

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 543**

51 Int. Cl.:

C07D 233/64 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2008 E 08745612 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 2139865**

54 Título: **Formas sólidas de oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona**

30 Prioridad:

12.04.2007 US 923037 P

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

08.04.2014

73 Titular/es:

**LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
8800 TECHNOLOGY FOREST PLACE
THE WOODLANDS, TX 77381, US**

72 Inventor/es:

**WU, WENXUE y
ZHANG, HAIMING**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 453 543 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

Formas sólidas de oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona

5 La presente solicitud reivindica prioridad respecto a la solicitud provisional US nº 60/923,037, presentada el 12 de abril de 2007.

1. CAMPO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a formas sólidas cristalinas de oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona y a métodos de utilización de las mismas para el tratamiento, la prevención y el control de diversas enfermedades y trastornos.

2. ANTECEDENTES

15 Diferentes formas sólidas del mismo compuesto pueden presentar propiedades sustancialmente diferentes. Por ejemplo, la forma amorfa de un fármaco puede mostrar diferentes características de disolución y diferentes patrones de biodisponibilidad que su forma o formas cristalinas, propiedades que pueden afectar a cómo debe administrarse el fármaco para conseguir el efecto óptimo. Las formas amorfas y cristalinas de un fármaco también pueden presentar
20 diferentes propiedades de manipulación (por ejemplo fluidez, compresibilidad), tasas de disolución, solubilidades y estabildades, la totalidad de las cuales pueden afectar a la fabricación de las formas de dosificación. En consecuencia, el acceso a múltiples formas de un fármaco resulta deseable por una diversidad de motivos. Además, las autoridades reguladoras (por ejemplo la U.S. Food and Drug Administration) pueden requerir la identificación de todas las formas sólidas (por ejemplo las polimórficas) de una nueva sustancia farmacológica antes de autorizar los productos que la
25 contienen. A. Goho, Science News 166(8):122-123 (2004).

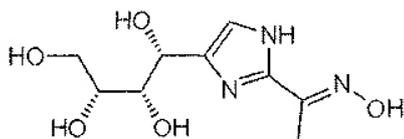
Los compuestos pueden existir en una o más formas cristalinas, pero la existencia y características de esas formas no pueden predecirse con certidumbre. Además, no existe ningún procedimiento estándar para la preparación de todas las formas polimórficas posibles de un compuesto. E incluso tras identificar un polimorfo, la existencia y las
30 características de otras formas sólo puede determinarse mediante experimentación adicional. *Id.*

El compuesto oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona afecta a la ruta de la esfingosina-1-fosfato y se cree que resulta útil en el tratamiento de enfermedades tales como la artritis reumatoide y la diabetes de tipo I. Ver la solicitud de patente US nº 11/698,253, de Augeri et al., presentada el 25 de enero de 2007.

3. DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere, en parte, a nuevas formas sólidas cristalinas de oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona:

40



e hidratos de la misma.

La invención comprende además formas de dosificación que comprenden las formas sólidas, y se refiere a métodos de utilización de las mismas para el control, tratamiento y prevención de una diversidad de enfermedades y trastornos.

45

4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Pueden entenderse determinados aspectos de la presente invención haciendo referencia a las figuras siguientes:

50

La figura 1 proporciona un espectro de difracción de rayos X de los polvos de una forma cristalina de oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona anhidra. El espectro se obtuvo en un sistema Bruker D8 Advance utilizando radiación K α del cobre, un rango de 2 a 50 grados 2 θ , un paso de giro de 0,017 grados 2 θ y un tiempo de paso de 103 s con un detector VANTEC-1.

55

La figura 2 proporciona un espectro de Raman de una forma cristalina de oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona anhidra. El espectro se obtuvo en un espectrómetro Bruker RFS100 utilizando un láser de Nd:YAG de 1064 nm (10 mW) para la excitación y un detector de germanio. El espectro se midió en el rango de 3500-25 cm $^{-1}$ con una resolución de 2 cm $^{-1}$.

60

La figura 3 proporciona un espectro de difracción de rayos X de los polvos de una forma cristalina de dihidrato de oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona. El espectro se obtuvo en un

sistema Bruker D8 Advance utilizando radiación K α del cobre, un rango de 2 a 50 grados 2 θ , un paso de giro de 0,017 grados 2 θ y un tiempo de paso de 103 s con un detector VANTEC-1.

La figura 4 proporciona un espectro de Raman de una forma cristalina de dihidrato de oxima de (E)1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona. El espectro se obtuvo en un espectrómetro Bruker RFS100 utilizando un láser de Nd:YAG de 1064 nm (10 mW) para la excitación y un detector del germanio. El espectro se midió en el rango de 3500-25 cm⁻¹ con una resolución de 2 cm⁻¹.

La figura 5 proporciona una vista de una molécula de una estructura cristalina obtenida de un único cristal de dihidrato de oxima de (E)1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona. Los elipsoides de desplazamiento atómico anisotrópico para los átomos no hidrógeno se muestran al nivel de probabilidad del 50%. Los átomos de hidrógeno se muestran con un radio arbitrariamente pequeño.

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se refiere, en parte, a nuevas formas sólidas cristalinas de oxima de (E)1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona, que es un potente supresor de los linfocitos circulantes.

