

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 916**

51 Int. Cl.:
A61K 31/27 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
C07C 271/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04795177 .7**
96 Fecha de presentación: **14.10.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1677767**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

54 Título: **FORMA CRISTALINA DE UN ANÁLOGO DEL ÁCIDO GAMMA-AMINOBTÚRICO.**

30 Prioridad:
14.10.2003 US 511287 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.11.2011

73 Titular/es:
XENOPORT, INC.
3410 CENTRAL EXPRESSWAY
SANTA CLARA, CA 95051, US

72 Inventor/es:
ESTRADA, Tono;
RAILLARD, Stephen P.;
FRAUENFELDER, Christine y
ZACHER, Uwe

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 368 916 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

Forma cristalina de un análogo del ácido γ -aminobutírico.

1. Campo

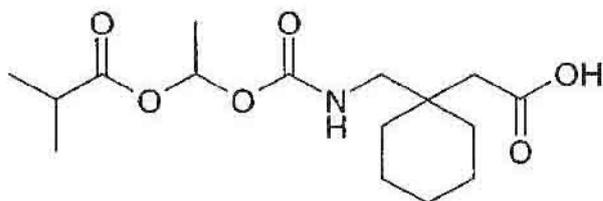
- 5 **[0001]** En este documento se desvela una forma cristalina de un análogo del ácido γ -aminobutírico y procedimientos para la preparación de la forma cristalina del mismo. Estos análogos pueden usarse como agentes terapéuticos en el tratamiento de ciertas enfermedades y trastornos que incluyen, por ejemplo, el dolor neuropático y la neuralgia postherpética.

2. Antecedentes

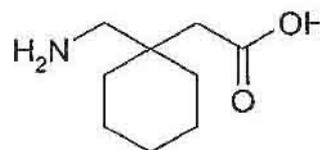
- 10 **[0002]** En general, las formas cristalinas de los fármacos se prefieren a las formas amorfas de los fármacos, debido, en parte, a su mayor estabilidad. Por ejemplo, en muchas situaciones un fármaco amorfo se transforma en una forma cristalina del fármaco durante el almacenamiento. Dado que, típicamente, las formas amorfa y cristalina de un fármaco tienen propiedades físicas y químicas, potencias y/o biodisponibilidades diferentes, tal interconversión no es deseable en la administración de productos farmacéuticos por razones de seguridad. Una característica principal de cualquier sustancia farmacéutica cristalina es el comportamiento polimorfo de tal material. Polimorfos son cristales de la misma molécula que tienen propiedades físicas diferentes porque la red cristalina contiene una disposición de moléculas diferente. Las diferentes propiedades físicas que muestran los polimorfos afectan a parámetros farmacéuticos importantes como el almacenamiento, la estabilidad, la compresibilidad, la densidad (importante en la formulación y en la preparación del producto) y las velocidades de disolución (importantes en la determinación de la biodisponibilidad). Las diferencias de estabilidad pueden ser el resultado de cambios en la reactividad química (por ejemplo, hidrólisis u oxidación diferencial, de modo que una forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando se obtiene por compresión de un polimorfo que cuando se obtiene por compresión de otro polimorfo), de cambios mecánicos (por ejemplo, los comprimidos se desmenuzan durante el almacenamiento al transformarse una forma cristalina favorecida cinéticamente en una forma cristalina termodinámicamente más estable) o de ambos (por ejemplo, los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a la descomposición con alta humedad). En situaciones extremas, las diferencias de solubilidad entre polimorfos pueden resultar en transiciones a formas cristalinas sin potencia o tóxicas. Por ejemplo, una forma cristalina particular puede formar solvatos más fácilmente o puede ser más difícil de filtrar y lavar para eliminar las impurezas que otras formas (es decir, la forma de las partículas y la distribución de tamaños pueden ser diferentes en una forma cristalina en relación a otras formas).

- 35 **[0003]** Algunas agencias como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos regulan estrictamente el contenido de polimorfos del principio activo de un fármaco en formas de dosificación sólidas. En general, la agencia de regulación requiere un control por lotes para los fármacos polimorfos en caso de que se comercialice un producto distinto del polimorfo puro, termodinámicamente preferido. Por consiguiente, razones médicas y comerciales favorecen la síntesis y la comercialización de los fármacos sólidos como el polimorfo termodinámicamente estable, sustancialmente carente de polimorfos favorecidos cinéticamente.

- 40 **[0004]** El ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético (1), un profármaco del análogo de GABA gabapentina (2), presenta una gran biodisponibilidad como gabapentina cuando se dosifica tanto por vía oral como directamente en el colon de un mamífero (Gallop y col., publicación internacional n° WO 02/100347). La gran biodisponibilidad hace que el compuesto (1) sea un componente valioso de las formas de dosificación por vía oral (incluyendo formas de dosificación de liberación mantenida), útil para el tratamiento o la prevención de la epilepsia, el dolor (especialmente el dolor neuropático y el dolor muscular y óseo), la depresión, la ansiedad, las psicosis, los síncope, la hipocinesia, los trastornos craneales, los trastornos neurodegenerativos, el pánico, las enfermedades inflamatorias (es decir, la artritis), el insomnio, los trastornos gastrointestinales, los sofocos, el síndrome de las piernas inquietas, la incontinencia urinaria o el síndrome de abstinencia del alcohol.



(1)



(2)

[0005] El compuesto (1), preparado como se describe en Gallop y col., publicación internacional n° WO 02/100347, se aísla como un sólido vítreo después de su liofilización a partir de acetonitrilo acuoso. El material obtenido por este procedimiento es parcial o totalmente amorfo y algunas formas de sales de metal alcalino son higroscópicas. Sin embargo, los sólidos amorfos y los sólidos particularmente higroscópicos son difíciles de manejar en las condiciones del procesamiento farmacéutico a causa de sus bajas densidades aparentes y propiedades de flujo insatisfactorias. Además, el manejo de los sólidos higroscópicos requiere técnicas y equipamiento especiales, por ejemplo, para obtener cantidades reproducibles del compuesto activo o estabilidad de la formulación sólida. Además, los fármacos que son higroscópicos deben envasarse en recipientes especiales con barreras de vapor de agua, lo que aumenta sustancialmente el coste de dichos productos.

[0006] Por consiguiente, existe la necesidad de formas cristalinas del ácido 1-[(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético con mejores propiedades fisicoquímicas que puedan usarse ventajosamente en el procesamiento farmacéutico y en composiciones farmacéuticas.

[0007] El documento WO 03/104184 A1 (Xenoport) (publicado el 18 de diciembre de 2003) describe en los ejemplos 7, 12 y 14 la preparación de ácido 1-[(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino. El documento no contiene ninguna exposición o sugerión de composiciones farmacéuticas que comprendan el compuesto cristalino ni de usos terapéuticos del mismo.

[0008] Cundy y col., 2004, J. Pharm. Exp. Ther., vol. 311, n° 1, págs. 315-232 (publicado aparentemente el 14 de mayo de 2004) describen estudios biológicos realizados con ácido 1-[(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético que había sido preparado en forma cristalina.

[0009] El documento WO 02/100347 A2 (Xenoport) describe la preparación y el uso del ácido 1-[(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (véase, por ejemplo, el ejemplo 13 en la página 93 de este documento). El documento no contiene ninguna exposición o sugerión de la preparación o del uso de una forma cristalina del compuesto.

25 **3. Resumen**

[0010] Un aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende ácido 1-[(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en que el ácido 1-[(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino tiene picos de absorción característicos a $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$ y $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$ en un difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α , según se define en las reivindicaciones adjuntas.

[0011] Otro aspecto de la presente invención es el uso de ácido 1-[(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la epilepsia, el dolor, la depresión, la ansiedad, las psicosis, los síncope, la hipocinesia, los trastornos craneales, los trastornos neurodegenerativos, el pánico, las enfermedades inflamatorias, el insomnio, los trastornos gastrointestinales, los sofocos, el síndrome de las piernas inquietas, la incontinencia urinaria o el síndrome de abstinencia del alcohol, en que el ácido 1-[(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino tiene picos de absorción característicos a $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$ y $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$ en un difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α , según se define en las reivindicaciones adjuntas.

