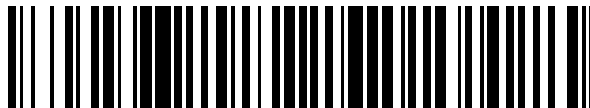


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 009**

51 Int. Cl.:

C07D 207/26 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2007 E 07764578 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2041084**

54 Título: **Co-cristales de pirrolidinonas**

30 Prioridad:

08.06.2006 EP 06011826

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

21.02.2014

73 Titular/es:

**UCB PHARMA, S.A. (100.0%)
ALLEE DE LA RECHERCHE 60
1070 BRUXELLES, BE**

72 Inventor/es:

QUERE, LUC

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 444 009 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).

DESCRIPCION

Co-cristales de pirrolidinonas

Introducción

5 Los ingredientes farmacéuticos activos (abreviado generalmente como API o APIs por sus iniciales en inglés: active
 pharmaceutical ingredients) en las composiciones farmacéuticas se pueden preparar de múltiples formas diferentes.
 Dichos APIs se pueden preparar de forma que tengan varias formas químicas diferentes, incluyendo los derivados
 químicos o sales. Dichos APIs también pueden prepararse para tener diferentes formas físicas. Los APIs pueden
 ser, por ejemplo, amorfos, pueden tener diferentes polimorfos cristalinos o pueden existir en diferentes estados de
 10 hidratación o de solvatación. Variando la forma de un API es posible variar sus propiedades físicas. Por ejemplo, los
 polimorfos cristalinos tienen generalmente, p. ej., diferentes solubilidades entre ellos de forma que un polimorfo más
 estable termodinámicamente es menos soluble que un polimorfo menos estable termodinámicamente a una
 temperatura dada. Los polimorfos farmacéuticos también pueden diferenciarse en propiedades tales como la
 durabilidad, biodisponibilidad, morfología, presión de vapor, densidad, color, viscosidad, punto de fusión y
 compresibilidad. Consecuentemente, la variación en el estado cristalino de un API es una de las formas en las que
 15 se pueden modular sus propiedades físicas.

Frecuentemente es necesaria una nueva forma de estos APIs que tenga propiedades mejoradas, en particular, en lo
 que se refiere a las formulaciones orales. Específicamente, puede ser adecuado identificar las formas mejoradas de
 APIs que presenten propiedades mejoradas significativamente, incluyendo solubilidad en agua, punto de fusión de la
 20 forma sólida así como estabilidad del API. Además, es adecuado mejorar la procesabilidad o la preparación de
 formulaciones farmacéuticas. Por ejemplo, las formas y hábitos cristalinos en forma de agujas de los APIs pueden
 producir agregación, incluso en composiciones en las que el API está mezclado con otras sustancias, de forma que
 se obtiene una mezcla no uniforme. También puede ser adecuado aumentar o disminuir la tasa de disolución en
 agua de las composiciones farmacéuticas que contienen el API, aumentar y proporcionar un inicio más rápido o más
 25 retrasado del efecto terapéutico o controlar la biodisponibilidad de las composiciones administradas oralmente con el
 fin de evitar cualquier absorción sistémica favoreciendo solo un efecto local. También es adecuado tener una forma
 del API que, cuando se administra a un sujeto, alcanza un nivel pico en el plasma más rápidamente o más despacio,
 tiene una concentración terapéutica en el plasma más duradera y mayor o menor exposición global cuando se
 compara con cantidades equivalentes del API en su forma actualmente conocida.

Finalmente, puede ser adecuado proporcionar una forma del API que tenga un punto de fusión de forma que puede
 30 formularse mejor como un producto disponible oralmente.

El documento WO 01/62726 se refiere a pirrolidinonas, su síntesis así como su uso médico en el tratamiento de
 varios trastornos del SNC como la epilepsia. El documento WO 01/62726 describe específicamente la síntesis de los
 dos diastereoisómeros de la 2-[4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]-butanamida. También describe la síntesis de los
 dos diastereoisómeros de la (2S)-2-(2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida.

35 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a nuevos co-cristales de 2-[4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida o (2S)-
 (2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida. Además, la invención describe los obtenidos por cristalización con una sal
 elegida entre MgCl₂, MgSO₄, MgBr₂, Mg₃(PO₄)₂, MgHPO₄, Mg(H₂PO₄)₂, MgCO₃, Mg(HCO₃)₂ y sus hidratos.

