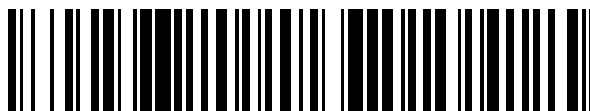


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 512 719**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 25/22** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2010 E 10714164 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2421534**

54 Título: **Formulaciones líquidas de sales de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina**

30 Prioridad:

**24.04.2009 DK 200900531**  
**24.04.2009 US 214540**

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

**24.10.2014**

73 Titular/es:

**H. LUNDBECK A/S (100.0%)**  
**Ottliavej 9**  
**2500 Valby, DK**

72 Inventor/es:

**TREPPENDAHL, SVEND y**  
**LOPEZ DE DIEGO, HEIDI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 512 719 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**

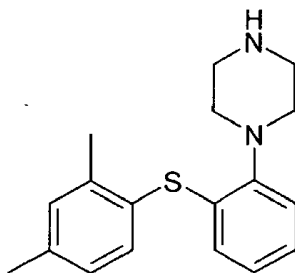
Formulaciones líquidas de sales de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina

**Campo de la invención**

5 La presente invención se relaciona con formulaciones farmacéuticas líquidas de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.

**Antecedentes de la invención**

El compuesto 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina (compuesto I) ha sido divulgado en WO 03/029232 como base libre. El Compuesto I tiene la siguiente estructura molecular.



10 Las diferentes sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables del Compuesto I han sido divulgadas en WO 2007/144005, e incluyen la sal de adición de ácido láctico.

Se ha informado que el Compuesto I ejerce una inhibición de transporte de serotonina (WO 03/029232) y es útil para el tratamiento de trastornos afectivos, por ejemplo, depresión y ansiedad. Además, el Compuesto I ejerce un antagonismo de 5-HT<sub>3</sub> y un agonismo de 5-HT<sub>1A</sub> lo que sugiere que este compuesto es útil, por ejemplo, en el  
15 tratamiento del deterioro cognitivo en pacientes depresivos y el tratamiento del dolor y de síntomas residuales en la depresión (WO 2007/144005 y WO 2008/113359).

Los experimentos *in vitro* e *in vivo* realizados con el Compuesto I que describen la eficacia del receptor y la farmacología de la enfermedad han sido descritos en WO 03/029232, WO 2007/144005 y WO 2008/113359.

20 El Compuesto I ha sido probado en ensayos clínicos en pacientes que utilizan HAM-D (Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión) como variable clínica; para más detalles, ver WO 2008/113359. La escala HAM-D puede utilizarse para evaluar la gravedad de la depresión en pacientes mediante un cuestionario de 24 puntos. De acuerdo con el resultado del estudio clínico, se considera que el Compuesto I es particularmente útil en el tratamiento de la depresión, evitando el sueño y eventos adversos sexuales relacionados (WO 2008/113359).

25 Para muchos compuestos farmacéuticos, la administración oral de un comprimido, cápsula, píldora o similar para tragar es la forma de administración preferida. Sin embargo, algunos pacientes, por ejemplo, pacientes mayores y pediátricos pueden tener dificultades para tragar y las soluciones líquidas pueden ser una alternativa adecuada para evitar la necesidad de tragar comprimidos, cápsulas, píldoras, etc. Una solución líquida brinda la posibilidad de un régimen de dosificación flexible. Para poder limitar el volumen de una solución líquida es necesario tener una alta concentración del ingrediente activo en la solución, que nuevamente requiere una alta solubilidad del ingrediente  
30 activo.

La presente invención se relaciona con formulaciones líquidas del Compuesto I.

**Sumario de la invención**

35 Los inventores de la presente han descubierto sorprendentemente que la sal de adición de ácido L-láctico (=L-lactato), la sal de adición de ácido D-láctico (=D-lactato) y la sal de adición de ácido DL-láctico (=DL-lactato) de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina son altamente solubles. Por lo tanto, la presente invención se relaciona con una formulación líquida que comprende la sal de adición de ácido L-láctico, la sal de adición de ácido D-láctico y/o la sal de adición de ácido DL-láctico de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.

En una realización, la invención se relaciona con un compuesto que es la sal de adición de ácido L-láctico de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.

40 En una realización, la invención se relaciona con un compuesto que es la sal de adición de ácido D-láctico de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.

En una realización, la invención se relaciona con el uso de una sal de la presente invención en la fabricación de una composición farmacéutica líquida para el tratamiento de algunas enfermedades.

En una realización, la invención se relaciona con una sal de la presente invención para uso en el tratamiento de algunas enfermedades, donde dichas sales son una formulación líquida.

En una realización, la presente invención se relaciona con un contenedor que comprende una formulación líquida de la presente invención, donde dicho contenedor tiene un agregado de gotas.

## 5 Figuras

Figura 1: XRPD de anhídrido de L-lactato1 (AH1)

Figura 2: XRPD de monohidrato de L-lactato 1 (MH1)

Figura 3: XRPD de monohidrato de L-lactato 2 (MH2)

Figura 4: XRPD de forma alfa de DL-lactato ( $\alpha$ )

10 Figura 5: XRPD de forma beta de DL-lactato ( $\beta$ )

Figura 6: XRPD de monohidrato de DL-lactato (MH), con contenido de forma  $\alpha$

Figura 7: XRPD de forma gama de DL-lactato ( $\gamma$ ), con contenido de forma  $\alpha$

## Descripción detallada de la invención

Las formulaciones a la que esta invención se relaciona son composiciones farmacéuticas.

15 La caracterización de la base cristalina y las sales previamente conocidas de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina han sido descritas en WO 2008/113359. Las solubilidades acuosas de estas sales aparecen en la Tabla 2. La Tabla 1 muestra las reflexiones de XRPD, puntos de fusión y los datos de solubilidad de las sales de la presente invención. Como prueban los datos de la Tabla 1 y de la Tabla 2, la forma  $\beta$  de la sal de adición de ácido DL-láctico y MH2 de la sal de adición de ácido L-láctico tienen solubilidades excepcionalmente  
20 altas. Por consiguiente, estas formas de sal serían adecuadas para la aplicación en formulaciones líquidas que comprenden 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina. De conformidad con la Tabla 2, la sal de mesilato también se beneficia de una solubilidad extremadamente alta. Sin embargo, el uso de ácido metanosulfónico (mesilato) en combinación con disolventes alcohólicos en la síntesis de composiciones farmacéuticas implica un riesgo de obtener impurezas de mesilato de alquilo que podrían ser genotóxicas (Mutat. Res. 581 (2005) 23-34; Eur. J. Pharm. Sci. 28 (2006) 1-6). Las sales de lactato son superiores a las sales de mesilato para la aplicación en composiciones  
25 farmacéuticas.

A los fines de la conveniencia, la sal de adición de ácido L-láctico, la sal de adición de ácido D-láctico y la sal de adición de ácido DL-láctico de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina se denominan sales de la presente  
30 invención. Tanto la sal de adición de ácido L-láctico como la sal de adición de ácido DL-láctico existen en varias formas polimorfas como se muestra en los ejemplos. Se hace mención especial de la forma  $\beta$  de la sal de adición de ácido DL-láctico como la sal de la presente invención. A los fines de la conveniencia, las sales de adición de ácido láctico también se denominan lactatos o sales de lactato.