- [0012]** Otro aspecto de la invención es ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino para el uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la epilepsia, el dolor, la depresión, la ansiedad, las psicosis, los síncope, la hipocinesia, los trastornos craneales, los trastornos neurodegenerativos, el pánico, las enfermedades inflamatorias, el insomnio, los trastornos gastrointestinales, los sofocos, el síndrome de las piernas inquietas, la incontinencia urinaria o el síndrome de abstinencia del alcohol, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene picos de absorción característicos a $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$ y $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$ en un difractograma de rayos X de polvo con radiación de $\text{Cu K}\alpha$, según se define en las reivindicaciones adjuntas.
- [0013]** Se proporciona una forma cristalina del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético que satisface estas y otras necesidades. También se proporcionan composiciones farmacéuticas de una forma cristalina del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético, procedimientos para el uso de la forma cristalina del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y las composiciones farmacéuticas de la misma para el tratamiento o la prevención de diversas enfermedades y procedimientos para la preparación de formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético.
- [0014]** Se proporciona ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino con picos de absorción característicos (2θ) a $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ y $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ en un difractograma de rayos X de polvo.
- [0015]** Se proporcionan composiciones farmacéuticas de la forma cristalina del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético. Las composiciones farmacéuticas comprenden ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético con picos de absorción característicos (2θ) a $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ y $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ en un difractograma de rayos X de polvo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- [0016]** Se proporcionan procedimientos para el tratamiento o la prevención de la epilepsia, el dolor (especialmente el dolor neuropático y el dolor muscular y óseo), la depresión, la ansiedad, las psicosis, los síncope, la hipocinesia, los trastornos craneales, los trastornos neurodegenerativos, el pánico, las enfermedades inflamatorias (es decir, la artritis), el insomnio, los trastornos gastrointestinales, los sofocos, el síndrome de las piernas inquietas, la incontinencia urinaria o el síndrome de abstinencia del alcohol. Generalmente, los procedimientos implican la administración a un paciente que necesite un tratamiento o una prevención semejantes de una cantidad terapéuticamente efectiva de ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético con picos de absorción característicos (2θ) a $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ y $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ en un difractograma de rayos X de polvo.
- [0017]** Se proporcionan composiciones farmacéuticas para el tratamiento o la prevención de la epilepsia, el dolor (especialmente el dolor neuropático y el dolor muscular y óseo), la depresión, la ansiedad, las psicosis, los síncope, la hipocinesia, los trastornos craneales, los trastornos neurodegenerativos, el pánico, las enfermedades inflamatorias (es decir, la artritis), el insomnio, los trastornos gastrointestinales, los sofocos, el síndrome de las piernas inquietas, la incontinencia urinaria o el síndrome de abstinencia del alcohol en un paciente que necesite un tratamiento o una prevención semejantes de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético con picos de absorción característicos (2θ) a $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ y $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ en un difractograma de rayos X de polvo.
- [0018]** Se proporcionan procedimientos para la preparación de ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino con picos de absorción característicos (2θ) a $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ y $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ en un difractograma de rayos X de polvo.

4. Breve descripción de las figuras

[0019] La figura 1 ilustra un difractograma de rayos X de polvo de ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino;

5 la figura 2 ilustra un termograma de calorimetría diferencial de barrido de ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino.

5. Descripción detallada

5.1 Definiciones

[0020] El término “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo junto con el que se administra el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético.

10 [0021] El término “paciente” incluye humanos. Los términos “humano” y “paciente” se usan de manera intercambiable en este documento.

[0022] Los términos “prevenir” o “prevención” se refieren a una reducción del riesgo de contraer una enfermedad o trastorno (es decir, hacer que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se presente en un paciente que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que todavía no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad).

[0023] El término “profracción” se refiere a una forma de un grupo protector que al usarse para enmascarar un grupo funcional dentro de una molécula de un fármaco transforma el fármaco en un profármaco. Típicamente, la profracción se unirá al fármaco por medio de un enlace(s) que se escinde por medios enzimáticos o no enzimáticos *in vivo*.

20 [0024] Los términos “tratar” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refieren, en una realización, al mejoramiento de la enfermedad o el trastorno (es decir, la detención o la reducción del desarrollo de la enfermedad o de al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, los términos “tratar” o “tratamiento” se refieren al mejoramiento de al menos un parámetro físico, que puede no ser apreciable por el paciente. En otra realización más, los términos “tratar” o “tratamiento” se refieren a la inhibición de la enfermedad o el trastorno físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma apreciable), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico) o de las dos maneras. En otra realización más, los términos “tratar” o “tratamiento” se refieren al retraso de la aparición de la enfermedad o el trastorno.

30 [0025] El término “cantidad terapéuticamente efectiva” significa la cantidad de un compuesto que, al ser administrada a un paciente para el tratamiento de una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento de la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente efectiva” variará en función del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc. del paciente que se ha de tratar.

[0026] A continuación se hará referencia en detalle a las realizaciones preferidas. Aunque se describen realizaciones preferidas, se entenderá que la invención no se limita a estas realizaciones preferidas.

35 5.2 Formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y preparación de las mismas

[0027] En este documento se desvelan en detalle formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y procedimientos para la preparación de formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético.

40 [0028] Deberá entenderse que la referencia al ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético incluye todas las mezclas sustancialmente racémicas, todas las formas tautómeras posibles de la estructura química convencional de este compuesto y todos los derivados marcados isotópicamente de este compuesto (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , etc.).

45 [0029] El material de partida (es decir, el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético) puede prepararse según los procedimientos desvelados en el ejemplo 13 de la publicación internacional n° WO 02/100347 de Gallop y col. o en el ejemplo 12 de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos con el n° de serie 60/606.637 de Gallop y col., presentada el 13 de agosto de 2004 con el título “Methods for Synthesis of Acyloxyalkyl Carbamate Prodrugs.”

[0030] En un aspecto, se proporciona ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino. En algunas realizaciones el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene picos de absorción característicos a $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ y $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$. En otras realizaciones, el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene picos de absorción característicos a $7,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,2^\circ$ y $26,6^\circ \pm 0,2^\circ$ en un difractograma de rayos X de polvo.

[0031] En algunas realizaciones, el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino se funde a temperaturas entre aproximadamente 54°C y aproximadamente 78°C . En otras realizaciones, el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino se funde a temperaturas entre aproximadamente 58°C y aproximadamente 70°C . En otras realizaciones adicionales, el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino se funde a temperaturas entre aproximadamente 62°C y aproximadamente 68°C . En otras realizaciones adicionales, el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino se funde a temperaturas entre aproximadamente 62°C y aproximadamente 66°C . En otras realizaciones adicionales, el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino se funde a temperaturas entre aproximadamente 63°C y aproximadamente 66°C . En otras realizaciones adicionales, el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino se funde a temperaturas entre aproximadamente 64°C y aproximadamente 66°C . En otras realizaciones adicionales, el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino se funde a temperaturas entre aproximadamente 63°C y aproximadamente 64°C .

En algunas realizaciones, el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino puede prepararse mediante la adición inicial de ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético a un disolvente para formar una disolución o una suspensión. Tal como se usa en este documento, los términos disolución y suspensión se usan de manera intercambiable y con ellos se pretende incluir circunstancias en las que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético se pone en un disolvente o mezcla de disolventes, independientemente de su solubilidad. El disolvente usado en la cristalización puede ser un disolvente homogéneo, una combinación de disolventes o un disolvente o combinación de disolventes en los que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético muestra una solubilidad dependiente de la temperatura. En general, en los procedimientos descritos en este documento pueden usarse ventajosamente los disolventes o combinaciones de disolventes en los que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético es soluble dentro de un primer intervalo de temperaturas y poco soluble dentro de un segundo intervalo de temperaturas. También pueden usarse mezclas de un "buen" disolvente y un "antidisolvente" con una solubilización dependiente de la temperatura, es decir, disolución a temperatura elevada y cristalización a temperatura ambiente. Algunos ejemplos de "buenos" disolventes adecuados incluyen metanol, etanol, 1,2-propanodiol, *t*-butanol, *n*-butanol, isopropanol, ácido acético, nitrometano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, acetona, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, metilisobutilcetona, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno, metil-*t*-butiléter, clorobenceno, 1,4-dioxano, dietiléter, cumeno, *o*-xileno, *m*-xileno, *p*-xileno, 2-etoxietanol, 1,2-etanodiol, formiato de etilo, 2-metoxietanol, 1-pentanol, anisol, diclorometano, *cis*- y *trans*-1,2-dicloroetileno, cloroformo, dimetilacetamida, acetato de propilo y mezclas de los mismos. Algunos ejemplos de "antidisolventes" adecuados incluyen alcanos como pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, *cis*- o *trans*-decalina, ciclohexano, metilciclohexano y mezclas de los mismos.

