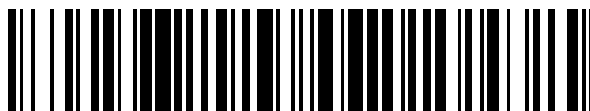


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 498 819**

51 Int. Cl.:

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2008** **E 08854867 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014** **EP 2220082**

54 Título: **Sal cristalina estable del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (R)-3-fluorofenil-3,4,5-trifluorobencilcarbámico**

30 Prioridad:

28.11.2007 EP 07384038

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

25.09.2014

73 Titular/es:

LABORATORIOS SALVAT, S.A. (100.0%)

C/ Gall 30-36

08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, ES

72 Inventor/es:

CATENA RUIZ, JUAN LORENZO;

HIDALGO RODRIGUEZ, JOSÉ;

SERRA COMAS, MARIA DEL CARMEN y

MASIP MASIP, ISABEL

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 498 819 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

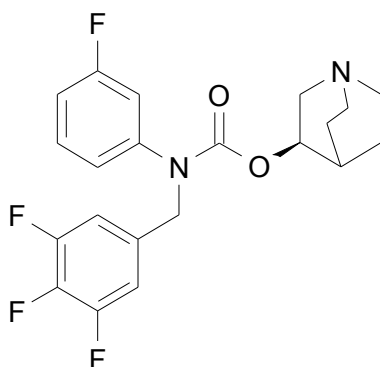
Sal cristalina estable del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-3-fluorofenil-3,4,5-trifluorobencilcarbámico

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a una sal cristalina estable de éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-3-fluorofenil-3,4,5-trifluorobencilcarbámico y a formulaciones farmacéuticas de esta sal, en particular para uso médico incluyendo el tratamiento de incontinencia urinaria imperiosa u otras enfermedades que implican trastornos genitourinarios.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 El documento WO0200652 da a conocer el compuesto I (éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-3-fluorofenil-3,4,5-trifluorobencilcarbámico) que tiene la fórmula (I) siguiente



(I)

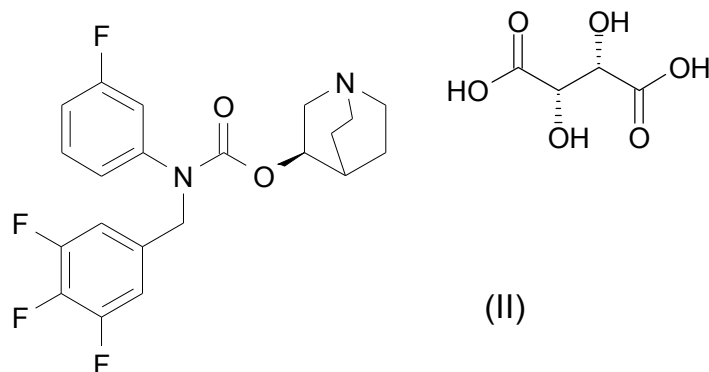
15 El compuesto I se da a conocer también en el documento WO2004000840. Por otro lado, el compuesto I se muestra a modo de ejemplo como sal de clorhidrato en el documento WO2003053966 como un producto intermedio en la síntesis de otros compuestos. Sin embargo, esta sal de adición de ácido conocida de la técnica anterior tenía la desventaja que su estabilidad fisicoquímica era escasa. Tras el almacenamiento o la formulación de dicha sal conocida, se observó la descomposición progresiva y de manera concomitante un aumento en la cantidad y el número de impurezas. Evidentemente, este problema se ve agravado adicionalmente en condiciones ambientales exigentes tales como luz, calor, humedad o acidez.

20 SUMARIO DE LA INVENCION

25 Ha sido particularmente difícil encontrar formas cristalinas estables, de éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-3-fluorofenil-3,4,5-trifluorobencilcarbámico. La sal de clorhidrato del compuesto I tiene la desventaja de ser sumamente higroscópica y cuando se purifica, la espuma blanca inicial se convierte rápidamente en una goma pegajosa debido a su captación de humedad. Por tanto, sigue existiendo una necesidad de una sal de éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-3-fluorofenil-3,4,5-trifluorobencilcarbámico que forme un sólido cristalino que tenga una morfología deseable, sea estable en presencia de agua y en condiciones de una alta humedad relativa (superior al 85 %) y pueda prepararse fácilmente a gran escala.

30 Ahora se ha encontrado que el problema mencionado anteriormente puede solucionarse con la sal de D-tartrato del compuesto I. La sal de D-tartrato es más estable que la sal de clorhidrato a temperatura ambiente, mejorada y a alta humedad relativa y en medios acuosos. Además, se ha encontrado que esta sal de D-tartrato en forma cristalina es estable, sumamente soluble en agua y fácil de manipular o procesar.

Por tanto, un primer aspecto de la invención se refiere a una sal de D-tartrato del compuesto I, (éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-3-fluorofenil-3,4,5-trifluorobencilcarbámico) de fórmula estructural (II):



que posee una estequiometría de sustancialmente 1:1 del compuesto I con respecto al ácido D-tartárico y en la forma de polimorfo cristalino I, que se caracteriza por un patrón de difractograma en polvo de rayos X con picos a 2θ tal como se muestra en la figura 1.

- 5 Un segundo aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una sal de D-tartrato del compuesto I tal como se describió anteriormente, con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un tercer aspecto de la invención se refiere a una sal de D-tartrato del compuesto I tal como se describió anteriormente para su uso como un medicamento.

- 10 Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de una sal de D-tartrato del compuesto I tal como se describió anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o estado que implica trastornos genitourinarios, en particular para el tratamiento de incontinencia urinaria y más particularmente para el tratamiento de vejiga hiperactiva.

- 15 Un aspecto adicional de la invención se refiere a una sal de D-tartrato del compuesto I tal como se describió anteriormente para usar como un medicamento, en particular en el tratamiento de una enfermedad o estado que implica trastornos genitourinarios, más en particular para el tratamiento de incontinencia urinaria y aún más particularmente para el tratamiento de vejiga hiperactiva.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 20 Figura 1: muestra un difractograma en polvo de rayos X (XRPD) de una sal de D-tartrato cristalina del compuesto I, polimorfo I (obtenido usando radiación de cobre $K\alpha$) preparada en el ejemplo 2.

Figura 2: muestra un difractograma en polvo de rayos X (XRPD) de una sal de D-tartrato cristalina del compuesto I, polimorfo II (obtenido usando radiación de cobre $K\alpha$) preparada en el ejemplo 3.

Figura 3: muestra una DSC de una sal de D-tartrato cristalina del compuesto I, preparada en el ejemplo 2.

Figura 4: muestra una DSC de una sal de D-tartrato cristalina del compuesto I, preparada en el ejemplo 3.

- 25 Figura 5: muestra una DSC de una sal de D-tartrato cristalina del compuesto I, preparada en el ejemplo 4.

Figura 6: muestra una DSC de una sal de D-tartrato cristalina del compuesto I, preparada en el ejemplo 5.

Figura 7: muestra una DVS (sorción dinámica de vapor) de una sal de D-tartrato cristalina del compuesto I, preparada en el ejemplo 1.

Figura 8: muestra un FT-Raman de una sal de D-tartrato cristalina del compuesto I, preparada en el ejemplo 1.

- 30 Figura 9: muestra un FT-Raman de una sal de D-tartrato cristalina del compuesto I, preparada en el ejemplo 3.

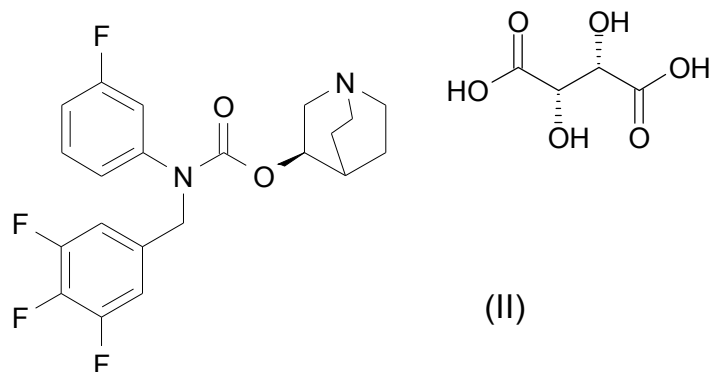
Figura 10: muestra un FT-Raman de una sal de D-tartrato cristalina del compuesto I, preparada en el ejemplo 4.

Figura 11: muestra diferencias de FT-Raman entre polimorfos diferentes (figuras 8, 9 y 10).

Detalles adicionales de las figuras se revelan en los ejemplos a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 35 La presente invención se refiere a una sal de D-tartrato del compuesto I. El D-tartrato proporciona las propiedades óptimas para la formulación debido a su estabilidad y tiene la fórmula estructural (II):



5 Con el fin de considerarse como un candidato para su desarrollo adicional como producto farmacéutico, un compuesto debe no solo presentar propiedades biológicas deseables, sino también propiedades físicas que permitan su uso en la fabricación de una composición farmacéutica. En particular, el compuesto debe formar un sólido estable, preferiblemente cristalino, que pueda formularse y fabricarse fácilmente.

10 Los estudios de formación de sales proporcionan un medio para alterar las características fisicoquímicas y biológicas resultantes de un fármaco sin modificar su estructura química. Una forma de sal puede tener una influencia drástica en las propiedades del fármaco. La selección de una sal adecuada está parcialmente establecida por el rendimiento, la velocidad y la cantidad de la estructura cristalina. Además, la higroscopicidad, la estabilidad, la solubilidad y el perfil de proceso de la forma de sal son consideraciones importantes. La solubilidad de una forma de sal puede afectar a su idoneidad para su uso como un fármaco. Donde la solubilidad acuosa es baja, es decir inferior a 10 mg/ml, la velocidad de disolución en la administración *in vivo* puede limitar la velocidad en el proceso de absorción conduciendo a una biodisponibilidad escasa. La higroscopicidad es también una característica importante. Los compuestos que tienen una baja higroscopicidad tienden a tener una mejor estabilidad y un procesamiento más fácil.

15 La estabilidad a humedad relativa baja y alta es deseable en un producto que va a usarse o venderse en una amplia diversidad de entornos.

20 Los autores de la invención han encontrado que es difícil obtener una sal adecuada del compuesto I para una formulación farmacéutica. La presente invención ha superado estos problemas con la sal de D-tartrato dada a conocer en el presente documento, que es cristalina, es relativamente no higroscópica y generalmente tiene mejores propiedades físicas que otras sales del compuesto. Además, se ha encontrado que el contenido final de impurezas puede reducirse de manera significativa mediante la precipitación de la sal de D-tartrato del compuesto I tal como se describe en el presente documento.

25 Para seleccionar la sal más adecuada del compuesto I y minimizar las propiedades higroscópicas no deseadas del clorhidrato se sometieron a prueba varios ácidos. Se disolvió la base libre del compuesto I en etanol caliente y después se añadió la solución de ácido en etanol caliente. Después se agitó la mezcla y se calentó durante 30 min. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó el disolvente mediante evaporación. Los ácidos sometidos a prueba incluyen acético, L-ascórbico, bencensulfónico, (RS)-10-canforsulfónico, (S)-10-canforsulfónico, cítrico, embónico, fumárico, DL-láctico, L-láctico, maleico, D-málico, L-málico, DL-málico, malónico, mandélico, D-mandélico, L-mandélico, metanosulfónico, orótico, oxálico, propiónico, sórbico, succínico, DL-tartárico, L-tartárico y D-tartárico. Los resultados con respecto a las sales obtenidas fueron tal como se indica en la tabla 1.

30

Tabla 1

Ácido	Aspecto de la sal
Acético	Espuma blanca higroscópica
L(+)-Ascórbico	Espuma blanca
Bencensulfónico	Aceite
(RS)-10-Canforsulfónico	Espuma rosa higroscópica
(S)-10-Canforsulfónico	Aceite
Cítrico	Aceite
Embónico	Sólido amarillo

(continuación)

Ácido	Aspecto de la sal
Fumárico (0,5 eq.)	Espuma blanca
Fumárico	Espuma blanca
Clorhídrico	Espuma blanca higroscópica
DL-Láctico	Aceite
L-Láctico	Aceite
Maleico	Aceite
D-Málico (0,5 eq.)	Espuma roja higroscópica
DL-Málico (0,5 eq.)	Espuma roja higroscópica
D-Málico	Espuma roja higroscópica
L-Málico (0,5 eq.)	Aceite
L-Málico	Aceite
DL-Málico	Espuma roja higroscópica
Malónico	Aceite
Mandélico	Espuma blanca
(S)-Mandélico	Aceite
(R)-Mandélico	Aceite
Metanosulfónico	Aceite
Orótico	Ácido demasiado insoluble en etanol
Oxálico	Espuma blanca higroscópica
Propiónico	Espuma blanca higroscópica
Sórbico	Aceite
Succínico	Espuma blanca higroscópica
DL-Tartárico	Añadiendo MTBE precipitó un sólido blanco
L-Tartárico (0,5 eq)	Espuma blanca
D-Tartárico (0,5 eq)	Cristal sólido blanco precipitado en EtOH.
L-Tartárico	Espuma blanca
D-Tartárico	Cristal sólido blanco precipitado en EtOH.