Las formas polimorfas se caracterizan por sus respectivas reflexiones de XRPD enumeradas en la Tabla 1 y graficadas en las figuras 1 a 7.

35 En el presente contexto, la forma AH1 de la sal de L-lactato pretende indicar una forma anhidra caracterizada por las reflexiones de XRPD a 4,65; 10,96 y 13,97 ( $^{\circ}2\theta$ ), y caracterizada por la figura 1.

En el presente contexto, la forma MH1 de la sal de L-lactato pretende indicar una primera forma de monohidrato caracterizada por las reflexiones de XRPD a 4,36; 8,73; 11,18; 11,81; 12,78 y 13,11 ( $^{\circ}2\theta$ ), y caracterizada por la figura 2.

40 En el presente contexto, la forma MH2 de la sal de L-lactato pretende indicar una segunda forma de monohidrato caracterizada por las reflexiones de XRPD a 5,33; 9,75; 10,10; 14,44 y 14,63 ( $^{\circ}2\theta$ ), y caracterizada por la figura 3.

En el presente contexto, la forma  $\alpha$  de la sal de DL-lactato pretende indicar un primer polimorfo caracterizado por las reflexiones de XRPD a 6,67; 8,33; 9,44; 11,82 y 15,35 ( $^{\circ}2\theta$ ), y caracterizado por la figura 4.

45 En el presente contexto, la forma  $\beta$  de la sal de DL-lactato pretende indicar un segundo polimorfo caracterizado por las reflexiones de XRPD a 6,01; 10,10; 10,32; 12,06; 12,84, 13,08 y 13,58 ( $^{\circ}2\theta$ ), y caracterizado por la figura 5.

En el presente contexto la forma MH de la sal de DL-lactato pretende indicar una forma de monohidrato caracterizada por las reflexiones de XRPD a 4,37; 8,73; 11,14; 11,78; 12,75 y 13,11 ( $^{\circ}2\theta$ ), y caracterizada por la figura 6.

En el presente contexto la forma  $\gamma$  de la sal de DL-lactato pretende indicar un tercer polimorfo caracterizado por las

reflexiones de XRPD a 4,63; 10,94; 11,65 y 13,93 ( $^{\circ}2\theta$ ), y caracterizado por la figura 7.

El ácido láctico también es conocido como ácido 2-hidroxiopropiónico, y forma una sal de adición ácida 1:1 con 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina que se utiliza en la presente invención.

5 La 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina puede prepararse como se divulga en WO 03/029232 y WO 2007/144005. Los ejemplos divulgan vías específicas para obtener las sales de la presente invención. En resumen, la forma  $\alpha$  de DL-lactato y AH1 de L-lactato pueden prepararse por adición del ácido DL-láctico o L-láctico, respectivamente a 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina o viceversa en un disolvente orgánico anhidro adecuado, como acetato de etilo, seguido por precipitación, la cual puede producirse mediante, por ejemplo, enfriamiento, eliminación del disolvente, adición de otro disolvente anhidro o una combinación de estos.

10 El L-lactato MH1 se forma directamente por exposición de AH1 de L-lactato a una humedad relativamente mayor. MH2 de L-lactato es la forma más estable de monohidratos de L-lactato y se forma por la adición de 1 mL de agua en 100 mg de MH1 de L-lactato. La solubilidad acuosa de MH2 de L-lactato es de 26 mg/mL. La forma  $\beta$  de DL-lactato se obtiene de una suspensión de la forma  $\alpha$  de DL-lactato en agua. La forma  $\beta$  es la modificación polimorfa más estable de DL-lactato y tiene una solubilidad de 8 mg/mL. MH de DL-lactato se obtiene por exposición de la forma  $\alpha$  de DL-lactato a una humedad relativamente alta. Al calentar MH1 de DL-lactato, se obtiene la forma  $\gamma$  de DL-lactato. En este documento, salvo que se indique lo contrario, una indicación de una concentración de una sal de la presente invención, por ejemplo, 5 mg/ml, pretende indicar una concentración equivalente a la cantidad indicada de base libre, por ejemplo 5 mg/ml.

20 Los inventores han notado que la presencia de ácido láctico en formulaciones de la presente invención aumenta la solubilidad de sales de la presente invención. La presencia de ácido láctico, ya sea como ácido D-, L-, o DL-láctico puede aumentar la solubilidad de las sales de la presente invención a 20-25 mg/mL.

25 Únicamente se han producido las sales de ácido L-láctico y ácido DL-láctico; sin embargo 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina no es quiral y L-lactato y D-lactato son enantiómeros y por lo tanto D-lactato existe (como imagen especular) en las mismas formas cristalinas y tienen los mismos patrones XRPD, puntos de fusión y solubilidad que L-lactato. Los difractogramas de rayos X (XRPD) para las distintas formas de sal de L-lactato y DL-lactato se grafican en las figuras 1 a 7.

Las formulaciones líquidas pueden pretenderse para la administración oral o parenteral. Las formulaciones líquidas para la administración parenteral que incluyen soluciones de infusión son en muchos aspectos similares a otras formulaciones líquidas, pero se caracterizan adicionalmente por ser estériles e isotónicas.

30 La formulación oral líquida de la presente invención puede estar presente en forma de jarabe, elixir, una solución oral, una suspensión o como una formulación oral concentrada. Una ventaja de estas formas de administración es que el paciente no tiene que tragar una forma sólida, que puede ser difícil, en particular para los pacientes mayores y pediátricos o para pacientes con traumas en la boca o garganta.

35 Los jarabes y elixires son típicamente dulces, líquidos saborizados que contienen un ingrediente farmacéutico activo. Los jarabes típicamente tienen un contenido de azúcar mayor, y los elixires suelen contener alcohol también. Una solución oral es una solución del ingrediente activo. Una suspensión es un sistema bifásico que comprende partículas sólidas dispersadas en un líquido. La administración de jarabes, elixires, soluciones orales y suspensiones típicamente involucra la ingesta de cantidades relativamente grandes de líquido, es decir de 10 a 15 mL.

40 Por el contrario, las formulaciones orales concentradas de la presente invención se administran al paciente midiendo un volumen predeterminado de dicha formulación de un surtidor adecuado, agregando el volumen resultante a un vaso de líquido (agua, jugo o similar) y el paciente toma el líquido. A los fines de la conveniencia, el volumen medido es pequeño, por ejemplo, menos de 2 mL, como por ejemplo, menos de 1 mL, como por ejemplo, menos de 0,5 mL. Como ejemplo de dicho producto, las autoridades regulatorias de GB, la Agencia Regulatoria de medicamentos y productos para el Cuidado de la Salud (MHRA), han aprobado una formulación oral concentrada que comprende citalopram antidepressivo de 40 mg/ml.