[0032] Preferentemente, el proceso de disolución se lleva a cabo a temperatura elevada, hasta, e incluido, el punto de ebullición del disolvente o la combinación de disolventes. Por consiguiente, en algunas realizaciones el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético se disuelve en un disolvente o una mezcla de disolventes con calentamiento y, opcionalmente, con agitación. La disolución calentada puede mantenerse a temperatura elevada para asegurar la completa disolución del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético. La disolución calentada también puede filtrarse a temperatura elevada para eliminar todos los componentes sin disolver.

[0033] Preferentemente, la disolución se enfría lentamente para proporcionar el ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino, que puede separarse del disolvente residual por filtración y/o secado a presión reducida. En algunas realizaciones, la disolución se enfría a temperaturas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C. También es posible emplear otros procedimientos conocidos por los expertos en las técnicas de cristalización (por ejemplo, evaporación del disolvente, inmersión, reacción química, siembra con una pequeña cantidad de la forma cristalina deseada, etc.) para proporcionar ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino.

[0034] En algunas realizaciones, el ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético se disuelve en heptano a una temperatura entre aproximadamente 70°C y aproximadamente la temperatura de reflujo. Preferentemente, la temperatura es aproximadamente 70°C y la concentración del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético en heptano está entre aproximadamente 0,07 g/ml y aproximadamente 0,08 g/ml. Después, la disolución se enfría a temperatura ambiente para proporcionar ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino.

[0035] En otras realizaciones, el ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético se disuelve en una mezcla de heptano y acetato de etilo (10:1 1 en volumen) a una temperatura entre aproximadamente 50°C y aproximadamente la temperatura de reflujo, con mayor preferencia a una temperatura de aproximadamente 70°C. La concentración del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético en la mezcla de heptano y acetato de etilo está entre aproximadamente 0,18 g/ml y aproximadamente 0,22 g/ml. Después, la disolución se enfría a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C para proporcionar ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino.

[0036] En otras realizaciones adicionales, el ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético se disuelve en una mezcla de metilciclohexano y metil-*t*-butiléter (la relación volumétrica entre metilciclohexano y metil-*t*-butiléter está entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 20:1, preferentemente es de aproximadamente 10:1) a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 40°C y la concentración del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético en la mezcla de metilciclohexano y metil-*t*-butiléter está entre aproximadamente 0,1 g/ml y aproximadamente 0,25 g/ml. Después la disolución se enfría a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C para proporcionar ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino.

5.3 Usos terapéuticos

[0037] Las formas cristalinas del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas pueden administrarse a un paciente, preferentemente humano que padezca epilepsia, dolor (especialmente dolor neuropático y dolor muscular y óseo), neuralgia postherpética, depresión, ansiedad, psicosis, síncope, hipocinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, pánico, enfermedades inflamatorias (es decir, artritis), insomnio, trastornos gastrointestinales, sofocos, síndrome de las piernas inquietas, incontinencia urinaria o síndrome de abstinencia del alcohol. Además, en algunas realizaciones, las formas cristalinas del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas se administran a un paciente, preferentemente humano como medida preventiva contra diversas enfermedades o trastornos. Las formas cristalinas del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas pueden administrarse como medida preventiva a un paciente con predisposición a epilepsia, dolor (especialmente dolor neuropático y dolor muscular y óseo), neuralgia postherpética, depresión, ansiedad, psicosis, síncope, hipocinesia, trastornos craneales, trastornos neurodegenerativos, pánico, enfermedades inflamatorias (es decir, artritis), insomnio, trastornos gastrointestinales, sofocos, síndrome de las piernas inquietas, incontinencia urinaria o síndrome de abstinencia del alcohol. Por consiguiente, las formas cristalinas del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas pueden usarse para la prevención de una enfermedad o trastorno, a la vez que se tratan otros (por ejemplo, prevención de psicosis mientras se tratan trastornos gastrointestinales; prevención del dolor neuropático mientras se trata el síndrome de abstinencia del alcohol).

[0038] La idoneidad de las formas cristalinas del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas para el tratamiento de la epilepsia, el dolor (especialmente el dolor neuropático y el dolor muscular y óseo), la neuralgia postherpética, la depresión, la ansiedad, las psicosis, los síncope, la hipocinesia, los trastornos craneales, los trastornos neurodegenerativos, el pánico, las enfermedades inflamatorias (es decir, la artritis), el insomnio, los trastornos gastrointestinales, los

sofocos, el síndrome de las piernas inquietas, la incontinencia urinaria o el síndrome de abstinencia del alcohol puede determinarse por procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo, Satzinger y col., patente de los Estados Unidos n° 4.024.175; Satzinger y col., patente de los Estados Unidos n° 4.087.544; Woodruff, patente de los Estados Unidos n° 5.084.169; Silverman y col., patente de los Estados Unidos n° 5.563.175; Singh, patente de los Estados Unidos n° 6.001.876; Horwell y col., patente de los Estados Unidos n° 6.020.370; Silverman y col., patente de los Estados Unidos n° 6.028.214; Horwell y col., patente de los Estados Unidos n° 6.103.932; Silverman y col., patente de los Estados Unidos n° 6.117.906; Silverman, publicación internacional n° WO 92/09560; Silverman y col., publicación internacional n° WO 93/23383; Horwell y col., publicación internacional n° WO 97/29101; Horwell y col., publicación internacional n° WO 97/33858; Horwell y col., publicación internacional n° 97/33859; Bryans y col., publicación internacional n° WO 98/17627; Guglietta y col., publicación internacional n° WO 99/08671; Bryans y col., publicación internacional 99/21824; Bryans y col., publicación internacional n° WO 99/31057; Magnus-Miller y col., publicación internacional n° WO 99/37296; Bryans y col., publicación internacional n° WO 99/31075; Bryans y col., publicación internacional n° WO 99/61424; Pande, publicación internacional n° WO 00/23067; Bellioti, publicación internacional n° WO 00/31020; Bryans y col., publicación internacional n° WO 00/50027; Bryans y col., publicación internacional n° WO 02/00209). Las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas pueden usarse para el tratamiento o la prevención de la epilepsia, el dolor (especialmente el dolor neuropático y el dolor muscular y óseo), la neuralgia postherpética, la depresión, la ansiedad, las psicosis, los síncope, la hipocinesia, los trastornos craneales, los trastornos neurodegenerativos, el pánico, las enfermedades inflamatorias (es decir, la artritis), el insomnio, los trastornos gastrointestinales, los sofocos, el síndrome de las piernas inquietas, la incontinencia urinaria o el síndrome de abstinencia del alcohol mediante procedimientos conocidos descritos en la técnica (véanse las referencias anteriores).

