

Anexo 1: Experimentos y datos suplementarios sobre estudios relevantes para la generación y propiedades del compuesto (I) como su polimorfo de forma 3.

Antecedentes sobre las características del posaconazol

El estado del conocimiento previo a las revelaciones hechas en D3 incluye una fase amorfa del posaconazol además de tres sólidos cristalinos de la sustancia farmacéutica: Formas I-III (los polimorfos del posaconazol se mencionan en este documento utilizando números romanos). También se había divulgado que la Forma I comprendía un polimorfo anhidro y que la Forma II existía como una monohidrato estequiométrico. En el contexto de la presente presentación, es altamente relevante señalar que dicho documento, D3, afirma que las condiciones investigadas para derivar un producto farmacéutico ya habían revelado que las Formas II y III eran inestables, lo que llevó a la selección de la Forma I con fines de desarrollo clínico.

A pesar de su impresionante perfil antifúngico *in vitro*, el posaconazol es, conforme a las normas clínicas a las que se dirige la presente solicitud, un producto medicinal mal diseñado, que carece de algunas de las características clave requeridas de un medicamento destinado a uso sistémico por vía oral. Estas características se deben a las propiedades fisicoquímicas del compuesto, que incluyen su alto peso molecular (>700 amu) y lipofilia (logP 5.5), así como la presencia en la molécula de >10 aceptores de enlaces de hidrógeno. Todos estos valores representan violaciones de la “regla de cinco” de Lipinski,^{1,2} la cual es un predictor ampliamente aceptado de biodisponibilidad oral y se utiliza extensamente en la industria farmacéutica como un “*plan maestro*” para diseñar fármacos orales activos. En términos generales, los productos medicinales que no cumplen con los atributos empíricamente derivados descritos por Lipinski se consideran poco propensos a ser bien absorbidos por la vía oral.

En el caso del posaconazole, la alta lipofilia del compuesto da lugar a un perfil de solubilidad acuosa subóptimo para su vía de administración prevista. Este defecto ha sido reconocido

¹ Benet L.Z., Hosey C.M., Ursu O., Oprea T.I.: BDDCS, the Rule of 5 and drugability. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2016**, Jun 1;101:89-98. doi: 10.1016/j.addr.2016.05.007. Epub 2016 May 13

² Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J.: Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2001**, Mar 1;46(1-3):3-26

durante mucho tiempo como un factor principal que impulsa su baja biodisponibilidad oral cuando se administra como suspensión acuosa. La absorción de esta sustancia activa hidrofóbica y poco soluble exhibe un efecto alimentario muy alto por la vía oral y los esfuerzos para mitigar esta deficiencia incluyen el consejo de que los pacientes deben tomar el medicamento con una comida rica en grasas, lo que puede mejorar su biodisponibilidad en ~3-4 veces respecto al estado de ayuno.

Como se describe en D3, esta debilidad fue abordada previamente mediante micronización para reducir la distribución del tamaño de partícula del sólido cristalino seleccionado: Forma I (párrafo [0004]). El aumento resultante de la relación superficie/volumen mejora la solubilidad cinética del compuesto y (se predice en D3) mejora su biodisponibilidad cuando se toma por vía oral. Sin embargo, la metodología fue desestimada ya que añade complejidad técnica y un gasto significativo a la formulación del producto farmacéutico. Por lo tanto, la micronización del posaconazol se consideró una solución esencial, pero indeseable, de “último recurso” para asegurar que el medicamento tuviera un perfil de biodisponibilidad aceptable cuando se administrara a humanos, aunque bajo condiciones definidas, incluida la adherencia dietética.

En resumen: el objetivo declarado del trabajo descrito en D3 es específicamente eliminar la necesidad de micronización al derivar una formulación de posaconazol que supere, al menos en parte, esta grave deficiencia y la haga apta para su propósito.

Análisis del contenido técnico de D3

Cabe destacar que D3 carece de cualquier información relativa al origen o la derivación del sistema de disolvente único (mezclas de agua/metanol) utilizado para efectuar la transformación de los polimorfos de posaconazol previamente descritos, formas I-III, en el nuevo material cristalino descrito en el mismo: concretamente, la forma IV. El hecho de que en D3 no se revele ningún estudio de los sistemas de disolventes potencialmente aplicables es una prueba clara de que no se requirió tal estudio para derivar la mezcla binaria simple utilizada para efectuar las transiciones polimórficas deseadas que se describen en el mismo. No se ofrece ninguna explicación o justificación para esta omisión, lo cual es sorprendente teniendo en cuenta la afirmación de que la metodología revelada no podía haber sido prevista por un experto

en la materia, de modo que el proceso implica una actividad inventiva y, en consecuencia, representa un descubrimiento patentable.

