

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 744**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

C07D 295/155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2008 E 08702250 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012 EP 2124933**

54 Título: **Sal de tosilato de un compuesto terapéutico y sus composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

22.01.2007 US 885931 P

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

14.02.2013

73 Titular/es:

**PFIZER PRODUCTS INC. (100.0%)
EASTERN POINT ROAD
GROTON, CT 06340, US**

72 Inventor/es:

**WAGER, TRAVIS, T. y
BUTLER, TODD, WILLIAM**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 395 744 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

Sal de tosilato de un compuesto terapéutico y sus composiciones farmacéuticas

La presente invención está dirigida a la sal de tosilato del compuesto de fórmula 1, tal como se describe en el presente documento, a una composición farmacéutica que comprende esta sal, y a los procedimientos de tratamiento de trastornos o dolencias que se pueden tratar antagonizando los receptores de la histamina-3 (H₃) que utilizan la sal de tosilato.

La histamina es un mediador bien conocido en las reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, alergias, fiebre del heno, y asma) que se tratan comúnmente con antagonistas de la histamina o "antihistamínicos". Se ha establecido también que los receptores de la histamina existen en al menos dos tipos distintos, denominados como receptores H₁ y H₂.

Se cree que un tercer receptor de la histamina (receptor H₃) juega un papel en la neurotransmisión del sistema nervioso central; se piensa que el receptor H₃ está situado antes de la sinapsis en las terminaciones nerviosas histaminérgicas (Nature, 302, S32- S37 (1983)). Se ha confirmado la existencia del receptor H₃ mediante el desarrollo de agonistas y antagonistas selectivos del receptor H₃ (Nature, 327, 117-123 (1987)) y se ha demostrado posteriormente que regulan la liberación de los neurotransmisores en el sistema nervioso central y órganos periféricos, particularmente los pulmones, sistema cardiovascular y tracto gastrointestinal.

Numerosas enfermedades o dolencias se pueden tratar con los ligandos del receptor de la histamina 3, en el que el ligando de H₃ puede ser un antagonista, agonista o agonista parcial, véanse (Imamura y col., Circ. Res., (1996) 78, 475-481); (Imamura y col., Circ. Res., (1996) 78, 863-869); (Lin y col., Brain Res. (1990) 523, 325-330); (Monti y col., Neuropsychopharmacology (1996) 15, 31-35); (Sakai, y col., Life Sci. (1991) 48, 2397-2404); (Mazurkiewicz-Kwilecki y Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol. (1989) 67, 75-78); (Panula, P. y col., Neuroscience (1998) 44, 465-481); (Wada y col., Trends in Neuroscience (1991) 14, 415); (Monti y col., Eur. J. Pharmacol. (1991) 205, 283); (Haas y col., Behav. Brain Res. (1995) 66, 41-44); (De Almeida e Izquierdo, Arch. Int. Pharmacodyn. (1986) 283, 193-198); (Kamei y col., Psychopharmacology (1990) 102, 312-318); (Kamei y Sakata, Japón. J. Pharmacol. (1991) 57, 437-482); (Schwartz y col., Psychopharmacology; The Fourth Generation of Progress. Bloom y Kupfer (eds.), Raven Press, Nueva York, (1995) 397); (Shaywitz y col., Psychopharmacology (1984) 82, 73-77); (Dumery y Blozovski, Exp. Brain Res. (1987) 67, 61-69); (Tedford y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1995) 275, 598-604); (Tedford y col., Soc. Neurosci. Abstr. (1996) 22, 22); (Yokoyama y col., Eur. J. Pharmacol. (1993) 234, 129); (Yokoyama y Iinuma, CNS Drugs (1996) 5, 321); (Onodera y col., Prog. Neurobiol. (1994) 42, 685); (Leurs y Timmerman, Prog. Drug Res. (1992) 39, 127); (The Histamine H₃ Receptor, Leurs and Timmerman (ed.), Elsevier Science, Amsterdam (1998); (Leurs y col., Trends in Pharm. Sci. (1998) 19, 177-183); (Phillips y col., Annual Reports in Medicinal Chemistry (1998) 33, 31-40); (Matsubara y col., Eur. J. Pharmacol. (1992) 224, 145); (Rouleau y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1997) 281, 1085); (A. Szélag, "Role of histamine H₃-receptors in the proliferation of neoplastic cells in vitro", Med. Sci. Monit., 4(5):747-755, (1998)); (C. Fitzsimons, H. Duran, F. Labombarda, B. Molinari y E. Rivera, "Histamine receptors signaling in epidermal tumor cell lines with H-ras gene alterations", Inflammation Res., 47 (Suppl. 1): S50-S51, (1998)); (R. Leurs, R.C. Vollinga y H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potentials of ligand of the histamine H₃ receptor", Progress in Drug Research 45: 170, (1995)); (R. Levi y N.C.E. Smith, "Histamine H₃-receptors: A new frontier in myocardial ischemia", J. Pharm. Exp. Ther., 292: 825-830, (2000)); (Hatta, E., K Yasuda y R. Levi, "Activation of histamine H₃ receptors inhibits carrier-mediated norepinephrine release in a human model of protracted myocardial ischemia", J. Pharm. Exp. Ther., 283: 494-500, (1997); (H. Yokoyama y K. Iinuma, "Histamine and Seizures: Implications for the treatment of epilepsy", CNS Drugs, 5(5): 321-330, (1995)); (K. Hurukami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. Iinuma y T. Watanabe, Aq-0 145, "A newly developed histamine H₃ antagonist, decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice", Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 17(C): 70-73, (1995); (Delaunoy A., Gustin P., Garbarg M., y Ansay M., "Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H₃ receptors in isolated perfused rabbit lungs", European Journal of Pharmacology 277(2-3): 243-50, (1995)); y (Dimitriadou, y col., "Functional relationship between mast cells and C-sensitive Nerve fibres evidenced by histamine H₃-receptor modulation in rat lung and spleen", Clinical Science 87(2): 151-63, (1994). Dichas enfermedades o dolencias incluyen trastornos cardiovasculares tales como infarto agudo de miocardio, procesos de la memoria, demencia y trastornos cognitivos tales enfermedad de Alzheimer, y trastorno de hiperactividad por déficit de atención; trastornos neurológicos tales como enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia, y ataques o convulsiones; cáncer tal como carcinoma cutáneo, carcinoma tiroide medular y melanoma; trastornos respiratorios tales como asma; trastornos del sueño tales como narcolepsia; disfunción vestibular tal como enfermedad de Meniere; trastornos gastrointestinales, inflamación, migraña, mareos por movimiento, obesidad, dolor, y choque séptico.