45 En una realización particular, una formulación oral concentrada de la presente invención se administra al paciente midiendo un número predeterminado de gotas de dicha formulación de un surtidor adecuado, por ejemplo, un contenedor con un agregado de gotas, incorporando las gotas a un vaso de líquido (agua, jugo o similar) y el paciente toma el líquido. En este contexto, un agregado de gotas es un agregado que encaja en un contenedor que hace que un líquido dentro de un contenedor pueda ser colocado en gotas.

Los resultados preliminares han indicado que las formulaciones orales concentradas de la presente invención son susceptibles de inestabilidad cuando se exponen a la luz. Para superar este problema potencial, la formulación puede almacenarse protegida de la luz, por ejemplo, en un contenedor opaco o en un contenedor que está protegido de la luz por una caja.

55 La concentración de una sal de la presente invención en formulaciones orales concentradas se determina por el número de gotas (o el volumen) que se desea recolectar y la cantidad de sales que se desea administrar. Se

- sostiene generalmente que medir alrededor de 5 a 20 gotas es óptimo entre seguridad/eficacia del tratamiento por un lado y la conveniencia por el otro. Si la concentración de sales de la presente invención es muy alta, es decir, si solo un número bajo de gotas ha de medirse, puede ponerse en peligro la seguridad o eficacia del tratamiento. Con un número bajo de gotas, una o dos gotas o menos que el número deseado aumentará significativamente la incertidumbre de la dosis proporcionada. Por otro lado, si la concentración de sales de la presente invención es muy baja, el número de gotas a medir es alta, lo cual no es conveniente para el paciente y el cuidador.
- 5 Con dosis diarias de 2,5 mg, una formulación oral concentrada con una concentración de 2,5 mg de ingrediente activo por mL podría ser adecuada. Una concentración de 2,5 mg por mL y un número de gotas de 20 gotas/mL podría permitir administrar 20 gotas para una dosis de 2,5 mg.
- 10 Con dosis diarias de 2,5 mg, una formulación oral concentrada con una concentración de 5 mg de ingrediente activo por mL podría ser adecuada. Una concentración de 5 mg por mL y un número de gotas de 20 gotas/mL podría permitir administrar 10 gotas para una dosis de 2,5 mg.
- Con dosis diarias de 2,5 mg, una formulación oral concentrada con una concentración de 10 mg de ingrediente activo por mL podría ser adecuada. Una concentración de 10 mg por mL y un número de gotas de 20 gotas/mL podría permitir administrar 5 gotas para una dosis de 2,5 mg.
- 15 Con dosis diarias de 5 mg, una formulación oral concentrada con una concentración de 5 mg de ingrediente activo por mL podría ser adecuada. Una concentración de 5 mg por mL y un número de gotas de 20 gotas/mL podría permitir administrar 20 gotas para una dosis de 5 mg.
- Con dosis diarias de 5 mg, una formulación oral concentrada con una concentración de 10 mg de ingrediente activo por mL podría ser adecuada. Una concentración de 10 mg por mL y un número de gotas de 20 gotas/mL podría permitir administrar 10 gotas para una dosis de 5 mg.
- 20 Con dosis diarias de 5 mg, una formulación oral concentrada con una concentración de 20 mg de ingrediente activo por mL podría ser adecuada. Una concentración de 20 mg por mL y un número de gotas de 20 gotas/mL podría permitir administrar 5 gotas para una dosis de 5 mg.
- 25 Con dosis diarias de 10 mg, una formulación oral concentrada con una concentración de 10 mg de ingrediente activo por mL podría ser adecuada. Una concentración de 10 mg por mL y un número de gotas de 20 gotas/mL podría permitir administrar 20 gotas para una dosis de 10 mg.
- Con dosis diarias de 10 mg, una formulación oral concentrada con una concentración de 20 mg de ingrediente activo por mL podría ser adecuada. Una concentración de 20 mg por mL y un número de gotas de 20 gotas/mL podría permitir administrar 10 gotas para una dosis de 10 mg.
- 30 Con dosis diarias de 20 mg, una formulación oral concentrada con una concentración de 20 mg de ingrediente activo por mL podría ser adecuada. Una concentración de 20 mg por mL y un número de gotas de 20 gotas/mL podría permitir administrar 20 gotas para una dosis de 20 mg.
- 35 Por lo tanto, en una realización, una formulación oral concentrada de la presente invención comprende aproximadamente entre 2,5 y 20 mg/mL de una sal de la presente invención. Los ejemplos particulares incluyen aproximadamente entre 5 y 20 mg/mL, aproximadamente entre 5 y 15 mg/mL, aproximadamente entre 5 y 10 mg/mL, y aproximadamente 2,5; 5; 7,5; 10; 15 o 20 mg/mL.
- En una realización, una formulación oral concentrada de la presente invención comprende al menos 2,5 mg/mL de una sal de la presente invención.
- 40 En una realización, una formulación oral concentrada de la presente invención comprende al menos 5 mg/mL de una sal de la presente invención.
- En una realización, una formulación oral concentrada de la presente invención comprende al menos 10 mg/mL de una sal de la presente invención.
- 45 En una realización, una formulación oral concentrada de la presente invención comprende al menos 20 mg/mL de una sal de la presente invención.
- Además de una sal de la presente invención, la formulación oral de la presente solicitud y en particular, las formulaciones orales concentradas pueden comprender disolventes, tampones, tensioactivos, modificadores de la tensión de superficie, modificadores de la viscosidad, conservantes, antioxidantes, colorantes, enmascarantes del sabor, sabores, etc.
- 50 Los ejemplos de disolventes incluyen agua y otros disolventes, que son miscibles en agua o agentes solubilizantes y adecuados a fines orales. Los ejemplos de disolventes adecuados son etanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicoles, poloxámeros, sorbitol, y alcohol bencílico. La solubilidad acuosa del ingrediente activo puede mejorarse por la adición de la solución de un co-disolvente farmacéuticamente aceptable, una ciclodextrina o un

derivado de estos.

5 Un sistema de tampón puede utilizarse para mantener el pH de la formulación en un intervalo de pH óptimo. Un sistema de tampón es una mezcla de cantidades adecuadas de un ácido débil como ácido acético, fosfórico, succínico, tartárico, láctico o cítrico y su base conjugada. Idealmente, el sistema tampón tiene capacidad suficiente para mantenerse en el intervalo de pH pretendido al momento de la dilución con una bebida neutral, apenas ácida o apenas básica.

10 Los tensioactivos son sustancias que solubilizan compuestos activos que son insuficientemente solubles en un medio acuoso, usualmente con la formación de micelas. Preferentemente, el tensioactivo utilizado debería ser no iónico debido a su baja toxicidad. Altas concentraciones de tensioactivos pueden utilizarse para permitir la dilución durante la administración sin precipitación. Los ejemplos de tensioactivos incluyen interpolaciones, y mono y diglicéridos.

Los modificadores de la tensión de superficie pueden incluirse para ajustar el número de gotas para las formulaciones orales concentradas. Un ejemplo de un modificador de tensión de superficie es etanol, que disminuye la tensión de superficie y aumenta el número de gotas.

