

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 928**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5517 (2006.01)

A61K 47/42 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2009 PCT/US2009/035276**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2009 WO09108775**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2009 E 09713721 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2247284**

54 Título: **Proceso para minimizar polimorfismo**

30 Prioridad:

28.02.2008 US 32298 P

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

26.09.2017

73 Titular/es:

**R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, LLC (100.0%)
2215 Renaissance Drive, Suite B
Las Vegas, Nevada 89119, US**

72 Inventor/es:

**HOWES, SIMON, A. M.;
MCLAUGHLIN, ROSIE;
JORDAN, ANDREW y
TIAN, WEI**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 633 928 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 minimizar polimorfismo

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un proceso para minimizar el polimorfismo controlando la cristalización, en particular, a un método en el que se utiliza gelatina de pescado de peso molecular normal (PMN) como formador de matriz en una forma farmacéutica dispersión rápida (FFDR), en combinación con temperaturas de dosificación más bajas.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 Los fármacos que forman sólidos cristalinos existen por lo general en más de una forma cristalina, pudiendo tener cada una de estas formas propiedades diferentes en lo que se refiere a la solubilidad, el punto de fusión, la biodisponibilidad, etc. Esta capacidad, considerada como el polimorfismo cristalino, es objeto de preocupación para la industria farmacéutica por sus implicaciones a la hora de dar lugar a una variabilidad en las formas farmacéuticas.
- 15 Dentro de una sustancia polimórfica, una de las formas cristalinas puede ser más estable o fácil de manejar que otra, aunque las condiciones a las que aparecen las distintas formas cristalinas pueden ser tan próximas que puede ser muy difícil controlarlas a gran escala. Las moléculas complejas utilizadas para la industria farmacéutica suelen formar polimorfos; éstos se distinguen generalmente por conformaciones moleculares diferentes en el cristal. La difracción por rayos X es un método convencional para determinar las estructuras cristalinas.
- 20 El polimorfismo puede crear diferencias en la biodisponibilidad del fármaco que se traduzcan en inconsistencias en la eficacia. En algunos casos, se puede transformar espontáneamente una forma cristalina en otra durante el almacenamiento.

- 25 El polimorfismo se caracteriza generalmente como la capacidad de un fármaco de existir como dos o más fases cristalinas que tienen diferentes disposiciones y/o conformaciones de las moléculas en la estructura reticular cristalina. Los sólidos amorfos consisten en disposiciones desordenadas de moléculas y no poseen una estructura reticular cristalina distinguible. Los solvatos son aductos de sólidos cristalinos que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente incorporado dentro de la estructura cristalina. Si el disolvente incorporado es agua, los solvatos se conocen habitualmente como hidratos. Tal como se define en la especificación Q6A (2) de la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés), el término polimorfismo incluye tanto productos solvatados como formas amorfas.

- 30 Los polimorfos y/o solvatos de un sólido farmacéutico puede tener diferentes propiedades químicas y físicas, tales como el punto de fusión, la reactividad química, la solubilidad aparente, la velocidad de disolución, las propiedades ópticas y eléctricas, la presión de vapor y densidad. Estas propiedades pueden repercutir directamente en las características del procesamiento de los fármacos y la calidad o rendimiento de los medicamentos, como la estabilidad, la disolución y la biodisponibilidad. Una forma farmacéutica sólida metaestable puede cambiar la
- 35 estructura cristalina o solvotarse o desolvotarse como respuesta a los cambios en las condiciones del entorno, el procesamiento o incluso de forma espontánea con el tiempo.

- Muchos fármacos están concebidos para ser administrados en forma cristalina o cristalizan parcial o completamente durante la fabricación, la manipulación o el almacenamiento. La Food and Drug Administration (FDA) aprueba muchos de estos fármacos únicamente en una estructura cristalina específica o polimorfo. Los diferentes polimorfos
- 40 tienen diferente solubilidad, diferentes períodos de residencia en el organismo y diferentes valores terapéuticos. Existe una serie de ejemplos en los que las moléculas polimórficas cambian su estructura cristalina en las condiciones de tratamiento al entrar en contacto con líquidos o materiales sólidos. En estos entornos, resulta difícil aplicar las técnicas convencionales para identificar y predecir las transformaciones. Por otra parte, se sabe poco acerca de cómo controlar las formas polimórficas.

- 45 La FDA puede rehusar a aprobar una Solicitud de Nuevo Fármaco Abreviada (ANDA) en relación con un fármaco incluido en la lista si la solicitud no contiene suficiente información para demostrar que el fármaco es el "mismo" que el incluido en la lista de referencia. Un fármaco en un medicamento genérico se considera generalmente como el mismo fármaco que el incluido en la lista de fármacos de referencia si satisface las mismas normas de identidad. En la mayoría de los casos, las normas de identidad se describen en la Farmacopea de Estados Unidos (USP), aunque
- 50 la FDA puede prescribir normas adicionales en caso necesario. Dado que el rendimiento del medicamento depende de la formulación del producto, el fármaco de un medicamento genérico propuesto no tiene por qué presentar la misma forma física necesariamente (tamaño de partícula, forma o forma de polimorfo) que el fármaco que el fármaco en la lista de referencia. Se pide al solicitante ANDA que demuestre que el producto propuesto satisface las normas de identidad, presenta suficiente estabilidad y es bioequivalente al fármaco incluido en la lista de referencia.

Dado que los polimorfos presentan ciertas diferencias en las características físicas (por ejemplo, el flujo y compactación del polvo, la solubilidad aparente y la velocidad de disolución) y químicas en estado sólido (reactividad), atributos que tienen que ver con la estabilidad y la biodisponibilidad, es esencial que el desarrollo del producto y el proceso de revisión de la FDA dedique una especial atención a estas cuestiones. Este examen es esencial para garantizar que se abordan las diferencias polimórficas (cuando están presentes) a través del diseño y el control de la formulación, así como las condiciones del proceso para la estabilidad física y química del producto a lo largo del período de validez, biodisponibilidad y bioequivalencia pretendidos.

Se sabe que las características de los fármacos en estado sólido pueden influir en los parámetros de solubilidad. Los polimorfos de un fármaco pueden tener una solubilidad acuosa aparente y una velocidad de disolución diferentes, y cuando esta diferencia es lo suficientemente grande, se altera la biodisponibilidad y a menudo es difícil formular un medicamento bioequivalente empleando un polimorfo diferente.

La solubilidad, a una presión y temperatura definidas, es la concentración de saturación del fármaco disuelto en equilibrio con el fármaco sólido. Tradicionalmente, se determina la solubilidad acuosa de los fármacos utilizando el método de solubilidad en equilibrio que implica suspender una cantidad en exceso de un fármaco sólido en un medio acuoso seleccionado. Es posible que el método de solubilidad en equilibrio no sea el adecuado para determinar la solubilidad de una forma metaestable, ya que la forma metaestable puede convertirse en la forma estable durante el experimento.