Los antagonistas del receptor H₃ se habían descrito anteriormente en, por ejemplo, los documentos WO 03/050099, WO 02/0769252, WO 02/12224, y en la Publicación de Patente de los estados Unidos N° 2005/0171181 A1. El receptor de la histamina H₃ (H₃R) regula la liberación de histamina y otros neurotransmisores, incluyendo serotonina y acetilcolina. H₃R es relativamente específico de neuronas e inhibe la liberación de algunas monoaminas tales como histamina. El antagonismo selectivo de los receptores H₃R aumenta los niveles de histamina en el cerebro e inhibe actividades tales como el consumo de alimentos minimizando a la vez las consecuencias periféricas no específicas. Los antagonistas del receptor aumentan la síntesis y la liberación de la histamina y otras monoaminas

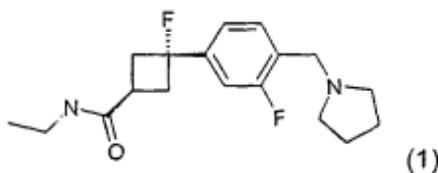
5 cerebrales. Mediante este mecanismo inducen una vigilia prolongada, una mejora de la función cognitiva, una reducción en la ingesta de alimentos y una normalización de los reflejos vestibulares. De acuerdo con esto, aunque en forma alguna limitándose a esta explicación, el receptor es una diana importante para nuevos agentes terapéuticos en la enfermedad de Alzheimer, ajustes del humor y la atención, que incluyen el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), deficiencias cognitivas, obesidad, discinesias, esquizofrenia, epilepsia, trastornos del sueño, narcolepsia, y mareos por movimiento, y diversas formas de ansiedad.

10 Hasta la fecha, la mayoría de los antagonistas del receptor de la histamina H₃ se parecen a la histamina en que poseen un anillo de imidazol que puede estar sustituido, tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO 96/38142. Los compuestos neuroactivos no de imidazol tales como las betahistaminas (Arrang, Eur. J. Pharm. 1985, 111: 72-84) demostraron alguna actividad del receptor de la histamina H₃ pero con peor potencia. Los documentos EP 978512 y EP 0982300A2 dan a conocer alquilaminas no de imidazol como antagonistas del receptor de la histamina H₃. El documento WO 02/12224 (Ortho McNeil Pharmaceuticals) describe derivados bicíclicos no de imidazol como ligandos del receptor de la histamina H₃. Se han descrito otros antagonistas del receptor en los documentos WO 02/32893 y WO 02/06233.

15 Los compuestos que son antagonistas del receptor de la histamina-3, que incluyen la *trans*-N-etil-3-fluoro-3-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclobutanocarboxamida, y su sal de clorhidrato, y otros compuestos relacionados, se citan en el documento de los Estados Unidos con N° de Serie 11549175, presentado el 13 de octubre de 2006. La solicitud anterior, de propiedad compartida con la presente solicitud e incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad, enumera genéricamente las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos citados en dicho documento.

Resumen de la presente invención

La presente invención se dirige a la sal de tosilato del compuesto de fórmula 1:



25 a sus solvatos (por ejemplo, hidratos), a sus polimorfos, y a sus composiciones farmacéuticas. El compuesto de fórmula 1 se puede denominar en el presente documento como *trans*-N-etil-3-fluoro-3-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclobutanocarboxamida, que se puede denominar también como etil amida del ácido (*trans*)-3-fluoro-3-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclobutanocarboílico.

30 El compuesto de fórmula 1 es un antagonista del receptor de la histamina-3 (H₃) y es útil en el tratamiento de numerosos trastornos, enfermedades y dolencias del sistema nervioso central. Este compuesto es particularmente útil en el tratamiento de un trastorno o dolencia seleccionado entre el grupo que consiste en depresión, trastornos del humor, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), trastornos psicóticos, trastornos del sueño, obesidad, discinesias, epilepsia, mareos por movimiento, enfermedades respiratorias, alergia, respuestas de las vías aéreas inducidas por alergia rinitis alérgica, congestión nasal, congestión alérgica, congestión, hipotensión, enfermedad cardiovascular, enfermedades del tracto gastrointestinal, hiper e hipomotilidad y secreción ácida del tracto gastrointestinal.

35 La presente invención se refiere a la sal de tosilato de la *trans*-N-etil-3-fluoro-3-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclobutanocarboxamida.

En una realización, la sal de tosilato de la presente invención es anhidra o casi anhidra, y puede ser un polimorfo.

40 La sal de tosilato de la presente invención presenta propiedades, que incluyen las de estabilidad y compatibilidad en estado sólido con algunos excipientes para formulación de producto farmacéutico, que superan las sales anteriormente conocidas de la *trans*-N-etil-3-fluoro-3-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-ciclobutanocarboxamida.

45 El compuesto (es decir la fórmula 1) de la presente invención puede existir en un continuo de estados sólidos que varían desde completamente amorfo a completamente cristalino. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el que el material carece de un intervalo de orden largo al nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede presentar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Normalmente dichos materiales no proporcionan modelos de difracción de rayos X distintivos y, aunque presentan las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras calentamiento, se produce un cambio de las propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, normalmente de segundo orden ('transición vítrea'). El término 'cristalino' se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada de manera regular al nivel molecular y proporciona un modelo de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Dichos materiales, cuando se calienten de forma suficiente presentarán también las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a

líquido se caracteriza por un cambio de fase, normalmente de primer orden ('punto de fusión').

El compuesto (es decir, la fórmula 1) de la presente invención puede existir también en formas no solvatadas y solvatadas. El término 'solvato' se usa en presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la presente invención y una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho solvente es agua.

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para los hidratos orgánicos es uno que define un sitio, canal, o los hidratos de iones metálicos coordinados aislados – véase *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitios aislados son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí mediante la intervención de moléculas orgánicas. En el canal de hidratos, las moléculas de agua se encuentran en canales reticulados en los que están próximas a otras moléculas de agua. En los hidratos de iones metálicos coordinados, las moléculas están unidas al ión metálico.

Cuando el solvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el solvente o el agua está débilmente unido, como en el canal de solvatos y los compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente será dependiente de las condiciones de humedad y sequedad. En dichos casos, la no estequiometría será la norma.

Se han incluido también en el alcance de la presente invención los complejos multicomponentes (diferentes de las sales y solvatos) en el que el fármaco y al menos otro componente diferente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-hospedador) y cocrystalos. Los últimos se definen normalmente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos entre sí a través de interacciones no covalentes, pero podrían ser también un complejo de una molécula neutra con una sal. Se pueden preparar cocrystalos mediante cristalización en fundido, mediante recristalización en solventes, o moliendo físicamente los componentes juntos – véase *Chem. Commun.*, 17, 1889-1896, por O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de los complejos multicomponentes, véase *J Pharm. Sci.*, 64 (8), 1269-1288, por Halebian (agosto de 1975).