Tal como se indica en la tabla 1, la mayoría de los ácidos sometidos a prueba produjeron aceites o espumas higroscópicas, mientras que la sal obtenida con ácido D-tartárico fue la única que produjo un cristal sólido no higroscópico en estas condiciones.

- 5 El ácido D-tartárico es un ácido dicarboxílico y por tanto puede formar sales tanto de hidrogenotartrato como de tartrato. La invención se refiere tanto a una sal en la que la proporción molar del compuesto I con respecto al ácido tartárico es de aproximadamente 1:1 (es decir, un hidrogenotarttrato) como a una sal en la que la proporción molar del compuesto I con respecto al ácido tartárico es de aproximadamente 2:1 (es decir, un tartrato), así como sales mixtas, con por ejemplo un metal alcalino o catión de amonio. Los polimorfos cristalinos (es decir formas I, II, III y IV)
- 10 de D-tartrato del compuesto I discutidos a continuación son sales de hidrogenotarttrato, es decir, la proporción molar

del compuesto I con respecto al ácido tartárico es de aproximadamente 1:1.

Las sales de la presente invención pueden ser cristalinas y pueden existir como más de un polimorfo. Los hidratos así como las formas anhidras de la sal también están abarcados por la invención. En particular se prefiere la forma anhidra de la sal de D-tartrato del compuesto I. En una realización de la invención, la sal es una sal cristalina sustancialmente anhidra.

Las sales del ácido D-tartárico pueden formarse poniendo en contacto cantidades estequiométricas del ácido con la base libre del compuesto I. Alternativamente, el ácido puede usarse en exceso, habitualmente no más de 1,25 equivalentes. Preferiblemente la base y/o el ácido están en solución, más preferiblemente ambos están en solución.

Hablando de manera general, las sales cristalinas de la invención pueden prepararse mezclando una solución de cualquier reactivo en disolvente, es decir un único disolvente adecuado o una mezcla adecuada de disolventes, preferiblemente a temperatura ambiente o a temperatura elevada, o añadiendo una solución de cualquier reactivo a una forma sólida del otro reactivo y con precipitación posterior de la sal cristalina del compuesto I. La expresión "un disolvente" tal como se usa en el presente documento incluye tanto un único disolvente como una mezcla de diferentes disolventes. Se entiende que el disolvente puede comprender agua como puede ser el caso, por ejemplo de aproximadamente un 0-20 % de agua. La expresión disolvente adecuado tal como se usa en el presente documento en relación con la preparación de la sal de D-tartrato y la recristalización define cualquier disolvente de cetona, agua o alcohol inferior en el que el compuesto I es soluble e incluye alcoholes primarios, secundarios y terciarios y las cetonas correspondientes de desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Los disolventes adecuados de alcohol inferior incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, 1,1-dimetil-etanol y ciclohexanol.

Puede obtenerse un rendimiento mejorado mediante la evaporación de algo o todo el disolvente o mediante cristalización a temperaturas elevadas seguido por enfriamiento controlado, preferiblemente en etapas. El control cuidadoso de la temperatura de precipitación y la siembra puede usarse para mejorar la reproducibilidad del proceso de producción y la distribución del tamaño de partícula y la forma del producto. Particularmente se han obtenido buenos rendimientos usando EtOH como disolvente. Convenientemente se disuelven éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-3-fluorofenil-3,4,5-trifluorobencilcarbámico y un equivalente del ácido D-tartárico en EtOH caliente. La siembra con una pequeña cantidad de cristales preparados previamente puede ayudar a iniciar la cristalización.

La presente invención también proporciona cuatro formas polimórficas cristalinas de D-tartrato del compuesto I (más adelante en el presente documento denominadas como formas I, II, III y IV, respectivamente).

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender aproximadamente el 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 o 100 % en peso de la forma I, II, III o IV de D-tartrato del compuesto I, basado en el 100 % del peso total de D-tartrato del compuesto I en la composición farmacéutica (o el peso total de D-tartrato cristalino del compuesto I en la composición farmacéutica).

La forma polimórfica cristalina I de D-tartrato del compuesto I es estable a temperatura ambiente. La forma I es físicamente estable a temperatura ambiente pero está relacionada de manera enantiotrópica con la forma II, esto significa que a temperatura ambiente la forma I (polimorfo de bajo punto de fusión) es la más estable y a más altas temperaturas el polimorfo de alto punto de fusión (forma II) es la más estable. Según la calorimetría diferencial de barrido (DSC), la forma I tiene una doble endoterma a aproximadamente 139 °C y a aproximadamente 145 °C (véase la figura 3).

La forma I puede prepararse a partir de la base libre del compuesto I tal como sigue. La base libre del compuesto I y el ácido D-tartárico se disuelven en el etanol caliente. A continuación, la solución se enfría lentamente (por ejemplo, durante 3 horas o más) para producir la forma I de D-tartrato del compuesto I. Los cristales de la forma I pueden recuperarse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica.

La forma I también puede prepararse mediante la preparación de una suspensión que contiene la forma II, la forma III o la forma IV, o una mezcla de las mismas, con EtOH a temperatura ambiente.

Cualquier cristal preparado mediante los procedimientos mencionados anteriormente puede recuperarse mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica, tal como, por ejemplo, filtración.

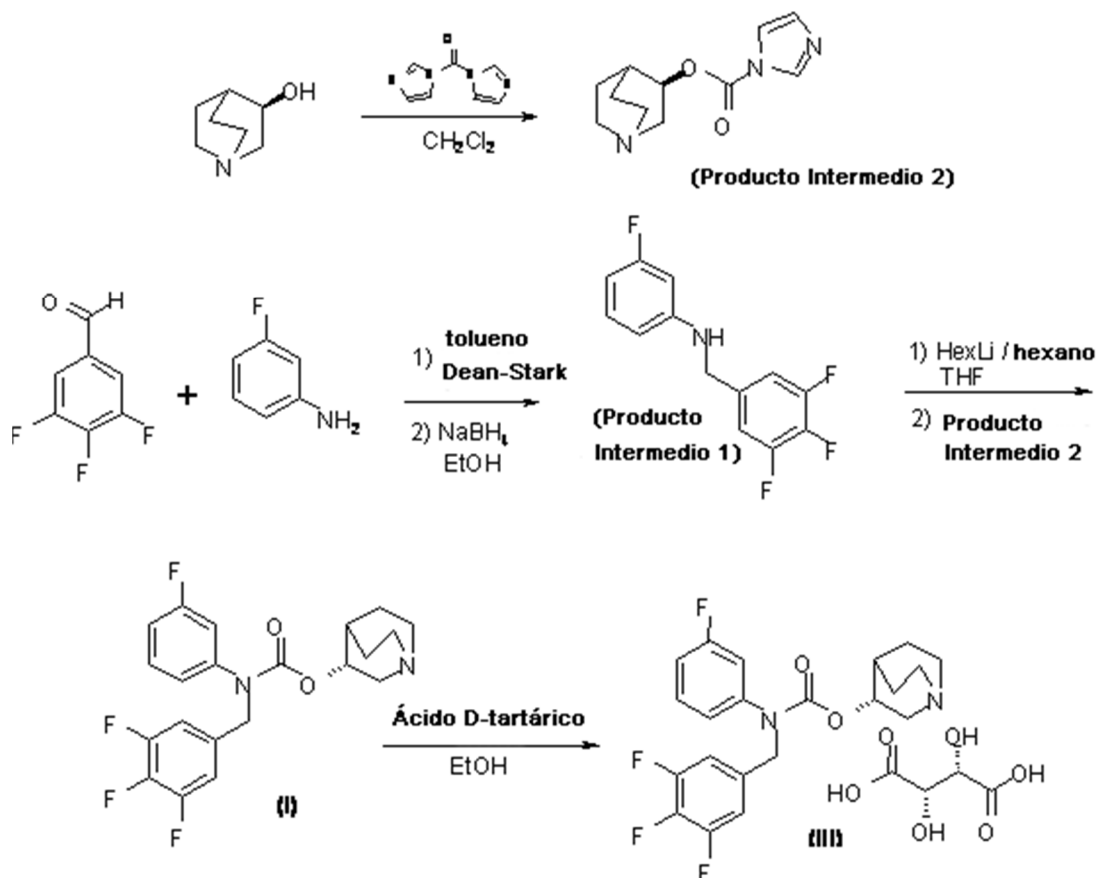
La forma polimórfica cristalina II de D-tartrato del compuesto I se obtuvo en condiciones de temperatura controlada y según DSC tiene una endoterma a aproximadamente 149 °C (véase la figura 4).

La forma polimórfica cristalina III de D-tartrato del compuesto I se obtuvo mediante equilibrio en agua y según DSC tiene una amplia endoterma a aproximadamente 110 °C (véase la figura 5).

La forma polimórfica cristalina IV de D-tartrato del compuesto I se obtuvo mediante equilibrio en etanol caliente (60 °C) y según DSC tiene una endoterma a aproximadamente 162 °C (véase la figura 6).

Tal como se usa en el presente documento, por expresiones como "forma cristalina de una sal específica del

5 compuesto I caracterizada por el difractograma en polvo de rayos X mostrado en la figura (1)" se entiende la forma cristalina de la sal del compuesto I en cuestión que tiene un difractograma en polvo de rayos X sustancialmente similar a la figura (1), es decir que presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente tal como se muestra a modo de ejemplo en esa figura y medido en condiciones comparables tal como se describe en el presente documento o mediante cualquier procedimiento comparable. Generalmente, se entiende que todos los datos del presente documento son aproximados y están sujetos al error de medición normal dependiendo por ejemplo del aparato usado y otros parámetros que influyen en las posiciones de picos y las intensidades de picos.



10 La reacción de (R)-3-quinuclidinol con carbonildiimidazol (CDI) en diclorometano, a 0 °C durante 4 h, proporcionó el correspondiente carbamato de imidazolida (producto intermedio 2).

Se obtuvo el producto intermedio 1 mediante formación de imina entre 3,4,5-trifluorobenzaldehído y 3-fluoroanilina (en un sistema Dean-Stark) y la posterior reducción con borohidruro de sodio en etanol.

15 Se llevó a cabo la reacción de acoplamiento clave mediante desprotonación de la amina (producto intermedio 1) con hexil-litio a -10 °C y la posterior adición de imidazolida (producto intermedio 2), en THF, a -10 °C, agitando durante 2 h.

Finalmente, se obtuvo el D-tartrato del compuesto I mediante cristalización en etanol caliente añadiendo 1 equivalente de ácido D-tartárico al compuesto I.

20 Un objeto de la invención es una composición farmacéutica que comprende el ingrediente farmacéutico activo (D-tartrato del compuesto I) o la mezcla del ingrediente farmacéutico activo con otros ingredientes farmacéuticos activos y/o vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 Tal composición farmacéutica puede administrarse por vía oral, en forma de polvos, productos granulados, comprimidos, cápsulas, pastillas, productos multiparticulados, formas liofilizadas, soluciones o suspensiones, parches bucales o transdérmicos, emulsiones o microemulsiones, para aplicaciones de liberación inmediata, o modificada (aplicaciones de liberación sostenida, retrasada o pulsada). Tal composición farmacéutica, tal como se describió anteriormente, puede administrarse mediante toma directa o como formas de dosificación solubles, dispersables, orodispersables, masticables, efervescentes o bioadhesivas, o a través de la piel.

Los polvos y productos granulados pueden obtenerse mediante mezclado directo o mezclado sucesivo de sus componentes o mediante granulación seca o húmeda, acuosa u orgánica. Los polvos y productos granulados

pueden contener excipientes tales como diluyentes, aglutinantes, disgregantes, agentes humectantes, deslizantes, lubricantes, plastificantes, agentes absorbentes o adsorbentes, polímeros de liberación inmediata o modificada, agentes edulcorante o aromatizantes, material colorante o agentes de tinción, o conservantes y pueden dosificarse como formas farmacéuticas monodosis o de múltiples dosis.