Sin embargo, contrariamente a esta proposición, la especificación revela que el polimorfo Forma III mencionado anteriormente se convierte espontáneamente (aunque lentamente) en Forma IV solo en agua. La probabilidad de que dicha transición se convierta en un evento observable, para un investigador atento, aumenta en los experimentos de formulación, en los que estarían presentes excipientes adicionales en el medio acuoso. Este es especialmente el caso de los agentes humectantes, como los tensioactivos no iónicos, que ejercen su influencia promoviendo el contacto íntimo entre el sustrato sólido y el agua, lo que favorece la transición en cuestión. Por lo tanto, no cabe duda de que la aparición del polimorfo de la forma IV se observó durante la manipulación rutinaria del posaconazol en medios acuosos.

Cabría esperar que la persona medianamente versada en la materia dedujera que la interconversión estaba limitada por la velocidad de la solubilidad cinética del posaconazol en agua, que es baja, y que se aceleraría añadiendo al medio un disolvente orgánico miscible en agua, como el metanol. La elucidación del medio de maduración preferido (normalmente una mezcla 3:1 de agua y metanol) para obtener el polimorfo de forma IV del posaconazol a partir de la forma III se explica fácilmente por un proceso relativamente sencillo de refinamiento de las condiciones que la observación experimental ya había revelado y sugerido.

Las formas polimórficas 1 y 2 reivindicadas son inventivas con respecto a D3

La desconcertante ausencia en D3 de cualquier enseñanza relevante para el descubrimiento de las condiciones adecuadas para la transformación de la forma 3 del compuesto de fórmula (I) en los nuevos polimorfos formas 1 y 2 (los polimorfos del compuesto de fórmula (I) se denominan aquí utilizando números arábigos) se explica así y contrasta con la experiencia de los actuales solicitantes a la hora de abordar el “*problema que hay que resolver*”. A diferencia de las condiciones estrictamente definidas, tal y como se establecen en el estado de la técnica citado, en la presente solicitud se describe un estudio exhaustivo que busca comprender los factores (cinéticos y termodinámicos) que determinan las manifestaciones cristalinas de la sustancia farmacológica y la elección de los medios en los que pueden manipularse según se desee.

Los estudios detallados de solubilidad precedieron a los descritos en la solicitud, empleando una amplia gama de sistemas de disolventes únicos y mezclas de los mismos, incluida el agua. Sin embargo, dada la alta lipofilia del compuesto de fórmula (I) ($\log P$ calculado >5), ninguna de estas mezclas contenía más del 5 % (v/v) de agua, ya que por encima de este umbral la solubilidad del compuesto disminuye tan rápidamente que resulta impracticable para el control polimórfico. La diferencia en la solubilidad acuosa entre el posaconazol y el compuesto de fórmula (I) se debe al diseño racional del fármaco y es consecuencia de sus respectivas vías de administración previstas: por vía oral en el caso del primero y por inhalación en el caso del segundo.

Por lo tanto, la diferencia en los parámetros fisicoquímicos de los dos compuestos limita (y en este caso impide) la aplicación de la metodología utilizada para controlar los estados sólidos de un agente (posaconazol) al otro (compuesto de fórmula (I)). La determinación de las condiciones adecuadas y preferidas para la cristalización de la forma 3 del compuesto de fórmula (I), prácticamente amorfa, en las formas 1 y 2, polimorfos únicos purificados, solo se logró tras una investigación exhaustiva y detallada de las propiedades de la molécula y una elección juiciosa de los derivados cristalinos más favorecidos del complejo panorama polimórfico así revelado.