15 Los modificadores de la viscosidad pueden incluirse para ajustar la velocidad de las gotas para una formulación oral concentrada. La velocidad de las gotas para una formulación a ser medida en gotas separadas de un contenedor con un agregado de gotas no debería exceder, preferentemente, las 2 gotas por segundo. Los ejemplos de los modificadores de la viscosidad incluyen etanol, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y glicerina.

20 Los agentes conservantes pueden agregarse para evitar el crecimiento de microorganismos como bacterias, levaduras y hongos en formulaciones líquidas, que son susceptibles de ser utilizadas con frecuencia. Los conservantes adecuados deberían ser farmacéuticamente aceptables, fisicoquímicamente estables y efectivos en el intervalo de pH deseado. Los ejemplos de agentes conservantes incluyen etanol, ácido benzoico, ácido sórbico, metilparabeno, propilparabeno y alcohol bencílico.

25 Una sustancia farmacológica es típicamente más sensible a la degradación química en forma disuelta que en forma sólida; por ende, puede ser necesario incluir un antioxidante en la formulación líquida. Los ejemplos de antioxidantes incluyen galato de propilo, palmitato de ascorbilo, ácido ascórbico, sulfito de sodio, ácido cítrico y EDTA.

30 Los agentes colorantes pueden utilizarse en algunas formulaciones para introducir una uniformidad de apariencia al producto. Algunos ingredientes activos pueden ser sensibles a la luz y puede ser necesario agregar agentes colorantes a las formulaciones en gotas para protegerlas de la luz y a los fines de la estabilización. Los agentes colorantes adecuados incluyen, por ejemplo, tartrazina y colorante amarillo anaranjado.

35 Los agentes endulzantes pueden enmascarar el gusto desagradable asociado con algunas formulaciones o para alcanzar un gusto deseado. Los ejemplos de agentes endulzantes son sacarina, sal sódica de sacarina, glucosa, sorbitol, glicerol, acesulfame de potasio y neohesperidina dihidrocalcona. El gusto puede optimizarse aún más mediante la incorporación de una o más sustancias saborizantes. Las sustancias saborizantes adecuadas son sabores a fruta como cereza, frambuesa, uva negra, limón o frutilla u otros sabores como licorosos, anís, pimienta, caramelo, etc. Los ejemplos particulares de las formulaciones orales concentradas de sales de adición de ácido láctico del Compuesto I, que pueden administrarse con un agregado de gotas, se enumeran a continuación. Se proporcionan otros ejemplos en la sección de Ejemplos. Por compuesto activo se indica la sal de DL-lactato, L-lactato, o D-lactato del compuesto I. Un 1% de la forma de base libre del compuesto I corresponde a un 1,3% del compuesto activo. Un 2% de la forma de base libre del compuesto I corresponde a un 2,6% del compuesto activo. Los ejemplos son meramente ilustrativos de la invención y no deberían interpretarse como limitantes.

Un 0,33% de compuesto activo

Un 0,08% de metilparahidroxibenzoato

45 Un 0,02% de propilparahidroxibenzoato

Un 0,2% de hidroxietilcelulosa

Cantidad suficiente de agua para alcanzar un 100%

Un 0,65% de compuesto activo

Un 5% de hidroxí propil betaciclodextrina

50 Un 0,02% de galato de propilo

Un 0,2% de sorbinsytre

Cantidad suficiente de agua para alcanzar un 100%

Un 1,3% de compuesto activo

Un 0,1% de hidroxietilcelulosa

Cantidad suficiente de agua para alcanzar un 100%

5 Un 2,6% de compuesto activo

Un 10% de hidroxipropilbetaciclodextrina

Cantidad suficiente de agua para alcanzar un 100%

10 El perfil farmacológico del Compuesto I se divulga en WO 03/029232, WO 2007/144005 y WO 2008/113359. En resumen, el Compuesto I es un inhibidor del transportador de serotonina, un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> y un agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub>. El Compuesto I da lugar a un aumento en los niveles extracelulares de serotonina, noradrenalina, dopamina y acetilcolina en cerebros de ratas [Moore et al, Eur. Neuropsychopharmacol., 18, suppl 4, s321, 2008]. La solicitud '359 también divulga los resultados de ensayos clínicos en pacientes deprimidos con la sal de adición HBr correspondiente que muestran un nivel sorprendentemente bajo del sueño y eventos adversos sexuales relacionados.

15 Con este antecedente, se espera que las sales de la presente invención sean útiles en el tratamiento de los trastornos afectivos, como trastorno depresivo, trastorno de la ansiedad generalizado, trastorno del pánico, trastorno del estrés postraumático y depresión asociada con la ansiedad, es decir, depresión y ansiedad co-existentes. Se espera que el impacto en los niveles de acetilcolina extracelular se traduzca en un efecto cognitivo, dando lugar a  
20 de la presente invención también pueden utilizarse en el tratamiento de la depresión asociada con el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

25 Una fracción de pacientes con trastornos depresivos importantes responderán al tratamiento con, por ejemplo, un inhibidor selectivo del transporte de serotonina en el sentido que mejorarán en escalas clínicamente relevantes, como HAMD o MADRS, pero donde se mantienen otros síntomas como los síntomas cognitivo y/o del sueño. En el presente contexto, estos pacientes sufren de depresión con síntomas residuales. Se espera que las sales de la presente invención sean útiles en el tratamiento de dichos pacientes.

30 Los datos pre-clínicos presentados, por ejemplo, en WO 2008/113359 respaldan la noción de que el compuesto I puede utilizarse en el tratamiento del dolor. En una realización, el dolor es o está asociado con dolor crónico que incluye dolor fantasma en las extremidades, dolor neuropático, neuropatía diabética, neuralgia posherpética (PHN), síndrome del túnel carpiano (CTS), neuropatía asociada al VIH, síndrome del dolor regional complejo (CPRS), neuralgia del trigémino, tic doloroso, intervención quirúrgica (por ejemplo, analgésicos posoperatorios), vasculopatía diabética, resistencia capilar, síntomas diabéticos asociados con la insulinitis, dolor asociado con la menstruación, dolor asociado con el cáncer, dolor dental, dolor de cabeza, migraña, cefalea del tipo tensional, neuralgia del trigémino, síndrome de la articulación temporomandibular, dolor miofascial, lesión muscular, síndrome fibromiálgico,  
35 dolor de huesos y de articulaciones (osteoartritis), artritis reumatoide, artritis reumatoide y edema que derivan del trauma asociado con quemaduras, esfuerzos, o dolor por fractura de hueso debido a la osteoartritis, osteoporosis, metástasis ósea o razones desconocidas, gota, fibrositis, dolor miofascial, síndrome de la abertura torácica, dolor en la parte alta de la espalda o dolor en la parte baja de la espalda (donde el dolor de espalda deriva de la enfermedad espinal sistémica, regional o primaria (radiculopatía), dolor pélvico, dolor torácico no cardíaco, dolor asociado con  
40 lesión de la médula espinal (SCI), dolor central por accidente cardiovascular, neuropatía por cáncer, dolor asociado con el SIDA, dolor de la crisis drepanocítica o dolor geriátrico. En una realización, el dolor es síndrome del colon irritable (IBS).