5 Los comprimidos citados anteriormente pueden obtenerse a partir de polvos, productos granulados, otros comprimidos o pastillas o cualquier combinación de los mismos. Estos comprimidos pueden ser de cualesquiera formas de dosificación convencionales, de múltiples capas, efervescentes, dispersables, solubles, orodispersables, gastrorresistentes, de liberación modificada, bioadhesivos, masticables, bucales o matriciales. Estos comprimidos también pueden recubrirse con una o más capas funcionales con el fin de proteger el ingrediente farmacéutico activo o modificar su liberación. Cualquier capa puede contener el ingrediente farmacéutico activo, solo o con uno o más polímeros de liberación modificada. Los comprimidos que se describieron anteriormente pueden contener excipientes tales como diluyentes, aglutinantes, disgregantes, agentes humectantes, deslizantes, lubricantes, plastificantes, agentes absorbentes o adsorbentes, polímeros de liberación inmediata o modificada, agentes aromatizantes o edulcorantes, material colorante o agentes de tinción, o conservantes.

15 Las cápsulas citadas anteriormente pueden fabricarse a partir de derivados de gelatina, de HPMC, celulósicos o polisacáridicos, harina de cereales o una combinación de los mismos y pueden ser cápsulas blandas o duras. Las cápsulas pueden contener polvos, productos granulados, formas farmacéuticas multiparticuladas, comprimidos, pastillas, líquidos o semisólidos, o una combinación de los mismos. Estas cápsulas también pueden recubrirse con una o más capas funcionales con el fin de proteger el ingrediente farmacéutico activo o modificar su liberación. Cualquier capa puede contener el ingrediente farmacéutico activo, solo o con uno o más polímeros de liberación modificada. Las cápsulas descritas anteriormente pueden contener excipientes tales como diluyentes, aglutinantes, disgregantes, agentes humectantes, deslizantes, lubricantes, plastificantes, agentes absorbentes o adsorbentes, polímeros de liberación inmediata o modificada, agentes aromatizantes o edulcorantes, material colorante o agentes de tinción, o conservantes.

25 Las formas farmacéuticas multiparticuladas pueden administrarse en monodosis o múltiples dosis. Estas formas farmacéuticas pueden administrarse como cápsulas, comprimidos, sobres o tiras, suspensiones, soluciones, viales, frascos o botellas o cualquier otro dispositivo. Tales formas farmacéuticas multiparticuladas pueden usarse para aplicaciones de liberación inmediata o modificada y obtenerse de un núcleo inerte o activo que contiene el ingrediente farmacéutico activo. Los núcleos pueden recubrirse mediante una o más capas funcionales con el fin de proteger o modificar la liberación del ingrediente farmacéutico activo. Este ingrediente puede incluirse en una o más capas, solo o con uno o más polímeros de liberación modificada. Pueden incluirse capas adicionales, incluyendo agentes protectores o polímeros de liberación modificada en otra capa externa próxima a la capa que contiene el ingrediente farmacéutico activo. Tales formas farmacéuticas multiparticuladas pueden contener excipientes tales como diluyentes, aglutinantes, disgregantes, agentes humectantes, deslizantes, lubricantes, plastificantes, agentes absorbentes o adsorbentes, polímeros de liberación inmediata o modificada, agentes aromatizantes o edulcorantes, material colorante o agentes de tinción, o conservantes.

Las formas farmacéuticas semisólidas y líquidas, como soluciones, suspensiones, geles, emulsiones, microemulsiones y otras, incorporan el ingrediente activo, en una forma soluble, dispersada o en una forma multiparticulada y excipientes adecuados. Pueden dosificarse en forma de monodosis o múltiples dosis, pudiendo ser de preparación improvisada. Puede contener excipientes tales como emulsionantes, potenciadores de la solubilidad, dispersantes, humectantes, coemulsionantes, emolientes, agentes de aumento de la viscosidad, vehículos, conservantes, agentes de ajuste del pH, agentes aromatizantes o edulcorantes. Estos componentes pueden ser líquidos de naturaleza acuosa, lipídica u orgánica.

45 El ingrediente farmacéutico activo puede liberarse a través de la piel, o de cualquier superficie externa adecuada, incluyendo membranas mucosas, tales como las que se encuentran dentro de la boca. Los parches transdérmicos o bucales pueden incorporar el fármaco dentro del dispositivo e incluirse en una matriz, en un adhesivo o en un depósito. Las formulaciones pueden incorporar agentes humectantes, polímeros de liberación inmediata o modificada, potenciadores, emulsionantes, dispersantes, coemulsionantes, potenciadores de la solubilidad, adhesivos, humectantes, emolientes, agentes de aumento de la viscosidad, vehículos, conservantes o agentes de ajuste del pH. Estos componentes pueden ser semisólidos o líquidos, de naturaleza acuosa, lipídica u orgánica. La matriz puede ser sólida o semisólida en una o más capas. Los parches incluyen una membrana permeable en un lado y también alguna forma de adhesivo para mantener el parche en su sitio en la piel del paciente, con la membrana en contacto con la piel de modo que la medicación pueda difundir fuera del depósito de parche y al interior y a través de la piel. El lado externo del parche está formado de una capa impermeable de material y el lado de membrana y el lado externo están unidos alrededor del perímetro del parche, formando un depósito para el medicamento y el vehículo entre las dos capas.

Ejemplos

Procedimientos analíticos

Se registraron espectros de RMN de ^1H y RMN de ^{13}C a 400 MHz y 100,61 MHz respectivamente en un instrumento

ARX 400 de Bruker. Se usó dimetilsulfóxido (99,8 % D) como disolvente y se usó tetrametilsilano (TMS) como patrón de referencia interno.

5 Se determinó la pureza del D-tartrato del compuesto I mediante HPLC/EM usando una columna Gemini 5u C18 110A, 50 x 4,6 mm a 25 °C. La fase móvil era un 70 % de solución A (ácido ortofosfórico 0,025 M a pH 3,0 – 3,1 con trietilamina) y un 30 % de solución B (acetonitrilo/metanol (9:1)) a una velocidad de flujo de 1,4 ml/minuto. Tiempo de uso 20 min. Se realizó la detección usando un detector UV a 200 nm. El D-tartrato del compuesto I mostró un tiempo de retención de aproximadamente 6,5 min.

10 Se determinó el exceso enantiomérico del compuesto I usando una columna Quirabiotic V-2, 25 x 0,46 cm L, a 25 °C. Se ajustó la fase móvil de ácido trifluoroacético al 0,1 % (p/v) en metanol a un pH de aproximadamente 6,5 con hidróxido de amonio a una velocidad de flujo de 0,5 ml/min, tiempo de uso 25 min. Se realizó la detección usando un detector UV a 230 nm. El D-tartrato del compuesto I tenía un tiempo de retención de aproximadamente 16 minutos y su enantiómero tenía un tiempo de retención de aproximadamente 17 min.

15 Se midieron los puntos de fusión usando calorimetría diferencial de barrido (DSC). El equipo era un DSC 7 de Perkin Elmer o un Pyris 1 de Perkin Elmer con varios crisoles (oro, alúmina, abierto, cerrado, microorificio), velocidad de calentamiento variable y rango variable.

Se midieron los difractogramas en polvo de rayos X en un equipo X'Pert PW 3040 de Philips o PW 1710 de Philips usando radiación de Cu α . Se midieron las muestras en modo de reflexión en el intervalo de 2θ de 2-50°.

Se registró la espectroscopia FT-Raman en un equipo RFS100 de Bruker. Excitación de 1064 nm con Nd:YAG, potencia de láser de 100 mW, detector Ge, 64 barridos, intervalo de 25-3500 cm^{-1} , resolución de 2 cm^{-1} .

20 TG-FTIR: Thermo-Microbalance TG 209 de Netzsch con espectrómetro FT-IR Vector 22 de Bruker. Crisol de Al (abierto o con microorificio); atmósfera de N_2 , velocidad de calentamiento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$, intervalo de 25-250 $^{\circ}\text{C}$.

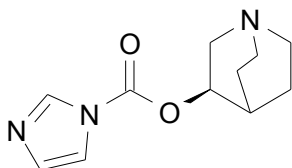
25 Sorción dinámica de vapor (DVS). El equipo era un analizador de sorción de vapor de agua DVS-1 de Surface Measurement Systems Ltd. Se puso la muestra sobre un soporte de cuarzo o platino sobre una microbalanza y se permitió que se equilibrara la muestra a una humedad relativa del 50 % antes de comenzar un programa de humedad predefinido.

Se realizaron mediciones de rotación específicas usando un polarímetro de Schmidt + Haensch, modelo Polartronic-E (número de serie 27586), equipado con un baño termostático de Techne, modelo TE-8J.

SÍNTESIS

30 Ejemplo 1: Síntesis de éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-3-fluorofenil-3,4,5-trifluorobencilcarbámico (compuesto I).

Producto intermedio 2: Éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-imidazol-1-carboxílico



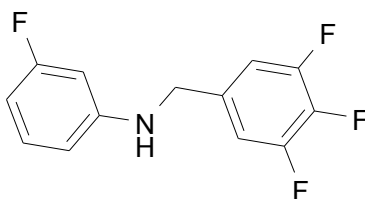
35 A una suspensión de 1,86 kg de (*R*)-3-quinuclidinol en 30 l de diclorometano se le añadieron 2,92 kg de DCI a 0 °C. Se agitó la solución durante 3 h en atmósfera inerte. Entonces, se añadieron 23 l de agua y se extrajeron. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida. Se cristalizó el sólido blanco obtenido con acetato de isopropilo (IPAC)-heptano para dar 24,1 kg del compuesto del título.

IR (KBr, cm^{-1}): 1746;

40 RMN de ^1H : 1,33-1,43 (m, 1H); 1,47-1,57 (m, 1H); 1,58-1,70 (m, 1H); 1,75-1,87 (m, 1H); 2,07-2,12 (m, 1H); 2,56-2,90 (m, 5H); 3,18 (ddd, $J=14,5$, $J=8$, $J=2$, 1H); 4,95-5,00 (m, 1H); 7,07 (s, 1H); 7,61 (s, 1H); 8,29 (s, 1H).

RMN de ^{13}C : 18,9; 23,7; 24,9; 45,7; 46,6; 54,1; 75,7; 117,3; 130,1; 137,1; 147,9.

Producto intermedio 1: (3-Fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)amina



En un reactor de 300 l equipado con un embudo Dean-Stark y condensador de reflujo, se sometieron a reflujo tolueno (63 l), 3,4,5-trifluorobenzaldehído (2,1 kg) y 3-fluoroanilina (1,33 kg) (112 °C) durante 10 h.

5 Tras el enfriamiento, se concentró la solución resultante para dar la imina como un aceite con un rendimiento cuantitativo (3,2 kg). A continuación, se añadieron etanol (35 l) y borohidruro de sodio (0,5 kg). Se agitó la suspensión resultante 3 h. Después, se añadieron 42 l de agua, se eliminó el etanol mediante destilación y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 40 l). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida dando 2,72 kg del compuesto del título como un aceite amarillo.

10 RMN de ^1H : 4,29 (s, 2H); 4,33 (a., 1H), 6,28 (dtd, $J=11$, $J=2,5$; $J=1$, 1H), 6,40 (ddd, $J=8,5$; $J=2$, $J=1$, 1H), 6,46 (dtd, $J=8,5$; $J=2,5$, $J=1$); 7,24 (dd, $J=8$; $J=7$, 2H); 7,14 (tdd, $J=8$; $J=6,5$, $J=1$).

RMN de ^{13}C : 47,1; 99,9 (d, $J=25,5$); 104,8 (d, $J=21$); 109,1 (d, $J=2$); 111,0 (d, $J=10,5$); 111,0 (d, $J=21,5$); 149,4 (dd, $J=11$, $J=1$); 136,0 (tdd, $J=6$, $J=4$, $J=2$); 139,0 (dt, $J=248$, $J=5$); 151,6 (ddd, $J=248$, $J=10$, $J=4$); 164,3 (d, $J=241$).

Compuesto I: Éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (R)-3-fluorofenil-3,4,5-trifluorobencilcarbámico

15 A una solución de 2,72 kg de producto intermedio (1) en 17 l de THF, enfriada a -10 °C, se le añadieron lentamente (2 h), en atmósfera inerte, 3 kg de hexil-litio (a 33 % en hexanos) y se agitó la mezcla resultante durante 1 h a -10 °C. Después se añadieron lentamente a -10 °C 2,41 kg de producto intermedio 2 en 23 l de THF (75 min.). Se agitó la mezcla resultante durante 2 h y se le permitió aumentar hasta la temperatura ambiente, luego se añadió agua y se extrajo la solución con éter metil-terc-butílico. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida dando 3,6 kg del compuesto del título como un aceite naranja.