[0039] El compuesto desvelado en este documento puede ser más eficaz que la molécula del fármaco parental (por ejemplo, gabapentina u otro análogo de GABA) en el tratamiento o la prevención de la epilepsia, el dolor (especialmente el dolor neuropático y el dolor muscular y óseo), la neuralgia postherpética, la depresión, la ansiedad, las psicosis, los síncope, la hipocinesia, los trastornos craneales, los trastornos neurodegenerativos, el pánico, las enfermedades inflamatorias (es decir, la artritis), el insomnio, los trastornos gastrointestinales, los sofocos, el síndrome de las piernas inquietas, la incontinencia urinaria o el síndrome de abstinencia del alcohol, porque el compuesto desvelado puede necesitar menos tiempo para alcanzar una concentración terapéutica en la sangre, es decir, el compuesto desvelado en este documento tiene una $t_{\text{máx}}$ menor que la gabapentina cuando se ingiere por vía oral. Sin el deseo de limitarse a la teoría, se cree que el compuesto desvelado en este documento se absorbe desde la luz intestinal en la sangre por un mecanismo diferente de aquel por el que absorben gabapentina y otros análogos conocidos de GABA. Por ejemplo, se cree que la gabapentina se transporta activamente a través de la pared intestinal por un transportador localizado en el intestino delgado humano. El transportador de gabapentina se satura fácilmente, lo que significa que la cantidad de gabapentina absorbida en la sangre no es proporcional a la cantidad de gabapentina que se administra por vía oral, ya que una vez que el mecanismo de transporte se ha saturado, ya no tiene lugar ninguna absorción significativa de gabapentina. En comparación con la gabapentina, el compuesto desvelado en este documento se absorbe a través de la pared intestinal a lo largo de una porción mayor del tracto gastrointestinal, incluido el colon.

[0040] Dado que el compuesto desvelado en este documento puede formularse en formulaciones de liberación mantenida que proporcionan una liberación mantenida durante un período de horas en el tracto gastrointestinal y, en particular, se liberan dentro del colon, el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético puede ser también más eficaz que gabapentina en el tratamiento o la prevención de la epilepsia, el dolor (especialmente el dolor neuropático y el dolor muscular y óseo), la neuralgia postherpética, la depresión, la ansiedad, las psicosis, los síncope, la hipocinesia, los trastornos craneales, los trastornos neurodegenerativos, el pánico, las enfermedades inflamatorias (es decir, la artritis), el insomnio, los trastornos gastrointestinales, los sofocos, el síndrome de las piernas inquietas, la incontinencia urinaria o el síndrome de abstinencia del alcohol. La capacidad de uso del compuesto desvelado en este documento en formas de dosificación por vía oral de liberación mantenida reduce la frecuencia de dosificación necesaria para el mantenimiento de una concentración terapéuticamente efectiva del fármaco en la sangre.

5.4 Modelos de administración

[0041] Las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas pueden usarse ventajosamente en la medicina humana. Tal como se ha descrito previamente, las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas son útiles para el tratamiento o la prevención de la epilepsia, el dolor (especialmente el dolor neuropático y el dolor muscular y óseo), la neuralgia postherpética, la depresión, la ansiedad, las psicosis, los síncope, la hipocinesia, los trastornos craneales, los trastornos

neurodegenerativos, el pánico, las enfermedades inflamatorias (es decir, la artritis), el insomnio, los trastornos gastrointestinales, los sofocos, el síndrome de las piernas inquietas, la incontinencia urinaria o el síndrome de abstinencia del alcohol.

5 **[0042]** Cuando se usan para el tratamiento o la prevención de las enfermedades o trastornos anteriores, las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas pueden administrarse o aplicarse en solitario o en combinación con otros agentes. Las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas pueden administrarse o aplicarse también en solitario o en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos, incluidos otros análogos de GABA.

10 **[0043]** Se proporcionan procedimientos de tratamiento y profilaxis por la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y o de composiciones farmacéuticas de la misma. El paciente puede ser un animal, con mayor preferencia un mamífero y, con la máxima preferencia, un humano.

15 **[0044]** Preferentemente, las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas se administran por vía oral. Las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas pueden administrarse también por cualquier otra vía conveniente, por ejemplo, por infusión o por inyección de bolos, por absorción a través de los revestimientos epitelial o mucocutáneo (por ejemplo, la mucosa oral, rectal e intestinal, etc.). La administración puede ser sistémica o local. Se conocen diversos sistemas de administración (por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc.) que pueden usarse para la administración de las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas. Los procedimientos de administración incluyen, pero no se limitan a la administración por vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, por inhalación o por vía tópica, en particular, en las orejas, la nariz, los ojos o la piel.

20 **[0045]** En algunas realizaciones, las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas pueden administrarse por sistemas de liberación mantenida, preferentemente, por sistemas de liberación mantenida por vía oral. En una realización puede usarse una bomba (Langer, cita anterior; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201; Saudek y col., 1989, N. Engl. J. Med. 321: 574).

25 **[0046]** En otras realizaciones pueden usarse materiales poliméricos ("Medical Applications of Controlled Release", Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability", Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Langer y col., 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23: 61; véase también Levy y col., 1985, Science 228: 190; During y col., 1989, Ann. Neurol. 25: 351; Howard y col., 1989, J. Neurosurg. 71: 105). En otras realizaciones adicionales se usan materiales poliméricos para la administración de liberación mantenida por vía oral. Los polímeros incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa (preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa). Se han descrito otros éteres de celulosa (Alderman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 1984, 5(3): 1-9). Los factores que afectan a la liberación de los fármacos son bien conocidos por los expertos en la técnica y se han descrito en la técnica (Bamba y col., Int. J. Pharm. 1972, 2: 307).

30 **[0047]** En otras realizaciones pueden usarse preparaciones con recubrimiento entérico para la administración de liberación mantenida por vía oral. Los materiales de recubrimiento incluyen, por ejemplo, polímeros con solubilidad dependiente del pH (es decir, liberación controlada por el pH), polímeros con una velocidad de hinchamiento, disolución o erosión lenta o dependiente del pH (es decir, liberación controlada por el tiempo), polímeros que son degradados por enzimas (es decir, liberación controlada por enzimas) y polímeros que forman capas sólidas que se destruyen por un aumento de la presión (es decir, liberación controlada por la presión).

35 **[0048]** En otras realizaciones adicionales se usan sistemas de administración osmóticos para la administración de liberación mantenida por vía oral (Verma y col., Drug. Dev. Ind. Pharm. 2000, 26: 695-708). En algunas realizaciones se usan los dispositivos osmóticos OROS™ como dispositivos de administración de liberación mantenida por vía oral (Theeuwes y col., patente de los Estados Unidos n° 3.845.770; Theeuwes y col., patente de los Estados Unidos n° 3.916.899).

[0049] En otras realizaciones adicionales, puede colocarse un sistema de liberación controlada en proximidad de la diana de las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas, con lo que se requiere solamente una fracción de la dosis sistémica (por ejemplo, Goodson en "Medical Applications of Controlled Release", cita anterior, vol. 2, págs. 115-138 (1984)).

5 También pueden usarse otros sistemas de liberación controlada discutidos en Langer, 1990, Science 249: 1527-1533.

[0050] Preferentemente, las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas suministran gabapentina al administrarse *in vivo* a un paciente. Sin el deseo de limitarse a la teoría, la profracción de las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o de las composiciones farmacéuticas de las mismas puede escindirse química y/o enzimáticamente. Una o más enzimas presentes en el estómago, la luz intestinal, el tejido intestinal, la sangre, el hígado, el cerebro o cualquier otro tejido adecuado de un mamífero pueden escindir la profracción de las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas. El mecanismo de la escisión no es importante.

10
15 Preferentemente, la gabapentina formada por la escisión de las profracciones de las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas no contiene cantidades sustanciales de γ -lactama contaminante (preferentemente menos del 0,5% en peso, con mayor preferencia menos del 0,2% en peso, con la máxima preferencia menos del 0,1% en peso), que se forma por la ciclación intramolecular del grupo γ -amino con la funcionalidad de carboxilo. El grado de formación de lactama a partir de las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas puede evaluarse mediante procedimientos analíticos *in vitro* estándar.