45 Sobre la base del perfil farmacológico, se espera que las sales de la presente invención sean útiles en el tratamiento de los trastornos alimenticios como obesidad, atracones de comida, anorexia y bulimia nerviosa y abuso de sustancias como alcohol, nicotina o abuso de drogas.

50 Por lo tanto, en una realización, la invención se relaciona con una sal de la presente invención para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de los trastornos afectivos; trastornos depresivos importantes, trastorno general de la ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, depresión asociada con los deterioros cognitivos, enfermedad de Alzheimer o ansiedad; depresión con síntomas residuales; dolor crónico; trastornos alimenticios o abuso donde la sal es una formulación líquida.

55 Debido al muy bajo nivel de eventos adversos observados en el tratamiento con 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanyl)fenil]piperazina, una formulación líquida de la presente invención también puede ser útil como tratamiento de segunda línea para pacientes que no pueden utilizar otros fármacos, como otros anti-depresivos, como inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI), inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (NRI), inhibidores de la recaptación de la noradrenalina/serotonina (SNRI), o tri-cíclicos (TCA) debido

al sueño o eventos adversos sexuales relacionados. En esta realización, el paciente a ser tratado ha recibido otra medicación (o aún la está recibiendo); dicha medicación fue suspendida o reducida (o ha sido suspendida o reducida) debido al sueño o eventos adversos sexuales relacionados. En una realización, dicha formulación líquida es una formulación oral concentrada.

5 En una realización, el paciente a tratar ha sido diagnosticado con una enfermedad por la que es tratado.

Una dosificación oral típica oscila entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 5 mg/kg en peso corporal por día, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1 mg/kg en peso corporal por día, administrada en una o más dosis como de 1 a 3 dosis. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y forma de administración, género, edad, peso y condición general del individuo tratado, la naturaleza y gravedad de la condición tratada y toda enfermedad concomitante a ser tratada y otros factores evidentes para los entendidos en la técnica.

10 Una dosificación oral típica para adultos oscila entre 0,5 y 50 mg/día de una sal de la presente invención, como de 1 a 10 mg/día. Esto puede lograrse típicamente mediante la administración de entre 0,5 y 50 mg, como 0,5; 1; 2,5; 5; 10; 15; 20; 25; 30 o 40 mg de una sal de la presente invención una vez o dos veces por día. En caso de tratamiento pediátrico, la dosis puede reducirse de acuerdo a la edad y/o peso corporal.

15 Una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto como se utiliza en la presente significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o parcialmente detener las manifestaciones clínicas de una enfermedad determinada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente efectiva". El término también incluye cantidades suficientes para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad determinada y sus complicaciones en un tratamiento que comprende la administración de dicho compuesto. Las cantidades efectivas para dicho fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión así como también del peso y del estado general del individuo. Se entenderá que determinar una dosificación adecuada puede lograrse utilizando experimentación de rutina, construyendo una matriz de valores y probando diferentes puntos en la matriz, que se encuentra dentro de las capacidades ordinarias de un médico capacitado.

20 El término "tratamiento" y "tratar" como se utiliza en la presente significa el manejo y cuidado de un paciente a los fines de combatir una condición, como una enfermedad o un trastorno. El término pretende incluir el espectro completo de tratamientos para una condición determinada que el paciente sufre, como la administración de un compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para demorar la evolución de la enfermedad o el trastorno, para aliviar los síntomas y complicaciones y/o curar o erradicar la enfermedad o el trastorno, así como también para evitar el trastorno, donde la prevención se entiende como el manejo y cuidado de un paciente a los fines de combatir la enfermedad o el trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para evitar el inicio de los síntomas o complicaciones. Sin embargo, el tratamiento profiláctico (preventivo) y terapéutico (curativo) son dos aspectos separados de la invención. El paciente a tratar es preferentemente un mamífero, en particular un ser humano.

30 En una realización, la invención se relaciona con el uso de una sal de la presente invención para la fabricación de una formulación líquida para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de trastornos afectivos; trastorno depresivo grave; trastorno general de la ansiedad; trastorno de pánico; trastorno de estrés postraumático; depresión asociada con déficits cognitivos, enfermedad de Alzheimer o ansiedad; depresión con síntomas residuales; dolor crónico; trastornos alimenticios o abuso.

En una realización, dicha sal se elige de la forma  $\beta$  de la sal de DL-lactato y la forma MH2 de la sal de L-lactato.

En una realización, dicha formulación líquida es una formulación oral concentrada.

En una realización, dicha sal se elige de la sal de DL-lactato y la sal de L-lactato.

En una realización, dicha formulación líquida es una formulación oral concentrada.

45 En una realización, la presente invención se relaciona con una formulación líquida que comprende una sal de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina seleccionada de la sal de adición de ácido DL-láctico, la sal de adición de ácido L-láctico y/o sal de adición de ácido D-láctico. En particular, dicha formulación líquida es una formulación oral concentrada.

50 En una realización, la presente invención se relaciona con un compuesto que es la sal de adición de ácido L-láctico de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina. Se hace mención particular de la forma MH2.

En una realización, la presente invención se relaciona con un compuesto que es la sal de adición de ácido L-láctico de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina con reflexiones de XRPD a aproximadamente 5,33; 9,75; 10,10; 14,44; y 14,63 ( $^{\circ}2\theta$ ) por ejemplo, con un patrón XRPD como se ilustra en la Figura 3.

En una realización, la presente invención se relaciona con un compuesto que es la sal de adición de ácido D-láctico



de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina

En una realización, la presente invención se relaciona con un compuesto que es la forma  $\beta$  de la sal de adición de ácido DL-láctico con reflexiones de XRPD a aproximadamente 6,01; 10,10; 10,32; 12,06; 12,84; 13,08; 13,58 ( $^{\circ}2\theta$ ), por ejemplo con un patrón XRPD como se ilustra en la Figura 5.

- 5 Las sales de la presente invención pueden administrarse por sí solas o en combinación con otro compuesto terapéuticamente activo, donde los dos compuestos pueden administrarse simultánea o secuencialmente. Los ejemplos de los compuestos terapéuticamente activos que pueden combinarse ventajosamente con sales de la presente invención incluyen sedantes o hipnóticos, como benzodiazepinas; anticonvulsivos, como lamotrigina, ácido valproico, topiramato, gabapentina, carbamazepina; estabilizadores afectivos como litio, fármacos dopaminérgicos, como agonistas dopaminérgicos y L-Dopa; fármacos para tratar ADHD, como atomoxetina; psicoestimulantes, como modafinil, quetamina, metilfenidato y anfetamina; otros antidepresivos como mirtazapina, mianserina y bupropión; hormonas como T3, estrógeno, DHEA y testosterona; antipsicóticos atípicos, como olanzapina y aripiprazol; antipsicóticos típicos, como haloperidol; fármacos para tratar enfermedades de Alzheimer, como inhibidores de colinesterasa y memantina, folato; S-Adenosil-Metionina; inmunomoduladores como interferones, opiatos, como buprenorfinas; antagonistas de los receptores 1 de la angiotensina II (antagonistas AT1); inhibidores ACE; estatinas y antagonista adrenérgico alfa 1, como prazosina.