20 Ejemplo 2 Síntesis de sal D-tartrato de éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (R)-3-fluorofenil-3,4,5-trifluorobencilcarbámico (compuesto I).

25 A una solución de 3 kg de éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (R)-3-fluorofenil-3,4,5-trifluorobencilcarbámico (compuesto I) en etanol (3 l) a 60 °C, se le añadieron 1,1 kg de ácido D-tartárico en 30 l de etanol, calentado a 60 °C y se agitó la mezcla resultante 1 h y después se enfrió hasta por debajo de temperatura ambiente y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. Se eliminó el precipitado mediante filtración y se lavó la torta de filtración con etanol (8 l). Se eliminaron mediante succión la mayoría de los disolventes de la torta de filtración y se secó el producto a 45 ° durante 16 h, produciendo 3,5 kg del compuesto del título como un sólido blanco cristalino.

30 RMN de ^1H : 1,45-1,49 (m, 2H) 1,65-1,75 (m, 2H), 2,05 (m, 1H); 2,87-3,01 (m, 3H); 3,07-3,11 (m, 1H); 3,08-3,11 (d, $J=14$, 1H); 3,39-3,45 (ddd, $J=12$, $J=8$, $J=2$, 1H); 4,00 (s, 2H); 4,83-4,89 (m, 1H); 4,84-4,89 (d, $J=16,5$, 1H); 4,93-4,97 (d, $J=16,5$, 1H); 7,05 (td, $J=8,5$; $J=2$, 1H); 7,21 (dd, $J=8$; $J=1,5$, 1H); 7,24 (dd, $J=8,5$; $J=7$, 2H), 7,33-7,38 (m, 2H).

RMN de ^{13}C : 17,1; 20,4; 24,0; 44,5; 45,1; 51,6; 52,7; 69,5; 72,1; 111,8 (d, $J=19,5$); 113,4 (d, $J=20,5$); 114,1 (d, $J=22$); 122,6; 130,3 (d, $J=9$); 135,1; 137,8 (dt, $J=246$, $J=16$); 142,6 (d, $J=9$); 150,2 (ddd, $J=246$, $J=9,5$, $J=3,5$); 154,0; 161,9 (d, $J=242$); 174,7

Análisis elemental. Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_8$: C, 53,77; H, 4,69; N, 5,02. Hallado: C, 53,63; H, 4,73; N, 5,01

35 Un patrón XRPD para los cristales preparados se muestra en la figura 1.

Se determinó la rotación específica. Se diluyeron 1,00 g de sustancia con metanol en un frasco volumétrico de 100 ml. α ($c = 1$, MeOH) $c = \text{g}/100 \text{ ml}$. La rotación específica medida fue de $-35,2^\circ$.

Por otro lado, se midió la solubilidad en equilibrio de la sal de D-tartrato con varios disolventes a 25 °C y se encontró que era (medida como la base libre) tal como se indica en la tabla 2.

40 **Tabla 2**

Disolvente	Solubilidad (mg/ml)
Metanol	258,5
Etanol	10

(continuación)

Disolvente	Solubilidad (mg/ml)
Alcohol isopropílico	1,5
Diclorometano	2,2
Hexano	0,3
<i>n</i> -Octanol	0,5
Agua	250,8
Ácido clorhídrico 0,1	366,6
Hidróxido de sodio 0,1 N	0,09

Evaluación de la higroscopicidad: no se observó un aumento de masa significativo o una pérdida de masa significativa a una HR del 93 % o condiciones inferiores. Se observó un problema de adición de agua significativo a una HR del 97 %, pero no se esperan ningún problema de higroscopicidad relacionado con las condiciones atmosféricas convencionales tal como se muestra en la tabla 3.

5 **Tabla 3**

ESTUDIO DE HIGROSCOPICIDAD (KF inicial = 0,9692 %)										
Tiempo (h)	HR del 12 %	HR del 22 %	HR del 33 %	HR del 43 %	HR del 53 %	HR del 64 %	HR del 75 %	HR del 85 %	HR del 93 %	HR del 97 %
4	-0,26	-0,16	-0,25	-0,38	-0,19	-0,08	-0,08	0,16	0,16	1,51
8	-0,20	-0,26	-0,24	-0,32	-0,21	-0,07	0,02	0,13	0,03	1,06
14	-0,30	-0,25	-0,21	-0,21	-0,16	-0,07	0,01	0,22	0,24	4,36
48	-0,04	-0,21	-0,19	-0,25	-0,17	0,02	0,06	0,26	0,44	7,86
72	-0,28	-0,24	-0,23	-0,31	-0,16	-0,07	0,01	0,14	0,41	10,88
96	-0,30	-0,26	-0,17	-0,30	-0,19	-0,07	-0,06	0,07	0,40	13,77
144	-0,33	-0,18	-0,30	-0,40	-0,17	0,15	-0,08	0,24	0,43	23,58
168	-0,32	-0,28	-0,39	-0,34	-0,16	0,15	-0,05	0,18	0,39	23,62
192	-0,27	-0,21	-0,11	-0,19	-0,20	0,20	0,00	0,15	0,38	23,06
216	-0,29	-0,19	-0,15	-0,25	-0,14	0,25	0,01	0,23	0,43	22,13
240	-0,08	-0,11	-0,18	-0,18	0,00	0,59	0,29	0,59	0,81	19,88

EJEMPLO 3. Preparación de la forma II de D-tartrato del compuesto I

Se trató la forma I (ejemplo I) tal como sigue en DSC: cuba cerrada (STGF), 0,0295 g, de 25 a 143,5 °C, 2 °C min⁻¹, barrido inferior hasta 130 °C, mantener isoterma durante 15 minutos, enfriar hasta 25 °C.

10 EJEMPLO 4. Preparación de la forma III de D-tartrato del compuesto I

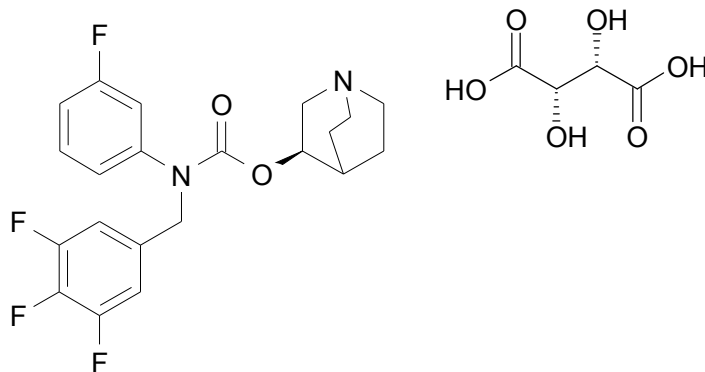
Se suspendieron 0,49 g de la forma I en 1 ml de agua y después se agitaron a 20 °C durante 10 minutos (hasta solución), tras 2 h se espesó la muestra.

EJEMPLO 5. Preparación de la forma IV de D-tartrato del compuesto I

15 Se suspendieron 0,522 g de la forma I en 1 ml de EtOH abs. y después se agitaron a 60 °C. Tras 1 día la suspensión desapareció y se formó una nueva corteza cristalina blanca encima del disolvente adherido a la pared del recipiente.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de D-tartrato del compuesto I (éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-3-fluorofenil-3,4,5-trifluorobencilcarbámico) de fórmula estructural:



- 5 que presenta una estequiometría de sustancialmente 1:1 del compuesto I con respecto al ácido D-tartárico y en la forma de polimorfo cristalino I, caracterizada por un patrón de difractograma en polvo de rayos X con picos a 2θ a $4,6 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$, $9,2 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $11,9 \pm 0,2$, $14,0 \pm 0,2$, $15,9 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $23,0 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$ y $24,6 \pm 0,2$.
- 10 2. La sal según la reivindicación 1, que es una sal cristalina sustancialmente anhidra.
3. Una composición farmacéutica que comprende una sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
4. Una sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para usar como un medicamento.
- 15 5. Uso de una sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección que implica trastornos genitourinarios.
6. Uso de una sal según la reivindicación 5 en el que la enfermedad que implica trastornos genitourinarios es incontinencia urinaria.
7. Uso de una sal según la reivindicación 5 en el que la enfermedad que implica trastornos genitourinarios es vejiga hiperactiva.
- 20 8. Una sal según la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que implica trastornos genitourinarios.
9. Un sal para uso según la reivindicación 8 en el que la enfermedad que implica trastornos genitourinarios es incontinencia urinaria.
- 25 10. Una sal para uso según la reivindicación 8 en el que la enfermedad que implica trastornos genitourinarios es vejiga hiperactiva.