Los polimorfos de un sólido farmacéutico pueden presentar diferentes propiedades físicas y químicas (reactividad) en estado sólido. Se suele utilizar la forma polimórfica más estable de un fármaco ya que tiene el potencial más bajo de conversión de una forma polimórfica a otra, al mismo tiempo que se puede utilizar la forma metaestable para mejorar la biodisponibilidad. La energía libre de Gibbs, la actividad termodinámica y la solubilidad proporcionan medidas definitivas de la estabilidad polimórfica relativa en condiciones definidas de temperatura y presión. La estabilidad polimórfica relativa se puede determinar a través de un examen por iteraciones de la solubilidad aparente relativa de soluciones supersaturadas de pares polimórficos. Dado que la velocidad de conversión a la forma más estable suele ser rápida cuando está mediada por la fase solución, el polimorfo menos estable con la solubilidad aparente mayor se disuelve, al mismo tiempo que el polimorfo más estable con la solubilidad aparente más baja se cristaliza al permanecer en reposo.

Las reacciones en estado sólido incluyen transformaciones en fase estado sólido, deshidratación y procesos de desolvatación, así como reacciones químicas. Un polimorfo se puede convertir en otro polimorfo durante la fabricación y almacenamiento, en particular, cuando se utiliza una forma metaestable. Dado que la forma amorfa es termodinámicamente menos estable que cualquier forma cristalina, es posible que se produzca una cristalización de forma inadvertida desde el fármaco amorfo. Como consecuencia de la mayor movilidad y capacidad para interactuar con la humedad, los fármacos amorfos también tienen más probabilidad de sufrir reacciones en estado sólido.

Asimismo, son posibles conversiones de fase de algunos fármacos cuando se exponen a una serie de procesos de fabricación. Las operaciones de molienda y/o micronización pueden tener como resultado una conversión en una forma polimórfica del fármaco. En el caso de los procesos de granulado en húmedo, en los que los disolventes son habitualmente acuosos, es posible encontrarse diversas interconversiones entre anhidratos e hidratos o entre diferentes hidratos. Se ha demostrado que los procesos de secado por pulverización producen sustancias de fármaco amorfas.

Un fármaco típico que presenta problemas de polimorfismo es alprazolam, una benzodiazepina. Alprazolam está indicado para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, tales como trastorno de ansiedad o para el alivio a corto plazo de los síntomas de la ansiedad. Alprazolam presenta un comportamiento cristalino polimórfico considerable cuando se ha tratado de incorporarlo en una FFDR. Alprazolam es escasamente soluble en agua. Experimenta polimorfismo al quedar expuesto a un entorno acuoso, formando hasta cinco modificaciones cristalinas. La fabricación industrial de una FFDR puede requerir mantener la suspensión de fármaco en agua durante hasta 48 horas. Los cambios del tamaño y la morfología de los cristales que pueden producirse a lo largo de este período de 48 horas pueden suponer bastantes dificultades para realizar una dosificación uniforme de la suspensión del fármaco en todo el lote. Las modificaciones del cristal en diferentes puntos temporales en el período de dosificación pueden traducirse en importantes diferencias en la morfología cristalina de las formas farmacéuticas acabadas.

Los enfoques anteriores han incluido tentativas para crear formas cristalinas más estables de alprazolam. Por ejemplo, la patente alemana DE 289468 A5 divulga un método de fabricación de una forma farmacéutica de alprazolam con una buena biodisponibilidad y uniformidad. El método de fabricación comprende las etapas de 1) convertir alprazolam por hidratación en un dihidrato cristalino fino; 2) añadir un agente para aumentar la viscosidad y 3) aplicar la suspensión a una forma galénica sólida. La etapa de hidratación preferente incluye la suspensión de 1 parte de alprazolam en aproximadamente 10 a 30 partes, p/p, de agua. Los agentes preferentes para aumentar la viscosidad incluyen carboximetil celulosa sólida (2 %) y gelatina (10 %).

La patente alemana DE 4428986 A1 se refiere también a formulaciones de alprazolam sólidas que incluyen un vehículo que comprende de 1-70 % en peso de α , β o ψ -ciclodextrina hidrosoluble, mono-, di-, oligo- o polisacárido o

polivinilpirrolidona de peso molecular medio de 25000-120000; (b) 0-10 % en peso de SiO₂, TiO₂ o Al₂O₃ poroso o no poroso, hidrófilo, insoluble en agua y/o (c) 0-10 % en peso de tensioactivo no iónico que tiene un valor HLB de 13-18; y (ii) 2-20 % en peso de un disgregante que comprende glicolato de almidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada y carboxietil celulosa sódica. Se afirma que dicha composición reduce el polimorfismo de alprazolam amorfo.

5

Este enfoque de búsqueda de formas cristalinas más estables como posible solución al polimorfismo es el que está más generalizado. En la presente invención, se ha observado el éxito de un enfoque muy diferente. En lugar de tratar de promover formas cristalinas más estables, la presente invención tiende a suprimir la conversión a nuevas estructuras cristalinas.

10 Las FFDR son formas farmacéuticas muy conocidas. En muchos trabajos de referencia se las describen como "disgregación rápida", "disolución rápida", "dispersión rápida", "disgregantes rápidos" y similares. En dichos trabajos de referencia se divulga cómo preparar la FFDR y cómo medir los períodos de disgregación. Entre dichos documentos de referencia se incluyen las patentes Nos. 6.083.531; 5.958.453; 5.273.759; 5.457.895; 5.720.974; 5.869.098; 5.631.023; 6.010.719; 4.371.516; y 4.946.684.

15 Una persona que se encuentra en una crisis médica como consecuencia de un episodio repentino de una afección como pueda ser ansiedad o un trastorno de pánico, puede acceder a una rápida liberación de los principios activos a través del uso de una FFDR. La FFDR se disolverá rápidamente sin dejar ningún residuo insoluble insuperable con el que se pudiera ahogar al usuario. En otras aplicaciones, la FFDR también proporcionará una forma farmacéutica conveniente. Los niños, las personas mayores y otros usuarios presentan a menudo dificultades para tragar las píldoras o cápsulas, en particular sin un suplemento de agua, y la presente invención supera estos problemas para los principios activos susceptibles de polimorfismo.

20

La experiencia ha demostrado durante mucho tiempo que los productos farmacéuticos u otros artículos para el consumo humano o animal se pueden envasar de forma segura en una FFDR. La gelatina es un ingrediente de proteína/alimento, obtenido por desnaturalización térmica de colágeno, que es el material estructural más común y la proteína más común en los animales. La gelatina forma geles térmicamente reversibles con agua proporcionando productos de gelatina con propiedades únicas, tales como estados de transición sol-gel reversibles a temperaturas cercanas a las fisiológicas. Por tanto, la gelatina es un formador estructural preferente para las FFDR.

25

La gelatina es una proteína anfótera con un punto isoiónico entre 5 y 9, dependiendo de la materia prima y el método de fabricación. La gelatina de tipo A, con un punto isoiónico de 7 a 9, se deriva de colágeno con pretratamiento con ácido. La gelatina de tipo B, con un punto isoiónico de 4,8 a 5,2 es el resultado de un pretratamiento alcalino del colágeno. Al igual que su proteína parental, el colágeno, la gelatina es única al contener aproximadamente 16 % prolina, 26 % glicina y 18 % nitrógeno. La gelatina no es un alimento de proteína completo ya que carece del aminoácido esencial triptófano y el aminoácido metionina está presente solamente a un nivel bajo.