20 Debe interpretarse que el uso de los términos “un” y “una” y “el/la” y referencias similares en la descripción de la invención se refiere al singular y el plural, salvo que se indique lo contrario en la presente o claramente se contradiga por contexto. Por ejemplo, la frase “el compuesto” debe entenderse como referente a varios “compuestos” de la invención o aspecto particular descrito, salvo que se indique lo contrario.

Salvo que se indique lo contrario, todos los valores exactos proporcionados en la presente son representativos de valores aproximados correspondientes (por ejemplo, todos los valores ejemplares exactos proporcionados con respecto a un factor particular o medición pueden considerarse para proporcionar también una medición aproximada correspondiente, modificada por “aproximadamente”, donde corresponda).

- 25 La descripción de un aspecto o aspecto de la invención utilizando términos como “que comprende”, “que tiene”, “que incluye” o “que contiene” con referencia a un elemento o elementos pretende proporcionar un apoyo para un aspecto similar o un aspecto de la invención que “consiste de”, “consiste esencialmente de” o “comprende sustancialmente” dicho elemento o elementos particulares, salvo que se indique lo contrario o claramente se contradiga en el contexto (por ejemplo, una composición descrita en la presente como que comprende un elemento particular debería entenderse como que también describe una composición que consiste de dicho elemento, salvo que se indique lo contrario o claramente el contexto lo contradiga).

## Ejemplos

### Análisis

- 35 Difractogramas de rayos X (XRPD) se midieron en un difractómetro de rayos X PANalytical X'Pert PRO utilizando una radiación  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ . Las muestras se midieron en modo reflexión en el rango  $2\theta$  entre  $5$  y  $40^{\circ}\text{C}$  utilizando un detector X'celerator. En este documento, los datos de difracción se indican en  $\pm 0.1$  ( $^{\circ}2\theta$ ).

### Ejemplo 1. Forma AH1 de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, L-lactato

- 40 La base de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina (5,00 g) se disolvió en acetato de etilo (50 mL) a  $50^{\circ}\text{C}$ . La solución era un poco turbia y se filtró a través de un filtro de papel. Se agregó ácido L-(+)-láctico (1,84 g) a la solución y se agitó a temperatura ambiente. La precipitación comenzó y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y el producto se aisló por filtración. El sólido se secó en el horno al vacío a  $40^{\circ}\text{C}$  durante la noche. No fue posible medir la solubilidad acuosa de AH1 dado que la sustancia se transforma en monohidrato cuando se expuso al agua.

### Ejemplo 2. Forma MH1 de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, L-lactato

- 45 100 mg de la forma AH1 de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, L-lactato del ejemplo 1 se mantuvieron en un contenedor abierto en condiciones ambientales ( $22^{\circ}\text{C}$ , un 30% de RH). No fue posible medir la solubilidad de MH1, dado que el compuesto se transforma en MH2 en suspensión acuosa.

### Ejemplo 3. Forma MH2 de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, L-lactato

- 50 1 mL de agua se agregó en 100 mg de forma MH1 de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, L-lactato del ejemplo 2, y la mezcla se dejó reposar durante la noche. El precipitado (forma MH2) se filtró.

### Ejemplo 4. Forma $\alpha$ de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, DL-lactato

La base de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina (5,00 g) se disolvió en acetato de etilo (50 mL) a  $50^{\circ}\text{C}$ . La solución estaba un poco turbia y se filtró a través de un filtro de papel y se aclaró. Se agregó ácido DL-láctico (1,68

g) a la solución y se agitó a temperatura ambiente. La precipitación comenzó después de dos horas. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y el producto se aisló por filtración. El sólido se secó en el horno al vacío a 40°C durante la noche. No fue posible medir la solubilidad de la forma  $\alpha$  en agua, dado que el compuesto se transformó en la forma  $\beta$  en la suspensión acuosa.

5 Ejemplo 5. Forma  $\beta$  de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, DL-lactato

Se agregó 1mL de agua en 100 mg de forma  $\alpha$  de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, DL-lactato del ejemplo 5 y la mezcla se dejó reposar durante la noche. Se filtró el precipitado (forma  $\beta$ ).

Ejemplo 6. Forma MH de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, DL-lactato

10 Se expusieron 10 mg de la forma  $\alpha$  de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, DL-lactato del Ejemplo 5 a una humedad relativamente alta (25°C, un 95% de RH), durante 4 horas. No fue posible medir la solubilidad de MH en agua porque se transformó en forma beta en la suspensión acuosa.

Ejemplo 7. Forma  $\gamma$  de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, DL-lactato

Se calentaron 10 mg de forma MH de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, DL-lactato del ejemplo 7 a 50°C. No fue posible medir la solubilidad acuosa de la forma  $\gamma$  porque se transforma en forma beta en suspensión acuosa.

15 Ejemplo 8. Forma  $\beta$  de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, DL-lactato

20 Se agitaron 200 g de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, HBr (526 mmol) en Me-THF (3.5 L) y se agregó 1 M de NaOH (1 L). La suspensión se agitó durante 15 minutos después de los cuales todos los sólidos se disolvieron. Las fases se separaron, y después de la filtración en blanco, la fase Me-THF se redujo a mitad de volumen. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó ácido DL-láctico (1,5 eq ~ 789 mmol) y la solución se cultivó con un 0,5% de la forma  $\beta$ . Después de 5 minutos, la precipitación comienza y la suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se enfrió en hielo, se filtró y se lavó con 200 mL de Me-THF y se secó durante la noche al vacío a 50°C.

**Tabla 1** Resumen de reflexión seleccionada para los patrones XRPD, punto de fusión y solubilidad a temperatura ambiente de las formas de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, lactato

Sal	Forma cristalina	Reflexiones seleccionadas de XRPD ( $^{\circ}2\theta$ )	Punto de fusión ( $^{\circ}C$ )	Solubilidad (mg base/mL)
L-lactato	AH1	4,65; 10,96; 13,97	~140	na
L-lactato	MH1	4,36; 8,73; 11,18; 11,81; 12,78; 13,11	na	na (>26)
L-lactato	MH2	5,33; 9,75; 10,10; 14,44; 14,63	na	26 (pH=5.2)
DL-lactato	$\alpha$	6,67; 8,33; 9,44; 11,82; 15,35	~119	na
DL-lactato	$\beta$	6,01; 10,10; 10,32; 12,06; 12,84; 13,08; 13,58	~149	8 (pH=6)
DL-lactato	MH	4,37; 8,73; 11,14; 11,78; 12,75; 13,11	na	na
DL-lactato	$\gamma$	4,63; 10,94; 11,65; 13,93	~123	na