5.1. Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los términos "controlar", "controlando" y "control" comprenden la prevención de la recurrencia de una enfermedad o trastorno especificado en un paciente que ya ha sufrido de la enfermedad o trastorno, y/o el alargamiento del tiempo en que un paciente que ha sufrido la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Los términos comprenden la modulación del umbral, el desarrollo y/o la duración de la enfermedad o trastorno, o la modificación de la manera en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

A menos que se indique lo contrario, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" contemplan una acción que se produce antes de que un paciente empiece a sufrir de la enfermedad o trastorno especificado, que inhibe o reduce la severidad de la enfermedad o trastorno. En otras palabras, los términos comprenden la profilaxis.

A menos que se indique lo contrario, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o condición, o uno o más de los síntomas asociados a la enfermedad o condición, o para prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede comprender una cantidad que mejora la profilaxis global o que incrementa la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

A menos que se indique lo contrario, un sólido que es "sustancialmente amorfo" se encuentra sustancialmente libre de compuesto cristalino. Los ejemplos de un compuesto sólido sustancialmente amorfo contienen menos de aproximadamente 20, 15, 10, 5, 3 ó 1 por ciento en peso de compuesto cristalino.

A menos que se indique lo contrario, un sólido que es "sustancialmente cristalino" se encuentra sustancialmente libre de compuesto amorfo. Los ejemplos de un compuesto sólido sustancialmente cristalino contienen menos de aproximadamente 20, 15, 10, 5, 3 ó 1 por ciento en peso de compuesto cristalino.

A menos que se indique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o el control de una enfermedad o condición, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados a la enfermedad o condición. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de la enfermedad o condición. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede comprender una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causa una enfermedad o condición, o incrementa la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

A menos que se indique lo contrario, el término "incluyen" presenta el mismo significado que "incluyen, aunque sin limitarse a" y el término "incluye" presenta el mismo significado que "incluye, aunque sin limitarse a". De manera similar, la expresión "tal como" presenta el mismo significado que la expresión "tal como, aunque sin limitarse a".

A menos que se indique lo contrario, debe interpretarse que uno o más adjetivos inmediatamente después de una serie de nombres se aplican a cada uno de los nombres. Por ejemplo, la expresión "alquilo, arilo o heteroarilo sustituidos opcionalmente" presenta el mismo significado que "alquilo sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente o heteroarilo sustituido opcionalmente".

Debe indicarse que una fracción química que forma parte de un compuesto más grande puede describirse en la presente memoria utilizando un nombre comúnmente utilizado para ella en el caso de que exista como molécula individual, o un número comúnmente utilizado para su radical. Por ejemplo, los términos "piridina" y "piridilo" presentan el mismo significado en el caso de que se utilicen para referirse a una fracción unida a otras fracciones químicas. De esta manera, las dos expresiones "XOH, en el que X es piridilo" y "XOH, en el que X es piridina" presentan el mismo significado y comprenden los compuestos piridín-2-ol, piridín-3-ol y piridín-4-ol.

Debe indicarse además que en el caso de que la estereoquímica de una estructura o de una parte de una estructura no se indique con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, la estructura o la parte de la estructura debe interpretarse como comprendiendo todos los estereoisómeros de la misma. Además, cualquier átomo mostrado en un dibujo con valencias no satisfechas se supone unido a suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. Además, los enlaces químicos ilustrados con una línea continua paralela a una línea discontinua comprenden enlaces tanto sencillos como dobles (por ejemplo aromáticos), en caso de permitirlos las valencias.

5.2. Formas sólidas

La presente invención comprende formas sólidas cristalinas de oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona.

Una forma cristalina particular proporciona un patrón de difracción de rayos X de los polvos (DRXP) con picos en aproximadamente 4,7, 8,2, 12,5, 17,1, 19,9, 20,8, 29,3, 32,0 y/o 33,1 grados 2θ . Tal como conocerá el experto en la materia, las intensidades relativas de los picos en un patrón de DRXP pueden variar dependiendo de cómo se prepare la muestra y cómo se recojan los datos. Considerando lo anterior, un ejemplo de un patrón de DRXP de esta forma cristalina se proporciona en la figura 1. Un ejemplo de un espectro de Raman de esta forma cristalina se proporciona en la figura 2.

Otra realización de la invención comprende formas sólidas cristalinas de monohidrato de oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona. Según las mediciones de calorimetría diferencial de barrido (CDB), una forma cristalina particular presenta un punto de fusión de aproximadamente 153°C (pico ancho).

Otra realización de la invención comprende formas sólidas cristalinas de dihidrato de oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona. Una forma particular proporciona un patrón de DRXP con picos en aproximadamente 12,5, 14,1, 16,9, 20,4, 25,2 y/o 27,0 grados 2θ . Un ejemplo de un patrón de DRXP de esta forma cristalina se proporciona en la figura 3. Un ejemplo de un espectro de Raman de esta forma cristalina se proporciona en la figura 4.

La presente invención comprende mezclas de oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona anhidra, monohidrato y dihidrato (por ejemplo mezclas que contienen menos de aproximadamente 50, 40, 30, 20, 10, 5 ó 1 por ciento en peso anhidro, monohidrato o dihidrato).

5.3. Métodos de utilización

La presente invención se refiere a un método para modular (por ejemplo incrementar) la cantidad de S1P en un paciente (por ejemplo un ratón, rata, perro, gato o ser humano) que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención (es decir, un compuesto dado a conocer en la presente memoria).