30

Existe un gran número de procesos utilizados en la fabricación de gelatina, así como de materias primas de las que se deriva, incluyendo hueso desmineralizado, piel de cerdo, cuero de vaca y pescado. El material proteínico, el colágeno, y por tanto la gelatina, se pueden obtener de cualquier material que contenga proteína comestible. Por razones económicas, lo más práctico es obtener la gelatina de fuentes de proteína que requieren por lo general refinado antes de su consumo y que compondrían si no el material residual con contenido en proteínas destinado a forraje, fertilizantes agrícolas u otras industrias. Sin embargo, en muchos cultivos y zonas del mundo, la gelatina procesada de origen mamífero, es decir, de res o de cerdo, no es aceptable.

35

40

En la industria pesquera, existe una cantidad considerable e inevitable de residuos de proteína de pescado, sobre todo de las pieles del pescado que quedan después del tratamiento. La piel del pescado que queda después del tratamiento, especialmente del fileteado, por lo general, no es comestible como tal, pero se puede utilizar en la industria de los pegamentos o para la fabricación de forrajes para animales, fertilizantes u otros artículos de consumo de bajo valor comercial.

45

Sin embargo, las pieles del pescado han pasado a ser una fuente de gelatina comercial vital. En general, se acidula el colágeno del pescado a aproximadamente un pH 4 y después se calienta por etapas desde 50 °C hasta el punto de ebullición para desnaturalizar y solubilizar el colágeno. A continuación, se debe desgrasar el colágeno desnaturalizado o solución de gelatina, filtrar para que quede más transparente, concentrar por evaporación al vacío o tratar por ultrafiltración a través de membrana hasta una concentración bastante alta para gelificación, y secar pasando aire seco sobre el gel. Finalmente, se tritura la gelatina seca y se procesa para obtener un polvo. La gelatina resultante tiene un punto isoiónico de 7 a 9 según la severidad y duración del tratamiento con ácido del colágeno que causa una hidrólisis limitada de las cadenas laterales de aminoácidos asparagina y glutamina.

50

La publicación de solicitud de patente estadounidense No. 2001/0024678 describe detalladamente la fabricación de cápsulas duras de gelatina de pescado mediante la adición de un sistema de ajuste que comprende hidrocoloide o

55

mezclas de hidrocoloides y cationes que pueden contener agentes secuestrantes adicionales. El documento WO 03/000294 A1 describe una composición farmacéutica que comprende una dispersión que comprende un fármaco de baja solubilidad y una matriz combinada con un polímero para potenciar la concentración. Al menos la principal porción del fármaco es amorfa en la dispersión. Las composiciones mejoran la estabilidad del fármaco en la dispersión y/o la concentración del fármaco en un entorno de uso. La patente estadounidense No. 6.709.669 B1 se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo y un principio activo, en la que el vehículo es gelatina de pescado y la composición es una forma farmacéutica de dispersión rápida diseñada para liberar el principio activo rápidamente al entrar en contacto con un líquido. En una realización, la composición está diseñada para administración oral y libera el principio activo rápidamente en la cavidad bucal en contacto con la saliva. La gelatina de pescado se puede obtener de peces de agua fría y, preferentemente, está en la forma no gelificante y no hidrolizada. Se proporciona asimismo un proceso para preparar dicha composición y un método para usar gelatina de pescado en una forma farmacéutica de dispersión rápida.

Tal como se emplea en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la expresión gelatina de pescado de "peso molecular normal" (PMN) se refiere a una gelatina de pescado que tiene una viscosidad en solución o suspensión estable a temperaturas por debajo de las temperaturas ambiente. Asimismo, a una temperatura de 15°C o menos y a una concentración de 10% en peso o menos, la viscosidad de la solución o suspensión de dosificación cambia en menos de un 50 % con respecto a la viscosidad original durante un período de retención de 48 horas. Se entiende también por gelatina de pescado de PMN gelatinas de pescado en las que al menos un 50 %, preferentemente, menos de 60 %, siendo sobre todo preferente más de 70 % en peso de la distribución del peso molecular está por debajo de 30.000 daltones. Las gelatinas de pescado de PMN representativas útiles en la presente invención incluyen las distribuidas por Norland Products, Inc. de Cranbury, Nueva Jersey.

Hay una amplia gama de principios activos que tienden al polimorfismo y que administradas por vía oral pueden beneficiarse de la presente invención. Entre ellas se incluyen, sin limitarse solo a ellas, aciclovir, alendronato sódico, amoxicilina, aripiprazol, atorvastatina cálcica, carbamazepina, carvedilol, cefalexina, clindamicina, colchicina, clorhidrato de donepezilo, eritromicina, esomeprazol magnesio, clorhidrato fluoxetina, hidroclorotiazida, hidrocodona, hiosciamina sulfato, levofloxacina, levotiroxina sódica, lisinopril, losartán potásico, metotrexato, mirtazapina, furoato de mometasona monohidrato, morfina, nistatina, pantoprazol sódico, clorhidrato de paroxetina, risendronato sódico, maleato de rosiglitazona, tetraciclina, teofilina y zitromax.

Sumario de la invención

Se describe un nuevo paradigma para minimizar el polimorfismo cristalino en sustancias farmacéuticas que son susceptibles de polimorfismo. El proceso de la invención y sus productos se definen en las reivindicaciones. Durante la formulación, se suspenden las sustancias farmacéuticas en una matriz acuosa que comprende gelatina de pescado de peso molecular normal (PMN), a una temperatura por debajo de la de los esquemas de procesamiento convencionales, es decir, por debajo de aproximadamente 15 °C. A continuación, se mantiene la suspensión a aproximadamente esa temperatura durante el procesamiento, que puede requerir períodos de retención superiores a 24 horas. Durante este período, parece ser que la combinación de gelatina de pescado y temperaturas de tratamiento bajas tiene un efecto sinérgico que tiende a suprimir la formación de cristales en benzodiazepinas, en particular, alprazolam. Las formas farmacéuticas resultantes tienen por tanto agentes farmacéuticos con menos polimorfismo cristalino que los productos obtenidos con gelatina bovina, gelatina de pescado de alto peso molecular (APM) o pululano como agentes de formación de matriz y menos polimorfismo cristalino que los productos producidos a temperaturas más altas, independientemente del agente de formación de matriz.

Se divulga asimismo un proceso un proceso para preparar una FFDR sólida oral de un principio farmacéuticamente activo que comprende las etapas de (a) formación de una suspensión de partículas de al menos una especie seleccionada de la clase de fármacos que comprende aquellos que son susceptibles de conversión cristalina cuando se exponen a un entorno acuoso en una fase continua en un material vehículo, en la que el material vehículo comprende además gelatina de pesado de peso molecular normal; (b) reducción de la temperatura de suspensión a menos de aproximadamente 15°C; (c) mantenimiento de la temperatura de la suspensión en menos de aproximadamente 15°C; (d) formación de unidades discretas de la suspensión a una temperatura de formación de menos de aproximadamente 15 °C; y (e) eliminación de la fase continua para dejar la suspensión de partículas en el material vehículo.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es una fotomicrografía tomada de una suspensión de alprazolam observada poco después de la suspensión, en la que se muestran relativamente pocos cristales pequeños,

La FIG. 2 es una fotomicrografía tomada de una suspensión de alprazolam en agua con gelatina y manitol, 48 horas después de la suspensión en la que se muestran numerosos cristales pequeños con forma de aguja; y

La FIG. 3 es una fotomicrografía tomada de una suspensión de alprazolam en agua, si agente de formación de matriz, 48 horas después de la suspensión, en la que se muestra numerosos cristales grandes con forma romboide.

