

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 284**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.1999** **E 09156268 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016** **EP 2085075**

54 Título: **Partículas conformadas estables de compuestos orgánicos cristalinos**

30 Prioridad:

25.02.1998 US 30388

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

19.04.2017

73 Titular/es:

SKENDI FINANCE, LTD. (100.0%)
Akara Building 24 De Castro Street Wickhams
Cay I
Road Town, Tortola, VG

72 Inventor/es:

URIBE, JUAN ANGELES;
DE GYVES, AURELIO y
GOMEZ, ABRAHAM

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 609 284 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

Partículas conformadas estables de compuestos orgánicos cristalinos

5 Antecedentes de la invención

Se sabe bien que muchas sustancias tienen tendencia a cristalizar de diferentes maneras, dependiendo de las condiciones en las que cristalizan. Las diferentes estructuras cristalinas resultantes de la cristalización de una sustancia particular se denominan polimorfos o pseudo-polimorfos. Se sabe también que, cuando se funden y enfrian rápidamente por debajo de su punto de fusión, es decir congelación por fusión, los átomos o moléculas que forman la mayor parte de sustancias necesitan algo de tiempo para colocarse ellas mismas en el orden más natural para el medio ambiente en el que se colocan. En consecuencia, permanecen en estados amorfo o semi-amorfo inestables o se organizan en polimorfos metaestables.

Los polimorfos metaestables pueden ser enantiotrópicos, que es una propiedad de ciertas sustancias que significa que pueden existir en más de una forma cristalina (Giron, Thermal Analysis and Calorimetric Method in the Characterization of Polymorphs and Solvates, Thermochimica Acta, 248 (1995) 1-59; Parker, Dictionary of Scientific and Technical Terms, McGrawHill, Inc., 1984, 541; Hancock et al., Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems, J. Pharm. Sci., Vol 86, N° 1, 1997, 1-12). A menudo, hay una relación entre las diversas formas o hábitos cristalinos de una sustancia enantiotrópica, de manera que una forma es estable por encima de la temperatura del punto de transición y la otra es estable por debajo de la misma. En consecuencia, el hábito cristalino es dinámico y reversible dependiendo de las condiciones ambientales.

Los polimorfos metaestables a menudo se transforman con el tiempo en estructuras más estables. Este proceso de cristalización natural se denomina "envejecimiento", y ocurre con el tiempo sin intervención humana. Este proceso de "envejecimiento" natural a menudo es lento e impredecible, y por lo tanto es costoso y potencialmente peligroso, particularmente en la fabricación de compuestos farmacéuticos. La imposibilidad de predecir surge puesto que el proceso de envejecimiento depende en gran medida de factores medioambientales. Yu, "Inferring Thermodynamic Stability Relationship of Polymorphs from Melting Data", J. Pharm. Sci., Vol 84, N° 8, 966-974 (1995).

Independientemente, en general se requieren sustancias estables, cristalizadas para una bioactividad y biodisponibilidad óptima y fiable. Si se ponen partículas metaestables, por ejemplo, microesferas o gránulos, en un medio acuoso antes de que ocurra la cristalización, la deformación de la forma de la partícula o incluso la destrucción completa de las partículas puede ocurrir en cuestión de horas.

Además, los diferentes polimorfos de una sustancia particular tendrán diferentes velocidades de disolución, dando como resultado una falta de estabilidad y pérdida de uniformidad entre diferentes lotes del mismo fármaco. Por ejemplo, Halebian et al informan sobre las diferencias en las velocidades de disolución entre polimorfos de fluprednisolona. Halebian et al. "Isolation and Characterization of Some Solid Phases of Fluorprednisolone", J. Pharm. Sci., Vol. 60, N° 10, 1485-1488 (1971).

Para aplicaciones farmacéuticas, es particularmente importante conseguir una cristalización estable, porque la administración de un compuesto terapéutico a menudo requiere la suspensión en una solución acuosa adecuada para inyección. También, incluso si el compuesto no se suspende primero en un medio acuoso, cuando se administra al paciente está sometido a fluidos biológicos que están basados en agua. Esto mismo es cierto para gránulos e implantes que se colocan en el cuerpo a través de un procedimiento quirúrgico u otro procedimiento. Para asegurar la integridad física de las partículas conformadas y la liberación uniforme del agente activo, es necesario asegurar la cristalización completa antes de la administración.

Algunos investigadores han intentado mejorar la estabilidad de los compuestos terapéuticos induciendo la cristalización. Por ejemplo, Matsuda et al. sugieren la modificación de las estructuras cristalinas usando un método de secado por dispersión a temperatura controlada. Matsuda et al. "Physicochemical Characterization of Sprayed-Dried Phenylbutazone Polymorphs", J. Pharm. Sci., Vol 73, N° 2, 73-179 (1984).

Sin embargo, como la disolución de un sólido se refiere también a la erosión de la superficie, debe considerarse también la forma y tamaño de las partículas terapéuticas además de la solubilidad. Carstensen, "Pharmaceutical Principles of Solids and Solid Dosage Forms", Wiley Interscience, 63-65, (1977). De esta manera, cuando un compuesto farmacéutico se administra en forma de sólido o suspensión, el preservar la forma y tamaño particular se convierte en un factor importante para asegurar el control y reproducibilidad de la biodisponibilidad y la biodinámica.

Teniendo esto en cuenta, Kawashima et al. propusieron un método de cristalización esférica de Tranilast usando dos disolventes mutuamente insolubles, y la conversión de los polimorfos resultantes mediante calor. Rawashima et al., "Characterization of Polymorphs of Tranilast Anhydrate and Tranilast Monohidrato When Crystallized by Two Solvent Change Spherical Crystallization Techniques" en J. Pharm. Sci., Vol 80, N° 5, 472-477(1981).

Se ha informado también de que el proceso de envejecimiento natural puede acelerarse por calentamiento. Ibrahim

et al., "Polymorphism of Phenylbutazone: Properties and Compressional Behavior of Crystals" en J. Pharm. Sci., Vol 66, Nº 5, 669-673 (1977); Hancock et al., Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems, J. Pharm. Sci., Vol 86, Nº 1, 1-12 (1997). En algunos casos, sin embargo, el calor necesario es tal que la integridad o la forma de la sustancia se ve comprometida. En varios casos en los que se ha usado calor, la reproducibilidad de los resultados, estabilidad, y por lo tanto el control del tamaño del cristal dentro de las partículas ha sido difícil o incluso imposible de conseguir.

Además, en algunos casos el polimorfo más estable de una sustancia particular es un hidrato, lo que hace imposible alcanzar el polimorfo deseado mediante calor debido a la deshidratación resultante. Además, el calentamiento casi nunca es apropiado para la cristalización estable en el caso de mezclas. Por lo tanto, el proceso de calentamiento como método para obtener polimorfos estables, aunque mejores que los del proceso de envejecimiento, tiene limitaciones significativas.

