

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 166**

51 Int. Cl.:

C07D 211/32 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2008 E 08800639 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 2204364**

54 Título: **Polimorfos de sales de Donepezilo, métodos de preparación y usos de los mismos**

30 Prioridad:

28.09.2007 CN 200710061212

15.01.2008 CN 200810052067

24.09.2008 CN 200810211731

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

24.07.2013

73 Titular/es:

TIANJIN HEMAY BIO-TECH CO., LTD. (100.0%)

XIAO YUAN XIN CUN 31-101 TEDA

TIANJIN 300457, CN

72 Inventor/es:

ZHANG, HESHENG

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 415 166 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

Polimorfos de sales de Donepezilo, métodos de preparación y usos de los mismos

5 **Campo técnico**

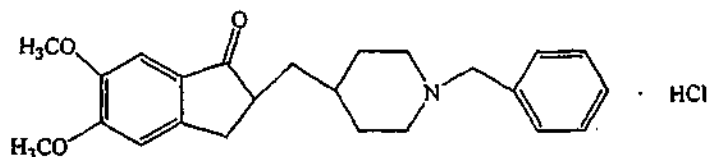
[0001] La presente invención se refiere a métodos para preparar el nitrato de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il]metilpiperidina (es decir, Donepezilo), solvatos del mismo, polimorfos del mismo, polimorfos de los solvatos y a un método para preparar los mismos.

10

Antecedentes técnicos

[0002] El clorhidrato de Donepezilo, con el nombre químico de clorhidrato de 1-bencil-4-[(5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il]metilpiperidina y la estructura química:

15



es uno de los inhibidores de colinesterasa (ChE) de segunda generación, que tiene un efecto prolongado para el tratamiento de enfermedades de Alzheimer (AD).

20

[0003] La AD es un declive adquirido de la inteligencia acompañado por otros deterioros cognitivos y que tiene la hipomnesia como síntoma principal. La investigación en los últimos 30 años ha mostrado que la degeneración progresiva de las neuronas colinérgicas es responsable de hipomnesia, desorientación y cambio del comportamiento y de la personalidad. Esta teoría colinérgica se ha confirmado mediante un estudio histológico.

25

[0004] Terapéuticamente, el Donepezilo puede inhibir reversiblemente la hidrólisis de acetilcolina mediante acetilcolinesterasa (AChE) de modo que aumenta la acetilcolina en los receptores, aunque el Donepezilo tiene un efecto débil sobre la acetilcolinesterasa en los tejidos periféricos tales como células de miocardio y eritrocitos de la sangre. El Donepezilo puede tener otros mecanismos, incluyendo el tratamiento de péptidos, o efectos directos sobre receptores de neurotransmisores o canales de Ca^{2+} . El Donepezilo tiene una buena selectividad, alta biodisponibilidad, y semivida prolongada, y por lo tanto se puede administrar convenientemente. El Donepezilo tiene una excelente tolerancia en pacientes sin hepatotoxicidad. Dado que el Donepezilo tiene una considerable efectividad en las enfermedades de Alzheimer (AD), el volumen del mercado del mismo está en aumento.

30

35 **[0005]** La patente de China ZL200310106920.3 describe un método para la preparación de Donepezilo.

[0006] El documento WO97/46527A1 describe polimorfos de Donepezilo y métodos para la producción de los mismos.

40 **[0007]** El documento WO06/030249A1 desvela la formación de sales orgánicas de Donepezilo adecuadas para composiciones farmacéuticas. El documento WO06/032432A2 describe la producción de sales orgánicas de Donepezilo que cristalizan fácilmente, son estables y se pueden incorporar a composiciones farmacéuticas mediante un procedimiento en seco.

45 **[0008]** La solicitud de patente de Japón con número de publicación A-64-79151 (correspondiente a las patentes US-4895841, EP296560) desvela algunas sales de Donepezilo, en especial clorhidrato de Donepezilo que tiene una buena efectividad en la profilaxis y el tratamiento de demencia senil y enfermedad de Alzheimer, y métodos para la preparación de los mismos en la industria. La patente de China con número de publicación CN1874998A desvela la preparación de oxalato de Donepezilo y polimorfos de los mismos.

50

[0009] La demencia senil es una de las enfermedades comunes que se producen generalmente en la vejez, y es una enfermedad que implica la degeneración del sistema nervioso central con deterioro cognitivo progresivo y deterioro de la memoria, cuyos síntomas principales son trastornos de la memoria, disminución de la capacidad de cálculo, desorientación espacial visual, trastornos del lenguaje, disminución de la capacidad de comprensión y juicio, y trastornos del estado de ánimo y del comportamiento. Los pacientes de AD requieren un tratamiento a largo plazo, mientras que la preparación de Donepezilo disponible en el mercado doméstico en la actualidad es una preparación oral convencional, que es muy poco conveniente para pacientes mayores de edad que tienen dificultad para tragar.

55

[0010] En comparación con el comprimido ordinario, el líquido oral, el gránulo, el comprimido bucal, el comprimido efervescente, el comprimido de disgregación oral, el comprimido liofilizado de disolución rápida y el comprimido masticable son más convenientes y seguros para los pacientes mayores de edad con disfagia. En particular, el comprimido de disgregación oral tiene ventajas que incluyen: el comprimido se podría disgregar rápidamente en la saliva y hacer efecto rápidamente cuando se coloca en la lengua sin agua y se mastica; el comprimido se puede almacenar convenientemente; el procedimiento de preparación está desarrollado; el coste de producción es comparable al del comprimido ordinario; el comprimido es muy cómodo para los pacientes mayores de edad que tienen dificultad para tragar. En los países desarrollados, los comprimidos de disgregación oral de clorhidrato de Donepezilo se han convertido en la preparación mayoritaria.

10

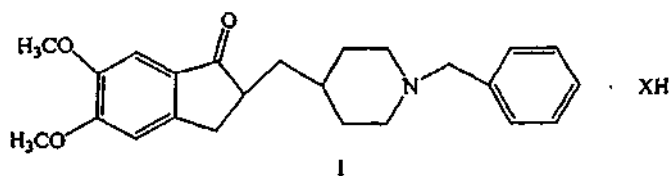
[0011] Algunas referencias han publicado métodos de preparación de clorhidrato, bromhidrato, benzenosulfonato, oxalato, succinato, maleato y fumarato de Donepezilo y nuevas formas cristalinas de los mismos. Sin embargo, no se ha publicado hasta la fecha ningún ensayo de sabor de las sales mencionadas anteriormente ni de sales o preparaciones no amargas de Donepezilo.

15

[0012] Por lo tanto, es altamente deseable desarrollar sales no amargas de Donepezilo, y líquidos orales, gránulos, comprimidos bucales, comprimidos efervescentes, comprimidos de disgregación oral, comprimidos liofilizados de disolución rápida y comprimidos masticables que comprendan las mismas.

20 Descripción

[0013] La presente invención desvela un compuesto de fórmula (I), solvatos del mismo, polimorfos del mismo, polimorfos de los solvatos y un método para la preparación del mismo,

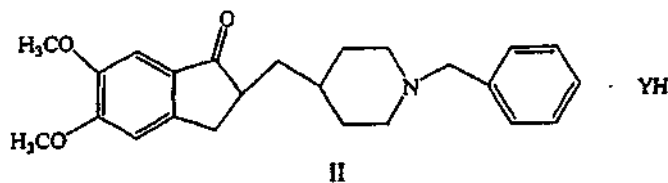


25

en el cual XH representa ácido nítrico.

[0014] La presente invención desvela además algunas sales no amargas de Donepezilo, es decir, un compuesto de fórmula (II), y comprimidos de disgregación oral, líquidos orales, comprimidos bucales, comprimidos efervescentes, comprimidos masticables, gránulos, y comprimidos liofilizados de disolución rápida que comprenden el compuesto de fórmula (II), polimorfos y solvatos de los mismos,

30



35

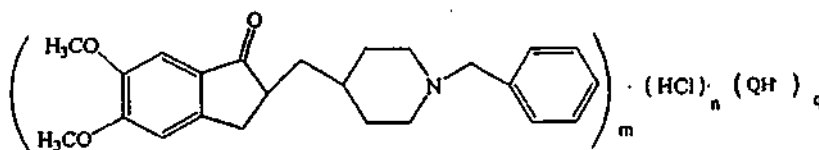
en la cual YH representa ácido nítrico.

[0015] Un compuesto de fórmula (II) no es amargo cuando YH representa ácido nítrico, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico o ácido gálico. Un compuesto de fórmula (II) es ligeramente amargo cuando YH representa ácido maleico, en el cual se puede enmascarar el sabor ligeramente amargo mediante un agente de enmascaramiento de sabor cuando se prepara una formulación farmacéutica.

40

[0016] Además se desvelan complejos formados a partir de clorhidrato de Donepezilo y ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido tartárico o ácido succínico, es decir, el compuesto de fórmula (III), y co-cristales de los mismos, solvatos de los mismos, y co-cristales de los solvatos, y un método para la preparación de los mismos, y comprimidos de disgregación oral, líquidos orales, comprimidos bucales, comprimidos efervescentes, comprimidos masticables, gránulos, comprimidos liofilizados de disolución rápida, comprimidos orales ordinarios, y cápsulas que comprenden al menos uno de los co-cristales del compuesto de fórmula (III),

45



III

en la cual QH representa ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido tartárico o ácido succínico; y m:n:q = (1-10):(0,1-10):(0,1-10).

5

[0017] Cuando se usa, la sal formada a partir de Donepezilo y ácido nítrico según la presente invención puede estar en una forma no solvatada o en una forma solvatada, en particular en una forma hidratada o en una forma alcoholada.

10 **[0018]** Cuando se usa, la sal formada a partir de Donepezilo y ácido nítrico según la presente invención puede estar en una forma de una sal individual o una mezcla de más de un tipo de sal.

[0019] Cuando se usa, la sal formada a partir de Donepezilo y ácido nítrico según la presente invención puede estar en una forma amorfa o en diversas formas cristalinas de la misma, o en una forma de una mezcla de estas formas.

15

[0020] Cuando se usa, la sal formada a partir de Donepezilo y ácido nítrico según la presente invención puede ser un enantiómero *S*, un enantiómero *R* o una mezcla del enantiómero *S* y el enantiómero *R*.

20 **[0021]** La presente invención desvela además que la dosificación unitaria de la sal formada a partir de Donepezilo y ácido nítrico está en el intervalo de 0,1 mg a 50 mg; preferentemente en el intervalo de 1 mg a 30 mg; y lo más preferentemente en el intervalo de 2 mg a 20 mg.

25 **[0022]** La presente invención desvela además que la dosificación unitaria más conveniente de la sal formada a partir de Donepezilo y ácido nítrico es equivalente a 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, o 20 mg de clorhidrato de Donepezilo por mol. La dosificación unitaria que se usa de forma más común es equivalente a 5 mg o 10 mg de clorhidrato de Donepezilo.

[0023] La sal formada a partir de Donepezilo y ácido nítrico según la presente invención se puede usar en combinación con otros agentes terapéuticos adecuados.

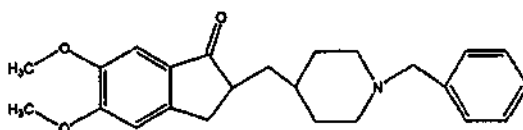
30

[0024] La sal formada a partir de Donepezilo y ácido nítrico según la presente invención se puede usar en combinación con extractos adecuados de medicinas herbales chinas.

35 **[0025]** La sal formada a partir de Donepezilo y ácido nítrico según la presente invención se puede usar en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o trastornos fisiológicos que se pueden mejorar por aumento del contenido de acetilcolina central, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer (AD), hipomnesia, síndrome hiperkinético de la infancia, atrofia cerebral progresiva y enfermedad de Parkinson.

40 **[0026]** Además se desvelan formulaciones de líquidos orales, gránulos, comprimidos bucales, comprimidos efervescentes, comprimidos de disgregación oral, comprimidos liofilizados de disolución rápida, comprimidos masticables, comprimidos orales ordinarios, y cápsulas de las sales formadas a partir de Donepezilo y ácido metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido salicílico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido gálico, ácido acetilsalicílico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido láctico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido malónico, ácido málico, ácido sórbico, ácido acético, ácido fórmico, ácido sulfúrico, 45 ácido nítrico, ácido fosfórico, o ácido bencenosulfónico, y un método para la preparación de las mismas.

[0027] La presente invención se refiere a un método para la preparación de la sal formada a partir de Donepezilo, es decir, un compuesto de fórmula (XX),



XX

50

y ácido nítrico, es decir, un compuesto de fórmula (I), o solvatos de un compuesto de fórmula (I), que comprende:

a) disolver Donepezilo en un primer disolvente adecuado para formar la solución A;

- b) disolver un ácido XH correspondiente en un segundo disolvente adecuado para formar la solución B; y
 c) añadir la solución A a la solución B o viceversa para formar una solución mixta; y separar la sal de Donepezilo (es decir, el compuesto de fórmula (I)) de la solución mixta.

5 **[0028]** Los disolventes primero y segundo se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de butilo, agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol, propilenglicol, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monopropil éter, etilenglicol dimetil éter, etilenglicol dietil éter, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, propilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, acetona,
 10 butanona, etil éter, propil éter, isopropil éter, n-pentano, n-hexano, éter de petróleo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y las mezclas de los mismos. La proporción de Donepezilo con respecto al ácido es 1:0,2-5 (proporción molar).

[0029] La presente invención también se refiere a polimorfos preparados a partir de la sal formada a partir de
 15 Donepezilo, es decir, un compuesto de fórmula (XX), y ácido nítrico o a partir de solvatos de la sal anterior, y a un método para la preparación de los mismos.

[0030] El método para la preparación de un polimorfo del compuesto de fórmula (I) o de un polimorfo de un solvato del compuesto de fórmula (I) comprende las siguientes etapas:

- 20 a) disolver Donepezilo en un tercer disolvente adecuado para formar la solución C;
 b) disolver un ácido XH correspondiente en un cuarto disolvente adecuado para formar la solución D;
 c) añadir la solución C a la solución D o viceversa para formar una solución mixta E; y
 e) añadir opcionalmente disolvente **Ж** a la solución mixta E.

25 **[0031]** Los disolventes tercero, cuarto y **Ж** se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de butilo, agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol, propilenglicol, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monopropil éter, etilenglicol dimetil éter, etilenglicol dietil éter,
 30 propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, propilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, acetona, butanona, etil éter, propil éter, isopropil éter, n-pentano, n-hexano, éter de petróleo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y las mezclas de los mismos. La proporción de Donepezilo con respecto al ácido es 1:0,2-5 (proporción molar).

35 **[0032]** El polimorfo del compuesto de fórmula (I) o el polimorfo del solvato del compuesto de fórmula (I) según la presente invención también se puede preparar por disolución de una sal de Donepezilo en un disolvente Ω , seguido de la adición de disolvente **Ж** a esto para precipitar un cristal para dar el polimorfo de la sal correspondiente de Donepezilo o el polimorfo del solvato de la sal correspondiente de Donepezilo.

40 **[0033]** Los disolventes Ω y **Ж** se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de butilo, agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol, propilenglicol, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monopropil éter, etilenglicol dimetil éter, etilenglicol dietil éter, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, propilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, acetona, butanona, etil éter,
 45 propil éter, isopropil éter, n-pentano, n-hexano, éter de petróleo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y las mezclas de los mismos. Además se desvelan ácidos bencenosulfónicos sustituidos análogos al ácido para-toluenosulfónico, que incluyen, pero no se limitan a, ácido metilbencenosulfónico, ácido clorobencenosulfónico, ácido fluorobencenosulfónico, y ácido nitrobencenosulfónico, que también se pueden usar en el método para la preparación según la presente invención de las sales correspondientes de Donepezilo, solvatos de las sales de
 50 Donepezilo, polimorfos de las sales de Donepezilo, y polimorfos de los solvatos de las sales de Donepezilo.

[0034] Además, en la presente memoria se desvelan 14 nuevos polimorfos formados a partir de estas sales de Donepezilo, que incluyen:

- 55 un polimorfo (I-A) de mesilato de Donepezilo (I),
 un polimorfo (II-A) de para-toluenosulfonato de Donepezilo (II),
 un polimorfo (III-A) de succinato de Donepezilo (III),
 un polimorfo (IV-A) de tartrato de Donepezilo (IV),
 dos polimorfos (V-A y V-B) de sulfato de Donepezilo (V),
 60 un polimorfo (VI-A) de nitrato de Donepezilo (VI),
 un polimorfo (VII-A) de fosfato de Donepezilo (VII),
 un polimorfo (VIII-A) de salicilato de Donepezilo (VIII),
 un polimorfo (IX-A) de fumarato de Donepezilo (IX),
 dos polimorfos (X-A y X-B) de maleato de Donepezilo (X),
 65 un polimorfo (XI-A) de malato de Donepezilo (XI), y
 un polimorfo (XII-A) de bencenosulfonato de Donepezilo (XII).

[0035] La Difracción de Rayos X en polvo se lleva a cabo en las siguientes condiciones.

Peso de muestra:	aproximadamente 100 mg
Objetivo:	Cu
Disco de filtro:	Filtro monocromático
Tensión/Corriente:	40 kV/100 mA
Rendija:	SS/DS 1°, RS 0,3 mm
Velocidad de barrido:	8 °/min

5 **[0036]** La absorción infrarroja se lleva a cabo en las siguientes condiciones.

Resolución:	4 cm ⁻¹
Barridos:	20
Intervalo espectral:	4000-400 cm ⁻¹

[0037] El análisis termogravimétrico y el análisis térmico diferencial (TG-DTA) se llevan a cabo en las siguientes condiciones.

10

Peso de muestra:	Aproximadamente 100 mg
Referencia:	Al ₂ O ₃
Velocidad de aumento de temperatura:	10 °C/min
Inflexión:	0,7 segundos
Límite superior:	250 °C
Límite inferior:	Temperatura ambiente

[0038] Los puntos de fusión de los 14 nuevos polimorfos que se desvelan en la presente memoria se listan a continuación.

15	Polimorfo (I-A) de mesilato de Donepezilo (I):	179,1-182,6 °C;
	Polimorfo (II-A) de para-toluenosulfonato de Donepezilo (II):	170,3-171,0 °C;
	Polimorfo (III-A) de succinato de Donepezilo (III):	168,9-170,2 °C;
	Polimorfo (IV-A) de tartrato de Donepezilo (IV):	160,3-164,5 °C;
	Polimorfo (V-A) de sulfato de Donepezilo (V):	175,1 °C;
20	Polimorfo (V-B) de sulfato de Donepezilo (V):	130,0 °C;
	Polimorfo (VI-A) de nitrato de Donepezilo (VI):	213,5-216,3 °C;
	Polimorfo (VII-A) de fosfato de Donepezilo (VII):	156,5 °C;
	Polimorfo (VIII-A) de salicilato de Donepezilo (VIII):	174,8-175,5 °C;
	Polimorfo (IX-A) de fumarato de Donepezilo (IX):	170,0-171,8 °C;
25	Polimorfo (X-A) de maleato de Donepezilo (X):	130,1-132,4 °C;
	Polimorfo (X-B) de maleato de Donepezilo (X):	131,1 °C;
	Polimorfo (XI-A) de malato de Donepezilo (XI):	142,4-144,7 °C; y
	Polimorfo (XII-A) de bencenosulfonato de Donepezilo (XII):	175,8 °C.

30 **[0039]** Los datos del diagrama de difracción de rayos X en polvo y del espectro IR de los 14 nuevos polimorfos que se desvelan en la presente memoria son los que siguen.

(1) Polimorfo (I-A) de mesilato de Donepezilo (I)

35 Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo de I-A

[0040]

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
------------------------------	--------------------------------	------------------------------	--------------------------------

ES 2 415 166 T3

9,68	55	20,74	19
11,80	62	21,20	30
13,76	13	22,20	24
14,92	45	23,16	25
15,28	16	23,44	15
15,62	19	24,90	13
16,70	18	25,36	20
19,96	100	27,68	13
20,42	23	28,28	12

[0041] Números de onda del espectro de absorción infrarroja de I-A en KBr (cm^{-1}): 437,8, 478,3, 543,8, 576,6, 640,3, 665,3, 721,3, 792,6, 823,5, 877,5, 904,5, 962,3, 987,4, 1074,2, 1135,9, 1184,1, 1290,2, 1351,9, 1396,2, 1486,9, 1548,6, 1633,4, 1814,7, 1874,5, 1947,8, 2028,8, 2123,3, 2215,8, 2294,9, 2462,7, 2653,6, 2807,9, 2861,9, 2989,2, 3141,5, 3708,5, 3743,2, 3814,6, 3851,2, 3897,5, 3928,3, 3988,1.

(2) Polimorfo (II-A) de para-toluenosulfonato de Donepezilo (II)

Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo de II-A

10

[0042]

Ángulo de Difracción (2θ , °)	Intensidad (I/I_0)	Ángulo de Difracción (2θ , °)	Intensidad (I/I_0)
6,30	15	17,84	24
7,82	46	19,22	33
11,90	61	22,28	43
12,66	14	24,00	21
14,44	42	24,24	15
15,74	100	26,58	14
17,30	47	33,78	12

[0043] Números de onda del espectro de absorción infrarroja de II-A en KBr (cm^{-1}): 491,8, 595,9, 628,7, 725,1, 790,7, 848,5, 885,2, 946,9, 1020,2, 1068,4, 1139,7, 1193,7, 1242,0, 1282,5, 1344,2, 1390,4, 1481,1, 1548,6, 1633,4, 1770,4, 1816,6, 1866,8, 1959,4, 2024,9, 2102,1, 2260,2, 2580,3, 2636,3, 2694,1, 2798,2, 2858,0, 2958,3, 3155,0, 3708,5, 3741,3, 3799,1, 3851,2, 3878,2, 3939,9, 3988,1.

(3) Polimorfo (III-A) de succinato de Donepezilo (III)

20

[0044] Números de onda del espectro de absorción infrarroja de III-A en KBr (cm^{-1}): 532,3, 572,8, 669,2, 717,4, 773,3, 819,6, 877,5, 935,3, 960,4, 997,0, 1053,0, 1141,7, 1186,0, 1232,3, 1294,0, 1353,8, 1411,7, 1483,0, 1535,1, 1641,2, 2183,1, 2615,0, 2688,3, 2815,6, 2850,3, 2877,3, 2985,3, 3052,8, 3147,3, 3698,9.

25 Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo de III-A

[0045]

Ángulo de Difracción (2θ , °)	Intensidad (I/I_0)	Ángulo de Difracción (2θ , °)	Intensidad (I/I_0)
3,96	21	18,48	12
7,96	22	19,20	11

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
11,24	11	20,08	39
11,56	34	20,92	16
11,98	100	21,54	13
12,22	46	23,26	14
13,64	16	23,66	21
14,04	32	24,04	16
16,74	37	24,70	18
17,02	10	26,32	16

(4) Polimorfo (IV-A) de tartrato de Donepezilo (IV)

5 Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo de IV-A

[0046]

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
12,10	41	19,78	47
13,18	26	20,92	100
14,58	11	22,22	29
17,46	19	24,36	30
18,26	55	24,92	16
18,80	14	27,04	19
19,32	25	28,18	16
		29,20	11

10 **[0047]** Números de onda del espectro de absorción infrarroja de IV-A en KBr (cm⁻¹): 513,0, 572,8, 642,2, 738,6, 773,3, 833,1, 896,8, 987,4, 1053,0, 1095,4, 1162,9, 1238,1, 1286,3, 1353,8, 1376,9, 1446,4, 1483,0, 1537,0, 1631,5, 1951,6, 2036,5, 2140,6, 2179,2, 2597,7, 2649,8, 2777,0, 2804,0, 2863,8, 2989,2, 3018,1, 3166,6, 3388,4, 3716,2, 3793,4, 3847,4, 3878,2, 3939,9, 3988,1.

15 (5) Dos polimorfos (V-A y V-B) de sulfato de Donepezilo (V)

Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo de V-A

[0048]

20

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
10,30	27	20,76	64
14,10	43	21,52	43
14,88	19	22,94	16
17,50	14	23,60	100
17,76	42	27,88	29
18,98	28	28,52	12

[0049] Números de onda del espectro de absorción infrarroja del polimorfo (V-A) de sulfato de Donepezilo (V) en KBr (cm⁻¹): 493,7, 636,4, 667,3, 723,2, 775,3, 875,5, 908,3, 933,4, 989,3, 1091,5, 1137,8, 1199,5, 1288,2, 1392,4, 1483,0, 1548,6, 1621,9, 1874,5, 1940,1, 2001,8, 2028,8, 2094,3, 2572,6, 2605,4, 2647,8, 2678,7, 2742,3, 2775,1, 2869,6, 2985,3, 3025,8, 3164,7, 3729,7, 3776,0, 3812,6, 3851,2, 3878,2.

ES 2 415 166 T3

[0050] Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo del polimorfo (V-B) de sulfato de Donepezilo (V)

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
9,34	12	19,82	28
9,56	23	20,88	21
10,26	29	21,24	53
11,66	23	21,66	23
12,14	15	22,94	16
13,42	14	23,52	13
16,48	100	23,98	39
17,04	11	24,28	27
17,56	36	24,84	25
19,08	26	27,06	11

5 **[0051]** Números de onda del espectro de absorción infrarroja del polimorfo (V-B) de sulfato de Donepezilo (V) en KBr (cm⁻¹): 474,4, 511,1, 638,3, 667,3, 719,3, 773,3, 904,5, 946,9, 983,5, 1076,1, 1135,9, 1197,6, 1288,2, 1394,3, 1436,7, 1483,0, 1546,7, 1625,7, 1805,1, 1862,9, 1938,1, 2001,8, 2028,8, 2094,3, 2607,3, 2703,8, 2771,3, 2869,6, 2975,7, 3027,7, 3263,0, 3704,6, 3772,1, 3845,4, 3876,3, 3911,0, 3953,4, 3992,0.

10 (6) Polimorfo (VI-A) de nitrato de Donepezilo (VI)

[0052] Números de onda del espectro de absorción infrarroja de VI-A en KBr (cm⁻¹): 478,3, 522,6, 574,7, 630,6, 665,3, 721,3, 771,4, 815,8, 896,8, 933,4, 987,4, 1054,9, 1141,7, 1238,1, 1280,5, 1351,9, 1394,3, 1442,5, 1486,9, 1546,7, 1629,6, 1805,1, 1851,4, 2028,8, 2082,8, 2456,9, 2642,0, 2690,3, 2792,5, 2883,1, 2987,2, 3151,2, 3716,2, 3791,4, 3845,4, 3876,3, 3997,8.

Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo de VI-A

[0053]

20

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
6,34	14	19,98	24
10,00	63	20,24	33
12,08	35	21,32	12
12,78	45	21,88	16
13,64	16	22,46	63
16,12	15	22,98	42
17,14	100	23,76	26
18,74	10	24,26	36
19,28	16	27,62	36

(7) Polimorfo (VII-A) de fosfato de Donepezilo (VII)

25 **[0054]** Números de onda del espectro de absorción infrarroja de VII-A en KBr (cm⁻¹): 480,2, 518,8, 570,8, 661,5, 736,7, 775,3, 833,1, 900,6, 987,4, 1053,0, 1093,5, 1162,9, 1238,1, 1288,2, 1388,5, 1446,4, 1483,0, 1535,1, 1637,3, 1947,8, 2032,6, 2105,9, 2580,3, 2649,8, 2773,2, 2863,8, 2989,2, 3022,0, 3176,2, 3847,4, 3876,3, 3988,1.

Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo de VII-A

30 **[0055]**

ES 2 415 166 T3

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
12,00	50	19,72	52
13,06	32	20,82	100
14,48	13	22,16	31
17,38	19	24,34	30
18,18	60	24,84	20
18,77	17	25,55	10
19,16	20	26,96	17
19,40	30	28,12	13

(8) Polimorfo (VIII-A) de salicilato de Donepezilo (VIII)

Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo de VIII-A

5

[0056]

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
10,24	40	19,06	43
11,62	10	20,72	72
14,06	36	21,50	55
14,90	16	22,92	17
16,48	11	23,56	100
17,44	19	26,68	16
17,72	43	27,84	38
		28,42	12

10 **[0057]** Números de onda del espectro de absorción infrarroja de VIII-A en KBr (cm⁻¹): 424,3, 489,8, 520,7, 576,6, 630,6, 682,7, 719,3, 790,7, 821,5, 873,6, 939,2, 985,5, 1054,9, 1093,5, 1145,5, 1178,3, 1230,4, 1280,5, 1336,4, 1405,9, 1531,2, 1652,7, 1747,2, 1808,9, 1841,7, 1984,4, 2024,9, 2098,2, 2352,8, 2464,6, 2537,9, 2661,3, 2699,9, 2779,0, 2860,0, 2892,7, 3043,2, 3156,9, 3224,4, 3687,3.

(9) Polimorfo (IX-A) de fumarato de Donepezilo (IX)

15

Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo de IX-A

[0058]

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
3,96	20	17,04	11
7,96	20	20,10	50
11,28	11	20,90	16
11,56	32	21,56	11
12,00	100	23,28	13
12,22	41	23,68	20
13,62	15	23,98	14

20

ES 2 415 166 T3

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
14,04	30	24,68	13
16,72	48	26,36	19
		26,92	10

[0059] Números de onda del espectro de absorción infrarroja de IX-A en KBr (cm⁻¹): 532,3, 572,8, 671,1, 723,2, 775,3, 821,5, 879,4, 935,3, 960,4, 997,0, 1068,4, 1141,7, 1184,1, 1234,2, 1292,1, 1409,7, 1484,9, 1537,0, 1633,4, 2186,9, 2607,3, 2651,7, 2815,6, 2875,4, 2987,2, 3052,8, 3099,1, 3708,5, 3741,3, 3812,6, 3851,2, 3878,2, 3939,9, 3988,1.

(10) Dos polimorfos (X-A y X-B) de maleato de Donepezilo (X)

10 Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo del polimorfo (X-A) de maleato de Donepezilo (X)

[0060]

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
7,98	12	19,76	58
9,56	48	20,30	100
10,86	21	21,08	11
11,18	57	21,94	45
12,20	17	22,48	67
12,70	28	23,80	17
13,26	18	25,00	40
15,36	13	25,34	17
15,64	19	26,20	16
16,50	11	27,56	12
17,54	21	29,12	13
18,32	29	29,44	16
18,66	26	29,94	10
19,32	37		

15 **[0061]** Números de onda del espectro de absorción infrarroja del polimorfo (X-A) de maleato de Donepezilo (X) en KBr (cm⁻¹): 437,8, 472,5, 595,9, 682,7, 723,2, 788,8, 821,5, 908,3, 958,5, 989,3, 1054,9, 1145,5, 1236,2, 1286,3, 1336,4, 1396,2, 1481,1, 1535,1, 1637,3, 1664,3, 1774,2, 1870,6, 2044,2, 2125,2, 2314,2, 2460,8, 2742,3, 2823,3, 2879,2, 2989,2, 3097,2, 3691,1, 3712,4, 3752,9, 3822,3, 3855,1, 3934,1.

20 Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo del polimorfo (X-B) de maleato de Donepezilo (X)

[0062]

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
4,24	13	19,74	100
4,92	57	20,26	68
9,60	31	21,16	17
10,84	10	21,94	15
11,18	36	22,40	38

ES 2 415 166 T3

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
12,76	24	22,82	11
15,76	44	23,28	13
16,94	19	23,86	12
17,58	22	24,28	11
17,90	75	24,88	21
18,30	12	25,26	18
18,68	11	26,24	15
19,32	35	29,24	17

[0063] Números de onda del espectro de absorción infrarroja del otro polimorfo (X-B) de maleato de Donepezilo (X) en KBr (cm⁻¹): 426,2, 480,2, 594,0, 680,8, 719,3, 790,7, 821,5, 908,3, 960,4, 989,3, 1053,0, 1143,6, 1236,2, 1284,4, 5 1334,5, 1398,2, 1484,9, 1537,0, 1641,2, 1805,1, 1855,2, 1897,6, 2028,8, 2094,3, 2460,8, 2738,5, 2780,9, 2821,4, 2875,4, 2989,2, 3097,2, 3714,3, 3752,9, 3855,1, 3934,1.

(11) Polimorfo (XI-A) de malato de Donepezilo (XI)

10 Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo del polimorfo (XI-A) de malato de Donepezilo (XI)

[0064]

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
3,977	17,3	20,869	49,6
8,158	11,7	21,398	25,7
12,362	35,8	23,288	42
15,637	71,5	25,090	52,4
16,548	57,9	25,413	32,8
16,548	57,9	25,413	32,8
17,601	16,9	26,882	15,1
19,545	100	29,594	10,2
20,022	12,5		

15 (12) Polimorfo (XII-A) de benzenosulfonato de Donepezilo (XII)

Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo del polimorfo (XII-A) de benzenosulfonato de Donepezilo (XII)

20 **[0065]**

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
8,078	24,9	20,786	12,9
11,928	88,1	21,286	12,9
12,365	26,3	21,776	10,3
14,880	16,6	22,118	46,9
15,367	52,7	23,110	20,9
17,721	100	23,998	11,5
18,324	25,9	25,194	39,5

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
18,858	44,4	25,799	11,6

[0066] En la presente memoria se desvelan diversos procedimientos de preparación de mesilato de Donepezilo (I) y de un polimorfo del mismo (I-A).

5 **[0067]** Los procedimientos de preparación de mesilato de Donepezilo (I) incluyen:

(I-1) añadir una solución de ácido metanosulfónico en etanol absoluto a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;

10 (I-2) añadir una solución de ácido metanosulfónico en acetona a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;

(I-3) añadir una solución de ácido metanosulfónico en 2-propanol a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido; y

(I-4) añadir una solución de ácido metanosulfónico en etanol absoluto a una solución de Donepezilo en acetona a temperatura ambiente.

15

[0068] Los ejemplos 1 a 4 ilustran los procedimientos (I-1) a (I-3).

[0069] Los procedimientos de preparación del polimorfo (I-A) de mesilato de Donepezilo (I) incluyen:

20 (I-A-1) disolver mesilato de Donepezilo en etanol absoluto para formar una solución transparente, y enfriar para obtener un cristal;

(I-A-2) disolver mesilato de Donepezilo en etanol absoluto para formar una solución transparente, añadir dipropil éter a la solución transparente, y enfriar para obtener un cristal;

25 (I-A-3) disolver mesilato de Donepezilo en etanol absoluto para formar una solución transparente, añadir n-hexano a la solución transparente, y enfriar para obtener un cristal;

(I-A-4) añadir una solución de ácido metanosulfónico en acetona a una solución de Donepezilo en acetato de etilo para formar una solución transparente, y enfriar para obtener un cristal;

30 (I-A-5) añadir una solución de ácido metanosulfónico en etanol absoluto a una solución de Donepezilo en etanol absoluto para formar una solución transparente, añadir dipropil éter a la solución transparente, y agitar a temperatura ambiente para obtener un cristal; y

(I-A-6) añadir una solución de ácido metanosulfónico en una mezcla de etanol absoluto y dipropil éter a una solución de Donepezilo en etanol absoluto para formar una solución transparente, y agitar a temperatura ambiente para obtener un cristal.

35 **[0070]** Los ejemplos 5 a 10 ilustran los procedimientos (I-A-1) a (I-A-6).

[0071] En la presente memoria se desvelan diversos procedimientos de preparación de para-toluenosulfonato de Donepezilo (II) y de un polimorfo del mismo (II-A).

40 **[0072]** Los procedimientos de preparación de para-toluenosulfonato de Donepezilo (II) incluyen:

(II-1) añadir una solución de ácido para-toluenosulfónico en etanol absoluto a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;

45 (II-2) añadir una solución de ácido para-toluenosulfónico en acetona a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido; y

(II-3) añadir una solución de ácido para-toluenosulfónico en 2-propanol a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido.

50 **[0073]** Los ejemplos 11 a 13 ilustran los procedimientos (II-1) a (II-3).

[0074] Los procedimientos de preparación del polimorfo (II-A) de para-toluenosulfonato de Donepezilo (II) incluyen:

(II-A-1) disolver para-toluenosulfonato de Donepezilo en etanol absoluto, y enfriar para obtener un cristal; y

55 (II-A-2) disolver para-toluenosulfonato de Donepezilo en etanol absoluto, añadir dipropil éter a la solución anterior, y enfriar para obtener un cristal.

[0075] Los ejemplos 14 a 15 ilustran los procedimientos (II-A-1) a (II-A-2).

[0076] En la presente memoria se desvelan diversos procedimientos de preparación de succinato de Donepezilo (III) y de un polimorfo del mismo (III-A).

60 **[0077]** Los procedimientos de preparación de succinato de Donepezilo (III) incluyen:

(III-1) añadir una solución de ácido succínico en etanol absoluto a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;
 (III-2) añadir una solución de ácido succínico en acetona a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;
 5 (III-3) añadir una solución de ácido succínico en 2-propanol a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;
 (III-4) añadir una solución de Donepezilo en acetato de etilo a una solución de ácido succínico en etanol absoluto, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;
 10 (III-5) añadir una solución de Donepezilo en acetato de etilo a una solución de ácido succínico en acetona, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido; y
 (III-6) añadir una solución de Donepezilo en acetato de etilo a una solución de ácido succínico en 2-propanol, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido.

[0078] Los ejemplos 16 a 22 ilustran los procedimientos (III-1) a (III-6).