La invención también comprende una composición farmacéutica que contiene nuevos co-cristales así como un
 40 método para preparar dicha formulación, el uso de dicha formulación para el tratamiento de la epilepsia,
 epileptogénesis, trastornos convulsivos, convulsiones y otros trastornos neurológicos, incluyendo el trastorno bipolar,
 manía, depresión, ansiedad, migraña, neuralgia trigeminal y otras neuralgias, dolor crónico, dolor neuropático,
 isquemia cerebral, arritmia cardíaca, miotonía, abuso de la cocaína, ictus, mioclonía, temblor esencial y otros
 trastornos del movimiento, hemorragia cerebral neonatal, esclerosis lateral amiotrófica, espasticidad, enfermedad de
 45 Parkinson y otras enfermedades degenerativas, asma bronquial, estados asmáticos y bronquitis alérgica, síndrome
 asmático, hiperreactividad bronquial y síndromes broncoespásticos, así como rinitis alérgica y vasomotora y
 rinoconjuntivitis.

Los co-cristales del API de la presente invención tienen un punto de fusión significativamente mayor que los APIs
 descritos en el documento WO 01/62726.

50 Descripción de las figuras

La figura 1 se refiere a un termograma de DSC de un co-cristal de (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]-
 butanamida:MgCl₂:H₂O (2:1:4).

La figura 2 se refiere a un termograma de DSC de ((2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida:MgCl₂:H₂O
 (2:1:4).

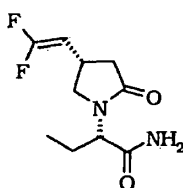
Descripción detallada de la invención

En un modo de realización específico, la presente invención se refiere a nuevos co-cristales de 2-[4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida y bien MgCl_2 , MgSO_4 , MgBr_2 , $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$, MgHPO_4 , $\text{Mg}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, $\text{Mg}(\text{CO}_3)$ o $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$ y sus hidratos.

- 5 Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende los co-cristales de 2-[4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida y bien MgCl_2 , MgSO_4 , MgBr_2 , $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$, MgHPO_4 , $\text{Mg}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, MgCO_3 o $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$ y sus hidratos.

- 10 Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, cuyo procedimiento comprende la etapa de proporcionar un co-cristal de 2-[4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida y bien MgCl_2 , MgSO_4 , MgBr_2 , $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$, MgHPO_4 , $\text{Mg}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, MgCO_3 o $\text{Mg}(\text{CO}_3)_2$ y sus hidratos.

En un modo de realización preferido, el API es el diastereómero específico que está en desarrollo clínico que tiene la DCI seletacetam, es decir la (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxo-pirrolidinil]butanamida.



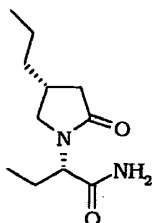
- 15 En un modo de realización adicional, la presente invención se refiere a un API específico que es la (2S)-2-(2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida.

Consecuentemente, en un cuarto aspecto la presente invención se refiere a un co-cristal de (2S)-2-(2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida y bien MgCl_2 , MgSO_4 , MgBr_2 , $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$, MgHPO_4 , $\text{Mg}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, MgCO_3 o $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$ y sus hidratos.

- 20 Un quinto aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el co-cristal de (2S)-2-(2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida y MgCl_2 , MgSO_4 , MgBr_2 , $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$, MgHPO_4 , $\text{Mg}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, MgCO_3 , $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$ y sus hidratos.

- 25 Un sexto aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, cuyo procedimiento comprende la etapa de proporcionar un co-cristal de 2-[4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida y bien MgCl_2 , MgSO_4 , MgBr_2 , $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$, MgHPO_4 , $\text{Mg}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, MgCO_3 o $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$ y sus hidratos.

En un modo de realización específico, el API es el diastereómero que está en desarrollo clínico que tiene la DCI brivaracetam, es decir la (2S)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida.



- 30 En todavía otro modo de realización, el co-cristal es un hidrato del API según la fórmula (I) y bien MgCl_2 , MgSO_4 , MgBr_2 , $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$, MgHPO_4 , $\text{Mg}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, MgCO_3 o $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$ y sus hidratos.

Para el API específico (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida, la estequiometría del co-cristal con MgCl_2 puede ser la siguiente:



- 35 Para el API específico [(2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil]butanamida, la estequiometría del co-cristal con MgCl_2 puede ser la siguiente:



Los co-cristales de los APIs tienen un punto de fusión significativamente superior que el de los APIs solos. Esto tiene una ventaja importante cuando se formulan los APIs para proporcionar una composición farmacéutica. No es

adecuado formular un API que tenga un punto de fusión bajo. Generalmente, el punto de fusión bajo de un API no complejo hace que sea más difícil elaborar comprimidos con él. Los comprimidos son los más preferidos de las formulaciones de fármacos administrables oralmente.

5 El punto de fusión de la (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida aumenta de este modo de 77°C a aproximadamente 139°C por el co-cristal con MgCl₂.

El punto de fusión de la ((2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida aumenta de este modo de 78°C a aproximadamente 134°C por el co-cristal con MgCl₂.

Un disolvente preferido para obtener los co-cristales es el agua, más preferido es un disolvente alcohólico, p. ej. una mezcla que contenga metanol, o metanol solo, tolueno, acetato de etilo o acetato de isopropilo.