Otros investigadores han estudiado el uso de vapores de disolvente para inducir la cristalización de especies poliméricas. Dichos esfuerzos incluyen la cristalización simulada y el cambio de las propiedades mecánicas de compuestos poliméricos, como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 4.897.307. Véase también Müller, A. J. et al., "Melting behavior, mechanical properties and fracture of cristalized polycarbonates" en Latinoamericana de Metalurgia y Materiales, 5(2), 130-141 (1985); y Tang, F. et al., "Effect of Solvent Vapor on Optical Properties of Pr/sub 4VOPe in polymethylmetacrilates", en Journal of Applied Physics, 78 (10), 5884-7 (1995).

Tang et al. usaron vapores de disolvente orgánico para transformar una matriz polimérica, el colorante Pr4VOPc (Ftalo-cianina de vanadilo que tiene 4 sustituyentes propilo) de la fase vítrea I a la fase cristalizada II. Müller y Paredes describen la cristalización de polímeros de policarbonato en términos de la incorporación de disolventes o plastificantes en estado amorfo. Al entender de los presentes inventores, dicho enfoque no se ha usado para formar cristales estables de compuestos orgánicos congelados por fusión y mezclas.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona partículas reproducibles, estables de compuestos orgánicos cristalinos. Las partículas estables de compuestos orgánicos cristalinos de la presente invención pueden ser partículas homogéneas de un compuesto orgánico singular o pueden ser mezclas de dos o más compuestos orgánicos. Las partículas estables de la presente invención retienen una forma y tamaño constantes durante el almacenamiento prolongado, tal como en una suspensión acuosa. Dichas partículas estables pueden fabricarse a un tamaño y forma uniformes, y retendrán dicho tamaño y forma a pesar de un almacenamiento a largo plazo; y de esta manera, son particularmente ventajosas en formulaciones farmacéuticas. La presente invención proporciona adicionalmente un método para obtener tales partículas estables reproducibles. El método implica exponer las partículas conformadas anteriores, donde uno o más compuestos orgánicos están en forma cristalina, amorfa, o alguna forma metaestable, a una atmósfera saturada con vapores de disolvente. Los disolventes están compuestos por uno o más líquidos en los que al menos uno o más de los compuestos orgánicos son solubles.

El método de la presente invención proporciona diversas ventajas. Puede aplicarse a sustancias en las que el polimorfo más estable es un hidrato, porque no expulsa moléculas de agua y permite, por lo tanto, la incorporación de moléculas de agua a la red cristalina durante su formación. Puede aplicarse a sustancias termo-inestables, ya que se evitan altas temperaturas. Y permite la formación de una estructura estable que implica una mezcla de sustancias que, con la excepción de la composición de la mezcla eutéctica, no puede obtenerse mediante calor.

Más particularmente, la presente invención implica un método de cristalizar o recristalizar un compuesto o mezcla orgánico amorfo o cristalino metaestable. El método comprende las etapas de (i) exponer dicho compuesto o mezcla a una atmósfera saturada con los vapores de uno o más líquidos, al menos uno de los cuales debe ser un disolvente para dicho compuesto o mezcla, durante un tiempo suficiente para transformar el compuesto o mezcla metaestable en un compuesto o mezcla estable, cristalizada; y (ii) recuperar el compuesto o mezcla estable, cristalizada para almacenamiento o uso.

El método puede realizarse usando cualquier recinto en el que puedan manipularse el volumen, la temperatura, y el contenido y la presión atmosférica. La cámara puede contener una atmósfera saturada con los vapores de disolvente deseados. El punto de saturación se alcanza cuando los vapores llenan la cámara sin provocar condensación sobre las superficies de la cámara o las partículas.

Preferiblemente las partículas se forman en una partícula conformada, tal como una microesfera, gránulo o en forma de implante. Las partículas configuradas para tener un área superficial uniforme y reproducible son especialmente preferidas. Esto puede realizarse por congelación por fusión. Además, las partículas conformadas se configuran preferiblemente en un tamaño de partícula o intervalo de tamaños uniforme. Para ello, pueden usarse los métodos descritos en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.633.014, 5.643.604, y 5.360.616. Como alternativa, puede usarse cualquier método adecuado que dé como resultado un conglomerado cristalino metaestable. Cuando el método implica cristalización de una mezcla, la mezcla puede ser eutéctica o no eutéctica.

Las partículas se colocan en la cámara u otro recinto adecuado usando cualquier medio adecuado para que se expongan a los vapores del disolvente, pero sin sumergirlas en o que entren en contacto de otra manera con el disolvente líquido. Las partículas son estacionarias o pueden moverse dentro de la cámara.

El periodo de tiempo necesario para realizar la cristalización de acuerdo con el presente método variará dependiendo de diversas propiedades fisicoquímicas consistentes con los principios establecidos. Por ejemplo, el tiempo de exposición óptimo variará dependiendo de la forma y tamaño de la partícula, la composición química de la partícula, la forma del estado sólido de la partícula (es decir, amorfo, cristalino metaestable), el tipo y concentración del disolvente usado, y la temperatura de tratamiento. En general, se aplica un intervalo de varios segundos a 48 horas, o más preferiblemente, de 1 a 36 horas. La cristalización parcial previa de las partículas no parece modificar estos intervalos de tiempo. La optimización del tiempo de exposición variará dependiendo del sistema de disolventes usado, del compuesto o compuestos orgánicos a cristalizar, y de otras variables, y es una de las capacidades de un especialista habitual en la técnica. Como se muestra a continuación, habitualmente será eficaz un tiempo de exposición de 24 horas.

Una ventaja de la presente invención es que es aplicable a sustancias termo-inestables porque pueden evitarse las altas temperaturas. Por lo tanto, el intervalo de temperatura aplicable se define ampliamente y depende del compuesto particular. En general, la temperatura de la atmósfera del vapor es suficiente para obtener la vaporización del disolvente, aunque por debajo del punto de fusión de las partículas.

El disolvente o disolventes usados en el método de la presente invención pueden ser cualquier agente clasificado como disolvente para el compuesto o compuestos orgánicos de interés. Como entenderá un trabajador especialista habitual en la técnica, la selección del disolvente dependerá del compuesto o compuestos que se quiere estabilizar. Los disolventes ejemplares son disolventes líquidos de laboratorio convencionales tales como agua, alcanos, alquenos, alcoholes, cetonas, aldehídos, éteres, ésteres, diversos ácidos incluyendo ácidos minerales, ácido carboxílicos y similares, bases, y mezclas de los mismos. Algunos disolventes ejemplares específicos son metanol, etanol, propanol, acetona, ácido acético, ácido clorhídrico, tetrahidrofurano, éter y éteres mixtos, pentano, hexano, heptano, octano, tolueno, xileno, y benceno. El agua es un componente especialmente útil de una mezcla disolvente/líquido de la presente invención, particularmente cuando el polimorfo más estable de una sustancia es un hidrato. En general, los disolventes adecuados la recristalización en líquido convencional del compuesto de interés son adecuados como disolvente en el presente método.

El compuesto o compuestos de las partículas estables de la presente invención incluyen cualquier compuesto orgánico que pueda existir como un sólido cristalino a temperatura y presión convencionales. Una realización preferida de la presente invención es aquella donde las partículas están compuestas por uno o más compuestos orgánicos que pueden formar un sólido cristalino estable. Preferiblemente, el sólido cristalino estable es una red de moléculas orgánicas discretas, es decir, no poliméricas.