El objetivo declarado de D3 es totalmente contrario a la solicitud presentada actualmente, cuyo propósito es encontrar una o más versiones estables y altamente cristalinas de la sustancia farmacológica (el compuesto de fórmula (I)) que puedan micronizarse de forma fiable hasta alcanzar un tamaño de partícula respirable, manteniendo al mismo tiempo su integridad polimórfica original. Una consideración adicional en el procesamiento posterior del producto bruto, obtenido a partir de la ruta de fabricación, fue la necesidad de alcanzar una pureza aceptable del fármaco a partir de un proceso de múltiples pasos que incluía una transformación mediada por metales pesados. Por lo tanto, las tecnologías desarrolladas por los solicitantes para administrar el compuesto de fórmula (I) en una presentación adecuada para la administración por inhalación cumplen criterios de selección estrictos que no coinciden ni se comparten con los establecidos en D3 para el posaconazol.

La baja biodisponibilidad oral es uno de los principales defectos del posaconazol y perjudica la eficacia del fármaco en la práctica clínica. Superar esta deficiencia es el objetivo de D3 y se resuelve mediante un proceso sencillo que transforma el sólido amorfo o el polimorfo metaestable de forma III en el polimorfo de forma IV, mediante maduración en metanol acuoso. Las formas I y II también pueden convertirse de la misma manera en sólido de forma IV mediante la adición de cristales semilla del polimorfo deseado. No se ha descubierto ningún otro disolvente, ya sea solo o en mezclas, que afecte a la interconversión polimórfica deseada, que también se produce de manera pertinente solo en agua. Estos datos implican que dicha interconversión espontánea de estos dos estados sólidos en el polimorfo de forma IV habría ocurrido durante los estudios típicos de preformulación realizados en medios acuosos.

A diferencia de enseñar o anticipar las innovaciones detalladas en la presente solicitud, el contenido técnico estrecho y extremadamente limitado de D3 se centra exclusivamente en superar una deficiencia clave del posaconazol cuando el agente se administra en forma de suspensión acuosa. La biodisponibilidad oral deficiente del compuesto se debe a parámetros fisicoquímicos inadecuados y fácilmente identificables para un medicamento destinado a la administración oral. La solución propuesta para superar esta grave deficiencia consiste en un sencillo proceso de maduración de una u otra de las formas polimórficas previamente identificadas, en un medio acuoso que incluye solo agua o, más preferiblemente, agua dopada con una pequeña cantidad de metanol. Es muy probable que esta transformación espontánea se hiciera evidente durante los estudios de formulación rutinarios. El material así generado (forma IV) tiene un hábito cristalino más pequeño y evita la necesidad de micronización antes de su conversión en una dispersión acuosa. Sin embargo, un defecto adicional del posaconazol que no se aborda en D3 es la exposición sistémica inevitable e innecesaria del paciente a un fármaco destinado principalmente al tratamiento de infecciones fúngicas en los pulmones.

Resumen

El objeto de D3 no representa una instrucción de la técnica anterior que sea relevante para el descubrimiento de las formas polimórficas del compuesto de fórmula (I) actualmente revelado. Los procesos descritos en D3 son insuficientes e inaplicables a la transformación del polimorfo de forma 3, poco cristalino e impuro, descrito anteriormente, en las nuevas formas cristalinas descritas actualmente; ambas cumplen criterios de selección exigentes, lo que las convierte en

candidatas excepcionales para el tratamiento de infecciones fúngicas pulmonares, preferiblemente por vía inhalatoria. Los procedimientos experimentales investigados y finalmente elegidos para transformar el compuesto de fórmula (I) en polimorfos de forma 1 y forma 2 no utilizan el método muy restringido descrito en D3 y, lo que es más importante, proporcionan manifestaciones cristalinas de la sustancia farmacológica que pueden micronizarse hasta un tamaño de partícula respirable, adecuado para la administración tópica. La aplicación del proceso de descubrimiento descrito en detalle proporciona dos presentaciones nuevas e inventivas del compuesto de fórmula (I), ambas con características mejoradas adecuadas para la administración por inhalación. Este paradigma de tratamiento es muy superior al que ofrecen actualmente los antifúngicos azólicos orales, incluido el posaconazol, para combatir los patógenos fúngicos potencialmente mortales, especialmente los de la especie *Aspergillus*.

En vista de las pruebas presentadas y la clara justificación proporcionada anteriormente, el solicitante solicita respetuosamente que el Despacho considere que se cumplen los requisitos de actividad inventiva y que así se reconozca en su debido momento.