15

[0079] Los procedimientos de preparación del polimorfo (III-A) de succinato de Donepezilo (III) incluyen:

(III-A-1) disolver succinato de Donepezilo en etanol absoluto, y enfriar;
 (III-A-2) disolver succinato de Donepezilo en etanol absoluto, añadir n-hexano a la solución anterior, y enfriar;
 20 (III-A-3) disolver succinato de Donepezilo en etanol absoluto, añadir agua destilada a la solución anterior, y enfriar;
 (III-A-4) disolver succinato de Donepezilo en una mezcla de acetona y agua, y enfriar; y
 (III-A-5) disolver succinato de Donepezilo en 2-propanol, y enfriar.

25 **[0080]** Los ejemplos 23 a 27 ilustran los procedimientos (III-A-1) a (III-A-5).

[0081] En la presente memoria se desvelan diversos procedimientos de preparación de tartrato de Donepezilo (IV) y de un polimorfo del mismo (IV-A).

30 **[0082]** Los procedimientos de preparación de tartrato de Donepezilo (IV) incluyen:

(IV-1) añadir una solución de ácido tartárico en etanol absoluto a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;
 (IV-2) añadir una solución de ácido tartárico en una mezcla de acetona y agua a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;
 35 (IV-3) añadir una solución de ácido tartárico en una mezcla de 2-propanol y agua a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y concentrar;
 (IV-4) añadir una solución de Donepezilo en acetato de etilo a una solución de ácido tartárico en etanol absoluto, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;
 40 (IV-5) añadir una solución de Donepezilo en acetato de etilo a una solución de ácido tartárico en acetona, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido; y
 (IV-6) añadir una solución de Donepezilo en acetato de etilo a una solución de ácido tartárico en 2-propanol, y concentrar.

45 **[0083]** Los ejemplos 28 a 34 ilustran los procedimientos (IV-1) a (IV-6).

[0084] Los procedimientos de preparación del polimorfo (IV-A) de tartrato de Donepezilo (IV) incluyen:

(IV-A-1) disolver tartrato de Donepezilo en acetona, y enfriar; y
 50 (IV-A-2) disolver tartrato de Donepezilo en 2-propanol, y enfriar.

[0085] Los ejemplos 35 a 36 ilustran los procedimientos (IV-A-1) a (IV-A-2). En la presente memoria se desvelan diversos procedimientos de preparación de sulfato de Donepezilo (V) y de dos polimorfos del mismo (V-A y V-B).

55 **[0086]** Los procedimientos de preparación de sulfato de Donepezilo (V) incluyen:

(V-1) añadir una solución de ácido sulfúrico en etanol absoluto a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;
 (V-2) añadir una solución de ácido sulfúrico en acetona a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido; y
 60 (V-3) añadir una solución de ácido sulfúrico en 2-propanol a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido.

[0087] Los ejemplos 37 a 39 ilustran los procedimientos (V-1) a (V-3).

65

[0088] El procedimiento de preparación del polimorfo (V-A) de sulfato de Donepezilo (V) comprende (V-A-1) disolver

sulfato de Donepezilo en etanol absoluto, y enfriar.

[0089] El procedimiento de preparación del polimorfo (V-B) de sulfato de Donepezilo (V) comprende (V-B-1) disolver sulfato de Donepezilo en 2-propanol, y enfriar.

5

[0090] Los ejemplos 40 a 41 ilustran los procedimientos (V-A-1) a (V-B-1).

[0091] La presente invención desvela diversos procedimientos de preparación de nitrato de Donepezilo (VI) y de un polimorfo del mismo (VI-A).

10

[0092] Los procedimientos de preparación de nitrato de Donepezilo (VI) incluyen:

(VI-1) añadir una solución de ácido nítrico en etanol absoluto a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;

15

(VI-2) añadir una solución de ácido nítrico en acetona a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido; y

(VI-3) añadir una solución de ácido nítrico en 2-propanol a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido.

20 **[0093]** Los ejemplos 42 a 44 ilustran los procedimientos (VI-1) a (VI-3).

[0094] Los procedimientos de preparación del polimorfo (VI-A) de nitrato de Donepezilo (VI) incluyen:

(VI-A-1) disolver nitrato de Donepezilo en una mezcla de etanol absoluto y agua, y enfriar;

25

(VI-A-2) disolver nitrato de Donepezilo en una mezcla de acetona y agua, y enfriar; y

(VI-A-3) disolver nitrato de Donepezilo en una mezcla de 2-propanol y agua, y enfriar.

[0095] Los ejemplos 45 a 47 ilustran los procedimientos (VI-A-1) a (VI-A-3).

30 **[0096]** En la presente memoria se desvelan diversos procedimientos de preparación de fosfato de Donepezilo (VII) y de un polimorfo del mismo (VII-A).

[0097] Los procedimientos de preparación de fosfato de Donepezilo (VII) incluyen:

35 (VII-1) añadir una solución de ácido fosfórico en acetona a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;

(VII-2) añadir una solución de ácido fosfórico en 2-propanol a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;

40

(VII-3) añadir una solución de Donepezilo en acetato de etilo a una solución de ácido fosfórico en acetona, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido; y

(VII-4) añadir una solución de Donepezilo en acetato de etilo a una solución de ácido fosfórico en 2-propanol, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido.

[0098] Los ejemplos 48 a 51 ilustran los procedimientos (VII-1) a (VII-4).

45

[0099] El procedimiento de preparación del polimorfo (VII-A) de fosfato de Donepezilo (VII) comprende (VII-A-1) disolver fosfato de Donepezilo en 2-propanol, añadir dipropil éter a la solución, y enfriar.

[0100] El ejemplo 52 ilustra el procedimiento (VII-A-1).

50

[0101] En la presente memoria se desvelan diversos procedimientos de preparación de salicilato de Donepezilo (VIII) y de un polimorfo del mismo (VIII-A).

[0102] Los procedimientos de preparación de salicilato de Donepezilo (VIII) incluyen:

55

(VIII-1) añadir una solución de ácido salicílico en etanol absoluto a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;

(VIII-2) añadir una solución de ácido salicílico en acetona a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido; y

60

(VIII-3) añadir una solución de ácido salicílico en 2-propanol a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido.

[0103] Los ejemplos 53 a 55 ilustran los procedimientos (VIII-1) a (VIII-3).

65 **[0104]** Los procedimientos de preparación del polimorfo (VIII-A) de salicilato de Donepezilo (VIII) incluyen:

(VIII-A-1) disolver salicilato de Donepezilo en una mezcla de acetona y agua, y enfriar; y
 (VIII-A-2) disolver salicilato de Donepezilo en una mezcla de 2-propanol y agua, y enfriar.

[0105] Los ejemplos 56 a 57 ilustran los procedimientos (VIII-A-1) a (VIII-A-2).

[0106] En la presente memoria se desvelan diversos procedimientos de preparación de fumarato de Donepezilo (IX) y de un polimorfo del mismo (IX-A).

[0107] Los procedimientos de preparación de fumarato de Donepezilo (IX) incluyen:

- (IX-1) añadir una solución de ácido fumárico en etanol absoluto a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;
- (IX-2) añadir una solución de ácido fumárico en acetona a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;
- (IX-3) añadir una solución de ácido fumárico en 2-propanol a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;
- (IX-4) añadir una solución de Donepezilo en acetato de etilo a una solución de ácido fumárico en etanol absoluto, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;
- (IX-5) añadir una solución de Donepezilo en acetato de etilo a una solución de ácido fumárico en acetona, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido; y
- (IX-6) añadir una solución de Donepezilo en acetato de etilo a una solución de ácido fumárico en 2-propanol, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido.

[0108] Los ejemplos 58 a 63 ilustran los procedimientos (IX-1) a (IX-6).

[0109] Los procedimientos de preparación del polimorfo (IX-A) de fumarato de Donepezilo (IX) incluyen:

- (IX-A-1) disolver fumarato de Donepezilo en etanol absoluto, y enfriar; y
- (IX-A-2) disolver fumarato de Donepezilo en 2-propanol, y enfriar.

[0110] Los ejemplos 64 a 65 ilustran los procedimientos (IX-A-1) a (IX-A-2).

[0111] En la presente memoria se desvelan diversos procedimientos de preparación de maleato de Donepezilo (X) y de dos polimorfos del mismo (X-A y X-B).

[0112] Los procedimientos de preparación de maleato de Donepezilo (X) incluyen:

- (X-1) añadir una solución de ácido maleico en etanol absoluto a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y concentrar;
- (X-2) añadir una solución de ácido maleico en acetona a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y concentrar;
- (X-3) añadir una solución de ácido maleico en 2-propanol a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y concentrar;
- (X-4) añadir una solución de Donepezilo en acetato de etilo a una solución de ácido maleico en etanol absoluto, y concentrar;
- (X-5) añadir una solución de Donepezilo en acetato de etilo a una solución de ácido maleico en acetona, y concentrar;
- (X-6) añadir una solución de Donepezilo en acetato de etilo a una solución de ácido maleico en 2-propanol, y concentrar;
- (X-7) añadir una solución de ácido maleico en etanol absoluto a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;
- (X-8) añadir una solución de ácido maleico en acetona a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;
- (X-9) añadir una solución de ácido maleico en 2-propanol a una solución de Donepezilo en acetato de etilo, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;
- (X-10) añadir una solución de Donepezilo en acetato de etilo a una solución de ácido maleico en etanol absoluto, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido;
- (X-11) añadir una solución de Donepezilo en acetato de etilo a una solución de ácido maleico en acetona, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido; y
- (X-12) añadir una solución de Donepezilo en acetato de etilo a una solución de ácido maleico en 2-propanol, y agitar a temperatura ambiente para precipitar un sólido.

[0113] Los ejemplos 66 a 77 ilustran los procedimientos (X-1) a (X-12).

[0114] Los procedimientos de preparación del polimorfo (X-A) de maleato de Donepezilo (X) incluyen:

- (X-A-1) disolver maleato de Donepezilo en etanol absoluto, y enfriar;

- (X-A-2) disolver maleato de Donepezilo en acetona, y enfriar;
- (X-A-3) disolver maleato de Donepezilo en 2-propanol, y enfriar; y
- (X-A-4) disolver maleato de Donepezilo (1/2 ácido) en etanol absoluto, y enfriar.

5 **[0115]** Los ejemplos 78 a 81 ilustran los procedimientos (X-A-1) a (X-A-4).

[0116] Los procedimientos de preparación del polimorfo (X-B) de maleato de Donepezilo (X) incluyen:

- (X-B-1) disolver maleato de Donepezilo (1/2 ácido) en acetona, y enfriar; y
- 10 (X-B-1) disolver maleato de Donepezilo (1/2 ácido) en 2-propanol, y enfriar.

[0117] Los ejemplos 82 a 83 ilustran los procedimientos (X-B-1) a (X-B-2).

15 **[0118]** A partir de las realizaciones para la preparación de mesilato, para-toluenosulfonato, succinato, tartrato, salicilato, fumarato, maleato, galato, acetilsalicilato, citrato, aspartato, glutaminato, lactato, gluconato, ascorbato, malonato, malato, sorbato, acetato, formiato, sulfato, nitrato, fosfato, o bencenosulfonato de Donepezilo según la presente divulgación, se generaliza un procedimiento general para la preparación de una sal de Donepezilo que comprende:

- 20 a) disolver Donepezilo en un primer disolvente adecuado para formar la solución A;
- b) disolver el ácido correspondiente en un segundo disolvente adecuado para formar la solución B;
- c) añadir la solución A a la solución B o viceversa para formar una solución mixta; y
- d) concentrar la solución mixta obtenida en la etapa c) o agitarla a temperatura ambiente para obtener un sólido de la correspondiente sal de Donepezilo.

25 **[0119]** Los disolventes primero y segundo se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de butilo, agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol, propilenglicol, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monopropil éter, etilenglicol dimetil éter, etilenglicol dietil éter, 30 propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, propilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, acetona, butanona, etil éter, propil éter, isopropil éter, n-pentano, n-hexano, éter de petróleo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y las mezclas de los mismos. La proporción de Donepezilo con respecto al ácido es 1:0,2-5 (proporción molar).

35 **[0120]** A partir de los diversos procedimientos de preparación de polimorfos de mesilato, para-toluenosulfonato, succinato, tartrato, salicilato, fumarato, maleato, galato, acetilsalicilato, citrato, aspartato, glutaminato, lactato, gluconato, ascorbato, malonato, malato, sorbato, acetato, formiato, sulfato, nitrato, fosfato, o bencenosulfonato de Donepezilo según la presente divulgación, se generaliza un procedimiento general para la preparación de un polimorfo de una sal de Donepezilo, que comprende:

- 40 a) disolver Donepezilo en un tercer disolvente adecuado para formar la solución C;
- b) disolver el ácido correspondiente en un cuarto disolvente adecuado para formar la solución D;
- c) añadir la solución C a la solución D o viceversa para formar una solución transparente E; y
- 45 d) agitar la solución E obtenida en la etapa c) a temperatura ambiente para precipitar un polimorfo de una sal de Donepezilo, o concentrar o enfriar la solución E para obtener un polimorfo correspondiente de una sal de Donepezilo, o añadir un quinto disolvente a la solución E y enfriar o concentrar para obtener un polimorfo correspondiente de una sal de Donepezilo.

50 **[0121]** Los disolventes tercero, cuarto y quinto se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de butilo, agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol, propilenglicol, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monopropil éter, etilenglicol dimetil éter, etilenglicol dietil éter, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, propilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, acetona, butanona, etil éter, propil éter, isopropil éter, n-pentano, n-hexano, éter de petróleo, diclorometano, cloroformo, 1,2- 55 dicloroetano, y las mezclas de los mismos.

60 **[0122]** A partir de los diversos procedimientos de preparación de polimorfos de mesilato, para-toluenosulfonato, succinato, tartrato, salicilato, fumarato, maleato, galato, acetilsalicilato, citrato, aspartato, glutaminato, lactato, gluconato, ascorbato, malonato, malato, sorbato, acetato, formiato, sulfato, nitrato, fosfato, o bencenosulfonato de Donepezilo según la presente divulgación, se generaliza un segundo procedimiento general para la preparación de un polimorfo de una sal de Donepezilo, que comprende:

- a) disolver una sal de Donepezilo en un disolvente adecuado (un sexto disolvente) para formar una solución;
- 65 b) concentrar o enfriar la solución de la sal de Donepezilo para obtener un polimorfo de la sal correspondiente de Donepezilo, o añadir un séptimo disolvente a la solución de la sal de Donepezilo y enfriar posteriormente para obtener un polimorfo de la sal correspondiente de Donepezilo.

[0123] Los disolventes sexto y séptimo se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de metilo, formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol, propilenglicol, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol dimetil éter, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, propilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, acetona, butanona, y agua.

[0124] El quinto disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de butilo, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol, propilenglicol, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monopropil éter, etilenglicol dimetil éter, etilenglicol dietil éter, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, propilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, acetona, butanona, etil éter, propil éter, isopropil éter, n-pentano, n-hexano, éter de petróleo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y las mezclas de los mismos.

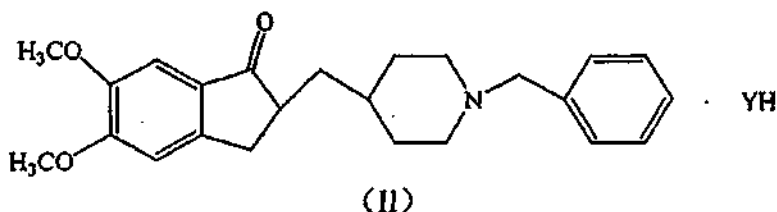
[0125] El compuesto de fórmula (I), los solvatos del compuesto de fórmula (I), los polimorfos del compuesto de fórmula (I), o los polimorfos de los solvatos del compuesto de fórmula (I) según la presente invención se pueden usar como principios activos para tratar y/o mejorar enfermedades, disfunciones fisiológicas y diversos dolores causados por un nivel bajo de acetilcolina, que incluyen, pero no se limitan a, demencia senil (AD), trastorno por déficit de atención de la infancia, deterioro de la memoria, parálisis agitante (demeritia), lesión cerebral, esclerosis múltiple, Síndrome de Down, delirio, trastornos del estado de ánimo, enfermedad de Huntington, y trastornos del sueño.

[0126] El compuesto de fórmula (I), los solvatos del compuesto de fórmula (I), los polimorfos del compuesto de fórmula (I), o los polimorfos de los solvatos del compuesto de fórmula (I) según la presente invención se pueden usar como principios activos para tratar diversos dolores, incluyendo todas las molestias que involucran una sensación de dolor, síndromes de dolor funcional o síndromes de dolor orgánico, que incluyen, pero no se limitan a, cefalea neuropática, en particular migraña, fibromialgia primaria, amputación, denervación tumoral, denervación traumática o dolores causados por mecanismo autoinmune.

[0127] Las dosificaciones unitarias del compuesto de fórmula (I), de los solvatos del compuesto de fórmula (I), de los polimorfos del compuesto de fórmula (I), o de los polimorfos de los solvatos del compuesto de fórmula (I) según la presente invención cuando se usan como principios activos están en el intervalo de 1,0 mg a 50 mg.

[0128] A menos que se indique otra cosa, el término "dosificación unitaria", como se usa en la presente memoria, se refiere a una dosificación que se va a tomar como una dosis única en una administración única.

[0129] La presente divulgación desvela por primera vez algunas sales no amargas o ligeramente amargas de Donepezilo, es decir, compuestos de fórmula (II), y comprimidos de disgregación oral, líquidos orales, comprimidos bucales, comprimidos efervescentes, comprimidos masticables, gránulos o comprimidos liofilizados de disolución rápida que comprenden al menos uno de los compuestos de fórmula (II), polimorfos de los compuestos de fórmula (II), solvatos de los compuestos de fórmula (II), y polimorfos de los solvatos del compuesto de fórmula (II),

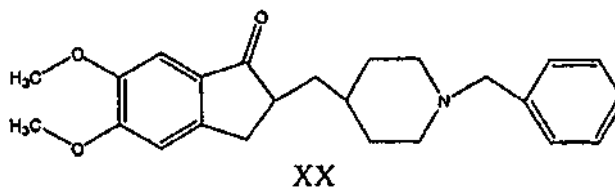


en la cual YH representa ácido nítrico, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ácido gálico, o ácido maleico.

[0130] El compuesto de fórmula (II) en la cual YH representa ácido nítrico, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico o ácido gálico no es amargo; y el compuesto de fórmula (II) en la cual YH representa ácido maleico es ligeramente amargo, en el cual se puede enmascarar el sabor ligeramente amargo mediante un agente de enmascaramiento del sabor cuando se prepara una formulación farmacéutica.

[0131] Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (II) o de un solvato del mismo según la presente invención comprende las siguientes etapas:

- 1) disolver un compuesto de fórmula (XX) en un octavo disolvente adecuado para formar la Solución F;



- 2) disolver un ácido YH correspondiente en un noveno disolvente adecuado para formar la Solución G; y
 3) añadir la Solución F a la Solución G o viceversa para formar una solución mixta, y separar una sal de
 5 Donepezilo (es decir, el compuesto de fórmula (II)) de la solución.

[0132] Los disolventes octavo y noveno se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de butilo, agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol, propilenglicol, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monopropil éter, etilenglicol dimetil éter, etilenglicol dietil éter, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, propilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, acetona, butanona, etil éter, propil éter, isopropil éter, n-pentano, n-hexano, éter de petróleo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y las mezclas de los mismos.

15 **[0133]** Un procedimiento de preparación de un polimorfo del compuesto de fórmula (II) o de un polimorfo de un solvato del compuesto de fórmula (II) según la presente divulgación comprende las siguientes etapas:

- 1) disolver un compuesto de fórmula (XX) en un octavo disolvente adecuado para formar la Solución H;
 2) disolver un ácido YH correspondiente en un noveno disolvente adecuado para formar la Solución J; y
 20 3) añadir la Solución H a la Solución J o viceversa para formar una Solución K; y
 4) agitar la Solución K a temperatura ambiente para precipitar el polimorfo del compuesto de fórmula (II) o el polimorfo del solvato del compuesto de fórmula (II); o concentrar o enfriar la Solución K para obtener el polimorfo del compuesto de fórmula (II) o el polimorfo del solvato del compuesto de fórmula (II); o añadir un décimo disolvente a la Solución K, a continuación agitar, y enfriar o concentrar para obtener el polimorfo del compuesto de fórmula (II) o el polimorfo del solvato del compuesto de fórmula (II).

[0134] Los disolventes octavo, noveno y décimo se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de butilo, agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol, propilenglicol, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monopropil éter, etilenglicol dimetil éter, etilenglicol dietil éter, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, propilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, acetona, butanona, etil éter, propil éter, isopropil éter, n-pentano, n-hexano, éter de petróleo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y las mezclas de los mismos. La proporción de Donepezilo con respecto al ácido está en el intervalo de 1:0,2-5 (proporción molar).

35 **[0135]** Cuando se usa, el compuesto de fórmula (II) según la presente divulgación puede estar en una forma no solvatada o en una forma solvatada, en particular en una forma hidratada o alcoholada.

[0136] Además se desvelan procedimientos de preparación de líquidos orales, gránulos, comprimidos bucales, comprimidos efervescentes, comprimidos de disgregación oral, comprimidos liofilizados de disolución rápida, comprimidos masticables y comprimidos que comprenden el compuesto de fórmula (II), los polimorfos del compuesto de fórmula (II), los solvatos del compuesto de fórmula (II), o los polimorfos de los solvatos del compuesto de fórmula (II).

45 **[0137]** Por lo tanto, la presente divulgación proporciona preparaciones y formulaciones de comprimidos de disgregación oral que comprenden el compuesto de fórmula (II), los polimorfos del compuesto de fórmula (II), los solvatos del compuesto de fórmula (II), o los polimorfos de los solvatos del compuesto de fórmula (II). La preparación se puede llevar a cabo de forma sencilla, y los comprimidos de disgregación oral resultantes se pueden disgregar rápidamente y liberar los principios activos en la boca y pueden poseer un buen sabor. Una formulación
 50 representativa de los comprimidos de disgregación oral comprende los siguientes componentes expresados en porcentaje en peso (nitrato de Donepezilo como ejemplo):

Nitrato de Donepezilo:	0,1-20%	Carga:	35-90%
Disgregante:	1-30%	Agente aromatizante:	0,0-5%
Lubricante:	0,1-10%	Sustancia de deslizamiento:	0,01-5%
Colorante:	0,0-1%	Aglutinante:	0-5%

[0138] Formulación preferente:

Nitrato de Donepezilo:	1-15%	Carga:	50-80%
Disgregante:	4-25%	Agente aromatizante:	0,1-2%
Lubricante:	0,4-8%	Sustancia de deslizamiento:	0,1-3%
Colorante:	0,0-1%	Aglutinante:	0-5%

5

[0139] Formulación más preferente:

Nitrato de Donepezilo:	5-13%	Carga:	65-75%
Disgregante:	8-20%	Agente aromatizante:	0,5-1%
Lubricante:	0,5-5%	Sustancia de deslizamiento:	0,2-1,5%
Colorante:	0,0-1%	Aglutinante:	0-5%

[0140] La carga que se usa en los comprimidos de disgregación oral según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en dextrina, celulosa microcristalina (MCC), lactosa, manitol, eritritol, almidón, azúcar en polvo, y las mezclas de las mismas. El disgregante que se usa en los comprimidos de disgregación oral según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en hidropropil celulosa de baja sustitución (L-HPC), polivinilpirrolidona reticulada (PVPP), carboximetilcelulosa sódica reticulada (CCNa), carboximetilalmidón sódico reticulado (CCMS-Na), agar tratado (TAG), y las mezclas de los mismos.

15

[0141] El agente aromatizante que se usa en los comprimidos de disgregación oral según la presente divulgación puede ser un agente edulcorante natural o artificial, tal como esteviósido, xilitol, aspartamo, esencia sólida de naranja, ciclamato sódico, sorbosa, y las mezclas de los mismos.

[0142] El lubricante que se usa en los comprimidos de disgregación oral según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en estearato de magnesio, polvo de talco, lauril sulfato de magnesio, y las mezclas de los mismos.

[0143] La sustancia de deslizamiento que se usa en los comprimidos de disgregación oral según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en micropolvo de gel de sílice, Cab-O-sil (Cabot Company), Arosil (Degussa Company), aluminosilicato sódico hidratado, y las mezclas de las mismas.

[0144] El aglutinante que se usa en los comprimidos de disgregación oral según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en agua, almidón, hidropropil metilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), hidropropil celulosa (HPC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), polivinilpirrolidona (PVP), etanol, y las mezclas de los mismos.

[0145] Los comprimidos de disgregación oral mencionados anteriormente que comprenden sales no amargas de Donepezilo pueden comprender además un colorante adecuado, que se selecciona entre el grupo que consiste en caroteno, amarillo crepúsculo, tartracina, carmín, clorofila, y las mezclas de los mismos.

[0146] Las formulaciones de comprimido de disgregación oral mencionadas anteriormente que comprenden sales no

amargas de Donepezilo son solamente ejemplos específicos para ilustrar el ánimo de la presente invención, y no se deberían interpretar como cualquier limitación a la presente invención.

5 **[0147]** Además se desvela un método para la preparación de comprimidos de disgregación oral que comprenden sales no amargas de Donepezilo, que comprende: a) pulverizar un principio activo, una carga, un disgregante, y un agente aromatizante, tamizar con un tamiz de malla 80, y mezclar uniformemente; b) añadir una sustancia de deslizamiento y un lubricante, mezclar uniformemente, y determinar los contenidos del polvo; y c) elaborar los comprimidos para proporcionar los comprimidos de disgregación oral con un peso de comprimido predeterminado. La preparación tiene un tiempo de disgregación en el intervalo de 1 a 60 segundos y el tamaño de partícula después
10 de la disgregación es menor de 710 µm.

[0148] El método para la preparación mencionado anteriormente de los comprimidos de disgregación oral que comprenden sales no amargas de Donepezilo es solamente un ejemplo específico para ilustrar el ámbito de la presente invención, y no se debería interpretar como cualquier limitación a la presente invención.

15 **[0149]** Las características beneficiosas de los comprimidos de disgregación oral que comprenden sales no amargas de Donepezilo según la presente invención se sustentan en una formulación razonable, una buena propiedad de disgregación, no producir una sensación arenosa ni un sabor desagradable en la boca, y mejorar el cumplimiento del paciente, siendo particularmente adecuados para pacientes mayores de edad que tienen dificultad para tragar. La forma de dosificación se puede producir con equipamiento convencional para la preparación de comprimidos. El método para la preparación utiliza un procedimiento de presionado de polvo directo, que es muy sencillo y se puede controlar fácilmente y es adecuado para producción a escala industrial.

20 **[0150]** La presente divulgación también proporciona preparaciones y formulaciones de gránulos que comprenden el compuesto de fórmula (II), los polimorfos del compuesto de fórmula (II), los solvatos del compuesto de fórmula (II), o los polimorfos de los solvatos del compuesto de fórmula (II). La preparación se puede llevar a cabo fácilmente, y los gránulos resultantes se pueden disolver rápidamente en agua, zumo, bebidas ácidas y leche y liberar los principios activos, y puede poseer un buen sabor. Una formulación representativa del gránulo comprende los siguientes componentes expresados en porcentaje en peso (nitrato de Donepezilo como ejemplo):
30

Nitrato de Donepezilo:	0,05-1%	Carga:	92-99,9%
Agente aromatizante:	0,0-5%	Colorante:	0,0-2%
Aglutinante:	0,01-3%		

[0151] La carga que se usa en los gránulos según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en almidón, azúcar en polvo, lactosa, dextrina, celulosa microcristalina, eritritol, manitol, y las mezclas de los mismos.

35 **[0152]** El aglutinante que se usa en los gránulos según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en agua, almidón, hidropropil metilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), hidropropil celulosa (HPC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), polivinilpirrolidona (PVP), etanol, y las mezclas de los mismos.

40 **[0153]** El agente aromatizante que se usa en los gránulos según la presente divulgación puede ser un agente edulcorante natural o artificial, tal como estevióside, aspartamo, esencia sólida de naranja, ciclamato sódico, sorbosa, sacarosa, glucosa, y las mezclas de los mismos.

45 **[0154]** Los gránulos mencionados anteriormente que comprenden sales no amargas de Donepezilo pueden comprender además un colorante adecuado, que se selecciona entre el grupo que consiste en caroteno, amarillo crepúsculo, tartracina, carmín, clorofila, y las mezclas de los mismos.

[0155] Las formulaciones de gránulo mencionadas anteriormente que comprenden sales no amargas de Donepezilo son solamente ejemplos específicos para ilustrar el ámbito de la presente invención, y no se deberían interpretar
50 como cualquier limitación a las formulaciones de la presente invención.

[0156] Además se desvela un método para la preparación de los gránulos que comprenden sales no amargas de Donepezilo, que comprende: a) pulverizar un principio activo, una carga, y un agente aromatizante, tamizar con un tamiz de malla 80, y mezclar uniformemente; b) disolver un colorante en un aglutinante, y añadir el aglutinante en porciones para formar un material blando; y c) granular el material blando con un tamiz de malla 14, secar las partículas resultantes a 60 °C durante 1-2 horas y clasificar por tamaño con un tamiz de malla 16.

[0157] El método para la preparación mencionado anteriormente de los gránulos que comprenden sales no amargas de Donepezilo es solamente un ejemplo específico para ilustrar el ámbito de la presente invención, y no se debería

interpretar como cualquier limitación a la presente invención.

[0158] La presente divulgación también proporciona preparaciones y formulaciones de comprimidos efervescentes que comprenden el compuesto de fórmula (II), los polimorfos del compuesto de fórmula (II), los solvatos del compuesto de fórmula (II), o los polimorfos de los solvatos del compuesto de fórmula (II). La preparación se puede llevar a cabo fácilmente, y los comprimidos efervescentes resultantes se pueden disolver rápidamente en agua, zumo, bebidas ácidas y leche y liberar los principios activos, y pueden poseer un buen sabor. Una formulación representativa de los comprimidos efervescentes comprende los siguientes componentes expresados en porcentaje en peso (nitrato de Donepezilo como ejemplo):

10

Nitrato de Donepezilo:	1-20%	Carga:	30-80%
Efervescente:	5-40%	Disgregante:	1-30%
Agente aromatizante:	0,0-5%	Aglutinante:	0,1-3%
Lubricante:	0,1-10%	Colorante:	0-1%

[0159] La carga que se usa en los comprimidos efervescentes según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en almidón, azúcar en polvo, lactosa, dextrina, celulosa microcristalina, manitol, las mezclas de los mismos.

15

[0160] La fuente de ácido en el efervescente que se usa en los comprimidos efervescentes según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en ácido cítrico, ácido tartárico, ácido tetrahexanoico, lisina, arginina, y las mezclas de los mismos.

[0161] La fuente de base en el efervescente que se usa en los comprimidos efervescentes según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en bicarbonato sódico, carbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato potásico, y las mezclas de los mismos.

[0162] El disgregante que se usa en los comprimidos efervescentes según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en hidropropil celulosa de baja sustitución (L-HPC), carboximetilalmidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada (PVPP), carboximetilcelulosa sódica reticulada (CCNa), carboximetilalmidón sódico reticulado (CCMS-Na), agar tratado (TAG), y las mezclas de los mismos.

[0163] El aglutinante que se usa en los comprimidos efervescentes según la presente invención se selecciona entre el grupo que consiste en agua, almidón, hidropropil metilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), hidropropil celulosa (HPC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), polivinilpirrolidona (PVP), etanol, y las mezclas de los mismos.

[0164] El agente aromatizante que se usa en los comprimidos efervescentes según la presente divulgación puede ser un agente edulcorante natural o artificial, tal como esteviósido, aspartamo, esencia sólida de naranja, ciclamato sódico, sorbosa, y las mezclas de los mismos.

[0165] El lubricante que se usa en los comprimidos efervescentes según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en estearato de magnesio, polvo de talco, lauril sulfato de magnesio, y las mezclas de los mismos.

[0166] Los comprimidos efervescentes mencionados anteriormente que comprenden sales no amargas de Donepezilo pueden comprender además un colorante adecuado, que se selecciona entre el grupo que consiste en caroteno, amarillo crepúsculo, tartracina, carmín, clorofila, y las mezclas de los mismos.

45

[0167] Las formulaciones de comprimido efervescente mencionadas anteriormente que comprenden sales no amargas de Donepezilo son solamente ejemplos específicos para ilustrar el ámbito de la presente invención, y no se deberían interpretar como cualquier limitación a las formulaciones de comprimido efervescente de la presente invención.

50

[0168] Además se desvela un método para la preparación de los comprimidos efervescentes que comprenden sales no amargas de Donepezilo, que comprende: a) pulverizar un principio activo, una carga, un disgregante, y un agente aromatizante, tamizar con un tamiz de malla 80, y mezclar uniformemente; b) añadir un aglutinante en porciones para formar un material blando; c) granular el material blando con un tamiz de malla 25, secar las partículas resultantes a 60 °C durante 1-2 horas, y clasificar por tamaño con un tamiz de malla 30; d) añadir un lubricante, mezclar uniformemente, y determinar el contenido del principio activo en las partículas; y e) elaborar los comprimidos para producir los comprimidos efervescentes con un peso de comprimido predeterminado.

55

[0169] El método para la preparación mencionado anteriormente de los comprimidos efervescentes que comprenden sales no amargas de Donepezilo es solamente un ejemplo específico para ilustrar el ámbito de la presente invención, y no se debería interpretar como cualquier limitación a la presente invención.

5

[0170] La presente divulgación también proporciona preparaciones y formulaciones de comprimidos bucales que comprenden el compuesto de fórmula (II), los polimorfos del compuesto de fórmula (II), los solvatos del compuesto de fórmula (II), o los polimorfos de los solvatos del compuesto de fórmula (II). La preparación se puede llevar a cabo fácilmente, y los comprimidos bucales resultantes poseen un buen sabor. Una formulación representativa de los comprimidos bucales comprende los siguientes componentes expresados en porcentaje en peso (nitrato de Donepezilo como ejemplo):

Nitrato de Donepezilo:	1-20%	Carga:	70-95%
Lubricante:	0,05-5%	Aglutinante:	0,1-3%
Agente aromatizante:	0,0-5%	Colorante:	0,0-1%

[0171] La carga que se usa en los comprimidos bucales según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en almidón, azúcar en polvo, lactosa, dextrina, celulosa microcristalina, manitol, xilitol, eritritol, sorbitol, y las mezclas de los mismos.

15

[0172] El aglutinante que se usa en los comprimidos bucales según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en agua, almidón, hidropropil metilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), hidropropil celulosa (HPC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), polivinilpirrolidona (PVP), etanol, y las mezclas de los mismos.

20

[0173] El agente aromatizante que se usa en los comprimidos bucales según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en esteviósido, aspartamo, esencia de fruta, ciclamato sódico, sorbosa, sacarosa, glucosa, cristal de mentol, ácido cítrico, ácido ascórbico, y las mezclas de los mismos.

25

[0174] El lubricante que se usa en los comprimidos bucales según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en estearato de magnesio, polvo de talco, estearato de calcio, ácido esteárico, polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, lauril sulfato de magnesio, y las mezclas de los mismos.

30

[0175] Los comprimidos bucales mencionados anteriormente que comprenden sales no amargas de Donepezilo pueden comprender además un colorante adecuado, que se selecciona entre el grupo que consiste en caroteno, amarillo crepúsculo, tartracina, carmín, clorofila, y las mezclas de los mismos.

35

[0176] Las formulaciones de comprimido bucal mencionadas anteriormente que comprenden sales no amargas de Donepezilo son solamente ejemplos específicos para ilustrar el ámbito de la presente invención, y no se deberían interpretar como cualquier limitación a las formulaciones de comprimido bucal de la presente invención.

40

[0177] Además se desvela un método para la preparación de los comprimidos bucales que comprenden sales no amargas de Donepezilo, que comprende: a) pulverizar un principio activo, una carga, y un agente aromatizante, tamizar con un tamiz de malla 80, y mezclar uniformemente; b) añadir un aglutinante en porciones para formar un material blando; c) granular el material blando con un tamiz de malla de malla 25, secar las partículas resultantes a 60 °C durante 1-2 horas, y clasificar por tamaño con un tamiz de malla 30; d) añadir un lubricante y un colorante, mezclar uniformemente, y determinar el contenido del principio activo en las partículas; y e) elaborar los comprimidos para producir los comprimidos bucales con un peso de comprimido predeterminado.

45

[0178] El procedimiento mencionado anteriormente para la preparación de los comprimidos bucales que comprenden sales no amargas de Donepezilo es solamente un ejemplo específico para ilustrar el ámbito de la presente invención, y no se debería interpretar como cualquier limitación a los procedimientos de preparación de comprimidos bucales según la presente invención.

50

[0179] Además se proporcionan preparaciones y formulaciones de comprimidos masticables que comprenden el compuesto de fórmula (II), los polimorfos del compuesto de fórmula (II), los solvatos del compuesto de fórmula (II), o los polimorfos de los solvatos del compuesto de fórmula (II). La preparación se puede llevar a cabo fácilmente, y los comprimidos masticables resultantes poseen un buen sabor. Una formulación representativa de los comprimidos masticables comprende los siguientes componentes expresados en porcentaje en peso (nitrato de Donepezilo como ejemplo):

55

Nitrato de Donepezilo:	1-20%	Carga:	65-95%
Agente aromatizante:	0,0-5%	Aglutinante:	0,1-3%
Lubricante:	0,1-10%	Disgregante:	0-10%
Colorante:	0-1%		

[0180] La carga que se usa en los comprimidos masticables según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en almidón, azúcar en polvo, lactosa, dextrina, celulosa microcristalina, manitol, xilitol, eritritol, sorbitol, y las mezclas de los mismos.