Otra realización se refiere a un método para reducir el número de células T en la sangre de un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

Otra realización se refiere a un método de tratamiento, control o prevención de una enfermedad afectada (o que presenta síntomas afectados) por los niveles de SIP, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Otra realización se refiere a un método para suprimir la respuesta inmunológica en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

Otra realización se refiere a un método para tratar, controlar o prevenir una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención. Entre los ejemplos de enfermedades y trastornos se incluyen la espondilitis anquilosante, el asma (por ejemplo el asma bronquial), la dermatitis atópica, la enfermedad de Behcet, la enfermedad del injerto contra el huésped, el síndrome de Kawasaki, el lupus eritematoso, la esclerosis múltiple, la miastenia grave, la polinosis, la soriasis, la artritis sorriática, la artritis reumatoide, el escleroderma, el rechazo del trasplante (por ejemplo de órganos, células o médula ósea), la diabetes de tipo 1 y la uveítis.

Entre las enfermedades y trastornos adicionales se incluyen la enfermedad de Addison, el síndrome antifosfolípido, la gastritis atrófica autoinmunitaria, la aclorhidria autoinmunitaria, la enfermedad celíaca, la enfermedad de Crohn, el síndrome de Cushing, la dermatomiositis, el síndrome de Goodpasture, la enfermedad de Grave, la tiroiditis de Hashimoto, la atrofia adrenal idiopática, la trombocitopenia idiopática, el síndrome de Lambert-Eaton, el pénfigoide, el pénfigo vulgar, la anemia perniciosa, la poliarteritis nodosa, la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria, la enfermedad de Raynaud, el síndrome de Reiter, la policondritis recidivante, el síndrome de Schmidt, el síndrome de Sjogren, la oftalmía simpática, la arteritis de Takayasu, la arteritis temporal, la tirotoxicosis, la colitis ulcerosa y la granulomatosis de Wegener.

La cantidad, vía de administración y programa de dosificación de un compuesto dependerá de factores tales como la indicación específica que debe tratarse, prevenirse o controlarse, y la edad, sexo y condición del paciente. Las funciones desempeñadas por dichos factores son bien conocidas de la técnica y pueden considerarse mediante la experimentación rutinaria. En una realización particular se administra un compuesto en un paciente humano en una cantidad de aproximadamente 0,5, 1, 2,5 ó 5 mpk.

5.4. **Formulaciones farmacéuticas**

La presente invención comprende composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención. Determinadas composiciones farmacéuticas son formas de dosificación de una única dosis adecuadas para la administración oral, mucosal (por ejemplo nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular o intraarterial) o transdérmica en un paciente. Entre los ejemplos de formas de dosificación se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, tabletas, comprimidos, cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda, sellos, trociscos, pastillas, dispersiones, supositorios, pomadas, cataplasmas (sinapismos), pastas, polvos, vendajes, cremas, esparadrapos, soluciones, parches, aerosoles (por ejemplo sprays nasales o inhaladores), geles, formas de dosificación líquida adecuadas para la administración oral o mucosal en un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires, formas de dosificación líquida adecuadas para la administración parenteral en un paciente, y sólidos estériles (por ejemplo sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquida adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

La formulación debe adecuarse al modo de administración. Por ejemplo, la administración oral requiere recubrimientos entéricos para proteger los compuestos de la presente invención frente a la degradación dentro del tracto gastrointestinal. De manera similar, una formulación puede contener ingredientes que faciliten la administración del ingrediente o ingredientes activos en el sitio de acción. Por ejemplo, pueden administrarse compuestos en formulaciones liposómicas con el fin de protegerlos de enzimas degradativas, facilitar el transporte en el sistema circulatorio y producir el transporte a través de membranas celulares a sitios intracelulares.

La composición, forma y tipo de una forma de dosificación variará según su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación utilizada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación utilizada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades menores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral utilizada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras maneras en las que las formas de dosificación específicas comprendidas en la presente invención varían unas respecto a otras resultarán fácilmente evidentes para el experto en la materia. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a edición, Mack Publishing, Easton, PA (1990).

5.4.1 **Formas de dosificación oral**

Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tales como, aunque sin limitarse a ellas, tabletas (por ejemplo tabletas masticables), comprimidos, cápsulas y líquidos (por ejemplo jarabes saborizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse mediante métodos farmacéuticos bien conocidos por el experto en la materia. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a ed., Mack Publishing, Easton, PA (1990).

Las formas de dosificación oral típicas se preparan mediante la combinación del ingrediente o ingredientes activos en una mezcla íntima con por lo menos un excipiente según técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos. Los excipientes pueden presentar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración.

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándares. Dichas formas de dosificación pueden prepararse por métodos farmacéuticos convencionales. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan mezclando uniforme e íntimamente los ingredientes activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, conformando después el producto en la presentación deseada, en caso necesario. Los desintegrantes pueden incorporarse en formas de dosificación sólidas para facilitar la disolución rápida. Los lubricantes también pueden incorporarse para facilitar la fabricación de las formas de dosificación (por ejemplo tabletas).