El compuesto de la presente invención (es decir, la fórmula 1) puede existir también en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se somete a las condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es un intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (tanto fundido como en solución). El mesomorfismo que surge como el resultado de un cambio en la temperatura se describe como 'termotrópico' y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro solvente, se describe como liotrópico. Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfífilicos' y consisten en moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónica (tal como $-\text{COO}^- \text{Na}^+$, $-\text{COO}^- \text{K}^+$, o $-\text{SO}_3^- \text{Na}^+$) o no iónica (tal como $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Para más información, véase *Crystals and the Polarizing Microscope* por N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970).

A partir de ahora en el presente documento, todas las referencias al compuesto de fórmula 1 incluyen referencias a sus sales, solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos.

La sal de tosilato de la presente invención se caracteriza adicionalmente por los picos principales del modelo de difracción de rayos X expresados en términos de 2θ tal como se midió con la radiación de cobre (dentro de los márgenes de error indicados), tal como se presenta en la Tabla I y en la Figura I, y como se discute en el presente documento.

Se evaluó la higroscopicidad utilizando una técnica de sorción dinámica de vapor en la que una muestra pesada con precisión se somete a un cambio progresivo de la presión de vapor de agua registrando simultáneamente a la vez el cambio de peso. El experimento se llevó a cabo de forma isoterma a 25° C.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la sal de tosilato del compuesto de fórmula 1, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, particularmente uno para el uso en el tratamiento de la depresión, trastornos del humor, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), trastornos psicóticos, trastornos del sueño, obesidad, discinesias, epilepsia, mareos por movimiento, enfermedades respiratorias, alergia, respuestas de las vías aéreas inducidas por alergia rinitis alérgica, congestión nasal, congestión alérgica, congestión, hipotensión, enfermedad cardiovascular, enfermedades del tracto gastrointestinal, hiper e hipomotilidad y secreción ácida del tracto gastrointestinal

La presente invención se refiere además a un procedimiento para tratar la depresión, trastornos del humor, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), trastornos psicóticos, trastornos del sueño, obesidad, discinesias, epilepsia, mareos por movimiento, enfermedades respiratorias, alergia, respuestas de las vías aéreas inducidas por alergia rinitis alérgica, congestión nasal, congestión alérgica, congestión, hipotensión, enfermedad cardiovascular, enfermedades del tracto gastrointestinal, hiper e hipomotilidad y secreción ácida del tracto gastrointestinal, que comprende administrar la sal del compuesto de fórmula 1 a un mamífero que necesita de dicho tratamiento.

La invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de la sal de tosilato del compuesto de fórmula 1 que comprende las etapas de

- 5 (I) poner en contacto el compuesto de fórmula 1 disuelto en un solvente adecuado con ácido para-toluensulfónico (denominado comúnmente como ácido tósico); y
 (II) recoger los cristales formados.

La presente invención se refiere también a la sal de tosilato de la *trans*-N-etil-3-fluoro-3-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclobutanocarboxamida (1) preparada de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

10 La Figura 1 es el modelo de difracción de rayos X en polvo observado de la sal de tosilato de la *trans*-N-etil-3-fluoro-3-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclobutanocarboxamida (el eje y son cuentas lineales por segundo; X en grados 2-zeta) con condiciones de análisis de bloqueo 2Zeta/Zeta, comienzo 3,000 grados, finalización 40,000 grados, con etapas de 0,040 grados. Tiempo de la etapa 1, s – a temperatura ambiente (25° C).

15 La Figura 2 proporciona una gráfica de calorimetría diferencial de barrido [que representa gráficamente el flujo térmico (W/g) frente a la temperatura, exotérmico] para una muestra de 1,5220 mg de la sal de tosilato de la *trans*-N-etil-3-fluoro-3-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclobutano carboxamida, realizando el análisis de 30° C a 300° C a 5,00° C/min, con los dos acontecimientos predominantes, el primero a 161,27° C, 100,4 J/g. El derivado del flujo térmico se muestra en la gráfica inferior.

20 La Figura 3 proporciona una isoterma de sorción de la humedad de la sal de tosilato de la *trans*-N-etil-3-fluoro-3-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclobutanocarboxamida, con la absorción como la curva (♦) y la desorción como la curva (■), que representa gráficamente el porcentaje de cambio en el peso como una función de la humedad relativa, utilizando el procedimiento a través de la cinética del flujo (muestra de 8,1 mg, 25° C).

Descripción detallada de la presente invención

25 El compuesto de fórmula 1 es un antagonista del receptor de la histamina-3 (H₃), y es útil en el tratamiento de numerosas enfermedades, trastornos y dolencias del SNC. La base libre del compuesto y su sal de clorhidrato se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos que se muestran en el documento de los Estados Unidos con N° de Serie 11/549175, presentado el 13 de octubre de 2006 (véase también "Histamine-3 Receptor Antagonists", WO2007/049123, cuya divulgación completa se incorpora por referencia en el presente documento como si se mostrara completamente. La sal de tosilato se puede preparar en una variedad de diferentes condiciones. En una
 30 realización del procedimiento, la base libre del compuesto de fórmula 1 se disuelve preferiblemente en un solvente adecuado hasta que se disuelve completamente, después de lo cual se añade ácido para-toluensulfónico a la solución así preparada para crear la sal de adición de tosilato de la presente invención. Los disolventes adecuados incluyen acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, terc-butanol, dietil éter, diisopropil éter y metil terc-butil éter; preferiblemente acetato de etilo o metanol. En otra
 35 realización del procedimiento, la puesta en contacto del compuesto de fórmula 1 en fase solución se completa con cualquiera de una solución de ácido para-toluensulfónico o la forma sólida del ácido para-toluensulfónico.

Preferiblemente, la etapa de puesta en contacto se lleva a cabo durante un periodo de entre 1 y 24 horas, más preferiblemente entre 10 y 20 horas, y comprende agitar o mezclar la mezcla resultante. Una realización preferida
 40 del procedimiento es en el que la etapa (i) del procedimiento se lleva a cabo entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente; más preferiblemente, entre la temperatura ambiente y aproximadamente 80° C; lo más preferible, el procedimiento se lleva a cabo entre 25° C y 60° C. El solvente adecuado preferido es acetato de etilo o metanol. Preferiblemente, se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente una vez que se encuentra completa la adición del ácido para-toluensulfónico y la agitación está permitida durante el resto de periodo
 45 de reacción. En una realización preferida, véase el protocolo del Ejemplo 1.

La sal de tosilato del compuesto de fórmula 1 es solo ligeramente higroscópica y tiene una elevada solubilidad en medio acuoso. Estas características, combinadas con su relativa inactividad hacia los excipientes comunes utilizados en la formulación farmacéutica la hace muy adecuada para el uso como formulación farmacéutica.

Caracterización física

50 1(a). Cristalinidad

Se preparó una muestra en aceite de silicona y se observó bajo luz con polarización cruzada. La muestra era cristalina y contenía partículas conformadas como prismas irregulares muy birrefringentes con algunos agregados. No se observó material amorfo en la muestra.