5

[0181] El aglutinante que se usa en los comprimidos masticables según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en agua, almidón, hidropropil metilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), hidropropil celulosa (HPC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), polivinilpirrolidona (PVP), etanol, y las mezclas de los mismos.

10

[0182] El agente aromatizante que se usa en los comprimidos masticables según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en estevióside, aspartamo, esencia de fruta, esencia de naranja, ciclamato sódico, sorbosa, sacarosa, glucosa, cristal de mentol, ácido cítrico, ácido ascórbico, y las mezclas de los mismos.

15 **[0183]** El lubricante que se usa en los comprimidos masticables según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en estearato de magnesio, polvo de talco, estearato de calcio, ácido esteárico, polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, lauril sulfato de magnesio, y las mezclas de los mismos.

20 **[0184]** Las formulaciones de comprimido masticable mencionadas anteriormente que comprenden sales no amargas de Donepezilo pueden comprender además un disgregante adecuado, que se selecciona entre el grupo que consiste en almidón, hidropropil celulosa de baja sustitución (L-HPC), carboximetilalmidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada (PVPP), carboximetilcelulosa sódica reticulada (CCNa), carboximetilalmidón sódico reticulado (CCMS-Na), agar tratado (TAG), y las mezclas de los mismos.

25 **[0185]** Las formulaciones de comprimido masticable mencionadas anteriormente que comprenden sales no amargas de Donepezilo pueden comprender además un colorante adecuado, que se selecciona entre el grupo que consiste en caroteno, amarillo crepúsculo, tartracina, carmín, clorofila, y las mezclas de los mismos.

30 **[0186]** Las formulaciones de comprimido masticable mencionadas anteriormente que comprenden sales no amargas de Donepezilo son solamente ejemplos específicos para ilustrar el ámbito de la presente invención, y no se deberían interpretar como cualquier limitación a las formulaciones de comprimido masticable de la presente invención.

35 **[0187]** Además se desvela un método para la preparación de los comprimidos masticables que comprenden sales no amargas de Donepezilo que comprende: a) pulverizar un principio activo, una carga, y un agente aromatizante, tamizar con un tamiz de malla 80, y mezclar uniformemente; b) añadir un aglutinante en porciones para formar un material blando; c) granular el material blando con un tamiz de malla 25, secar las partículas resultantes a 60 °C durante 1-2 horas, y clasificar por tamaño con un tamiz de malla 30; d) añadir un lubricante, mezclar uniformemente, y determinar el contenido del principio activo en las partículas; y e) elaborar los comprimidos para proporcionar los comprimidos masticables con un peso de comprimido predeterminado. Si se desea, cuando se prepara el material
40 blando, se puede añadir un disgregante y un colorante.

[0188] El método para la preparación mencionado anteriormente de los comprimidos masticables que comprenden sales no amargas de Donepezilo es solamente un ejemplo específico para ilustrar el ámbito de la presente invención, y no se debería interpretar como cualquier limitación a los procedimientos de preparación de comprimidos
45 masticables según la presente invención.

[0189] Además se proporcionan preparaciones y formulaciones de comprimidos liofilizados de disolución rápida que comprenden el compuesto de fórmula (II), los polimorfos del compuesto de fórmula (II), los solvatos del compuesto de fórmula (II), o los polimorfos de los solvatos del compuesto de fórmula (II). La preparación se puede llevar a cabo
50 fácilmente, y los comprimidos liofilizados de disolución rápida resultantes se pueden disolver rápidamente en la boca y poseen un buen sabor. Una formulación representativa de los comprimidos liofilizados de disolución rápida comprende los siguientes componentes expresados en porcentaje en peso (nitrato de Donepezilo como ejemplo):

Nitrato de Donepezilo:	1-20%
Carga:	78-96%

Agente aromatizante:	0,0-5%
----------------------	--------

[0190] La carga que se usa en los comprimidos liofilizados de disolución rápida según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en manitol, gelatina, cloruro sódico, dextrano, glucosa, lactosa, maltosa, sacarosa, sorbitol, hidroetilcelulosa, y las mezclas de los mismos.

5

[0191] El agente aromatizante que se usa en los comprimidos liofilizados de disolución rápida según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en esteviósido, aspartamo, esencia de fruta, ciclamato sódico, cristal de mentol, ácido cítrico, ácido ascórbico, y las mezclas de los mismos.

10 **[0192]** Las formulaciones de comprimido liofilizado de disolución rápida mencionadas anteriormente que comprenden sales no amargas de Donepezilo son solamente ejemplos específicos para ilustrar el ámbito de la presente invención, y no se deberían interpretar como cualquier limitación a las formulaciones de comprimido liofilizado de disolución rápida de la presente invención.

15 **[0193]** Además se desvela un método para la preparación de los comprimidos liofilizados de disolución rápida que comprenden sales no amargas de Donepezilo, que comprende: a) pulverizar un principio activo y una carga, y tamizar con un tamiz de malla 80; b) suspender el principio activo en una solución de hidroetilcelulosa; c) disolver los demás excipientes para formar una solución; d) mezclar las dos soluciones, y colocar la solución resultante en un molde para congelación a baja temperatura; y e) secar completamente la mezcla al vacío en una liofilizadora, y sellar
20 para obtener los comprimidos liofilizados de disolución rápida.

[0194] El método para la preparación mencionado anteriormente de los comprimidos liofilizados de disolución rápida que comprenden sales no amargas de Donepezilo es solamente un ejemplo específico para ilustrar el ámbito de la presente invención, y no se debería interpretar como cualquier limitación a los procedimientos de preparación de
25 comprimidos liofilizados de disolución rápida según la presente invención.

[0195] Además se proporcionan preparaciones y formulaciones de líquidos orales que comprenden el compuesto de fórmula (I), los polimorfos del compuesto de fórmula (II), los solvatos del compuesto de fórmula (II), o los polimorfos de los solvatos del compuesto de fórmula (II). La preparación se puede llevar a cabo fácilmente, y los líquidos orales
30 resultantes poseen un buen sabor. Una formulación representativa de los líquidos orales comprende los siguientes componentes expresados en porcentaje en peso (nitrato de Donepezilo como ejemplo):

Nitrato de Donepezilo:	0,05-0,5%	Cosolvente:	0,2-10%
Conservante:	0,01-1%	Agente aromatizante:	0,0-5%
Disolvente:	85-99,5%	Colorante:	0-1%

[0196] El disolvente que se usa en los líquidos orales según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que
35 consiste en agua, una mezcla de agua y polietilenglicol 200, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400 o polietilenglicol 600, y una mezcla de agua y glicerol.

[0197] El cosolvente que se usa en los líquidos orales según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en poloxámero, etanol, 1,2-propilenglicol, glicerol, polietilenglicol 200-600, y las mezclas de los mismos.
40

[0198] El conservante que se usa en los líquidos orales según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en nipaginas, ácido benzoico, benzoato sódico, ácido sórbico, y las mezclas de los mismos, en el cual las nipaginas se seleccionan entre el grupo que consiste en éster de metilo de Nipagina, éster de etilo de Nipagina, éster de propilo de Nipagina, éster de butilo de Nipagina, y las mezclas de los mismos.
45

[0199] El agente aromatizante que se usa en los líquidos orales según la presente divulgación puede ser un agente edulcorante natural o artificial, tal como esteviósido, aspartamo, esencia sólida de naranja, ciclamato sódico, sorbosa, sacarosa, glucosa, y las mezclas de los mismos.

50 **[0200]** Los líquidos orales mencionados anteriormente que comprenden sales no amargas de Donepezilo pueden comprender además un colorante adecuado, que se selecciona entre el grupo que consiste en caroteno, amarillo crepúsculo, tartracina, carmín, clorofila, y las mezclas de los mismos.

[0201] Las formulaciones de líquido oral mencionadas anteriormente que comprenden sales no amargas de
55 Donepezilo son solamente ejemplos específicos para ilustrar el ámbito de la presente invención, y no se deberían

interpretar como cualquier limitación a las formulaciones de líquido oral según la presente invención.

[0202] Además se desvela un método para la preparación de los líquidos orales que comprenden sales no amargas de Donepezilo, que comprende: a) disolver un cosolvente en agua destilada, añadir un principio activo, y agitar hasta disolución completa; b) añadir un conservante, agitar para mezclar uniformemente, y filtrar; y c) añadir agua destilada hasta un cierto volumen, y esterilizar para obtener los líquidos orales.

[0203] El método para la preparación mencionado anteriormente de los líquidos orales que comprenden sales no amargas de Donepezilo es solamente un ejemplo específico para ilustrar el ámbito de la presente invención, y no se debería interpretar como cualquier limitación a los procedimientos de preparación de líquidos orales según la presente invención.

[0204] Además se desvela el uso de líquidos orales, gránulos, comprimidos bucales, comprimidos efervescentes, comprimidos masticables, comprimidos de disgregación oral, o comprimidos liofilizados de disolución rápida que comprenden al menos uno del compuesto de fórmula (II), los solvatos del compuesto de fórmula (II), los polimorfos del compuesto de fórmula (II), y los polimorfos de los solvatos del compuesto de fórmula (II) en la preparación de inhibidores de la acetilcolinesterasa, en la cual YH representa ácido salicílico, ácido nítrico, ácido gálico, ácido maleico, o ácido acetilsalicílico, que se caracteriza por el hecho de que dicho uso es para preparar un medicamento para el tratamiento de Enfermedad de Alzheimer (AD), hipomnesia, síndrome hiperkinético de la infancia, atrofia cerebral progresiva, y enfermedad de Parkinson.

[0205] La dosificación unitaria de los líquidos orales, gránulos, comprimidos bucales, comprimidos efervescentes, comprimidos masticables, comprimidos de disgregación oral, o comprimidos liofilizados de disolución rápida que comprenden al menos uno del compuesto de fórmula (II), los solvatos del compuesto de fórmula (II), los polimorfos del compuesto de fórmula (II), y los polimorfos de los solvatos del compuesto de fórmula (II) según la presente divulgación en el medicamento que se usa como inhibidor de la acetilcolinesterasa puede variar de 0,5 mg a 50 mg, más preferentemente de 1 mg a 30 mg, lo más preferentemente de 2 mg a 20 mg.

[0206] La dosificación unitaria más conveniente de los líquidos orales, gránulos, comprimidos bucales, comprimidos efervescentes, comprimidos masticables, comprimidos de disgregación oral, o comprimidos liofilizados de disolución rápida que comprenden al menos uno del compuesto de fórmula (II), los solvatos del compuesto de fórmula (II), los polimorfos del compuesto de fórmula (II), y los polimorfos de los solvatos del compuesto de fórmula (II) según la presente divulgación que se usan como inhibidores de la acetilcolinesterasa es la que es equivalente a 5 mg, 10 mg, o 20 mg de clorhidrato de Donepezilo.

[0207] Un método para la preparación del compuesto de fórmula (III), del solvato del compuesto de fórmula (III), del co-cristal del compuesto de fórmula (III), y del co-cristal del solvato del compuesto de fórmula (III) según la presente divulgación comprende: disolver una sal de Donepezilo en un disolvente γ adecuado, añadir opcionalmente un disolvente β , añadir un ácido QH correspondiente, y concentrar, enfriar o añadir un disolvente Ψ para precipitar un sólido, es decir, obtener el compuesto de fórmula (III), el solvato del compuesto de fórmula (III), el co-cristal del compuesto de fórmula (III), o el co-cristal del solvato del compuesto de fórmula (III).

[0208] Los disolventes γ , β y Ψ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de butilo, agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol, propilenglicol, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monopropil éter, etilenglicol dimetil éter, etilenglicol dietil éter, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, propilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, acetona, butanona, etil éter, propil éter, isopropil éter, n-pentano, n-hexano, éter de petróleo, diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, y las mezclas de los mismos. La proporción de Donepezilo con respecto al ácido QH está en el intervalo de 1:0,1-10 (proporción molar).

[0209] Un segundo método para la preparación del compuesto de fórmula (III), del solvato del compuesto de fórmula (III), del co-cristal del compuesto de fórmula (III), y del co-cristal del solvato del compuesto de fórmula (III) según la presente divulgación comprende: disolver el compuesto de fórmula (III) o un solvato del mismo en un disolvente δ , y enfriar o añadir un disolvente π para precipitar un sólido, es decir, obtener el co-cristal del compuesto de fórmula (III), o el co-cristal del solvato del compuesto de fórmula (III).

[0210] Los disolventes δ y π se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de butilo, agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol, propilenglicol, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monopropil éter, etilenglicol dimetil éter, etilenglicol dietil éter, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, propilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, acetona, butanona, etil éter, propil éter, isopropil éter, n-pentano, n-hexano, éter de petróleo, diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano, y las mezclas de los mismos.

[0211] Los datos del diagrama de difracción de rayos X en polvo de los polimorfos del compuesto de fórmula (III) y

de los polimorfos de los solvatos del compuesto de fórmula (III) según la presente divulgación son los que siguen.

1. Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo del co-cristal Φ -1 de clorhidrato de Donepezilo y ácido maleico

5

[0212]

Ángulo de Difracción (2 θ , °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2 θ , °)	Intensidad (I/I ₀)
4,065	9,3	26,465	3,7
6,192	15,9	26,876	10,5
9,607	9,5	27,879	28,6
12,677	15,3	28,332	12,6
12,969	6,7	29,663	6,1
14,697	57,7	30,683	2,5
15,549	39,2	31,843	4,0
16,173	61,7	32,454	9,5
16,920	5,4	32,945	3,3
17,427	5,8	33,783	5,6
17,819	12,7	34,599	4,4
18,187	75,5	35,740	3,4
19,335	18,7	36,140	5,9
19,769	20,6	36,469	2,8
20,747	16,8	37,241	2,1
21,330	100	37,801	3,7
21,973	19,2	38,559	3,7
22,616	25,3	40,040	5,0
23,195	3,6	41,063	2,7
23,604	25,1	42,640	4,9
24,422	17,2	43,804	2,9
25,208	5,5	44,988	5,6
25,731	37,4		

10 2. Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo del co-cristal Φ -2 de clorhidrato de Donepezilo y ácido fumárico

[0213]

Ángulo de Difracción (2 θ , °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2 θ , °)	Intensidad (I/I ₀)
6,233	28,7	28,343	9,9
9,640	7,5	29,748	8,9

15

ES 2 415 166 T3

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
10,132	3,8	29,982	3,3
12,729	13,8	30,569	1,3
12,959	4,0	31,908	3,9
13,438	1,0	32,447	8,1
13,963	4,3	32,968	2,8
14,722	44,4	33,809	4,8
16,186	36,8	35,719	1,9
17,805	16,1	36,180	5,1
18,199	58,4	37,741	2,1
19,234	10,9	38,551	3,3
19,818	28,5	39,274	4,3
20,675	22,4	40,061	10,4
21,352	100	41,159	1,3
22,018	21,7	42,347	1,7
22,642	13,8	42,680	4,5
23,598	20,4	43,800	2,5
24,420	14,5	44,969	4,3
25,300	2,0	46,493	1,6
25,765	34,1	47,687	1,1
26,919	17,2	48,828	1,8
27,941	35,3	49,611	2,0

3. Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo del co-cristal Φ-3 de clorhidrato de Donepezilo y ácido fumárico

5

[0214]

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
6,176	12,5	29,710	4,9
9,590	6,5	30,952	5,3
12,670	6,4	31,837	4,8
14,691	41,5	32,425	12,4
16,148	46,1	32,845	4,9
17,811	10,8	33,724	7,0
18,176	58,8	34,539	4,6
19,202	5,9	35,613	8,8
19,815	20,4	36,159	5,3
20,698	15,7	37,747	24,6
21,320	69,9	38,409	19,7
22,011	17,0	39,607	5,7
22,558	100	40,072	5,1

ES 2 415 166 T3

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
23,571	23,1	41,987	6,3
24,430	23,4	42,657	10,4
25,690	34,4	43,765	3,4
26,597	8,5	44,922	7,7
26,830	12,3	46,392	3,6
27,863	27,6	47,434	4,3
28,508	78,6	48,753	2,9
29,132	27,7		

4. Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo del co-cristal Φ-4 de clorhidrato de Donepezilo y ácido cítrico

5 [0215]

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
6,308	16,2	25,846	35,6
9,731	9,5	27,000	15,9
12,823	8,2	28,009	32,3
13,073	6,3	27,447	14,8
14,822	53,1	29,800	5,9
15,063	18,5	31,990	5,5
15,587	5,0	32,546	10,0
16,288	55,4	33,085	4,6
17,909	13,9	33,908	4,6
18,307	68,5	34,692	3,1
19,364	7,3	34,970	4,1
19,923	25,1	35,833	3,1
20,837	19,3	36,291	6,6
21,454	100	36,385	4,6
22,115	22,4	38,693	4,5
22,741	14,0	39,339	3,4
23,719	28,9	40,118	7,5
24,523	15,4	42,805	5,6
		45,112	5,5

5. Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo del co-cristal Φ-5 de clorhidrato de Donepezilo y ácido salicílico

[0216]

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
6,323	15,7	26,731	3,8
7,501	2,7	27,036	12,6
9,759	6,2	27,998	32,6
10,237	14,8	28,483	14,8
10,920	4,1	29,850	7,0
11,659	2,8	30,120	4,2
12,242	1,6	32,011	2,8
12,833	8,1	32,551	8,2
13,068	3,8	33,094	2,6
14,085	18,4	33,917	3,9
14,851	40,0	34,776	2,3
15,576	3,1	34,965	2,9
16,313	35,2	35,934	1,9
17,334	6,2	36,258	4,0
17,788	22,1	36,585	2,4
18,325	50,2	37,877	2,2
19,170	9,5	38,678	3,6
19,935	21,5	39,420	3,4
20,771	41,0	40,171	7,3
21,474	100	41,274	2,2
22,131	17,8	42,841	3,6
22,803	12,1	43,942	2,8
23,639	38,8	45,092	4,4
24,503	14,1	46,600	2,1
25,873	27,5	48,970	1,6

6. Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo del co-cristal Φ-6 de clorhidrato de Donepezilo y ácido 5 tartárico

[0217]

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
6,313	16,9	27,007	13,9
9,727	10,3	28,012	28,0
12,827	10,2	28,465	12,7
13,084	9,0	29,826	5,6
14,818	61,8	30,103	3,2
15,049	17,9	31,971	4,9
15,577	5,8	32,556	9,5
16,285	63,9	33,107	3,2

ES 2 415 166 T3

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
17,283	3,8	33,858	4,7
17,928	15,0	34,729	3,3
18,297	79,1	35,866	2,9
19,424	6,8	36,275	4,4
19,934	24,5	36,442	3,6
20,831	19,8	37,889	3,3
21,446	100	38,650	3,1
22,104	25,4	39,365	2,7
22,732	14,1	40,203	4,1
23,722	27,9	42,815	3,3
24,524	16,9	45,068	4,5
25,837	32,7		

7. Picos en el Diagrama de Difracción de Rayos X en polvo del co-cristal Φ-7 de clorhidrato de Donepezilo y ácido succínico

5 [0218]

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
6,300	39,7	28,028	36,9
9,716	6,0	28,448	8,5
12,793	19,7	29,800	10,8
14,806	38,2	31,011	1,9
15,540	2,6	31,360	2,6
16,271	27,7	32,065	3,6
17,263	1,7	32,532	7,6
17,907	14,8	33,055	2,4
18,294	48,0	33,904	5,3
19,327	18,1	34,753	3,3
19,890	30,8	35,826	2,0
20,750	16,5	36,244	6,8
21,440	100	37,862	2,3
21,808	13,4	38,605	4,0
22,086	19,1	39,386	5,1
22,728	13,4	40,132	12,7
23,720	15,2	42,826	4,6
24,520	11,9	43,923	2,4
23,720	15,2	42,826	4,6
24,520	11,9	43,923	2,4
25,838	40,0	45,036	3,9
26,992	22,4	46,598	1,7
		48,950	1,7

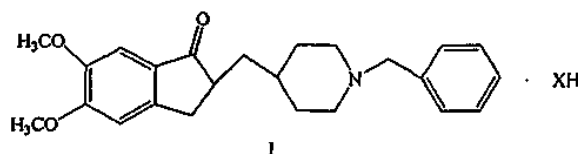
[0219] El compuesto de fórmula (III), los solvatos del compuesto de fórmula (III), los co-cristales del compuesto de fórmula (III), o los co-cristales de los solvatos del compuesto de fórmula (III) según la presente divulgación se pueden usar como principios activos para tratar y/o mejorar enfermedades, disfunciones fisiológicas y diversos dolores causados por un bajo nivel de acetilcolina, que incluyen, pero se limitan a, demencia senil (AD), trastorno por déficit de atención de la infancia, deterioro de la memoria, parálisis agitante (demeritia), lesión cerebral, esclerosis múltiple, Síndrome de Down, delirio, trastornos del estado de ánimo, enfermedad de Huntington, y trastornos del sueño.

[0220] El compuesto de fórmula (III), los solvatos del compuesto de fórmula (III), los co-cristales del compuesto de fórmula (III), o los co-cristales de los solvatos del compuesto de fórmula (III) según la presente divulgación se pueden usar como principios activos para tratar diversos dolores, que incluyen todas las molestias que involucran una sensación de dolor, síndromes de dolor funcional o síndromes de dolor orgánico, que incluyen, pero no se limitan a, cefalea neuropática, en particular migraña, fibromialgia primaria, amputación, denervación tumoral, denervación traumática o dolores causados por mecanismo autoinmune.

[0221] Las dosificaciones unitarias del compuesto de fórmula (III), de los solvatos del compuesto de fórmula (III), de los co-cristales del compuesto de fórmula (III), o de los co-cristales de los solvatos del compuesto de fórmula (III) según la presente divulgación cuando se usan como principios activos están en el intervalo de 1,0 mg a 50 mg.

[0222] Además se desvela una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (III), los solvatos del compuesto de fórmula (III), los co-cristales del compuesto de fórmula (III), o los co-cristales de los solvatos del compuesto de fórmula (III) que se puede preparar a partir de al menos uno de los componentes mencionados anteriormente y un excipiente adecuado. El excipiente incluye un vehículo, carga, disolvente, diluyente, colorante, y aglutinante. El tipo y la cantidad del excipiente se pueden ajustar dependiendo de la vía de administración de la formulación farmacéutica, tal como oral, sublingual y bucal, intravenosa, intraperitoneal, inyección subcutánea, inyección intramuscular, intranasal, intraocular, inhalación, rectal, vaginal, administración transdérmica, y similares.

[0223] La presente divulgación encuentra que el compuesto de fórmula (I)



en la cual XH representa ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido nítrico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido gálico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido fosfórico, ácido acetilsalicílico, ácido láctico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido malónico, ácido málico, ácido sórbico, ácido acético, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido sulfúrico, o ácido succínico, tiene una buena solubilidad en agua; un comprimido preparado a partir del mismo tiene una curva de liberación similar a la de un comprimido de clorhidrato de Donepezilo en fluido gástrico artificial. Por lo tanto, el compuesto de fórmula (I) es adecuado para la preparación de un comprimido ordinario.

[0224] Por lo tanto, la presente divulgación se refiere además al uso de comprimidos o comprimidos revestidos que comprenden al menos uno del compuesto de fórmula (I), los polimorfos del compuesto de fórmula (I), los solvatos del compuesto de fórmula (I) y los polimorfos del compuesto de fórmula (I), en la cual XH representa ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido nítrico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido gálico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido fosfórico, ácido acetilsalicílico, ácido láctico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido malónico, ácido málico, ácido sórbico, ácido acético, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido sulfúrico, o ácido succínico, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de Enfermedad de Alzheimer (AD), hipomnesia, síndrome hiperkinético de la infancia, atrofia cerebral progresiva, y enfermedad de Parkinson. Una formulación representativa de tal forma de dosificación comprende los siguientes componentes expresados en porcentaje en peso.

Compuesto de Fórmula (I):	1-20%	Carga:	35-90%
Disgregante:	1-30%	Agente aromatizante:	0,01-5%
Lubricante:	0,1-10%	Sustancia de deslizamiento:	0,01-5%
Aglutinante:	0-5%		

[0225] La carga que se usa en los comprimidos que comprenden al menos uno del compuesto de fórmula (I), los polimorfos del compuesto de fórmula (I), los solvatos del compuesto de fórmula (I) y los polimorfos del compuesto de fórmula (I) según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en almidón, dextrina, lactosa,

azúcar en polvo, glucosa, manitol, sulfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, fosfato tricálcico, celulosa microcristalina, eritritol, y las mezclas de los mismos.

5 **[0226]** El aglutinante que se usa en los comprimidos que comprenden al menos uno del compuesto de fórmula (I), los polimorfos del compuesto de fórmula (I), los solvatos del compuesto de fórmula (I) y los polimorfos del compuesto de fórmula (I) según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en agua, almidón, hidropropil metilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), hidropropil celulosa (HPC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), polivinilpirrolidona (PVP), etanol, y las mezclas de los mismos.

10 **[0227]** El disgregante que se usa en los comprimidos que comprenden al menos uno del compuesto de fórmula (I), los polimorfos del compuesto de fórmula (I), los solvatos del compuesto de fórmula (I) y los polimorfos del compuesto de fórmula (I) según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en almidón, almidón modificado, celulosa, ácido algínico, carboximetilalmidón sódico, celulosa microcristalina, hidropropil celulosa de baja sustitución (L-HPC), carboximetilalmidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada (PVPP), carboximetilcelulosa sódica reticulada (CC-Na), carboximetilalmidón sódico reticulado (CCMS-Na), agar tratado (TAG), y las mezclas de los mismos.

20 **[0228]** El agente aromatizante que se usa en los comprimidos que comprenden al menos uno del compuesto de fórmula (I), los polimorfos del compuesto de fórmula (I), los solvatos del compuesto de fórmula (I) y los polimorfos del compuesto de fórmula (I) según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en esteviósido, aspartamo, esencia de fruta, ciclamato sódico, sorbosa, sacarosa, glucosa, cristal de mentol, ácido cítrico, ácido ascórbico, y las mezclas de los mismos.

25 **[0229]** El lubricante que se usa en los comprimidos que comprenden al menos uno del compuesto de fórmula (I), los polimorfos del compuesto de fórmula (I), los solvatos del compuesto de fórmula (I) y los polimorfos del compuesto de fórmula (I) según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en estearato de magnesio, polvo de talco, estearato de calcio, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, monoestearato de polioxietileno, aceite mineral ligero, ceras, triacetina, polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, lauril sulfato de magnesio, y las mezclas de los mismos.

30 **[0230]** La sustancia de deslizamiento que se usa en los comprimidos que comprenden al menos uno del compuesto de fórmula (I), los polimorfos del compuesto de fórmula (I), los solvatos del compuesto de fórmula (I) y los polimorfos del compuesto de fórmula (I) según la presente divulgación se selecciona entre el grupo que consiste en micropolvo de gel de sílice, Cab-O-sil, Arosil, aluminosilicato sódico hidratado, y las mezclas de los mismos.

35 **[0231]** La dosificación unitaria de los comprimidos o de los comprimidos revestidos que comprenden al menos uno del compuesto de fórmula (I), los polimorfos del compuesto de fórmula (I), los solvatos del compuesto de fórmula (I) y los polimorfos del compuesto de fórmula (I) que se usan como inhibidores de la acetilcolinesterasa puede variar de 0,5 mg a 50 mg, más preferentemente de 1 mg a 30 mg, lo más preferentemente de 2 mg a 20 mg.

40 **[0232]** La dosificación unitaria más conveniente de los comprimidos o de los comprimidos revestidos que comprenden al menos uno del compuesto de fórmula (I), los polimorfos del compuesto de fórmula (I), los solvatos del compuesto de fórmula (I) y los polimorfos del compuesto de fórmula (I) que se usan como inhibidores de la acetilcolinesterasa es equivalente a 5 mg, 10 mg, o 20 mg de clorhidrato de Donepezilo.

45 **[0233]** Análogamente, el compuesto de fórmula (III), los solvatos del compuesto de fórmula (III), los co-cristales del compuesto de fórmula (III), y los co-cristales de los solvatos del compuesto de fórmula (III) según la presente divulgación se pueden formular en comprimidos ordinarios, líquidos orales, gránulos, comprimidos bucales, comprimidos de disgregación oral, comprimidos efervescentes, comprimidos liofilizados de disolución rápida, 50 comprimidos masticables o cápsulas, y similares.

[0234] La dosificación unitaria de los líquidos orales, gránulos, comprimidos bucales, comprimidos efervescentes, comprimidos masticables, comprimidos de disgregación oral, comprimidos liofilizados de disolución rápida, o comprimidos ordinarios que comprenden al menos uno del compuesto de fórmula (III), los solvatos del compuesto de fórmula (III), los co-cristales del compuesto de fórmula (III), y los co-cristales de los solvatos del compuesto de fórmula (III) que se usan como inhibidores de la acetilcolinesterasa puede variar de 0,5 mg a 50 mg, más preferentemente de 1 mg a 30 mg, lo más preferentemente de 2 mg a 20 mg.

60 **[0235]** La dosificación unitaria más conveniente de los líquidos orales, gránulos, comprimidos bucales, comprimidos efervescentes, comprimidos masticables, comprimidos de disgregación oral, comprimidos liofilizados de disolución rápida, o comprimidos ordinarios que comprenden al menos uno del compuesto de fórmula (III), los solvatos del compuesto de fórmula (I), los co-cristales del compuesto de fórmula (III), y los co-cristales de los solvatos del compuesto de fórmula (III) que se usan como inhibidores de la acetilcolinesterasa es equivalente a 5 mg, 10 mg, o 20 mg de clorhidrato de Donepezilo.

65 **[0236]** La formulación representativa, los procedimientos de preparación y los excipientes que se usan cuando se

formula un compuesto de fórmula (III), un solvato del compuesto de fórmula (III), un co-cristal del compuesto de fórmula (III), o un co-cristal del solvato del compuesto de fórmula (III) en un comprimido ordinario se pueden determinar por referencia a los que se usan cuando se formula un compuesto de fórmula (I) en un comprimido ordinario.

5

[0237] Sin embargo, la formulación representativa, los procedimientos de preparación y los excipientes que se usan cuando se formula el compuesto de fórmula (I) en un comprimido ordinario son solamente ejemplos específicos para ilustrar las formulaciones, los procedimientos de preparación y los excipientes que se usan cuando se formula el compuesto de fórmula (III), el solvato del compuesto de fórmula (III), el co-cristal del compuesto de fórmula (III), o el

10 co-cristal del solvato del compuesto de fórmula (III) en un comprimido ordinario, y no se deberían interpretar como cualquier limitación a la formulación de comprimido ordinario a partir del compuesto de fórmula (III), el solvato del compuesto de fórmula (III), el co-cristal del compuesto de fórmula (III), o el co-cristal del solvato del compuesto de fórmula (III) según la presente divulgación.

15 **[0238]** Cualquier otra formulación, método para la preparación y excipiente que se use en comprimidos ordinarios que comprenden al menos uno del compuesto de fórmula (III), el solvato del compuesto de fórmula (III), el co-cristal del compuesto de fórmula (III), y el co-cristal del solvato del compuesto de fórmula (III) que pueda diseñar un experto en la materia a la luz del conocimiento común están dentro del ámbito de la presente divulgación.

20 **[0239]** La formulación representativa, los procedimientos de preparación y los excipientes que se usan cuando se formula un compuesto de fórmula (III), un solvato del compuesto de fórmula (III), un co-cristal del compuesto de fórmula (III), o un co-cristal del solvato del compuesto de fórmula (III) en líquidos orales, gránulos, comprimidos bucales, comprimidos efervescentes, comprimidos masticables, comprimidos de disgregación oral, o comprimidos liofilizados de disolución rápida se pueden determinar por referencia a los que se usan cuando se formula un

25 compuesto de fórmula (II), un solvato del compuesto de fórmula (II), un co-cristal del compuesto de fórmula (II), o un co-cristal del solvato del compuesto de fórmula (II) en líquidos orales, gránulos, comprimidos bucales, comprimidos efervescentes, comprimidos masticables, comprimidos de disgregación oral, o comprimidos liofilizados de disolución rápida.

30 **[0240]** Sin embargo, la formulación representativa, los procedimientos de preparación y los excipientes que se usan cuando se formula el compuesto de fórmula (I) en líquidos orales, gránulos, comprimidos bucales, comprimidos efervescentes, comprimidos masticables, comprimidos de disgregación oral, o comprimidos liofilizados de disolución rápida son solamente ejemplos específicos para ilustrar las formulaciones, los procedimientos de preparación y los excipientes que se usan cuando se formula el compuesto de fórmula (III), el solvato del compuesto de fórmula (III), el

35 co-cristal del compuesto de fórmula (III), o el co-cristal del solvato del compuesto de fórmula (III) en líquidos orales, gránulos, comprimidos bucales, comprimidos efervescentes, comprimidos masticables, comprimidos de disgregación oral, o comprimidos liofilizados de disolución rápida, y no se deberían interpretar como cualquier limitación a la formulación de líquidos orales, gránulos, comprimidos bucales, comprimidos efervescentes, comprimidos masticables, comprimidos de disgregación oral, y comprimidos liofilizados de disolución rápida a partir del

40 compuesto de fórmula (III), el solvato del compuesto de fórmula (III), el co-cristal del compuesto de fórmula (III), o el co-cristal del solvato del compuesto de fórmula (III) según la presente divulgación.

[0241] Cualquier otra formulación, método para la preparación y excipiente que se use en líquidos orales, gránulos, comprimidos bucales, comprimidos efervescentes, comprimidos masticables, comprimidos de disgregación oral, o

45 comprimidos liofilizados de disolución rápida que comprenden al menos uno del compuesto de fórmula (III), el solvato del compuesto de fórmula (III), el co-cristal del compuesto de fórmula (III), y el co-cristal del solvato del compuesto de fórmula (III) que pueda diseñar un experto en la materia a la luz del conocimiento común están dentro del ámbito de la presente divulgación.

50 **[0242]** Ensayo de Sabor: Se administra bucalmente a siete voluntarios una solución de 2 mg de principio activo en 1 ml de agua desionizada o un comprimido de disgregación oral que contiene 5 mg de principio activo y un agente aromatizante. El sabor se clasifica de la siguiente manera: extremadamente amargo: +++++, altamente amargo: +++, bastante amargo: ++, amargo: +, ligeramente amargo: ±, no amargo: -.

55 **[0243]** Cuando se evalúan los resultados de clasificación, el sabor se clasifica como no amargo solo cuando los siete voluntarios lo clasifican como no amargo; el sabor se clasifica como ligeramente amargo si menos de 4 voluntarios lo clasifican como ligeramente amargo y el resto de los voluntarios lo clasifican como no amargo. Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 1.

60

Tabla 1 Resultados del ensayo de sabor para las sales de Donepezilo y los comprimidos de disgregación oral de las mismas

Muestras	Principio activo	Comprimido	Descripción
Ejemplo 42	-	-	no amargo
Ejemplo 53	-	-	no amargo
Ejemplo 58	++	++	amargo
Ejemplo 66	++	±	ligeramente amargo
Ejemplo 91	++	++	amargo
Ejemplo 48	++	+++	altamente amargo, agrio
Ejemplo 11	++++	+++	altamente amargo, acre, lengua entumecida
Ejemplo 1	+++++	+++++	extremadamente amargo, lengua entumecida
Ejemplo 93	+	±	ligeramente amargo después de elaborar el comprimido
Ejemplo 92	-	-	no amargo
Ejemplo 99	+++	+++	altamente amargo
Ejemplo 28	+++	+++	agrio, altamente amargo
Ejemplo 94	+++	No se elabora el comprimido	altamente amargo
Ejemplo 95	+++	No se elabora el comprimido	agrio, altamente amargo
Ejemplo 96	+++	No se elabora el comprimido	altamente amargo
Ejemplo 84	+++	No se elabora el comprimido	altamente amargo
Ejemplo 97	+++	No se elabora el comprimido	altamente amargo
Ejemplo 98	-	-	no amargo
Ejemplo 37	++	+	ligeramente amargo después de elaborar el comprimido
Ejemplo 100	+++	No se elabora el comprimido	altamente amargo
Ejemplo 101	+++	No se elabora el comprimido	altamente amargo
Ejemplo 102	+++	No se elabora el comprimido	altamente amargo
Ejemplo 16	++	++	amargo
Ejemplo 86	+++	No se elabora el comprimido	lengua entumecida, altamente amargo
Ejemplo 103	+++	No se elabora el comprimido	altamente amargo

Nota: Los grados de amargor y acritud del sabor se representan mediante un determinado número de "+". "-" representa no amargo, y "±" representa ligeramente amargo.