FIG. 1

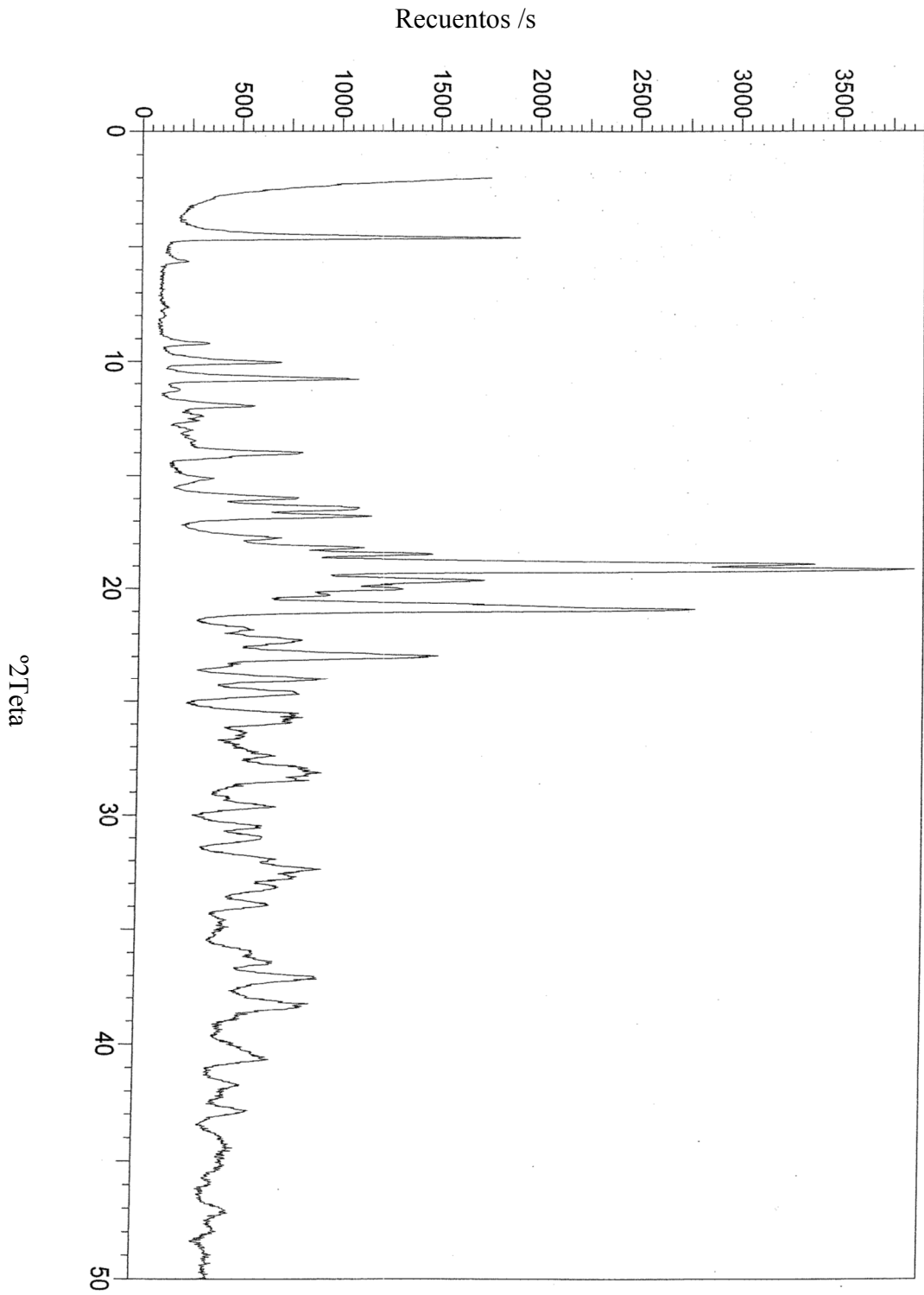
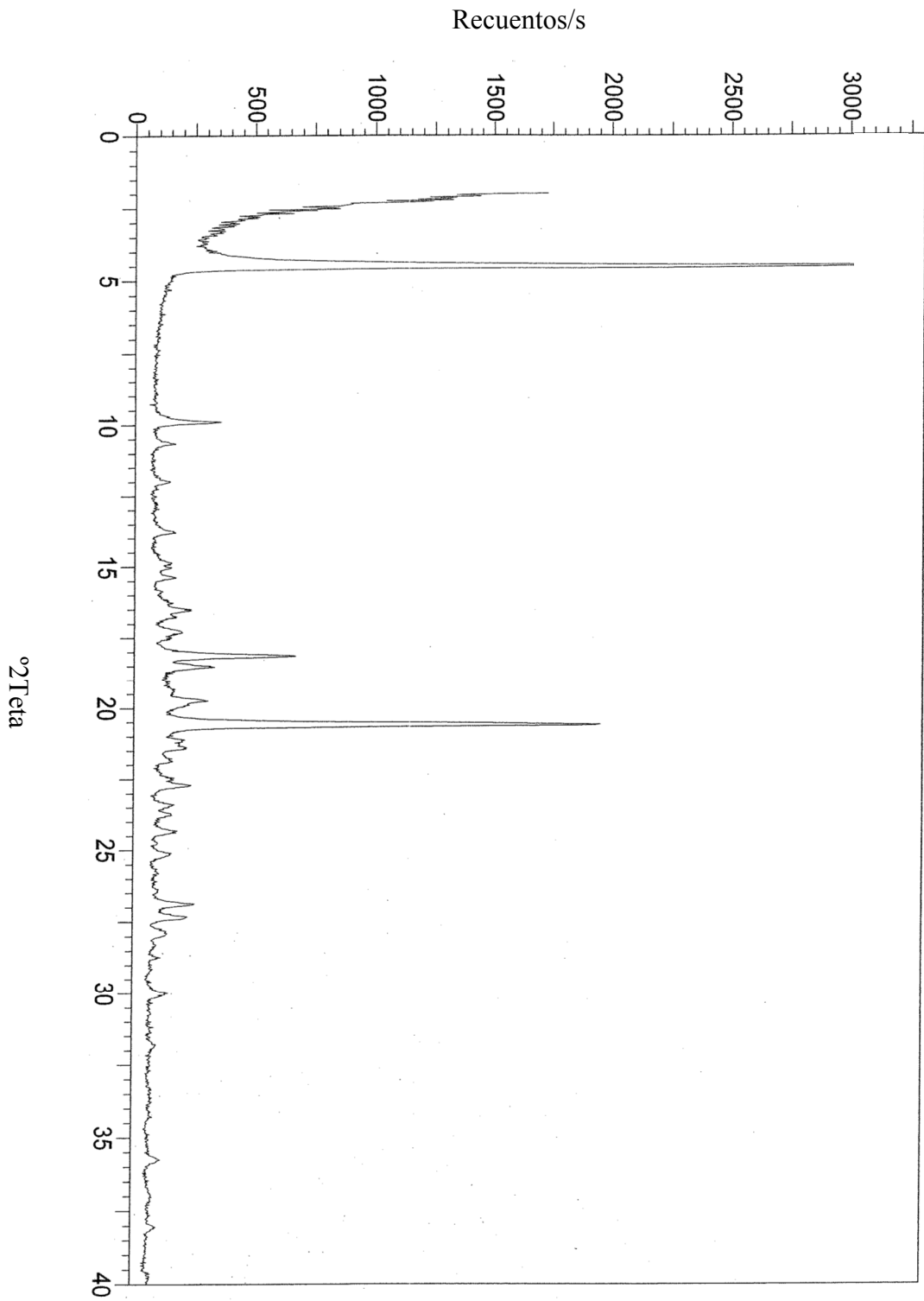