Descripción detallada de la invención

5 El proceso y la FFDR de la presente invención suponen un importante avance en el estado de la técnica. Las realizaciones preferentes del proceso se configuran en un modo único y novedoso y demuestran capacidades deseables, anteriormente inaccesibles pero preferentes.

10 La descripción detallada que se expone en el presente documento tiene como objeto simplemente la descripción de las realizaciones preferentes de la invención en el momento actual y no está concebida como la única forma en la que se puede preparar o utilizar la presente invención. La descripción establece los diseños, funciones, medios y métodos para implementar la invención en conexión con las realizaciones descritas.

15 Tal como se conoce en la especialidad, la dosis comercial de muchos productos farmacéuticos y productos similares requiere períodos de retención prolongados en los que se forman y se envasan grandes lotes de productos de forma individual. Esto se aplica sobre todo a las FFDR, en las que son posibles períodos de retención de 24 horas o más. Durante este periodo de retención, muchas formulaciones son susceptibles de problemas de cristalización polimórfica.

Uno de dichos productos es alprazolam, comúnmente conocido y fabricado con el nombre comercial XANAX™ de Pfizer Corporation de Nueva York, NY. Alprazolam es un análogo de triazol de la clase 1,4 benzodiazepina de compuestos activos en el sistema nervioso central. El nombre químico de alprazolam es 8-cloro-1- metil-6-fenil-4H-s-triazol [4,3- α] [1,4] benzodiazepina.

20 Alprazolam es un polvo cristalino blanco que es soluble en metanol o etanol, pero que no tiene solubilidad apreciable en agua a un pH fisiológico. Los agentes dirigidos al sistema nervioso central (SNC) de la clase 1,4-benzodiazepina ejercen supuestamente su efecto al unirse en receptores estereo-específicos en diversos sitios del sistema nervioso central. Clínicamente, todas las benzodiazepinas causan una actividad depresora en el sistema nervioso central relacionada con la dosis que oscila entre un deterioro suave de la realización de tareas y la hipnosis. Alprazolam está indicado para el tratamiento de trastornos del SNC como trastornos de ansiedad y el alivio a corto plazo de síntomas de la ansiedad, así como para el tratamiento de trastorno de pánico.

30 La naturaleza de las situaciones en las que está indicado alprazolam hace de él un candidato ideal para la forma farmacéutica de administración de dispersión rápida. Sin embargo, se creía que el periodo de retención prolongado que suponía la fabricación comercial de una FFDR de benzodiazepina podría llevar a una cristalización polimórfica inaceptable del fármaco durante el periodo de dosificación.

35 En consecuencia, se llevó a cabo un estudio de los antecedentes para investigar la conducta de cristalización de alprazolam en formulaciones FFDR. En este experimento se llevaron a cabo las mediciones de la viscosidad empleando un viscómetro Haake VT550. Se determinó el tamaño de partícula utilizando un analizador del tamaño de partículas Malvern Mastersizer, que mide el tamaño de partícula de las muestras de ensayo por difracción de láser. Se utilizó agua purificada como dispersante para todas las muestras sometidas a ensayo y se consiguió una obscuración de la muestra comprendida entre 12 % y 20 % para cada medida. Se midió cada muestra tres veces y se calculó el valor d90 medio. El valor d90 representa el 90º percentil del tamaño de partícula (es decir, el 90 % de las partículas de la muestra tienen un tamaño menor que el valor d90).

40 Se llevó a cabo el estudio de los antecedentes para determinar la magnitud del problema de cristalización polimórfica con períodos de retención prolongados de suspensiones de alprazolam, utilizando tanto una suspensión de alprazolam en agua como una suspensión de alprazolam de ensayo en gelatina y manitol. Se dejaron en reposo ambas suspensiones, que se muestran a continuación detalladamente en la Tabla 1, a temperatura ambiente (aproximadamente 23 °C) durante 48 horas y después se examinaron microscópicamente para evaluar su estructura cristalina.

45 **Tabla 1:** Soluciones de Alprazolam en gelatina/Manitol y agua

Número de experimento	1 (% p/p)	2 (% p/p)
Agua purificada EP/USP	92,20	99,20
Alprazolam EP	0,80	0,80
Gelatina de pescado de peso molecular normal EP/USP/JP	4,00	
Manitol EP/USP	3,00	
TOTAL	100,00	100,00

La evaluación microscópica de las suspensiones iniciales en el momento cero presentó relativamente pocos cristales pequeños, tal como se observa en la FIG. 1. Al cabo de 48 horas, la evaluación microscópica del lote del Exp. 1, en

el que se suspendió alprazolam (en agua) con gelatina y manitol, presentó numerosos cristales pequeños de dihidrato con forma de aguja, tal como se observa en la FIG.2. En contraposición, la evaluación microscópica del Exp. 2, que contenía solamente alprazolam y agua, sin agente de formación de matriz, presentó numerosos cristales grandes de monohidrato con forma romboide, tal como se observa en la FIG. 3 Estos cambios polimórficos pueden ser tanto problemáticos para el procesamiento de la formulación FFDR como perjudiciales para la biodisponibilidad del fármaco, tal como se ha explicado anteriormente.

Las gelatinas pueden afectar a la formación de los cristales en solución de gelatina. Por lo tanto, se emprendió una experimentación con alprazolam en diferentes tipos de gelatina para examinar la formación de cristales en las formulaciones resultantes. Las gelatinas empleadas incluyeron gelatina de mamífero (bovina) (Gelatina EP/USNF), gelatina de pescado de alto peso molecular (APM) y gelatina de pescado de peso molecular normal (PMN). En la Tabla 2, a continuación, se ofrecen los detalles de la formulación.

Tabla 2: Detalles de formulación para suspensiones de Alprazolam en diversos tipos de gelatina

Número Exp.	3	4	5	6
Material	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Agua purificada	92,2000	92,2000	92,2000	92,2000
Alprazolam EP	0,8000	0,8000	0,8000	0,8000
Gelatina EP/USNF	4,0000			
Gelatina (Fuente GDF)		4,0000		
Gelatina EP/USP/JP (Gelatina de pescado APM)			4,0000	
Gelatina EP/USP/JP (Gelatina de pescado PMN)				4,0000
Manitol EP/USP	3,0000	3,0000	3,0000	3,0000

Por otra parte, los lotes Exp. 5 (gelatina de pescado de APM) y Exp. 6 (gelatina de pescado de PMN) fueron divididos en sub-lotes para evaluar el efecto de la temperatura. El lote Exp. 5 (gelatina de pescado de APM) se dividió en un lote que se mantuvo a 19 °C (Exp. 5a) y un lote que se mantuvo a 23 °C (Exp. 5b), mientras que se dividió el lote Exp. 6 (gelatina de pescado de PMN) en tres lotes: uno que se mantuvo a 10 °C (Exp. 6a), uno que se mantuvo a 19 °C (Exp. 6b) y un lote que se mantuvo a 23 °C (Exp. 6c). Los lotes que contenían únicamente gelatina bovina, es decir los lotes Exp. 3 y Exp. 4 se mantuvieron solamente a 23 °C.

Se mantuvieron las suspensiones a las temperaturas ajustadas durante un período de retención de 48 horas y se agitaron de forma continua las muestras durante dicho período. Se extrajeron muestras en varios puntos temporales a lo largo del período de retención y se analizaron para determinar los signos de cambios de cristal utilizando un microscopio de luz, análisis del tamaño de partículas y análisis de la viscosidad. En la Tabla 3 se muestran los resultados del examen microscópico.

