuación.

Aparato:

Cromatógrafo de gases: Shimadzu GC-17A
 Detector: Detector de ionización de llama (FID)

ES 2 573 982 T3

Inyector: Autoinyector Shimadzu AOC-5000

Software: Shimadzu Class-VP 7.4 versión

5 Gases:

Gas portador: Helio (99,999%)
 Otros gases: Nitrógeno (99,999%)
 Aire sintético (99,999%)
 10 Hidrógeno (del generador de hidrógeno de Whatman)

Columna: Rtx624 (30 m x 0,32 mm x 1,8 mm) (Resteck)

Programa de temperatura:

15

| Velocidad (°C/min) | Temperatura (°C) | Tiempo (min) |
|--------------------|------------------|--------------|
| - | 40 | 5,0 |
| 40 | 200 | 1,0 |

Temperatura del inyector: 220°C

Temperatura del detector: 220°C

Relación de división: 30:1

20 Velocidad: 30 cm/s

Programa de inyección:

25 Después de incubar durante 20 minutos a 90°C, 1 ml de muestra del vapor se inyecta en el cromatógrafo de gases con una jeringa de 95°C.

Muestra blanco: se miden 2 ml de agua destilada en el vial y se cierra herméticamente.

Preparación de la solución de estándar interno:

30

Se miden 20 mg de metanol en un matraz aforado de 10 ml y se llevan hasta la marca con agua destilada

Soluciones para la calibración:

35 Se pesan de forma precisa diferentes cantidades de etanol (10, 25, 50, 75 y 100 mg) y 20 mg de metanol en matraces aforados de vidrio de 10 ml y se llevan hasta la marca con agua destilada. Se miden 100 ml de estas soluciones y 2 ml de agua destilada en viales HS (19,5 ml).

La solución de calibración No. 3 se usa para determinar la idoneidad del sistema (muestra SST).

40 Requisito: RSD < 5% (RSD calculado para los valores de proporción del área de pico de etanol y metanol).

Preparación de la muestra:

45 Se midieron 100 mg de la muestra en el vial con tapón tabique (19,5 ml) con 2 ml de agua destilada y 100 ml de solución de estándar interno.

Los viales se secan a 90°C durante 2 horas antes de la preparación de la muestra.

La concentración de etanol en la muestra se calcula como sigue:

50

$$c_{EtOH} (\mu g / g) = \frac{c_{MeOH} (\mu g / vial) \alpha \frac{A_{EtOH}}{A_{MeOH}}}{m_{muestra} (g / vial)}$$

C_{EtOH} : concentración de etanol en la muestra

C_{MeOH} : concentración de metanol en la muestra

$m_{muestra}$: la masa de la muestra (medida en el vial)

α : coeficiente de la curva de calibración del estándar interno lineal, determinado por el software Shimadzu Class

A_{EtOH} , A_{MeOH} : las áreas de pico de etanol y metanol (estándar interno)

El proceso de la presente invención como se ilustra anteriormente produce coevaporados que comprenden (a) voriconazol, (b) ciclodextrina, y (c) preferiblemente cantidades residuales de solvente orgánico. Los coevaporados resultantes también son objetos de la presente invención. Por tanto, un objeto de la presente invención son coevaporados obtenidos por un proceso como se ha ilustrado anteriormente. Respecto a dichos coevaporados, todos los comentarios hechos anteriormente respecto a formas de realización preferidas (por ejemplo, respecto al tipo y cantidad de solvente orgánico, tipo y cantidad de voriconazol y tipo y cantidad de ciclodextrina) se aplican.

El coevaporado resultante se puede considerar como un "intermedio" en la preparación de formulaciones farmacéuticas. En una forma de realización preferida el coevaporado se procesa adicionalmente para dar un complejo voriconazol-ciclodextrina estable, preferiblemente un complejo de inclusión voriconazol-ciclodextrina, preferiblemente en forma sólida.

Por tanto, en un aspecto adicional la presente invención se refiere a un proceso para producir un complejo voriconazol-ciclodextrina, preferiblemente en forma sólida, dicho proceso comprende los pasos de

- (i) disolver voriconazol y ciclodextrina en el solvente orgánico,
- (ii) eliminar el solvente completa o parcialmente para formar un coevaporado,
- (iii) disolver el coevaporado en agua, y
- (iv) eliminar el agua.

Los pasos (i) y (ii) se refieren al proceso para producir el coevaporado. Esencialmente, aplican todos los comentarios dados anteriormente respecto a formas de realización preferidas del coevaporado.

En el paso (iii) el coevaporado se disuelve en agua, preferiblemente se disuelve por completo. En una forma de realización preferida, se usa agua purificada (aqua purificata según Ph.Eur 6.0/0008), agua altamente purificada (aqua valde purificata según Ph.Eur. 6.0/1927) o agua para inyección (aqua ad iniectionem según Ph.Eur. 6.0/0169). El agua para inyección es particularmente preferida. Además, en el paso (iii) el término "agua" también comprende soluciones acuosas, por ejemplo, solución salina.

El paso de disolución se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o alternativamente a temperaturas, por ejemplo, entre 5°C y 50°C. Habitualmente, la disolución del coevaporado se produce bastante rápidamente, por ejemplo, entre 1 y 10 minutos. La velocidad de disolución se puede aumentar mediante agitación.

La cantidad de agua aplicada en el paso (iii) para disolver el coevaporado habitualmente influye el proceso con respecto al tiempo de proceso y costes de proceso. En una forma de realización en el paso (iii) se añade agua en una cantidad de modo que el voriconazol está presente en una concentración de 11 a 60 mg por ml de agua, preferiblemente de 12 a 50 mg/ml, más preferiblemente de 15 a 35 mg/ml, lo más preferiblemente de 18 a 25 mg/ml. Además, en el paso (iii) se añade agua en una cantidad de modo que la ciclodextrina está presente en una concentración de 110 a 600 mg por ml de agua, preferiblemente de 120 a 500 mg/ml, más preferiblemente de 150 a 350 mg/ml, lo más preferiblemente de 180 a 250 mg/ml.

Se ha encontrado que la cantidad de agua aplicada en el paso (iii) para disolver el coevaporado influye el contenido de solvente orgánico residual del complejo voriconazol-ciclodextrina resultante obtenido en el paso de proceso (iv) o (v), preferiblemente del liofilizado resultante. Habitualmente, se añade agua en una cantidad tal que el contenido en solvente orgánico residual del complejo voriconazol-ciclodextrina obtenido en el paso de proceso (iv) o (v), preferiblemente el liofilizado resultante, es menor de 5000 ppm, en particular si se usa etanol como solvente. En una forma de realización preferida en el paso (iii) se añade agua en una cantidad tal que el voriconazol está presente en una concentración de 5 a 30 mg por ml de agua, preferiblemente de 10 a 25 mg/ml, más preferiblemente de 11 a 20 mg/ml, lo más preferiblemente de 12 a 16 mg/ml. Se ha encontrado además que es deseable una osmolalidad específica de la solución (iii). En una forma de realización preferida en el paso (iii) se añade agua en una cantidad tal que la osmolalidad de la solución resultante (iii) varía desde 150 a 800 mosmol/kg, más preferiblemente de 200 a 600 mosmol/kg, aún más preferiblemente de 225 a 500 mosmol/kg, lo más preferiblemente de 250 a 450 mosmol/kg. La osmolalidad se define y determina según Ph.Eur. 6.0, 2.2.35.