- [0244]** La presente divulgación desvela además una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), el polimorfo del compuesto de fórmula (I), el solvato del compuesto de fórmula (I), o el polimorfo del solvato del compuesto de fórmula (I), que se formulan a partir de al menos uno del compuesto de fórmula (I), el polimorfo del compuesto de fórmula (I), el solvato del compuesto de fórmula (I), y el polimorfo del solvato del compuesto de fórmula (I) y un excipiente adecuado. El excipiente incluye un vehículo, carga, disolvente, diluyente, colorante, y aglutinante. El tipo y la cantidad del excipiente se pueden ajustar según la vía de administración de la formulación farmacéutica, tal como oral, sublingual y bucal, intravenosa, intraperitoneal, inyección subcutánea, inyección intramuscular, intranasal, intraocular, inhalación, rectal, vaginal, administración transdérmica, y similares.
- 5
- 10 **[0245]** En la presente memoria se desvela un procedimiento de elaboración de comprimidos y un ensayo de disolución de un comprimido que comprende el polimorfo (I-A) de mesilato de Donepezilo.
- [0246]** Formulación: Compuesto I-A 1,14 g; almidón soluble en agua 6 g; celulosa microcristalina 4 g; lactosa 7,46 g; HPMC de baja sustitución 0,8 g; HPMC al 1% 10 ml; estearato de magnesio 0,6 g.
- 15
- [0247]** Procedimiento de preparación: El ingrediente activo y los excipientes se tamizan con un tamiz de malla 80, se pesan según la formulación, y se mezclan uniformemente. Se añade en porciones HPMC al 1% para formar un material blando, y el material blando se granula con un tamiz de malla 24. Las partículas resultantes se secan durante 2,5 horas en un horno de secado a 60 °C y se clasifican por tamaño con un tamiz de malla 30. En base a la
- 20 cantidad real de partículas medidas, se añade proporcionalmente estearato de magnesio. Los materiales se mezclan uniformemente y se elaboran en comprimidos.
- [0248]** Diámetro de la perforadora: 6 mm; peso del comprimido: 100 ± 2 mg.
- 25 **[0249]** El ensayo de disolución se lleva a cabo en un evaluador de disolución RC806.
- [0250]** Se usan seis comprimidos como muestras y el ensayo se lleva a cabo según el segundo método de ensayo de disolución que se especifica en US Pharmacopoeia. El medio de disolución es 900 ml de agua desgasificada; la temperatura es 37 °C; la velocidad de rotación es 100 rpm. Se retira 1 ml de las muestras a los 5 min, 10 min, 15
- 30 min, y 20 min, respectivamente, y no se añade medio de disolución adicional. Las muestras se filtran mediante una película de microporo de 0,45 y se inyectan 90 µl de muestra en el ensayo. Los resultados del ensayo se muestran en la Figura 13.
- [0251]** Los resultados del análisis elemental de los compuestos Φ-1 ~ Φ-7 de los compuestos de fórmula (III) según
- 35 la presente divulgación se muestran a continuación:

Números	C/%		H/%		N/%		Cl/%		Donepezilo: HCl: ácido orgánico: agua			
	Calc.	Medido		Calc.	Medido		Calc.	Medido				
		1	2		1	2						
Ejemplo 115	68,21	68,47	68,29	7,10	7,50	7,46	3,19	3,25	3,34	6,05	5,97	4:3:1:1
Ejemplo 116	68,91	68,74	68,59	7,06	6,99	7,15	3,22	3,28	3,31	6,12	6,19	4:3:1:0
Ejemplo 117	57,7	58,27	58,32	6,01	6,14	6,30	2,10	2,14	2,22	5,33	4,62	1:1:2:0
Ejemplo 118	66,61	66,12	66,30	7,02	7,15	7,22	3,05	2,83	2,79	5,80	5,24	4:3:1:1
Ejemplo 119	70,70	69,99	70,05	6,96	7,24	7,32	3,00	2,90	2,84	3,8	3,10 (interferido)	2:1:1:0
Ejemplo 120	66,17	65,47	65,55	7,11	7,57	7,67	3,09	2,98	2,79	5,87	6,10	4:3:1:2
Ejemplo 121	67,34	66,78	66,95	7,07	6,34	6,44	3,14	2,92	2,68	7,97	7,99	4:4:1:0

[0252] Medida del contenido de cloro: Se disuelve una cantidad apropiada de muestra en agua con sonicación. Se añade ácido nítrico diluido para acidificar la solución, y se añade una cantidad en exceso de solución de titulación 0,1 M de nitrato de plata. El precipitado se retira por filtración, y se añade al filtrado una cantidad apropiada de una solución al 8% de $\text{NH}_4\text{Fe}(\text{SO}_4)_4$ como indicador. La cantidad en exceso de nitrato de plata se titula con solución de titulación 0,1 M de NH_4SCN , y se calcula la cantidad consumida de Ag^+ para determinar el contenido de cloro de la muestra.

[0253] A menos que se indique otra cosa, el disolvente que se usa en el ensayo de resonancia magnética nuclear de la presente divulgación es D_2O .

10

[0254] Ejemplos de la presente divulgación

Ejemplo 1 Mesilato de Donepezilo (I)

15 **[0255]** Se disuelven 3,79 g de Donepezilo en 70 ml de acetato de etilo, y se añade lentamente una solución de ácido metanosulfónico (0,65 ml) en etanol absoluto (35 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 181,9 °C.

Ejemplo 2 Mesilato de Donepezilo (I)

20

[0256] Se añade lentamente ácido metanosulfónico (0,65 ml, disuelto en 35 ml de acetona) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 181,1 °C.

25 Ejemplo 3 Mesilato de Donepezilo (I)

[0257] Se añade lentamente ácido metanosulfónico (0,65 ml, disuelto en 35 ml de 2-propanol) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 182,2 °C.

30

Ejemplo 4 Mesilato de Donepezilo (I)

35 **[0258]** Se disuelven 3,79 g de Donepezilo en 80 ml de acetona, y se añaden lentamente 10 ml de una solución de ácido metanosulfónico en etanol absoluto. El precipitado sólido se disuelve en etanol con calentamiento. La solución resultante se enfría lentamente y el cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 182,6 °C.

Ejemplo 6 Polimorfo (I-A) de mesilato de Donepezilo

40 **[0259]** Se disuelve mesilato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de etanol absoluto con calentamiento. Se añade una cantidad apropiada de dipropil éter para hacer la solución ligeramente turbida. La solución se calienta adicionalmente hasta que se vuelve transparente de nuevo, y a continuación se enfría lentamente. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 182,6 °C.

45

Ejemplo 7 Polimorfo (I-A) de mesilato de Donepezilo

50 **[0260]** Se disuelve mesilato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de etanol absoluto con calentamiento. Se añade una cantidad apropiada de n-hexano para hacer la solución ligeramente turbida. La solución se calienta adicionalmente hasta que se vuelve transparente de nuevo, y a continuación se enfría lentamente. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 181,5 °C.

Ejemplo 8 Polimorfo (I-A) de mesilato de Donepezilo

55

[0261] Se añade lentamente ácido metanosulfónico (0,65 ml, disuelto en 35 ml de acetona) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra inmediatamente y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 180,1 °C.

60 Ejemplo 9 Polimorfo (I-A) de mesilato de Donepezilo

[0262] Se añade lentamente ácido metanosulfónico (1,3 ml, disuelto en 11 ml de etanol absoluto) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en etanol absoluto (38 ml) con agitación a temperatura ambiente, y se añaden 50 ml de dipropil éter. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 180,3 °C.

65

Ejemplo 10 Polimorfo (I-A) de mesilato de Donepezilo

[0263] Se añade lentamente ácido metanosulfónico (1,3 ml, disuelto en 11 ml de etanol absoluto y 50 ml de dipropil éter) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en etanol absoluto (38 ml) con agitación a temperatura ambiente. La solución mixta se agita a temperatura ambiente y el sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 177,4 °C.

Ejemplo 11 para-Toluenosulfonato de Donepezilo (II)

[0264] Se añade lentamente ácido para-toluenosulfónico (1,902 g, disuelto en 35 ml de etanol absoluto) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 170,8 °C.

Ejemplo 12 para-Toluenosulfonato de Donepezilo (II)

[0265] Se añade lentamente ácido para-toluenosulfónico (1,902 g, disuelto en 35 ml de acetona) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 170,8 °C.

Ejemplo 13 para-Toluenosulfonato de Donepezilo (II)

[0266] Se añade lentamente ácido para-toluenosulfónico (1,902 g, disuelto en 35 ml de 2-propanol) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 170,8 °C.

Ejemplo 14 Polimorfo (II-A) de para-toluenosulfonato de Donepezilo

[0267] Se disuelve para-toluenosulfonato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de etanol absoluto con calentamiento, y la solución se enfría lentamente a continuación. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 171,0 °C.

Ejemplo 15 Polimorfo (II-A) de para-toluenosulfonato de Donepezilo

[0268] Se disuelve para-toluenosulfonato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de etanol absoluto con calentamiento. Se añade una cantidad apropiada de dipropil éter para hacer la solución ligeramente turbida. La solución se calienta adicionalmente hasta que se vuelve transparente de nuevo, y a continuación se enfría lentamente. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 170,3 °C.

Ejemplo 16 Succinato de Donepezilo (III)

[0269] Se añade lentamente ácido succínico (1,18 g, disuelto en 35 ml de etanol absoluto) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 169,1 °C.

Ejemplo 17 Succinato de Donepezilo (III)

[0270] Se añade lentamente ácido succínico (1,18 g, disuelto en 35 ml de acetona y 5 ml de agua) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 168,0 °C.

Ejemplo 18 Succinato de Donepezilo (III)

[0271] Se añade lentamente ácido succínico (1,18 g, disuelto en 35 ml de acetona y 5 ml de agua) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en tetrahidrofurano (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 168,7 °C.

Ejemplo 19 Succinato de Donepezilo (III)

[0272] Se añade lentamente ácido succínico (1,18 g, disuelto en 35 ml de 2-propanol y 5 ml de agua) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 165,7 °C.

Ejemplo 20 Succinato de Donepezilo (III)

[0273] Se añade lentamente Donepezilo (3,79 g, disuelto en 70 ml de acetato de etilo) a una solución de ácido succínico (0,59 g) en etanol absoluto (35 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se

seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 169,5 °C.

Ejemplo 21 Succinato de Donepezilo (III)

- 5 **[0274]** Se añade lentamente Donepezilo (3,79 g, disuelto en 70 ml de acetato de etilo) a una solución de ácido succínico (0,59 g) en acetona (35 ml) y agua (5 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 169,2 °C.

Ejemplo 22 Succinato de Donepezilo (III)

10

[0275] Se añade lentamente Donepezilo (3,79 g, disuelto en 70 ml de acetato de etilo) a una solución de ácido succínico (0,59 g) en 2-propanol (35 ml) y agua (5 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 167,5 °C.

15 Ejemplo 23 Polimorfo (III-A) de succinato de Donepezilo

[0276] Se disuelve succinato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de etanol absoluto con calentamiento, y la solución se enfría lentamente a continuación. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 169,6 °C.

20

Ejemplo 24 Polimorfo (III-A) de succinato de Donepezilo

- 25 **[0277]** Se disuelve succinato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de etanol absoluto con calentamiento. Se añade una cantidad apropiada de n-hexano para hacer la solución ligeramente turbida. La solución se calienta adicionalmente hasta que se vuelve transparente de nuevo, y a continuación se enfría lentamente. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 168,4 °C.

Ejemplo 25 Polimorfo (III-A) de succinato de Donepezilo

30

[0278] Se disuelve succinato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de etanol absoluto con calentamiento. Se añade una cantidad apropiada de agua destilada para hacer la solución ligeramente turbida. La solución se calienta adicionalmente hasta que se vuelve transparente de nuevo, y a continuación se enfría lentamente. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión:

35

168,8 °C.

Ejemplo 26 Polimorfo (III-A) de succinato de Donepezilo

- 40 **[0279]** Se disuelve succinato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de mezcla de acetona-agua con calentamiento, y la solución resultante se enfría lentamente. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 170,2 °C.

Ejemplo 27 Polimorfo (III-A) de succinato de Donepezilo

- 45 **[0280]** Se disuelve succinato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de 2-propanol con calentamiento, y la solución resultante se enfría lentamente. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 169,3 °C.

Ejemplo 28 Tartrato de Donepezilo (IV)

50

[0281] Se añade lentamente ácido tartárico (1,5 g, disuelto en 35 ml de etanol absoluto) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 169,6 °C.

55 Ejemplo 29 Tartrato de Donepezilo (IV)

[0282] Se añade lentamente ácido tartárico (1,5 g, disuelto en 35 ml de acetona) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (200 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título.

60

Ejemplo 30 Tartrato de Donepezilo (IV)

- 65 **[0283]** Se añade lentamente ácido tartárico (1,5 g, disuelto en 35 ml de mezcla de 2-propanol-agua) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentra al vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 31 Tartrato de Donepezilo (IV)

[0284] Se añade lentamente Donepezilo (3,79 g, disuelto en 70 ml de acetato de etilo) a una solución de ácido tartárico (0,75 g) en etanol absoluto (35 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se
5 seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 168,0 °C.

Ejemplo 32 Tartrato de Donepezilo (IV)

[0285] Se añade lentamente Donepezilo (3,79 g, disuelto en 200 ml de acetato de etilo) a una solución de ácido
10 tartárico en acetona (35 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 33 Tartrato de Donepezilo (IV)

[0286] Se añade lentamente ácido tartárico (1,18 g, disuelto en 7 ml de agua) a una solución de Donepezilo (3,79 g)
15 en etanol absoluto (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 34 Tartrato de Donepezilo (IV)

[0287] Se añade lentamente Donepezilo (3,79 g, disuelto en 70 ml de acetato de etilo) a una solución de ácido
20 tartárico (0,75 g) en 2-propanol (35 ml) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentra al vacío para dar el compuesto del título.

25 Ejemplo 35 Polimorfo (IV-A) de tartrato de Donepezilo

[0288] Se disuelve tartrato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de acetona con
calentamiento, y la solución resultante se enfría lentamente a continuación. El cristal precipitado se filtra y se seca a
30 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 164,5 °C.

Ejemplo 36 Polimorfo (IV-A) de tartrato de Donepezilo

[0289] Se disuelve tartrato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de 2-propanol con
calentamiento, y la solución resultante se enfría lentamente a continuación. El cristal precipitado se filtra y se seca a
35 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 161,6 °C.

Ejemplo 37 Sulfato de Donepezilo (V)

[0290] Se añade lentamente ácido sulfúrico (0,53 ml, disuelto en 35 ml de etanol absoluto) a una solución de
40 Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 38 Sulfato de Donepezilo (V)

[0291] Se añade lentamente ácido sulfúrico (0,53 ml, disuelto en 35 ml de acetona) a una solución de Donepezilo
45 (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 39 Sulfato de Donepezilo (V)

[0292] Se añade lentamente ácido sulfúrico (0,53 ml, disuelto en 35 ml de 2-propanol) a una solución de Donepezilo
50 (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título.

55 Ejemplo 40 Polimorfo (V-A) de sulfato de Donepezilo

[0293] Se disuelve sulfato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de etanol absoluto con
calentamiento, y la solución resultante se enfría lentamente a continuación. El cristal precipitado se filtra y se seca a
60 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 175,1 °C.

Ejemplo 41 Polimorfo (V-B) de sulfato de Donepezilo

[0294] Se disuelve sulfato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de etanol absoluto con
calentamiento. Se añade una cantidad apropiada de dipropil éter para hacer la solución ligeramente turbida. La
65 solución se calienta adicionalmente hasta que se vuelve transparente de nuevo, y a continuación se enfría lentamente. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión:

130,5 °C.

Ejemplo 42 Nitrato de Donepezilo (VI)

- 5 **[0295]** Se añade lentamente ácido nítrico (0,45 ml, disuelto en 35 ml de etanol absoluto) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 213,7 °C.

Ejemplo 43 Nitrato de Donepezilo (VI)

10

[0296] Se añade lentamente ácido nítrico (0,45 ml, disuelto en 35 ml de acetona) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 212,8 °C.

15 Ejemplo 44 Nitrato de Donepezilo (VI)

[0297] Se añade lentamente ácido nítrico (0,45 ml, disuelto en 35 ml de 2-propanol) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 213,7 °C.

20

Ejemplo 45 Polimorfo (VI-A) de nitrato de Donepezilo

[0298] Se disuelve nitrato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de mezcla de etanol absoluto-agua con calentamiento, y la solución resultante se enfría lentamente a continuación. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 215,8 °C.

25

Ejemplo 46 Polimorfo (VI-A) de nitrato de Donepezilo

[0299] Se disuelve nitrato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de mezcla de acetona-agua con calentamiento, y la solución resultante se enfría lentamente a continuación. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 213,5 °C.

30

Ejemplo 47 Polimorfo (VI-A) de nitrato de Donepezilo

[0300] Se disuelve nitrato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de mezcla de 2-propanol-agua con calentamiento, y la solución resultante se enfría lentamente a continuación. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 216,3 °C.

35

Ejemplo 48 Fosfato de Donepezilo (VII)

40

[0301] Se añade lentamente ácido fosfórico (0,58 ml, disuelto en 35 ml de acetona) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título.

45 Ejemplo 49 Fosfato de Donepezilo (VII)

[0302] Se añade lentamente ácido fosfórico (0,58 ml, disuelto en 35 ml de 2-propanol) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título.

50

Ejemplo 50 Fosfato de Donepezilo (VII)

[0303] Se añade lentamente Donepezilo (3,79 g, disuelto en 70 ml de acetato de etilo) a una solución de ácido fosfórico (0,29 ml) en acetona (35 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título.

55

Ejemplo 51 Fosfato de Donepezilo (VII)

[0304] Se añade lentamente Donepezilo (3,79 g, disuelto en 70 ml de acetato de etilo) a una solución de ácido fosfórico (0,29 ml) en 2-propanol (35 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título.

60

Ejemplo 52 Polimorfo (VII-A) de fosfato de Donepezilo

[0305] Se disuelve fosfato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de 2-propanol con calentamiento. Se añade una cantidad apropiada de dipropil éter para hacer la solución ligeramente turbida. La solución se calienta adicionalmente hasta que se vuelve transparente de nuevo, y a continuación se enfría

65

lentamente. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 156,5 °C.

Ejemplo 53 Salicilato de Donepezilo (VIII)

5

[0306] Se añade lentamente ácido salicílico (1,38 g, disuelto en 35 ml de etanol absoluto) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 176,5 °C.

10 Ejemplo 54 Salicilato de Donepezilo (VIII)

[0307] Se añade lentamente ácido salicílico (1,38 g, disuelto en 35 ml de acetona) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 175,8 °C.

15

Ejemplo 55 Salicilato de Donepezilo (VIII)

[0308] Se añade lentamente ácido salicílico (1,38 g, disuelto en 35 ml de 2-propanol) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 174,5 °C.

20

Ejemplo 56 Polimorfo (VIII-A) de salicilato de Donepezilo

[0309] Se disuelve salicilato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de mezcla de acetona-agua con calentamiento, y la solución resultante se enfría lentamente a continuación. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 175,5 °C.

25

Ejemplo 57 Polimorfo (VIII-A) de salicilato de Donepezilo

[0310] Se disuelve salicilato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de mezcla de 2-propanol-agua con calentamiento, y la solución resultante se enfría lentamente a continuación. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 174,8 °C.

30

Ejemplo 58 Fumarato de Donepezilo (IX)

35

[0311] Se añade lentamente ácido fumárico (1,16 g, disuelto en 35 ml de etanol absoluto) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 167,7 °C.

40 Ejemplo 59 Fumarato de Donepezilo (IX)

[0312] Se añade lentamente ácido fumárico (1,16 g, disuelto en 35 ml de acetona) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 170,1 °C.

45

Ejemplo 60 Fumarato de Donepezilo (IX)

[0313] Se añade lentamente ácido fumárico (1,16 g, disuelto en 35 ml de 2-propanol) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 168,5 °C.

50

Ejemplo 61 Fumarato de Donepezilo (IX)

[0314] Se añade lentamente Donepezilo (3,79 g, disuelto en 70 ml de acetato de etilo) a una solución de ácido fumárico (0,58 g) en etanol absoluto (35 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 166,9 °C.

55

Ejemplo 62 Fumarato de Donepezilo (IX)

[0315] Se añade lentamente Donepezilo (3,79 g, disuelto en 70 ml de acetato de etilo) a una solución de ácido fumárico (0,58 g) en acetona (35 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 167,4 °C.

60

Ejemplo 63 Fumarato de Donepezilo (IX)

65

[0316] Se añade lentamente Donepezilo (3,79 g, disuelto en 70 ml de acetato de etilo) a una solución de ácido

fumárico (0,58 g) en 2-propanol (35 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 173,1 °C.

Ejemplo 64 Polimorfo (IX-A) de fumarato de Donepezilo

5

[0317] Se disuelve fumarato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de etanol absoluto con calentamiento, y la solución resultante se enfría lentamente a continuación. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 170,4 °C.

10 Ejemplo 65 Polimorfo (IX-A) de fumarato de Donepezilo

[0318] Se disuelve fumarato de Donepezilo (cualquier forma) en una cantidad apropiada de 2-propanol con calentamiento, y la solución resultante se enfría lentamente a continuación. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 170,0 °C.

15

Ejemplo 66 Maleato de Donepezilo (X)

[0319] Se añade lentamente ácido maleico (1,161 g, disuelto en 35 ml de etanol absoluto) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentra al vacío para dar el compuesto del título.

20

Ejemplo 67 Maleato de Donepezilo (X)

[0320] Se añade lentamente ácido maleico (1,161 g, disuelto en 35 ml de acetona) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentra al vacío para dar el compuesto del título.

25

Ejemplo 68 Maleato de Donepezilo (X)

[0321] Se añade lentamente ácido maleico (1,161 g, disuelto en 35 ml de 2-propanol) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentra al vacío para dar el compuesto del título.

30

Ejemplo 69 Maleato de Donepezilo (X)

35

[0322] Se añade lentamente Donepezilo (3,79 g, disuelto en 70 ml de acetato de etilo) a una solución de ácido maleico (0,58 g) en etanol absoluto (35 ml) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentra al vacío para dar el compuesto del título.

40 Ejemplo 70 Maleato de Donepezilo (X)

[0323] Se añade lentamente Donepezilo (3,79 g, disuelto en 70 ml de acetato de etilo) a una solución de ácido maleico (0,58 g) en acetona (35 ml) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentra al vacío para dar el compuesto del título.

45

Ejemplo 71 Maleato de Donepezilo (X)

[0324] Se añade lentamente Donepezilo (3,79 g, disuelto en 70 ml de acetato de etilo) a una solución de ácido maleico (0,58 g) en 2-propanol (35 ml) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentra al vacío para dar el compuesto del título.

50

Ejemplo 72 Maleato de Donepezilo (X)

[0325] Se añade lentamente ácido maleico (1,161 g, disuelto en 10 ml de etanol absoluto) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (20 ml) con agitación a temperatura ambiente seguido de la adición de 10 ml de dipropil éter. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 132,2 °C.

55

Ejemplo 73 Maleato de Donepezilo (X)

60

[0326] Se añade lentamente ácido maleico (1,161 g, disuelto en 10 ml de acetona) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (20 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 74 Maleato de Donepezilo (X)

65

[0327] Se añade lentamente ácido maleico (1,161 g, disuelto en 10 ml de 2-propanol) a una solución de Donepezilo

(3,79 g) en acetato de etilo (20 ml) con agitación a temperatura ambiente seguido de la adición de 10 ml de dipropil éter. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 126,8 °C.

5 Ejemplo 75 Maleato de Donepezilo (X)

[0328] Se añade lentamente Donepezilo (3,79 g, disuelto en 20 ml de acetato de etilo) a una solución de ácido maleico (0,58 g) en etanol absoluto (5 ml) con agitación a temperatura ambiente seguido de la adición de 10 ml de dipropil éter. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 127,8 °C.

Ejemplo 76 Maleato de Donepezilo (X)

[0329] Se añade lentamente Donepezilo (3,79 g, disuelto en 20 ml de acetato de etilo) a una solución de ácido maleico (0,58 g) en acetona (5 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 130,3 °C.

Ejemplo 77 Maleato de Donepezilo (X)

[0330] Se añade lentamente Donepezilo (3,79 g, disuelto en 20 ml de acetato de etilo) a una solución de ácido maleico (0,58 g) en 2-propanol (5 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 129,5 °C.

Ejemplo 78 Polimorfo (X-A) de maleato de Donepezilo

[0331] Se disuelve maleato de Donepezilo (la proporción de Donepezilo con respecto a ácido maleico es 1:1) en una cantidad apropiada de etanol absoluto con calentamiento, y la solución resultante se enfría lentamente a continuación. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 130,1 °C.

Ejemplo 79 Polimorfo (X-A) de maleato de Donepezilo

[0332] Se disuelve maleato de Donepezilo (la proporción de Donepezilo con respecto a ácido maleico es 1:1) en una cantidad apropiada de acetona con calentamiento, y la solución resultante se enfría lentamente a continuación. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 132,4 °C.

Ejemplo 80 Polimorfo (X-A) de maleato de Donepezilo

[0333] Se disuelve maleato de Donepezilo (la proporción de Donepezilo con respecto a ácido maleico es 1:1) en una cantidad apropiada de 2-propanol con calentamiento, y la solución resultante se enfría lentamente a continuación. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 81 Polimorfo (X-A) de maleato de Donepezilo

[0334] Se disuelve maleato de Donepezilo (la proporción de Donepezilo con respecto a ácido maleico es 2:1) en una cantidad apropiada de etanol absoluto con calentamiento, y la solución resultante se enfría lentamente a continuación. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 130,5 °C.

50 Ejemplo 82 Polimorfo (X-B) de maleato de Donepezilo

[0335] Se disuelve maleato de Donepezilo (la proporción de Donepezilo con respecto a ácido maleico es 2:1) en una cantidad apropiada de acetona con calentamiento, y la solución resultante se enfría lentamente a continuación. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 131,1 °C.

Ejemplo 83 Polimorfo (X-B) de maleato de Donepezilo

[0336] Se disuelve maleato de Donepezilo (la proporción de Donepezilo con respecto a ácido maleico es 2:1) en una cantidad apropiada de 2-propanol con calentamiento, y la solución resultante se enfría lentamente a continuación. El cristal precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 84 Malato de Donepezilo (XI)

[0337] Se disuelven 1,901 g de Donepezilo en 15 ml de acetato de etilo. Se añade lentamente y gota a gota una solución (4 ml) de ácido málico (0,679 g) en etanol absoluto y la solución resultante se agita. El sólido precipitado se filtra con succión para dar el compuesto del título.

Ejemplo 85 Polimorfo (XI-A) de malato de Donepezilo

[0338] Se disuelven 3,206 g de malato de Donepezilo en 10 ml de etanol absoluto y la solución resultante se calienta hasta que se vuelve transparente. La solución se enfría para precipitar un sólido del compuesto del título.

Ejemplo 86 Bencenosulfonato de Donepezilo (XII)

[0339] Se disuelven 3,790 g de Donepezilo en 70 ml de acetato de etilo. Se añade lentamente y gota a gota una solución (35 ml) de ácido bencenosulfónico (1,852 g) en etanol absoluto. El sólido precipitado se filtra con succión para dar el compuesto del título.

Ejemplo 87 Bencenosulfonato de Donepezilo (XII)

[0340] Se disuelven 3,790 g de Donepezilo en 70 ml de acetato de etilo. Se añade lentamente gota a gota una solución (35 ml) de ácido bencenosulfónico (1,852 g) en acetona. El sólido precipitado se filtra con succión para dar el compuesto del título.

Ejemplo 88 Bencenosulfonato de Donepezilo (XII)

[0341] Se disuelven 3,790 g de Donepezilo en 70 ml de acetato de etilo. Se añade lentamente y gota a gota una solución (35 ml) de ácido bencenosulfónico (1,852 g) en isopropanol. El sólido precipitado se filtra con succión para dar el compuesto del título.

Ejemplo 89 Bencenosulfonato de Donepezilo (XII)

[0342] Se disuelven 3,790 g de Donepezilo en 20 ml de etanol. Se añade lentamente y gota a gota una solución (35 ml) de ácido bencenosulfónico (1,852 g) en acetona. El sólido precipitado se filtra con succión para dar el compuesto del título.

Ejemplo 90 Polimorfo (XII-A) de bencenosulfonato de Donepezilo

[0343] Se disuelven 3,790 g de Donepezilo en 70 ml de acetato de etilo. Se añade lentamente y gota a gota una solución (35 ml) de ácido bencenosulfónico (1,852 g) en acetona. El sólido precipitado se filtra con succión para dar el compuesto del título.

Ejemplo 91 Malonato de Donepezilo

[0344] Se añade lentamente ácido malónico (1,18 g, disuelto en 35 ml de 2-propanol y 5 ml de agua) a una solución de Donepezilo (3,79 g) en acetato de etilo (70 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra y se seca a 55 °C al vacío para dar el compuesto del título. Punto de fusión: 165,7 °C.

Ejemplo 92 Acetilsalicilato de Donepezilo

[0345] Se disuelven 3,79 g de Donepezilo en 70 ml de acetato de etilo, y se añade lentamente una solución de ácido acetilsalicílico (1,80 g) en acetona (35 ml) con agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra. Punto de fusión: 173-176 °C.

Ejemplo 93 Benzoato de Donepezilo

[0346] Se prepara benzoato de Donepezilo siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 92.

[0347] RMN ¹H (D₂O): δ 7,33-7,28 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35-3,28 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,83-2,75 (m, 2H), 2,63 (d, 2H, J = 16 Hz), 2,53 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 1,88-1,82 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,53-1,48 (m, 2H), 1,25-1,13 (m, 3H).

Ejemplo 94 Aspartato de Donepezilo

[0348] Se prepara aspartato de Donepezilo siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 92.

[0349] RMN ¹H (D₂O): δ 7,30-7,28 (m, 5H), 6,68 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,66 (dd, 1H, J = 4 Hz, J = 16 Hz), 3,62 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,34-3,28 (m, 2H), 2,89-2,76 (m, 3H), 2,58 (dd, 1H, J = 4 Hz, J = 16 Hz), 2,47-2,33 (m, 3H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,70-1,66 (m, 1H), 1,57-1,51 (m, 2H), 1,21-1,09 (m, 3H).

Ejemplo 95 Citrato de Donepezilo

[0350] Se prepara citrato de Donepezilo siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 92.

[0351] RMN ¹H (D₂O): δ 7,33-7,28 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,35-3,28 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,83-2,75 (m, 2H), 2,63 (d, 2H, J = 16 Hz), 2,53 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 1,88-1,82 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,53-1,48 (m, 2H), 1,25-1,13 (m, 3H).

Ejemplo 96 Ascorbato de Donepezilo

[0352] Se prepara ascorbato de Donepezilo siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 92.

10

Ejemplo 97 Formiato de Donepezilo

[0353] Se prepara formiato de Donepezilo siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 92.

15 **[0354]** RMN ¹H (D₂O): δ 8,21 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 5H), 6,71 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,35-3,28 (m, 2H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,82-2,75 (m, 2H), 2,38 (d, 2H, J = 16 Hz), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,70-1,66 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,24-1,08 (m, 3H).

Ejemplo 98 Galato de Donepezilo

20

[0355] Se prepara galato de Donepezilo siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 92.

25 **[0356]** RMN ¹H (D₂O): δ 7,28-7,24 (m, 5H), 6,74 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,31-3,23 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 2H), 2,35 (d, 2H, J = 16 Hz), 2,53 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,67-1,63 (m, 1H), 1,49-1,45 (m, 2H), 1,24-1,05 (m, 3H).

Ejemplo 99 Clorhidrato de Donepezilo

[0357] Se prepara clorhidrato de Donepezilo siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 92.

30

Ejemplo 100 Acetato de Donepezilo

[0358] Se prepara acetato de Donepezilo siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 92.

35 Ejemplo 101 Lactato de Donepezilo

[0359] Se prepara lactato de Donepezilo siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 92.

40 **[0360]** RMN ¹H (D₂O): δ 7,30-7,28 (m, 5H), 6,78 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,31-3,23 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,43 (d, 2H, J = 16 Hz), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,70-1,66 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 3H), 1,09 (d, 3H, J = 3,0).

Ejemplo 102 Sorbato de Donepezilo

45 **[0361]** Se prepara sorbato de Donepezilo siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 92.

50 **[0362]** RMN ¹H (D₂O): δ 7,22 (s, 5H), 6,79 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,69-6,62 (m, 1H), 5,92-5,86 (m, 1H), 5,82-5,74 (m, 1H), 5,48 (d, 1H, J = 16 Hz), 4,01 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,23-3,16 (m, 2H), 2,93 (d, 2H, J = 16 Hz), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,41 (d, 2H, J = 16 Hz), 1,74 (d, 1H, J = 14 Hz), 1,63 (d, 1H, J = 14 Hz), 1,53-1,46 (m, 2H), 1,49 (d, 3H, J = 4 Hz), 1,28-1,12 (m, 3H).

Ejemplo 103 Glutaminato de Donepezilo

[0363] Se prepara glutaminato de Donepezilo siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 92.

55

[0364] RMN ¹H (D₂O): δ 7,28-7,23 (m, 5H), 6,67 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 2H), 2,88-2,68 (m, 3H), 2,34 (d, 2H, J = 16 Hz), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 3H), 1,66-1,62 (m, 1H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 3H).

60 Ejemplo 104 Preparación de un comprimido de disgregación oral de salicilato de Donepezilo

Formulación:

[0365]

65

ES 2 415 166 T3

Salicilato de Donepezilo	5%
Lactosa	15%
MCC	25%
PVPP	10%
Manitol	40%
Micropolvo de Gel de Sílice	3%
Estearato de Magnesio	1%
Aspartamo	1%

[0366] El procedimiento para su preparación comprende las siguientes etapas: pesar los ingredientes mencionados anteriormente; pulverizar el principio activo, la carga, el disgregante y el agente aromatizante, tamizarlos con un tamiz de malla 80, y mezclar uniformemente; añadir la sustancia de deslizamiento y el lubricante, y mezclar uniformemente; determinar el contenido de estos polvos; y elaborar el comprimido para dar el comprimido de disgregación oral con un peso de comprimido predeterminado.

[0367] El comprimido tiene un tiempo de disgregación de 25 s en agua pura, produce un sabor dulce y una sensación refrescante, sin una sensación arenosa.

10

Ejemplo 105 Preparación de un comprimido de disgregación oral de nitrato de Donepezilo:

Formulación:

15 **[0368]**

Nitrato de Donepezilo	5%
MCC	30%
CCMs-Na	7%
Manitol	50%
Micropolvo de Gel de Sílice	5%
Polvo de talco	1%
Esteviósido	2%

[0369] El método para la preparación es el mismo que para el Ejemplo 26.

20 **[0370]** El comprimido tiene un tiempo de disgregación de 49 s en agua pura, produce un sabor dulce y una sensación refrescante, sin una sensación arenosa.

Ejemplo 106 Preparación de un comprimido de disgregación oral de nitrato de Donepezilo:

25 Formulación:

[0371]

Nitrato de Donepezilo	10%
Azúcar en polvo	10%
MCC	28%
L-HPC	7%
PVPP	5%
Manitol	35%
Micropolvo de Gel de Sílice	3%
Estearato de Magnesio	1%
Xilitol	1%

[0372] El método para la preparación es el mismo que para el Ejemplo 104.

- 5 **[0373]** El comprimido tiene un tiempo de disgregación de 37 s en agua pura, produce un sabor dulce y una sensación refrescante, sin una sensación arenosa.

Ejemplo 107 Preparación de un comprimido de disgregación oral de mesilato de Donepezilo:

10 Formulación:

[0374]

Mesilato de Donepezilo	5%
Lactosa	15%
MCC	25%
CCNa	6%
Manitol	46,5%
Micropolvo de Gel de Sílice	2%
Estearato de Magnesio	0,5%

- 15 **[0375]** El método para la preparación es el mismo que para el Ejemplo 104.

[0376] El comprimido tiene un tiempo de disgregación de 21 s en agua pura.

Ejemplo 108 Preparación de un comprimido de disgregación oral de galato de Donepezilo:

20

Formulación:

[0377]

Galato de Donepezilo	5%
Lactosa	15%
MCC	25%
CCNa	6%
Manitol	31%
Eritritol	15%
Micropolvo de Gel de Sílice	2%
Estearato de Magnesio	0,5%
Aspartamo	0,5%

- 25 **[0378]** El método para la preparación es el mismo que para el Ejemplo 104.

[0379] Los comprimidos de disgregación oral de clorhidrato, nitrato, bisulfato, fosfato dihidrico, succinato, maleato, fumarato, para-toluenosulfonato, tartrato, acetilsalicilato, benzoato, aspartato, citrato, ascorbato, nicotinato, y ftalato de Donepezilo se preparan siguiendo la formulación y el método para la preparación del comprimido de disgregación oral que se desvela en el Ejemplo 104 (Procedimiento A), y se lleva a cabo un ensayo de sabor para estos Comprimidos de disgregación oral.

[0380] Los comprimidos de disgregación oral de clorhidrato, nitrato, bisulfato, fosfato dihidrico, succinato, maleato, fumarato, para-toluenosulfonato, tartrato, acetilsalicilato, benzoato, aspartato, citrato, ascorbato, nicotinato, y ftalato de Donepezilo se preparan siguiendo la formulación y el método para la preparación del comprimido de disgregación oral que se especifica en el Ejemplo 106 (Procedimiento B).