5.4.2 **Formas de dosificación parenteral**

Las formas de dosificación parenteral pueden administrarse en pacientes por diversas vías, incluyendo, aunque sin limitarse a, subcutánea, intravenosa (incluyendo la inyección de bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su

administración típicamente evita las defensas naturales del paciente contra los contaminantes, las formas de dosificación parenteral son específicamente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un paciente. Entre los ejemplos de formas de dosificación parenteral se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, soluciones listas para la inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para la inyección, suspensiones listas para la inyección, y emulsiones.

Los vehículos adecuados que pueden utilizarse para proporcionar formas de dosificación parenteral de la invención son bien conocidos por el experto en la materia. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, agua para inyección USP, vehículos acuosos tales como, aunque sin limitarse a ellos, cloruro sódico para inyección, solución de Ringer para inyección, solución de dextrosa para inyección, solución de dextrosa y cloruro sódico para inyección y solución de Ringer lactato para inyección; vehículos miscibles en agua tales como, aunque sin limitarse a ellos, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol y vehículos no acuosos tales como, aunque sin limitarse a ellos, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

5.4.3. Formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosal

Entre las formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosa se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, soluciones oftálmicas, sprays, aerosoles, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas por el experto en la materia. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16a y 18a ediciones, Mack Publishing, Easton, PA (1980 y 1990), e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4a ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Entre las formas de dosificación transdérmica se incluyen parches "de tipo reservorio" o "de tipo matriz", que pueden aplicarse en la piel y llevarse durante un periodo de tiempo determinado para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

Excipientes adecuados (por ejemplo portadores y diluyentes) y otros materiales que pueden utilizarse para proporcionar formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosal son bien conocidos por el experto en la técnica farmacéutica y dependerán del tejido particular en el que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada.

Según el tejido específico que debe tratarse, pueden utilizarse componentes adicionales antes, conjuntamente o después del tratamiento con ingredientes activos de la invención. Por ejemplo, pueden utilizarse intensificadores de penetración como adyuvantes de la administración de los ingredientes activos en el tejido.

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido en el que se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, también puede ajustarse para mejorar la administración de uno o más ingredientes activos. De manera similar, la polaridad de un portador solvente, su fuerza iónica, o su tonicidad pueden ajustarse para mejorar la administración. También pueden añadirse compuestos, tales como estearatos, a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más ingredientes activos de manera que se mejore la administración. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o surfactante, y como agente de mejora de la administración o de la penetración. Pueden utilizarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

6. EJEMPLOS

Se entenderán aspectos de la presente invención a partir de los ejemplos siguientes, los cuales no son limitativos del alcance de la misma.

6.1. Ejemplo 1: preparación de dihidrato de oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona

En un matraz de fondo redondo de 3 litros con 3 cuellos dotado de un agitador mecánico, un controlador de la temperatura y un condensador se cargaron 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona (100,0 g, 434,4 μ moles), sal clorhidrato de hidroxilamina (45,2 g, 1,5 equiv.), acetato sódico (53,4 g, 1,5 equiv.) y metanol (grado HPLC, 1,0 l, 10X). La solución anteriormente indicada se calentó a 65°C bajo agitación durante 2 h.

A continuación, a la mezcla se añadió una solución de HCl en isopropanol (recién preparado mediante la adición lenta de 92,7 ml de AcCl a 200 ml de isopropanol a 0°C, 3,0 equiv.) durante 15 minutos y la mezcla resultante se agitó a 65°C durante 3 h. La mezcla se diluyó con MeOH (1,0 l, 10X) y se enfrió hasta la temperatura ambiente y el cloruro sódico precipitado se eliminó mediante filtración. Los sólidos se lavaron con MeOH (100 ml, 1X) y la solución se concentró a 40°C bajo vacío hasta que empezaron a formarse sólidos (~200 ml). A continuación se añadió agua (1,0 l, 10X) y se eliminaron los solventes orgánicos residuales a 40°C bajo vacío. Se llevó a cabo una filtración de pulido, proporcionando una solución amarilla transparente. A esta solución se añadió lentamente una solución acuosa de NaOH al 50% a temperatura ambiente de manera que la temperatura de la mezcla no excediese de 40°C, hasta que el pH alcanzó un valor de 7,2 (7,0-7,5). Seguidamente la solución resultante se calentó a 65°C, formando una solución

homogénea, y se concentró bajo vacío a 65°C (60°C-70°C) hasta que la solución alcanzó un volumen total ~500 ml (5X). A continuación, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente lentamente, se enfrió adicionalmente a 0°C y se agitó a 0°C durante 1 h. Se recogieron los sólidos mediante filtración y se lavaron con agua (0°C, 100 ml, 1X x2), proporcionando un sólido cristalino blanco.

Al sólido húmedo anteriormente indicado se añadió agua (400 ml) y la mezcla resultante se calentó a 70°C-80°C hasta la disolución completa. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se agitó a 0°C durante 1 h. Se recogieron los sólidos mediante filtración y se lavaron con agua (0°C, 100 ml, 1X x2) y después se secaron bajo vacío a 30°C durante la noche, proporcionando 99,4 g del compuesto del título.

6.2. Ejemplo 2: preparación de oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona cristalina anhidra

El sólido del Ejemplo 1 se mezcló en suspensión con EtOH (800 ml, 8X) y se calentó a 75°C durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se agitó a 0°C durante 1 h. Se recogió el sólido blanco mediante filtración y se lavó con EtOH (0°C, 100 ml, 1X, x2) y se secó a 50°C bajo vacío hasta peso constante, proporcionando el compuesto del título.