Tabla 3: Observaciones de la formación de cristales de soluciones de alprazolam en varios sistemas de matriz de gelatina y a varias temperaturas de retención.

Número Exp.	Detalles del experimento	Resultados
Exp. 3	Gelatina bovina, 23 °C	Conversión generalizada. Sobre todo cristales con forma de aguja tras 18 h
Exp. 4	Gelatina bovina, 23 °C	Conversión a cristales con forma de aguja evidente tras 6 h, que aumentó en número tras 18 h. Conversión total tras 48 h.
Exp. 5a	Gelatina de pescado APM, 19 °C	Conversión a cristales con forma de aguja evidente tras 6 h, que aumentó en número tras 18 h. Conversión total tras 48 h.
Exp. 5b	Gelatina de pescado APM, 23 °C	Se observaron cristales con forma de aguja inmediatamente después del mezclado. Conversión total tras 48 h.
Exp. 6a	Gelatina de pescado PMN, 10 °C	Se observó conversión a cristales con forma de aguja tras 18 h. Al cabo de 48 h se observó una conversión significativa pero no completa.
Exp. 6b	Gelatina de pescado PMN, 19 °C	Se observaron cristales con forma de aguja inmediatamente después del mezclado. Sobre todo cristales con forma de aguja tras 18 h.
Exp. 6c	Gelatina de pescado PMN, 23 °C	Conversión a cristales con forma de aguja evidente tras 6 h, que aumentó en número tras 18 h. Conversión total tras 48 h.

Los resultados de estos lotes (Tabla 3) demuestran que no se produce conversión cristalina en la suspensión de alprazolam-gelatina. Los resultados indican asimismo que la temperatura de la suspensión también influye, de manera que el Exp. 6a (gelatina de pescado PMN mantenida a 10 °C) no presenta signos de conversión hasta que no transcurren 18 horas de agitación, en comparación con todos los demás lotes que presentaron signos de

conversión solamente cuando transcurrieron 6 horas de agitación. El tipo de gelatina no pareció ser significativo a temperaturas más altas, ya que todos los lotes a 23 °C presentaron signos de conversión tras 6 horas de agitación. En términos globales, el lote Exp. 6a, alprazolam en gelatina de pescado de PMN mantenido a 10 °C presentó la menor formación cristalina y por lo tanto, fue la más ventajosa desde el punto de vista farmacéutico.

- 5 Un experimento de seguimiento en el que se disminuyó aún más la temperatura de una suspensión de gelatina de pescado PMN y alprazolam a 5 °C confirmó tanto la estabilidad de la viscosidad como el tamaño de partículas en varias suspensiones mantenidas a diferentes niveles de pH, tal como se observa en la Tabla 4.

Tabla 4: Formulaciones de alprazolam en gelatina e pescado PMN a 5 °C

Número Exp.		Exp. 7	Exp. 8	Exp. 9
Detalles formulación Resto agua		4 % gelatina pescado PMN 3 % Manitol ácido cítrico a pH 3,5 0,8% Alprazolam	4% gelatina pescado PMN 3% Manitol ácido cítrico a pH 4,0 0,8% Alprazolam	4% gelatina pescado PMN 3% Manitol ácido cítrico a pH 4,5 0 0,8% Alprazolam
Viscosidad (mPas)	0 h	7,27	6,41	6,03
	48 h	7,44	6,93	6,58
Tamaño de partícula d90 (µm)	0 h	12,85	12,45	13,99
	48 h	11,11	9,38	11,10

- 10 Sin embargo, aunque estos experimentos demuestran la eficacia de la gelatina de pescado de PMN como formador de gel en una suspensión de alprazolam mantenida a 10 °C o menos, no se eliminó la posibilidad de que el efecto observado estuviera relacionado, ya fuera primordialmente o de forma significativa, con la temperatura a la que se mantuvo la suspensión, en lugar de con la gelatina de por sí. Dado que la gelatina bovina y la de pescado de APM no se pueden dosificar a temperaturas tan bajas como 10 °C, se emprendió otra serie de experimentos para controlar el efecto del cambio de la matriz de formación de gel a una sustancia que no forma gelatina al mismo tiempo que se mantenía la temperatura baja (10 °C).

En consecuencia, se prepararon suspensiones de alprazolam en gelatina de pescado de PMN y pululano y se mantuvieron a 10 °C, para valorar el efecto del cambio de agente de formación de matriz al mismo tiempo que se mantenían constantes el fármaco y las concentraciones. En la Tabla 5 se muestran los resultados.

- 20 **Tabla 5:** Comparación de suspensiones de alprazolam utilizado gelatina de pescado de peso molecular normal y pululano a 10 °C

Número Exp.	Exp. 10	Exp. 11
Detalles de formulación Resto Agua	4% Gelatina de pescado PMN 3% Manitol ácido cítrico a pH 3 0,8% Alprazolam	5% Pululano 5% Manitol ácido cítrico a pH 3 0,8% Alprazolam
Viscosidad mPas)	7,07	27,23
Tamaño de partícula d90 (µm)	10,34	25,17
Examen macroscópico	Se observan algunos cristales pequeños con forma de aguja tras 18 h de agitación	Se observan algunos cristales pequeños con forma de aguja tras 18 h de agitación, pero principalmente son cristales con forma romboide,

Estos resultados indican claramente que pululano no sirvió para mantener la inhibición de la formación de cristales a las temperaturas dadas, que fue posible con la formulación de gelatina de pescado de PMN.

- 25 Se extendió inicialmente la experimentación para evaluar suspensiones de otro fármaco benzodiazepina (Fármaco A). El Fármaco A es un agente psicotrópico que pertenece a la clase de las tienobenzodiazepinas. Está indicado clínicamente para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar (maniaco-depresivo). Como evaluación de seguimiento, se evaluaron formulaciones a base de gelatina de pescado de peso molecular normal (PMN) a lo largo de períodos de tiempo prolongados. Se fabricó un lote a una concentración de 20 mg/unidad para estudiar y tratar de confirmar el efecto de la temperatura de suspensión sobre la velocidad de conversión del cristal.

- 35 Se fabricó el Exp. 12 utilizando gelatina EP/USP/JP (gelatina de pescado PMN) como formador de matriz. El lote tenía un tamaño de 400 g. Se mantuvo el lote a 10 °C durante 72 horas y se evaluó en cuanto a los signos de conversión cristalina. Se evaluó el lote según la viscosidad, el tamaño de partícula y la evaluación microscópica al cabo de 0, 24, 48 y 72 horas de agitación. Se llevó a cabo también en estos puntos temporales la dosificación. Se analizaron las muestras utilizando un viscosímetro Haake VT 550. Se determinó la viscosidad de las muestras a una

- velocidad de cizalla de 2500 s⁻¹ a 10°C. Asimismo, se analizaron las muestras utilizando un analizador del tamaño de partícula Malvern Mastersizer S. Se examinaron todas las muestras utilizando agua purificada como dispersante y se consiguió una obscuración comprendida entre 12 y 20 °C para la medida de las muestras. Los resultados que se muestran en la Tabla 6 a continuación, son la d90 media de tres medidas, reflejando el valor d90 el nivel en el que un 90% de las partículas medidas tiene el tamaño especificado o menor. Se analizó la formulación que se muestra en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6: Formulación de Fármaco A que comprende gelatina de pescado de PMN como agente de formación de matriz

Componente (% p/p)	Exp. 12
Agua purificada EP/USP	83,9975
Fármaco A	5,0000
Gelatina EP/USP/JP (Gelatina de pescado PMB)	5,5000
Manitol EP/USP	5,0000
Aspartamo EP/USNF	0,4000
Metil parabeno sódico EP/USNF	0,0765
Propil parabeno sódico EP/USNF	0,0255
TOTAL	100%

- 10 Se demostró de forma consistente que la formulación gelatina de pescado de PMN presentaba una baja viscosidad y tamaño de partícula en todos los análisis, tal como se observa en la Tabla 7.