Ejemplo 109 Preparación de un comprimido bucal de nitrato de Donepezilo

15 Formulación:

[0381]

Nitrato de Donepezilo	15,3%
Lactosa	129%
Manitol	40%
Eritritol	23,15%
Cristal de mentol	0,5%
Tartracina	0,05%
PVP al 4%-Solución de Etanol al 50%	Cantidad apropiada
Polietilenglicol 4000	1%

20 **[0382]** El procedimiento para su preparación comprende las siguientes etapas: pulverizar el principio activo, la carga y el agente aromatizante, tamizar con un tamiz de malla 80, y mezclar uniformemente; añadir el aglutinante en porciones para formar un material blando, y granular el material blando con un tamiz de malla 25; secar las partículas resultantes a 60 °C durante 1-2 horas, y clasificar por tamaño con un tamiz de malla 30; añadir el lubricante y el colorante, y mezclar uniformemente; determinar el contenido del ingrediente activo en las partículas; y
25 elaborar el comprimido con un peso de comprimido predeterminado.

[0383] El comprimido produce un sabor dulce y una sensación refrescante, sin una sensación arenosa.

Ejemplo 110 Preparación de un comprimido efervescente de nitrato de Donepezilo

30

Formulación:

[0384]

Nitrato de Donepezilo	5,3%
Ácido Cítrico	15%
Bicarbonato Sódico	9%
Carboximetilcelulosa sódica reticulada	6%
Lactosa	15%
Almidón	27,7%
Celulosa Microcristalina	20%
Esencia de naranja	0,5%
Solución de HPMC al 1%	Cantidad apropiada
Estearato de Magnesio	0,5%

35 **[0385]** El procedimiento para su preparación comprende las siguientes etapas: pulverizar el principio activo, la carga, el disgregante y el agente aromatizante, tamizar con un tamiz de malla 80, y mezclar uniformemente; añadir el

aglutinante en porciones para formar un material blando, y granular el material blando con un tamiz de malla 25; secar las partículas resultantes a 60 °C durante 1-2 horas, y clasificar por tamaño con un tamiz de malla 30; añadir el lubricante, y mezclar uniformemente; determinar el contenido del ingrediente activo en las partículas; y elaborar el comprimido con un peso de comprimido predeterminado.

5

[0386] El comprimido se disgrega completamente en 2 minutos en agua pura y produce un sabor dulce y una sensación refrescante.

Ejemplo 111 Preparación de gránulos de nitrato de Donepezilo

10

Formulación:

[0387]

Nitrato de Donepezilo	0,2%
Almidón	34%
Celulosa Microcristalina	27%
Lactosa	38,7%
Esteviósido	0,05%
Amarillo crepúsculo	0,05%
Etanol al 80%	Cantidad apropiada

15

[0388] El procedimiento para su preparación comprende las siguientes etapas: pulverizar el principio activo, la carga, y el agente aromatizante, tamizar con un tamiz de malla 80, y mezclar uniformemente; disolver el colorante en el aglutinante, añadir el aglutinante en porciones para formar un material blando, y granular el material blando con un tamiz de malla 14; y secar las partículas resultantes a 60 °C durante 1-2 horas, y clasificar por tamaño con un tamiz de malla 16 para dar los gránulos.

20

[0389] El gránulo se disuelve completamente en 5 minutos en agua caliente y produce un sabor dulce y una sensación refrescante.

25 Ejemplo 112 Preparación de líquidos orales de nitrato de Donepezilo

Formulación:

[0390]

30

Nitrato de Donepezilo	0,1%
Poloxámero	0,5%
Aspartamo	0,2%
Hidroxibenzoato de Metilo	0,05%
Agua Destilada	99,15%

[0391] El procedimiento para su preparación comprende las siguientes etapas: disolver el poloxámero en agua destilada; añadir nitrato de Donepezilo, y agitar hasta disolver completamente; añadir hidroxibenzoato de metilo, mezclar uniformemente, y filtrar; y añadir agua destilada hasta 1000 ml, y esterilizar para dar el líquido oral.

35

Ejemplo 113 Preparación de una tableta masticable de nitrato de Donepezilo

Formulación:

40

[0392]

Nitrato de Donepezilo	5,3%
Lactosa	40%
Sorbitol	22%
Manitol	30%
Cristal de mentol	0,1%
Esencia de naranja	0,1%
Caroteno	0,5%
Solución de HPMC al 1%	Cantidad apropiada
Estearato de Magnesio	1%

5 **[0393]** El procedimiento para su preparación comprende las siguientes etapas: pulverizar el principio activo, la carga, y el agente aromatizante, tamizar con un tamiz de malla 80, y mezclar uniformemente; añadir el aglutinante en porciones para formar un material blando, y granular el material blando con un tamiz de malla 25; secar las partículas resultantes a 60 °C durante 1-2 horas, y clasificar por tamaño con un tamiz de malla 30; añadir el lubricante y el colorante, y mezclar uniformemente; determinar el contenido del ingrediente activo en las partículas; y elaborar el comprimido para dar el comprimido masticable con un peso de comprimido predeterminado.

10

[0394] El comprimido produce un sabor dulce afrutado, sin una sensación arenosa.

Ejemplo 114 Preparación de un comprimido liofilizado de disolución rápida de nitrato de Donepezilo

15 Formulación:

[0395]

Nitrato de Donepezilo	10,6%
Manitol	49,4%
Glucosa	30%
Gelatina	2,5%
Hidroxietil Celulosa	7,5%
Agua	Cantidad apropiada

20 **[0396]** El procedimiento para su preparación comprende las siguientes etapas: pulverizar el principio activo y la carga, tamizar con un tamiz de malla 80, y suspender el ingrediente activo en una solución de hidroxietil celulosa; disolver los demás excipientes para formar una solución; mezclar las dos soluciones, y colocar la solución resultante en un molde para congelación a baja temperatura; y secar completamente la mezcla al vacío en una liofilizadora, y sellar para obtener el comprimido liofilizado de disolución rápida.

25

[0397] El comprimido se disuelve rápidamente en 5 segundos en la cavidad oral y produce un sabor dulce.

Ejemplo 114 Preparación de un comprimido de nitrato de Donepezilo

30 Formulación:

[0398]

Nitrato de Donepezilo	5%
Lactosa	6%
MCC	25%
CCNa	6%
Manitol	31%

ES 2 415 166 T3

Eritritol	15%
Micropolvo de Gel de Sílice	1,5%
Aspartamo	0,5%

[0399] El procedimiento para su preparación comprende las siguientes etapas: pesar los ingredientes mencionados anteriormente; pulverizar el principio activo, la carga, el disgregante y el agente aromatizante, tamizar con un tamiz de malla 80, y mezclar uniformemente; añadir la sustancia de deslizamiento y el lubricante, y mezclar uniformemente; determinar el contenido del principio activo en los polvos; y elaborar el comprimido para dar el comprimido con un peso de comprimido predeterminado.

Ejemplo 115 Preparación de un co-cristal Φ -1 de clorhidrato de Donepezilo y ácido maleico

- 10 **[0400]** Se añade 1 g (2,5 mmol) de clorhidrato de Donepezilo en un matraz de 250 ml, seguido por la adición de 20 ml de etanol. La mezcla se agita a 65 °C en un baño de agua hasta que el sólido se disuelve completamente para dar una solución transparente. Se añade 1 ml de agua para disolver completamente el sólido. Se añaden 5 mmol de ácido maleico, y la mezcla se agita a 65 °C durante un período adicional de 0,5 horas en el baño de agua, y a temperatura ambiente durante 20 horas. No precipita ningún sólido. Se añaden a la mezcla 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de éter de petróleo. Todavía no precipita ningún sólido. Los disolventes se evaporan en un rotavapor, y se añaden 10 ml de etanol. La mezcla se calienta a 70 °C para disolver el sólido, y se agita adicionalmente a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtra con succión, y la torta se lava para dar un sólido de color blanco, que se seca al vacío.
- 20 **[0401]** Medida del punto de fusión: la muestra empieza a volverse de color gris a 167 °C, se vuelve de color pardo a 196 °C, y se vuelve completamente negra y produce burbujas de aire a 203 °C.

[0402] El punto de fusión se mide tres veces para dar los siguientes resultados: 212,6-212,7 °C, 213,3-212,2 °C, 211,1-211,7 °C. El punto de fusión medido en el tubo de entrada es 208,1 °C.

25

Ejemplo 116: Preparación de un co-cristal Φ -2 de clorhidrato de Donepezilo y ácido fumárico

- [0403]** Se añade 1 g (2,5 mmol) de clorhidrato de Donepezilo en un matraz de 250 ml, seguido por la adición de 20 ml de etanol. La mezcla se agita a 60 °C en un baño de agua hasta que el sólido se disuelve completamente. Se añaden 2,5 mmol de ácido fumárico, y la mezcla se agita a 65 °C durante un período adicional de 0,5 horas en el baño de agua, y después se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. El sólido precipitado se filtra con succión y la torta se lava para dar un sólido de color blanco, que se seca al vacío.
- [0404]** Medida del punto de fusión: la muestra empieza a volverse de color amarillo a 168 °C, se vuelve de color negro en la parte superior y se descompone gradualmente a 185 °C.

35

[0405] El punto de fusión se mide tres veces para dar los siguientes resultados: 211,8-214,8 °C, 213,8-217,1 °C, y 217,0-217,1 °C. El punto de fusión medido en el tubo de entrada es 204,3 °C.

40 Ejemplo 117 Preparación de un co-cristal Φ -3 de clorhidrato de Donepezilo y ácido fumárico

- [0406]** Se añade 1 g (2,5 mmol) de clorhidrato de Donepezilo en un matraz de 250 ml, seguido por la adición de 20 ml de etanol. La mezcla se agita a 65 °C en un baño de agua hasta que el sólido se disuelve completamente para dar una solución transparente. Se añade 1 ml de agua para disolver completamente el sólido. Se añaden 5 mmol de ácido fumárico, y la mezcla se agita a 65 °C durante un período adicional de 0,5 horas en el baño de agua, y después se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. No precipita ningún sólido. Se añaden a la mezcla 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de éter de petróleo para precipitar un sólido. La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente, y se filtra con succión. La torta se lava para dar un sólido de color blanco.
- [0407]** Medida del punto de fusión: la muestra empieza a volverse de color amarillo y funde ligeramente a 159 °C, funde en la parte superior a 185 °C, empieza a gasificar y se expande ligeramente a 195 °C.

50

[0408] El punto de fusión se mide tres veces para dar los siguientes resultados: 211,3 °C, 211,9 °C, y 208,6 °C. El punto de fusión medido en el tubo de entrada es 199,1 °C.

55

Ejemplo 118 Preparación de un co-cristal Φ -4 de clorhidrato de Donepezilo y ácido cítrico

- [0409]** Se añade 1 g (2,5 mmol) de clorhidrato de Donepezilo en un matraz de 250 ml, seguido por la adición de 5 ml de etanol y 1 ml de agua. La mezcla se agita a 70 °C en un baño de agua hasta que el sólido se disuelve completamente. Se añaden 5 mmol de ácido cítrico, y la mezcla se agita a 70 °C durante un período adicional de 0,5 horas en el baño de agua, y después se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. No precipita ningún sólido.

60

Se añade etil éter, y la mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente, y se filtra con succión. La torta se lava para dar un sólido de color blanco.

[0410] Medida del punto de fusión: la muestra empieza a volverse de color amarillo a 135 °C, empieza a volverse de color negro a 208 °C, se vuelve de color negro y funde ligeramente a 210 °C, y produce burbujas a 212 °C.

[0411] El punto de fusión se mide tres veces para dar los siguientes resultados: 219,4 °C, 216,3 °C, y 216,1 °C, y el promedio es 217,3 °C.

10 Ejemplo 119 Preparación de un co-cristal Φ -5 de clorhidrato de Donepezilo y ácido salicílico

[0412] Se añade 1 g (2,5 mmol) de clorhidrato de Donepezilo en un matraz de 250 ml, seguido por la adición de 5 ml de etanol y 1 ml de agua. La mezcla se agita a 70 °C en un baño de agua hasta que el sólido se disuelve completamente. Se añaden 5 mmol de ácido salicílico, y la mezcla se agita a 70 °C durante un período adicional de 0,5 horas en el baño de agua, y después se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. No precipita ningún sólido. Se añade etil éter, y la mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente, y se filtra con succión. La torta se lava para dar un sólido de color blanco.

[0413] Medida del punto de fusión: a 167 °C, la muestra empieza a volverse de color gris; a 180 °C, la muestra se vuelve de color gris plata y la parte superior se vuelve de color amarillo; a 193 °C, la parte de color gris plata gasifica para volverse transparente y la parte de color amarillo en la parte superior se expande y reemplaza la parte de color gris plata original; a 200 °C, la muestra se vuelve de color negro en la parte superior y produce burbujas; a 202 °C, la muestra se vuelve de color negro grisáceo; y a 206 °C, la muestra se vuelve de color negro y la mayoría de la muestra se descompone.

[0414] El punto de fusión se mide tres veces para dar los siguientes resultados: 204,5 °C, 208,1 °C, y 206,1 °C, y el promedio es 206,2 °C.

Ejemplo 120 Preparación de un co-cristal Φ -6 de clorhidrato de Donepezilo y ácido tartárico

[0415] Se añade 1 g (2,5 mmol) de clorhidrato de Donepezilo en un matraz de 250 ml, seguido por la adición de 5 ml de etanol y 1 ml de agua. La mezcla se agita a 70 °C en un baño de agua hasta que el sólido se disuelve completamente. Se añaden 5 mmol de ácido tartárico, y la mezcla se agita a 70 °C durante un período adicional de 0,5 horas en el baño de agua, y después se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. No precipita ningún sólido. Se añade etil éter, y la mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente, y se filtra con succión. La torta se lava para dar un sólido de color blanco.

[0416] Medida del punto de fusión: la muestra empieza a volverse de color amarillo a 180 °C, se vuelve de color pardo y se expande ligeramente a 198 °C, se vuelve de color negro en la parte superior a 206 °C, empieza a expandirse y se vuelve de color negro quemado a 210 °C, y empieza a producir burbujas a 212 °C.

[0417] El punto de fusión se mide tres veces para dar los siguientes resultados: 215,2 °C, 215,5 °C, y 214,9 °C, y el promedio es 215,2 °C.

45 Ejemplo 121 Preparación de un co-cristal Φ -7 de clorhidrato de Donepezilo y ácido succínico

[0418] Se añade 1 g (2,5 mmol) de clorhidrato de Donepezilo en un matraz de 250 ml, seguido por la adición de 5 ml de etanol y 1 ml de agua. La mezcla se agita a 70 °C en un baño de agua hasta que el sólido se disuelve completamente. Se añaden 5 mmol de ácido succínico, y la mezcla se agita a 70 °C durante un período adicional de 0,5 horas en el baño de agua, y después se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. No precipita ningún sólido. Se añade etil éter, y la mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente, y se filtra con succión. La torta se lava para dar un sólido de color blanco.

[0419] Medida del punto de fusión: la muestra empieza a volverse de color amarillo a 173 °C, empieza a producir burbujas de aire a 215 °C, y empieza a volverse de color negro en la parte superior, produce burbujas, y se descompone en un líquido de color negro-pardusco a 219 °C.

[0420] El punto de fusión se mide tres veces para dar los siguientes resultados: 228,2 °C, 229,0 °C, y 225,7 °C, y el promedio es 227,6 °C.

60 Ejemplo 122 Medida del punto de fusión de clorhidrato de Donepezilo

[0421] La muestra se vuelve de color negro en la parte superior a la 219 °C, y se vuelve completamente negra y produce burbujas a 222 °C.

65 Breve descripción de las figuras:

[0422]

- 5 Las Figuras 1-A-1 a 1-A-4 muestran, respectivamente, el diagrama de difracción de rayos X en polvo, el espectro de absorción infrarroja, el espectro de análisis térmico diferencial y termogravimétrico y el espectro de resonancia magnética nuclear del polimorfo (I-A) de mesilato de Donepezilo (I).
- Las Figuras 2-A-1 a 2-A-4 muestran, respectivamente, el diagrama de difracción de rayos X en polvo, el espectro de absorción infrarroja, el espectro de análisis térmico diferencial y termogravimétrico y el espectro de resonancia magnética nuclear del polimorfo (II-A) de para-toluenosulfonato de Donepezilo (II).
- 10 Las Figuras 3-A-1 a 3-A-4 muestran, respectivamente, el diagrama de difracción de rayos X en polvo, el espectro de absorción infrarroja, el espectro de análisis térmico diferencial y termogravimétrico y el espectro de resonancia magnética nuclear del polimorfo (III-A) de succinato de Donepezilo (III).
- Las Figuras 4-A-1 a 4-A-4 muestran, respectivamente, el diagrama de difracción de rayos X en polvo, el espectro de absorción infrarroja, el espectro de análisis térmico diferencial y termogravimétrico y el espectro de resonancia magnética nuclear del polimorfo (IV-A) de tartrato de Donepezilo (IV).
- 15 Las Figuras 5-A-1 a 5-A-4 muestran, respectivamente, el diagrama de difracción de rayos X en polvo, el espectro de absorción infrarroja, el espectro de análisis térmico diferencial y termogravimétrico y el espectro de resonancia magnética nuclear del polimorfo (V-A) de sulfato de Donepezilo (V).
- Las Figuras 5-B-1 a 5-B-4 muestran, respectivamente, el diagrama de difracción de rayos X en polvo, el espectro de absorción infrarroja, el espectro de análisis térmico diferencial y termogravimétrico y el espectro de resonancia magnética nuclear del polimorfo (V-B) de sulfato de Donepezilo (V).
- Las Figuras 6-A-1 a 6-A-4 muestran, respectivamente, el diagrama de difracción de rayos X en polvo, el espectro de absorción infrarroja, el espectro de análisis térmico diferencial y termogravimétrico y el espectro de resonancia magnética nuclear del polimorfo (VI-A) de nitrato de Donepezilo (VI).
- 25 Las Figuras 7-A-1 a 7-A-4 muestran, respectivamente, el diagrama de difracción de rayos X en polvo, el espectro de absorción infrarroja, el espectro de análisis térmico diferencial y termogravimétrico y el espectro de resonancia magnética nuclear del polimorfo (VII-A) de fosfato de Donepezilo (VII).
- Las Figuras 8-A-1 a 8-A-4 muestran, respectivamente, el diagrama de difracción de rayos X en polvo, el espectro de absorción infrarroja, el espectro de análisis térmico diferencial y termogravimétrico y el espectro de resonancia magnética nuclear del polimorfo (VIII-A) de salicilato de Donepezilo (VIII).
- 30 Las Figuras 9-A-1 a 9-A-4 muestran, respectivamente, el diagrama de difracción de rayos X en polvo, el espectro de absorción infrarroja, el espectro de análisis térmico diferencial y termogravimétrico y el espectro de resonancia magnética nuclear del polimorfo (IX-A) de fumarato de Donepezilo (IX).
- Las Figuras 10-A-1 a 10-A-4 muestran, respectivamente, el diagrama de difracción de rayos X en polvo, el espectro de absorción infrarroja, el espectro de análisis térmico diferencial y termogravimétrico y el espectro de resonancia magnética nuclear del polimorfo (X-A) de maleato de Donepezilo (X).
- 35 Las Figuras 10-B-1 a 10-B-4 muestran, respectivamente, el diagrama de difracción de rayos X en polvo, el espectro de absorción infrarroja, el espectro de análisis térmico diferencial y termogravimétrico y el espectro de resonancia magnética nuclear del polimorfo (X-B) de maleato de Donepezilo (X).
- 40 La Figura 11 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo de un polimorfo de malato de Donepezilo.
La Figura 12 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo de un polimorfo de bencenosulfonato de Donepezilo.
La Figura 13 muestra los resultados del ensayo de disolución de un comprimido que comprende el polimorfo (I-A) de mesilato de Donepezilo.
- 45 La Figura 14-1 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo del co-cristal Φ -1 de clorhidrato de Donepezilo y ácido maleico.
La Figura 14-2 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear del co-cristal Φ -1 de clorhidrato de Donepezilo y ácido maleico.
- 50 La Figura 15-1 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo del co-cristal Φ -2 de clorhidrato de Donepezilo y ácido fumárico.
La Figura 15-2 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear del co-cristal Φ -2 de clorhidrato de Donepezilo y ácido fumárico.
- La Figura 16-1 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo del co-cristal Φ -3 de clorhidrato de Donepezilo y ácido fumárico.
- 55 La Figura 16-2 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear del co-cristal Φ -3 de clorhidrato de Donepezilo y ácido fumárico.
La Figura 17-1 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo del co-cristal Φ -4 de clorhidrato de Donepezilo y ácido cítrico.
La Figura 17-2 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear del co-cristal Φ -4 de clorhidrato de Donepezilo y ácido cítrico.
- 60 La Figura 18-1 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo del co-cristal Φ -5 de clorhidrato de Donepezilo y ácido salicílico.
La Figura 18-2 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear del co-cristal Φ -5 de clorhidrato de Donepezilo y ácido salicílico.
- 65 La Figura 19-1 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo del co-cristal Φ -6 de clorhidrato de Donepezilo y ácido tartárico.

La Figura 19-2 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear del co-cristal Φ -6 de clorhidrato de Donepezilo y ácido tartárico.

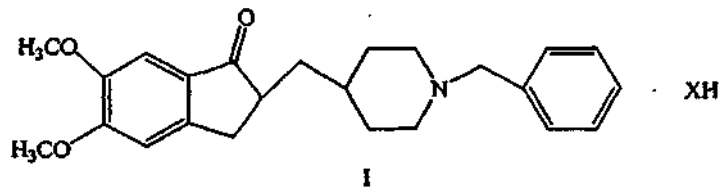
La Figura 20-1 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo del co-cristal Φ -7 de clorhidrato de Donepezilo y ácido succínico.

5 La Figura 20-2 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear del co-cristal Φ -7 de clorhidrato de Donepezilo y ácido succínico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), un polimorfo o un solvato de un compuesto de fórmula (1) o un polimorfo de un solvato de un compuesto de fórmula (I):

5



donde XH representa ácido nítrico.

10 2. El compuesto, el solvato o el polimorfo de la reivindicación 1, donde el polimorfo del compuesto de fórmula (I) tiene los siguientes picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo:

Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)	Ángulo de Difracción (2θ, °)	Intensidad (I/I ₀)
6,34	14	19,98	24
10,00	63	20,24	33
12,08	35	21,32	12
12,78	45	21,88	16
13,64	16	22,46	63
16,12	15	22,98	42
17,14	100	23,76	26
18,74	10	24,26	36
19,28	16	27,62	36

medidos bajo las siguientes condiciones:

15

Peso de la muestra:	Aproximadamente 100 mg
Objetivo:	Cu
Disco de filtro:	Filtro monocromático
Tensión/Corriente:	40 kV/100 mA
Rendija:	SS/DS 1°, RS 0,3 mm
Velocidad de barrido:	8°/min

3. Una composición que comprende el compuesto de fórmula (I), el solvato o el polimorfo del compuesto de fórmula (I), o el polimorfo del solvato del compuesto de fórmula (I) de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la composición está en forma de líquidos orales, gránulos, comprimidos bucales, comprimidos efervescentes, comprimidos de disgregación oral, comprimidos liofilizados de disolución rápida, comprimidos ordinarios o comprimidos masticables.

20

4. La composición de la reivindicación 3, donde la composición está en forma de comprimidos de disgregación oral preparados a partir de los siguientes componentes expresados en porcentaje en peso:

25

el compuesto de fórmula (I), el solvato o el polimorfo del compuesto de fórmula (I), o el polimorfo del solvato del compuesto de fórmula (I) donde XH representa ácido nítrico:	1-20%	carga:	35-90%
disgregante:	1-30%	agente aromatizante:	0,00-5%

lubricante:	0,1-10%	sustancia de deslizamiento:	0,01-5%
colorante:	0-1%	aglutinante:	0-5%.

5. El compuesto de fórmula (I), el solvato o el polimorfo del compuesto de fórmula (I), o el polimorfo del solvato del compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2 para su uso en un método de tratamiento.

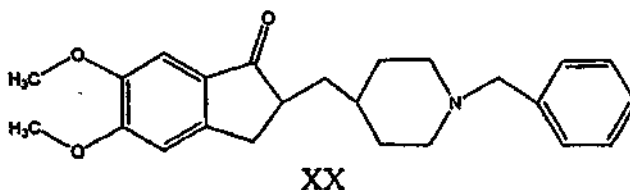
5

6. El compuesto de fórmula (I), el solvato o el polimorfo del compuesto de fórmula (I), o el polimorfo del solvato del compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2 para su uso en un método de tratamiento de enfermedades o disfunciones fisiológicas causadas por el bajo nivel de acetilcolina que incluyen demencia senil (AD), trastorno por déficit de atención de la infancia, deterioro de la memoria, parálisis agitante (demeritia), lesión cerebral, esclerosis múltiple, Síndrome de Down, delirio, trastornos del estado de ánimo, enfermedad de Huntington, y trastornos del sueño; o dolores.

7. El compuesto de fórmula (I), el solvato o el polimorfo del compuesto de fórmula (I), o el polimorfo del solvato del compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 6, donde la dosificación unitaria del compuesto de fórmula (I), del solvato o del polimorfo del compuesto de fórmula (I), o del polimorfo del solvato del compuesto de fórmula (I) varía de 0,5 mg a 50 mg.

8. Un método para preparar el compuesto o el solvato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:

20

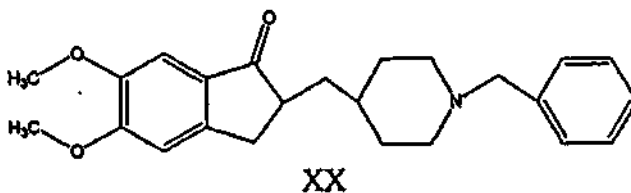


a) disolver un compuesto de fórmula (XX) (Donepezilo) en un disolvente adecuado para formar la Solución A;
 b) disolver un ácido XH correspondiente en un disolvente adecuado para formar la Solución B;
 c) añadir la solución A a la solución B o viceversa para formar una solución mixta; y
 d) concentrar o enfriar la solución mixta obtenida en la etapa c) para obtener un sólido de la sal de Donepezilo correspondiente.

25

9. Un método para la preparación del polimorfo del compuesto de fórmula (I) o del polimorfo del solvato del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende las siguientes etapas:

30



a) disolver un compuesto de fórmula (XX) (Donepezilo) en un disolvente adecuado para formar la solución C;
 b) disolver un ácido XH correspondiente en un disolvente adecuado para formar la solución D;
 c) añadir la solución C a la solución D o viceversa para formar la solución E; y
 d) concentrar o enfriar la solución E obtenida en la etapa c) para obtener el polimorfo de la sal de Donepezilo correspondiente, o añadir otro disolvente a la solución E, y enfriar para obtener el polimorfo de la sal de Donepezilo correspondiente.

35

40

10. Un método para la preparación del polimorfo del compuesto de fórmula (I) o del polimorfo del solvato del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizado por el hecho de que** el método comprende: disolver el compuesto de fórmula (I) en un disolvente adecuado para formar una solución, y concentrar o enfriar la solución de sal de Donepezilo para obtener el correspondiente polimorfo del compuesto de fórmula (I); o añadir otro disolvente a la solución del compuesto de fórmula (I) y enfriar para obtener el correspondiente polimorfo del compuesto de fórmula (I).