20

[0051] Sin el deseo de limitarse a la teoría, la profracción de las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas puede escindirse antes de su absorción por el tracto intestinal (por ejemplo, dentro del estómago o la luz intestinal)

25 y/o después de su absorción por el tracto intestinal (por ejemplo, en el tejido intestinal, la sangre, el hígado u otro tejido adecuado de un mamífero). Si la profracción de las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas se escinde antes de la absorción por el tracto intestinal, la gabapentina puede absorberse en la circulación sistémica de manera convencional (por ejemplo, por medio del transportador de aminoácidos neutros grandes localizado en el intestino delgado). Si la profracción de las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas se escinde después de la absorción por el tracto intestinal, este profármaco análogo de GABA puede absorberse en la circulación sistémica por difusión pasiva, por transporte activo o por ambos procesos pasivo y activo.

30

[0052] Si la profracción de las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas se escinde después de la absorción por el tracto intestinal, este profármaco análogo de GABA puede tener la oportunidad de absorberse en la circulación sistémica desde el intestino grueso. En esta situación, las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas se administran preferentemente como sistemas de liberación mantenida. En algunas realizaciones, las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas se administran por administración de liberación mantenida por vía oral. Preferentemente, en estas realizaciones, las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas se administran dos veces al día (con mayor preferencia, una vez al día).

35
40

45 **5.5 Composiciones farmacéuticas**

[0053] Las presentes composiciones farmacéuticas contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético junto con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable, para proporcionar la forma de administración apropiada a un paciente. Preferentemente, cuando se administran a un paciente, las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y los vehículos farmacéuticamente aceptables están estériles. Cuando se administra una forma cristalina del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético por vía intravenosa, un vehículo preferido es agua. También pueden emplearse como vehículos líquidos disoluciones salinas y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol, en particular para disoluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen también excipientes como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco,

50
55

cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol, etc. Si se desea, las presentes composiciones pueden incluir también cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes o agentes amortiguadores del pH. Además, pueden usarse adyuvantes, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes.

[0054] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de las formas cristalinas del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético no contienen productos secundarios de lactama formados por ciclación intramolecular. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas de las formas cristalinas del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético son estables durante el almacenamiento prolongado (preferentemente superior a un año) sin la formación sustancial de lactama (preferentemente menos del 0,5% en peso de lactama, con mayor preferencia, menos del 0,2% en peso de lactama, con la máxima preferencia, menos del 0,1% en peso de lactama).

[0055] Las composiciones farmacéuticas que comprenden formas cristalinas del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético pueden prepararse por procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulado, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, captura o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional con uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o adyuvantes fisiológicamente aceptables, que facilitan el procesamiento de las formas cristalinas del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético para obtener las preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

[0056] Las presentes composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, pellas, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación mantenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, esprays, suspensiones o cualquier otra forma adecuada para el uso. En algunas realizaciones, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula (por ejemplo, Grosswald y col., patente de los Estados Unidos n° 5.698.155). Otros ejemplos de vehículos farmacéuticamente adecuados se han descrito en la técnica (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 19ª edición, 1995). Las composiciones de las formas cristalinas del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético se formulan preferentemente para la administración por vía oral, en particular para la administración de liberación mantenida por vía oral.

[0057] Las composiciones farmacéuticas para la administración por vía oral pueden estar en forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas jarabes o elixires, por ejemplo. Las composiciones administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo, edulcorantes como fructosa, aspartamo o sacarina, saborizantes como menta, aceite de gaulteria o cereza, colorantes y conservantes para proporcionar una preparación farmacéuticamente palatable. Además, ya sea en forma de comprimido o de píldora, las composiciones farmacéuticas pueden estar recubiertas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, con lo que se proporciona una acción mantenida durante un periodo de tiempo prolongado. También son adecuadas para la administración por vía oral de los compuestos y composiciones desvelados en este documento membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto impulsor osmóticamente activo. En estos últimos sistemas, el líquido del entorno que rodea la cápsula es absorbido por el compuesto impulsor, que se hincha para desplazar al agente o a la composición de agentes a través de una apertura. Estos sistemas de administración pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero en oposición a los perfiles puntiagudos de las formulaciones de liberación inmediata. También puede usarse un material retardante como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir vehículos estándar como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Preferentemente, tales vehículos son de calidad farmacéutica.

[0058] Los vehículos, excipientes o diluyentes adecuados para las preparaciones líquidas orales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, incluyen agua, disolución salina, alquilenglicoles (por ejemplo, propilenglicol), polialquilenglicoles (por ejemplo, polietilenglicol), aceites, alcoholes, tampones ligeramente ácidos entre pH 4 y pH 6 (por ejemplo, acetato, citrato, ascorbato a concentraciones de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 50 mM), etc. Adicionalmente pueden añadirse saborizantes, conservantes, colorantes, sales biliares, acilcarnitinas y similares.

[0059] También pueden contemplarse composiciones farmacéuticas para la administración por otras vías. Para la administración por vía bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, etc., formuladas de manera convencional. Las formulaciones de fármacos líquidas adecuadas para el uso con nebulizadores y dispositivos de spray líquido y dispositivos de aerosol EHD incluirán típicamente una forma cristalina del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido como

alcohol, agua, polietilenglicol o perfluorocarbono. Opcionalmente puede añadirse otro material para modificar las propiedades de aerosol de la disolución o suspensión de los compuestos desvelados en este documento. Preferentemente, este material es líquido, como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Otros procedimientos de formulación de disoluciones o suspensiones de fármacos líquidas adecuadas para el uso en dispositivos de aerosol son conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Biesalski, patente de los Estados Unidos n° 5.112.598; Biesalski, patente de los Estados Unidos n° 5.556.611). Una forma cristalina del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético puede formularse también en composiciones rectales o vaginales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, con bases de supositorio convencionales como manteca de cacao u otros glicéridos. Además de las formulaciones descritas previamente, una forma cristalina del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético puede formularse también como una preparación de depósito. Estas formulaciones de efecto prolongado pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, una forma cristalina del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo como una sal moderadamente soluble.

[0060] En algunas realizaciones, una forma cristalina del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético se formula como principio activo puro. En otras realizaciones, una forma cristalina del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético se formula como mezcla con otras formas cristalinas del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético.

20 **5.6 Dosificación**

[0061] Una forma cristalina del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de la misma se usarán generalmente en una cantidad efectiva para alcanzar el propósito deseado. Al usarlas para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos como la epilepsia, el dolor (especialmente el dolor neuropático y el dolor muscular y óseo), la depresión, la ansiedad, las psicosis, los síncope, la hipocinesia, los trastornos craneales, los trastornos neurodegenerativos, el pánico, las enfermedades inflamatorias (es decir, la artritis), el insomnio, los trastornos gastrointestinales, los sofocos, el síndrome de las piernas inquietas, la incontinencia urinaria o el síndrome de abstinencia del alcohol, las formas cristalinas del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas se administran o aplican en una cantidad terapéuticamente efectiva.

[0062] La cantidad de una forma cristalina del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de la misma que será efectiva en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad particular desvelados en este documento dependerá de la naturaleza del trastorno o la enfermedad y puede determinarse por los procedimientos clínicos estándar conocidos en la técnica, según se ha descrito previamente. Además, es posible emplear opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. Por supuesto, la cantidad administrada de una forma cristalina del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de la misma dependerá, entre otros factores, del individuo que se trate, el peso del individuo, la gravedad de la afección, el modo de administración y el juicio del médico que la prescribe.

[0063] Por ejemplo, la dosis puede administrarse en una composición farmacéutica mediante una sola administración, mediante administraciones múltiples o liberación controlada. En algunas realizaciones, las formas cristalinas del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas se administran por administración de liberación mantenida por vía oral. Preferentemente, en estas realizaciones, las formas cristalinas del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas se administran dos veces al día (con mayor preferencia una vez al día). La dosificación puede repetirse intermitentemente, puede proporcionarse en solitario o en combinación con otros fármacos y puede continuarse durante tanto tiempo como se requiera para el tratamiento efectivo de la enfermedad o el trastorno.