Se prefieren también los compuestos orgánicos que tienen alguna actividad farmacológica o terapéutica. Se prefieren aún más dichos compuestos farmacológicos susceptibles a la formación de polimorfos. Las realizaciones preferidas incluyen también partículas compuestas de un esteroide o esteroide, tal como estrógeno, 17 β -estradiol, testosterona, progesterona, colesterol o mezclas de los mismos. Estas mezclas pueden incluir también oxatomida/Colesterol, Nifedipina/Colesterol, Astemizol/Colesterol, que tienen componentes no esteroideos. La presente invención proporciona también partículas conformadas estables de otros compuestos orgánicos, por ejemplo, Cisaprida, Oxatomida.

Como el método de la presente invención da como resultado la estabilización significativa de partículas de compuestos orgánicos amorfos o cristalinos metaestables, las partículas de la presente invención pueden almacenarse en suspensión líquida, tal como un medio acuoso, o administrarse directamente a un paciente. Como la presente invención proporciona formas estables de los agentes farmacológicos existentes, los especialistas en la técnica entenderán que las partículas de la presente invención pueden usarse de acuerdo con la práctica convencional en formulaciones análogas, por ejemplo, la administración parenteral de microesferas, administración de agentes farmacológicos mediante implantes, etc.

Descripción detallada de la invención

A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el comprendido habitualmente por los especialistas en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque puede usarse cualquier método y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento en la práctica o el ensayo de la presente invención, se describen los métodos y materiales preferidos.

La presente invención proporciona partículas conformadas estables de uno o más compuestos orgánicos moleculares alotrópicos. Los compuestos orgánicos alotrópicos son aquellos capaces de asumir dos o más formas físicas distintas (por ejemplo, asumiendo diferentes formas cristalinas o una forma amorfa y una cristalina). Dichas especies alotrópicas se denominan también polimorfos o especies polimórficas.

Las partículas conformadas estables durante el almacenamiento, de la presente invención comprenden también opcionalmente excipientes, estabilizadores, y tampones farmacéuticamente aceptables como se conocen habitualmente en las técnicas farmacéuticas.

- 5 Estas partículas conformadas estables poseen una combinación ventajosa de propiedades fisicoquímicas. En primer lugar, las partículas se configuran en las formas deseadas por medios que no den como resultado la forma cristalina más estable del compuesto orgánico constituyente. Las partículas se someten después a un proceso de cristalización en estado sólido que da como resultado que el compuesto orgánico adopte la estructura cristalina más estable, y facilita la retención del tamaño y la forma de la partícula original. El producto resultante es una partícula
- 10 configurada particularmente compuesta por uno o más compuestos orgánicos moleculares, teniendo cada uno un carácter cristalino uniforme y poseyendo un alto grado de estabilidad durante el almacenamiento.

La combinación de la uniformidad de tamaño y forma de la partícula y la uniformidad y estabilidad de la estructura cristalina del compuesto orgánico constituyente presta una predictabilidad particular y una biodisponibilidad

15 consistente y biodinámica asociada.

Más particularmente, las partículas se prefabrican con las especificaciones deseadas, por ejemplo, microesferas de tamaño y forma particulares. Las partículas se someten después a un proceso de cristalización en estado sólido que estabiliza los compuestos de las partículas sin perder el tamaño y forma prefabricado. Las partículas resultantes

20 tienen una mayor uniformidad de tamaño y forma, perfiles de disolución más uniformes y predecibles, y una mayor estabilidad durante el almacenamiento en diversas formas, por ejemplo, en suspensión líquida tal como un medio acuoso u otro líquido de almacenamiento, en forma de sólido liofilizado, o solo en forma de polvo o sólido seco. Por estable durante el almacenamiento se entiende que las partículas tienen una vida útil mejorada sin perder el tamaño y forma uniforme deseado de las partículas, per se. Es decir, si la forma deseada de la partícula es una microesfera,

25 las partículas retendrán una forma esférica de tamaño constante durante periodos mayores de varios años.

Como se usa en este documento, estable durante el almacenamiento se refiere a la retención del tamaño y forma originales de la partícula, así como a la actividad farmacológica del agente activo durante un periodo de al menos un mes.

30

La presente invención también implica un método de cristalización de partículas conformadas de un compuesto metaestable o mezcla de compuestos sin disolución de la partícula y se ocupa de la pérdida de la forma deseada. El proceso de cristalización se realiza exponiendo dichas partículas a una atmósfera controlada saturada con los vapores de un disolvente o disolventes. La atmósfera se modifica opcionalmente en otros aspectos, por ejemplo,

35 presión, temperatura, gases inertes, etc. Preferiblemente, la atmósfera controlada está saturada con un vapor de disolvente pero no tanto como para producir la condensación de dicho disolvente.

Más particularmente, el método de la presente invención implica realizar la cristalización de un compuesto orgánico amorfo o metaestable en una partícula conformada sin alteración de las dimensiones (por ejemplo, tamaño y forma)

40 de dicha partícula que comprende: (i) exponer dicha partícula conformada a una atmósfera saturada con el vapor de un líquido, siendo dicho líquido un disolvente para dicho compuesto orgánico; y (ii) recuperar dicha partícula conformada donde dicho compuesto orgánico es de una estructura cristalina uniforme.

Como alternativa se expone que el método implica realizar una cristalización en estado sólido de un compuesto orgánico molecular en una partícula de tamaño y forma definitivos que comprende: (i) exponer dicha partícula a una atmósfera saturada con un disolvente para dicho compuesto orgánico; y (ii) recuperar dicha partícula, donde dicho compuesto orgánico en dicha partícula recuperada es de una estructura cristalina uniforme, y dicha partícula recuperada ha retenido dicho tamaño y forma. La retención del tamaño y forma de la partícula significa que incluye menores variaciones en las dimensiones de la partícula, por ejemplo, no más de aproximadamente el 15 %; y

50 preferiblemente, no más de aproximadamente el 10 %.

La presente invención proporciona un medio para fabricar partículas de la dimensión deseada sin considerar la forma alotrópica resultante del compuesto orgánico. Después de fabricar la partícula con la forma y tamaño deseados, la cristalización en estado sólido puede realizarse para cristalizar el compuesto orgánico en una

55 estructura cristalina uniforme estable durante el almacenamiento en estado sólido. Además, la cristalización en estado sólido de la presente invención puede realizarse sobre partículas compuestas por más de un compuesto orgánico alotrópico.

Preferiblemente, la partícula conformada es una microesfera; y, como resultado del presente proceso, el compuesto o compuestos orgánicos de la microesfera se ordenan en una única forma cristalina homogénea sin deterioro del tamaño o forma de la microesfera.

60

Para los propósitos de la presente invención, el término "cristalización" se refiere a un proceso mediante el cual se consigue el polimorfo más estable de una sustancia particular. La recristalización se refiere a un proceso similar a la cristalización excepto que el compuesto orgánico de la partícula, en lugar de ser amorfo, era inicialmente parcialmente cristalino, de un hábito cristalino mixto, o cristalino, pero de una forma cristalina menos estable. A

65

menos que se indique de otra manera, el término cristalización incluye recristalización.