10 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención son útiles para tratar epilepsia, epileptogénesis, trastornos convulsivos, convulsiones y otros trastornos neurológicos incluyendo trastornos bipolares, manía, depresión, ansiedad, migraña, neuralgia trigeminal y otras neuralgias, dolor crónico, dolor neuropático, isquemia cerebral, arritmia cardíaca, miotonía, abuso de cocaína, ictus, mioclonia, temblor esencial y otros trastornos del movimiento, hemorragia cerebral neonatal, esclerosis lateral amiotrófica, espasticidad, enfermedad de Parkinson y
15 otras enfermedades degenerativas, asma bronquial, estado asmático y bronquitis alérgica, síndrome asmático, hiperreactividad bronquial y síndromes broncoespásticos así como rinitis alérgica y vasomotora y rinoconjuntivitis.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender opcionalmente uno o más agentes aglutinantes o adhesivos y excipientes farmacéuticamente aceptables, particularmente para formulaciones en comprimidos. Dichos agentes aglutinantes y adhesivos preferiblemente proporcionan suficiente cohesión al polvo
20 con el que se están elaborando los comprimidos para permitir las operaciones normales de elaboración, tales como dimensionamiento, lubricación, compresión y empaquetamiento, pero permitiendo aún que el comprimido se desintegre y que la composición sea absorbida después de la ingestión. Dichos agentes aglutinantes también pueden evitar o inhibir la cristalización o recristalización de un co-cristal de la presente invención una vez que la sal ha sido disuelta en una disolución. Los agentes aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, pero si limitarse a
25 ellos, bien individualmente o bien en combinación, goma arábiga; goma de tragacanto; sacarosa; gelatina; glucosa; almidones, tales como, pero sin limitarse a ellos, almidones pregelatinizados (p. ej., National TM 1511 y National Tm1500); celulosas tales como, pero sin limitarse a ellas, metilcelulosa (p. ej. Tylose™) y carmelosa de sodio; ácido algínico y sales del ácido algínico; silicato de magnesio y aluminio; PEG; goma de guar; ácidos polisacáridos; bentonitas; povidona, por ejemplo, povidona K-15, K-30 y K-29/32; polimetacrilatos; HPMC; hidroxipropilcelulosa
30 (p. ej. Klucel™ de Aqualon™); y etilcelulosa (p. ej. Ethocel™ de Dow Chemical Company).

Muchos de los agentes aglutinantes son polímeros que comprenden grupos amida, éster, éter, alcohol o cetona y como tales se incluyen preferiblemente en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Se prefieren especialmente las polivinilpirrolidonas, tales como povidona K-30. Los agentes aglutinantes poliméricos pueden tener pesos moleculares, grados de reticulación y grados de polimerización variables. Los agentes aglutinantes
35 poliméricos también pueden ser copolímeros, tales como copolímeros en bloques que contienen mezclas de unidades de óxido de etileno y óxido de propileno. La variación en la relación entre estas unidades en un polímero dado afecta a las propiedades y las características. Los ejemplos de copolímeros en bloques con composiciones variables de unidades en bloques son Poloxamer 188 y Poloxamer 237 (BASF Corporation).

Las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden opcionalmente uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Dichos agentes humectantes se eligen preferiblemente para mantener los co-cristales en asociación íntima con el agua, una condición que se cree que aumenta la biodisponibilidad de la composición. Dichos agentes humectantes también pueden ser útiles para disolver o
40 aumentar la solubilidad de los co-cristales.

Ejemplos no limitantes de tensioactivos que pueden usarse como agentes humectantes en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen los compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio, sulfosuccinato de dioctilsodio, alquilfenil éteres de polioxietileno, por ejemplo nonoxinol 9, nonoxinol 10, y grados de oxtoxinol 9, poloxámeros (copolímeros en bloques de polioxietileno y polioxipropileno) glicéridos y aceites de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo mono y diglicéridos de polioxietileno (8) ácido caprílico/cáprico (p. ej., Labrasol™ de Gattefosse), polioxietileno (35) aceite de ricino y polioxietileno (40) aceite de ricino hidrogenado; polioxietileno alquil éteres, por ejemplo polioxietileno (20) cetosteáril éter, polioxietileno ésteres de ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno (40), ésteres de polioxietileno sorbitano, por ejemplo polisorbato 20 y polisorbato 80 (p. ej., Tween 80™ de ICI), ésteres de ácidos grasos con propilenglicol, por ejemplo laurato de propilenglicol (p. ej. Lauroglycol™ de Gattefosse), lauril sulfato de sodio, ácidos grasos y sus sales, por ejemplo ácido oleico, oleato de sodio y trietanolamina oleato, gliceril ésteres de ácidos grasos, por ejemplo monoestearato de glicerilo, ésteres de sorbitano, por ejemplo monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano y monoestearato de sorbitano, tiloxapol y sus mezclas.
55

Se prefieren los agentes humectantes que son tensioactivos aniónicos. El lauril sulfato de sodio es un agente humectante particularmente preferido.

- Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden opcionalmente uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables (incluyendo antiadherentes y/o agentes de deslizamiento) como excipientes. Los lubricantes adecuados incluyen, pero sin estar limitados a ellos, bien individualmente o bien en combinación, glicerilbehapato (p. ej. Compritol[™] 888 de Gattefosse); ácido esteárico y sus sales, incluyendo estearato de magnesio, calcio y sodio; aceites vegetales hidrogenados (p. ej., Sterotexof Aitec); sílice coloidal; talco; ceras; ácido bórico; benzoato de sodio; acetato de sodio; fumarato de sodio; cloruro de sodio; DL-leucina; PEG (p. ej. Carbowax 4000 y Carbowax 6000 de Dow Chemical Company); oleato de sodio; lauril sulfato de sodio; y lauril sulfato de magnesio. El estearato de magnesio es un lubricante preferido usado, por ejemplo, para reducir la fricción entre el equipo y la mezcla granulada durante la compresión de formulaciones en comprimidos.
- Los agentes antiadherentes adecuados incluyen, pero sin estar limitados a ellos, talco, almidón de maíz, DL-leucina, lauril sulfato de sodio y estearato metálico. EL talco es un agente antiadherente o de deslizamiento preferido usado, por ejemplo, para reducir la adherencia de la formulación a las superficies del equipo y también para reducir la electricidad estática en la mezcla. Los agentes de deslizamiento se pueden usar para favorecer el flujo del polvo de una formulación sólida. Los agentes de deslizamiento adecuados incluyen, pero sin estar limitados a ellos, dióxido de silicio coloidal, almidón, talco, fosfato tribásico de calcio, celulosa en polvo y trisilicato de magnesio. Se prefiere particularmente el dióxido de silicio coloidal.
- Otros excipientes tales como colorantes, saborizantes y endulzantes son conocidos en la técnica farmacéutica y se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Los comprimidos se pueden revestir, por ejemplo, con un revestimiento entérico, o estar sin revestimiento.
- Las composiciones de la invención pueden comprender además, por ejemplo, agentes reguladores del pH.
- Opcionalmente, se pueden usar uno o más agentes efervescentes como disgregantes y/o para mejorar las propiedades organolépticas de las composiciones farmacéuticas según la invención.
- Según un modo de realización de la invención, un agente efervescente, presente en una forma de dosificación sólida en una cantidad menor que la que es efectiva para favorecer la disgregación de la forma de dosificación, proporciona una dispersión mejorada del API en un medio acuoso.
- Un "agente efervescente" en la presente memoria es un agente que comprende uno o más compuestos que, actuando juntos o de forma individual, producen un gas en contacto con el agua. El gas producido es generalmente oxígeno o, más generalmente, dióxido de carbono. Los agentes efervescentes preferidos comprenden un ácido y una base que reaccionan en presencia de agua para generar dióxido de carbono gaseoso. Preferiblemente, la base comprende un carbonato o bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo y el ácido comprende un ácido carboxílico alifático.
- Ejemplos no limitantes de bases adecuadas como componentes de los agentes efervescentes útiles en la invención incluyen las sales de carbonato (p. ej., carbonato de calcio), sales de bicarbonato (p. ej., bicarbonato de sodio), sales de sesquicarbonato y sus mezclas. Los ejemplos no limitantes de ácidos adecuados como componentes de los agentes efervescentes y/o de ácidos orgánicos sólidos útiles en la invención incluyen el ácido cítrico, ácido tartárico (como ácido D-, L- o D/L-tartárico), ácido málico (como ácido D-, L- o DL-málico), ácido maleico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido succínico, anhídridos ácidos de dichos ácidos, sales ácidas de dichos ácidos y sus mezclas. El ácido cítrico es un ácido preferido.
- Los excipientes que disuelven los APIs tienen generalmente tanto regiones hidrofílicas como hidrofóbicas, o son preferiblemente anfifílicos o tienen regiones anfifílicas. Un tipo de excipiente anfifílico o parcialmente anfifílico comprende un polímero anfifílico. Un polímero anfifílico es un polialquilenglicol, que generalmente comprende subunidades de etilenglicol y/o de propilenglicol. Dichos polialquilenglicoles pueden estar esterificados en sus extremos por un ácido carboxílico, éster anhídrido ácido u otros restos adecuados. Los ejemplos de dichos excipientes incluyen poloxámeros (copolímeros en bloques simétricos de etilenglicol y propilenglicol; p. ej., poloxamer 237), polialquilenglicol ésteres de tocoferol (incluyendo los ésteres de un ácido carboxílico di- o multifuncional. p. ej., succinato de d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000) y macroglicéridos (formados por alcoholisis de un aceite y esterificación de un polialquilenglicol para producir una mezcla de mono-, di- y tri-glicéridos y mono- y di-ésteres; p. ej., glicéridos de estearoil macrogol-32). Dichas composiciones farmacéuticas se administran ventajosamente por vía oral.
- Las formas de dosificación sólidas de la invención se pueden preparar mediante cualquier procedimiento adecuado, no limitándose a los procedimientos descritos en la presente memoria.
- Un procedimiento ilustrativo comprende (a) una etapa de mezclar un API de la invención con uno o más excipientes para formar una mezcla, y (b) una etapa de comprimir o encapsular la mezcla para formar comprimidos o cápsulas, respectivamente.
- En un procedimiento preferido se preparan formas de dosificación sólidas mediante un procedimiento que comprende (a) una etapa de mezclar un co-cristal de la invención con uno o más excipientes para formar una mezcla, (b) una etapa de granular la mezcla para formar un granulado, y (c) una etapa de comprimir o encapsular la