45

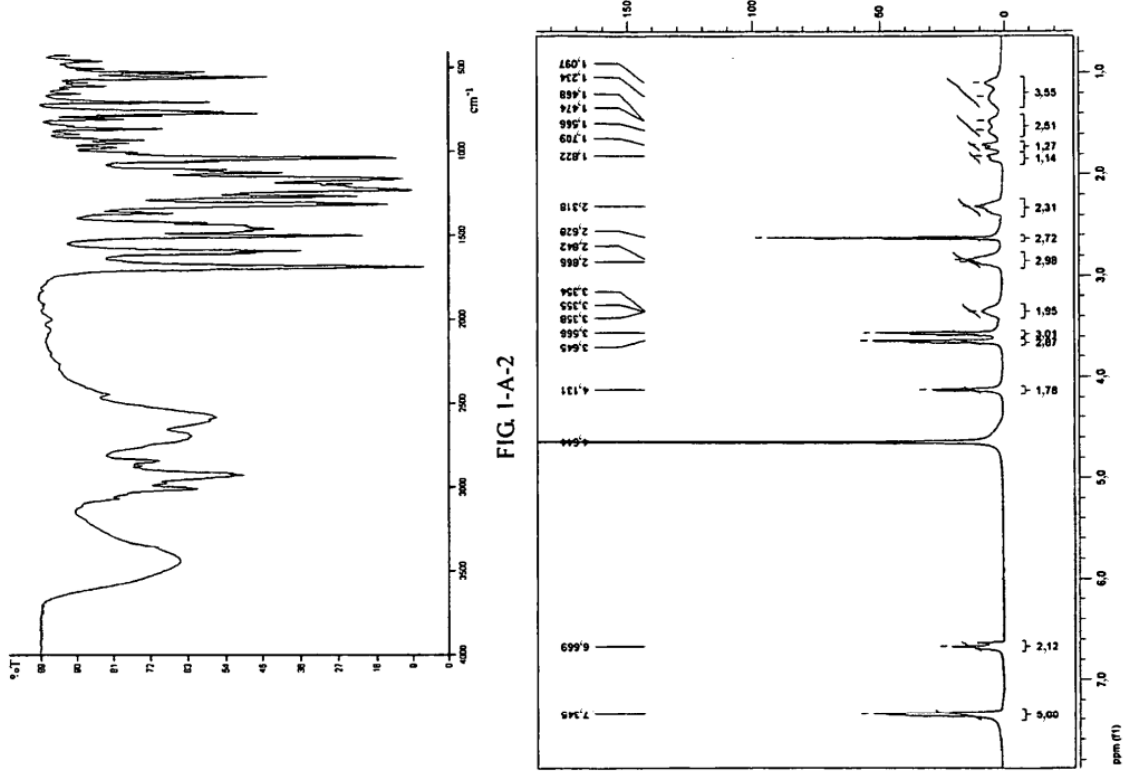


FIG. 1-A-4

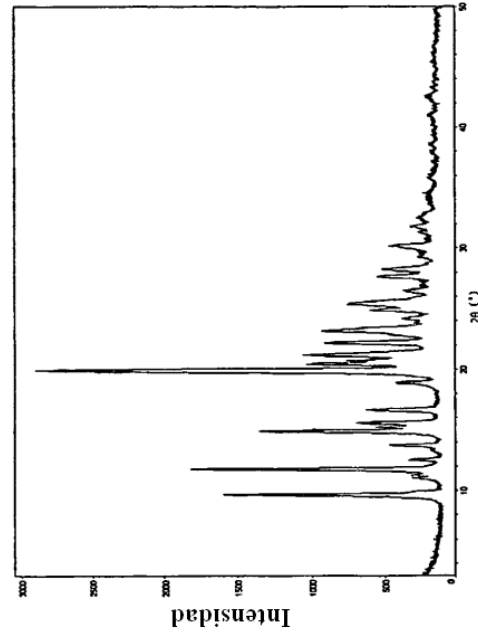


FIG. 1-A-1

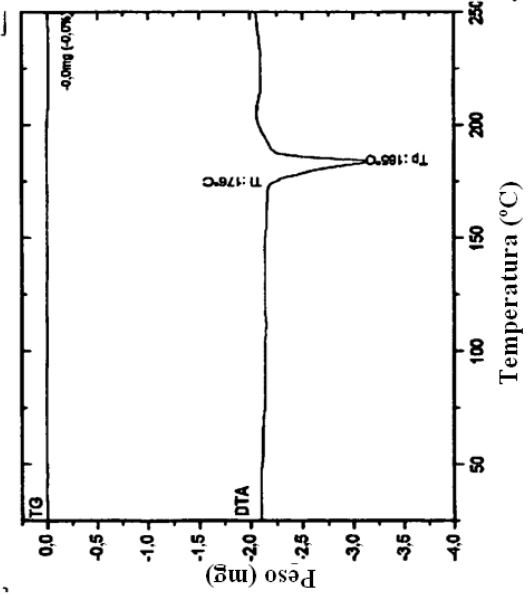


FIG. 1-A-3

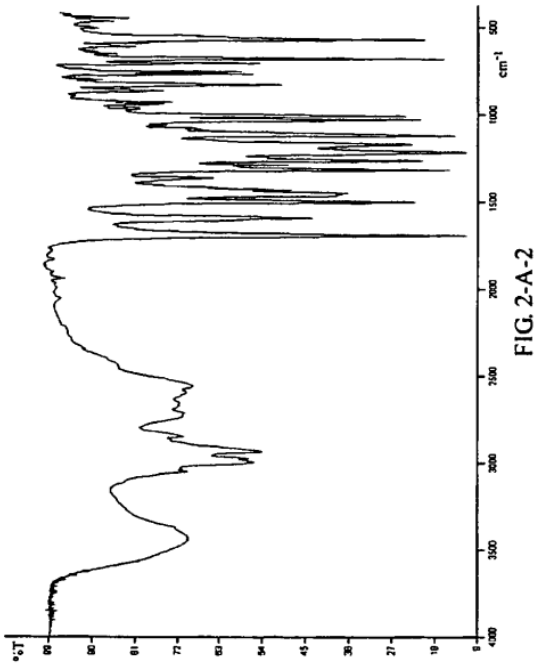


FIG. 2-A-2

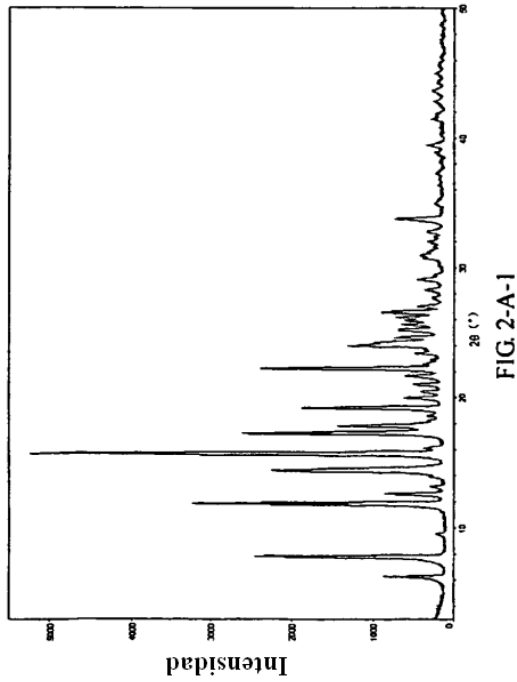


FIG. 2-A-1

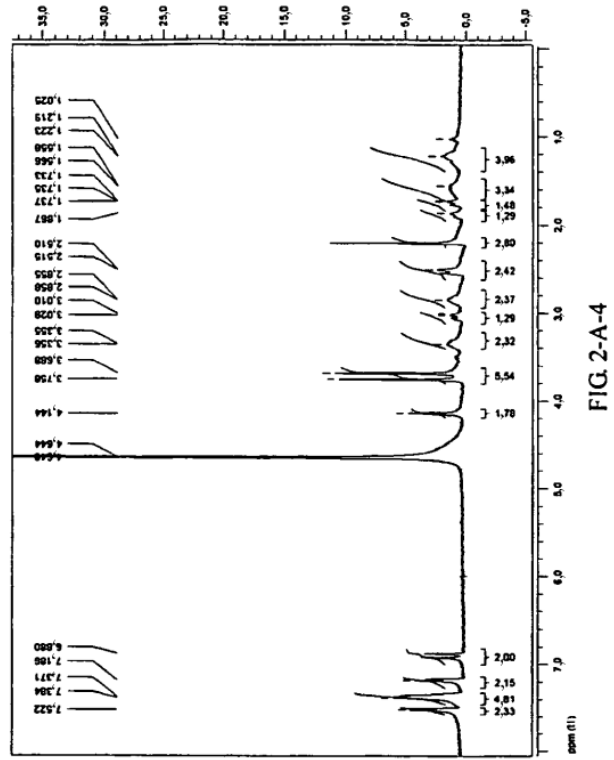


FIG. 2-A-4

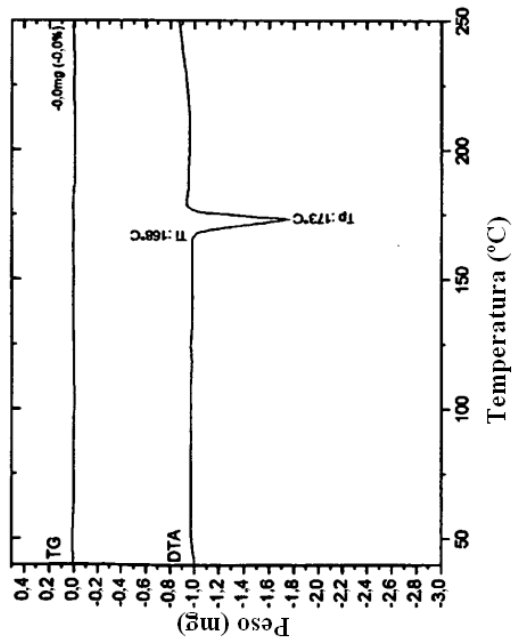


FIG. 2-A-3

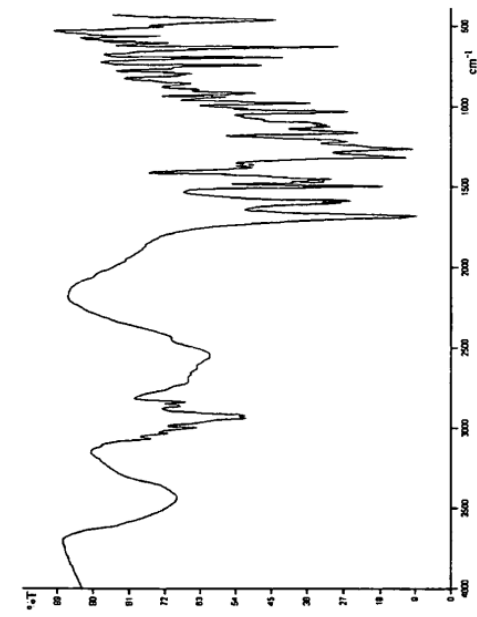


FIG. 3-A-2

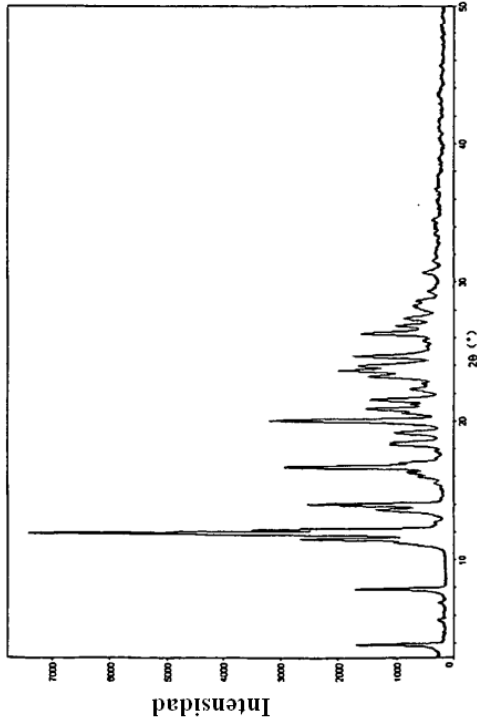


FIG. 3-A-1

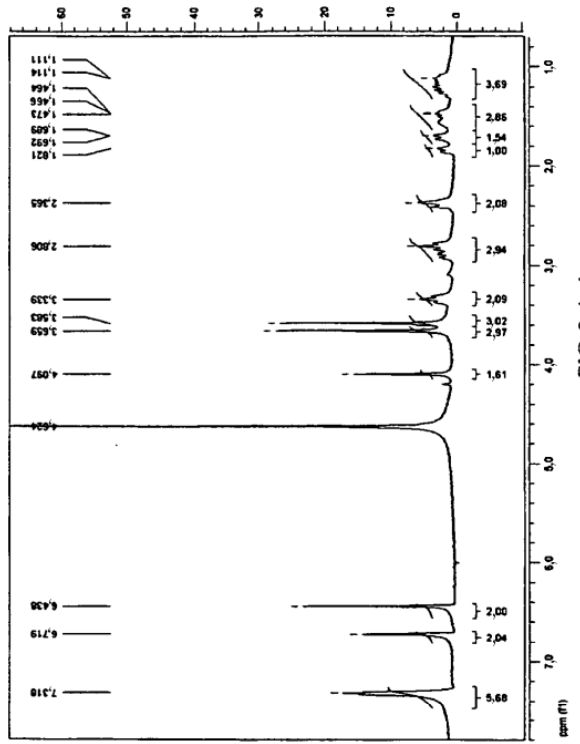


FIG. 3-A-4

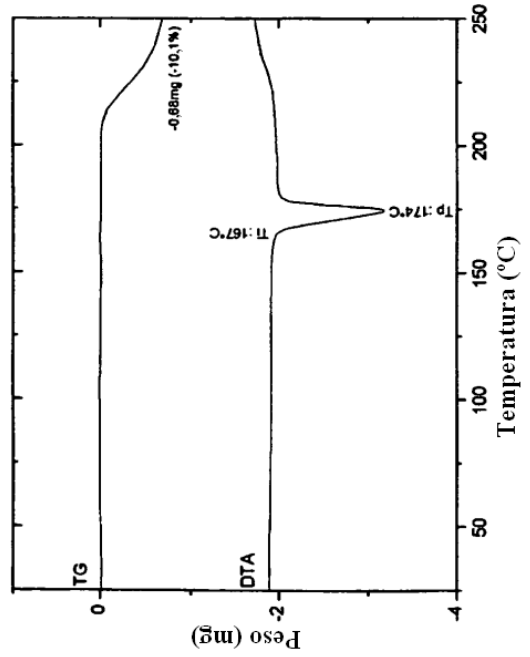


FIG. 3-A-3

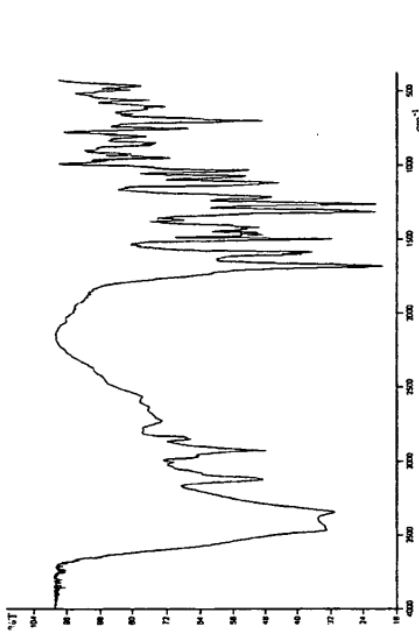
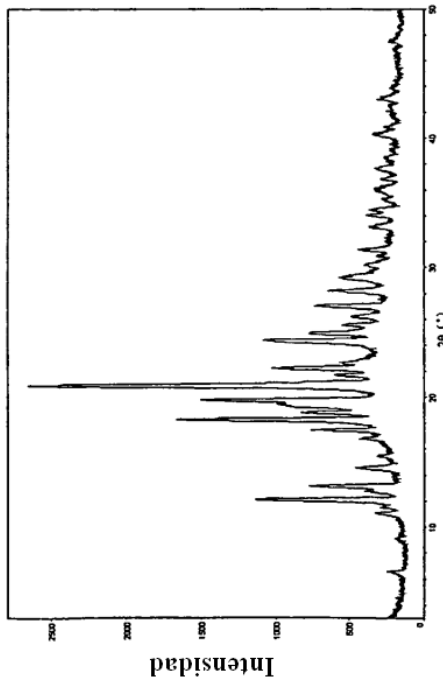


FIG. 4-A-2

FIG. 4-A-1

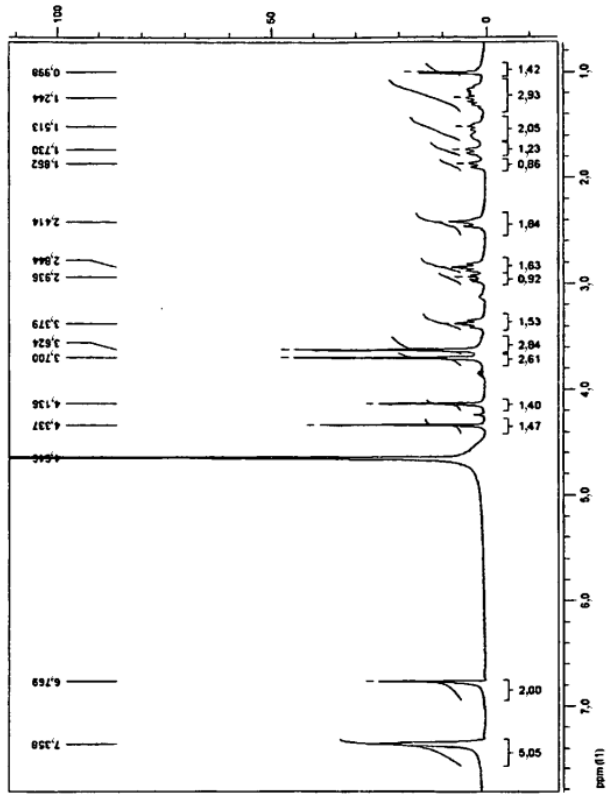
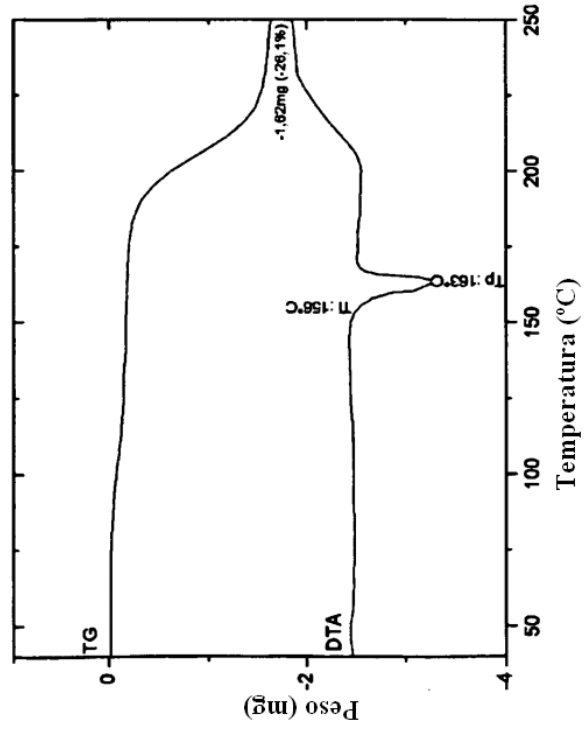


FIG. 4-A-4

FIG. 4-A-3

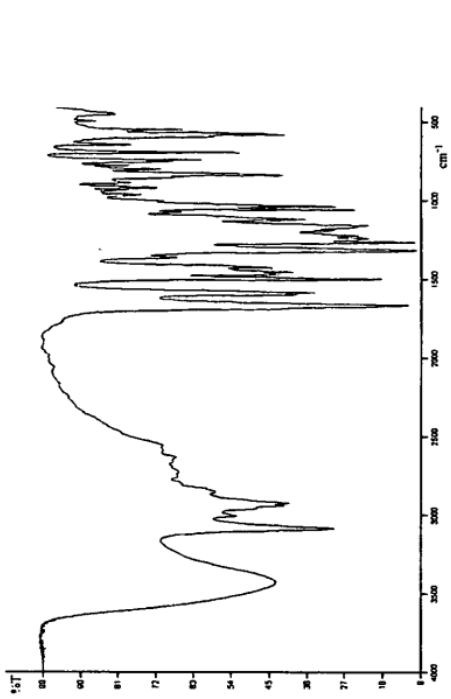


FIG. 5-A-2

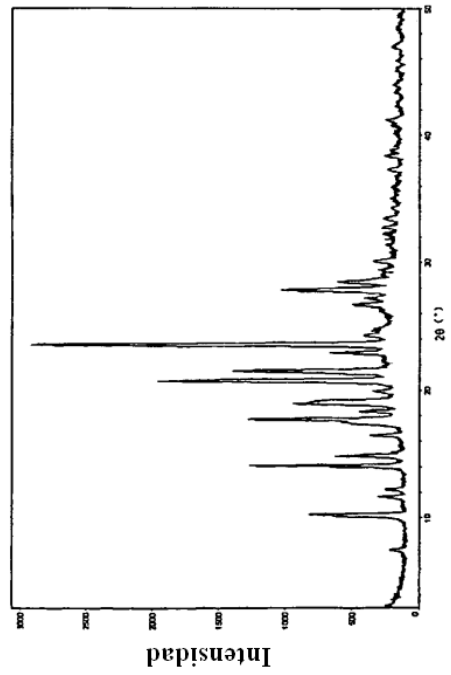


FIG. 5-A-1

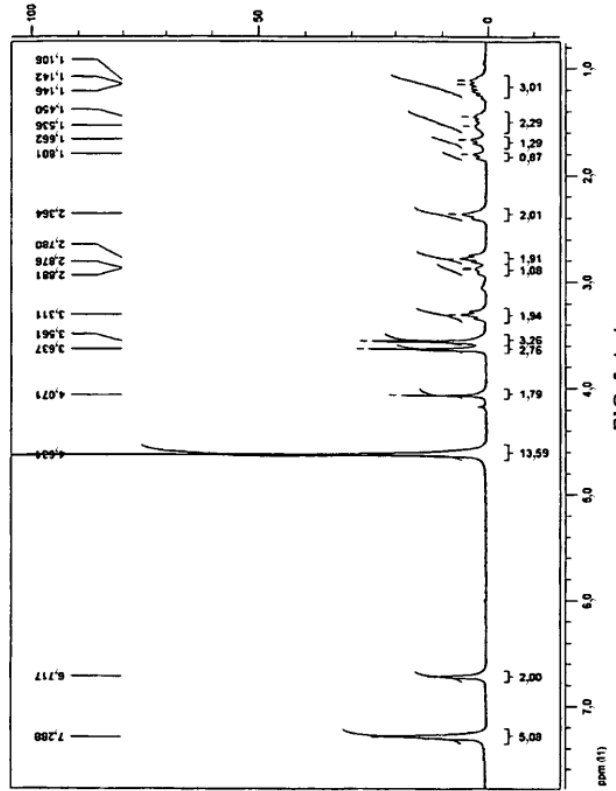


FIG. 5-A-4

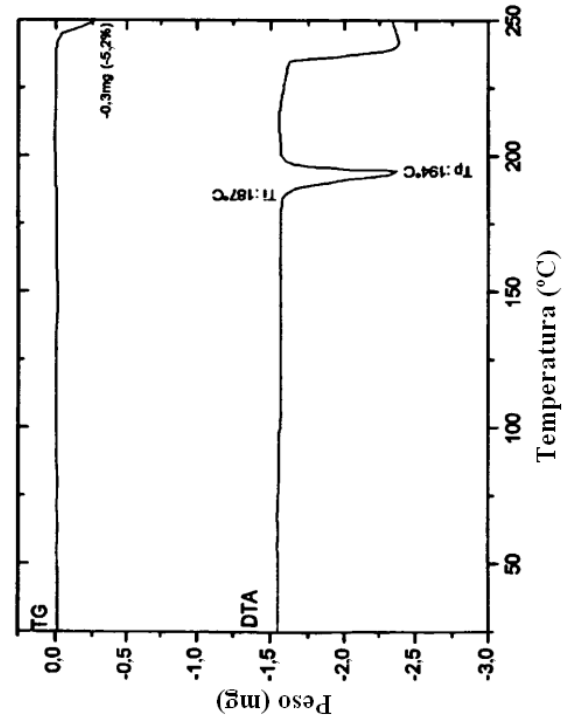
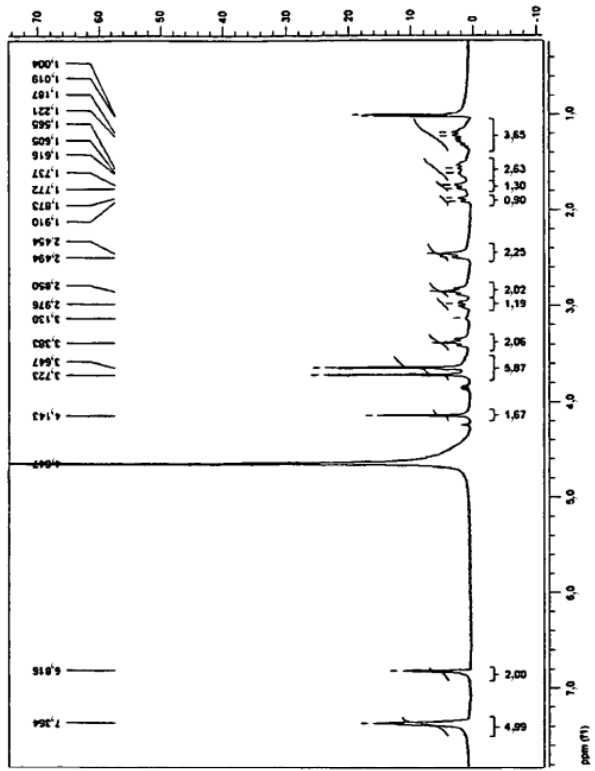
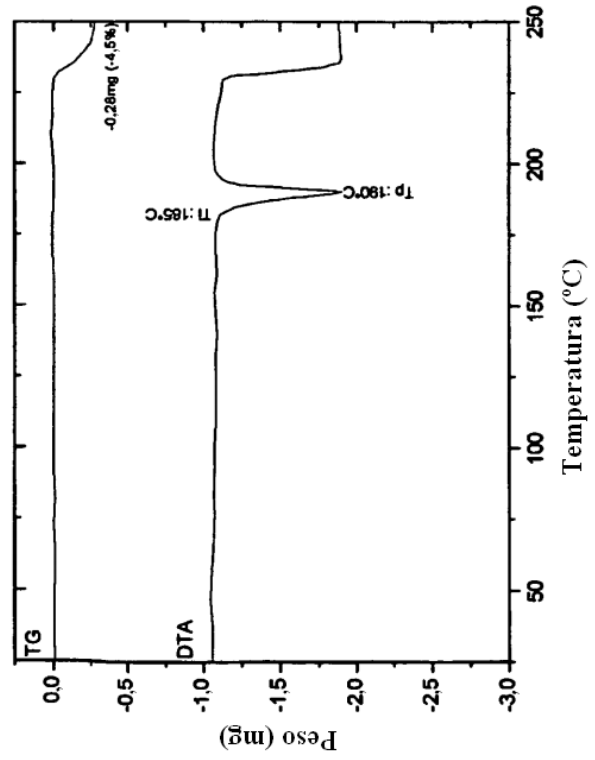
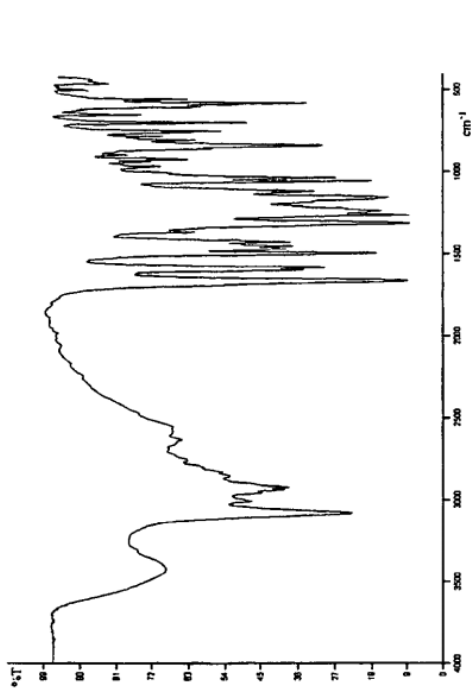
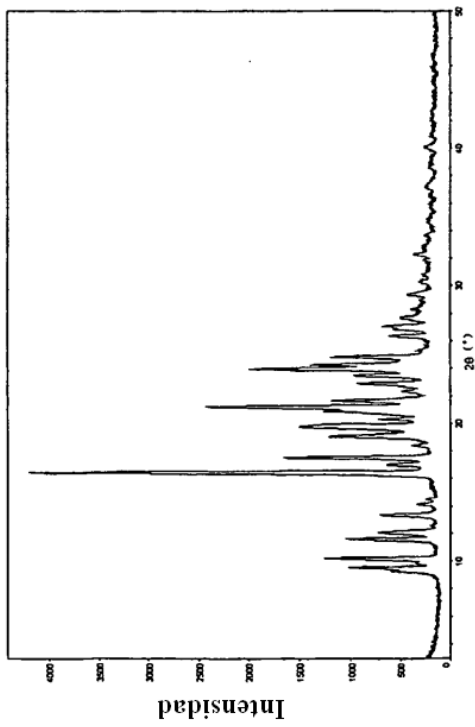


FIG. 5-A-3



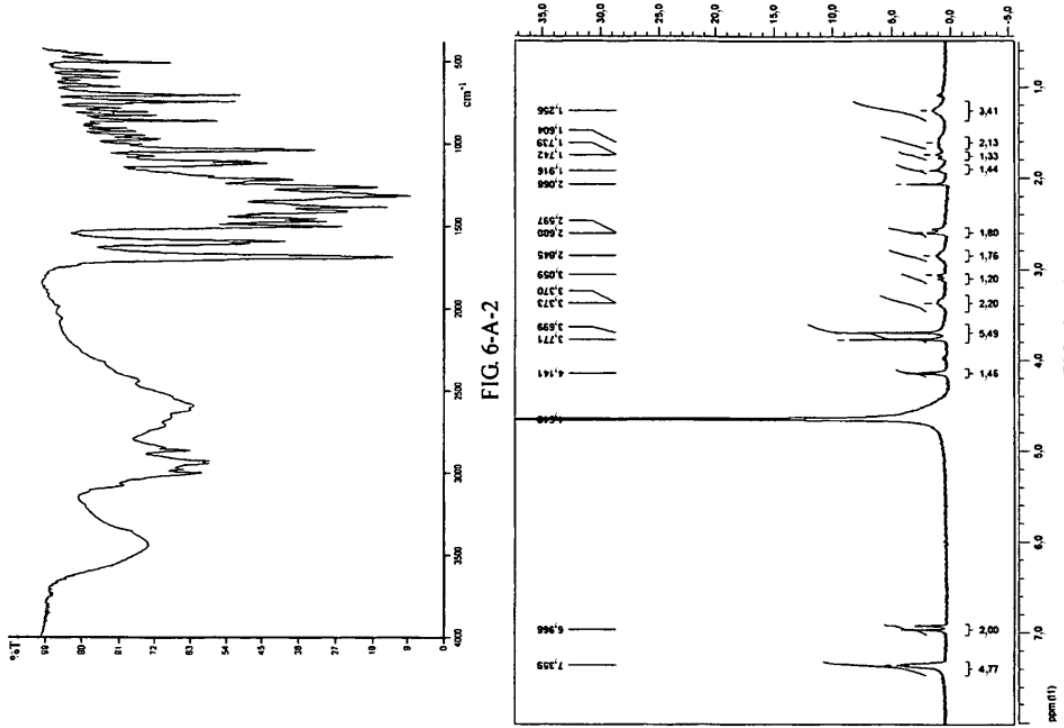
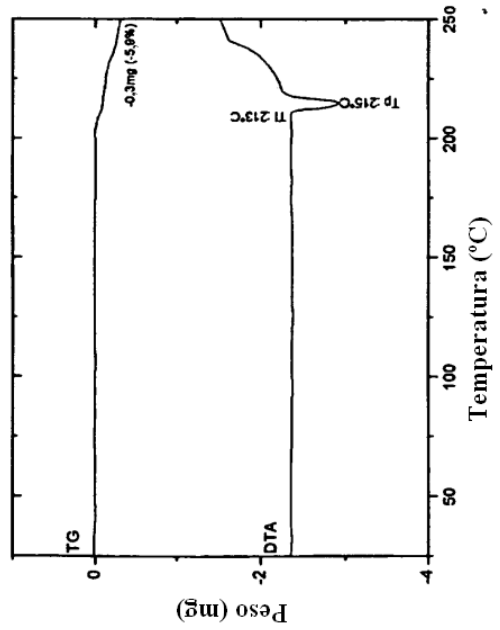
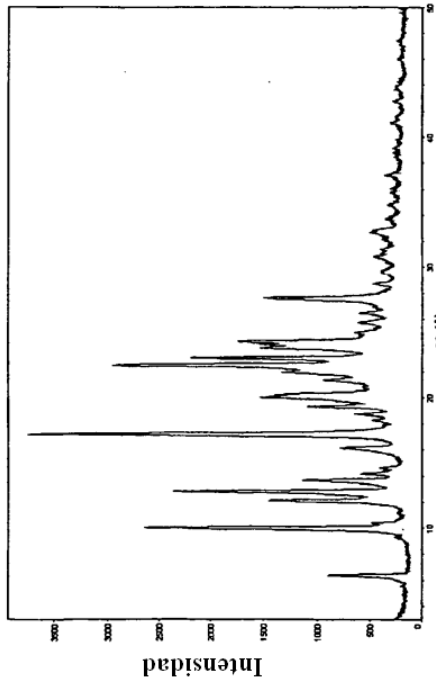


FIG. 6-A-4



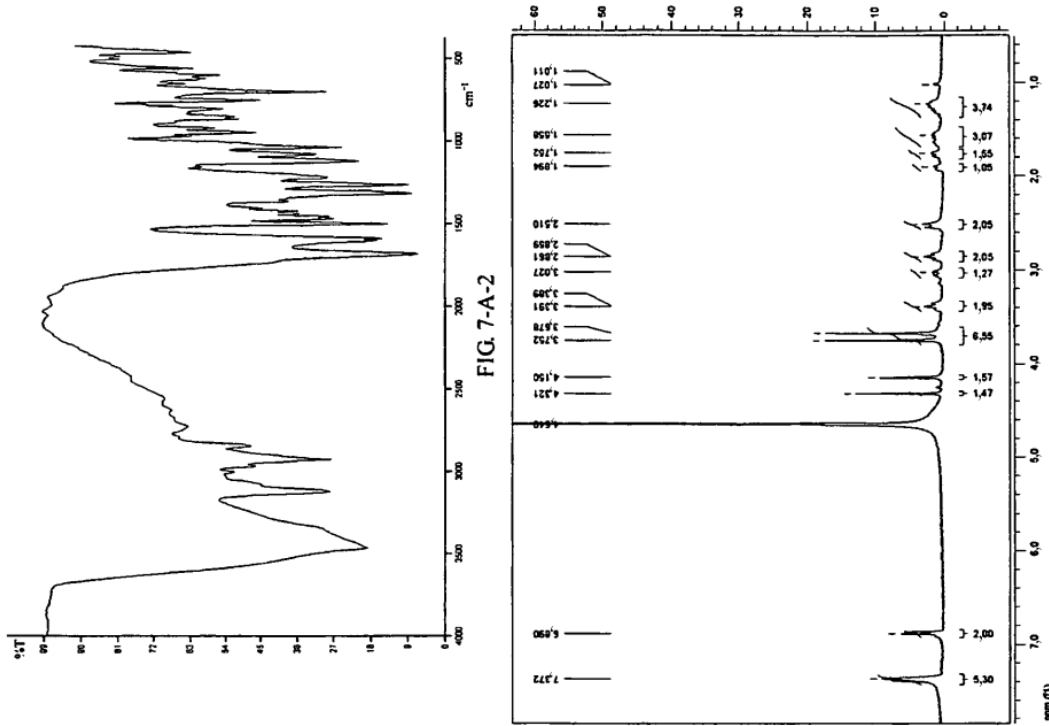


FIG. 7-A-4

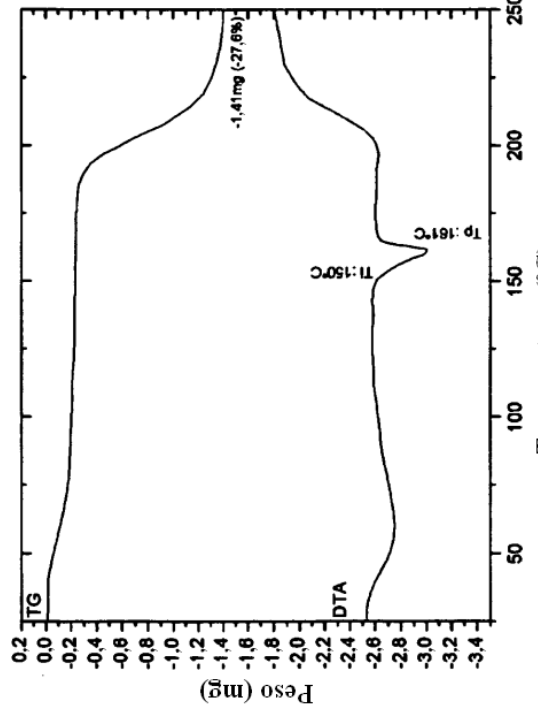
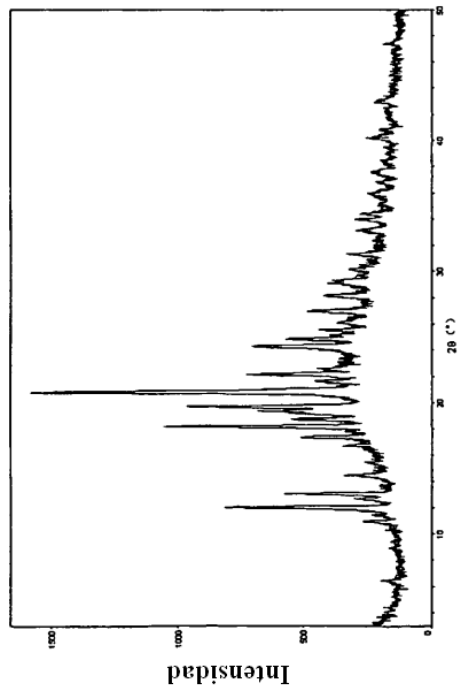
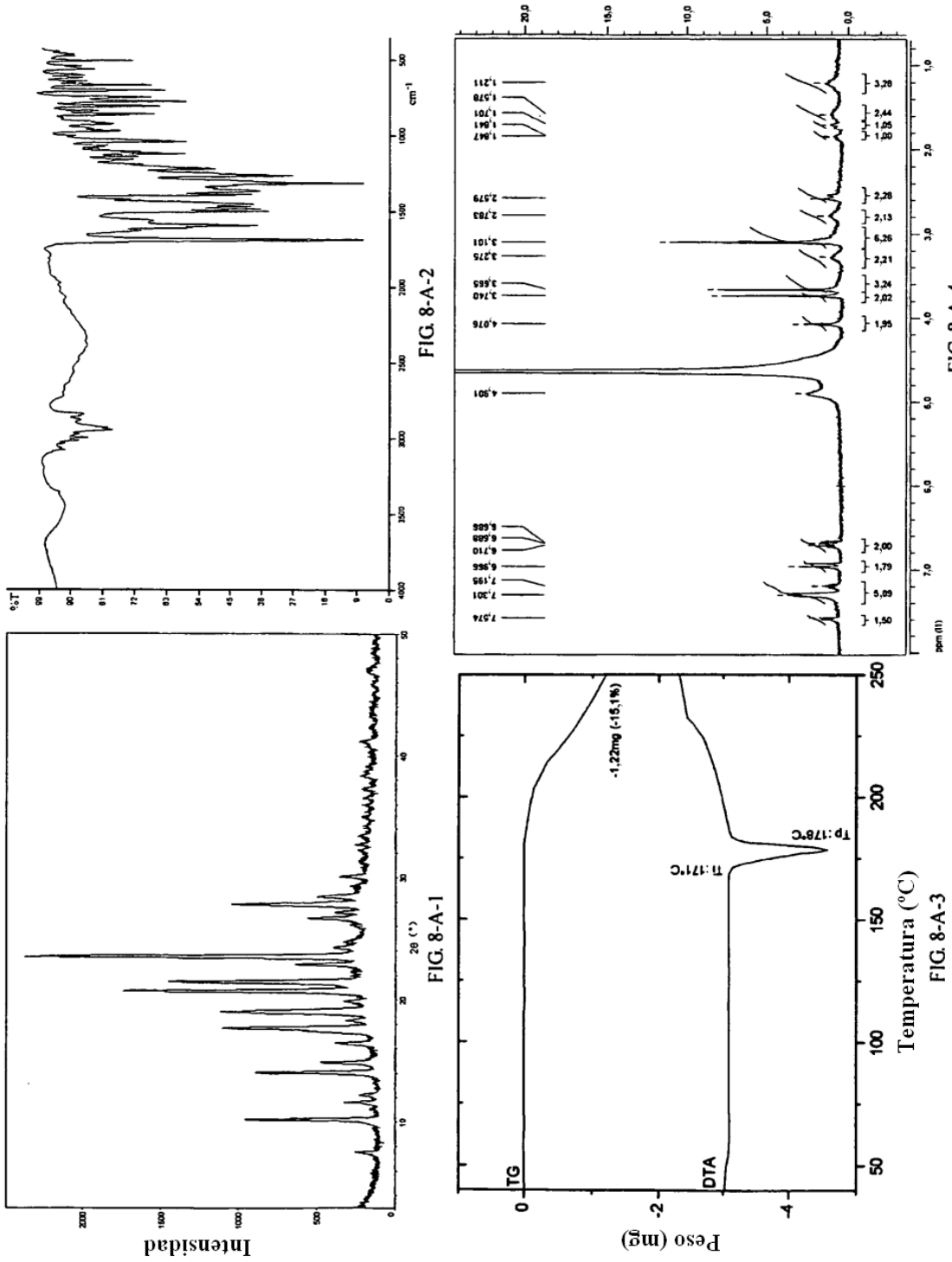