6.3. Ejemplo 3: preparación de monohidrato de oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona cristalina

Se obtuvo el compuesto del título mediante secado del dihidrato cristalino del Ejemplo 1 bajo vacío a 50°C durante aproximadamente dos días.

6.4. Ejemplo 4: estructura monocristalina del dihidrato de oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona

Se obtuvo una estructura monocristalina de dihidrato de oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona utilizando un detector CCD de área SMART 1K con un tubo sellado de microenfoco y MoK α como fuente de radiación. La solución de la estructura se obtuvo con el software SHELXS-97 (Sheldrick, 1990) y SHELXL-97 (Sheldrick, 1997) como programa de refinado. La técnica de refinado fue la de mínimos cuadrados de matriz completa en F2. La bondad de ajuste F² era de 1,037.

La forma monocristalina mostraba las propiedades listadas en la Tabla 1, a continuación.

Tabla 1. Muestra y datos cristalinos

Hábito cristalino	Aguja incolora	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P1	
Dimensiones de la celda unitaria	$a=4,7937(6) \text{ \AA}$ $b=7,1414(9) \text{ \AA}$ $c=9,6975(11) \text{ \AA}$	$\alpha=100,133(4)^\circ$ $\beta=96,745(4)^\circ$ $\gamma=94,557(4)^\circ$
Volumen	322,84(7) \AA^3	
Z	1	
Densidad (calculada)	1,447 mg/m ³	

La figura 5 proporciona una vista de una molécula del compuesto a partir de la estructura cristalina. En referencia a la figura 5, se proporcionan en la Tabla 2 longitudes de enlace seleccionadas, y en la Tabla 3, ángulos de enlace seleccionados.

Tabla 2. Longitudes de enlace seleccionadas (Å)

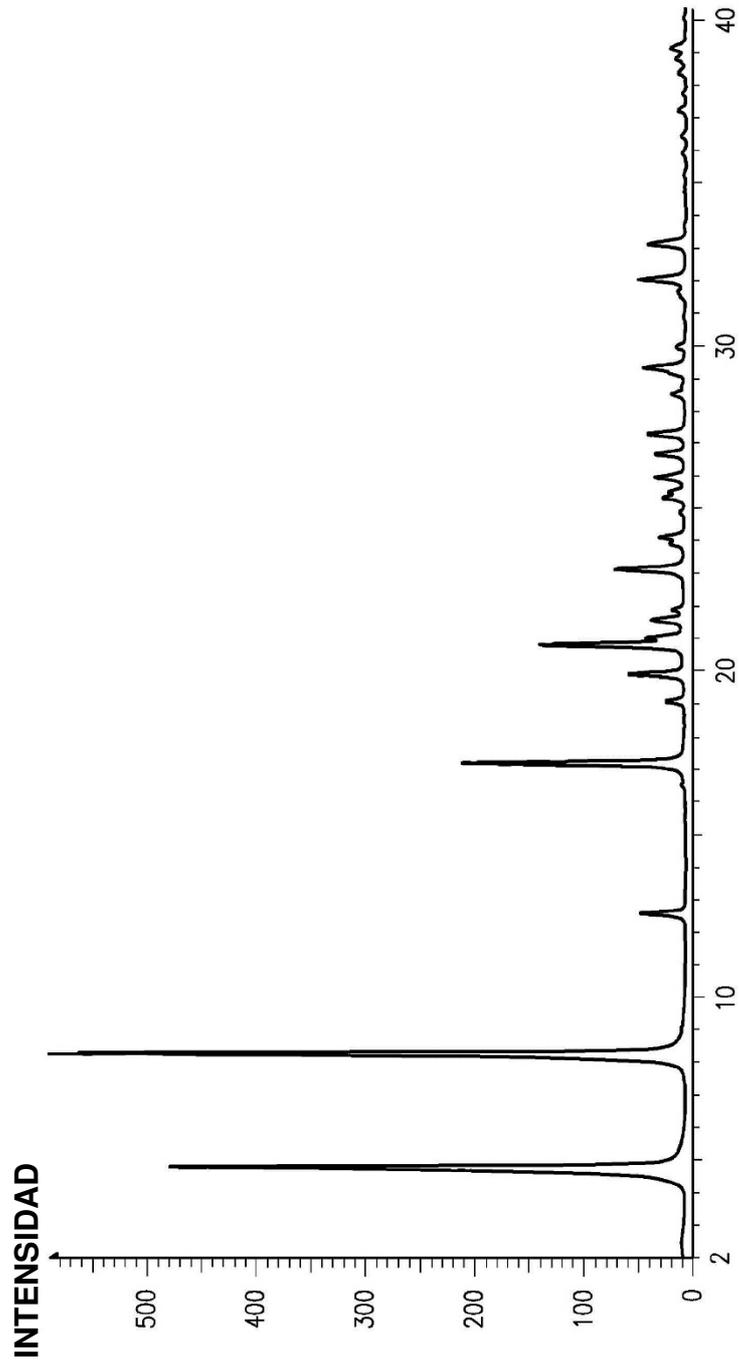
O1-C1	1,425(3)	O1-H1C	0,83(7)
O2-C2	1,431(3)	O2-H2B	0,85(6)
O3-C3	1,430(3)	O3-H3B	0,84(4)
O4-C4	1,433(3)	O4-H4B	0,87(7)
O5-N3	1,407(3)	O5-H5A	0,80(5)
O6-H6B	0,86(5)	O6-H6C	0,90(6)
O7-H7A	0,87(5)	O7-H7B	0,87(5)
N1-C7	1,349(4)	N1-C6	1,373(3)
N1-H1D	0,94(4)	N2-C7	1,335(4)
N2-C5	1,386(3)	N3-C8	1,290(4)
C1-C2	1,518(4)	C2-C3	1,535(3)
C3-C4	1,537(3)	C4-C5	1,501(3)
C5-C6	1,363(4)	C7-C8	1,468(3)
C8-C9	1,485(4)		