mezcla para formar comprimidos o cápsulas, respectivamente. La etapa (b) se puede realizar mediante cualquier técnica de granulación seca o húmeda conocida en la técnica, pero es preferiblemente una etapa de granulación seca. Preferiblemente se añaden uno o más diluyentes, uno o más disgregantes y uno o más agentes de mezcla, por ejemplo, en la etapa de mezcla, opcionalmente se puede añadir un agente humectante, por ejemplo, en la etapa de granulación, y preferiblemente se añaden uno o más disgregantes después de la granulación pero antes de la compresión o encapsulación. Preferiblemente se añade un lubricante antes de la elaboración de los comprimidos. La mezcla y la granulación se pueden realizar independientemente, con un cizallamiento ligero o elevado. Preferiblemente se elige un procedimiento que forma un granulado que es uniforme en el contenido del API, que se disgrega fácilmente, que fluye con suficiente facilidad de forma que la variación de peso puede controlarse fácilmente durante el rellenado de las cápsulas o la elaboración de los comprimidos, y que es suficientemente denso a granel para que se pueda procesar un lote en el equipo elegido y las dosis individuales se ajusten en las cápsulas o en la matriz de los comprimidos especificados.

En un modo de realización alternativo, las formas de dosificación sólidas se preparan mediante un procedimiento que incluye una etapa de secado por pulverización, en el que el API se pone en suspensión con uno o más excipientes en uno o más líquidos pulverizables, preferiblemente un líquido pulverizable no prótico (p. ej., no acuoso o no alcohólico), y a continuación se seca por pulverización rápidamente en una corriente de aire caliente.

Un polvo granulado o secado por pulverización producido en cualquiera de los procedimientos ilustrativos anteriores se puede comprimir o moldear para preparar comprimidos o ser encapsulado para preparar cápsulas.

Se pueden empelar técnicas convencionales de elaboración de comprimidos y de encapsulación conocidas en la técnica. Si se desean comprimidos revestidos, las técnicas convencionales de revestimiento son adecuadas.

Los excipientes para las composiciones de comprimidos de la invención se eligen preferiblemente para proporcionar un tiempo de disgregación de menos de aproximadamente 30 minutos, preferiblemente aproximadamente 25 minutos o menos, más preferiblemente aproximadamente 20 minutos o menos, y todavía más preferiblemente aproximadamente 15 minutos o menos, en un ensayo de disgregación estándar.

Los co-cristales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar por medios de liberación controlada, sostenida o retardada. Los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia con el fármaco con respecto a la obtenida con sus homólogos de liberación no controlada. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada óptimamente en tratamientos médicos se caracteriza porque se emplea un mínimo de fármaco para curar o controlar el estado en una cantidad de tiempo mínima. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen: 1) actividad del fármaco prolongada; 2) frecuencia de dosificación reducida; 3) conformidad del paciente aumentada; 4) uso de menos cantidad total de fármaco; 5) reducción de los efectos colaterales locales o sistémicos; 6) minimización de la acumulación del fármaco; 7) reducción de las fluctuaciones de los niveles sanguíneos; 8) mejora de la eficacia del tratamiento; 9) reducción de la potenciación o pérdida de la actividad del fármaco; y 10) mejora de la velocidad de control de las enfermedades o estados (Kim, Cherngju, *Controlled Release Dosage Form Design*, Technomic Publishing, Lancaster, Pa. 2000).

Parte experimental

Ejemplo 1: Preparación de un co-cristal de (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida con $MgCl_2$

Se disuelven 151 mg (0,65 mmoles) de (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida y 31 mg (0,325 mmoles) de $MgCl_2$ en aproximadamente 3 mL de metanol. La evaporación lenta del disolvente produce comprimidos prismáticos e incoloros de co-cristales de (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida: $MgCl_2 \cdot H_2O$ (2:1:4). Los co-cristales pueden ser analizados por DSC y difracción de rayos X de monocristales.