FIG. 2



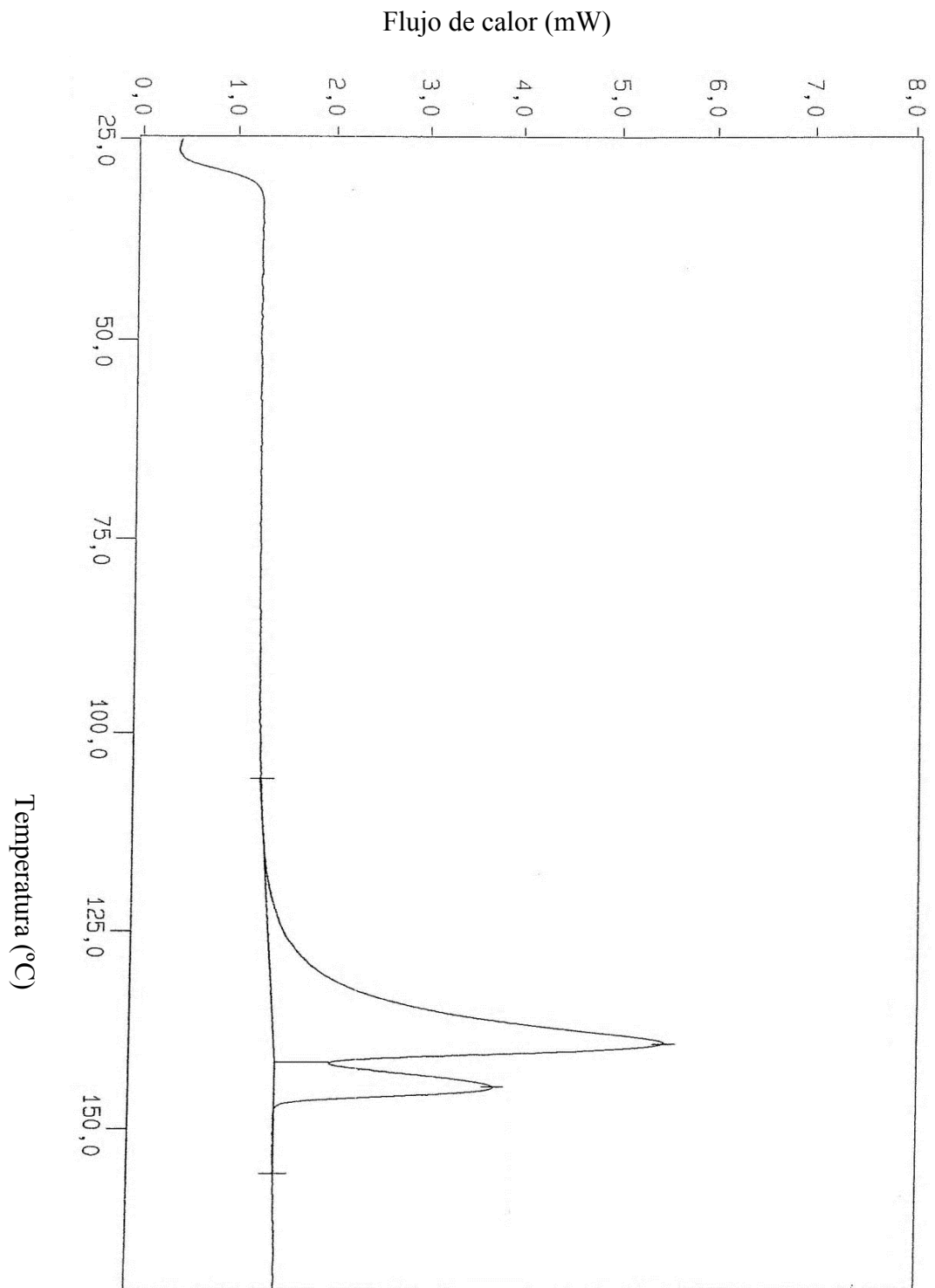


FIG. 3

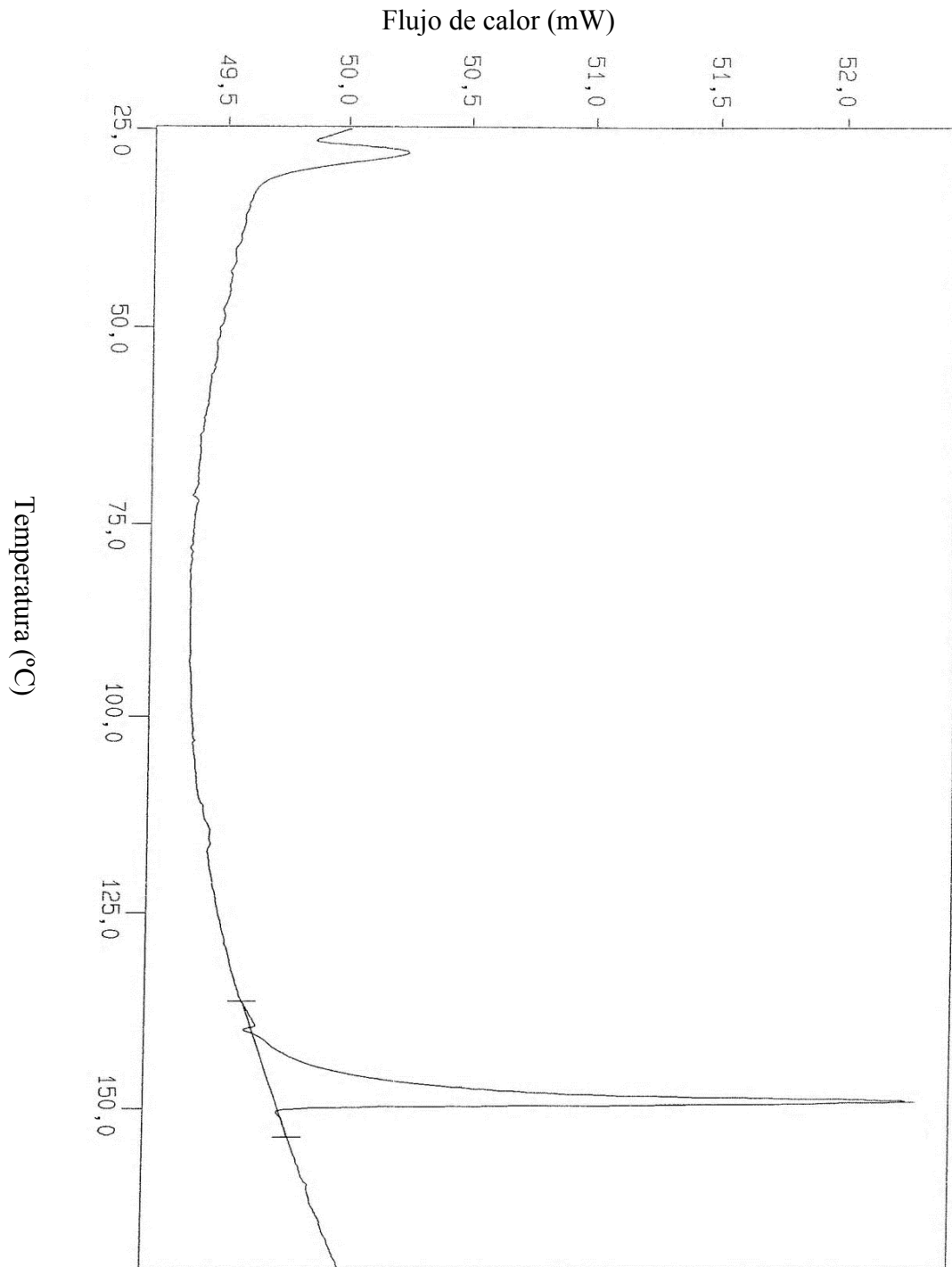


FIG. 4

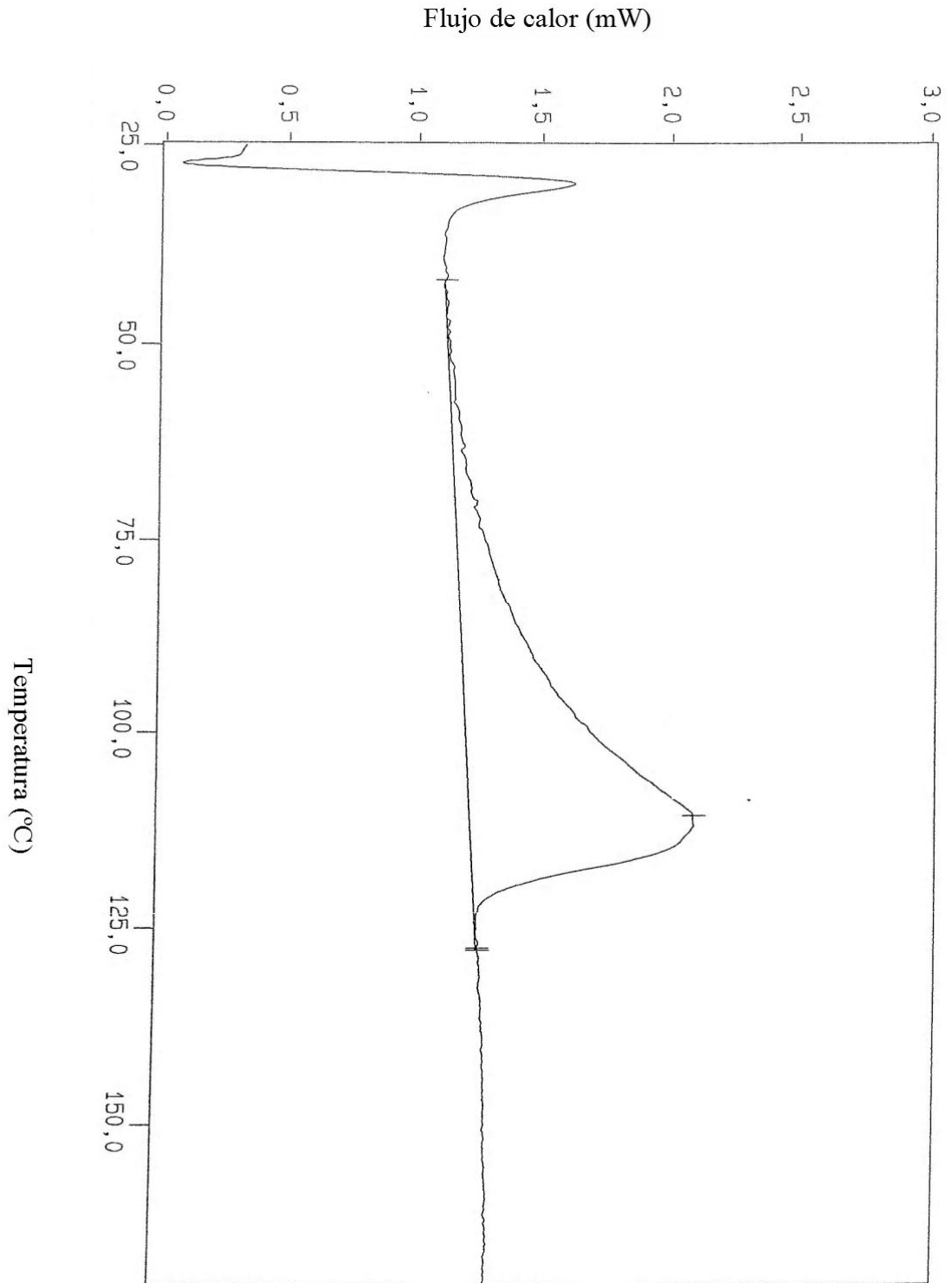


FIG. 5

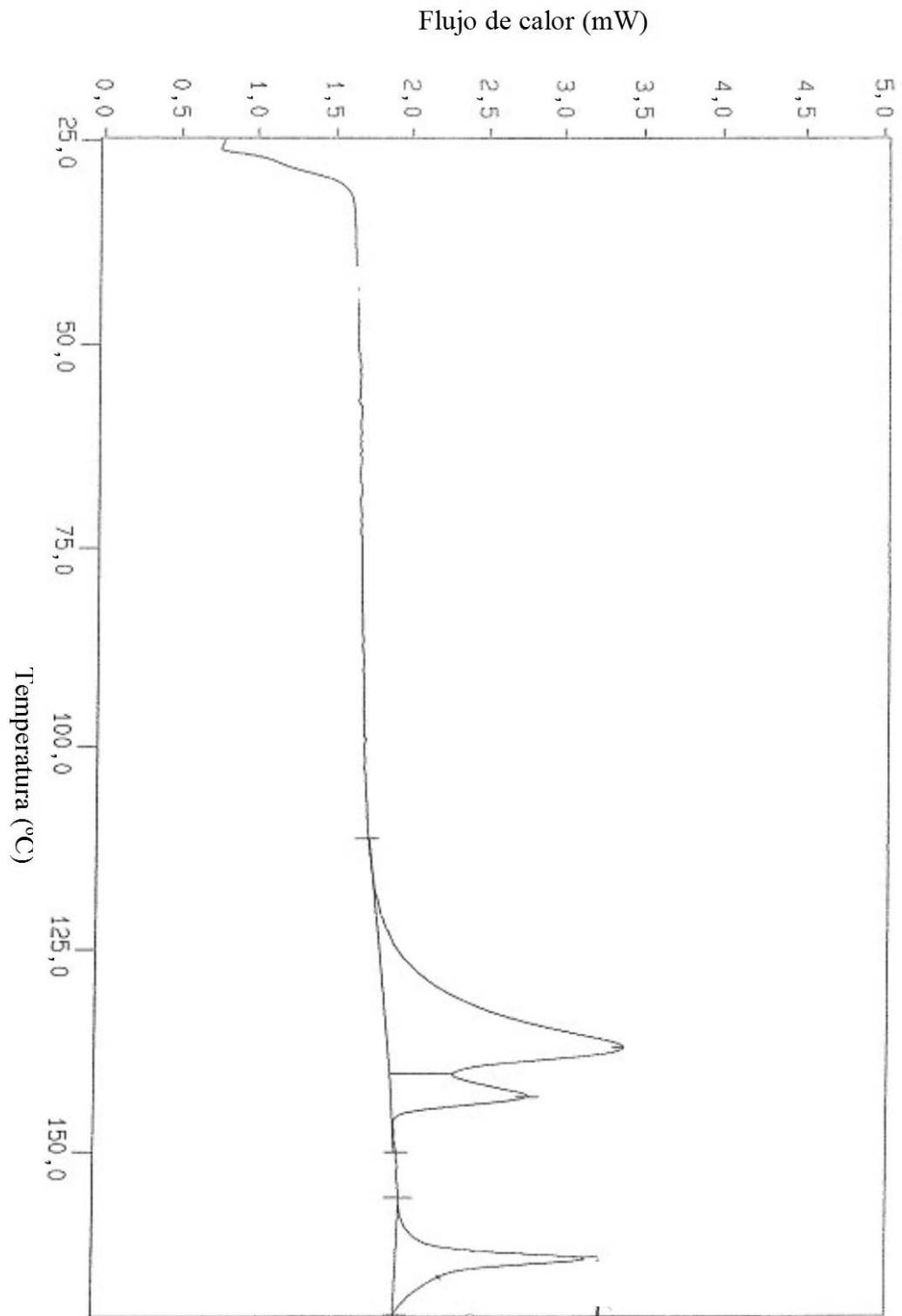