Además, se ha encontrado inesperadamente que la cantidad de solvente residual en el complejo voriconazol-ciclodextrina resultante obtenido en el paso de proceso (iv) o (v), preferiblemente del liofilizado resultante, se puede reducir si el paso (iii) se lleva a cabo dos veces. Por tanto, en una forma de realización preferida el paso (iii) del proceso de la presente invención comprende los siguientes subpasos:

- (iii-a) disolver el coevaporado en agua;
- (iii-b) eliminar el agua, preferiblemente por evaporación; y
- (iii-c) disolver el evaporado, resultante del paso (iii-b), en agua.

También para el paso (iii-a) aplican las explicaciones dadas anteriormente para el paso (iii). En el paso (iii-b) el agua se elimina, preferiblemente por evaporación. Preferiblemente, se eligen las condiciones de modo que el evaporado

resultante tenga un contenido en agua de menos del 20% en peso, más preferiblemente menos del 10% en peso, en particular del 0,01 al 5% en peso. De nuevo, para el paso (iii-c) aplican las explicaciones dadas anteriormente para el paso (iii).

5 En una forma de realización preferida adicional la solución resultante en el paso (iii) (o si se aplican los subpasos resultante en el paso (iii-a) o preferiblemente en el paso (iii-c)) se somete a un paso de esterilización (= paso iii-2). El paso de esterilización (iii-2) habitualmente se puede llevar a cabo con métodos comunes en la técnica. Preferiblemente, el paso de esterilización (iii-2) se lleva a cabo por filtración estéril. Eso significa que la solución
10 resultante en el paso (iii) preferiblemente se esteriliza por filtración a través de filtros que eliminan bacterias y que tienen un tamaño de poro de 0,22 μm . Los filtros de membrana generalmente pueden estar hechos de materiales comunes en la técnica. Preferiblemente, los filtros de membrana están hechos de nailon (por ejemplo, Aerodisc®, Ultipor® N₆₆, N₆₆ Posidyne®), derivados de celulosa como acetato de celulosa o nitrato de celulosa (por ejemplo, una unidad de filtro Nalgene®), éteres de celulosa mezclados, polietersulfonas, polisulfonas, PTFE (por ejemplo, Polydisc® TF) o PVDF. Lo más preferiblemente se usa nailon.

15 Consecuentemente, se prefiere que el paso (iii) de la presente invención comprenda los siguientes subpasos: (iii-a), (iii-b), (iii-c) y (iii-2).

20 En el paso (iv) del proceso de la presente invención se elimina el agua. Generalmente, los métodos conocidos en la técnica para eliminar solventes o agua son adecuados. Preferiblemente, el solvente se elimina por liofilización (secado por congelación) o secado por rociado. La eliminación del solvente por liofilización es particularmente preferida, especialmente, si el complejo voriconazol-ciclodextrina se debe proporcionar en viales en condiciones asépticas.

25 Alternativamente, se puede usar preferiblemente secado por rociado. El secado por rociado es particularmente preferido si el complejo voriconazol-ciclodextrina resultante se debe proporcionar en forma de una forma farmacéutica oral. El secado por rociado se puede realizar con o sin aditivos. Como aditivos, por ejemplo, se pueden usar sorbitol, xilitol, polietilenglicol, dextrosa o lactosa.

30 Generalmente, el secado por rociado se puede llevar a cabo usando una temperatura de entrada de 120 a 220°C, preferiblemente aproximadamente 180°C, y una temperatura de salida de aproximadamente 70 a 120°C, preferiblemente de aproximadamente 95°C. Por ejemplo, el secado por rociado se puede llevar a cabo usando un secador por rociado Büchi® Lab Niro.

35 Generalmente, el proceso de liofilización podría comprender tres fases:

Fase 1: Congelación de la solución resultante del paso (iii), paso (iii-2) o preferiblemente el paso (iii-3).

40 Fase 2: Fase de secado principal, donde las partes principales del solvente se eliminan a bajas temperaturas y presión reducida. Preferiblemente, la presión se reduce por debajo del punto triple de la solución resultante del paso (iii) o paso (iii-3).

45 Fase 3: Fase de secado final, donde se elimina el agua unida. La temperatura se sube preferiblemente a la curva de sublimación para permitir calor latente de sublimación.

En una forma de realización preferida, la fase 1 se lleva a cabo a temperaturas entre -35°C y -60°C, más preferiblemente entre -40°C y -52°C. La velocidad de congelación preferida es desde 0,1 a 5 K/min, más preferiblemente desde 0,5 a 2,0 K/min.

50 En una forma de realización preferida la fase 2 se lleva a cabo a temperaturas entre -25°C y 0°C, a presiones desde 0,01 a 1 mbar. La velocidad de calentamiento preferida es desde 0,05 a 5 K/min, más preferiblemente desde 0,2 a 1,0 K/min. Habitualmente, la fase de secado principal varía de 20 a 40 horas.

55 En una forma de realización preferida la fase 3 se lleva a cabo a temperaturas entre 10°C y 45°C a presiones desde 0,001 mbar a 0,1 mbar. Habitualmente, la fase de secado final varía de 20 a 40 horas.

60 Después de que se haya eliminado el agua, se obtienen los complejos voriconazol-ciclodextrina de la presente invención, preferiblemente en forma sólida. La forma de disolución más rápida de los complejos voriconazol-ciclodextrina de la presente invención habitualmente se alcanza, si en el paso (iv) se elimina el solvente por liofilización.

65 El complejo voriconazol-ciclodextrina obtenido por la presente invención se puede considerar como complejo de inclusión, preferiblemente como complejo de inclusión voriconazol-ciclodextrina "genuino". El término "genuino" indica que la cantidad entera y completa de voriconazol está atrapada intercalada en las nanocavidades de la ciclodextrina, es decir, el voriconazol esencialmente solo está presente en forma intercalada, que significa esencialmente que no se produce voriconazol no adsorbido, no atrapado, cristalino. La formación del complejo de

inclusión genuino generalmente produce una forma sólida vítrea de voriconazol. Por tanto, los complejos de inclusión voriconazol-ciclodextrina de la presente invención preferiblemente están esencialmente libres de voriconazol "sólido", es decir, esencialmente libres de voriconazol cristalino. El término "esencialmente" libre significa que los complejos de inclusión de la presente invención no contienen cantidades significativas de voriconazol cristalino, unido a la superficie de las partículas del complejo. Preferiblemente, los complejos de inclusión de voriconazol de la presente invención comprenden menos del 5% en peso, más preferiblemente menos del 2% en peso, más preferiblemente menos del 0,5% en peso de voriconazol en forma cristalina, basado en el peso total del complejo de inclusión.