Se realiza un análisis térmico (dispositivo Q-1000, TA) para determinar el punto de fusión/comportamiento de los co-cristales de (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida: $MgCl_2 \cdot H_2O$ (2:1:4). Se determina que el punto de fusión está entre 138-145°C.

Datos de rayos X en monocristales (NONIUS CAD-4/MACH₃): C₂₀ H₃₆ Cl₂ F₄ Mg N₄ O₈, M = 631,74, trigonal P 32 21, a = 8,850(2) angstroms, b = 8,850(2) angstroms, c = 34,827(5) angstroms, alfa = 90 grados, beta = 90 grados, gamma = 120 grados, V = 2362,3(8) angstroms cúbicos, T = 293(2) K, Z = 3, D_c = 1,332 g/cm³, λ = 1,54178 angstroms. Los residuos finales para 194 parámetros fueron R₁ {I>2sigma(I)} = 0,0498 y wR₂ = 0,147.

La red de los co-cristales de (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida: $MgCl_2 \cdot H_2O$ (2:1:4) consiste en multicapas lipofílicas compuestas por cadenas de etilo y difluorovinilo. Las fuerzas atractivas de Van der Waals entre estas capas ayudan a estabilizar la estructura molecular, así como una red de enlaces de H fuertes en las capas polares, formadas por las hebras poliméricas de las esferas de coordinación de los cationes magnesio.

- El patrón de rayos X en polvo simulado asociado con esta estructura se caracteriza por los siguientes picos: 7,60, 11,54, 11,82, 12,60, 13,84, 15,38, 17,18, 19,16, 20,06, 20,20, 21,28, 23,48, 23,80, 26,52, 28,74, 30,54, 30,66, 31,28, 35,84, y 40,46 grados 2-theta (datos simulados por Mercury 1.4.1)

5 Enfoque alternativo para preparar un co-cristal de (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida:MgCl₂:H₂O (2:1:4). Se disuelven 4,96 g de (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida (0,0214 moles) en 15 mL de MeOH. A esta disolución se le añaden 1,01 g de MgCl₂ (0,011 moles). La disolución se mantiene varios días a temperatura ambiente. Se añaden 20 mL de *t*-butil metil éter. La disolución se vuelve blanca y viscosa y se puede filtrar un sólido. Esto produce 5,90 g de un polvo blanco después de una noche a 30°C a vacío.

El polvo se puede caracterizar por DSC, XRPD e IR:

10 El termograma de DSC (dispositivo Q-1000, TA) muestra una transición endotérmica correspondiente a la fusión del co-cristal a aproximadamente 139°C (pico, el inicio está a 135°C), (véase la figura 1). Esto representa un aumento de aproximadamente 62°C en el punto de fusión con respecto a la forma cristalina conocida de la (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxo-pirrolidinil]butanamida.

15 Datos experimentales de rayos X en polvo (PW3710 Philips Analytical X-Ray B.V., $\lambda = 1,54178$ angstroms): El co-cristal de (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida:MgCl₂:H₂O (2:1:4) se puede caracterizar por uno cualquiera, dos cualesquiera, tres cualesquiera, cuatro cualesquiera o más de los siguientes picos, pero sin limitarse a ellos: 7,61, 11,57, 12,60, 13,85, 15,41, 17,21, 19,21, 20,25, 21,30, 23, 81, 26,57, 30,69, 30,66, 35,93 y 40,49 grados 2-theta (datos no tratados).

20 La espectroscopía IR (Perkin Elmer System 2000 FTIR) muestra absorciones a: 3.307, 3.193, 2.974, 2.943, 1.756, 1.659, 1.625, 1.420, 1.310, 1.269 y 926 cm⁻¹.

Ejemplo 2: Preparación de un co-cristal de ((2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida con MgCl₂

25 A 300 μ L de agua que contiene 36 mg (0,12 mmoles) de ((2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida se le añaden 31 mg (0,33 mmoles) de MgCl₂. La evaporación lenta del disolvente produce cristales prismáticos e incoloros de co-cristal de (2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida:MgCl₂:H₂O (2:1:4). Los co-cristales pueden ser analizados por DSC y difracción de rayos X de monocristales.

Se realiza un análisis térmico (dispositivo Q-1000, TA) para determinar el punto de fusión/comportamiento de los co-cristales de ((2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida:MgCl₂:H₂O (2:1:4). Se determina que el punto de fusión es de aproximadamente 135°C.

30 Datos de rayos X en monocristales (NONIUS CAD-4/MACH₃): C₂₂ H₄₈ Cl₂ Mg N₄ O₈, M = 591,85, monoclinico P 21, a = 8,863(1) angstroms, b = 23,742(2) angstroms, c = 8,907(1) angstroms, alfa = 90 grados, beta = 116,86(1) grados, gamma = 90 grados, V = 1.672,1(3) angstroms cúbicos, T = 293(2) K, Z = 2, D_C = 1,176 g/cm³, $\lambda = 1,54178$ angstroms. Los residuos finales para 338 parámetros son R₁ {>2sigma(I)} = 0,0528 y wR₂ = 0,150.