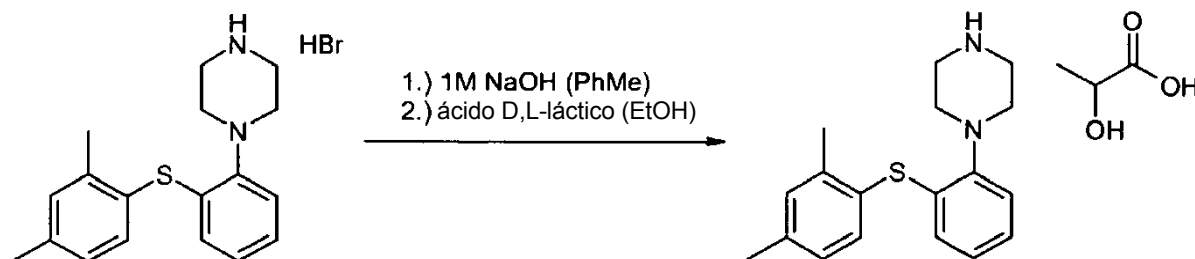
na=no aplicable

25

**Tabla 2** Solubilidad a temperatura ambiente de formas de sal previamente conocidas de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina

Sal	Solubilidad (mg base/mL)
Base cristalina	0,1
HBr, forma $\alpha$	2,0
HBr, forma $\beta$	1,2
HCl	3,0
HCl, MH	2,0
Fumarato	0,4
Maleato	~ 1
Meso-tartrato	~ 0,7
L-(+)-tartrato	~ 0,4
D-(-)-tartrato	~ 0,4
Sulfato	~ 0,1
Fosfato	~ 1
Nitrato	~ 0,8
Mesilato	>45

Ejemplo 9. Síntesis de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, sal de D,L- lactato



- 5 Se suspendieron 50 g (132 mmol) de sal HBr en 800 mL de tolueno y se agregaron 250 mL (250 mmol; 1,9 eq) 1M ac. de NaOH. La mezcla bifásica se calentó a 65°C hasta que todo el sólido ha pasado a solución y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. Las fases se separaron, y la fase orgánica se evaporó al vacío para lograr un sólido apenas amarillo. Se agregaron 125 mL de etanol y 20 mL (269 mmol; 2,0 eq) de ácido DL-láctico (un 90%), y la suspensión se calentó hasta que todos los sólidos se disolvieron, seguido por enfriamiento a temperatura ambiente.
- 10 La solución se cultivó con algunos cristales de forma  $\beta$  de D,L-lactato de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, y la suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente y posteriormente se enfrió con un baño de hielo. El precipitado se filtró y lavó con etanol, se secó en un horno al vacío para alcanzar 36,5 g de forma  $\beta$  de D,L-lactato de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina, (un rendimiento del 71%).

15 Ejemplo 10. Formulaciones orales concentradas

Las formulaciones orales concentradas indicadas a continuación se prepararon y expusieron a una prueba de estabilidad en condiciones indicadas. 25/60 indica 25°C y un 60% de HR, 40/75 indica 40°C y un 75% de HR, y 60 indica 60°C. Los números indican la cantidad de compuesto activo residual posterior al período de prueba.

- 20 La cantidad residual de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina en las formulaciones orales de gotas se determinó mediante HPLC de fase reversa de gradiente. La fase móvil consistió de una mezcla de agua y acetonitrilo con TFA agregado. La detección fue por UV a 226 nm.

a)

un 1,3% de compuesto activo ~ un 1% de base libre

un 0,08% de metilparahidroxibenzoato

un 0,02% de propilparahidroxibenzoato

Cantidad suficiente de agua para alcanzar un 100%

Tiempo (meses:)	<b>25/60</b> mg/ml	<b>40/75</b> mg/ml	<b>60</b> mg/ml
0	10,6	10,6	10,6
½	10,6	10,4	10,4
1	10,4	10,5	10,4
2	10,1	10,1	10,2
3	9,8	9,8	9,9

b)

un 1,3% de compuesto activo ~ un 1% de base libre

un 5% de hidroxipropilbetaciclodextrina

cantidad suficiente de agua para alcanzar un 100%

Tiempo (meses:)	<b>25/60</b> mg/ml	<b>40/75</b> mg/ml	<b>60</b> mg/ml
0	10,4	10,4	10,4
½	10,3	10,3	10,3
1	10,4	10,4	10,4
2	9,9	10,1	10,2
3	9,7	9,5	9,8

c)

un 1,3% de compuesto activo ~ un 1% de base libre

un 0,1% de hidroxietilcelulosa

cantidad suficiente de agua para alcanzar un 100%

Tiempo (meses <sup>☺</sup> )	<b>25/60</b> mg/ml	<b>40/75</b> mg/ml	<b>60</b> mg/ml
0	10,4	10,4	10,4
½	10,5	10,6	10,5
1	10,4	10,5	10,5
2	10,1	10,2	10,1
3	9,6	9,5	9,6

d)

un 1,3% de compuesto activo ~un 1% de base libre

un 1,1% de ácido L-láctico

un 0,1% de hidroxietilcelulosa

cantidad suficiente de agua para alcanzar un 100%

Tiempo (meses:)	<b>25/60</b> mg/ml	<b>40/75</b> mg/ml	<b>60</b> mg/ml
0	10,5	10,5	10,5
½	10,5	10,7	10,5
1	9,7	9,8	9,8
2	10,4	10,4	10,3
3	10,1	10,1	10,1
6	9,8	9,8	9,8

e)

un 2,6% del compuesto activo ~un 2% de base libre

un 10% de hidroxipropilbetaciclodextrilo

Cantidad suficiente de agua para alcanzar un 100%

Tiempo (meses:)	<b>25/60</b> mg/ml	<b>40/75</b> mg/ml	<b>60</b> mg/ml
0	20,6	20,6	20,6
½	20,7	20,6	20,8
1	19,9	18,9	19,6
2	21,1	21,0	20,9
3	20,2	20,8	20,7
6		19,7	20,1

f)

Un 2,6% de compuesto activo ~un 2% de base libre

Un 10% de hidroxipropilbetaciclodextrilo

Un 10% de etanol un 96%

Cantidad suficiente de agua para alcanzar un 100%

Tiempo (meses:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	20,8	20,8	20,8
½	20,9	20,7	21,1
1	19,7	19,8	19,7
2	21,0	20,9	20,8
3	20,7	20,6	20,9
6		19,9	20,0

g)

un 2,6% de compuesto activo ~un 2% de base libre

un 10% de metilbetaciclodextrina

cantidad suficiente de agua para alcanzar un 100%

Tiempo (meses:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	20,8	20,8	20,8
½	19,6	19,3	19,6
1	21,0	20,4	20,6
2	20,0	20,5	20,2
3	20,8	21,1	21,0
6	20,3	19,9	19,6

h)