La integridad del proceso de inclusión se puede seguir a través de microscopía/espectroscopía de Raman de estado sólido y/o por el mapeo de superficie por microscopía electrónica SEM-ESD. Preferiblemente, todos los complejos de inclusión de la presente invención son complejos de inclusión no covalentes. Además, preferiblemente todos los complejos de inclusión de la presente invención son complejos de inclusión supramoleculares. En particular, todos los complejos de inclusión de la presente invención son complejos de inclusión no covalentes y supramoleculares. El término "supramolecular" se entiende como que describe interacciones moleculares autoorganizadoras que producen la formación de nuevas estructuras que permanecen juntas sin establecer una unión covalente.

Generalmente, el proceso de la presente invención es adecuado para preparar los complejos de inclusión de la presente invención, preferiblemente alcanzando un rendimiento desde el 80 al 99%, más preferiblemente desde el 90 al 98%.

En una forma de realización preferida el contenido en agua residual de los complejos de inclusión de la presente invención es del 0,01 al 5% en peso, más preferiblemente del 0,1 al 3% en peso, aún más preferiblemente del 0,3 al 2,0% en peso, lo más preferiblemente del 0,5 al 1,5% en peso, basado en el peso total del complejo. Preferiblemente, el contenido en agua de los complejos de la presente invención no aumenta en más del 6% (en particular, no más que en el 3%) durante un periodo de almacenamiento de 3 meses, a una temperatura de 25°C y una humedad del 60%.

Además, los complejos voriconazol-ciclodextrina de la presente invención habitualmente se proporcionan en una forma sólida, que tiene una densidad aparente de 150 a 400 mg/cm³, preferiblemente de 200 a 300 mg/cm³, más preferiblemente de 220 a 260 mg/cm³. Los complejos voriconazol-ciclodextrina preferiblemente poseen índices de Hausner en el intervalo de 1,01 a 1,6, preferiblemente de 1,06 a 1,4, más preferiblemente entre 1,08 a 1,3. El índice de Hausner es la proporción de la densidad tras el asentamiento respecto a la densidad aparente.

La densidad aparente y la densidad tras el asentamiento se determinan según USP 24, Prueba 616 "Densidad aparente y densidad tras el asentamiento".

El proceso de la presente invención como se ilustra anteriormente produce complejos voriconazol-ciclodextrina. Los complejos resultantes también son objetos de la presente invención. Por tanto, un objeto de la presente invención son complejos voriconazol-ciclodextrina obtenidos por un proceso como se ilustra anteriormente. Respecto a dichos complejos, todos los comentarios hechos anteriormente respecto a formas de realización preferidas (por ejemplo, respecto al tipo y cantidad de solvente orgánico, tipo y cantidad de voriconazol y tipo y cantidad de ciclodextrina, tamaño de partícula, densidad aparente, etc., índice de Hausner, contenido en agua residual, contenido en solvente residual, etc.) aplican.

Por tanto, un complejo voriconazol-ciclodextrina está preferiblemente en forma sólida y comprende voriconazol, ciclodextrina, agua residual y solvente residual, en donde el contenido en agua residual es desde el 0,1 al 3% en peso, preferiblemente del 0,5 al 1,8% en peso y el contenido en solvente residual es desde el 0,1 a menos del 0,5% en peso, preferiblemente del 0,2 al 0,4% en peso.

El contenido en agua residual se determina según el método de Karl Fischer como se describe en Ph. Eur. 6ª edición, 2008, sección 2.5.12. La determinación se hace por coulombimetría, mediante la cual se usa un coulombímetro a 160°C, preferiblemente un coulombímetro Metrohm 831 KF que incluye una célula de titulación sin diafragma. Habitualmente, se analiza una muestra de 300 mg de complejo voriconazol-ciclodextrina.

En este aspecto, también aplican todos los comentarios hechos anteriormente respecto a formas de realización preferidas (por ejemplo, respecto al tipo y cantidad de solvente orgánico, tipo y cantidad de voriconazol y tipo y cantidad de ciclodextrina, tamaño de partícula, densidad aparente, etc., índice de Hausner, contenido en agua residual, contenido en solvente residual, etc.).

Los complejos de inclusión (y opcionalmente también los coevaporados) de la presente invención se pueden aplicar en forma de formulaciones farmacéuticas.

En una forma de realización preferida la formulación farmacéutica se proporciona en forma de un vial estéril, que contiene el complejo de inclusión de la presente invención, en donde el complejo de inclusión se puede redissolver,

preferiblemente con agua para inyección (aqua ad iniectionabilia según Ph.Eur. 6.0/0169), para dar una solución para inyección.

5 Por tanto, un objeto adicional de la presente invención es un proceso para producir viales estériles que contienen un complejo voriconazol-ciclodextrina en forma sólida, dicho proceso comprende los pasos de

- (i) disolver voriconazol y ciclodextrina en el solvente orgánico,
- (ii) eliminar el solvente completa o parcialmente para formar un coevaporado,
- (iii) disolver el coevaporado en agua,
- (iii-2) someter la solución acuosa resultante a un paso de esterilización,
- (iii-3) cargar la solución esterilizada, preferiblemente en condiciones asépticas, en viales,
- (iv) eliminar el agua por liofilización, y
- (v) sellar los viales.

10 Los pasos (i) a (iii-2) y (iv) se han ilustrado anteriormente. Los pasos (iii-3) y (v) se pueden llevar a cabo por métodos conocidos en la técnica. Como material de sellado se pueden usar gomas (por ejemplo, gomas de bromobutilo o clorobutilo), que pueden estar recubiertas con PTFE o siliconadas. Preferiblemente, se usa goma de clorobutilo siliconada.

15 Los inventores de la presente invención han encontrado que los complejos voriconazol-ciclodextrina de la presente invención tienen "propiedades de reconstitución" superiores inesperadas. El término "propiedades de reconstitución" se refiere a las características (por ejemplo, tiempo de disolución, aspecto de las soluciones resultantes, etc.) cuando los complejos de la presente invención se redisuelven, preferiblemente en un medio acuoso, que sea adecuado para inyección. Para redissolver, preferiblemente se usa agua para inyección.

20 En otra forma de realización preferida, se usa un medio acuoso, en donde el medio se elige de modo que la osmolalidad de la disolución resultante sea desde 100 a 300 mosmol/kg, preferiblemente de 200 a 290 mosmol/kg. La osmolalidad es una medida de los osmoles de soluto por kilogramo de solvente. En esta solicitud, el término "osmolalidad" se define y determina como se divulga en Ph. Eur. 6ª edición, 2008, sección 2.2.35.