FIG. 7-A-3



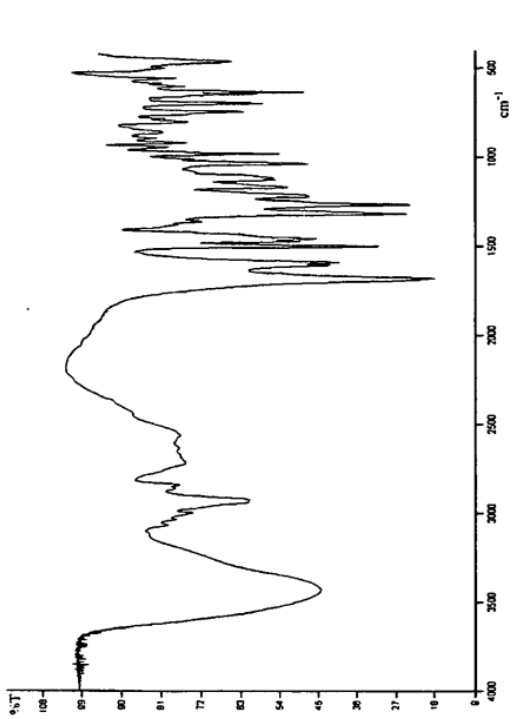


FIG. 9-A-2

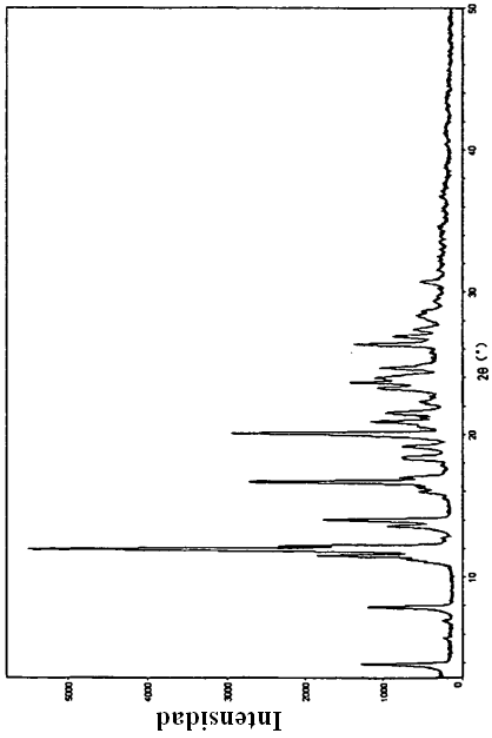


FIG. 9-A-1

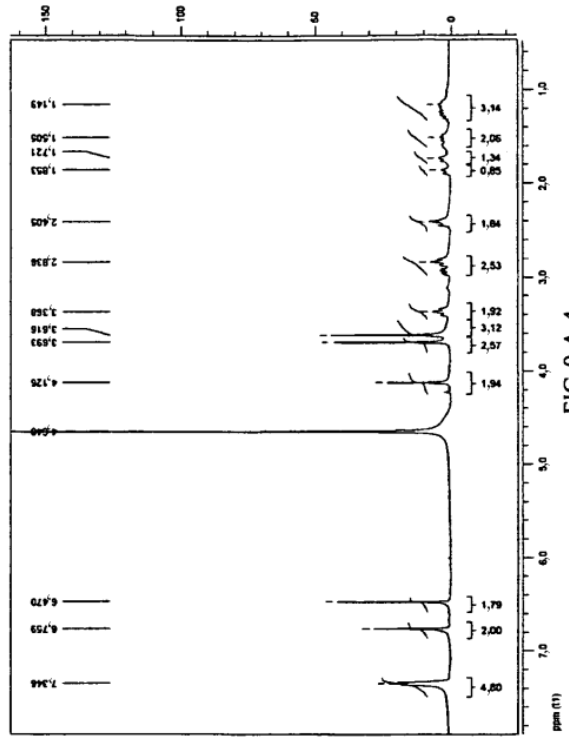


FIG. 9-A-4

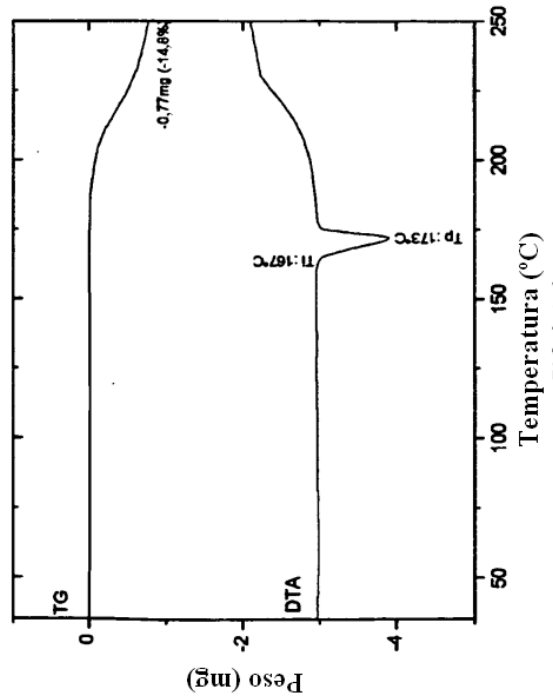
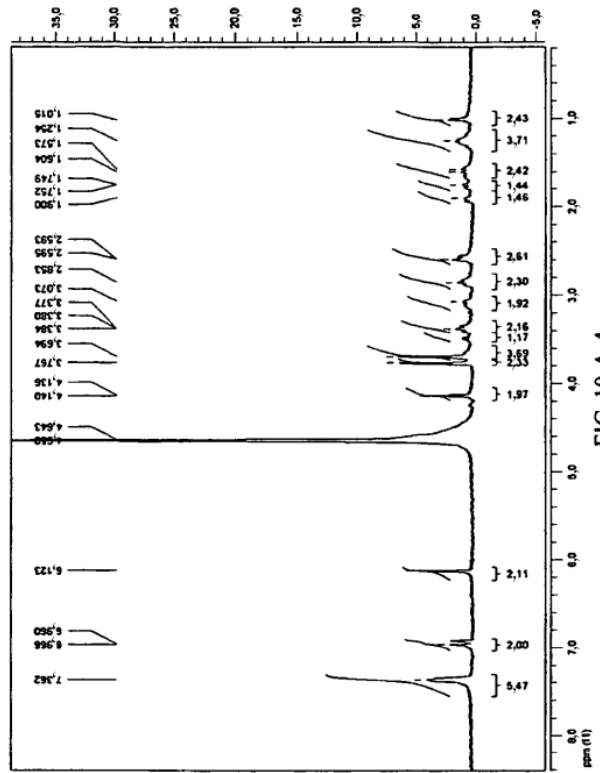
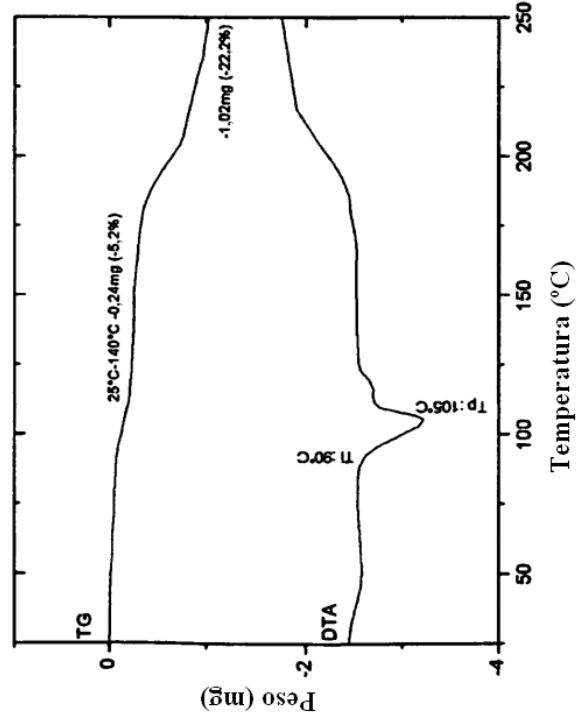
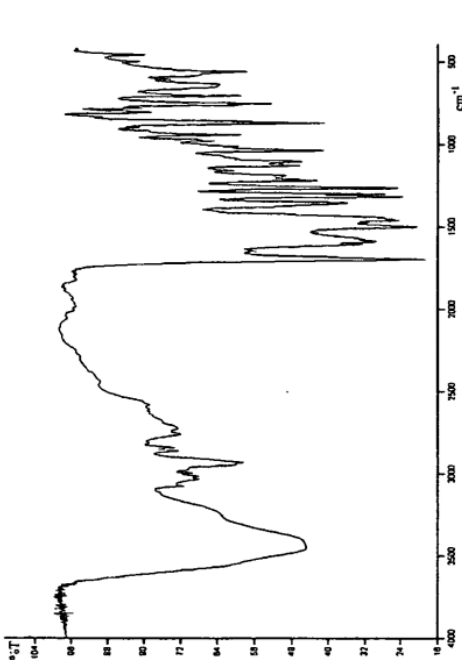
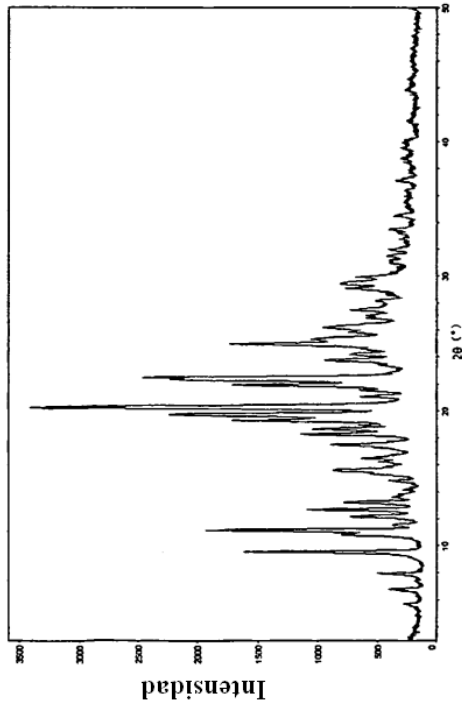