La expresión "cristalización en estado sólido" se refiere a un proceso de cristalización que se realiza sin disolución macroscópica del compuesto que se está cristalizando. Como se usa en este documento, la cristalización en estado sólido incluye un proceso de cristalización donde el compuesto orgánico dentro de una partícula conformada se cristaliza o recristaliza por exposición a un vapor de disolvente sin pérdida o alteración de la forma o tamaño de la partícula. Los especialistas en la técnica entenderán que aunque se realizan ligeros cambios intermoleculares mediante dicha cristalización (por ejemplo, creación o recolocación de la estructura de la red cristalina), las dimensiones microscópicas y/o macroscópicas de la partícula no se alterarán apreciablemente.

El término "saturado" cuando se usa en referencia a la atmósfera donde se realiza la cristalización significa que la atmósfera dentro de la cámara o recinto usado para contener los vapores de disolvente contiene la cantidad máxima de dicho disolvente en la fase vapor sin que se produzca una condensación visible sobre las superficies dentro de la cámara. La condensación no incluye la condensación microscópica sobre la superficie de las partículas que no afecta a su forma.

El término "disolvente" se refiere a un líquido a temperatura y presión estándar, y uno que puede solubilizar una cantidad apreciable de un soluto sólido especificado. El soluto sólido será un compuesto orgánico particular. Los sólidos varían entre el 0-100 % en su grado de solubilidad. Véase, por ejemplo, "Solubility Parameters of Organic Compounds", CRC Handbook of Chemistry and Physics, 62^a ed., C-699, CRC Press; N. Irving Sax y Richard J. Lewis, Sr., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 11^a ed., 1079 (1987). Para los propósitos de la presente invención, un líquido se considerará como disolvente con respecto a un soluto sólido particular con la condición de que el soluto sea al menos un 10 % soluble en dicho líquido.

El término "partícula" se refiere a un grupo discreto de una pluralidad de moléculas de uno o más compuestos orgánicos. Como se usa en este documento, una partícula puede ser un grupo ordenado (por ejemplo, cristalino) o un grupo desordenado (por ejemplo, amorfo) de moléculas, o cualquier combinación de los mismos. El término abarca, entre otras cosas, partículas microscópicas así como macroscópicas tales como polvos, microesferas, gránulos, implantes, y similares.

Preferiblemente, las partículas están hechas de microesferas. Las microesferas preferidas de la presente invención varían en tamaño de 1 micrómetro a 1 milímetro, más preferiblemente de 1 a 500 micrómetros, y más preferiblemente aún en el intervalo de 1 a 100 micrómetros, particularmente para uso humano. Cuando las partículas están en forma de gránulos, dichas partículas normalmente son, aunque no necesariamente, cilíndricas, con longitudes de 1000 a 5000 micrómetros y un diámetro de 500 a 1000 micrómetros. Estas partículas pueden tener importantes aplicaciones para uso veterinario, y no se inyectan sino que se depositan bajo la piel.

El tamaño y forma de la partícula dependerá de la aplicación deseada y el compuesto o compuestos orgánicos constituyentes. Por ejemplo, el tamaño de la microesfera se elige por razones prácticas, es decir, un tamaño apropiado para administración usando una aguja hipodérmica o para asegurar una velocidad de disolución deseada.

La expresión "compuestos orgánicos moleculares" se refiere a un compuesto orgánico que existe como moléculas discretas estables (es decir, no poliméricas) y cuando se combina con una pluralidad de moléculas idénticas puede asumir una o más estructuras cristalinas ordenadas. Por lo tanto, un compuesto orgánico molecular puede distinguirse de una especie polimérica.

El término "metaestable" significa un estado de pseudoequilibrio de una sustancia sólida en la que el contenido de energía libre es mayor que el contenido en el estado de equilibrio. Para los propósitos particulares, una sustancia o partícula "estable" tiene una estructura cristalina cuya forma permanece sin cambiar en un entorno ambiental convencional, por ejemplo en aire que tiene niveles variables de humedad, durante un periodo de tiempo prolongado. Sin embargo, debe entenderse que "estable" no indica estabilidad infinita, sino que significa suficientemente estable de manera que las partículas permanezcan suficientemente estables para conservar sus características cristalinas durante el almacenamiento y hasta su aplicación y uso y adicionalmente, después de haberlas administrado a un sujeto, hasta su disolución total.

La presente invención incluye también microesferas estable conseguidas usando el presente método. Dichas microesferas contienen preferiblemente un compuesto que tiene aplicaciones farmacéuticas. Las microesferas y gránulos de la presente invención son útiles en regímenes terapéuticos para seres humanos, y para animales.

Por ejemplo, actualmente hay necesidad de composiciones que consiguen la liberación sostenida de promotores del crecimiento de esteroides en animales de consumo para promover el crecimiento de dichos animales. La cantidad de hormona del crecimiento administrada a un animal dependerá de la especie animal en particular, de la hormona, de la duración del tratamiento, de la edad del animal, y de la cantidad de promoción del crecimiento deseada. Otras consideraciones que hay que hacer cuando se usan composiciones hormonales en el tratamiento de animales se analizan en la Patente de Estados Unidos N° 5.643.595. Las partículas de la presente invención pueden configurarse particularmente para un suministro óptimo por inyección variando el tamaño de partícula.

Como se ha analizado anteriormente, las microesferas de la presente invención son estables en fluidos acuosos y, por lo tanto, son adecuadas para inyección parenteral. Los modos de administración incluyen, aunque sin limitación, intravenoso (IV), intraarterial (IA), intramuscular (IM), intradérmico, subcutáneo, intra-articular, cerebrospinal, epidural, intraperitoneal, etc. Además, el compuesto de la presente invención puede administrarse mediante una vía oral, como una suspensión acuosa o como un producto liofilizado. Son aceptables también otras vías de administración, incluyendo aplicación tópica, en el ojo, o mediante inhalación en forma de gotas o neblina.

La forma de dosificación de acuerdo con la presente invención puede tomar la forma de un polvo de microesferas en viales/ampollas, listo para preparar en forma de suspensiones, o puede tomar la forma de suspensiones listas para preparar, envasadas en ampollas inyectables o directamente en jeringuillas, listas para administrar en medicina humana o veterinaria. El medio de suspensión puede ser agua, una solución salina, un aceite, que contiene tampones, tensioactivos, conservantes, usados habitualmente por los técnicos farmacéuticos para la preparación de sustancias inyectables o cualquier otra sustancia o combinación que no amenace a la integridad física y química de las sustancias en suspensión y que sea adecuada para el organismo que la va a recibir. Se desea evitar un aumento inicial repentino en el nivel de ingrediente activo en el medio interno del organismo receptor, sería preferible en el caso de suspensiones listas para usar, usar vectores líquidos en los que dichos ingredientes activos son prácticamente insolubles. En el caso de sustancias activas parcialmente solubles en el vector algo líquido pero insolubles a temperatura fría, es preferible, desde el punto de vista farmacológico, evitar la formación de precipitados (denominado efecto de "taponado") preparando formulaciones en forma de polvo de microesferas separado y vector líquido que se mezclarán solo en el momento de la inyección.