Tabla 3. Ángulos de enlace seleccionados (°)

C1-O1-C1	109(4)	C2-O2-H2B	116(4)
C3-O3-H3B	114(3)	C4-O4-H4B	102(4)
N3-O5-H5A	96(4)	H6B-O6-H6C	117(5)
H7A-O7-H7B	110(4)	C7-N1-C6	107,5(2)
C7-N1-H1D	130(2)	C6-N1-H1D	122(2)
C7-N2-C5	104,8(2)	C8-N3-O5	110,6(2)
O1-C1-C2	112,2(2)	O2-C2-C1	111,1(2)
O2-C2-C3	109,52(19)	C1-C2-C3	112,8(2)
O3-C3-C2	109,7(2)	O3-C3-C4	111,3(2)
C2-C3-C4	111,67(19)	O4-C4-C5	106,7(2)
O4-C4-C3	110,7(2)	C5-C4-C3	111,2(2)
C6-C5-N2	110,2(2)	C6-C5-C4	127,1(2)
N2-C5-C4	122,7(2)	C5-C6-N1	106,0(2)
N2-C7-N1	111,5(2)	N2-C7-C8	125,9(2)
N1-C7-C8	122,6(2)	N3-C8-C7	115,0(2)
N3-C8-C9	124,8(3)	C7-C8-C9	120,2(2)

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma sólida cristalina de oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona o de un hidrato de la misma.
2. Forma sólida cristalina según la reivindicación 1, que es oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona anhidra.
- 10 3. Forma sólida cristalina según la reivindicación 1, que es monohidrato de oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona.
- 15 4. Forma sólida cristalina según la reivindicación 1, que es dihidrato de oxima de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona.
5. Composición que comprende la forma sólida cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 6. Forma de dosificación de dosis única que comprende la forma sólida cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
7. Forma sólida cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, composición según la reivindicación 5 ó forma de dosificación de una única dosis según la reivindicación 6 para la utilización como medicamento.
- 25 8. Forma sólida cristalina, composición o forma de dosificación de dosis única para la utilización como medicamento según la reivindicación 7, para la reducción del número de linfocitos circulantes en un paciente.
9. Forma sólida cristalina, composición o forma de dosificación de dosis única para la utilización como medicamento según la reivindicación 7, para la modulación de la cantidad de SIP en un paciente.
- 30 10. Forma sólida cristalina, composición o forma de dosificación de dosis única para la utilización como medicamento según la reivindicación 7, para la supresión de la respuesta inmunológica en un paciente.
- 35 11. Forma sólida cristalina, composición o forma de dosificación de dosis única para la utilización como medicamento según la reivindicación 7, para el tratamiento, el control o la prevención de una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio.
- 40 12. Forma sólida cristalina, composición o forma de dosificación de dosis única para la utilización como medicamento según la reivindicación 7, en la que dicha enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio es la artritis reumatoide, la enfermedad del injerto contra el huésped, la diabetes de tipo 1 ó la uveitis.