25 Opcionalmente, la osmolalidad se ajusta usando agentes redisolventes adecuados como soluciones salinas, preferiblemente que tienen un contenido en cloruro de sodio del 0,7 al 1,0% en peso o una solución de glucosa, que tiene un contenido en glucosa del 3 al 6% en peso.

30 En una forma de realización alternativa la formulación farmacéutica se proporciona en forma de una forma farmacéutica oral, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, granulados.

Por tanto, un objeto adicional de la presente invención es una forma farmacéutica oral, que comprende (a) el coevaporado según la presente invención o más preferiblemente el complejo voriconazol-ciclodextrina según la presente invención; y (b) excipientes farmacéuticos aceptables.

35 Preferiblemente, la forma farmacéutica oral se proporciona en forma de comprimidos, más preferiblemente comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos preferiblemente se preparan por compresión directa.

40 En la formulación farmacéutica de la presente invención se pueden emplear uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s), tal como rellenos, agentes aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes antiadherentes y disgregantes. Respecto a los excipientes farmacéuticamente aceptables mencionados anteriormente, los solicitantes hacen referencia a "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik and angrenzende Gebiete", editado por H. P. Fiedler, 4ª Edición, Editio Cantor, Aulendorf y ediciones anteriores, y "Handbook of Pharmaceutical Excipients", tercera edición, editado por Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, EE UU, y Pharmaceutical Press, Londres.

45 Por último, se puede usar un solvente orgánico, que tiene una permitividad relativa de 3 a 40, medida a 20°C, para la producción de un complejo de inclusión voriconazol-ciclodextrina. Respecto a las formas de realización preferidas de este aspecto (por ejemplo, permitividad, cantidades y tipos de ciclodextrina, etc.), se hace referencia a las ilustraciones dadas anteriormente.

50 La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

55 Ejemplo 1: Preparación de un complejo voriconazol-ciclodextrina

Se pesaron 3,0 g de voriconazol micronizado (= API) en un matraz de fondo redondeado. Se añadieron 34,2 g de beta-ciclodextrina hidroxipropilada (= HPBCD) sólida que tenía un grado medio de sustitución de 4,6 al API (equivalente con 32,6 g de HPDCB en base seca). La mezcla de polvo se disolvió en etanol (96%). Los ingredientes

se mojaron enseguida y se disolvieron en etanol a temperatura ambiente; el líquido resultante era viscoso y transparente. La solución se secó después en un evaporador rotatorio a vacío (Rotavapor Büchi® R-134). El baño del equipo se ajustó a T= 60°C, la evaporación se realizó a presión reducida (p=32 mbar), hasta alcanzar peso constante (en duración de 90 minutos). El contenido en etanol del coevaporado excedía ligeramente el 0,5%. El coevaporado se obtuvo en forma de una capa blanca o semitransparente, vítrea de tipo laca.

El coevaporado se disolvió en 150 ml de agua purificada a temperatura ambiente. La solución obtenida se filtró después a través de una unidad de filtro Nalgene® desechable, equipada con un filtro de nitrato de celulosa de 0,22 µm. Basado en la determinación del contenido en voriconazol en el proceso, se hizo un cálculo resultando que 11,75 ml de solución contienen 200 mg de API. Por tanto, este valor se estableció como el volumen de relleno. Los viales rellenos se cerraron con tapones de goma, su contenido se congeló en etanol, se enfrió con nieve carbónica. Después los tapones de goma se eliminaron y el contenido de los viales se liofilizó durante 24 horas a una temperatura de cámara de (-50) – (-52)°C y a una presión de 45-65 mTorr (6,0-8,7 Pa). Habiéndose eliminado el solvente voluminoso, los viales se mantuvieron durante 30 horas más en el liofilizador, pero la temperatura de la cámara se subió a (+36) – (+37)°C (la presión no se cambió). Por último, los viales se cerraron mediante tapones de liofilización de clorobutilo, se cerraron manualmente con cápsulas de aluminio de tipo flip-off.

Ejemplo 2: Preparación de un complejo voriconazol-ciclodextrina

Se repitió el ejemplo 1, en donde se usó voriconazol sin micronizar.

Ejemplo 3: Preparación de un complejo voriconazol-ciclodextrina

Se repitió el ejemplo 1, en donde se usaron voriconazol sin micronizar y beta-dextrina hidroxipropilada (= HPBCD) que tenía un grado medio de sustitución de 4,0.

Ejemplo 4: Difracción de rayos X de polvo

Los difractogramas obtenidos para voriconazol y tres complejos voriconazol-ciclodextrina preparados según los ejemplos 1 a 3 se muestran en la **figura 1**.

Las investigaciones de difracción de rayos X de polvo se realizaron usando radiación CuK_{alfa} normal estándar. Los picos de reflexión se registraron en un intervalo de ángulo 2-theta de 5-40 grados.

Ejemplo 5. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se obtuvieron datos que verificaban la formación de un complejo genuino por DSC

La **figura 2** muestra las curvas de DSC obtenidas para el API puro, sus complejos con HPBCD y también el termograma de la mezcla física compuesta de los constituyentes mezclados en la proporción equivalente con la del complejo optimizado. El pico endotérmico intenso (a 132,1°C), correspondiente a la entalpía de fusión de voriconazol (que aparece algo distorsionado estudiando la mezcla física), desaparece por completo cuando está en complejo con HPBCD. Este fenómeno indica que las fuerzas intermoleculares que estabilizan la estructura cristalina del fármaco puro ya no existen en el complejo, es decir, el API está en un denominado estado 'molecularmente disperso'. Estos descubrimientos indican sin duda que en el proceso de la presente invención HPBCD forma un complejo de inclusión con voriconazol.

Las medidas de calorimétricas diferenciales de barrido se realizaron usando un instrumento Perkin Elmer 2, aplicando los siguientes parámetros experimentales:

- peso de la muestra: 3,5-7,5 mg
- atmósfera; Ar (99,999%)
- intervalo de calentamiento: 10 K/min (también se probó 5 K/min y mostró resultados comparables)
- soporte de la muestra: Al (la cápsula no estaba plegada, sino solo colocada en la parte inferior)
- la calibración se realizó usando estándar de indio
- intervalo de temperatura: 320-480 K

Ejemplo 6: Características composicionales

Las características composicionales de los complejos de la presente invención según los ejemplos 1 a 3 se dan a continuación en la tabla 2:

Tabla 2

| Complejo voriconazol/HPBCD | Aspecto en estado sólido | Contenido en voriconazol en el complejo | Contenido en HPBCD en el complejo | Contenido en βCD en el complejo | Contenido en agua residual | Contenido en etanol residual |
|----------------------------|--------------------------|---|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| | | | | | | |

| | | sólido* | sólido* | sólido* | | |
|-----------|-------------|---------|---------|---------|------|-------|
| Ejemplo 3 | liofilizado | 8,47% | 89,2% | 0,66% | 1,3% | 0,24% |
| Ejemplo 1 | liofilizado | 8,37% | 90,0% | 0,55% | 1,1% | 0,32% |
| Ejemplo 2 | liofilizado | 8,27% | 91,2% | 0,57% | 1,1% | 0,27% |

* El valor corresponde al contenido en HPBCD como está (por ejemplo, no corregido con el contenido en agua).