[0064] En algunas realizaciones, la dosis de las formas cristalinas del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas puede ajustarse para proporcionar entre aproximadamente 500 mg/día y aproximadamente 7.000 mg/día del profármaco (equivalente a aproximadamente 260 mg/día y aproximadamente 3.600 mg/día de gabapentina). Los intervalos de dosificación pueden determinarse fácilmente por los procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

[0065] Preferentemente, las formas cristalinas del ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas se ensayan *in vitro* e *in vivo* para determinar

la actividad terapéutica o profiláctica deseada antes de su uso en humanos. Preferentemente, una dosis terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de la misma descritas en este documento producirá un beneficio terapéutico sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad de las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas puede determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar y puede establecerse fácilmente por el experto en la técnica. La relación entre las dosis de efecto tóxico y de efecto terapéutico es el índice terapéutico. Preferentemente, la dosis de las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas descritas en este documento estará dentro del intervalo de concentraciones circulantes que incluyen una dosis efectiva con poca o ninguna toxicidad.

5.7 Tratamiento combinado

[0066] En algunas realizaciones, las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas pueden usarse en tratamientos combinados con al menos otro agente terapéutico. Las formas cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y/o las composiciones farmacéuticas de las mismas y el otro agente terapéutico pueden tener un efecto aditivo o, con mayor preferencia, sinérgico. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético se administra simultáneamente con la administración de otro agente terapéutico que puede ser parte de la misma composición farmacéutica que la forma cristalina del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético o una composición farmacéutica diferente. En otras realizaciones, una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético se administra antes o después de la administración de otro agente terapéutico. Por ejemplo, una forma cristalina del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético puede administrarse en combinación con una forma amorfa del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético, otra forma cristalina del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético, gabapentina o pregabalina.

6. Ejemplos

[0067] Los ejemplos siguientes describen en detalle la preparación del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético y una forma cristalina del mismo. Para los expertos en la técnica será evidente que pueden efectuarse muchas modificaciones, tanto en los materiales como en los procedimientos.

[0068] En los ejemplos a continuación, las abreviaturas siguientes tienen los significados siguientes. Si una abreviatura no está definida, se aplica el significado aceptado generalmente.

Atm = atmósfera

Boc = *terc*-butiloxycarbonilo

Cbz = carbobenciloxi

CCF = cromatografía de capa fina

CL/EM = cromatografía líquida / espectrometría de masas

DCC = dicitohexilcarbodiimida

DMAP = 4-*N,N*-dimetilaminopiridina

DMF = *N,N*-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

Fmoc = 9-fluoroenilmetiloxycarbonilo

g = gramo

h = hora

HPLC = cromatografía líquida de alta presión

l = litro

M = molar

min = minuto

ml = mililitro

5 mmol = milimoles

NHS = *N*-hidroxisuccinimida

THF = tetrahidrofurano

TFA = ácido trifluoroacético

TMS = trimetilsililo

10 μ l = microlitro

μ M = micromolar

v/v = relación volumétrica

6.1 Ejemplo 1: ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético con éster de trimetilsililo como intermedio

15 Etapa A: ácido 1-[[α -cloroetoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético

[0069] En un matraz de 5 l de fondo redondo y tres bocas que contenía diclorometano (1,6 l) se añadió gabapentina (120,4 g, 0,704 mol) y después trietilamina (294 ml, 2,11 mol). Se añadió lentamente clorotrimetilsilano (178 ml, 1,40 mol), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 15°C y la suspensión resultante se agitó durante 30 min. Después se añadió lentamente cloroformiato de 1-cloroetilo (100 g, 0,704 mol), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 15 °C. Después de finalizar la adición se añadió más trietilamina (88 ml, 0,63 mol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El éster de sililo resultante se transformó por procesamiento ácido para dar el ácido correspondiente mediante el lavado de la mezcla de reacción con agua (2 x 1 l), seguida de HCl 1 N (2 x 2 l) y después salmuera (2 x 500 ml). Después del secado sobre sulfato de sodio anhidro y la eliminación del disolvente en vacío, se obtuvo el producto crudo (190 g) como un aceite anaranjado que se usó en la etapa B sin mayor purificación. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,41-1,57 (m, 10H), 1,78 (d, 3H), 2,33 (s, 2H), 3,27 (d, 2H), 5,42 (s ancho, 1H), 6,55 (c, 1H).

Etapa B: ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético

[0070] A un matraz de 3 l de fondo redondo y tres bocas se añadió ácido isobutírico (254 g, 2,9 mol) y después trietilamina (395 ml, 2,84 mol). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió una disolución del ácido crudo de la etapa de reacción anterior (190 g, 0,69 mol) en diclorometano (80 ml) de manera controlada y manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. La disolución amarilla pálida resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó entonces con un volumen de diclorometano y se lavó con agua (6 x 500 ml), bicarbonato de potasio acuoso (3 x 500 ml) y salmuera (2 x 500 ml). Después del secado sobre sulfato de sodio anhidro, la eliminación del disolvente en vacío dio lugar al producto crudo como un aceite rojo oscuro (87 g). Una porción (35 g) de este producto se cargó en una columna rápida BiotageTM de 800 g de gel de sílice de fase normal y se eluyó con dietiléter al 40% en hexano (6 l) y después de eliminar el disolvente al vacío dio lugar al producto como un aceite incoloro (13,5 g). Esto se repitió con una segunda porción de 35 g del producto crudo que dio lugar a otros 13,5 g de ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético. Una muestra del producto (25 g) se recristalizó por disolución en heptano (325 ml) a 70°C, seguida de un lento enfriamiento a temperatura ambiente. El producto cristalino blanco (23 g) se aisló por filtración. Punto de fusión: 63-64°C.

6.2 Ejemplo 2: ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético con éster de alilo como intermedio

Etapa A: clorhidrato de 1-aminometil-1-ciclohexanoacetato de alilo

[0071] Un matraz seco de 3 l de fondo redondo y tres bocas equipado con una barra agitadora magnética y un embudo de adición de 500 ml con compensación de presión se purgó con nitrógeno gaseoso. El matraz se cargó

con gabapentina (171 g, 1,0 mol) y alcohol alílico (1 l, 852 g, 14,6 mol) y la totalidad de la mezcla se enfrió a 0°C en una bañera de hielo y agua. A la disolución agitada se le añadió cloruro de tionilo (225 ml, 360 g), 3,0 mol) gota a gota durante un periodo de 1 h. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h y después se diluyó con etiléter (2 l) y se enfrió a 0°C en agitación. Después de varios minutos se formaron cristales blancos que se recogieron por filtración. El producto crudo se recrystalizó a partir de una mezcla 1/3 (v/v) de etanol y etiléter (2 l) para dar el producto como un sólido blanco (220 g, 88%). Punto de fusión: 138-142°C. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,36-1,54 (m, 10H), 2,57 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 4,61 (d, J = 6 Hz, 2H), 5,22 (dd, J₁ = 10,4 Hz, J₂ = 1,2 Hz, 1H), 5,33 (dd, J₁ = 17,2 Hz, J₂ = 1,4 Hz, 1H), 5,90-6,00 (m, 1H). EM (ESI) *m/z* 212,0 (M-C1)⁺.

Etapa B: 1-[[α-cloroetoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacetato de alilo

10 [0072] A una disolución de la sal clorhidrato anterior (220 g, 0,89 mol) en diclorometano (1 l) se le añadió lentamente cloroformiato de 1-cloroetilo (141,7 ml, 132,3 g, 0,92 mol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y lentamente se le añadió 4-metilmorfolina (205 ml, 188,9 g, 1,87 mol) durante un periodo de 1 h manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La disolución turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió etanol (150 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con éter (2,5 l) y se lavó con agua (1 l) y salmuera (1 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título como un líquido viscoso amarillo (282 g, 100%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,35-1,58 (m, 10H), 1,78 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 2H), 3,22 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,57 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,25 (dd, J₁ = 10,4 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H), 5,32 (dd, J₁ = 17,2 Hz, J₂ = 1,6 Hz, 1H), 5,52 (ancho, 1H, NH), 5,90-5,94 (m, 1H), 6,54 (c, J = 5,6 Hz, 1H).