GRADOS 2 THETA

FIG. 1

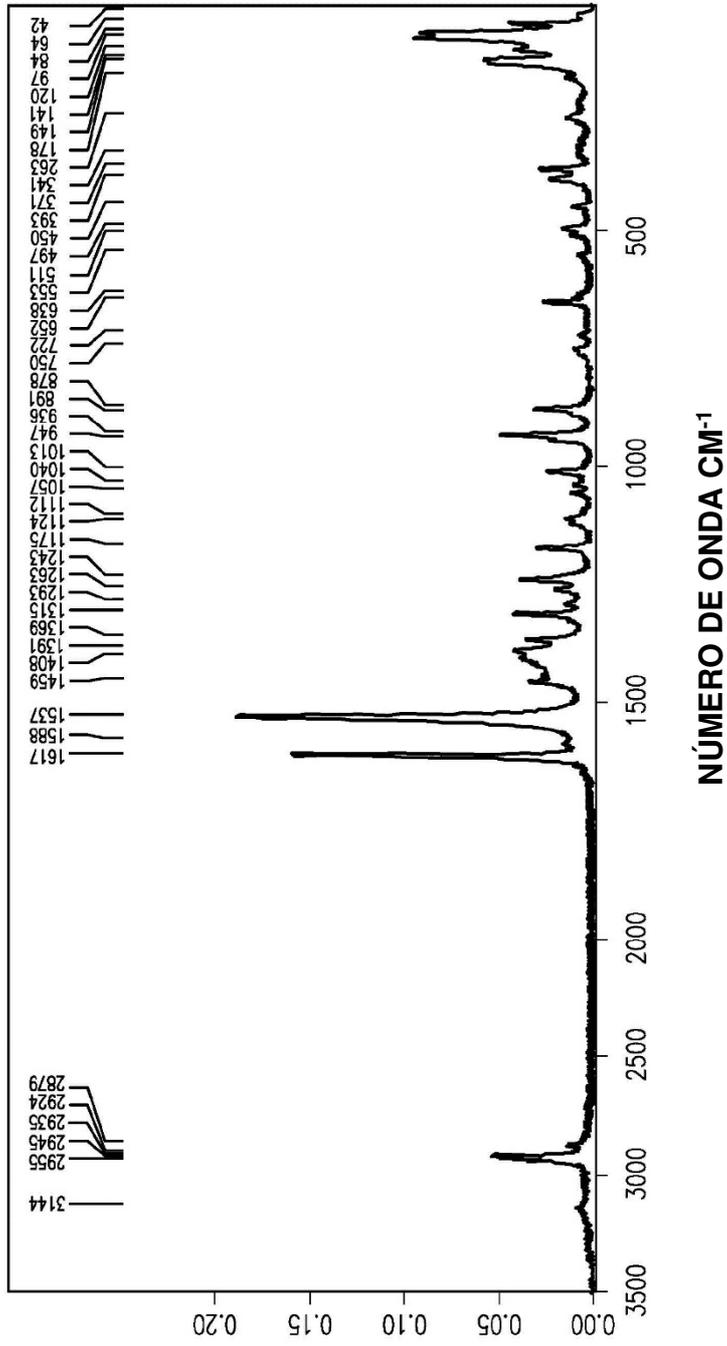
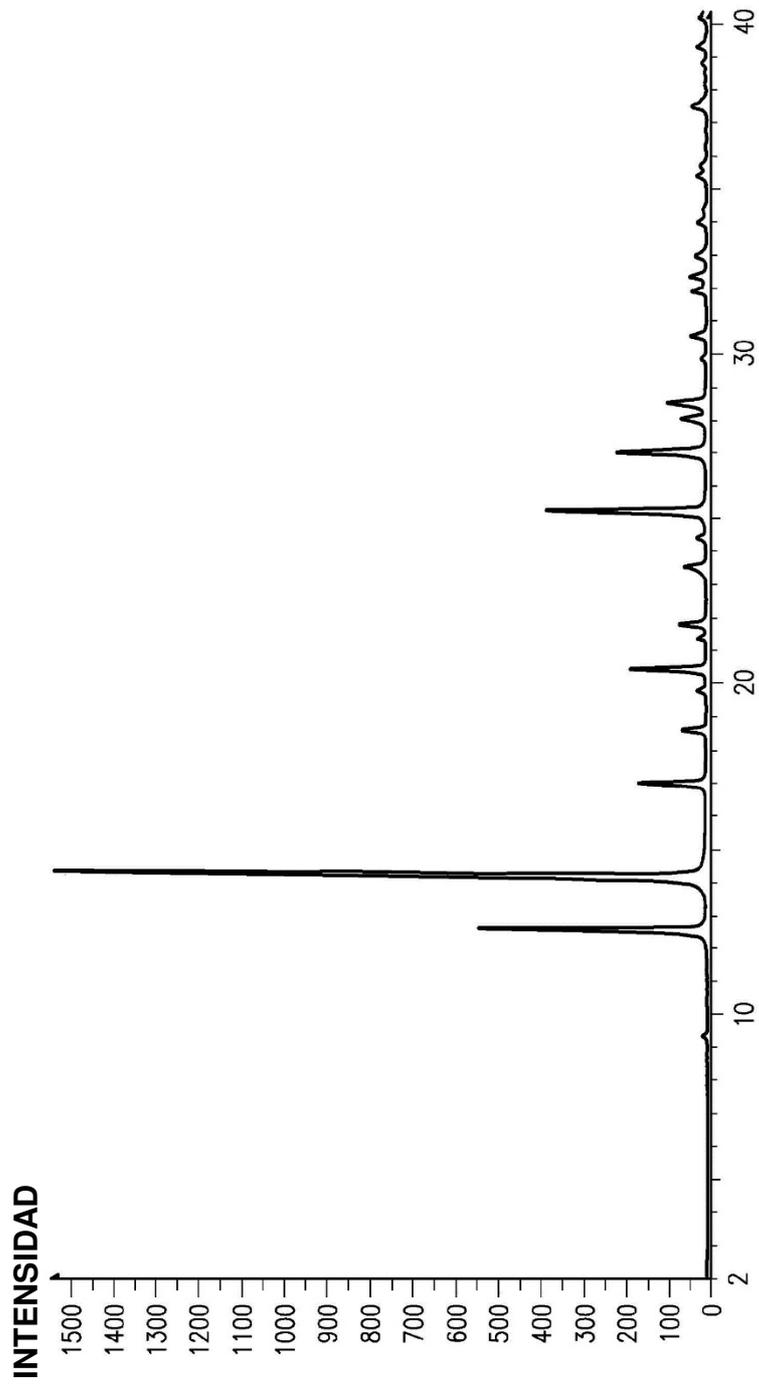
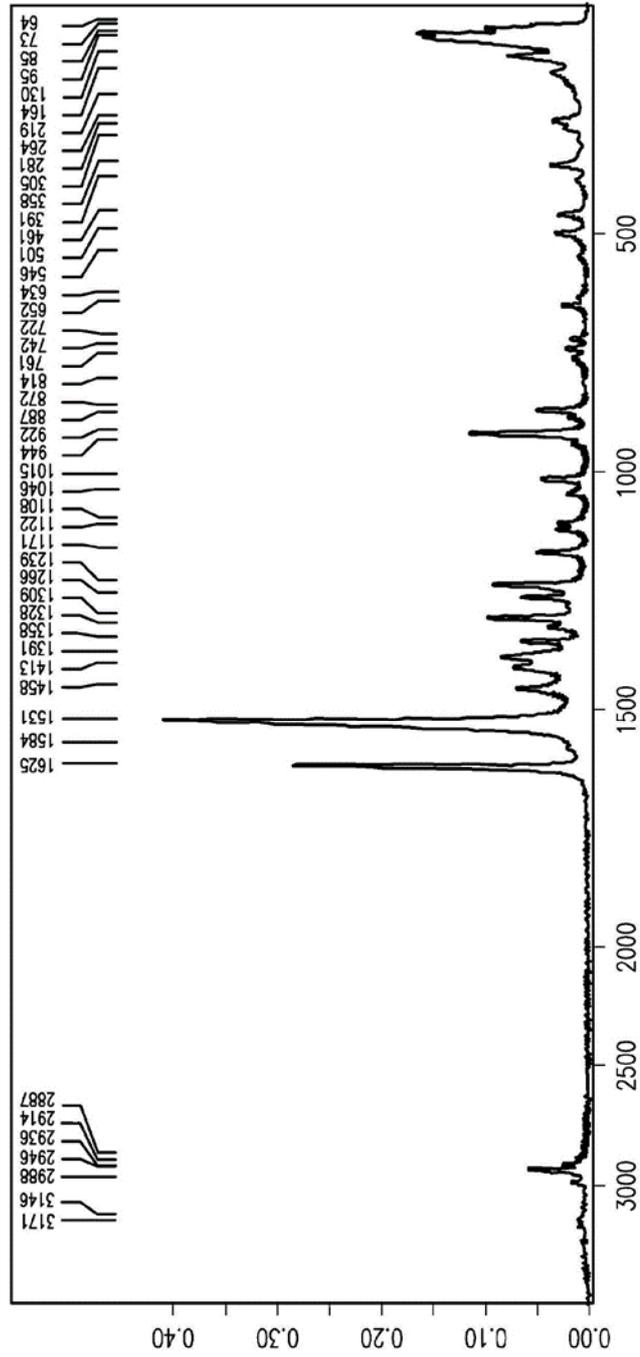