35 La red de los co-cristales de ((2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida:MgCl₂:H₂O (2:1:4) consiste en multicapas lipofílicas compuestas por cadenas de etilo y propilo. Las fuerzas atractivas de Van der Waals entre estas capas ayudan a estabilizar la estructura molecular, así como una red de enlaces de H fuertes en las capas polares, formadas por las hebras poliméricas de las esferas de coordinación de los cationes magnesio.

El patrón de rayos X en polvo simulado asociado con esta estructura se caracteriza por los siguientes picos: 7,44, 11,74, 12,26, 13,40, 14,92, 15,82, 18,64, 21,40, 21,80, 22,14, 22,68, 23,60, 23,70, 25,12 y 26,80 grados 2-theta (datos simulados por Mercury 1.4.1)

40 Enfoque alternativo para preparar un co-cristal de ((2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida:MgCl₂:H₂O (2:1:4). Se disuelven 4,96 g de (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida (0,023 moles) en 5 mL de MeOH. A esta disolución se le añaden 1,01 g de MgCl₂ (0,010 moles). La disolución se mantiene durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 20 mL de *ter*-butil metil éter. La disolución se vuelve blanca y viscosa. Después de la evaporación de los disolventes, los sólidos se lavan con hexano y se dejan cristalizar. Esto produce 5 g de un polvo blanco después de una noche a 30°C a vacío.

Los cristales se pueden caracterizar por DSC, XRPD e IR:

50 El termograma de DSC (dispositivo Q-1000, TA) muestra una transición endotérmica correspondiente a la fusión del co-cristal a aproximadamente 133,5°C (pico, el inicio está a 130°C), (véase la figura 2). Esto representa un aumento de aproximadamente 56°C en el punto de fusión en comparación con el de la forma cristalina conocida de la (2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida.

Datos experimentales de rayos X en polvo (PW3710 Philips Analytical X-Ray B.V., $\lambda = 1,54178$ angstroms) : El patrón de rayos X del co-cristal de ((2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida:MgCl₂:H₂O (2:1:4) se

puede caracterizar por uno cualquiera, dos cualesquiera, tres cualesquiera, cuatro cualesquiera o más de los siguientes picos, pero sin limitarse a ellos: 7,57, 11,21, 11,77, 12,29, 13,45, 15,05, 15,93, 18,77, 21,45, 22,21, 22,89, 25,21 y 26,89 grados 2-theta (datos sin tratar).

- La espectroscopía IR (Perkin Elmer System 2000 FTIR) muestra absorciones a: 3.311, 3.180, 2.966, 2.936, 2.875, 1.654, 1.494, 1.458, 1.420, 1.291, 1.273, 1.206 y 938 cm^{-1} .

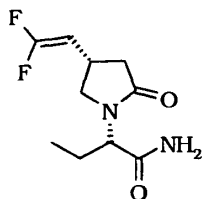
REIVINDICACIONES

1. Un co-cristal que comprende una pirrolidinona que bien es 2-[4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida o bien (2S)-2-(2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida y una sal elegida entre el grupo que consiste en MgCl₂, MgSO₄, MgBr₂, Mg₃(PO₄)₂, MgHPO₄, Mg(H₂PO₄)₂, MgCO₃, Mg(HCO₃)₂, y sus hidratos.

5 2. Un co-cristal según la reivindicación 1, en el que la sal es MgCl₂.

3. Un co-cristal según la reivindicación 2, que es un hidrato.

4. Un co-cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la pirrolidinona que tiene la fórmula (I) es la (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida.

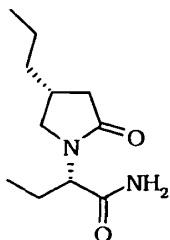


10 5. Un co-cristal según la reivindicación 4, en el que la estequiometría del co-cristal es la siguiente:

(2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida x 0,5 MgCl₂ x 2 H₂O

6. Un co-cristal según la reivindicación 5, caracterizado por uno cualquiera, dos cualesquiera, tres cualesquiera, cuatro cualesquiera o más de los picos por XRPD incluyendo, pero sin limitarse a ellos: 7,61, 11,57, 12,60, 13,85, 15,41, 17,21, 19,21, 20,25, 21,30, 23,81, 26,57, 30,69, 30,66, 35,93 y 40,49 grados 2-theta.

15 7. Un co-cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la pirrolidinona que tiene la fórmula (I) es la ((2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida.



8. Un co-cristal según la reivindicación 7, en el que la estequiometría del co-cristal es la siguiente:

((2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida x 0,5 MgCl₂ x 2 H₂O

20 9. Un co-cristal según la reivindicación 8, caracterizado por el patrón de difracción de rayos X en polvo siguiente: 7,44, 11,74, 12,26, 13,40, 14,92, 15,82, 18,64, 21,40, 21,80, 22,14, 22,68, 23,60, 23,70, 25,12 y 26,80 grados 2-theta.