Los resultados indican que cuando se aplicaba el proceso de preparación de la presente invención, se pudo asegurar reproducibilidad composicional de lote a lote.

5 La determinación del contenido en HPBCD y beta-ciclodextrina (BCD) se hizo por HPLC. Una descripción detallada de las condiciones cromatográficas se da a continuación.

Aparato:

10 Agilent Serie 1100 Sistema de bomba cuaternario
 Agilent Serie 1100 Desgasador
 Agilent Serie 1100 compartimento de columna termostatzado
 Agilent Serie 1100 Autoinyector termostatzado
 15 Agilent Serie 1200 Detector de haz de diodo
 Agilent Serie 3300 Detector de dispersión de luz evaporativo (ELSD2)
 Agilent ChemStation para LC 3D, versión No: B.02.01-SR[260]

20 Columna: CD-Screen, 5 µm, 4,0 x 250 mm (ChioQuest Ltd, Budapest, Hungría)
 Código: CDS2

Fase móvil:

25 Canal A:
 Agua 1000 ml

Canal A:
 Metanol 900 ml
 Agua 100 ml

30 Programa de gradiente:

| Tiempo (min) | Canal B %: | Velocidad de flujo (ml/min) |
|--------------|------------|-----------------------------|
| 0 | 45 | 0,8 |
| 5 | 45 | 0,8 |
| 9 | 100 | 0,8 |

35 Tiempo de parada: 16 min
 Tiempo después: 8 min
 Temperatura de columna: 15°C
 Volumen inyectado: 2 µl para ensayo de HPBCD
 50 µl para BCD e impurezas

40 Detección:

DAD: 200 nm (amplitud de banda 4 nm, referencia 360 nm, amplitud de banda: 100 nm)

Parámetros de ELSD:

45 Temperatura del tubo de deriva: 70°C
 Flujo de gas 1,5 l/min
 Ganancia: 1
 Desconexión de la válvula de corte de calor: 7,5-8,5 para BCD e impurezas

50 Preparación de la muestra:

Solvente:

Preparar un solvente que consiste en MeOH al 50% y agua purificada al 50%.

55 Soluciones de calibración de BCD:

5 Se pesaron aproximadamente 10-20 mg de estándar de BCD (3 paralelos) de forma precisa y se transfirieron a matraces aforados de 5 ml. Las sustancias se disolvieron y diluyeron al volumen con el solvente (*soluciones madre de BCD*). Se prepararon las soluciones de calibración en el intervalo de 0,06 a 0,3 mg/ml con dilución apropiada de las *soluciones madre de BCD* con el solvente. Una de las soluciones de calibración (conc. 0,5 mg/ml) se usó para la prueba de idoneidad del sistema (5 inyecciones paralelas).

Soluciones de calibración de HPBCD:

10 Se pesaron aproximadamente 75-225 mg de estándar de HPBCD (5 paralelos) de forma precisa y se transfirieron a matraces aforados de 5 ml. Las sustancias se disolvieron y diluyeron al volumen con el solvente.

Soluciones de muestra:

15 Se pesaron aproximadamente 150 mg de muestra de HPBCD de forma precisa y se transfirieron a matraces aforados de 5 ml. Las sustancias se disolvieron y diluyeron al volumen con el solvente.

Cálculo:

20 Se calcularon los contenidos en HPBCD y BCD con el software Agilent ChemStation por el método del estándar externo con la curva de calibración de HPBCD y BCD, respectivamente. La señal de HPBCD se integró como un pico. Las curvas de calibración se calcularon con el software Agilent ChemStation por curva tipo "Power" (origen: ignorar, peso: igual).

25 La concentración de las soluciones de voriconazol se determinó por espectrofotometría de UV/VIS basado en el pico de absorbancia encontrado a la longitud de onda 256 nm.

Se ajustó una curva de calibración lineal respecto a los valores de absorbancia experimentales (**figura 3**).

30 **Ejemplo 7: Características fisicoquímicas**

Las características fisicoquímicas de los complejos de la presente invención según los ejemplos 1 a 3 se dan a continuación en la tabla 3:

Tabla 3:

| Complejo voriconazol/HPBCD | Aspecto en estado sólido | Densidad aparente | Amorfidad/cristalinidad | pH |
|----------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|--|
| Ejemplo 3 | liofilizado | 0,24 g/cm ³ | amorfo | con agua para inyección: 6,2 con solución salina fisiológica: 6,4 |
| Ejemplo 1 | liofilizado | 0,24 g/cm ³ | amorfo | con agua para inyección: 6,4 con solución salina fisiológica: 6,6 |
| Ejemplo 2 | liofilizado | 0,24 g/cm ³ | amorfo | con agua para inyección: 6,4 con solución salina fisiológica: 6,6 |

35 Las tablas 3 y 4 claramente indican que se obtienen características superiores para todos los ejemplos. Eso significa, que se pueden obtener características superiores, independientemente de si el voriconazol usado como material de partida estaba micronizado o no.

40 **Ejemplo comparativo 8: Ejemplo 17 del documento EP 0 440 372**

Se reelaboró el ejemplo 17 del documento EP 0 440 372 con HPBCD.

45 El proceso especificado era especialmente laborioso.

La "solución" resultante obtenida permaneció ligeramente opaca.

50 Como conclusión, en términos de consumo de tiempo y consideraciones microbianas, el proceso de la presente invención ofrece un método de preparación más controlado y rápido. Puesto que la formación de complejos tiene lugar en una única fase, el proceso de la presente invención es muy robusto respecto al tamaño de partícula del API también.

Ejemplo comparativo 9: Ejemplo 1 del documento EP 1 001 813

55 Se reelaboró el ejemplo 1 del documento EP 1 001 813. Los ingredientes se pesaron en la proporción especificada en el documento de solicitud de patente (respecto a la cantidad, se aplicó un volumen total de 65 ml para obtener una muestra representativa). Primero, se añadió sulfobutiléter beta-ciclodextrina (SBECD) a agua para inyecciones (que se disolvió fácilmente). Habiéndose añadido voriconazol a la solución, la mezcla se agitó vigorosamente. La

suspensión también se tuvo que homogenizar a mano un par de veces (para eliminar las partículas pegadas a la pared del recipiente). La disolución cuantitativa de las partículas se logró a temperatura ambiente después de hora y media. Se encontró esta velocidad sorprendentemente baja, lo que sugiere, por tanto, un futuro aumento a escala muy difícil.