FIG. 2



GRADOS 2 THETA
FIG. 3



NÚMERO DE ONDA CM⁻¹
FIG. 4

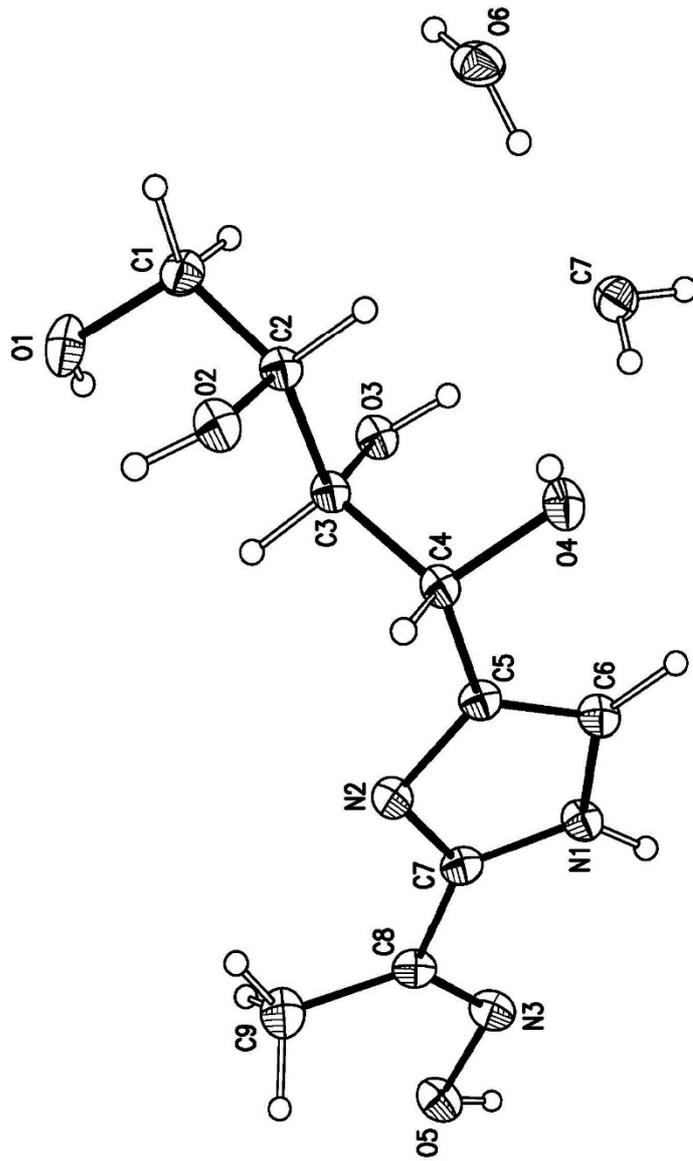


FIG. 5