1(b). Modelos de difracción de rayos X en polvo

55

Se recogió un modelo de difracción de rayos x en polvo de la sal de tosilato de la presente invención, utilizando un difractómetro Bruker D5000 (Madison, Wisconsin) equipado con una fuente de radiación de cobre, ranuras fijas (divergencia 1,0 mm, antidispersión 1,0 mm, y recepción 0,6 mm) y un detector de estado sólido Solex. Se recogieron los datos para la configuración de goniómetro zeta-dos (2θ) zeta a partir del soporte de muestras de placa plana a la longitud de onda de cobre $K\alpha_1 = 1,54056$ y $K\alpha_2 = 1,54439$ (intensidad relativa 0,5) de 3,0 a 40,0 grados dos-zeta utilizando un tamaño de etapa de 0,040 grados y un tiempo de etapa de un segundo. El voltaje y el amperaje del tubo de rayos X se configuraron a 40 kV y 30 mA respectivamente.

Se recogieron los datos y se analizaron utilizando un software DIFFRAC Plus de Bruker. Se prepararon las muestras colocándolas en un soporte de cuarzo. (Debe señalarse que un difractómetro D5000 de Bruker es similar en funcionamiento a un modelo D5000 de Siemens.). En la Tabla 1 se resumen los resultados que proporcionan los valores dos-zeta y las intensidades relativas de todas las reflexiones (líneas) que tienen una intensidad relativa mayor que o igual a 7% utilizando una anchura de reflexión de 0,30 y un umbral de 4,0.

Tabla I. Reflexiones de difracción de rayos X en polvo de la sal de tosilato

Ángulo	Intensidad relativa
$2\theta \pm 0,2^\circ$	%
8,959	32,8
13,816	9,5
15,515	29,3
17,991	100
18,523	15,9
19,406	15,4
19,741	9,0
20,250	14,6
21,054	24,4
21,995	10,1
22,590	19,1
24,409	7,9
25,327	9,7
26,328	7,8
28,050	18,3
* La intensidad relativa puede variar dependiendo del tamaño y la forma de la partícula.	

La presente invención incluye la sal de tosilato del compuesto de fórmula 1 en la que los picos principales del modelo de difracción de rayos X expresados en términos de 2θ tal como se midieron con la radiación de cobre ($K\alpha_1 = 1,54056$, $K\alpha_2 = 1,54439$) incluye cualquier combinación de los picos en la Tabla I y como se presentan en la Figura 1. Por ejemplo, la presente invención incluye la sal de tosilato del compuesto de fórmula 1 en la que los picos principales del modelo de difracción de rayos X expresados en términos de $2\theta (\pm 0,2)$ incluyen, por ejemplo, 8,959; 13,816; 15,515; 17,991, 18,523; 19,406; 19,741; 20,250; 21,054; 21,995; 22,590; 24,409; 25,327; 26,328; y 28,050 o cualquiera de sus subconjuntos o uno de sus picos individuales, por ejemplo, 8,959; 13,816; 15,515; y 17,991, juntos o individualmente. Se determinó que el material probado era completamente cristalino.

2. Análisis térmico

La calorimetría diferencial de barrido identificó un único acontecimiento endotérmico con una temperatura inicial de aproximadamente 161°C . ($\Delta H = 100,4 \text{ J/g}$), seguido por un acontecimiento exotérmico que comenzó alrededor de 175°C (véase la Figura 2). Esto es consistente con la fusión y la descomposición del material que se observan al microscopio de fusión durante la etapa de calentamiento.

La etapa de calentamiento al microscopio de fusión se llevó a cabo sin aceite de silicona, y se observaron las partículas con luz de polarización cruzada con calentamiento a 225°C , utilizando una Etapa Linkam de Temperatura Variable. La fusión de las partículas prismáticas se produjo a aproximadamente 165°C , y la fusión se completó a los 168°C . No se detectaron otros acontecimientos y no se observó cristalización a medida que se enfriaba el porta a la

temperatura ambiente.

3. Higroscopicidad

5 Durante el ciclo inicial de secado (25° C, HR 1%), se observó una menor pérdida de peso inferior a un 0,1 %, lo que es consistente con una forma anhidra no higroscópica. Se detectó un aumento aproximado del 0,06 % en peso mediante el análisis DVS cuando se expuso una muestra a humedades relativas del 5% al 90% a 25° C. La fase de desorción imitó la fase de sorción cuando la humedad relativa disminuyó al 5 % (véase la Figura 3). Adicionalmente, el modelo de difracción de rayos x de la muestra tras el ensayo de higroscopicidad correspondió al modelo de la muestra antes de este ensayo.

4. Solubilidad en medio acuoso

10 Se determinó la siguiente información con respecto a la solubilidad en medio acuoso. La sal de tosilato de la presente invención tiene una solubilidad de más de 10 mg/ml en solución salina tamponada con fosfato 0,1 M (pH final 6,5); una solubilidad de más de 11 mg/ml en solución salina tamponada con fosfato 0,1 M con un 0,5 por ciento en peso de sales de taurocolato de sodio/fosfatidil colina a un pH final de 6,5, y 23,6 mg/ml en agua no tamponada (pH final 3,8). Estos valores representan la solubilidad del compuesto cristalino determinada mediante análisis de
15 RP-HPLC después de someter la mezcla de medios de fármacos a un programa de ciclación de la temperatura (40° C durante 8 horas, 15° C durante 5 horas, y 25° C durante 12 horas).

Se puede proporcionar la sal de tosilato de la presente invención, por ejemplo, como tapones, polvos, o películas sólidas mediante procedimientos tales como la precipitación, cristalización, criocongelación, secado mediante pulverización, o secado evaporativo. Se puede utilizar a este fin el secado mediante microondas o radiofrecuencias.

20 La sal de tosilato se puede administrar sola o en combinación con uno o más de otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquiera de sus combinaciones). Por lo general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término 'excipiente' se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente diferente del de(de los) compuesto(s) de la presente invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores
25 tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en las Remington's
30 Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

La sal de la presente invención se puede administrar por vía oral. La administración oral puede implicar el tragado a fin de que el compuesto penetre en el tracto gastrointestinal, y/o la administración bucal, lingual, o sublingual, por la cual el compuesto penetra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

35 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras que contienen multi o nanopartículas, líquidos, o polvos; comprimidos gruesos (que incluyen rellenos de líquido; gomas de mascar; geles, formas de dosificación que se dispersan rápidamente; películas; óvulos, pulverizadores, y parches bucales/mucoadhesivos.

40 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Se pueden emplear dichas formulaciones como rellenos en cápsulas blandas o duras (preparadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden normalmente un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsificantes y/o agentes suspensores. Se pueden preparar también formulaciones líquidas mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, procedente de un sobrecillo.

45 Se puede utilizar también la sal de la presente invención en formas de dosificación de desintegración rápida y disolución rápida, tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, por Liang y Chen (2001).