La solución obtenida se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 mm de tamaño de poro, y se liofilizó. Se reconstituyó una unidad (que comprende 200 mg de voriconazol y 3,2 g de SBECD) con agua para inyección. El complejo se resolvió en un minuto, pero habiéndose disuelto el material, había microburbujas de aire aún presentes en la solución durante dos minutos más. Por tanto, se requirió un tiempo total de aproximadamente tres minutos hasta que se obtuvo el estado administrable de la formulación.

Ejemplo 10: Comparación de propiedades de reconstitución

Los tiempos de reconstitución (tiempo necesario para redissolver los complejos voriconazol-ciclodextrina) de los complejos según la presente invención se comparan con complejos del estado de la técnica. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4

| Material de prueba | Caracterización de la reconstitución | Aspecto de la solución reconstituida | Turbidez (τ) de la solución reconstituida registrado en tiempo (prueba de estabilidad) determinada en unidades de absorbancia ($\lambda=410$ nm) |
|-----------------------|---|--------------------------------------|--|
| Ejemplo comparativo 9 | se alcanzó la disolución completa después de un minuto de agitar a mano | pequeñas burbujas | > 0,1 |
| VFEND™ | se alcanzó la disolución completa después de un minuto de agitar a mano | solución transparente | 0 h: 0,02 ± 0,01 24 h: 0,02 ± 0,01 |
| Ejemplo 3 | se alcanzó la disolución completa en aprox. 20 segundos de agitar a mano | solución transparente | 0 h: 0,03 ± 0,01 24 h: 0,05 ± 0,01 |
| Ejemplo 1 | | | 0 h: 0,04 ± 0,01 24 h: 0,06 ± 0,01 |
| Ejemplo 2 | | | 0 h: 0,04 ± 0,01 24 h: 0,05 ± 0,01 |

La tabla 4 claramente muestra que los complejos voriconazol-ciclodextrina de la presente invención poseen propiedades de reconstitución superiores.

Ejemplo 11: reducción del contenido en TAP

Se preparó una solución de voriconazol e hidroxipropil- β -ciclodextrina en etanol al 96%. El coevaporado se aisló por evaporación del solvente en un evaporador rotatorio. Posteriormente, se determinó el contenido en TAP. Se usaron diferentes tiempos de evaporación (serie 1) y temperaturas de evaporación (serie 2).

Serie 1:

Ajustes: Tiempo de evaporación: 30 min
Temperatura e vaporación: 40°C, 50°C, 60°C

Serie 2:

Ajustes: Tiempo de evaporación: 30 min, 60 min, 120 min, 180 min
Temperatura de evaporación: 40°C

Los resultados de la serie 1 se muestran en la figura 4. Los resultados de la serie 2 se muestran en la figura 5.

Como conclusión se ha encontrado inesperadamente que

a) al aumentar la temperatura en el paso de evaporación el contenido en TAP aumenta. Para conseguir contenidos en TAP deseablemente bajos, la temperatura preferiblemente debe estar entre 30°C y 65°C, más preferiblemente entre 40°C y 60°C.

b) El tiempo para la evaporación se tiene que acortar para limitar el contenido en TAP en el producto final. Preferiblemente se usa un tiempo de reacción entre 10 minutos y 120 minutos, más preferiblemente entre 20 minutos y 80 minutos.

Ejemplo 12: Reducción del contenido en etanol residual en el complejo voriconazol-ciclodextrina liofilizado

- 5 Se preparó una solución de voriconazol e hidroxipropil- β -ciclodextrina en etanol al 96%. Se obtuvo un coevaporado por evaporación del solvente en un evaporador rotatorio. El coevaporado se reconstituyó con agua para inyección. La solución reconstituida se liofilizó in situ (que significa en viales). Se han usado y analizado las siguientes cantidades diferentes de solución de reconstitución.

| Ejemplo | | 12a | 12b | 12c |
|----------------------------------|-----------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Cantidad de agua para inyección: | | 5 ml/vial | 10 ml/vial | 15 ml/vial |
| Aspecto: | | transparente, incolora | transparente, incolora | transparente, incolora |
| Valor de pH: | | 6,90 | 6,85 | 6,83 |
| Osmolalidad: | mosmol/kg | 1185 | 474 | 304 |
| Viscosidad: | mPa*s | 5,624 | 2,261 | 1,683 |
| Densidad: | g/ml | 1,1063 | 1,0605 | 1,0362 |

- 10 El contenido en etanol del liofilizado según el ejemplo 12a era significativamente mayor de 5000 ppm, el contenido en etanol según el ejemplo 12b aproximadamente 5000 ppm y el contenido en etanol según el ejemplo 12c era significativamente menor de 5000 ppm.

- 15 Por tanto, se encontró inesperadamente que el contenido en etanol se podría disminuir deseablemente usando una cantidad específica de agua para disolver el coevaporado.

Ejemplo 13: Reducción del contenido en etanol residual en el complejo voriconazol-ciclodextrina liofilizado

- 20 Se preparó una solución de voriconazol e hidroxipropil- β -ciclodextrina en etanol al 96%. Se obtuvo un coevaporado por evaporación del solvente en un evaporador rotatorio. El coevaporado se reconstituyó con agua para inyección. El agua se eliminó por evaporación y posteriormente el evaporado resultante se reconstituyó otra vez con agua para inyección (= pasos (iii-a), (iii-b) y (iii-c)).

- 25 La solución reconstituida se liofilizó in situ según las condiciones descritas en el ejemplo 12b.

- El contenido en etanol del liofilizado según el ejemplo 13 era significativamente menor de 5000 ppm.

- 30 Por tanto, se encontró inesperadamente que el contenido en etanol se podría disminuir deseablemente repitiendo el paso (iii) de la presente invención, es decir llevando a cabo los subpasos (iii-a), (iii-b) y (iii-c) de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para producir un coevaporado que comprende
 - 5 (a) voriconazol,
 - (b) ciclodextrina, y
 - (c) opcionalmente un solvente orgánico,
 comprendiendo dicho proceso los pasos de
 - 10 (i) disolver voriconazol y ciclodextrina en el solvente orgánico,
 - (ii) eliminar el solvente completa o parcialmente.
- 15 2. Proceso según la reivindicación 1, en donde el coevaporado resultante comprende
 - (a) del 1 al 20% en peso, preferiblemente del 5 al 15% en peso de voriconazol,
 - (b) del 80 al 99% en peso, preferiblemente del 85 al 95% en peso de ciclodextrina, y
 - (c) del 0 al 10% en peso, preferiblemente del 0,5 al 5 de solvente orgánico.
- 20 3. Proceso según la reivindicación 1 o 2, en donde el solvente orgánico tiene una permitividad relativa de 3 a 40, medida a 20°C.
4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el solvente es un alcohol, preferiblemente etanol.
- 25 5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde en el paso (ii) el solvente se elimina a una temperatura entre 40°C y 60°C.
- 30 6. Proceso para producir un complejo voriconazol-ciclodextrina en forma sólida, dicho proceso comprende los pasos de
 - (i) disolver voriconazol y ciclodextrina en el solvente orgánico,
 - (ii) eliminar el solvente completa o parcialmente para formar un coevaporado,
 - 35 (iii) disolver el coevaporado en agua, y
 - (iv) eliminar el agua.
7. Proceso según la reivindicación 6, en donde en el paso (iii) el voriconazol está presente en una concentración de 12 a 50 mg por ml de agua.
- 40 8. Proceso según las reivindicaciones 6 o 7, en donde en el paso (iv) el agua se elimina por liofilización.
9. Proceso para producir viales estériles que contienen un complejo voriconazol-ciclodextrina en forma sólida, dicho proceso comprende los pasos de
 - (i) disolver voriconazol y ciclodextrina en el solvente orgánico,
 - (ii) eliminar el solvente completa o parcialmente para formar un coevaporado,
 - (iii) disolver el coevaporado en agua,
 - (iii-2) someter la solución acuosa resultante a un paso de esterilización,
 - (iii-3) cargar la solución esterilizada en viales,
 - (iv) eliminar el agua por liofilización, y
 - 45 (v) sellar los viales.
10. Proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la ciclodextrina es beta-ciclodextrina hidroxipropilada.