20 **Etapa C: 1-[[α-isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacetato de alilo**

[0073] A una mezcla de ácido isobutírico (432 ml, 391,5 g, 4,4 mol) y 4-metilmorfolina (488 ml, 449 g, 4,4 mol) se le añadió una disolución del clorocarbamato de la etapa anterior (282 g, 0,88 mol) en ácido isobutírico (432 ml, 391,5 g, 4,4 mol). La adición tuvo lugar a 0°C durante un periodo de 30 min. La disolución turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter (2,5 l) y se lavó con agua (3 x 500 ml) seguida de bicarbonato de potasio acuoso al 10% (6 x 500 ml) y después salmuera (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título como un líquido viscoso (328 g, 100%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,15 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,35-1,58 (m, 10H), 2,31 (s, 2H), 2,51 (m, 1H), 3,19 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,24 (dd, J₁ = 10 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H), 5,32 (dd, J₁ = 17 Hz, J₂ = 1,2 Hz, 1H), 5,35 (ancho, 1H), 5,84-5,94 (m, 1H), 6,78 (c, J = 5,6 Hz, 1H). EM (ESI) *m/z* 392,24 (M+H)⁺.

30 **Etapa D: desprotección del 1-[[α-isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacetato de alilo**

[0074] A una suspensión agitada de formiato de amonio (112 g, 1,7 mol) en etanol (500 ml) se le añadió el éster de alilo anterior (328 g, 0,88 mol) junto con Pd/C al 10% (15 g) en atmósfera de nitrógeno. Después de 6 h, la mezcla de reacción se procesó por filtración del catalizador. El catalizador se lavó con etanol (2 x 250 ml) y los filtrados se combinaron y evaporaron. El producto crudo se disolvió en éter (2 l) y la fase orgánica se lavó con HCl 2N (2 x 2 l) para transformar la sal de amonio en la forma ácida y a continuación se lavó con agua (1 l) y con salmuera (1 l). La capa de éter se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar lugar al producto crudo como un líquido viscoso (240 g, 82%).

Etapa E: cristalización del ácido 1-[[α-isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético

40 [0075] Un matraz de 3 l de fondo redondo se equipó con un baño de calentamiento de aceite, un adaptador para la admisión de nitrógeno, un agitador mecánico suspendido y un condensador de reflujo. El matraz se purgó con nitrógeno y se cargó con una mezcla 1/10 (v/v) de acetato de etilo y heptano (1,2 l) y el producto crudo de la reacción precedente (240 g). El matraz se calentó hasta disolver el producto y después se enfrió según el programa siguiente:

Entrada	Tiempo (min)	Temperatura (°C) (temperatura interna)	Aspecto	Observaciones
1	0	18,0	sólido en el disolvente	inicio del calentamiento del baño de aceite
2	10	48	turbio	lenta disolución del producto

4	20	58	disolución clara	se apaga el baño de aceite
5	25	60	disolución clara	se alcanza la temperatura máxima
6	45	43	turbio	cristalización del compuesto
7	60	36	disolución lechosa	siembra con material de referencia puro
8	90	24	sólido en disolución	

[0076] El matraz se enfrió entonces a 4°C durante la noche en agitación (el enfriamiento mejora el rendimiento). El producto se filtró y lavó con heptano (2 x 100 ml) y después se secó a presión reducida (25 mm de Hg (33,33 hPa)) a 30°C durante 18 h para dar ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético (185 g) como un sólido blanco cristalino.

6.3 Ejemplo 3: análisis de difracción de rayos X de polvo del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino

[0077] Los difractogramas de rayos X de polvo (DRXP) de muestras cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético producidas según los ejemplos 1 y 2 anteriores se obtuvieron con un difractómetro de rayos X Bruker D8 Discover con radiación de $\text{Cu K}\alpha$. El instrumento está equipado con un sistema óptico de haces paralelos y un detector de área bidimensional HI-STAR. La tensión y la intensidad del tubo se fijaron en 40 kV y 40 mA, respectivamente. El haz colimado de rayos X se redujo al tamaño de un punto de aproximadamente 0,5 mm de diámetro. El detector de área se colocó a 15 cm del centro del goniómetro y la resolución angular fue de aproximadamente 0,033°/pixel. El detector cubrió un intervalo de 35° en θ dentro de una exposición. El ángulo entre el haz de rayos X y la placa de muestras horizontal se fijó en 4° y el centro del detector de área se fijó a un ángulo de 18°. Esta geometría permitió la medida desde 4,5° a 39,5° en una exposición. El promedio de tiempo típico fue de 3 minutos para cada patrón de DRXP recogido. Para calibrar el instrumento de DRXP se usó una muestra de corindón (NIST 1976). Las dos muestras produjeron patrones de difractograma equivalentes, según se ilustra en la figura 1.

6.4 Ejemplo 4: punto de fusión y análisis de calorimetría diferencial de barrido del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino

[0078] Los puntos de fusión de las muestras cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético producidas según los ejemplos 1 y 2 anteriores se midieron mediante un aparato para determinación del punto de fusión Electrothermal 9200 y resultaron ser 63-64°C.

[0079] El análisis de calorimetría diferencial de barrido (CDB) de muestras cristalinas del ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético producidas según los ejemplos 1 y 2 anteriores se realizó mediante un instrumento Perkin Elmer serie 7, con un barrido desde 25°C hasta 250°C a una velocidad de barrido de 5°C/min. Una porción de prueba de la muestra colocó en una bandeja de aluminio y la tapa se fijó a presión para eliminar toda junta visible entre la tapa y la bandeja. Una bandeja vacía se preparó de la misma manera como blanco. Las bandejas se colocaron en el calorímetro diferencial de barrido. El material se analizó con el programa de temperatura adecuado (equilibrado a la temperatura inicial, isoterma, velocidad de la rampa, temperatura final) para producir el termograma mostrado en la figura 2. El análisis de CDB mostró una transición endotérmica con una temperatura de inicio de 58,3°C y un ΔH de 72,39 J/g. En el pico endotérmico de 63-64°C la muestra se fundió visiblemente.

6.5 Ejemplo 5: ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético

[0080] A una disolución de gabapentina (6,8 g, 0,04 mol) en agua (40 ml) se le añadió una disolución de $\{[(1\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carboniloxi}]\text{succinimida}\}$ (10 g, 0,036 mol) en acetonitrilo (40 ml) durante un periodo de 30 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con metil-*tert*-butiléter (200 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (12 g, reacción cuantitativa).

[0081] Cristalización: el compuesto sólido (12 g) se suspendió en una mezcla 10:1 de metilciclohexano y metil-*terc*-butiléter (60 ml). La suspensión se calentó lentamente hasta 50°C durante un período de 30 min. Después, la disolución clara se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla turbia se sembró con 5 mg del compuesto del título en forma cristalina. La mezcla se enfrió adicionalmente a 0-4°C durante 2 h. El producto sólido se filtró y lavó
5 con metilciclohexano (2 x 10 ml) para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (10 g, 83% de rendimiento). El material sólido cristalino presentó un punto de fusión de aproximadamente 64-66°C, según la medida por determinación del punto de fusión en capilar abierto.

[0082] Finalmente, ha de señalarse que hay modos alternativos de implementar la presente invención. Por consiguiente, las presentes realizaciones han de considerarse como ilustrativas y no restrictivas y la invención no ha
10 de limitarse a los detalles proporcionados en este documento.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene picos de absorción característicos a $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$ y $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$ en un difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α ilustrado en la figura 1.
3. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 ó 2, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un punto de fusión en el intervalo entre aproximadamente 63°C y aproximadamente 64°C , según se determina por calorimetría diferencial de barrido con una velocidad de barrido de $5^\circ\text{C}/\text{minuto}$.
4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
5. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 ó 4, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
6. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 5, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
7. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 6, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
8. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 7, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
9. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 8, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
10. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 9, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene picos de absorción característicos a $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ y $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene picos de absorción característicos a $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ y $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene picos de absorción característicos a $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ y $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
14. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 que está en una forma de dosificación de liberación mantenida por vía oral.