FIG. 6

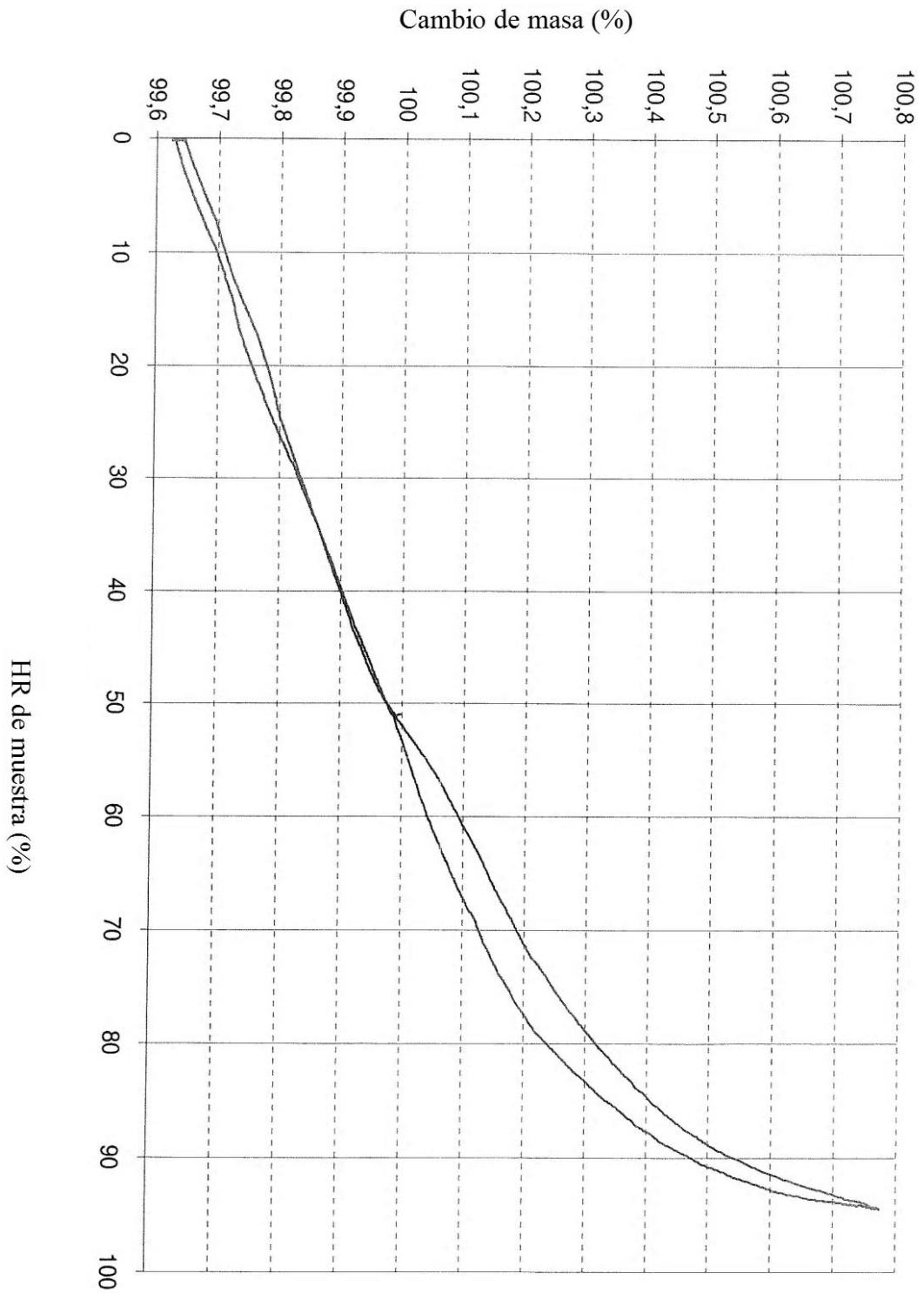


FIG. 7A

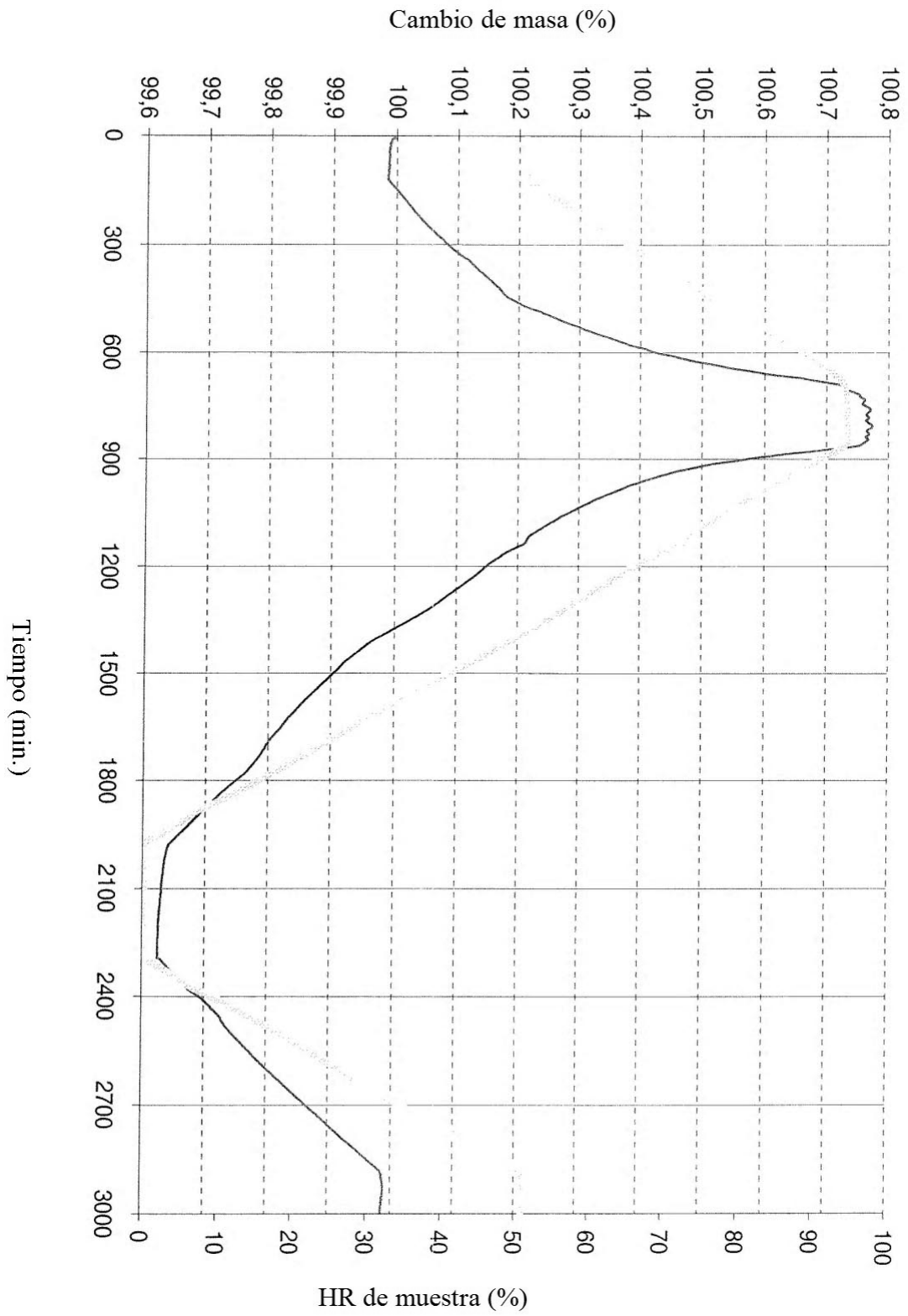


FIG. 7B

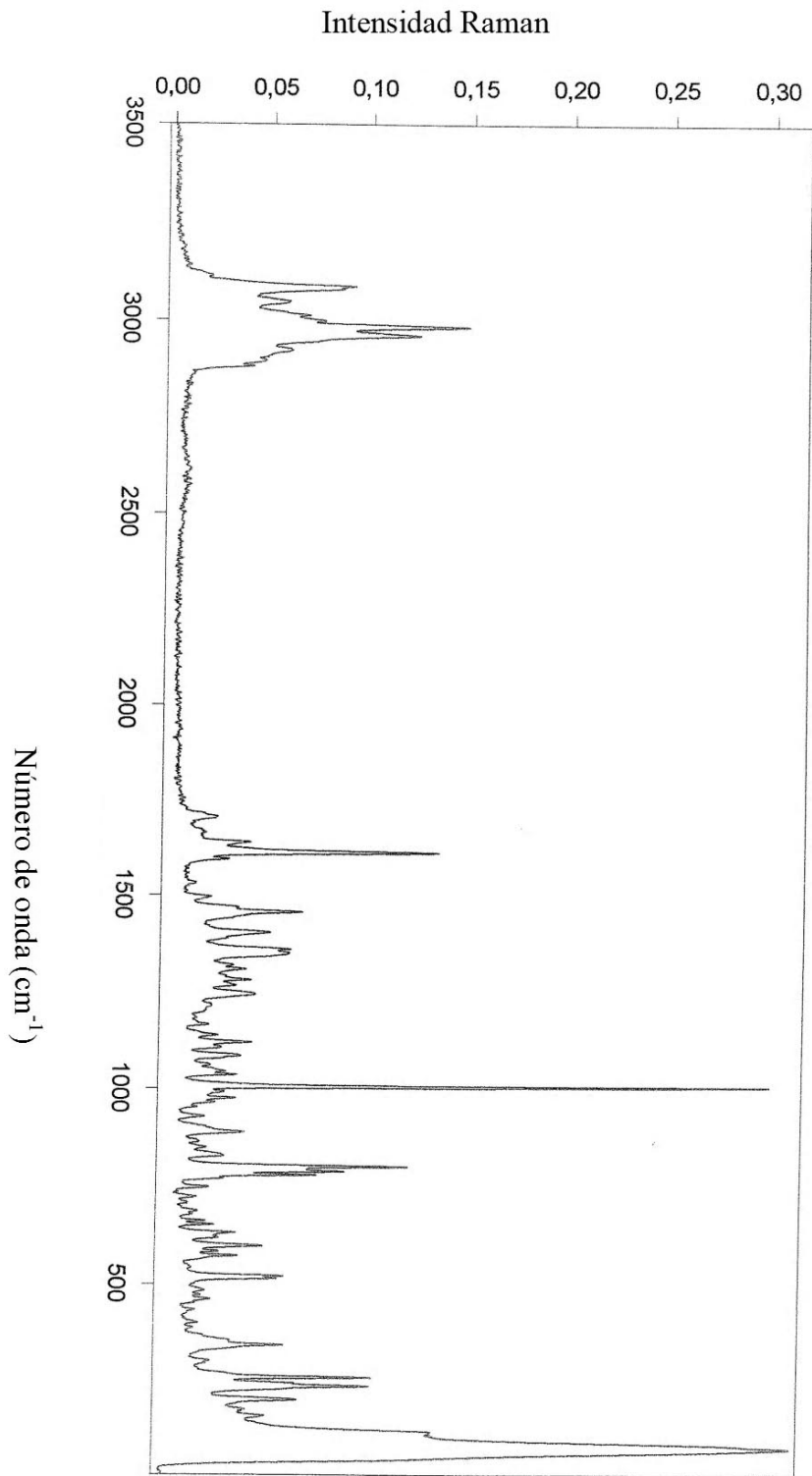


FIG. 8

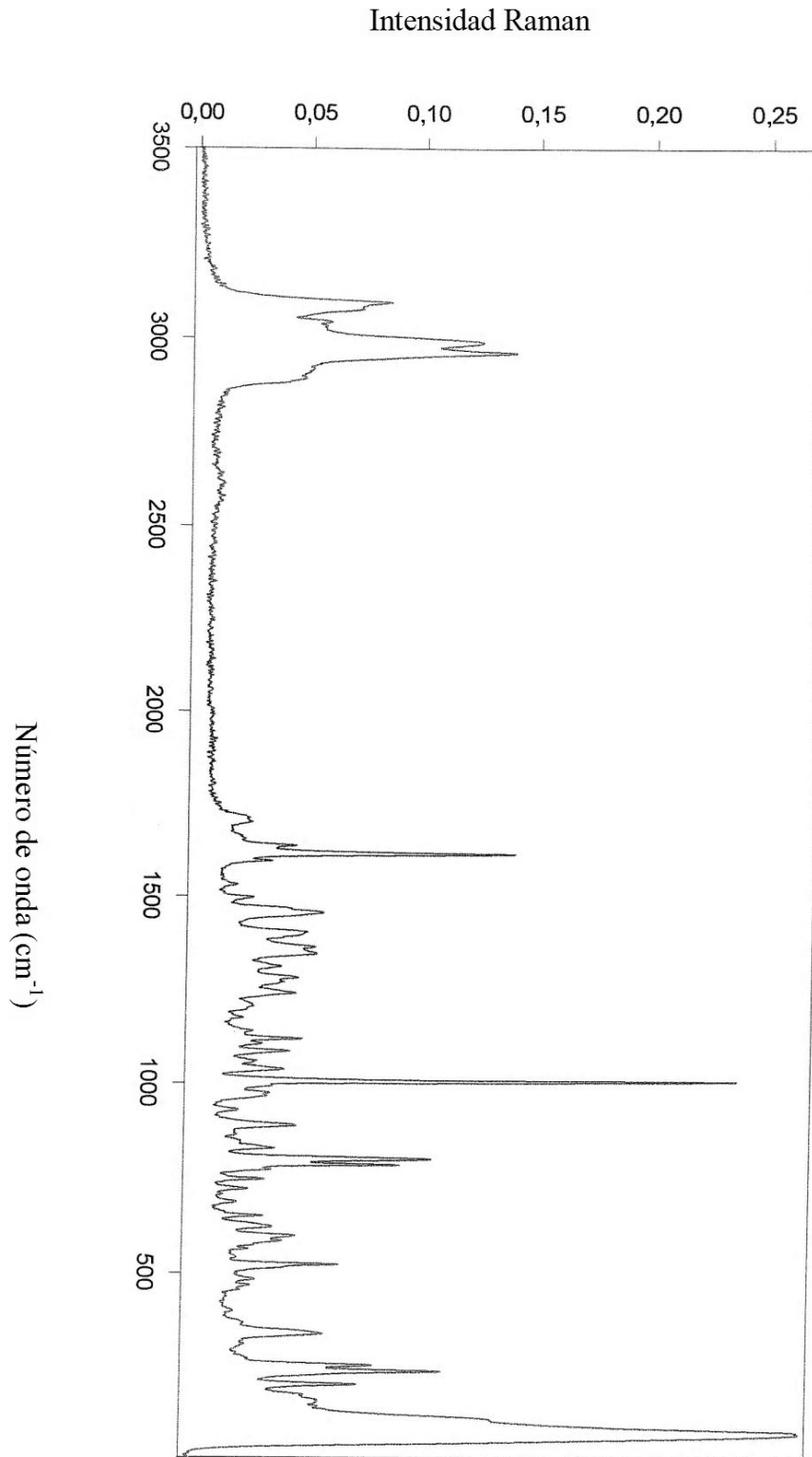


FIG. 9