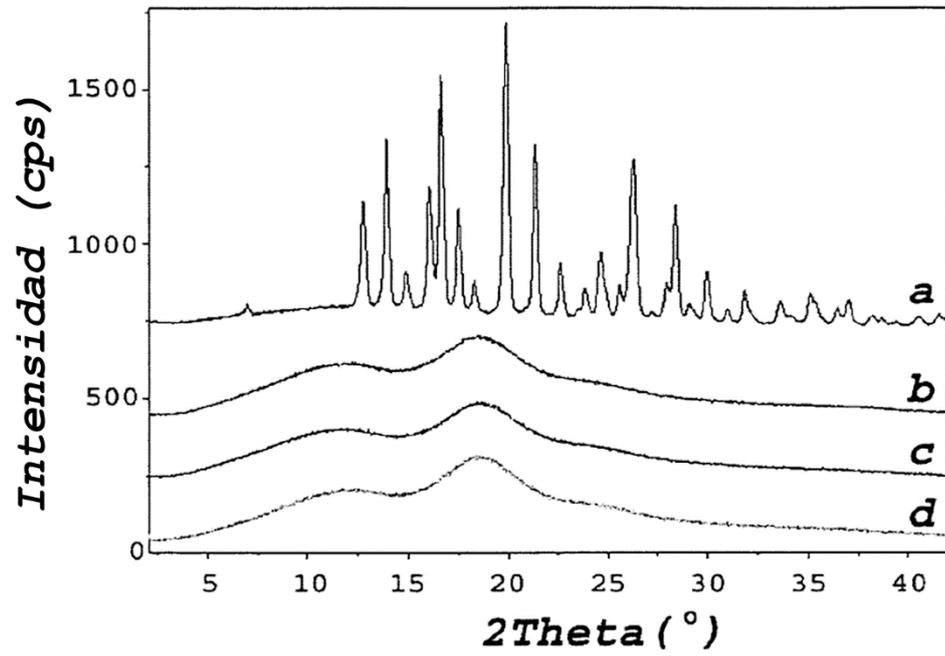


Figura 1: Difractogramas de rayos X:
 a): voriconazol
 b): complejo voriconazol/HPBCD según el ejemplo 2
 c): complejo voriconazol/HPBCD según el ejemplo 1
 d): complejo voriconazol/HPBCD según el ejemplo 3