50 Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede prepararse a partir de un 1% en peso hasta un 80% en peso de la forma de dosificación, más normalmente entre un 5 % en peso a un 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen por lo general un desintegrante. Los ejemplos de desintegrantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Por lo general, el desintegrante comprenderá entre un 1 % en peso a un 25 % en peso, preferiblemente entre un 5 % en peso a un 20 % en peso de la forma de dosificación.

55

- Se utilizan por lo general aglutinantes para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos pueden contener también diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secada mediante pulverización, anhidra y similar), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidrato.
- Los comprimidos pueden comprender también opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y agentes deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender entre 0,2 % en peso a 1 % en peso del comprimido.
- Los comprimidos contienen también por lo general agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato de sodio, y las mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes comprenden por lo general entre un 0,25 % en peso y un 10 % en peso, preferiblemente entre un 0,5 % en peso y un 3 % en peso del comprimido.
- Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.
- Los comprimidos a modo de ejemplo contienen hasta aproximadamente un 80 % de fármaco, entre aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 90 % en peso de aglutinante, entre aproximadamente un 0 % en peso a aproximadamente un 85 % en peso de diluyente, entre aproximadamente un 2 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de desintegrante, y entre aproximadamente un 0,25 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de lubricante.
- Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante pistones para formar los comprimidos. Las mezclas de comprimidos o las porciones de las mezclas pueden granularse alternativamente en húmedo, seco, o fundido, coagularse en fundido, o extrudirse antes de la compresión. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; puede incluso encapsularse.
- La formulación de los comprimidos se discute en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).
- Las películas orales consumibles para uso humano o en veterinaria son normalmente formas de dosificación de películas delgadas solubles en agua o hinchables en agua de forma flexible que se pueden disolver o mucoadherir rápidamente y comprenden normalmente un compuesto de fórmula I, un polímero formador de película, un aglutinante, un solvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsificante, un agente modificador de la viscosidad y un solvente. Algunos componentes de la formulación pueden llevar a cabo más de una función.
- El compuesto de fórmula I puede ser soluble en agua o insoluble. Un compuesto soluble en agua comprende normalmente entre un 1 % en peso a un 80 % en peso, más normalmente entre un 20% en peso a un 50 % en peso de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una mayor proporción de la composición, normalmente hasta un 88 % en peso de los solutos. De forma alternativa, el compuesto de fórmula 1 puede estar en la forma de perlas multiparticuladas.
- El polímero formador de película puede seleccionarse a partir de polisacáridos naturales, proteínas, o hidrocoloides sintéticos y está normalmente presente en el intervalo de 0,01 a 99 % en peso, más normalmente en el intervalo de 30 a 80 % en peso.
- Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimuladores de la salivación, agentes de enfriamiento, cosolventes, (que incluyen aceites), emolientes, agentes de volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes de enmascaramiento del sabor.
- Las películas de acuerdo con la presente invención se preparan normalmente mediante secado evaporativo de las películas acuosas delgadas recubiertas sobre un soporte o papel de respaldo que se puede despegar. Esto se puede llevar a cabo en un horno o túnel de secado, normalmente un secador recubridor combinado, o mediante criocongelación o haciendo el vacío.
- Las formulaciones sólidas para la administración oral se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retrasada, pulsada, dirigida y programada.
- Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la presente invención se describen en la Patente de los estados Unidos Nº 6.106.864. Se encontrarán detalles de las diferentes tecnologías de liberación adecuadas tales como las dispersiones de alta energía y las partículas osmóticas y recubiertas en Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, por Verma y col (2001). El uso de goma de mascar para conseguir la liberación controlada se describe e el documento WO 00/35298.

- La sal de tosilato de la presente invención se puede administrar también directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasnovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (que incluyen microagujas), inyectores exentos de agujas y técnicas de infusión.
- Las formulaciones parenterales son normalmente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de entre 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de manera más adecuada como una solución no acuosa estéril o como una forma seca que se va a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril exenta de pirógenos.
- La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, se puede llevar a cabo fácilmente utilizando técnicas farmacéuticas normalizadas bien conocidas por los expertos en la técnica.
- La solubilidad de la sal de tosilato utilizada en la preparación de las soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes de potenciación de la solubilidad.
- Las formulaciones para la administración parenteral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. De esta manera, los compuestos de la presente invención se pueden formular como una suspensión o como un sólido, semisólido, o líquido tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen prótesis endovasculares recubiertas de fármacos y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(di-láctico-coglicólico) (PGLA) recubiertas de fármaco.
- La sal de tosilato de la presente invención se puede administrar también tópicamente, (intra)dérmicamente, o transdérmicamente a la piel o la mucosa. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos granulados, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjillas, fibras, vendajes y microemulsiones. Se pueden usar también liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración – véase, por ejemplo, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, por Finnin y Morgan (octubre 1999).
- Otros medios de administración tópica incluyen la administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis, e inyección mediante microaguja o exenta de aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).
- Las formulaciones para la administración tópica se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.
- La sal de tosilato de la presente invención se puede administrar también por vía intranasal o mediante inhalación, normalmente en la forma de un polvo seco (tanto solo, como en una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa), o como una partícula de un componente mixto, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina (a partir de un inhalador de polvo seco, como un pulverizador en aerosol a partir de un recipiente, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que utiliza la electrohidrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador presurizado, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.
- El recipiente, bomba, pulverizador, atomizador, o nebulizador presurizado contiene una solución o suspensión del(de los) compuestos) de la presente invención que comprende, por ejemplo, etanol, disolución acuosa de etanol, o un agente alternativo adecuado para la dispersión, la solubilización, o la extensión de la liberación del compuesto activo, un(os) propelente(s) como solvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.
- Antes del uso en una formulación de polvo o suspensión seca, el producto del fármaco se microniza hasta un tamaño adecuado para administrarse mediante inhalación (normalmente menos de 5 micrómetros). Esto se puede conseguir mediante cualquier procedimiento de dilaceración adecuado, tal como molienda en chorro en espiral, molienda en chorro de lecho fluidizado, procesamiento de fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización a presión elevada, o secado mediante pulverización.
- Se pueden formular cápsulas (preparadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador para contener una mezcla en polvo del compuesto de la presente invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del comportamiento tal como *l*-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en la forma de la monohidrato, preferiblemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa,

sacarosa y trehalosa.

5 Una formulación de solución adecuada para uso en un atomizador que utiliza la electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener entre 1 µg y 20 mg del compuesto de la presente invención por actuación y el volumen de actuación puede variar entre 1 µl y 100 µl. una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula I, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los solventes alternativos que se pueden usar en vez de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Se pueden añadir aromas adecuados, tales como metanol y levomentol, o endulzantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones de la presente invención previstas para la administración inhalada/intranasal.