15. Uso de ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la epilepsia, el dolor, la depresión, la ansiedad, las psicosis, los síncope, la hipocinesia, los trastornos craneales, los trastornos neurodegenerativos, el pánico, las enfermedades inflamatorias, el insomnio, los trastornos gastrointestinales, los sofocos, el síndrome de las 5 piernas inquietas, la incontinencia urinaria o el síndrome de abstinencia del alcohol, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene picos de absorción característicos a $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$ y $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$ en un difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
- 10 16. Uso según la reivindicación 15, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un difractograma de rayos X de polvo con radiación de ~~Cu K α~~ ilustrado en la figura 1.
- 15 17. Uso según las reivindicaciones 15 ó 16, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un punto de fusión en el intervalo entre aproximadamente 63°C y aproximadamente 64°C , según se determina por calorimetría diferencial de barrido con una velocidad de barrido de $5^\circ\text{C}/\text{minuto}$.
18. Uso según la reivindicación 15, en que en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
- 20 19. Uso según las reivindicaciones 15 ó 18, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
- 25 20. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15, 18 y 19, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
- 25 21. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15 y 18 a 20, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
- 30 22. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15 y 18 a 21, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
23. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15 y 18 a 22, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
- 35 24. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15 y 18 a 23, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
25. Uso según la reivindicación 15, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene picos de absorción característicos a $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ y $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
- 40 26. Uso según la reivindicación 15, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene picos de absorción característicos a $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ y $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
27. Uso según la reivindicación 15, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene picos de absorción característicos a $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ y $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
- 45 28. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 27 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del dolor.
29. Uso según la reivindicación 28, en que dicho dolor es dolor neuropático.

30. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 27 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la ansiedad.
31. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 27 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del síndrome de abstinencia del alcohol.
- 5 32. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 27 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la epilepsia.
33. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 27 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del insomnio.
34. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 27 en la preparación de un medicamento para
10 el tratamiento o la prevención del síndrome de las piernas inquietas.
35. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 27 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de los sofocos.
36. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 27 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la incontinencia urinaria.
- 15 37. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 36, en que el medicamento está en una forma de dosificación de liberación mantenida por vía oral.
38. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la epilepsia, el dolor, la depresión, la ansiedad, las psicosis, los síncope, la hipocinesia, los trastornos craneales, los trastornos neurodegenerativos, el pánico, las enfermedades inflamatorias, el insomnio, los trastornos gastrointestinales, los sofocos, el síndrome de las piernas inquietas, la incontinencia urinaria o el síndrome de abstinencia del alcohol, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene picos de absorción característicos a $7,0^\circ \pm 0,3^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,3^\circ$, $10,5^\circ \pm 0,3^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,3^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,3^\circ$ y $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$ en un difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
- 20 39. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según la reivindicación 38, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α ilustrado en la figura 1.
40. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según las reivindicaciones 38 ó 39, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético
30 cristalino tiene un punto de fusión en el intervalo entre aproximadamente 63°C y aproximadamente 64°C , según se determina por calorimetría diferencial de barrido con una velocidad de barrido de $5^\circ\text{C}/\text{minuto}$.
41. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según la reivindicación 38, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
- 35 42. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según las reivindicaciones 38 ó 41, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
43. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según una
40 cualquiera de las reivindicaciones 38, 41 y 42, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
44. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 38 y 41 a 43, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-
45 ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
45. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 38 y 41 a 44, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}\}$ -1-

ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .

46. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 38 y 41 a 45, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
47. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 38 y 41 a 46, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene un pico de absorción característico a $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
48. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según la reivindicación 38, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene picos de absorción característicos a $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ y $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
49. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según la reivindicación 38, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene picos de absorción característicos a $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ y $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
50. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según la reivindicación 38, en que el ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino tiene picos de absorción característicos a $17,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,3^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,3^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,3^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,3^\circ$ y $26,6^\circ \pm 0,3^\circ$ en el difractograma de rayos X de polvo con radiación de Cu K α .
51. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 50 para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención del dolor.
52. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según la reivindicación 51, en que dicho dolor es dolor neuropático.
53. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 50 para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la ansiedad.
54. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 50 para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención del síndrome de abstinencia del alcohol.
55. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 50 para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la epilepsia.
56. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 50 para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención del insomnio.
57. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 50 para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención del síndrome de las piernas inquietas.
58. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 50 para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de los sofocos.
59. Ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclohexanoacético cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 50 para uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la incontinencia urinaria.

Figura 1

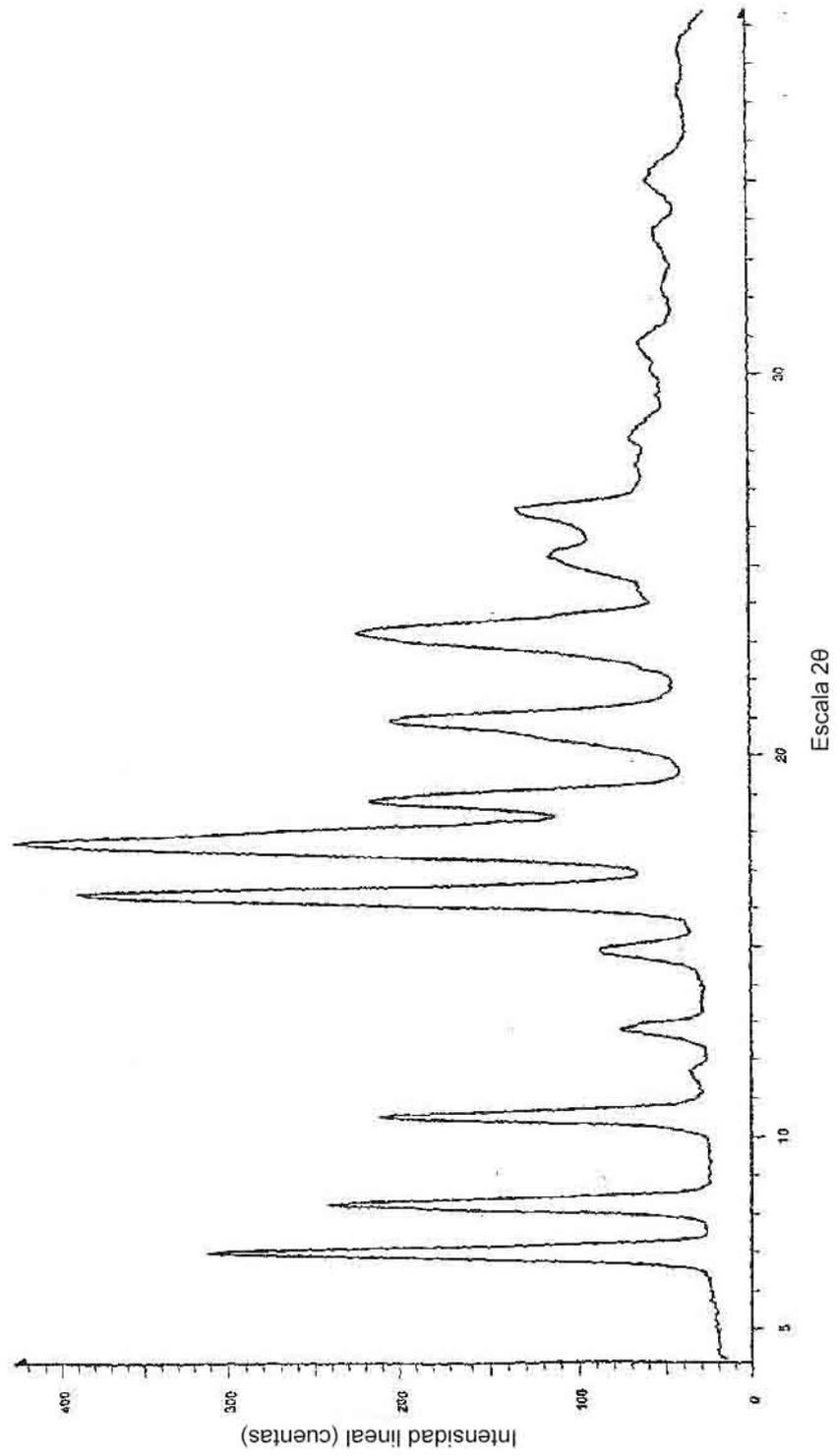


Figura 2