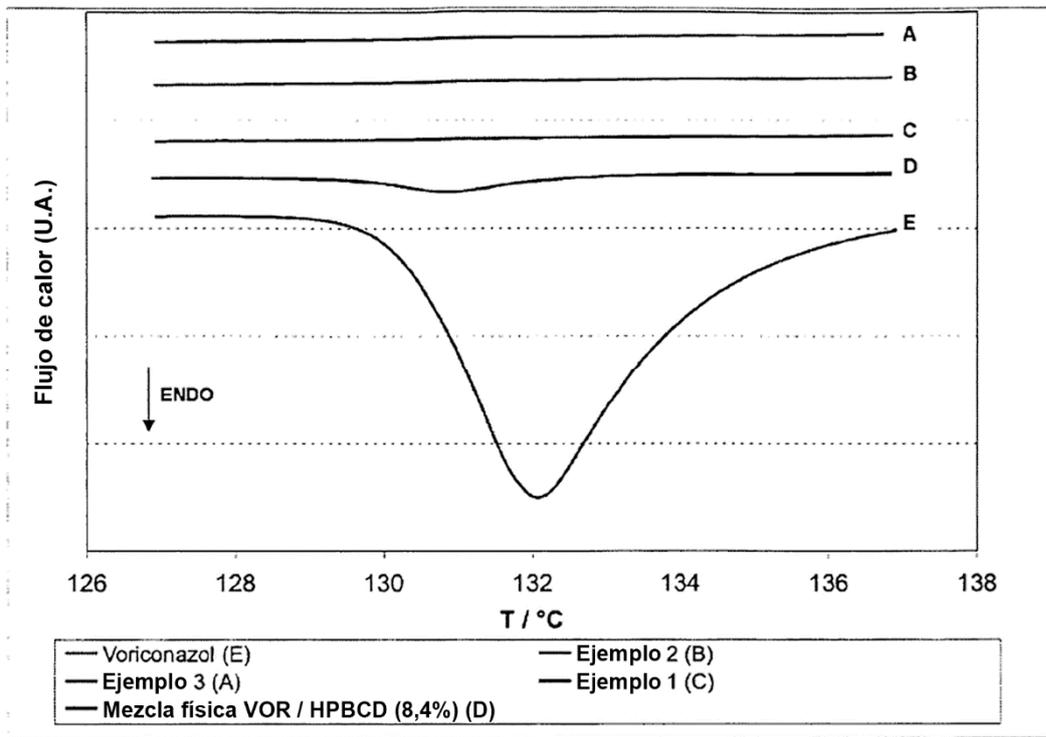


Figura 2: DSC de preparaciones de voriconazol

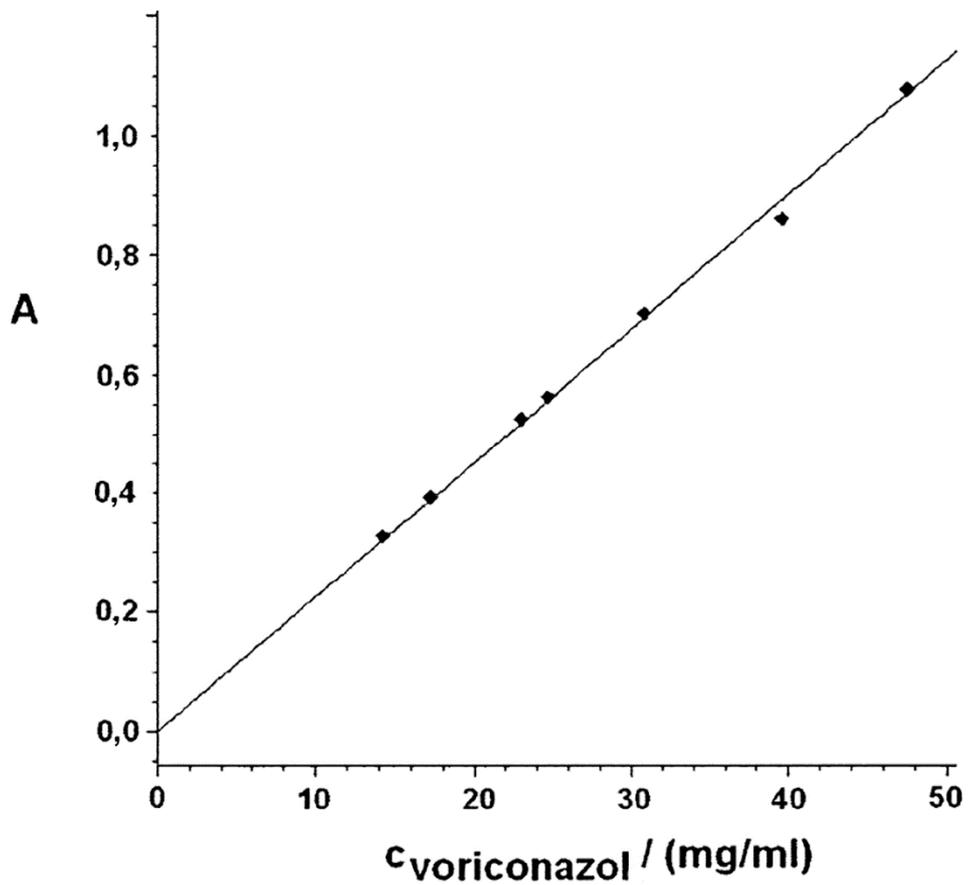


Figura 3: Gráfica de absorbanza A ($\lambda=256$ nm) frente a concentración (mg/ml) para voriconazol con la curva lineal ajustada ($R^2=0,99961$)

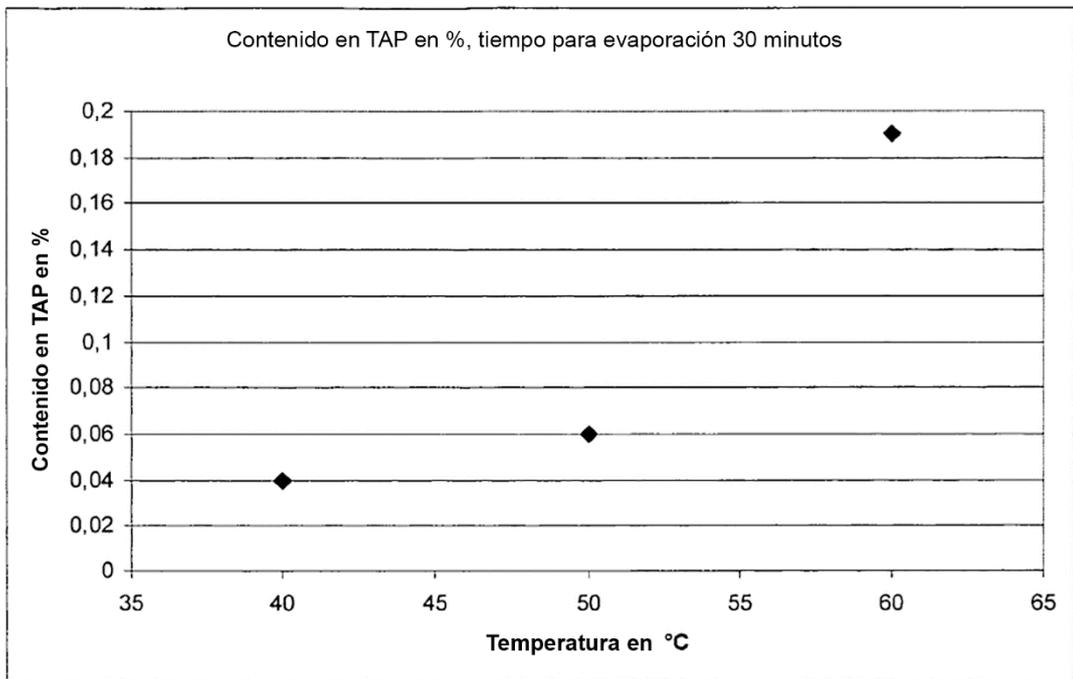


Figura 4

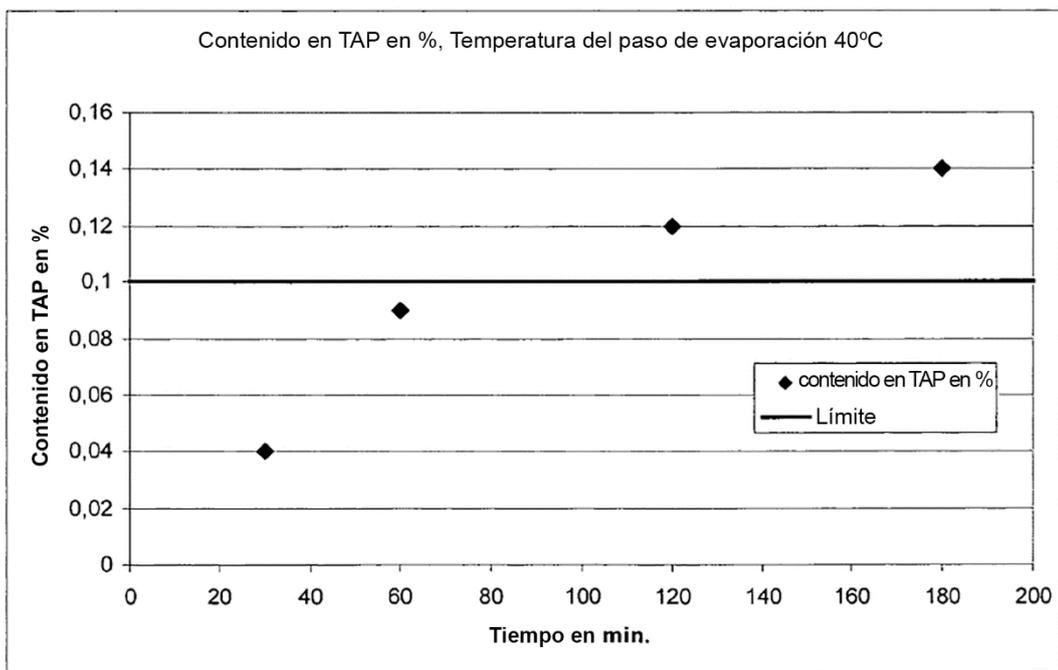


Figura 5