El efecto puede ser muy largo, cuando la duración del efecto deseado puede ser muy larga (por ejemplo, el periodo de lactancia de una mujer adulta), pueden usarse diámetros de unos pocos cientos de micrómetros. Si se desea limitar el diámetro de las agujas de la jeringuilla de inyección para la comodidad del paciente, el diámetro de las microesferas puede limitarse a 300 micrómetros y más preferiblemente a 100 micrómetros. En contraste, para duraciones muy cortas del efecto (por ejemplo, circadianos), el diámetro de una microesfera puede reducirse a 5 micrómetros.

Para la mayoría de aplicaciones en medicina humana (duración de acción del ingrediente activo entre un ciclo circadiano y un ciclo menstrual), es preferible usar microesferas cuyo diámetro esté entre 5 y 100 micrómetros, dependiendo de las combinaciones de sustancias activas/sustancias de soporte.

Una separación de microesferas de acuerdo con su diámetro puede realizarse durante el proceso de fabricación usando procesos conocidos: por ejemplo, mediante separadores ciclónicos, por tamizado usando succión con aire o por tamizado en medio acuoso. En la práctica, es suficiente si más del 70 % de las microesferas tienen diámetros de entre el 70 % y el 130 % de un diámetro especificado. Si fuera necesario, la curva de disolución ideal, determinada por la aplicación propuesta, puede plantearse mezclando lotes con diámetros diferentes adecuados. Además, las partículas que no cumplen las especificaciones pueden reciclarse.

El mecanismo por el que las sustancias en un estado sólido cristalizan en presencia de vapores que contienen al menos un disolvente no se ha establecido aún. El proceso de cristalización puede adaptarse bien, respecto al efecto de los disolventes, a los principios tradicionales que se aplican en soluciones saturadas y en la movilidad molecular. Es posible que ocurra alguna rotación molecular o movimiento de transferencia, que parece depender del tipo particular de disolvente usado y de la temperatura de vaporización. Hancock et al., "Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems", J. Pharm. Sci., Vol 86, N° 1, 1-12 (1997). Está claro, sin embargo, que las temperaturas a las que se obtiene la cristalización están bastante por debajo de las temperaturas de transición y, de hecho, solo están de acuerdo con las necesarias para la presión de vapor de los disolventes.

Sin desear ceñirse a ninguna teoría, se contempla que las moléculas de vapor del disolvente o disolventes pueden formar microcondensaciones y acumulaciones mínimas de disolvente sobre la superficie de las partículas a cristalizar, produciendo de esta manera una energía suficiente para que las moléculas superficiales de las partículas sólidas formen estructuras organizadas (por ejemplo, dominios cristalinos).

Por la misma razón, si están presentes en el vapor, las moléculas de agua se hacen disponibles para la formación de hidratos, cuando se necesitan para polimorfos estables.

Una vez que el proceso de organización y/o de absorción de agua comienza en el a superficie, es posible que el proceso de cristalización se propague gradualmente hacia el interior de la partícula sin necesidad de contacto con o de disolución en el disolvente.

Si esto es correcto hay dos hechos que parecen indicar que estas microcondensaciones o aglomeraciones moleculares son extremadamente mínimas. En primer lugar, si ocurriera la suficiente condensación del disolvente sobre la superficie de la partícula, el disolvente la disolvería al menos parcialmente y modificaría su forma. Para evitar cualquier disolución parcial, las cantidades depositadas por el vapor deben ser extremadamente mínimas.

En segundo lugar, durante la exposición a los vapores del disolvente las partículas, debido a su pequeño tamaño y

gran cantidad, inevitablemente entran en contacto entre sí. Si hubiera algo de disolución de la superficie de las partículas, como ocurriría si las cantidades sustanciales de las cantidades de vapor depositado no fueran mínimas, las partículas tenderían a adherirse entre sí y formar bloques o aglomerados. En las condiciones descritas en este documento, esto no ocurre.

5

La invención se resume mediante las siguientes realizaciones:

- 10 1. Un método para efectuar una cristalización en estado sólido de un compuesto orgánico molecular alotrópico en una partícula de tamaño y forma definidos que comprende: (i) exponer dicha partícula a una atmósfera saturada con un disolvente para dicho compuesto orgánico; y (ii) recuperar dicha partícula donde dicho compuesto orgánico en dicha partícula recuperada es de una estructura cristalina uniforme, y dicha partícula recuperada ha retenido dicho tamaño y forma.
- 15 2. El método del artículo 1, donde dicha partícula se selecciona entre el grupo que consiste de un sólido liofilizado, un gránulo y un implante.
3. El método del artículo 1, donde dicha partícula es una microesfera.
- 20 4. El método del artículo 1, donde dicha partícula es una microesfera de un diámetro de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1.000 micrómetros.
5. El método del artículo 1, donde dicha partícula es una microesfera de un diámetro de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 300 micrómetros.
- 25 6. El método del artículo 1, donde la partícula se ha formado primero por congelación por fusión de dicho compuesto en una microesfera.
- 30 7. El método del artículo 1, donde dicho disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en: agua, etanol, acetona, ácido acético, tolueno, benceno.
8. El método del artículo 1, donde dicho compuesto orgánico es un agente farmacoterapéutico que presente polimorfismo.
- 35 9. El método del artículo 1, donde dicho compuesto orgánico es un esteroide.
10. El método del artículo 9, donde dicho esteroide se selecciona entre el grupo que consiste en 17- β -estradiol, estrógeno, testosterona, progesterona, colesterol y mezclas de los mismos.
- 40 11. El método del artículo 1, donde dicha atmósfera se mantiene a una temperatura suficiente para efectuar la vaporización de dicho disolvente, pero por debajo del punto de fusión de dicho compuesto orgánico.
12. El método del artículo 1, donde dicha partícula recuperada se almacena posteriormente en forma seca o en un medio acuoso.
- 45 13. Una partícula estable almacenada de un tamaño y forma definitiva y que comprende un compuesto orgánico alotrópico de estructura cristalina uniforme, que retiene dicho compuesto orgánico dicha estructura cristalina, y que retiene dicha partícula dicho tamaño y forma al almacenarse en medios acuosos durante al menos aproximadamente un mes.
- 50 14. La partícula del artículo 13, que comprende una pluralidad de compuestos orgánicos alotrópicos.
15. La partícula del artículo 13, que comprende adicionalmente un aditivo seleccionado entre el grupo que consiste de excipientes, tampones y estabilizadores farmacéuticos de los mismos.
- 55 16. La partícula del artículo 13, donde la partícula es una microesfera.
17. La partícula del artículo 13, donde la partícula es una microesfera de diámetro de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1.000 micrómetros.
- 60 18. La partícula del artículo 13, donde la partícula es una microesfera de diámetro de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 300 micrómetros.
19. La partícula del artículo 13, donde la forma cristalina deseada del compuesto orgánico alotrópico es un hidrato.
- 65 20. La partícula del artículo 13, donde el compuesto orgánico alotrópico es un esteroide o esteroide.