Tabla 7: Viscosidad y Tamaño de Partícula en la Formulación de Fármaco A que comprende gelatina de pescado de PMN como agente de formación de matriz

	Exp. 12 (Gelatina de pescado PMN)
Viscosidad, mPas (0 Horas de agitación)	10,024
Viscosidad, mPas (24 Horas de agitación)	9,1818
Viscosidad, mPas (48 Horas de agitación)	10,847
Viscosidad, mPas (72 Horas de agitación)	8,4343
Tamaño de partícula, d90 media (0 Horas de agitación)	14,36 mm
Tamaño de partícula, d90 media (24 Horas de agitación)	13,68 mm
Tamaño de partícula, d90 media (48 Horas de agitación)	13,73 mm
Tamaño de partícula, d90 media (72 Horas de agitación)	13,69 mm

- 15 A continuación se recurrió a la espectroscopia Raman para determinar la cantidad de conversión cristalina a la forma dihidrato no deseada en las unidades acabadas. Los resultados del análisis de espectroscopia de Raman se elaboran a partir de las relaciones entre los picos para calcular el porcentaje de cristales de dihidrato en la muestra. Los resultados que se muestran en la Tabla 8 a continuación demuestran que tuvo lugar muy poca conversión cristalina, o ninguna, en el sistema de matriz de pescado de gelatina. Se trata de un hallazgo inesperado al menos en lo que respecta a un aspecto, ya que el sistema de matriz de gelatina de pescado de PMN presentó una viscosidad significativamente baja y, en general, se sabe que las suspensiones de viscosidad inferior facilitan la conversión cristalina.

Tabla 8: % de cristalización dihidrato de las suspensiones de Fármaco A de la Tabla 7

Período de retención (horas)	0	24	48	72
Número Exp.	Exp.12 (a)	Exp. 12 (b)	Exp. 12 (c)	Exp. 12 (d)
Dihidrato (%)	0,0	0,0	0,0	0,0

- 25 Por consiguiente, las investigaciones indicaron que la sinergia que se produce al utilizar gelatina de pescado de PMN como agente de formación de matriz y temperaturas de tratamiento bajas se traduce en una significativa reducción del índice de conversión cristalina de compuestos que contienen alprazolam y/o Fármaco A.

- 30 Así pues, se extendieron los experimentos para analizar la eficacia del modelo de gelatina de pescado PMN y temperatura de procesado baja en otro fármaco más de la familia de las benzodiazepinas, Fármaco B. El Fármaco B es una benzodiazepina con efectos contra la ansiedad, sedantes y anticonvulsivos. Se analizaron las siguientes formulaciones, tal como se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9: Suspensiones de Fármaco B en gelatina bobina y gelatina de pescado PMN como agentes de matriz.

Componente (% p/p)	Exp. 13	Exp. 14
Agua purificada EP/USP	88,40	91,90
Fármaco B	1,00	1,00
Gelatina de pescado PMN	5,50	

Componente (% p/)	Exp. 13	Exp. 14
Gelatina bovina		4,00
Manitol EP/USP	5,00	3,00
Metil parabeno sódico EP/USNF	0,078	0,018
Propil parabeno sódico EP/USNF	0,025	0,057
Butil parabeno sódico EP/USNF	0	0,025
TOTALES	100,00	100,00

5 No se observó conversión cristalina en Exp. 13 (Fármaco B en matriz de gelatina de pescado PMN) tras 24 horas a 10 °C, pero fueron visibles algunas agujas pequeñas al cabo de 48 horas. Por otra parte, se observó una conversión cristalina significativa con la formulación Exp. 14 (Fármaco B en gelatina bobina) al cabo de 14 horas cuando se mantuvo a temperatura ambiente.

10 Por tanto, se ha demostrado que cuando se formulan las formas farmacéuticas de dispersión rápida a partir de principios activos de la clase de las benzodiazepinas utilizando gelatina de pescado de PMN como agente de formación de matriz y con temperaturas de procesamiento mantenidas a un nivel bajo, se produce un efecto sinérgico para minimizar la conversión cristalina del fármaco en dichas formulaciones. Los experimentos demuestran que este efecto no puede achacarse al uso de gelatina de pescado de PMN en solitario ni al uso de temperaturas de procesamiento bajas en solitario.

15 Lo que se reivindica pues es un proceso para la preparación de una forma farmacéutica de dispersión rápida sólida de un principio farmacéuticamente activo. El proceso comprende las etapas de formación de una suspensión, en una fase continua, de partículas de un principio farmacéuticamente activo en un material vehículo que puede ser una gelatina de pescado de peso molecular normal (PMN). En el proceso, se reduce la temperatura de la suspensión a menos de aproximadamente 15 °C y se mantiene la suspensión a una temperatura por debajo de aproximadamente 20 15 °C al mismo tiempo que se forman unidades discretas de la suspensión a temperatura reducida. Las unidades discretas, frecuentemente en forma de comprimidos, se procesan a continuación a través de medios muy conocidos en la técnica para eliminar la fase continua y dejar la forma farmacéutica de dispersión rápida en el material vehículo. En ciertas realizaciones, la fase continua comprende agua.

En varias realizaciones y aplicaciones farmacéuticas, el principio farmacéuticamente activo puede seleccionarse del grupo de sustancias que presentan polimorfismo cristalino. Entre ellas se incluyen, entre otros, la familia de las benzodiazepinas.

25 Tal como se sabe perfectamente en el campo de las formas farmacéuticas de dispersión rápida, la forma puede tener un período de disgregación/dispersión de 1-60 segundos y se puede diseñar para administración oral para la liberación del principio farmacéuticamente activo de forma rápida en la cavidad bucal. La forma farmacéutica sólida puede contener también al menos un ingrediente adicional seleccionado entre agentes colorantes, agentes edulcorantes, excipientes, otros agentes terapéuticos y combinaciones de los mismos.