10 Las formulaciones para la administración inhalada/intranasal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada utilizando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

15 En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la presente invención se disponen normalmente para administrar una dosis medida o "puf" que contiene de 1 µg a 20 mg del compuesto d fórmula 1. La dosis diaria total estará normalmente en el intervalo de 1 mg a 200 mg que se puede administrar en una dosis única o, más normalmente, como dosis divididas a lo largo del día.

La sal de tosilato de la invención se puede administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en la forma de un supositorio, pesario, o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden utilizar diversas alternativas según sea adecuado.

20 Las formulaciones para la administración rectal/vaginal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

25 La sal de tosilato de la invención se puede administrar también directamente al ojo o al oído, normalmente en la forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica a pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y aural incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjillas de geles absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentejas y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como un ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelano, se puede incorporar junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones se pueden administrar también mediante iontoforesis.

Las formulaciones para la administración ocular/aural se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida, o programada.

35 La sal de tosilato de la invención se puede combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y sus derivados adecuados o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para el uso en cualquiera de los modos anteriormente mencionados de administración.

40 Por ejemplo, se encuentra que los complejos de fármaco-ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de formas de dosificación y rutas de administración. Se pueden usar complejos de inclusión y de no inclusión. Como una alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina se puede usar como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente, o solubilizante. Las más comúnmente usadas para estos fines son las alfa, beta y gamma ciclodextrinas, ejemplos de las cuales se pueden encontrar en las Solicitudes de Patentes internacionales N^{os} WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

45 En la medida en la que pueda ser deseable administrar una combinación de los compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o dolencia concreta, se encuentra comprendido dentro del alcance de la presente invención que se puedan combinar de forma conveniente dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la presente invención, en la forma de un kit adecuado para la administración simultánea de las composiciones.

50 De esta manera, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene la sal de tosilato de acuerdo con la presente invención, y los medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o una bolsita de aluminio dividida. Un ejemplo de dicho kit es el envase en forma de blíster familiar utilizado para el envase de los comprimidos, cápsulas y similares.

55

El kit de la invención es particularmente adecuado para la administración de diferentes formas de dosificación por ejemplo, oral y parenteral, para la administración de las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para la valoración de las composiciones separadas entre sí, para ayudar a la conformidad, el kit comprende normalmente directrices para la administración y se puede proporcionar con una así denominada ayuda a la memoria.

La sal de tosilato de la presente invención se puede administrar mediante cualquier ruta oral, transdérmica (por ejemplo, mediante el uso de un parche), intranasal, sublingual, rectal, parenteral o tópica. Se prefiere la administración transdérmica y oral. La sal activa se administra, de forma más deseable, en una dosificación que varía desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg por día, preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg por día en dosis únicas o divididas, aunque se producirán variaciones dependiendo del peso y la dolencia del sujeto que se está tratando y de la ruta particular de administración escogida. Sin embargo, un nivel de dosificación que esté en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día es el más preferible empleado. Se pueden producir sin embargo variaciones dependiendo del peso y la dolencia de las personas que se están tratando y de sus respuestas individuales a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica escogida y del periodo e intervalo de tiempo durante el cual se lleva a cabo dicha administración. En algunos ejemplos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo anteriormente mencionado pueden ser los más adecuados, mientras que en otros casos, se pueden emplear dosis aún más grandes sin que produzcan efectos secundarios perjudiciales, con la condición de que dichas dosis más grandes se dividan en primer lugar en algunas dosis pequeñas para la administración a lo largo del día. Se pueden usar las cantidades de dosificación que se muestran en esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, por ejemplo, para un sujeto promedio humano que tenga un peso de aproximadamente 60 kg a aproximadamente 70 kg. El profesional experto será fácilmente capaz de determinar cualquier variación en la cantidad de dosificación que se pueda requerir para un sujeto cuyo peso se encuentra fuera del intervalo de aproximadamente 60 kg a aproximadamente 70 kg, tales como niños y personas mayores, basándose en los antecedentes médicos del sujeto. Las combinaciones farmacéuticas se pueden administrar en una pauta terapéutica de hasta 6 veces por día, preferiblemente 1 a 3 veces por día, tal como 2 veces por día o una vez al día.

Para evitar la duda, las referencias en el presente documento al "tratamiento" incluyen referencias al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

El siguiente ejemplo ilustra el procedimiento y el compuesto de la presente invención. Se entenderá, sin embargo, que la presente invención no está limitada a este Ejemplo específico.

Ejemplo 1

Ejemplo 1 – Sal de tosilato de la *trans*-N-etil-3-fluoro-3-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-ciclobutanocarboxamida

Una solución de ácido p-toluensulfónico (2,50 g, 13,14 mmol) en acetato de etilo (70 ml) se añadió durante 20 min a una solución agitada de *trans*-N-etil-3-fluoro-3-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-ciclobutanocarboxamida (4,18g, 12,97 mmol) en acetato de etilo (35 ml). La mezcla resultante se agitó durante una hora más. El precipitado de color blanco se filtró, se enjuagó con EtOAc y se secó con aire para dar como resultado 6,32 g de la sal de tosilato. Este material se disolvió en metanol y se filtró para eliminar las partículas y se volvió a concentrar. El sólido resultante se disolvió en 12 – 14 ml de metanol con calentamiento suave. Se añadió acetato de etilo (75 ml) durante 20 min, y a continuación la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se enjuagó con acetato de etilo y se secó para dar como resultado 5,59 g de la sal de etilamida tosilato del ácido (trans)-3-fluoro-3-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclobutanocarboxílico como un polvo cristalino de color blanco:

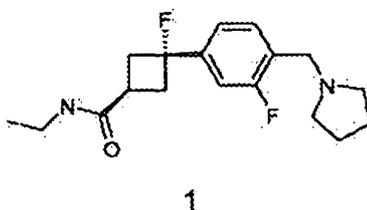
RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,52 (br s, 1H), 4,28 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,68-3,37 (m, 2H), 3,33-3,18 (m, 3H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,84-2,57 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,27-1,96 (m, 4H), 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 173,8, 161,3 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 248,7 Hz), 147,4 (dd, $J_{\text{C-F}}$ = 24,1, 7,5 Hz), 142,4, 140,4, 133,5, 129,1, 126,0, 121,7 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 6,0 Hz), 116,4 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 14,3 Hz), 112,6 (dd, $J_{\text{C-F}}$ = 23,3, 9,0 Hz), 96,7 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 197,6 Hz), 53,4, 50,4, 39,0, 38,7, 34,7, 32,6, 23,0, 21,52, 14,9.