21. La partícula del artículo 20, donde dicho esteroide o esteroide se selecciona entre el grupo que consiste en 17β-estradiol, estrógeno, testosterona, progesterona, colesterol y mezclas de los mismos.

22. La partícula del artículo 13, donde dicho compuesto orgánico alotrópico es Astemizol, Cisaprida u Oxatomida.

23. Un método para efectuar una cristalización en estado sólido de una mezcla que contiene al menos un compuesto orgánico molecular alotrópico, donde dicha mezcla se ha solidificado en una partícula de tamaño y forma definidos que comprende: (i) exponer dicha partícula a una atmósfera saturada con un disolvente para dicho compuesto orgánico; y (ii) recuperar dicha partícula donde dicho compuesto orgánico en dicha partícula recuperada es de una estructura cristalina uniforme, y dicha partícula recuperada ha retenido dicho tamaño y forma.

24. El método del artículo 23, donde dicha mezcla que contiene al menos un compuesto orgánico alotrópico contiene un componente esteroide.

25. El método del artículo 24, donde dicha mezcla se selecciona entre el grupo que consiste en Oxatomida/ Colesterol, Nifedipina/ Colesterol y Astemizol/ Colesterol.

26. Un método para efectuar una cristalización en estado sólido de partículas conformadas de compuestos orgánicos alotrópicos que comprende:

- a) crear una mezcla que consiste esencialmente en dos o más compuestos orgánicos alotrópicos donde cada uno de los compuestos es de forma mixta cristalina, amorfa o tanto cristalina como amorfa;
- b) fabricar dicha partícula en una pluralidad de partículas esféricas;
- c) exponer dichas partículas esféricas a una atmósfera que contiene vapores de uno o más disolventes para cada uno de dichos compuestos orgánicos alotrópicos durante un tiempo para efectuar una cristalización en estado sólido de cada uno de dichos compuestos alotrópicos a su forma cristalina más estable; y
- d) recuperar dichas partículas;

donde las partículas recuperadas retienen la forma esférica al almacenarse en medios acuosos durante al menos aproximadamente un mes.

27. El método del artículo 26, donde la etapa de fabricación de dicha mezcla en una pluralidad de partículas de forma uniforme comprende congelar por fusión dicha mezcla en una pluralidad de microesferas.

28. El método del artículo 26, donde dicho disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en: agua, etanol, acetona, ácido acético, tolueno, benceno y combinaciones de los mismos.

29. El método del artículo 28, donde al menos uno de dichos compuestos alotrópicos es un esteroide o esteroide.

30. El método del artículo 29, donde dicho esteroide o esteroide se selecciona entre el grupo que consiste en: 17-β-estradiol, estrógeno, testosterona, progesterona, colesterol y mezclas de los mismos.

31. El método del artículo 29, donde dicha formulación comprende colesterol y comprende adicionalmente un compuesto orgánico alotrópico seleccionado entre el grupo que consiste en: astemizol, nifedipina y oxatomida.

32. El método del artículo 26, donde dicha atmósfera que contiene vapor se mantiene a una temperatura y presión suficiente para efectuar la vaporización de dicho disolvente, pero por debajo del punto de fusión de dicho compuesto orgánico.

33. El método del artículo 26, donde la forma cristalina uniforme del compuesto orgánico alotrópico es un hidrato.

34. El método del artículo 26, donde dichas partículas esféricas tienen un diámetro uniforme de entre aproximadamente 1 micrómetro y aproximadamente 500 micrómetros.

35. El método del artículo 26, donde dichas partículas esféricas tienen un diámetro que varía entre aproximadamente 1 micrómetro y aproximadamente 500 micrómetros.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran como una sustancia o mezclas de sustancias se transforman de estructuras cristalinas metaestables a más estables de acuerdo con el método de la presente invención.

Ejemplo 1. MICROESFERAS DE 17β ESTRADIOL.

Esta y otras sustancias se fundieron/pulverizaron en gotitas y después se congelaron en microesferas para ser

suspendidas en un medio acuoso para liberaciones inyectables.

Las microesferas de 17 β estradiol obtenidas después de solidificar sus gotitas pulverizadas a -50 °C mostraron una alta proporción de materia amorfa.

El calentamiento de estas microesferas permitió suficientemente que la materia amorfa se cristalizara en un polimorfo anhidro. Sin embargo, a pesar de estar totalmente cristalizadas, estas microesferas permanecieron estables a temperatura ambiente pero inestables cuando se colocaron en agua, debido al hecho de que el polimorfo estable es un hemihidrato (Salole, *The Physicochemical Properties of Estradiol*, J.-Pharm-Biomed-Anal., 1987:5(7), 635 - 648; Jeslev et al., *Organic Phase Analysis*, II. Two unexpected cases of pseudopolymorphism, Arch. Pharm. Chemi. Sci. Ed., 1981,9, 123 - 130). Por lo tanto, en solución acuosa, la sustancia se volvió espontáneamente a este polimorfo más estable y, al hacerlo, reestructuró su disposición cristalina en formas que diferían de la microesfera.

Cuando estas microesferas se colocaron en un recipiente de aproximadamente 7 litros y se expusieron durante 24 horas a 20 – 25 °C a los vapores de 13,5 ml de una mezcla (50-50) de etanol y agua se mantuvieron en un material poroso de celulosa, las microesferas amorfas inicialmente cristalizaron directamente en presencia de los vapores en el polimorfo hemihidrato estable y después se establecieron cuando se colocaron en agua.

Para evaluar la estabilidad de las microesferas de 17 β estradiol cristalizadas, las microesferas se colocaron en una solución acuosa a 40 °C y se observaron mediante microscopía óptica después de 274 días. Por lo tanto, la estabilidad en agua de las microesferas que contienen la forma de hemihidrato se puede verificar usando microscopía óptica.

El etanol residual presente en las microesfera fue menor del 0,01 %.

Ejemplo 2. MICROESFERAS DE TESTOSTERONA

Varios autores han informado que la testosterona tiene varios polimorfos, de los que dos formas de hidrato son estables en agua (Frokjaer et al., *Application of Differential Scanning Calorimetry to the Determination of the Solubility of a Metastable Drug*, Arch. Pharm. Chemi. Sci. Ed., 2, 1974, 50-59; Frokjaer et al., *Dissolution Behavior Involving Simultaneous Phase Changes of Metastable Drugs*, Arch. Pharm. Chemi. Sci. Ed., 2, 1974, 79-54; Thakkar et al., *Micellar Solubilization of Testosterone III. Dissolution Behavior of Testosterone in Aqueous Solutions of Selected Surfactants*, J. Pharm. Sci., Vol 58, No. 1,68-71).

Las microesferas de testosterona, inmediatamente después de ser producidas por la misma pulverización/solidificación como para 17 β estradiol, mostraron un contenido amorfo igualmente alto. El calentamiento de las microesferas a 117 °C durante 23 horas las cristalizó en un polimorfo anhidro similar al encontrado en la materia prima comercial. Sin embargo, cuando estas microesferas se colocaron en agua, el polimorfo anhidro se convirtió espontáneamente en una estructura hidratada, una conversión que provocó que las microesferas perdieran su forma.