30 La presente invención proporciona medios comercialmente prácticos para la formulación de formas farmacéuticas de dispersión rápida de agentes farmacéuticos que presentan polimorfismo cristalino, en particular los agentes que presentan un polimorfismo cristalino significativo cuando se mantienen en suspensión durante períodos comercialmente normales durante la formulación. La utilización de un proceso que combina gelatina de pescado de peso molecular normal y temperaturas de procesamiento bajas suele suprimir la conversión cristalina de dichos agentes.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de una forma farmacéutica sólida de dispersión rápida de un principio farmacéuticamente activo, en la que dicho principio presenta polimorfismo en un entorno acuoso, comprendiendo las etapas de:
 - 5 (a) formación de una suspensión de partículas de dicho principio en un material vehículo en una fase continua, en la que el material vehículo comprende gelatina de pescado de peso molecular normal, en la que al menos un 50 % de la distribución del peso molecular está por debajo de 30 000 daltones;
 - (b) reducción de la temperatura de la suspensión a menos de aproximadamente 15 °C y mantenimiento de la temperatura de la suspensión a menos de aproximadamente 15 °C tras la etapa (b) y antes de la etapa (c);
 - 10 (c) formación de unidades discretas de la suspensión a una temperatura de formación de menos de aproximadamente 15 °C; y
 - (d) separación de la fase continua para dejar la suspensión de partículas en el material vehículo
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la fase continua comprende agua.
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el principio farmacéuticamente activo se selecciona del
 - 15 grupo que consiste en aciclovir, alendronato sódico, amoxicilina, aripiprazol, atorvastatina cálcica, carbamazepina, carvedilol, cefalexina, clindamicina, colchicina, clorhidrato de donepezilo, eritromicina, esomeprazol magnesio, clorhidrato fluoxetina, hidroclorotiazida, hidrocodona, hiosciamina sulfato, levofloxacina, levotiroxina sódica, lisinopril, losartán potásico, metotrexato, mirtazapina, furoato de mometasona monohidrato, morfina, nistatina, pantoprazol sódico, clorhidrato de paroxetina, risendronato sódico, maleato de rosiglitazona, tetraciclina, teofilina y zitromax.
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el principio farmacéuticamente activo es un fármaco benzodiacepina.
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el principio farmacéuticamente activo es alprazolam.
6. El proceso para la reivindicación 1, en el que dicha forma farmacéutica de dispersión rápida tiene un período de disgregación de 1 a 60 segundos.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha suspensión comprende además al menos un
 - 25 ingrediente adicional seleccionado del grupo que consiste en agentes colorantes, agentes aromatizantes, excipientes, otros agentes terapéuticos y combinaciones de los mismos.
8. Un proceso para preparar una forma farmacéutica sólida de dispersión rápida de un principio farmacéuticamente activo según la reivindicación 1, en el que dicho principio es un fármaco de la clase benzodiacepinas que presenta
 - 30 polimorfismo cristalino en un entorno acuoso.
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la suspensión presenta una viscosidad bastante consistente durante un período de al menos 48 horas.
10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la fase continua es agua.
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la suspensión comprende además al menos un
 - 35 ingrediente adicional seleccionado del grupo que consiste en agentes colorantes, agentes aromatizantes, excipientes, otros agentes terapéuticos y combinaciones de los mismos.
12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la separación del disolvente de la mezcla se lleva a cabo preferentemente por liofilizado.
13. Una forma farmacéutica de dispersión rápida preparada a través del proceso según una cualquiera de las
 - 40 reivindicaciones 1-12.
14. Una forma farmacéutica de dispersión rápida preparada según el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 4-5 para su uso en un método de tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central.
15. La forma farmacéutica de dispersión rápida para su uso en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central de la reivindicación 14, en el que el trastorno del sistema nervioso central se selecciona entre trastorno de

ansiedad, disfasia sintomática, trastorno del pánico, trastorno convulsivo, esquizofrenia y trastorno bipolar maniaco-depresivo.