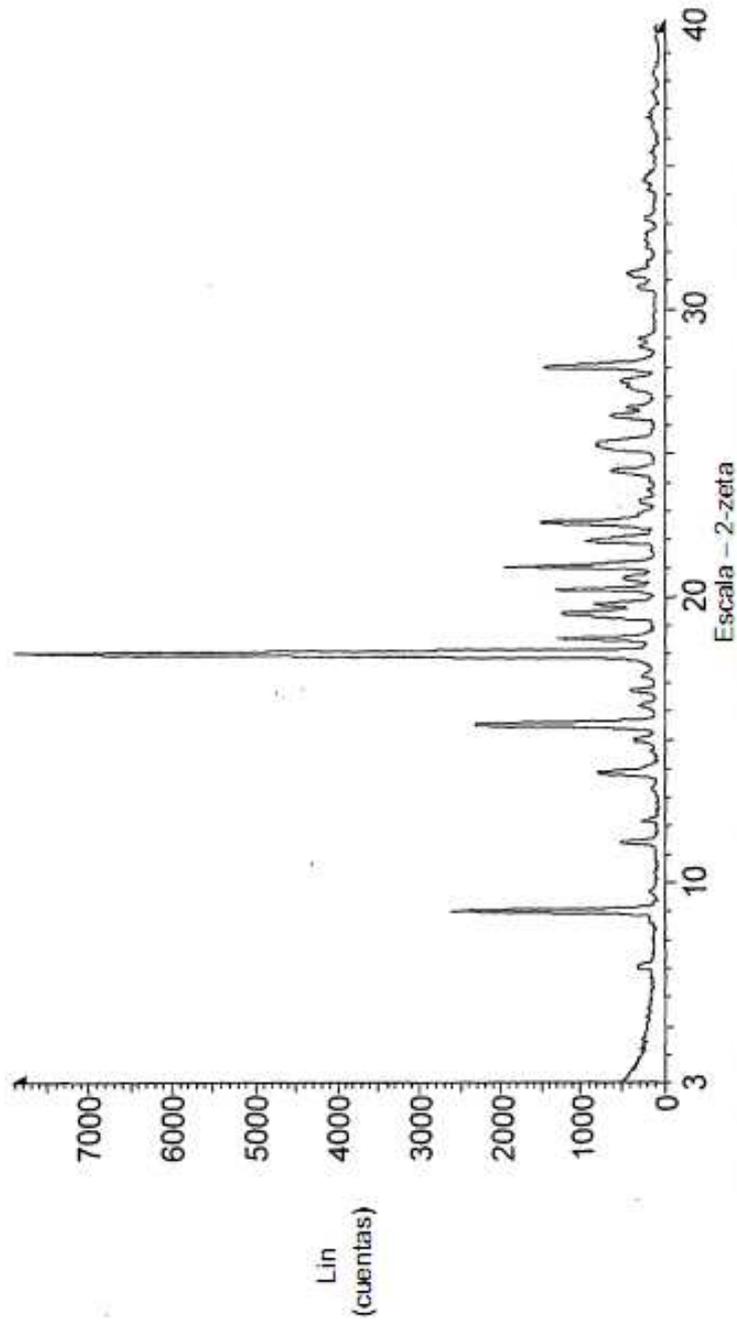
Análisis elemental calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}\cdot\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$: C 60,71, H 6,52, N 5,66, F 7,68, S 6,48, Encontrado: C 60,55 (60,52, 60,57), H 6,40 (6,35, 6,44), N 5,58 (5,56, 5,59), F 7,67 (7,78, 7,55), S 6,68; con un peso molecular de 494,61 g/mol que es consistente con una sal de tosilato monoanhidra.

REIVINDICACIONES

1. La sal de tosilato de la *trans*-N-etil-3-fluoro-3-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutanocarboxamida.
2. La sal de tosilato de un compuesto de fórmula 1.



- 5 3. La sal de tosilato de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que tiene un modelo de difracción de rayos x caracterizado sustancialmente por un pico del modelo de difracción de rayos x tal como se midió con la radiación de cobre ($K\alpha_1 = 1,54056$, $K\alpha_2 = 1,54439$) a un 2θ de $8,959 \pm 0,2$.
- 10 4. La sal de tosilato de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que tiene un modelo de difracción de rayos x caracterizado sustancialmente por un pico del modelo de difracción de rayos x tal como se midió con la radiación de cobre ($K\alpha_1 = 1,54056$, $K\alpha_2 = 1,54439$) a un 2θ de $17991 \pm 0,2$.
5. La sal de tosilato de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que tiene un modelo de difracción de rayos x caracterizado sustancialmente por un pico del modelo de difracción de rayos x tal como se midió con la radiación de cobre ($K\alpha_1 = 1,54056$; $K\alpha_2 = 1,54439$) a un 2θ de $21,054 \pm 0,2$.
- 15 6. La sal de tosilato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 que tiene un modelo de difracción de rayos x caracterizado sustancialmente por un pico del modelo de difracción de rayos x tal como se midió con la radiación de cobre ($K\alpha_1 = 1,54056$, $K\alpha_2 = 1,54439$) a un 2θ de $22,590 \pm 0,2$.
7. La sal de tosilato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 que tiene un modelo de difracción de rayos x caracterizado sustancialmente por un pico del modelo de difracción de rayos x tal como se midió con la radiación de cobre ($K\alpha_1 = 1,54056$, $K\alpha_2 = 1,54439$) a un 2θ de $28,050 \pm 0,2$.
- 20 8. La sal de tosilato de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que tiene un modelo de difracción de rayos x caracterizado sustancialmente por un pico del modelo de difracción de rayos x tal como se midió con la radiación de cobre ($K\alpha_1 = 1,54056$, $K\alpha_2 = 1,54439$) a un 2θ de $15,515 (\pm 0,2)$.
- 25 9. La sal de tosilato de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que tiene un modelo de difracción de rayos x caracterizado sustancialmente por los picos del modelo de difracción de rayos x tal como se midieron con la radiación de cobre ($K\alpha_1 = 1,54056$, $K\alpha_2 = 1,54439$) a $2\theta (\pm 0,2)$ de: 8,959; 15,515; 17,991; 21,054; 22,590; y 28,050.
10. La sal de tosilato de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la sal es anhidra.
11. Una composición farmacéutica que comprende una sal de tosilato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
12. La sal de tosilato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso como un medicamento.
- 30 13. La sal de tosilato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso en el tratamiento de la depresión, trastornos del humor, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), trastornos psicóticos, trastornos del sueño, obesidad, discinesias, epilepsia, mareos por movimiento, enfermedades respiratorias, alergia, respuestas de las vías aéreas inducidas por alergia, rinitis alérgica, congestión nasal, congestión alérgica, congestión, hipotensión, enfermedad cardiovascular, enfermedades del tracto gastrointestinal, hiper e hipomotilidad y secreción ácida del tracto gastrointestinal en un mamífero.
- 35



Tipo Zeta/Zeta bloqueado – Comienzo. 3,000° - Finalización 40,000° - Etapa 0,040° - Tiempo de la etapa: 1, s -
Temperatura: 25° C (ambiente)- Hora de inicio