10. Composición farmacéutica que comprende un co-cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 así como un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 11. Un co-cristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para usarlo en el tratamiento de la epilepsia, epileptogénesis, trastornos convulsivos, convulsiones y otros trastornos neurológicos, incluyendo trastornos bipolares, manía, depresión, ansiedad, migraña, neuralgia trigeminal y otras neuralgias, dolor crónico, dolor neuropático, isquemia cerebral, arritmia cardíaca, miotonía, abuso de cocaína, ictus, mioclonia, temblor esencial y otros trastornos del movimiento, hemorragia cerebral neonatal, esclerosis lateral amiotrófica, espasticidad, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades degenerativas, asma bronquial, estado asmático y bronquitis alérgica, síndrome asmático, hiperreactividad bronquial y síndromes broncoespásticos así como rinitis alérgica y vasomotora y rinoconjuntivitis.

DSC

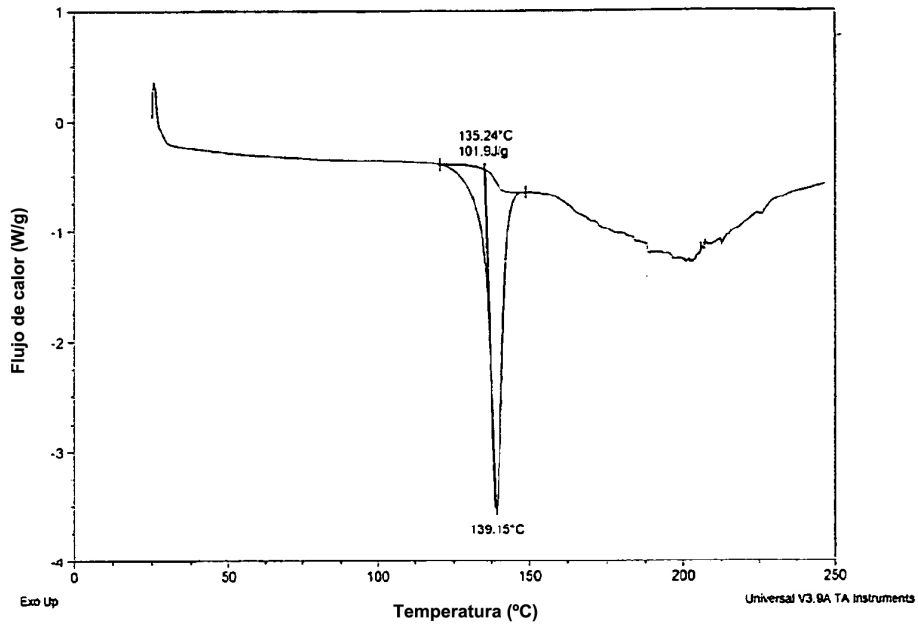


Fig. 1

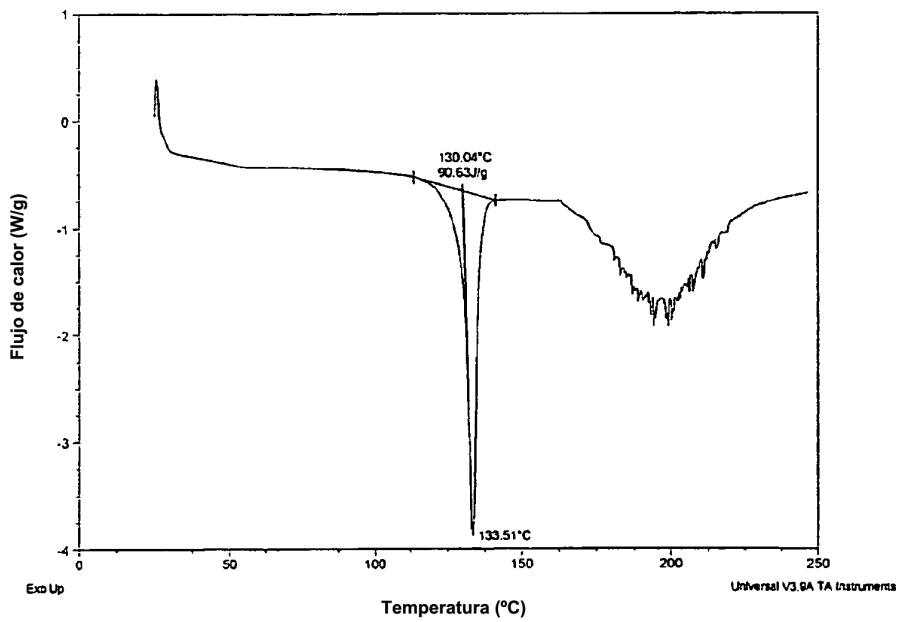


Fig. 2