Por el contrario, cuando estas microesferas se colocaron en un recipiente de aproximadamente 7 litros y se expusieron durante 24 horas a 20-25 °C a los vapores de 40 ml de una mezcla (80-20) de acetona y agua mantenida en un material de celulosa porosa, inicialmente microesferas amorfas cristalizadas directamente en presencia de los vapores en los polimorfos hidratados estables mencionados anteriormente. Estas partículas cristalinas mostraron estabilidad al almacenamiento cuando se colocaron en agua.

Para evaluar la estabilidad de las microesferas de testosterona, las microesferas se colocaron en solución acuosa a 40 °C y se visualizaron después de 54 días mediante microscopía óptica. Para la comparación, también se colocaron microesferas de testosterona no cristalizadas (solo congeladas en estado fundido) en solución acuosa y se visualizaron después de 40 días. La estabilidad en agua de las microesferas que contienen los polimorfos de hidrato frente a las microesferas no cristalizadas fue evidente comparando las fotografías de microscopía óptica.

El etanol residual presente en las microesferas fue menor del 0,01 %.

Ejemplo 3. MICROESFERAS DE PROGESTERONA

Las microesferas de progesterona, inmediatamente después de ser producidas por la misma pulverización/congelación que para las sustancias anteriores, mostraron la cristalización en los polimorfos I y II. No se han reportado polimorfos hidratados para la progesterona.

Sin embargo, cuando las microesferas se colocaron en un recipiente de aproximadamente 7 litros y se expusieron durante 4 horas a 20-25 °C a los vapores de 13,5 ml de una mezcla (50-50) de etanol y agua mantenida en un material de celulosa porosa, las microesferas inicialmente amorfas cristalizaron directamente en presencia de los vapores en el polimorfo estable I y después se establecieron cuando se colocaron en agua.

Para evaluar la estabilidad de las microesferas de progesterona cristalizadas, las microesferas se colocaron en una solución acuosa a 40 °C y se observaron mediante microscopio óptico después de 187 días.

También debe observarse que en el caso de la progesterona, el uso de vapores de disolvente también provocó la conversión del polimorfo II, presente en la mezcla de estructuras encontradas después de la pulverización-congelación en polimorfos I, como los observados por DSC.

Además, en el caso de la progesterona, la exposición a vapores de disolventes también se obtuvo con éxito con un sistema móvil. Las microesferas se colocaron en una cámara de cristalización hermética de 1,6 litros girando a 5 rpm y se pusieron en contacto con vapores de etanol durante 24 horas.

En ambos experimentos el etanol residual presente fue menor del 0,01 %.

Ejemplo 4. MICROESFERAS DE ASTEMIZOL

Para demostrar que el método de la presente invención tuvo éxito en la formación de cristales estables de compuestos orgánicos distintos de esteroides y esterol, las microesferas de astemizol se sometieron al tratamiento con vapor de disolvente.

Inmediatamente después de ser producido por la misma pulverización/solidificación que para las sustancias anteriores, las microesferas de astemizol también mostraron un alto contenido amorfo. Sin embargo, cuando se colocaron microesferas de 100 mg en un recipiente de aproximadamente 0,5 litros y se expusieron durante 24 horas a 30 °C, a los vapores de 0,5 ml de acetato de etilo mantenidos en un material de celulosa poroso, las microesferas inicialmente amorfas cristalizaron directamente en presencia de los vapores en un polimorfo estable. Se obtuvieron resultados similares en otro experimento usando acetona.

Para evaluar las microesferas de astemizol, las microesferas se colocaron en una solución acuosa a 40 °C y se observaron mediante microscopio óptico después de 76 días.

Ejemplo 5. GRÁNULOS DE ASTEMIZOL

En el caso de gránulos de astemizol, inmediatamente después de solidificar la materia prima fundida a -50 °C, los gránulos mostraron un alto contenido de material amorfo. Sin embargo, la exposición de 150 mg de gránulos de astemizol en un recipiente de aproximadamente 0,5 l durante 24 horas a 30 °C a los vapores de acetato de etilo contenidos en un material de celulosa poroso llevó a la cristalización de los gránulos sin ninguna modificación en la forma de partícula. Se obtuvieron resultados similares usando acetona en otro experimento.

Ejemplo 6. MICROESFERAS DE COLESTEROL

Inmediatamente después de haber sido producidas por la misma pulverización/congelación que para las sustancias anteriores, las microesferas de colesterol mostraron un contenido amorfo. No se han reportado polimorfos para el colesterol.

Cuando se colocaron 100 mg de las microesferas en un recipiente de aproximadamente 0,5 litros y se expusieron durante 8 horas a 30 °C a los vapores de 1 ml de ácido acético mantenidos en un material de celulosa poroso, las microesferas inicialmente amorfas cristalizaron completamente.

CRISTALIZACIÓN DE MEZCLAS DE SUSTANCIAS

El mezclar diferentes sustancias en partículas conformadas congeladas por fusión de ingredientes puede proporcionar importantes ventajas. Entre ellas cabe citar: modulación de las velocidades de disolución, disminución del punto de fusión, dilución de los ingredientes activos, mejora de la estabilidad química de los ingredientes principales, etc. Por lo tanto, la capacidad para cristalizar partículas compuestas por mezclas de sustancias aumenta de manera muy importante el intervalo de aplicaciones de sólidos congelados por fusión en la salud y otras áreas.

Muchas mezclas de sustancias pueden fundirse y congelarse. Sin embargo, debido a las diferentes características físicas de cada componente, dichas mezclas tienden a formar estructuras metaestables complejas durante la congelación y, con la excepción de las mezclas eutécticas, es imposible cristalizarlas porque una de las sustancias puede fundirse antes de alcanzar la temperatura del punto de transición.

Como anteriormente, las partículas que comprenden pluralidades de compuestos orgánicos alotrópicos son igualmente adecuadas para la cristalización en estado sólido de la presente invención. La cristalización es completa y las partículas resultantes son estables en entornos acuosos y secos a las temperaturas habituales de almacenamiento y uso.

Ejemplo 7. MICROESFERAS DE UNA MEZCLA DEL 40 % DE 17 β ESTRADIOL Y EL 60 % DE COLESTEROL.

Las microesferas de esta mezcla se obtuvieron fundiendo juntos los componentes y, como para las sustancias puras, pulverizando en forma de gotas y congelando en microesferas. Inicialmente mostraron un alto contenido amorfo.

Cuando las microesferas se colocaron en un recipiente de aproximadamente 7 litros y se expusieron durante 24 horas a 30 °C a los vapores de 8 ml de etanol mantenido en un material celulósico poroso, las microesferas inicialmente amorfas cristalizaron completamente en presencia de los vapores.

Las microesferas se secaron a 60 °C al vacío durante 24 horas y el etanol residual presente en las microesferas fue menor del 0,01 %.

Para evaluar la estabilidad de las microesferas, las microesferas no cristalizadas (únicamente congeladas por fusión) y las microesferas de acuerdo con la presente invención se pusieron por separado en solución acuosa a 40 °C y se observaron mediante microscopía óptica después de 82 días. Como se observa mediante microscopía óptica, las microesferas cristalizadas de acuerdo con la presente invención permanecen estables con el tiempo cuando se ponen en agua, mientras que las microesferas no cristalizadas no lo hacen.