FIG. 9-A-3



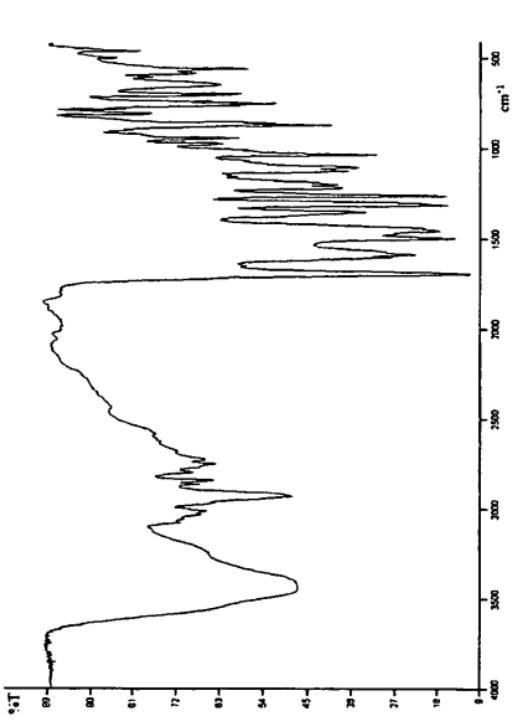


FIG. 10-B-2

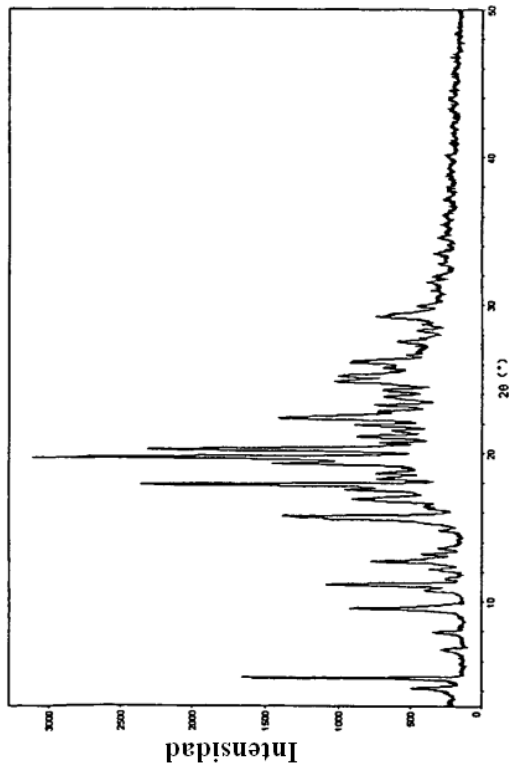


FIG. 10-B-1

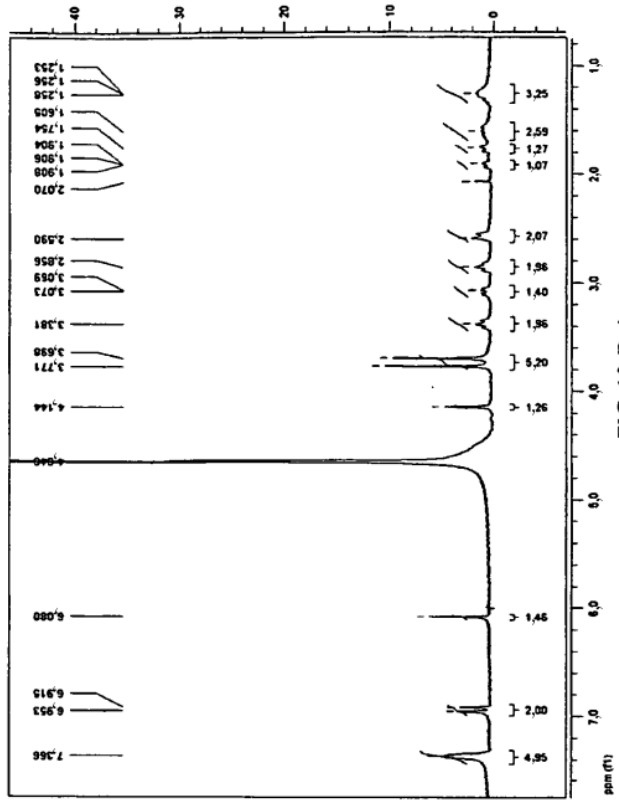


FIG. 10-B-4

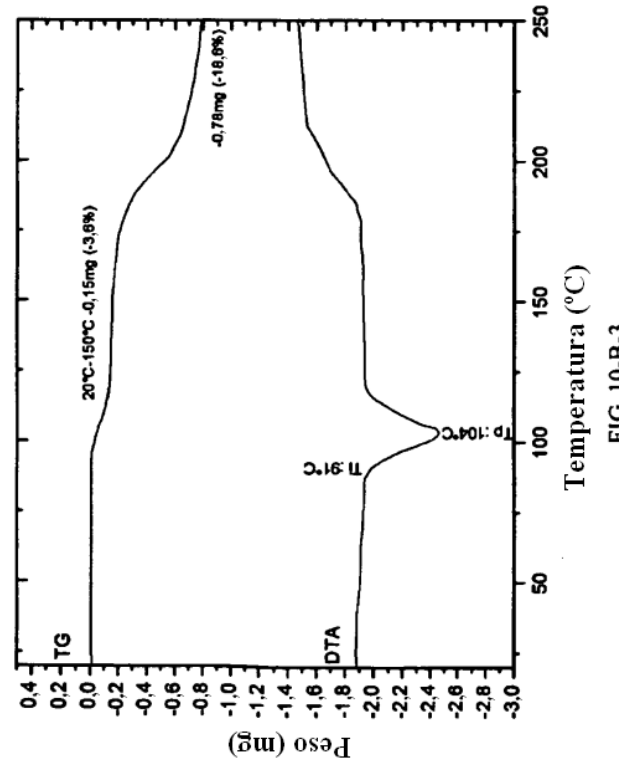


FIG. 10-B-3

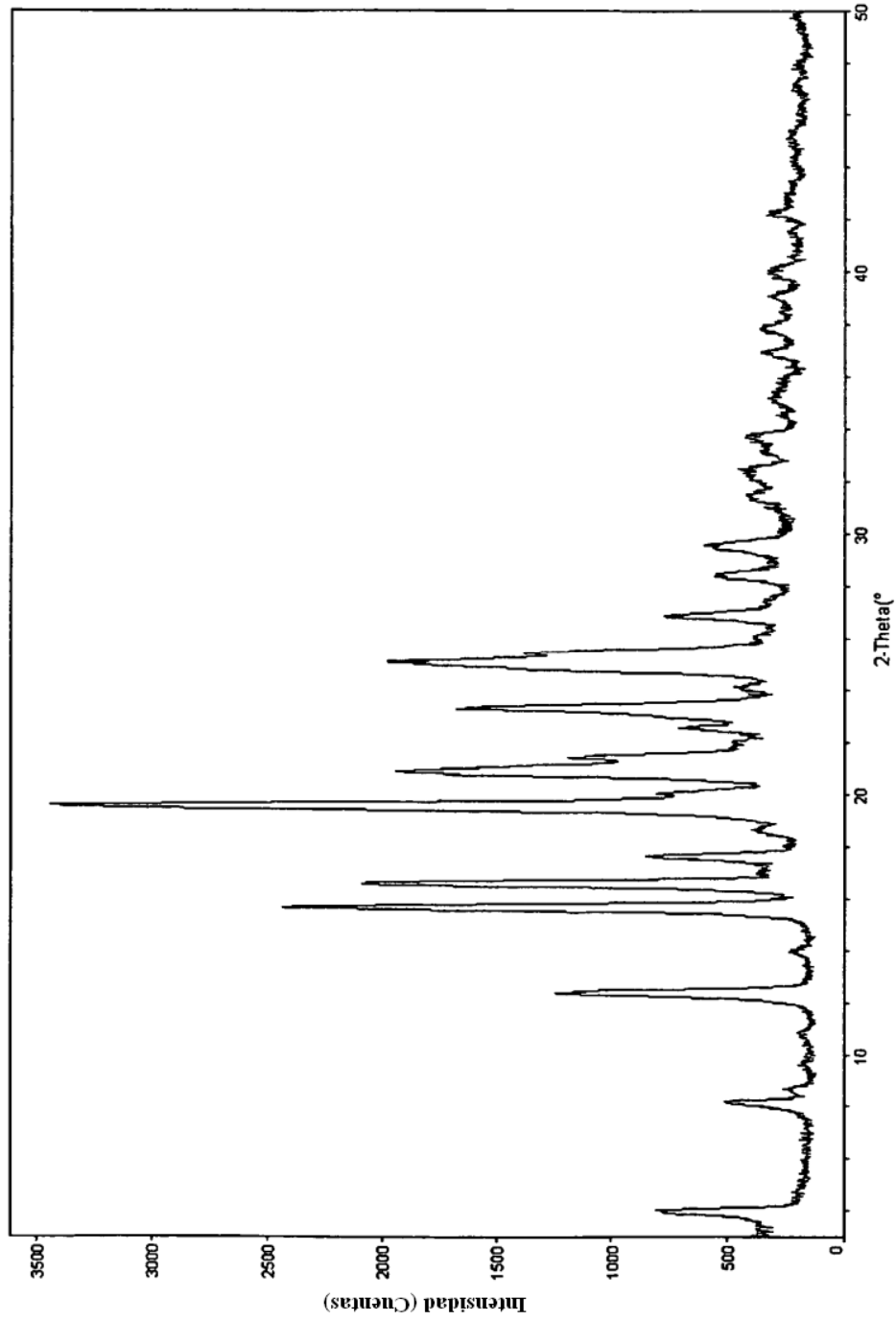


FIG. 11

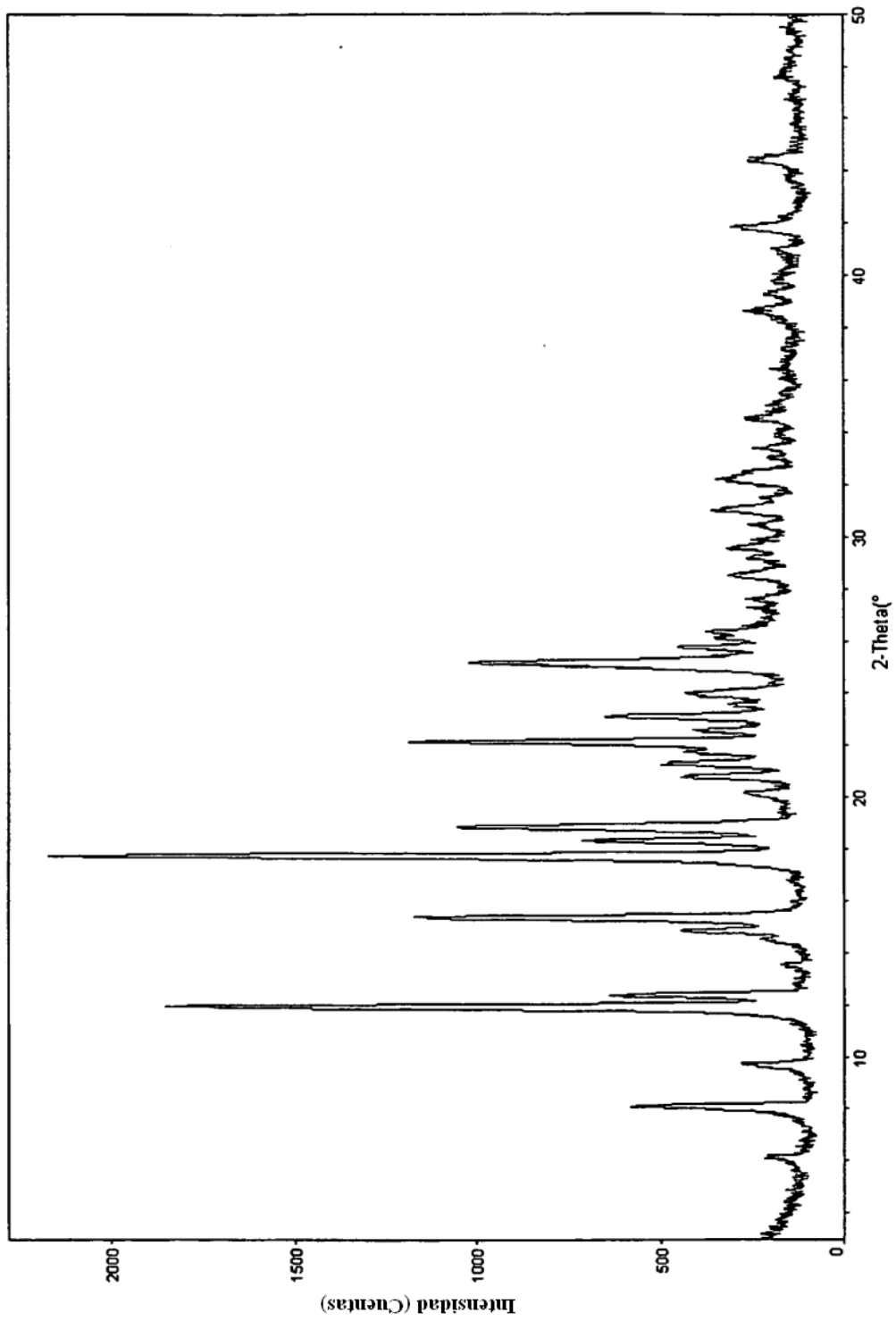


FIG. 12

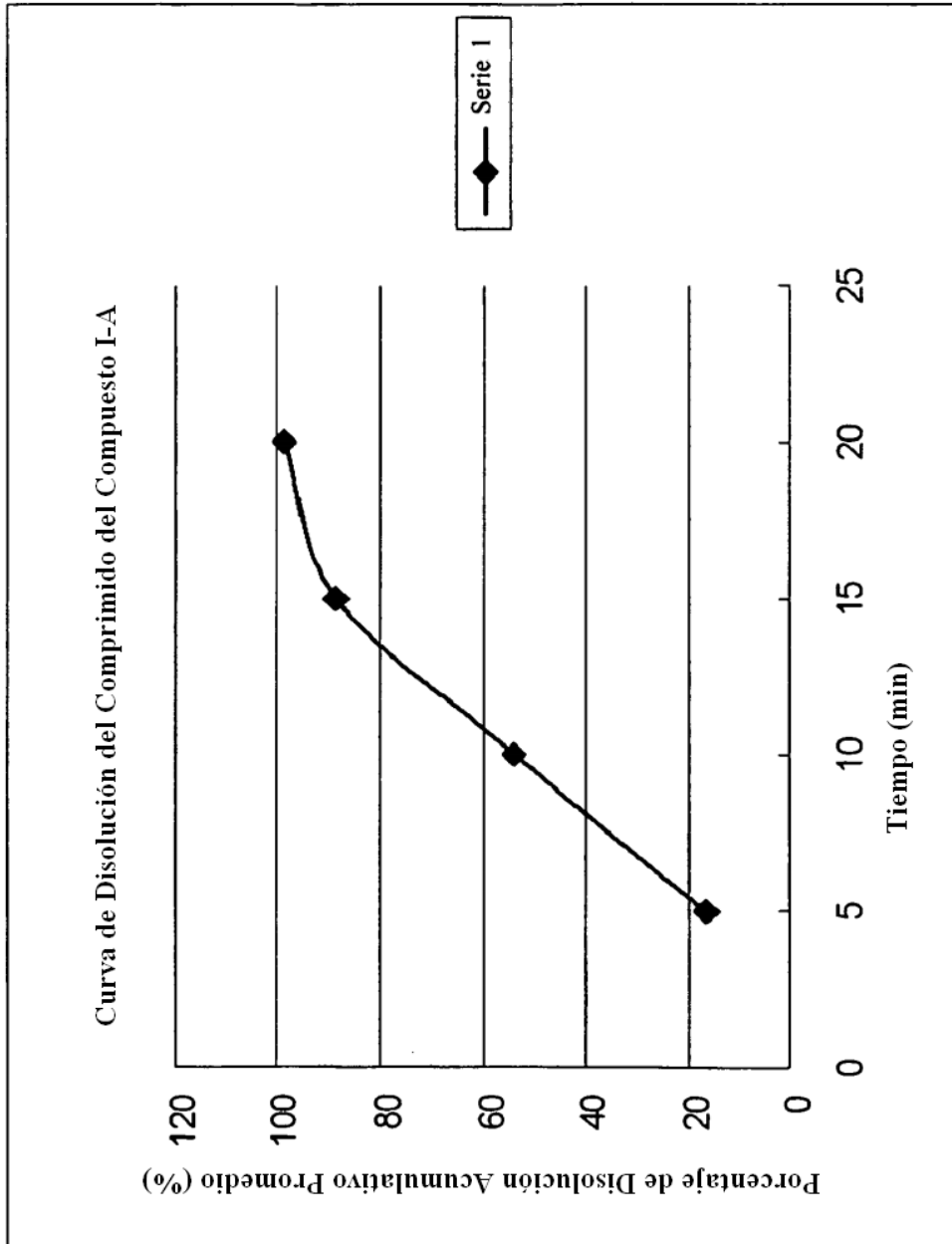


FIG. 13

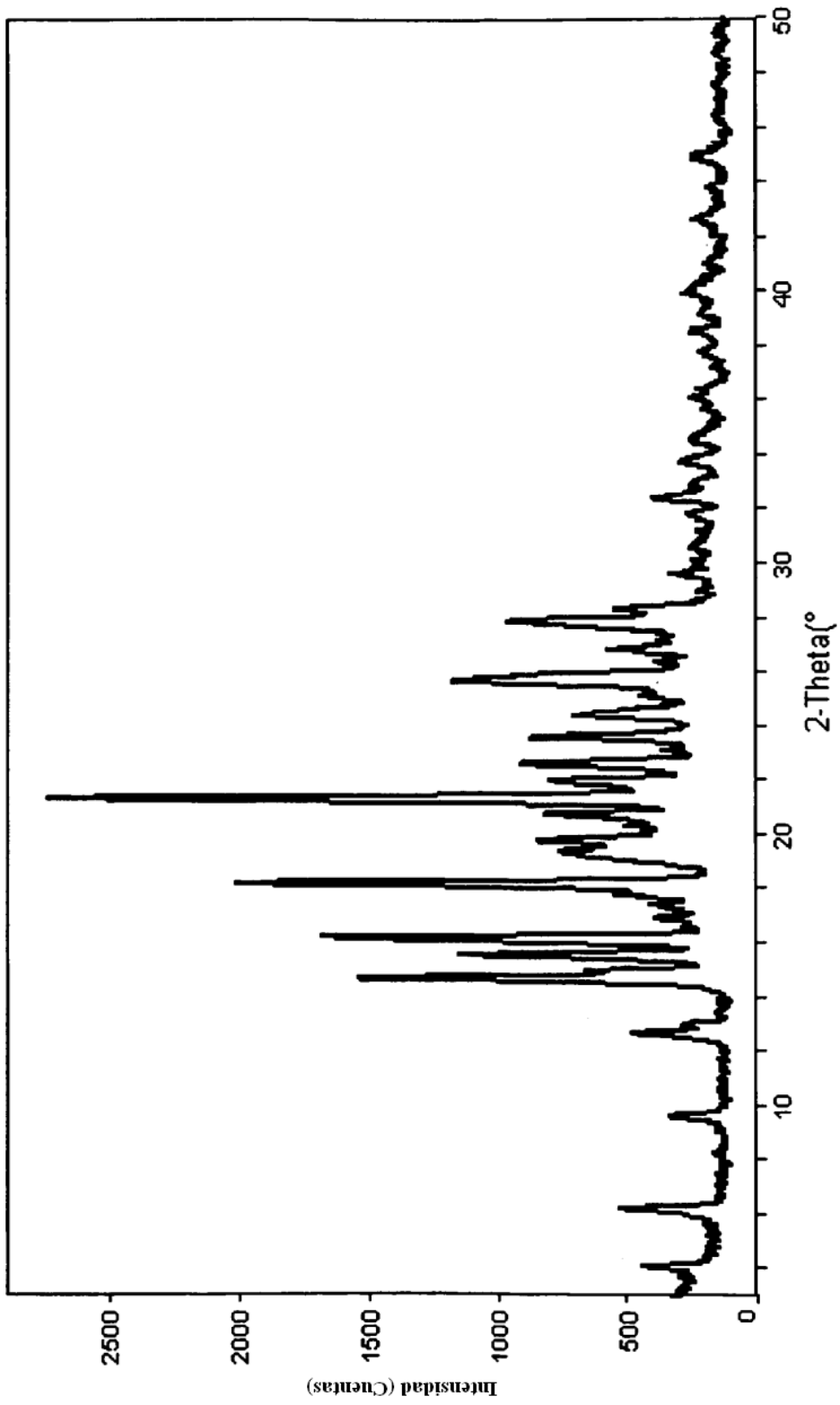


FIG. 14-1

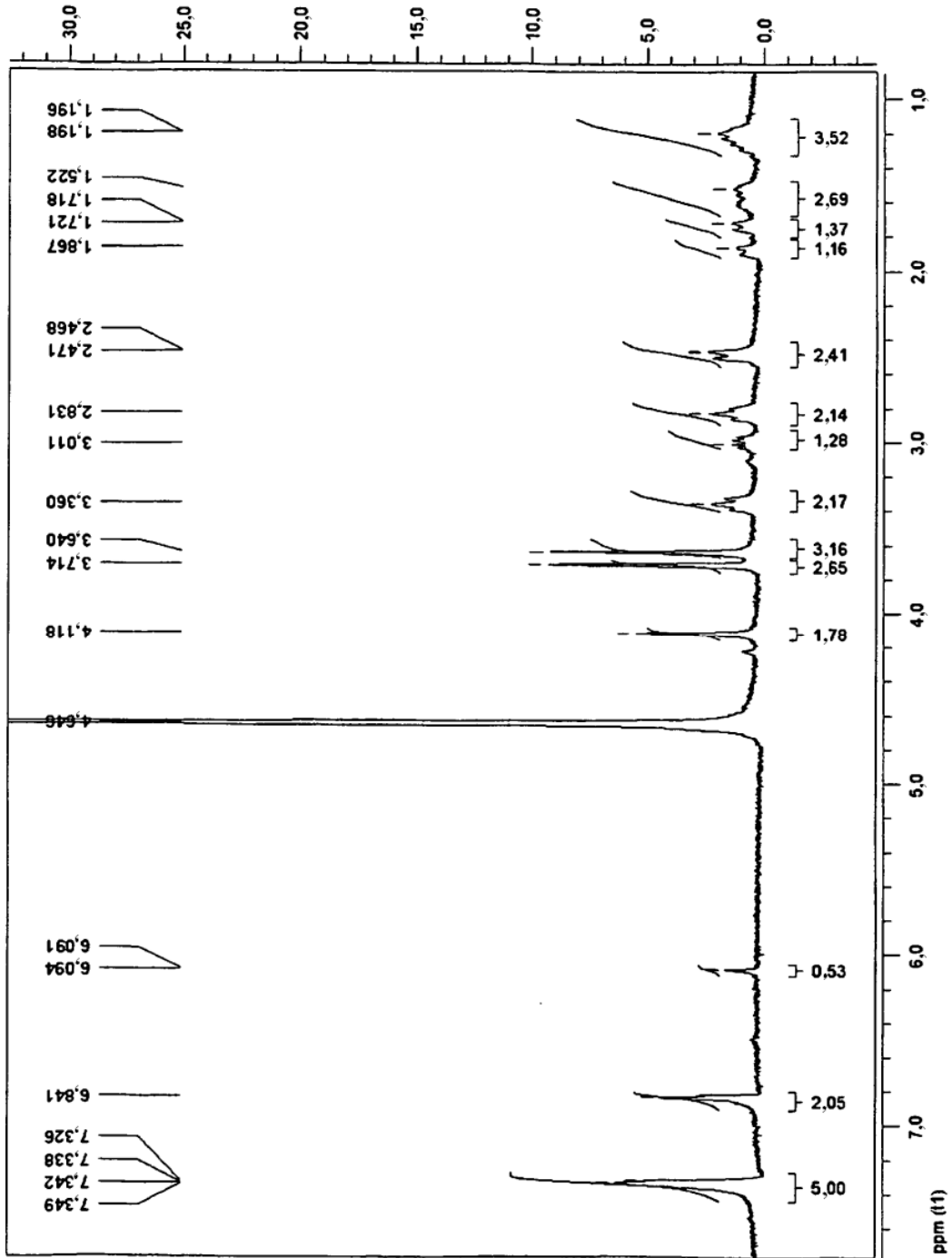


FIG. 14-2

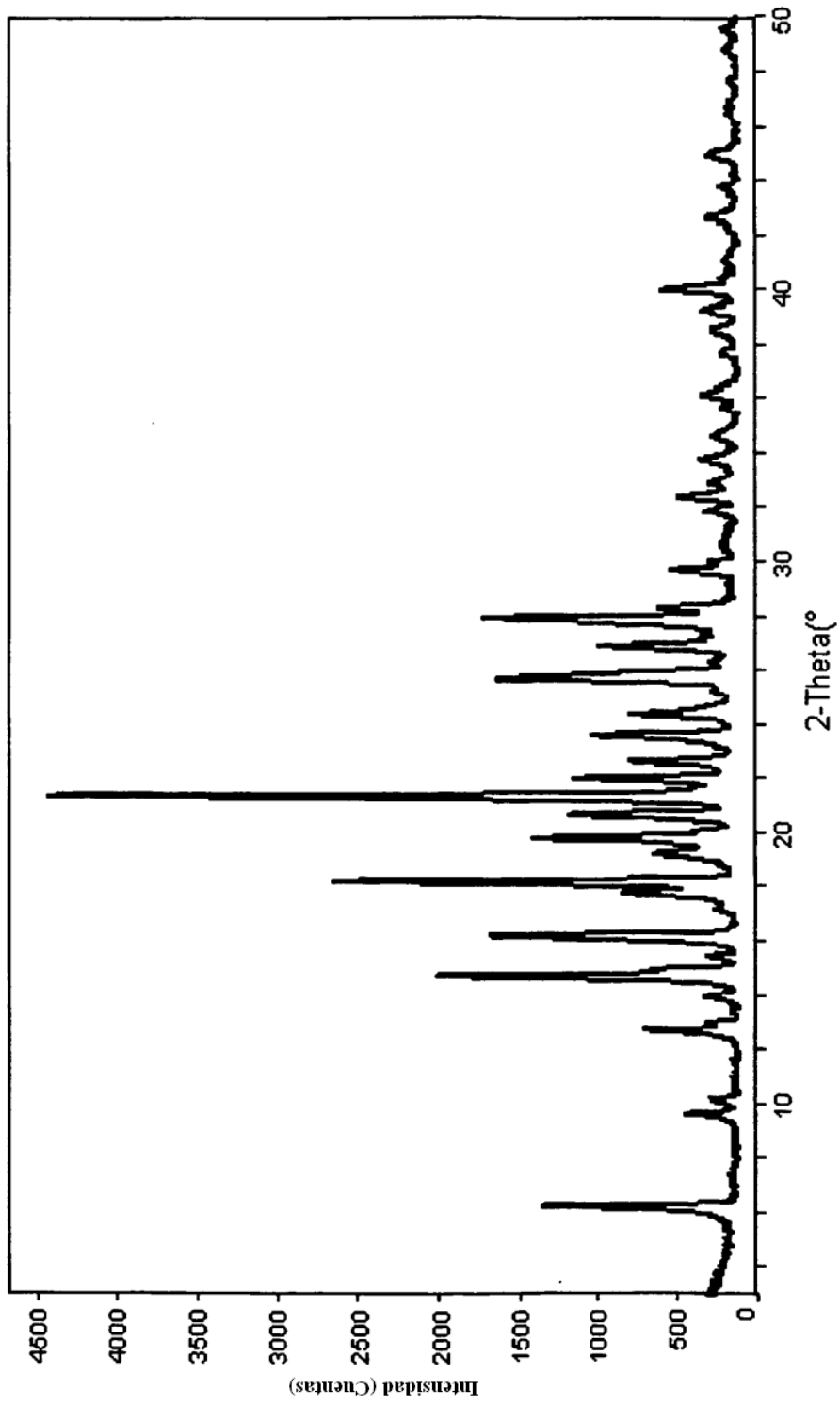


FIG.15-1

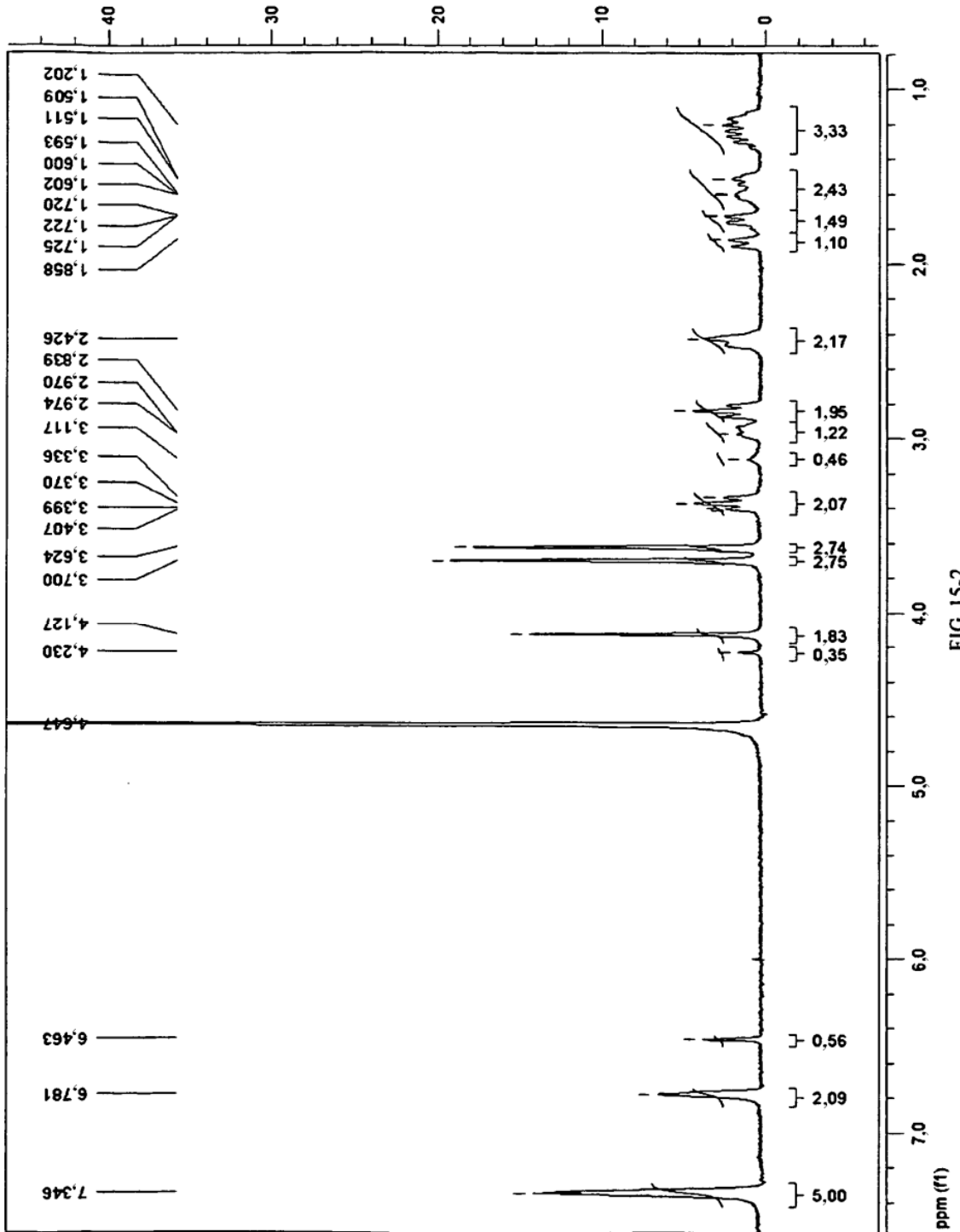


FIG. 15-2

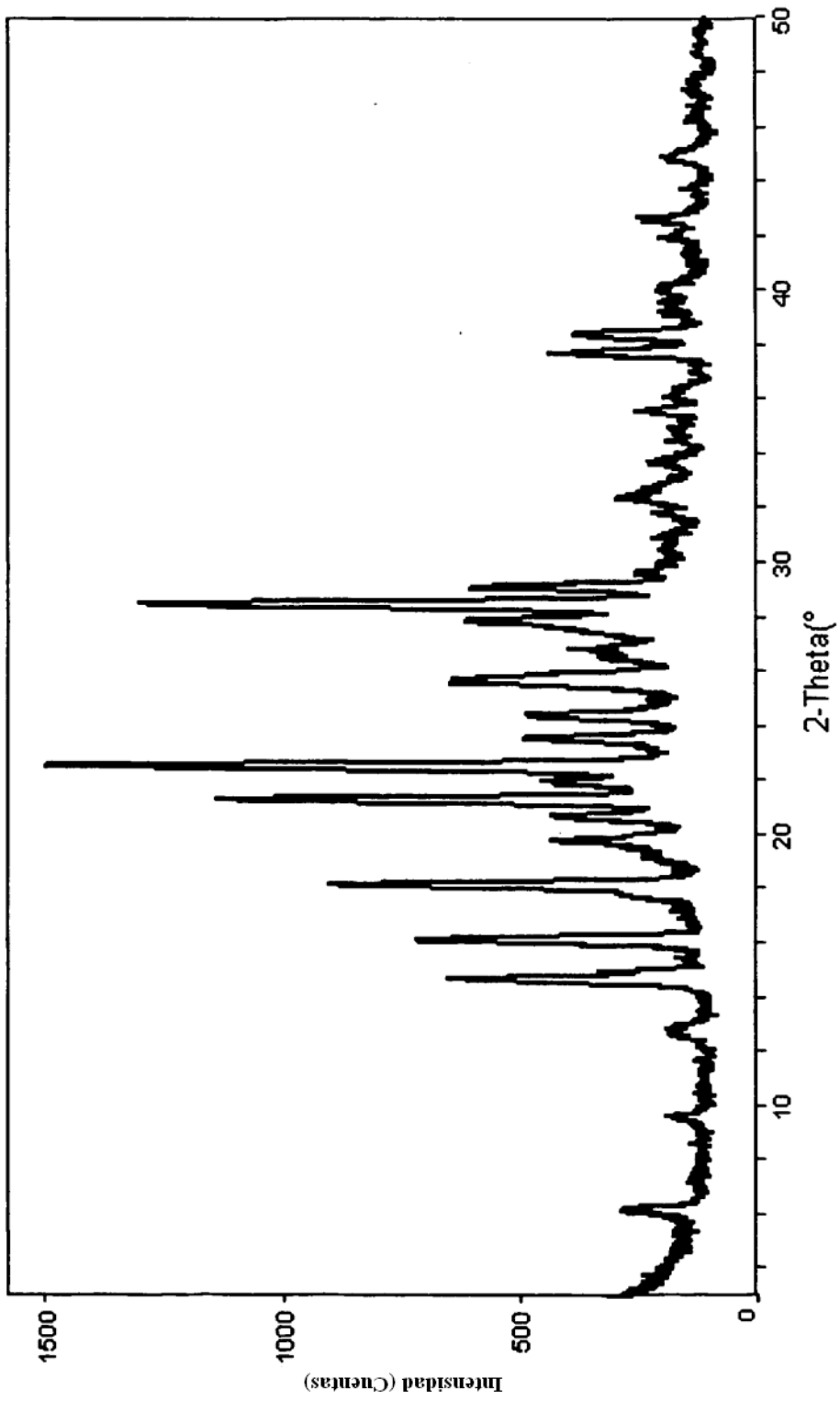


FIG. 16-1

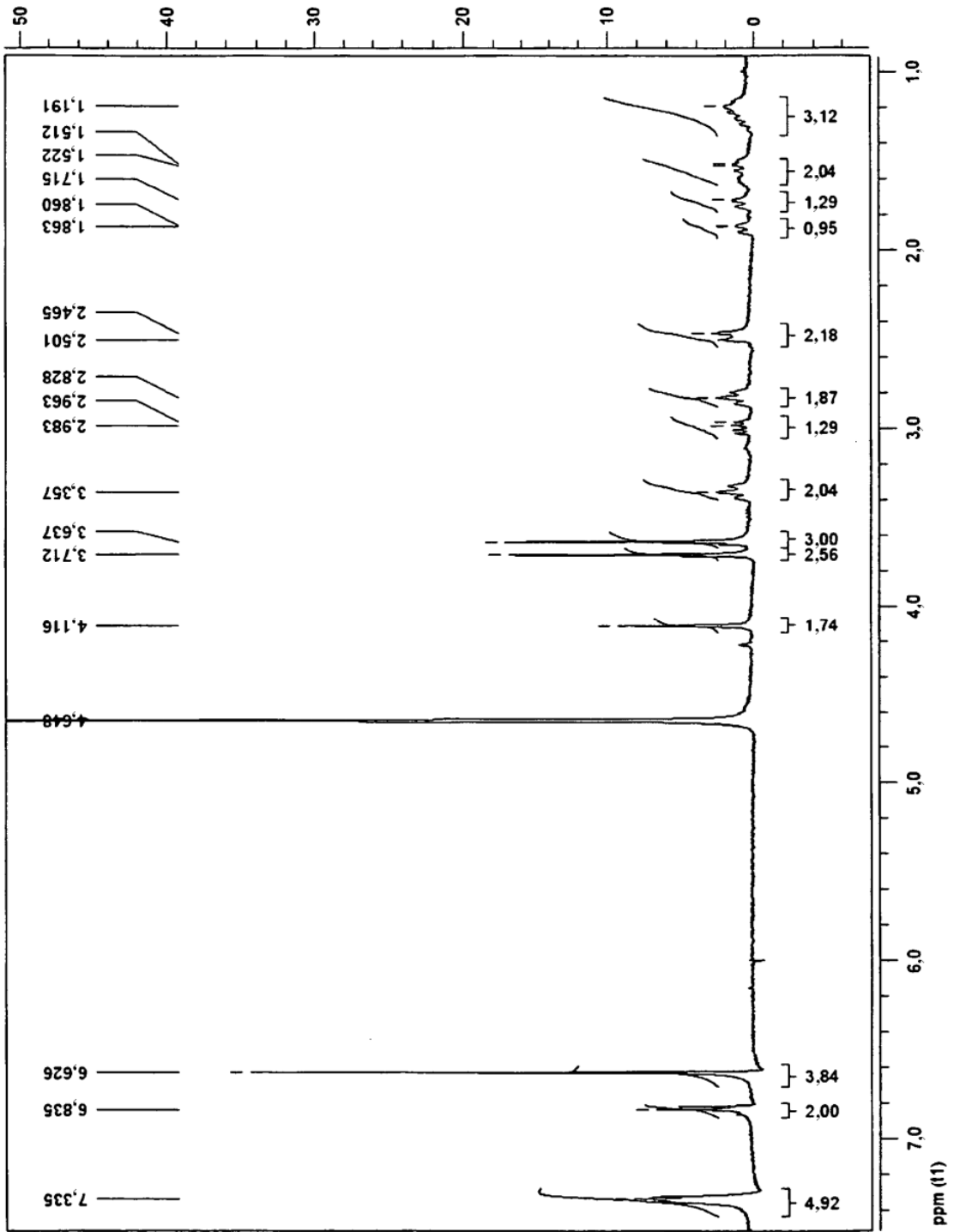


FIG. 16-2

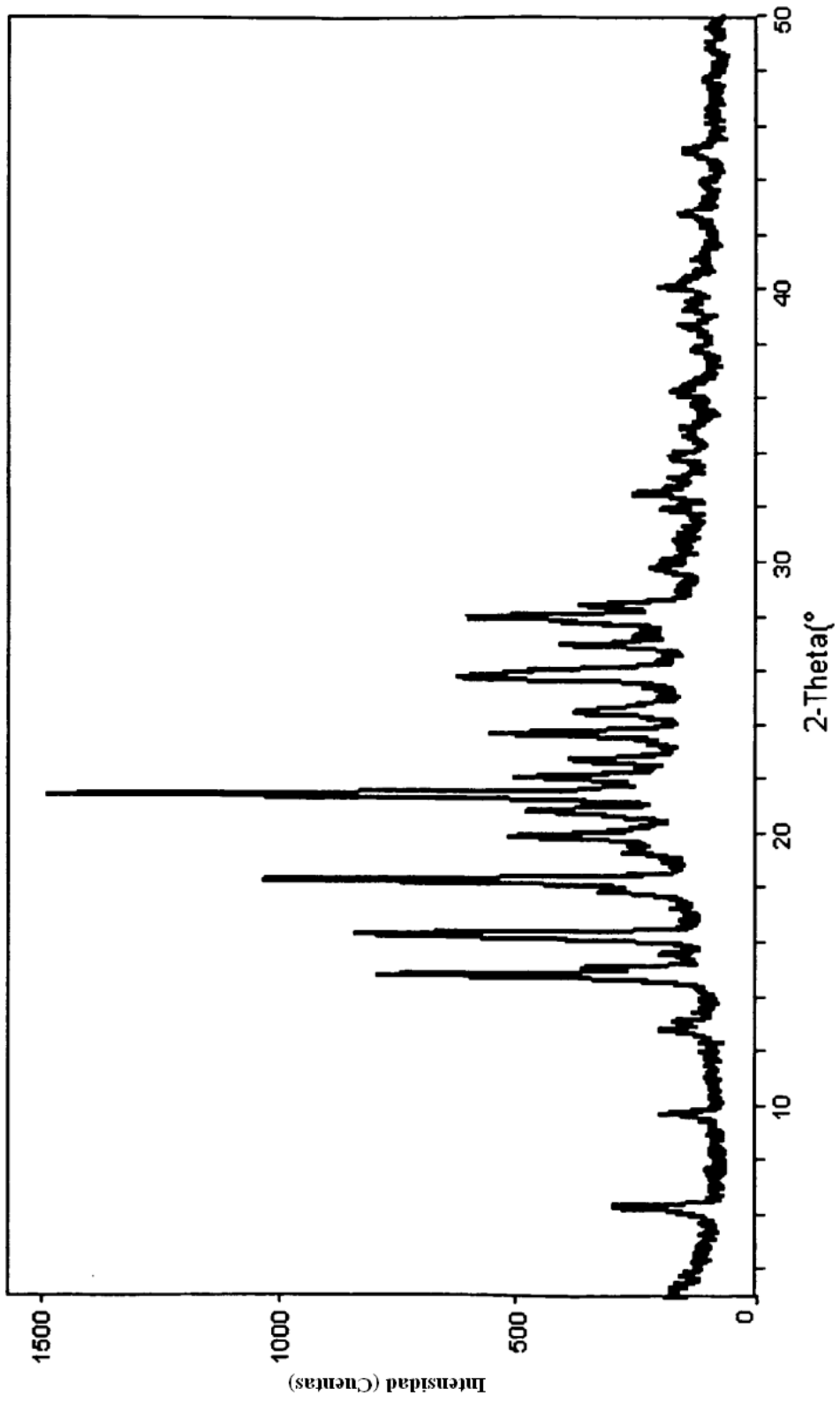


FIG. 17-1

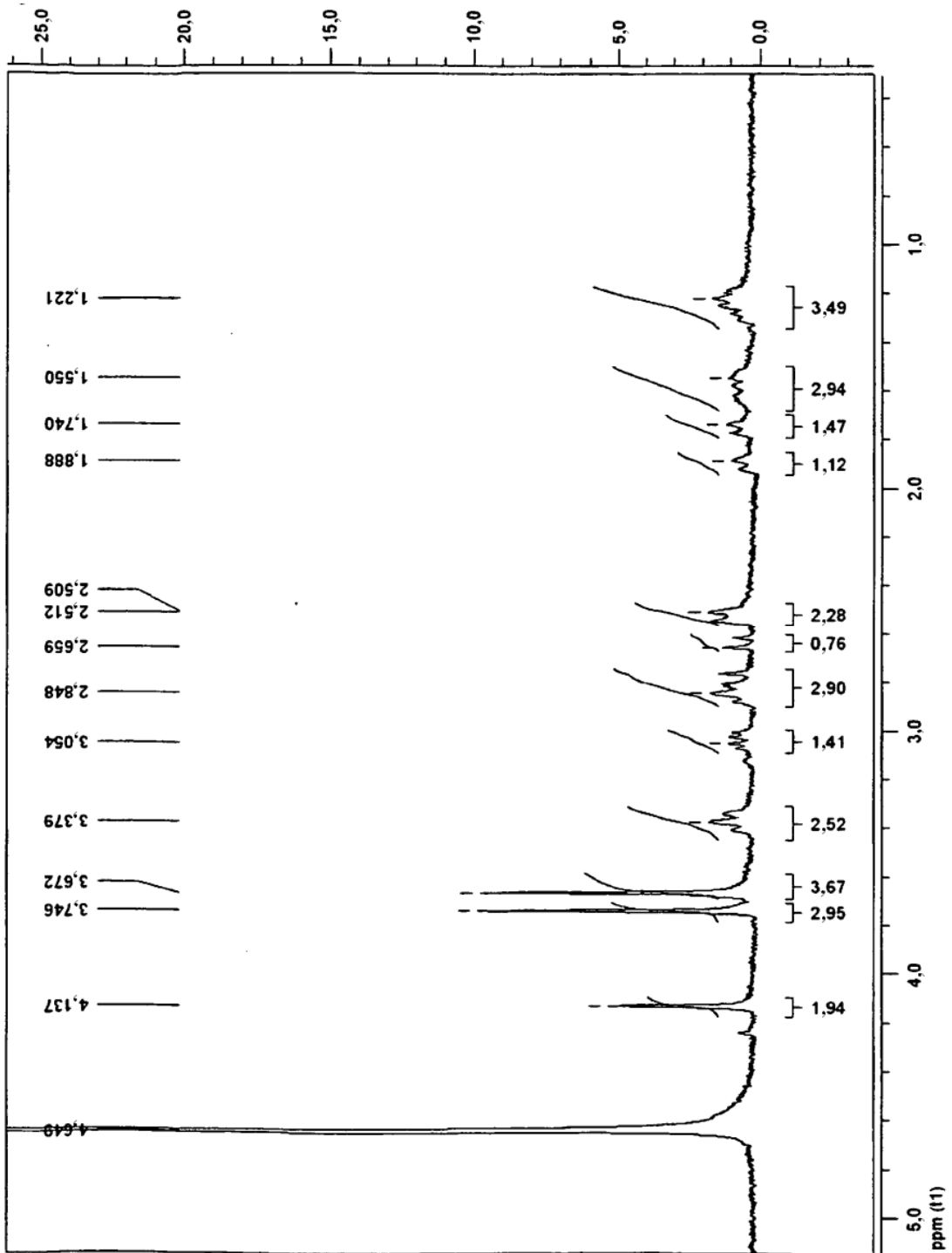


FIG. 17-2

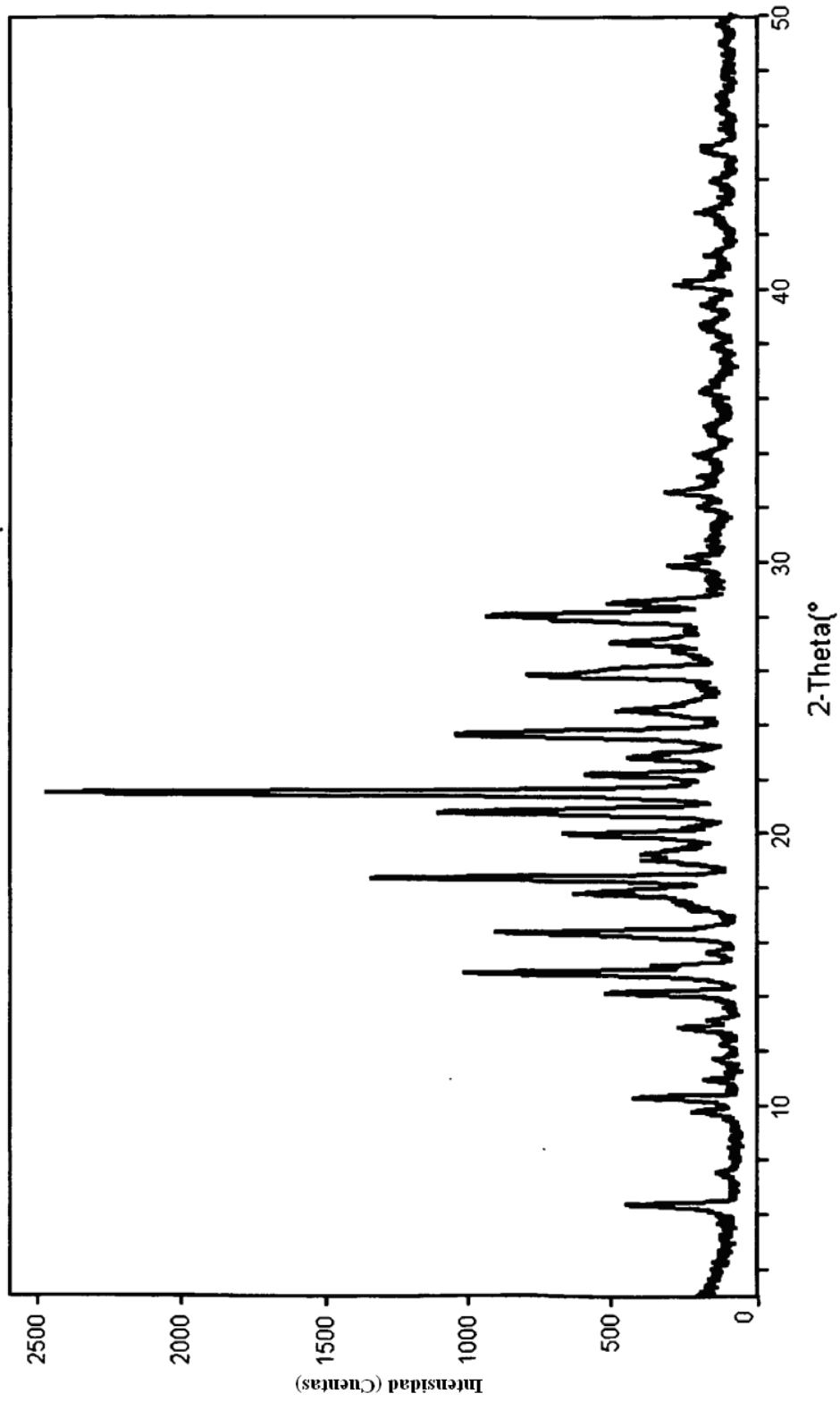


FIG. 18-1

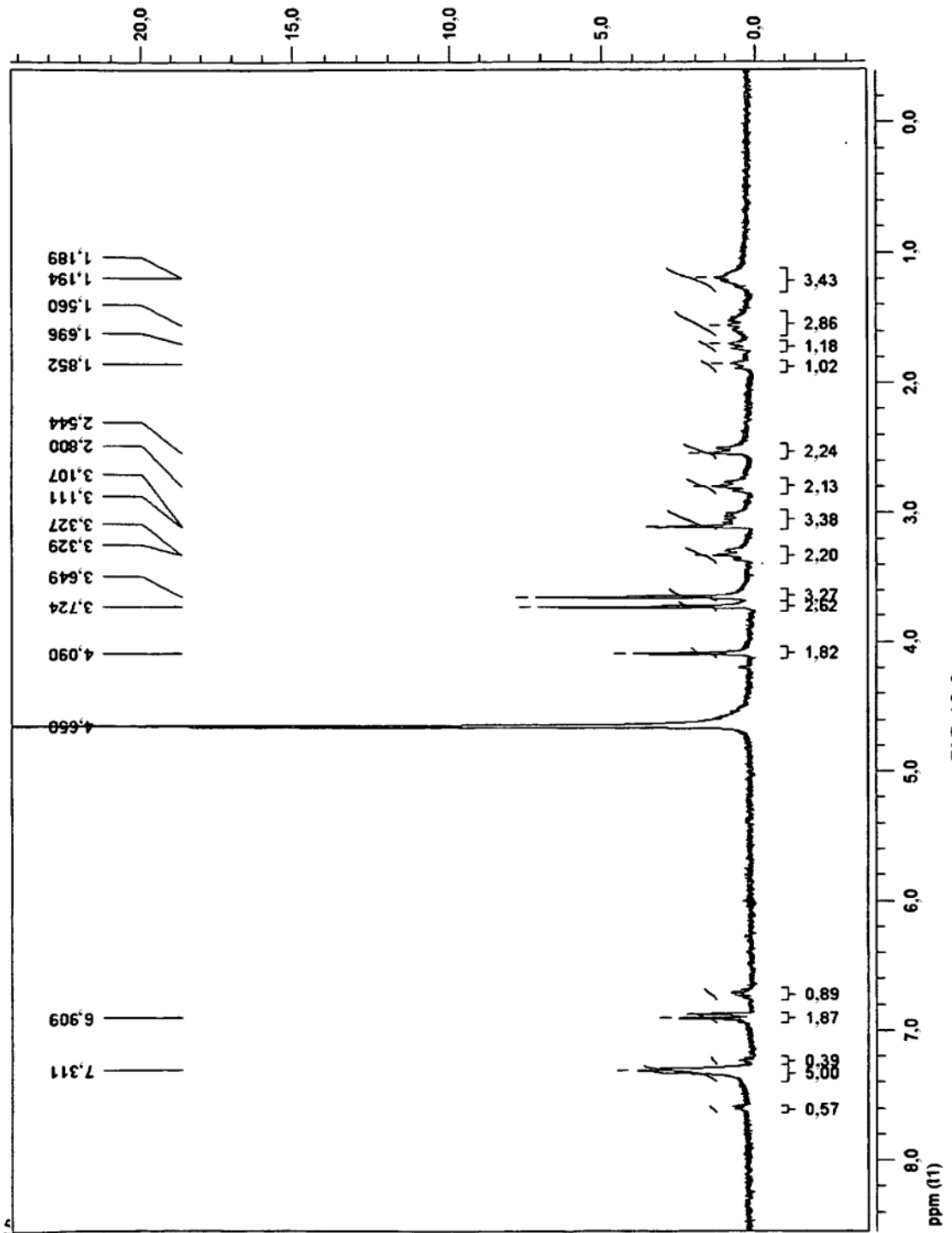


FIG. 18-2

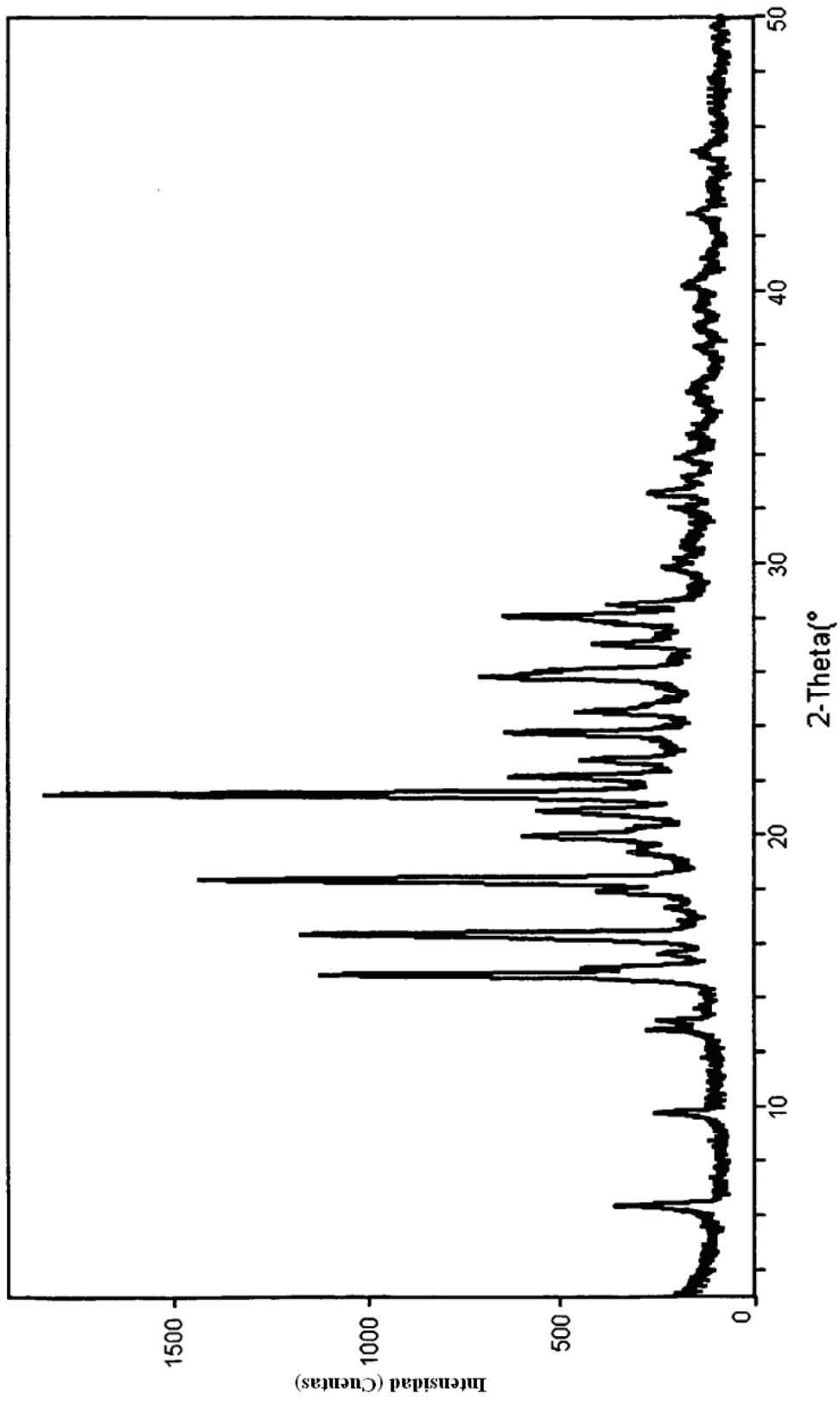


FIG. 19-1

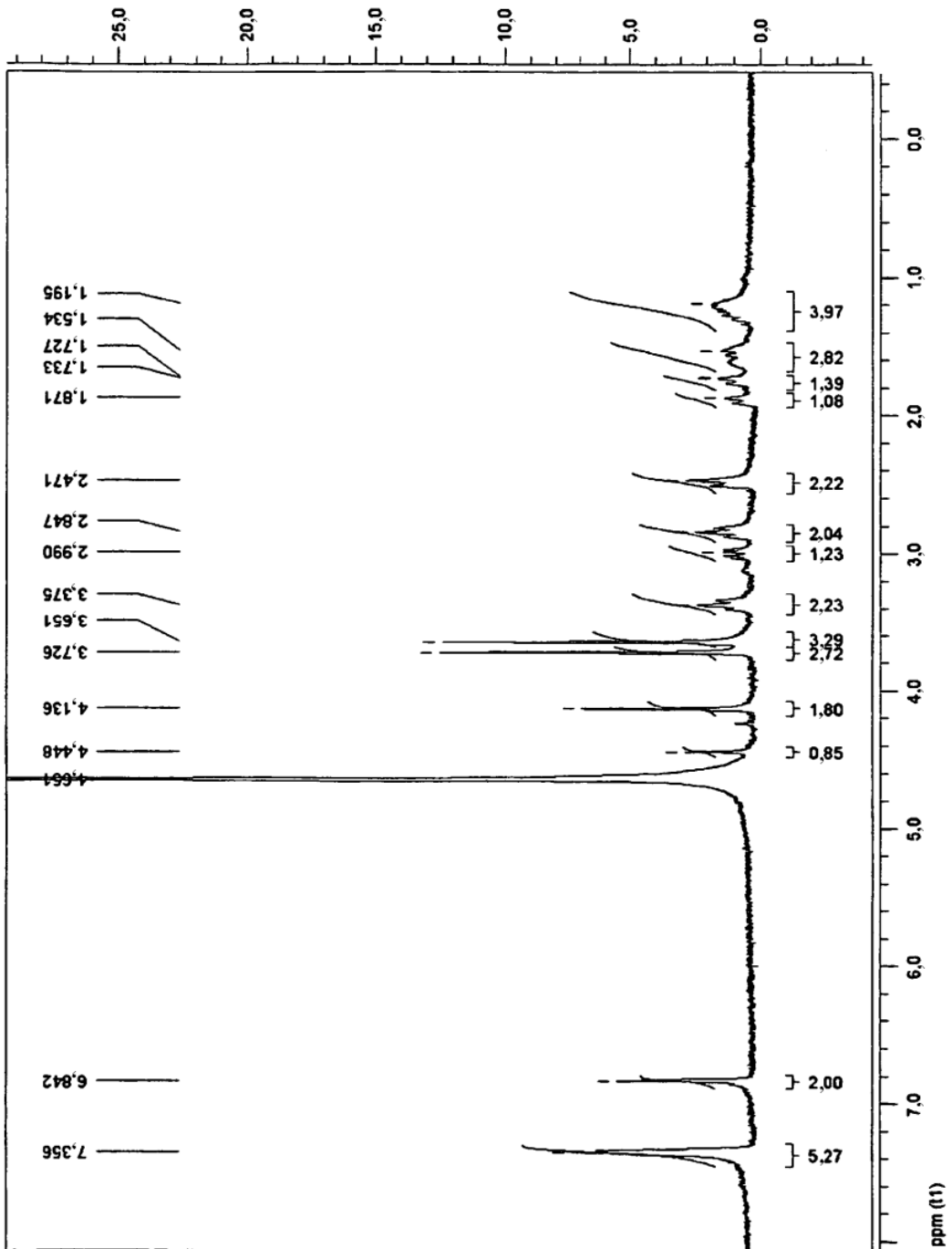


FIG. 19-2

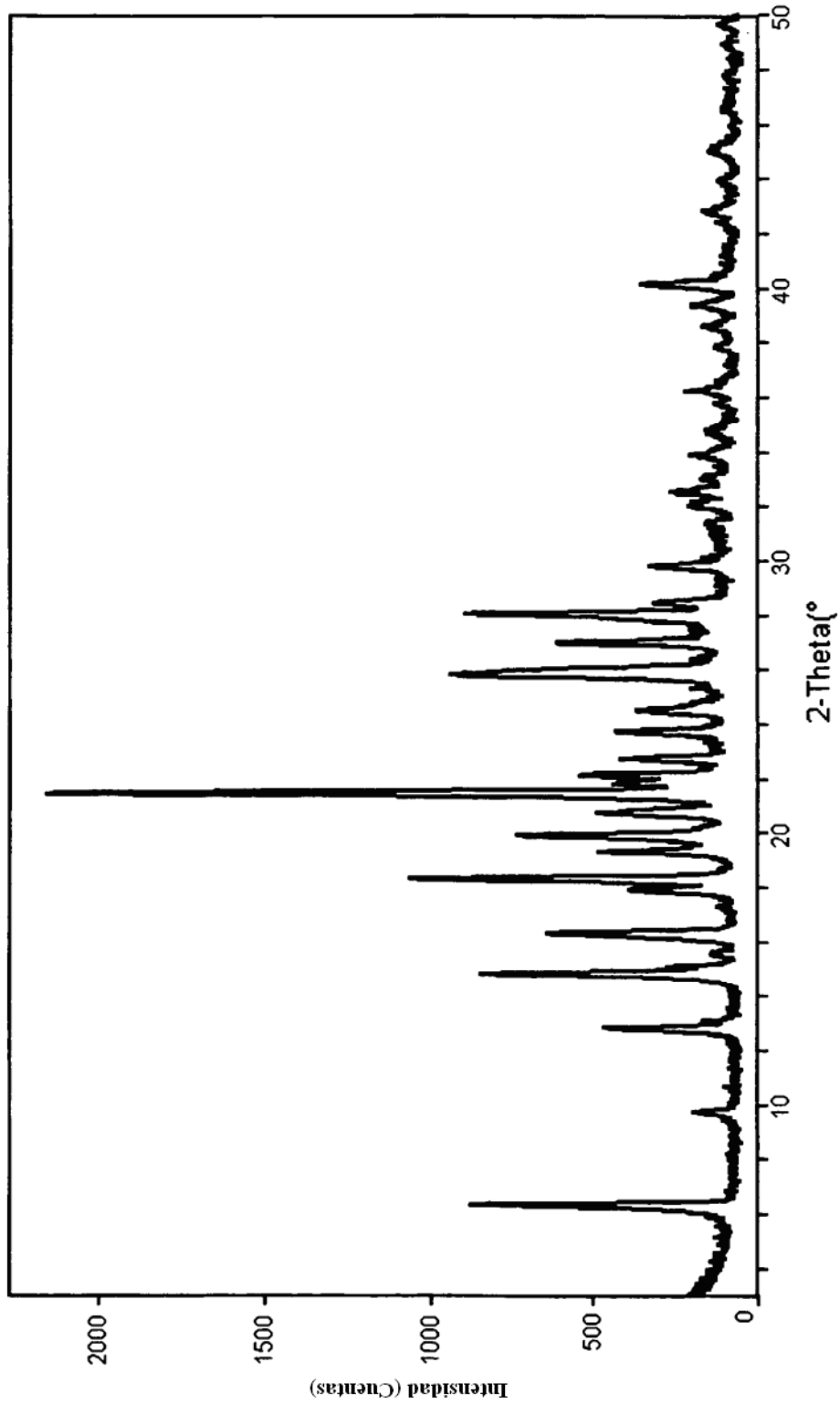


FIG. 20-1

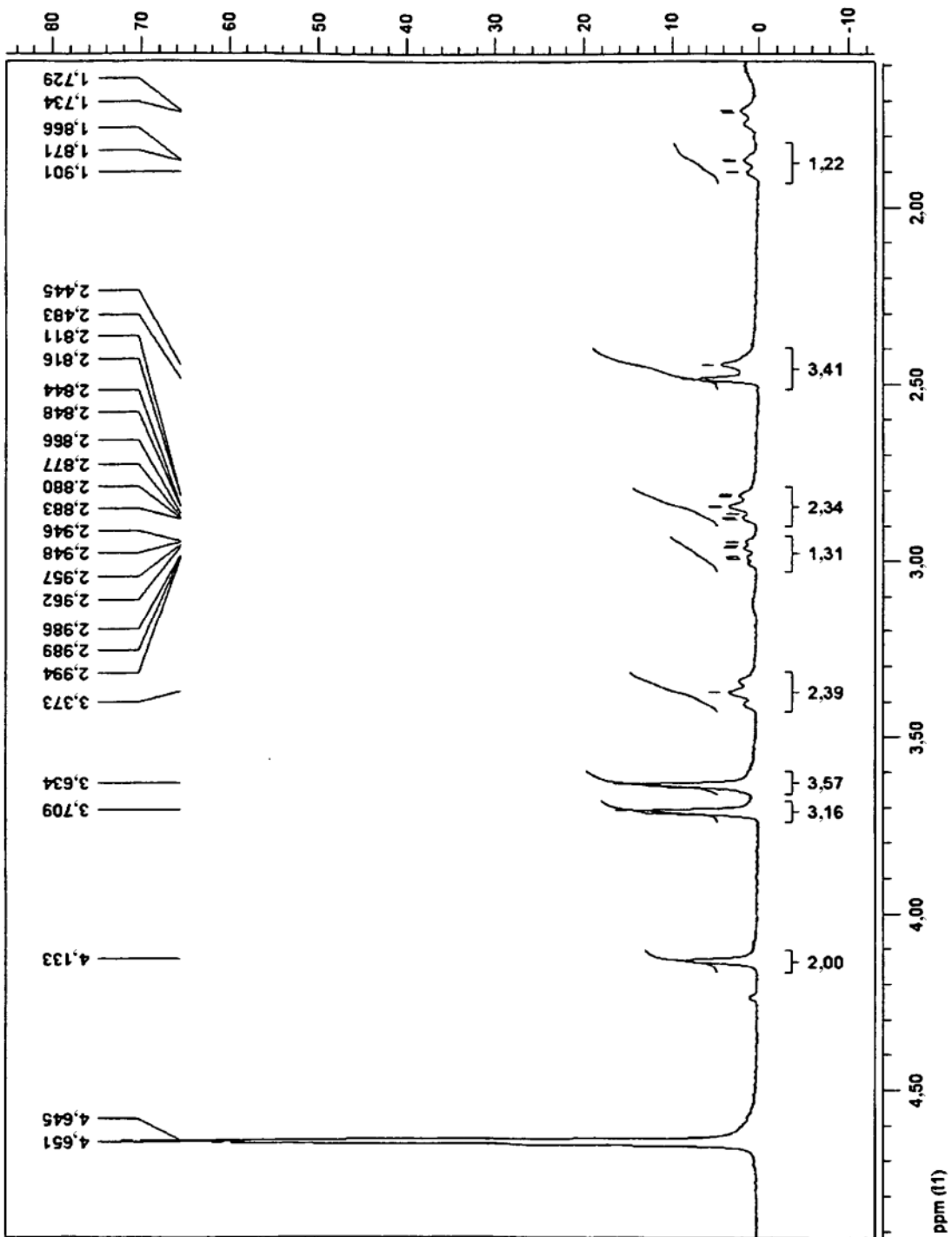


FIG. 20-2

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden 5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- CN ZL200310106920 [0005]
- WO 9746527 A1 [0006]
- WO 06030249 A1 [0007]
- WO 06032432 A2 [0007]
- JP A A [0008]
- JP 6479151 B [0008]
- US 4895841 A [0008]
- EP 296560 A [0008]
- CN 1874998 A [0008]

10