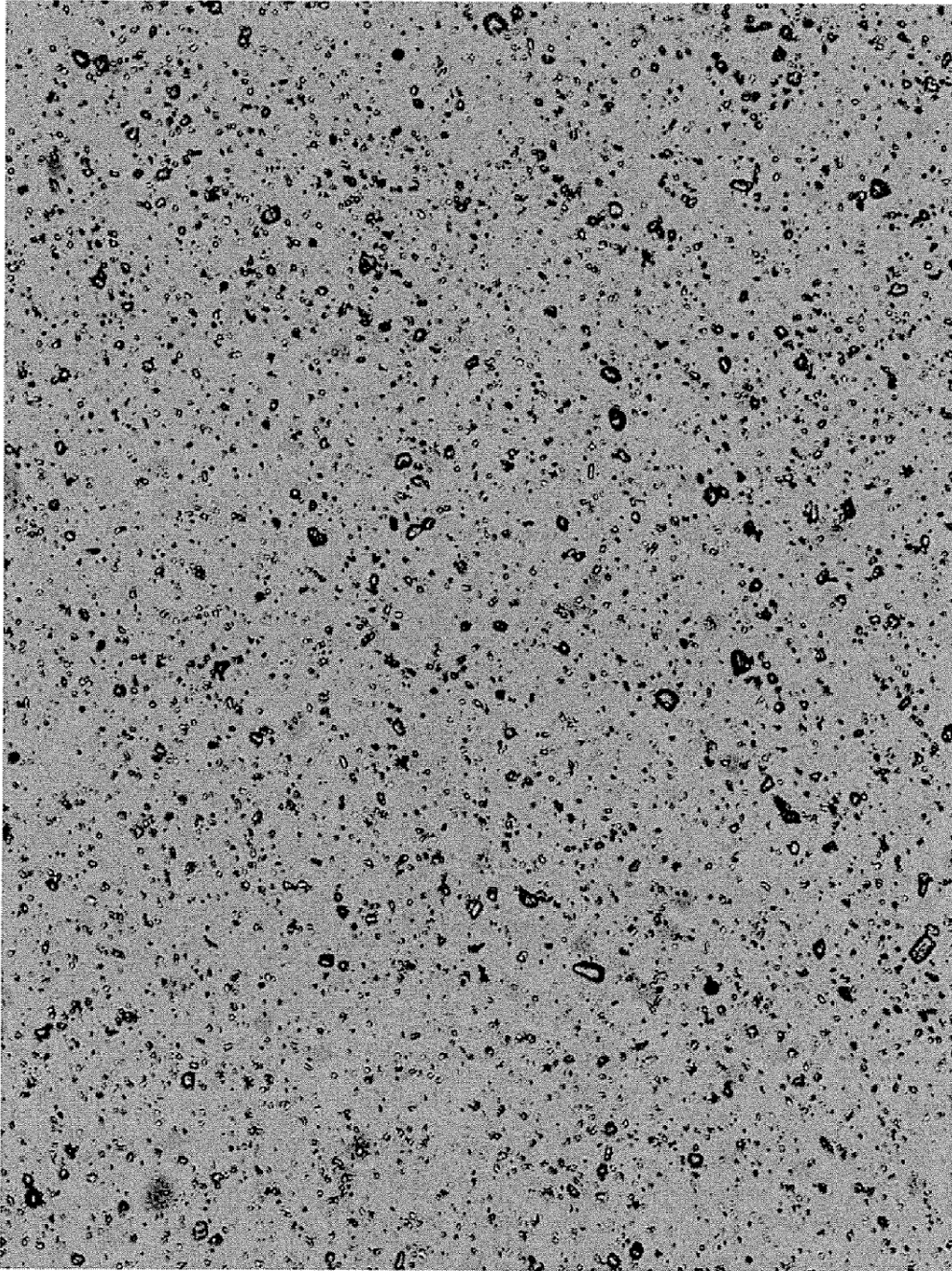


Figura 1

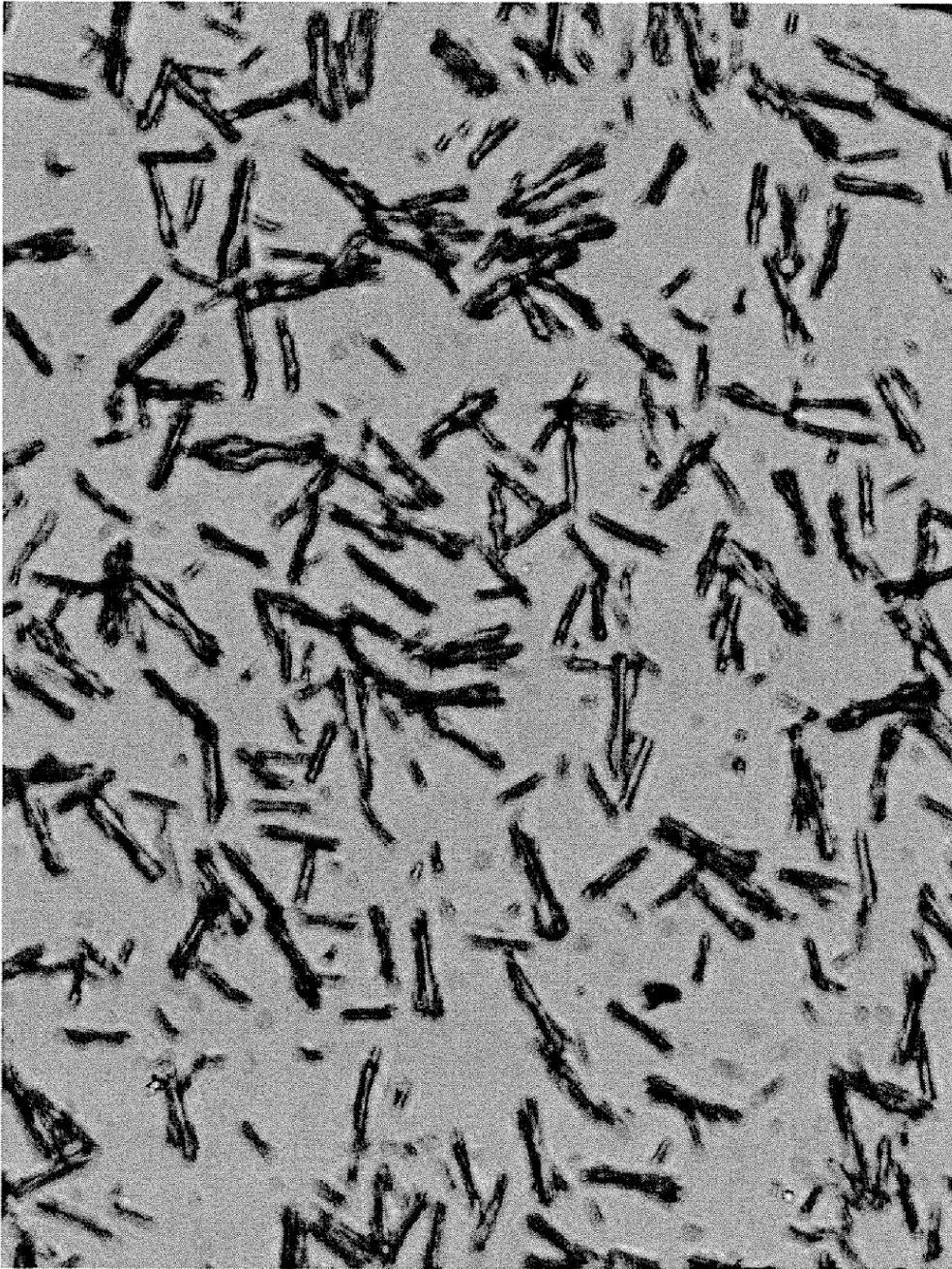


Figura 2

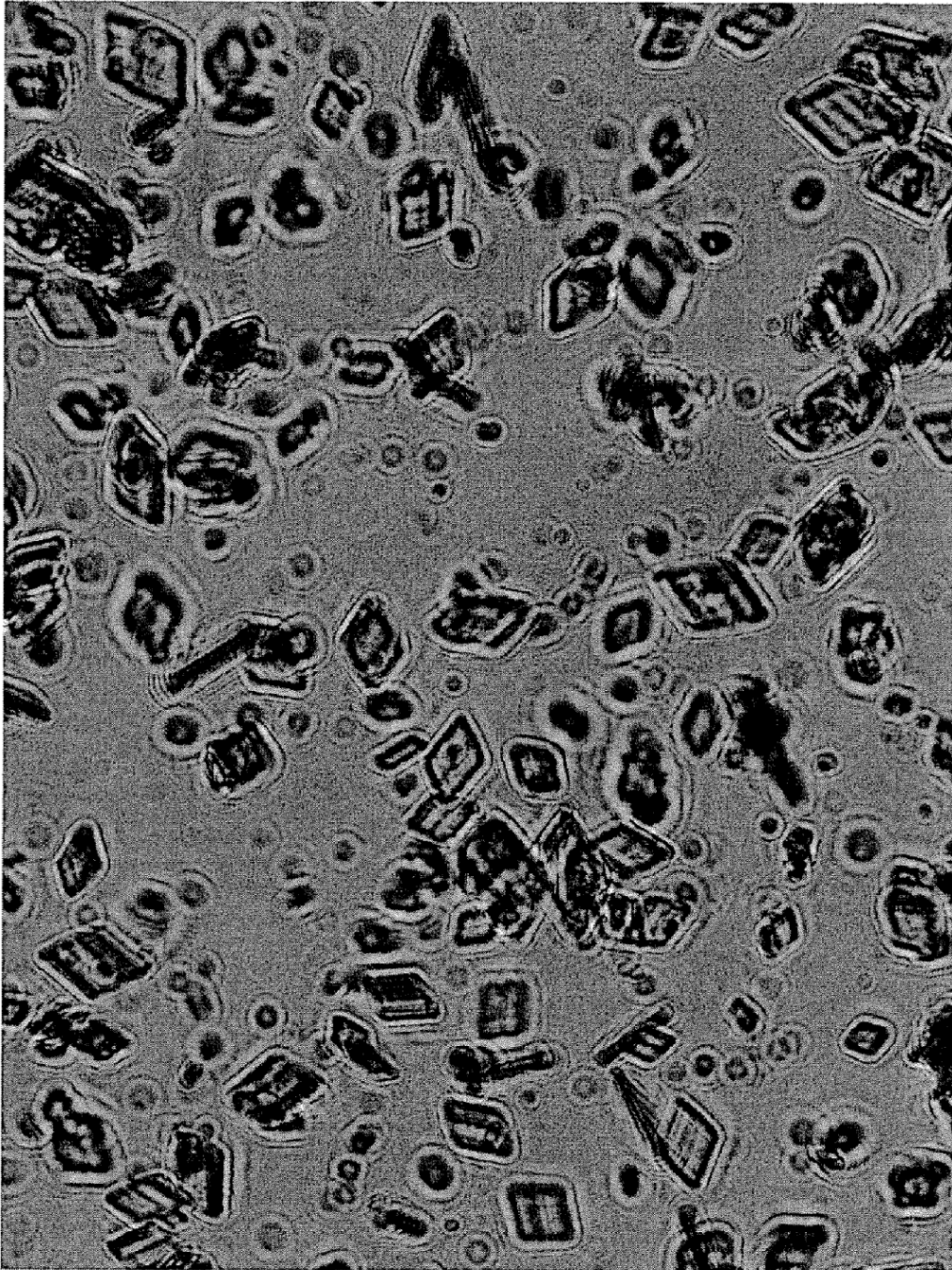


Figura 3