ESTABILIDAD IN VIVO

En el caso de fármacos medicinales inyectados o implantados de liberación lenta, la integridad física de las partículas después de su administración al paciente es esencial para asegurar las velocidades deseadas de suministro y la reproducibilidad del efecto. Por lo tanto, la estabilidad in vivo de las microesferas descritas en el ejemplo anterior se comprobó en conejos macho New Zealand.

Las fotografías de microscopía óptica tomadas 1, 4, 7 y 14 días después de la inyección intramuscular mostraron que las microesferas permanecían enteras, hasta que se disolvieron finalmente. Para comparación, las microesferas que no se habían cristalizado se inyectaron también. Sus fotografías de microscopía óptica mostraron que estas microesferas cambiaron a formas no esféricas.

Ejemplo 8. MICROESFERAS DE UNA MEZCLA DEL 10 % DE 17 β ESTRADIOL Y EL 90 % DE COLESTEROL.

Como para el ejemplo anterior, las microesferas de esta mezcla se obtuvieron fundiendo juntos los componentes, pulverizando en forma de gotas y congelando en microesferas. Inicialmente, mostraron un alto contenido amorfo.

Cuando las microesferas se pusieron en un recipiente de aproximadamente 7,0 litros y se expusieron durante 24 horas a 5 °C, a los vapores de 8 ml de etanol mantenido en un material celulósico poroso, las microesferas inicialmente amorfas cristalizaron completamente en presencia de los vapores.

Las microesferas se secaron posteriormente a 60 °C al vacío durante 24 horas y el etanol residual presente en las microesferas fue menor del 0,01 %.

Para evaluar la estabilidad de las microesferas cristalizadas, se pusieron en solución acuosa a 40 °C y se observaron por microscopía óptica después de 141 días.

Ejemplo 9. MICROESFERAS DE UNA MEZCLA DEL 95,2 % DE PROGESTERONA Y EL 4,8 % DE 17 β ESTRADIOL.

Como para los ejemplos anteriores las microesferas de esta mezcla se obtuvieron fundiendo juntos los componentes, pulverizando en forma de gotas y congelando en microesferas. Inicialmente, mostraron un alto contenido amorfo.

Cuando las microesferas se pusieron en un recipiente de aproximadamente 7 litros y se expusieron durante 24 horas a 20 - 25 °C a los vapores de 2 ml de etanol mantenido en un material celulósico poroso, las microesferas inicialmente amorfas cristalizaron completamente en presencia de los vapores.

Las microesferas se secaron posteriormente a 60 °C al vacío durante 24 horas y el etanol residual presente en las microesferas fue menor del 0,01 %.

Ejemplo 10. MICROESFERAS DE UNA MEZCLA DEL 60 % DE PROGESTERONA Y EL 40 % DE COLESTEROL.

Como para los ejemplos anteriores las microesferas de esta mezcla se obtuvieron fundiendo juntos los componentes, pulverizando en forma de gotas y congelando en microesferas. Inicialmente mostraron un alto contenido amorfo.

Cuando las microesferas se pusieron en un recipiente de aproximadamente 7 litros y se expusieron durante 24 horas a 30 °C a los vapores de 2 ml de etanol mantenido en un material celulósico poroso, las microesferas inicialmente amorfas cristalizaron completamente en presencia de los vapores.

- 5 Las microesferas se secaron posteriormente a 60 °C al vacío durante 24 horas y el etanol residual presente en las microesferas fue menor del 0,01 %.

- 10 Por lo tanto, está claro que el método de la presente invención es aplicable en gran medida a la formación de partículas, microesferas y gránulos estables, cristalizados de diversos compuestos orgánicos y mezclas que mantienen su forma en solución acuosa. Por lo tanto, el presente método debería encontrar una utilidad significativa en la fabricación de productos farmacéuticos y composiciones farmacéuticas, particularmente cuando el tratamiento requiere la administración del producto farmacéutico en una formulación de liberación lenta.

REIVINDICACIONES

1. Una pluralidad de partículas estables durante el almacenamiento de un tamaño y forma definitivo que consiste esencialmente de un compuesto orgánico de estructura cristalina uniforme, reteniendo dichos compuestos orgánicos dicha estructura cristalina, y reteniendo dichas partículas dicho tamaño y forma durante el almacenamiento en medio acuoso durante al menos aproximadamente un mes.
2. Las partículas de la reivindicación 1, donde las partículas son microesferas.
3. Las partículas de la reivindicación 2, donde las partículas son microesferas de diámetro de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1.000 micrómetros.
4. Las partículas de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la forma cristalina deseada de dicho polimorfo de un compuesto orgánico alotrópico es un hidrato.
5. Las partículas de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicho polimorfo de un compuesto orgánico es un esteroide o esteroide.
6. Las partículas de la reivindicación 5, donde dicho esteroide o esteroide se selecciona entre los grupos compuestos por 17 β -estradiol, estrógeno, testosterona, progesterona y colesterol.
7. Las partículas de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicho polimorfo de un compuesto orgánico es astemizol, cisaprida u oxatomida.
8. Un método para efectuar la cristalización en estado sólido de partículas conformadas de un polimorfo de un compuesto orgánico que comprende:
 - a) proporcionar un polimorfo de un compuesto orgánico que es de forma mixta cristalina, amorfa o cristalina y amorfa;
 - b) fabricar dicho compuesto orgánico en una pluralidad de partículas de forma uniforme;
 - c) exponer dichas partículas de forma uniforme a una atmósfera que contiene vapores de uno o más disolventes para dicho polimorfo de un compuesto orgánico durante un tiempo suficiente para efectuar una cristalización en estado sólido de dicho polimorfo de un compuesto orgánico en su forma cristalina más estable; y
 - d) recuperar dichas partículas;
 donde las partículas recuperadas retiene la forma uniforme durante el almacenamiento en medios acuosos durante al menos aproximadamente un mes.
9. El método de la reivindicación 8, donde la etapa de fabricación de dicho compuesto orgánico de forma uniforme comprende congelar por fusión dicho compuesto orgánico en una pluralidad de microesferas.
10. El método de la reivindicación 8, donde dicho disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en: agua, etanol, acetona, ácido acético, tolueno, benceno y combinaciones de los mismos.
11. El método de la reivindicación 10, donde dicho polimorfo de un compuesto orgánico es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7.
12. El método de la reivindicación 8, donde dicha atmósfera que contiene vapor se mantiene a una temperatura y presión suficiente para efectuar la vaporización de dicho disolvente, pero por debajo del punto de fusión de dicho compuesto orgánico.
13. El método de la reivindicación 8, donde la forma cristalina uniforme del polimorfo de un compuesto orgánico es un hidrato.
14. El método de la reivindicación 8, donde dichas partículas son microesferas que varían en tamaño de 1 micrómetro a 500 micrómetros.
15. El método de la reivindicación 8, donde dichas partículas son microesferas y más del 70 % de las microesferas tienen diámetros entre el 70 % y el 130 % de un diámetro especificado.