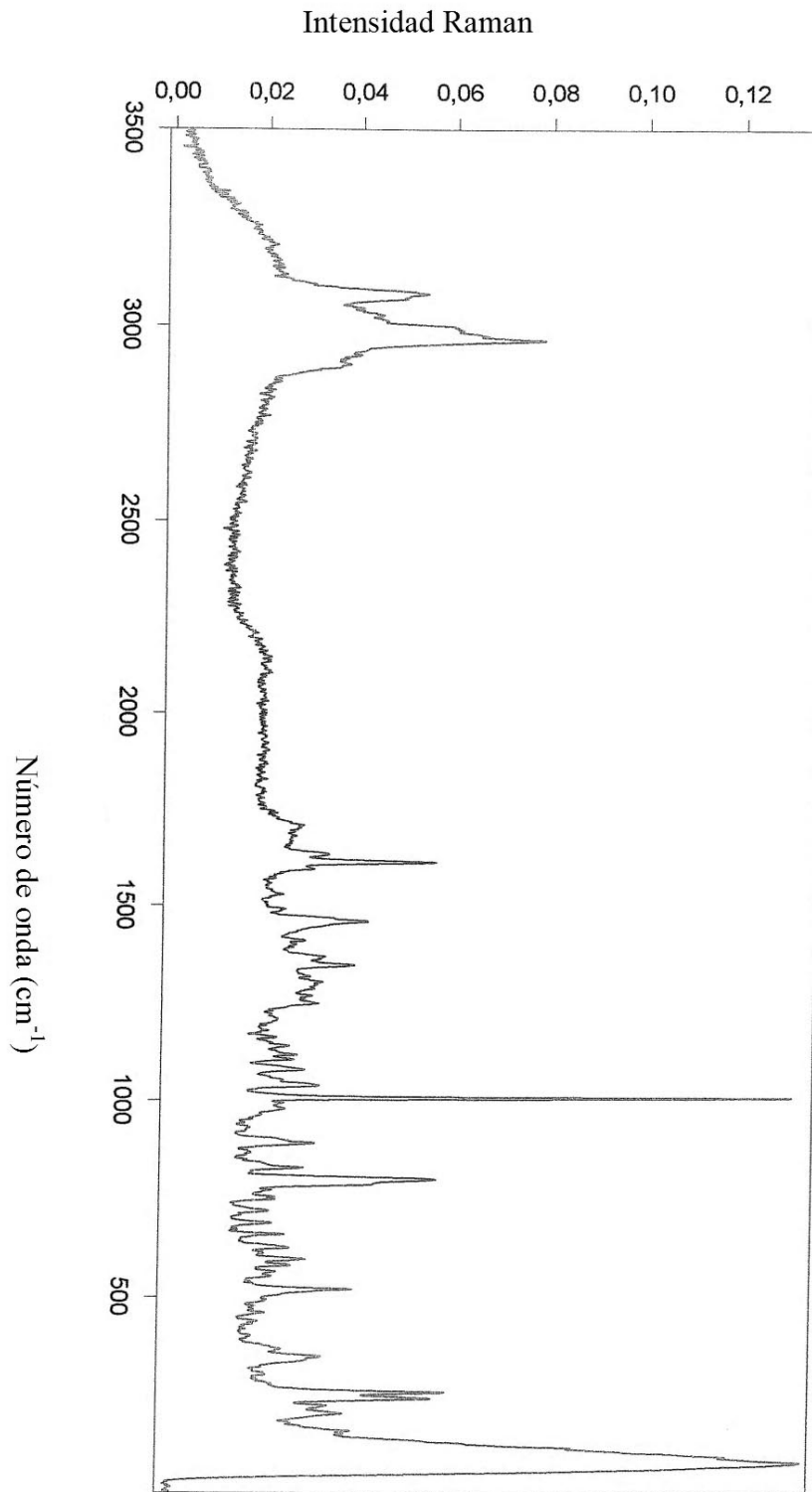


FIG. 10

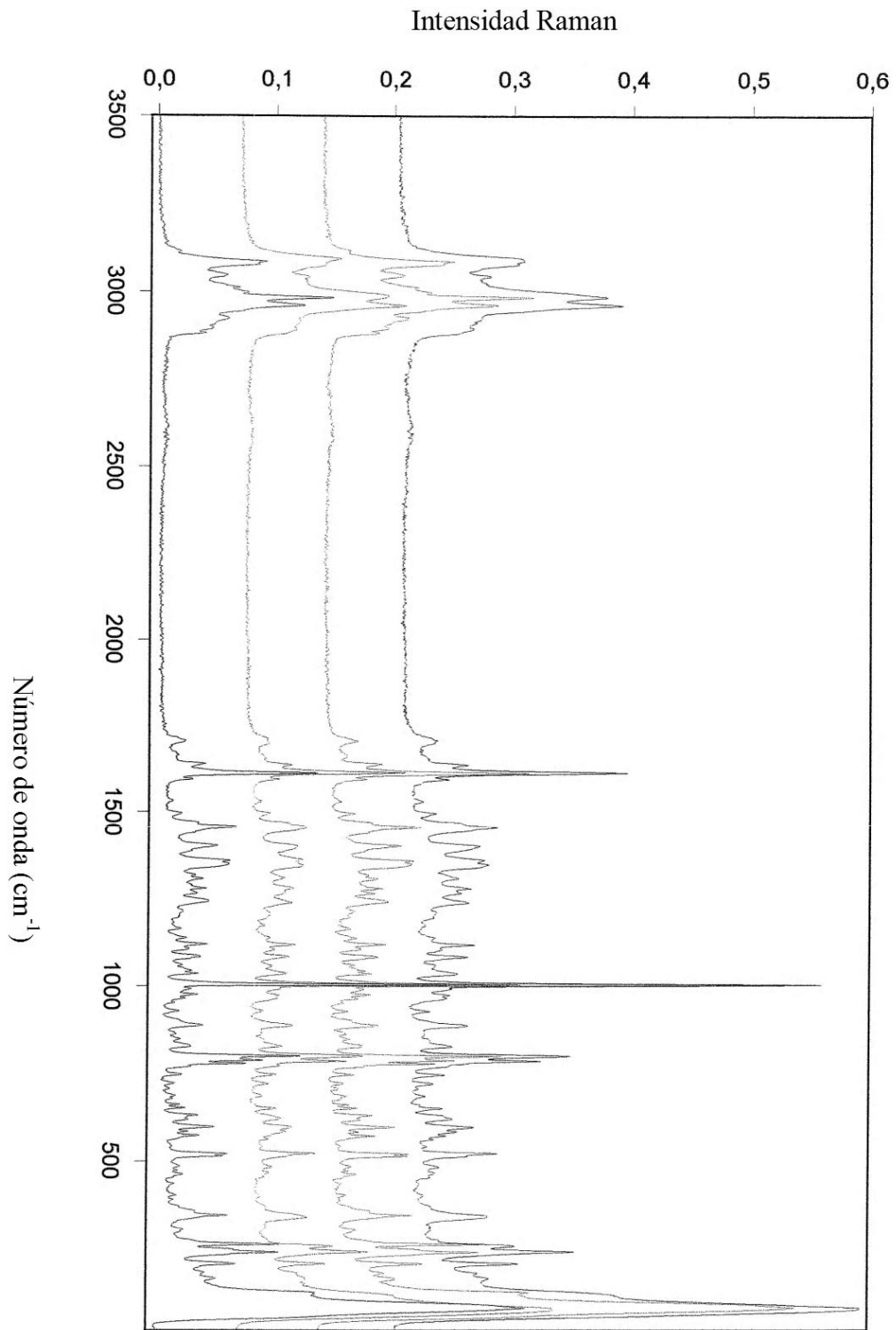


FIG. 11A

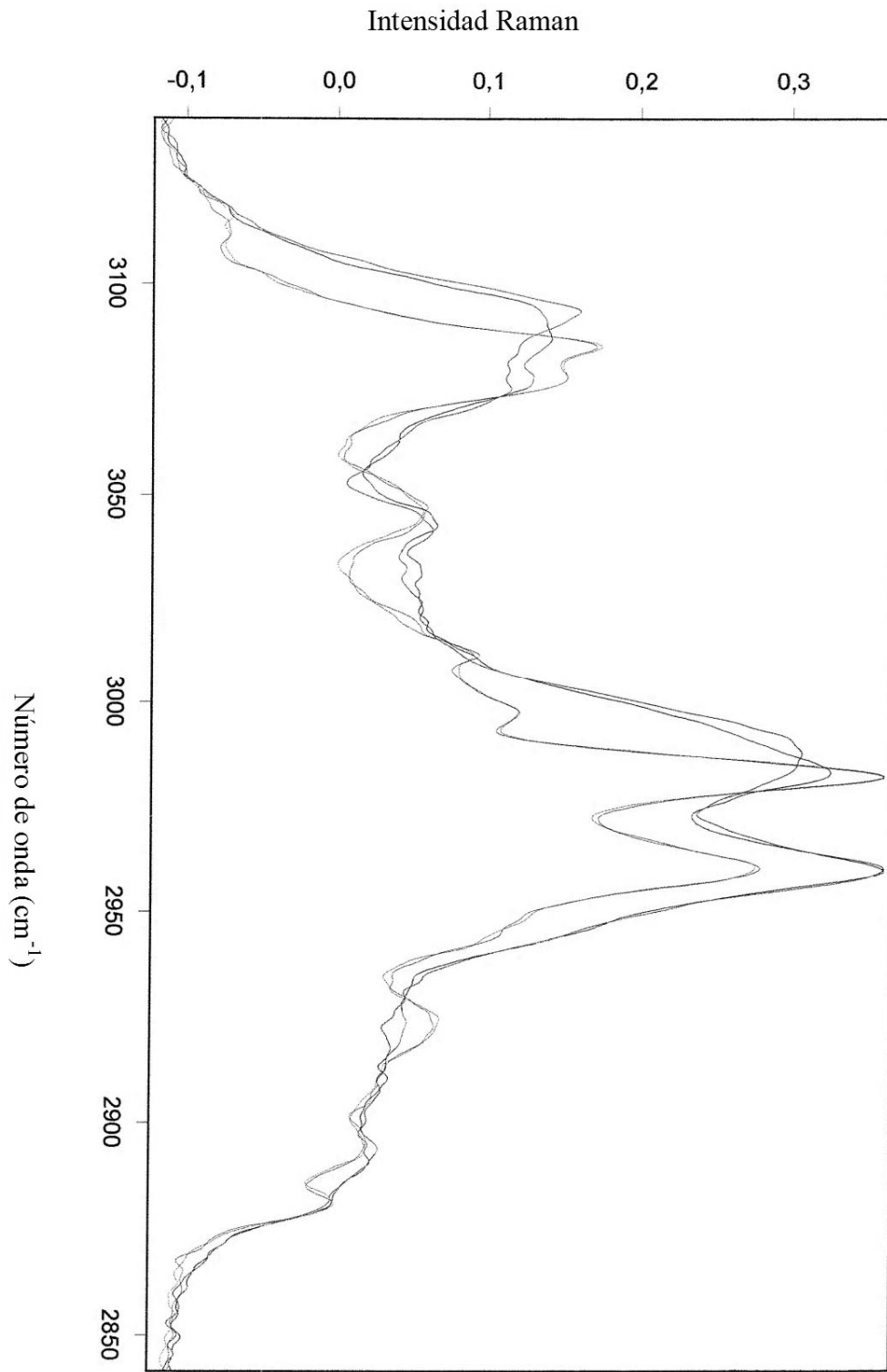


FIG. 11B

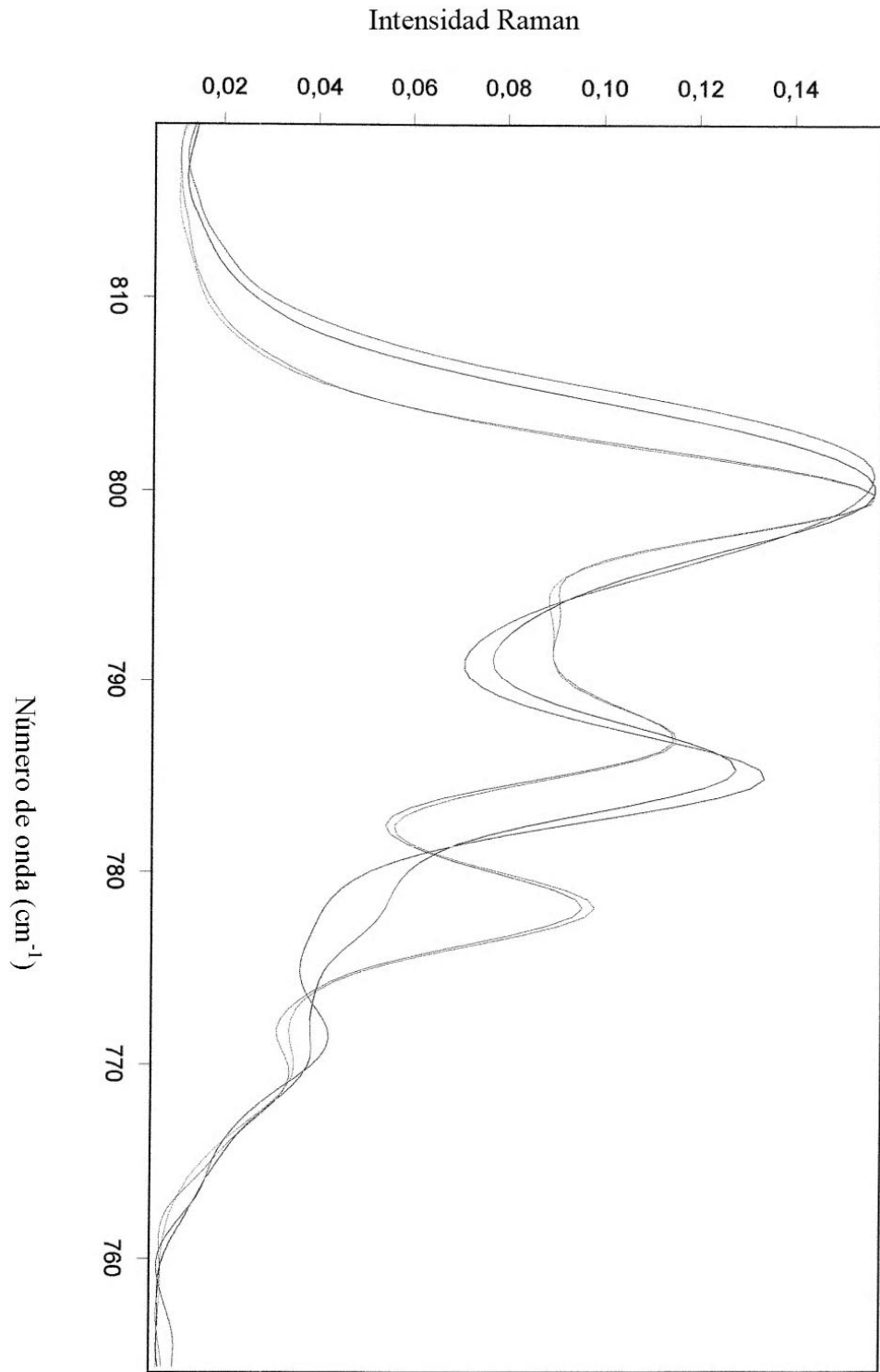


FIG. 11C