FIG. 1

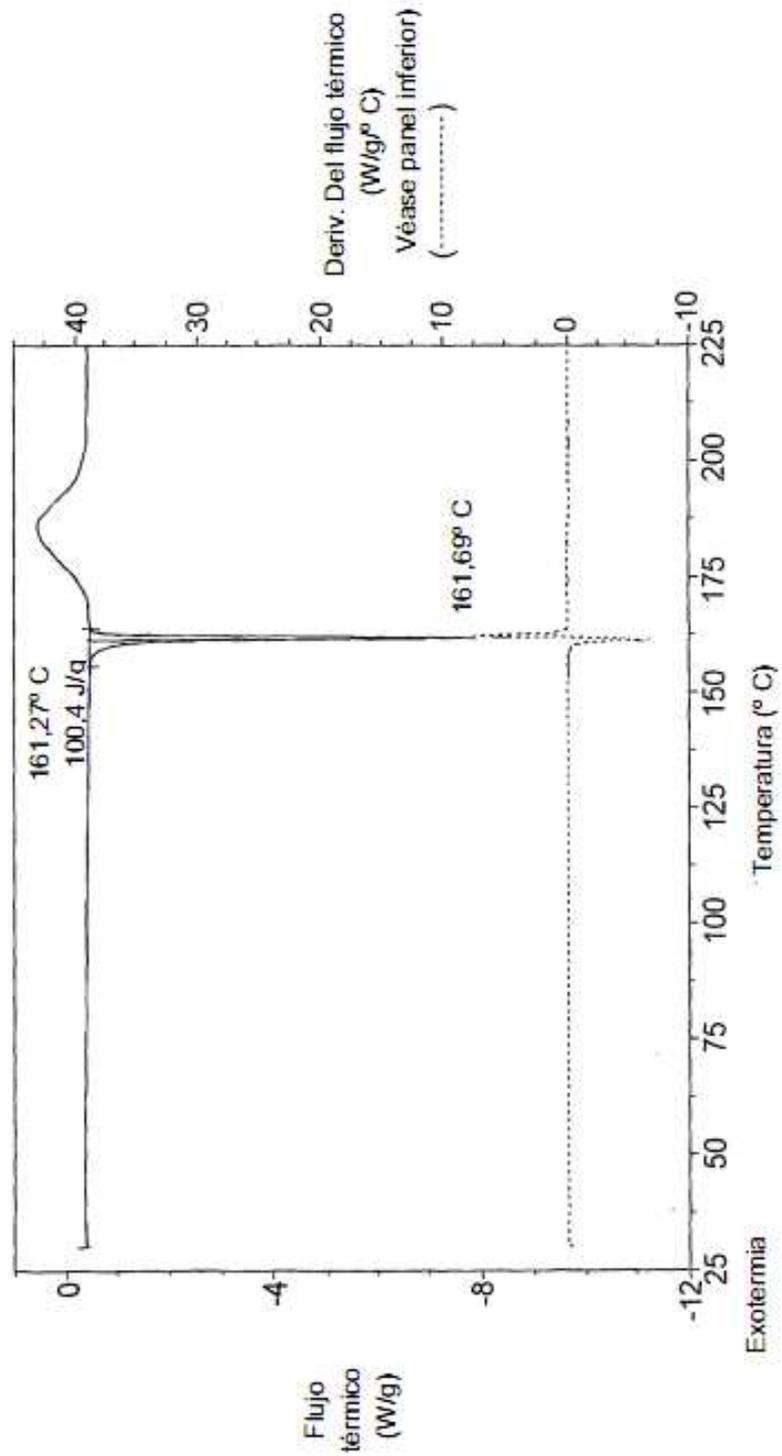


FIG. 2

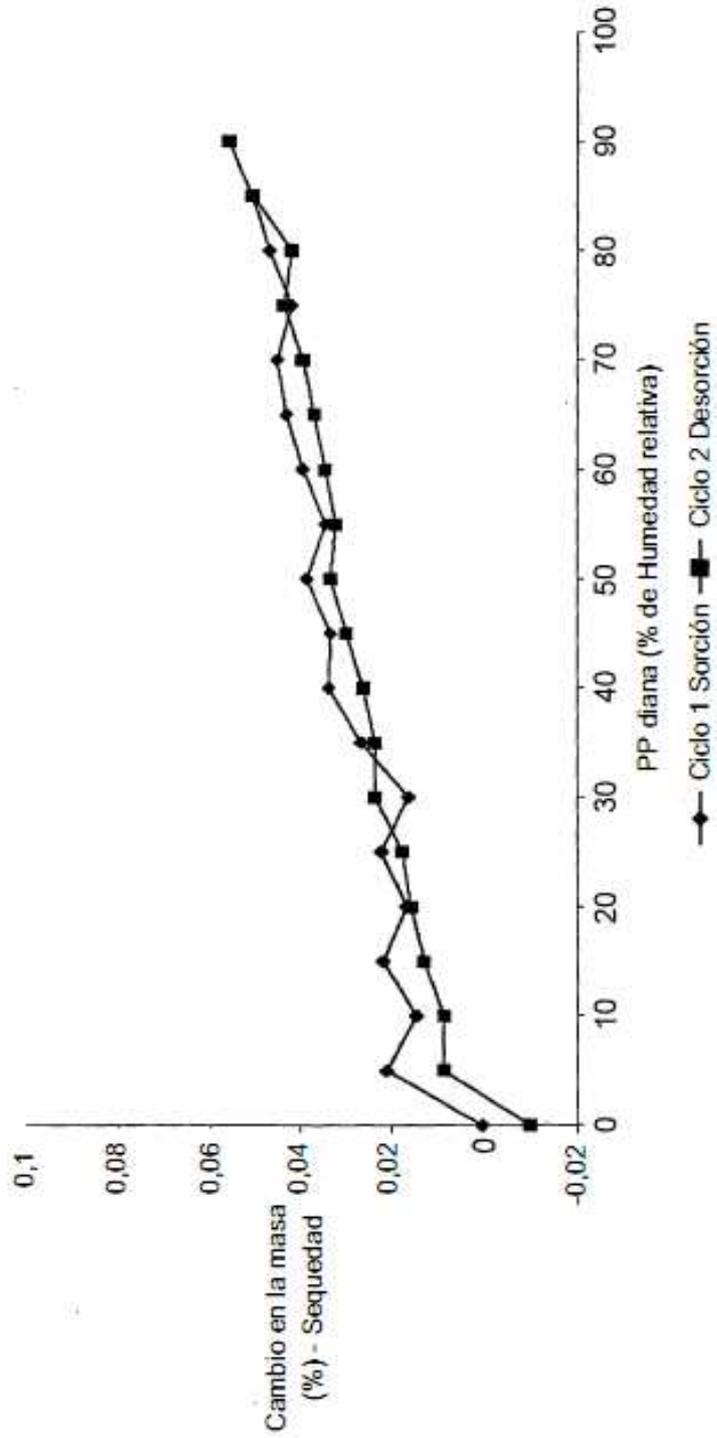


FIG. 3