un 2,6% de compuesto activo ~ un 2% de base libre

un 10% de metil betaciclodextrina

un 10% de etanol 96%

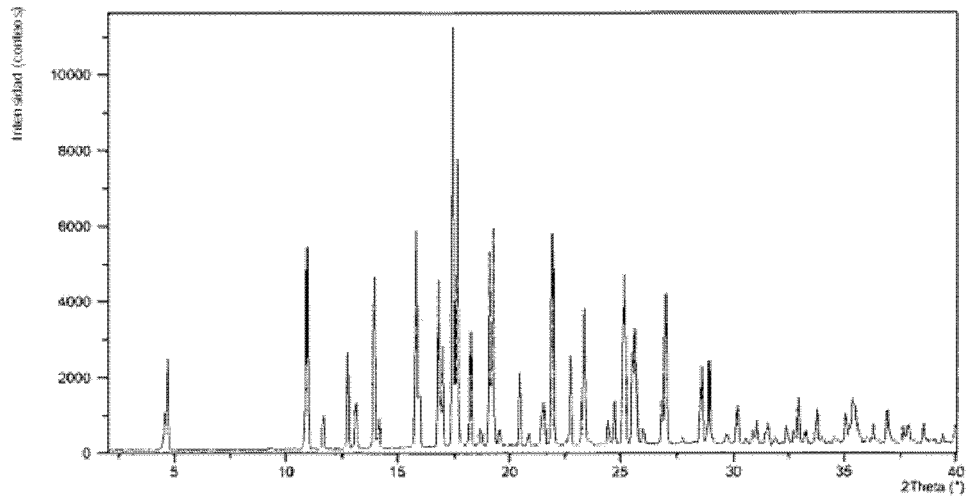
cantidad suficiente de agua para alcanzar un 100%

Tiempo (meses:)	<b>25/60</b> mg/ml	<b>40/75</b> mg/ml	<b>60</b> mg/ml
0	21,0	21,0	21,0
½	19,7	20,2	19,8
1	20,7	20,9	20,8
2	20,2	20,7	20,4
3	21,3	21,2	21,0
6	20,3	20,5	20,0

## REIVINDICACIONES

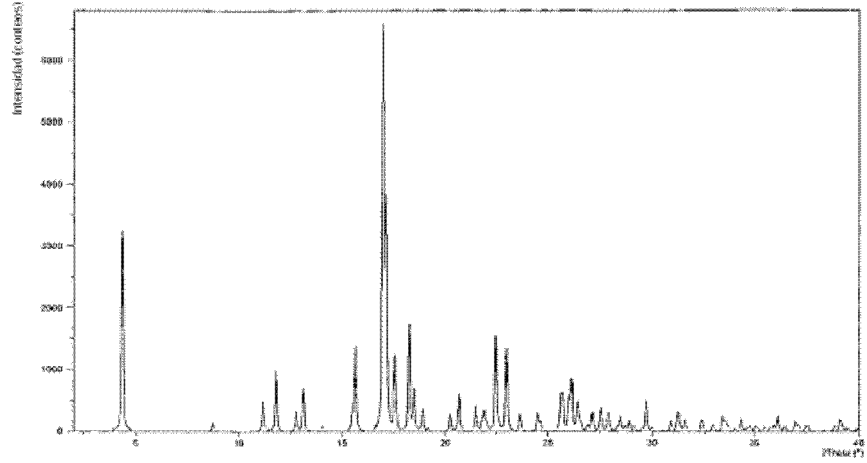
1. Una formulación farmacéutica líquida que comprende una sal de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina seleccionada de sal de adición de ácido DL-láctico, sal de adición de ácido L-láctico y sal de adición de ácido D-láctico.
- 5 2. La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 1, donde dicha sal es la sal de adición de ácido DL-láctico.
3. La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 1, donde dicha sal es la sal de adición de ácido L-láctico.
- 10 4. La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 1, donde dicha sal es la sal de adición de ácido D-láctico.
5. La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la concentración de dicha sal es mayor que 2,5 mg/mL.
- 15 6. El uso de una sal de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina seleccionada de la sal de adición de ácido DL-láctico, sal de adición de ácido L-láctico y la sal de adición de ácido D-láctico en la fabricación de una formulación líquida para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de trastornos afectivos; trastorno depresivo grave; trastorno general de la ansiedad; trastorno de pánico; trastorno de estrés postraumático; depresión asociada con el deterioro cognitivo; enfermedad de Alzheimer o ansiedad; depresión con síntomas residuales; dolor crónico; trastorno alimenticio o abuso, donde dicha sal es en una formulación líquida.
- 20 7. El uso de conformidad con la reivindicación 6 donde dicha sal es la sal de adición de ácido DL-láctico.
8. El uso de conformidad con la reivindicación 7, donde dicha sal es la forma  $\beta$  de la sal de adición de ácido DL-láctico caracterizado por reflexiones de XRPD a 6,01; 10,10; 10,32; 12,06; 12,84; 13,08 y 13,58 ( $^{\circ}2\theta$ ).
9. El uso de conformidad con la reivindicación 6, donde dicha sal es la sal de adición de ácido L-láctico.
- 25 10. El uso de conformidad con la reivindicación 9, donde dicha sal es la forma MH2 de la sal de adición de ácido L-láctico caracterizado por XRPD a 5,33; 9,75; 10,10; 14,44 y 14,63 ( $^{\circ}2\theta$ ).
11. El uso de conformidad con la reivindicación 6, donde dicha sal es la sal de adición de ácido D-láctico.
12. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, donde dicha formulación líquida comprende más de 2,5 mg/mL de dichas sales.
- 30 13. Una sal de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina seleccionada de la sal de adición de ácido DL-láctico, la sal de adición de ácido L-láctico y la sal de adición de ácido D-láctico para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de trastornos afectivos; trastorno depresivo grave; trastorno general de la ansiedad; trastorno de pánico; trastorno de estrés postraumático; depresión asociada con el deterioro cognitivo; enfermedad de Alzheimer o ansiedad; depresión con síntomas residuales; dolor crónico; trastorno alimenticio o abuso, donde dicha sal es en una formulación farmacéutica líquida.
- 35 14. La sal de conformidad con la reivindicación 13 donde dicha sal es la sal de adición de ácido D-láctico.
15. La sal de conformidad con la reivindicación 13, donde dicha sal es la sal de adición de ácido L-láctico.
16. La sal de conformidad con la reivindicación 13 donde la sal es la sal de adición de ácido D-láctico.
17. La sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16 donde dicha formulación líquida comprende más que 2,5 mg/mL de dicha sal.
- 40 18. Un compuesto que es la sal de adición de ácido L-láctico de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.
19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 18, donde la forma MH2 de la sal de adición de ácido L-láctico caracterizado por XRPD a 5,33; 9,75; 10,10; 14,44 y 14,63 ( $^{\circ}2\theta$ ).
20. Un compuesto que es la sal de adición de ácido D-láctico de 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina.
- 45 21. Un compuesto que es la forma  $\beta$  de la sal de adición de ácido DL-láctico caracterizado por reflexiones de XRPD a 6,01; 10,10; 10,32; 12,06; 12,84; 13,08 y 13,58 ( $^{\circ}2\theta$ ).
22. Un recipiente con un agregado de gotas, que comprende una formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.





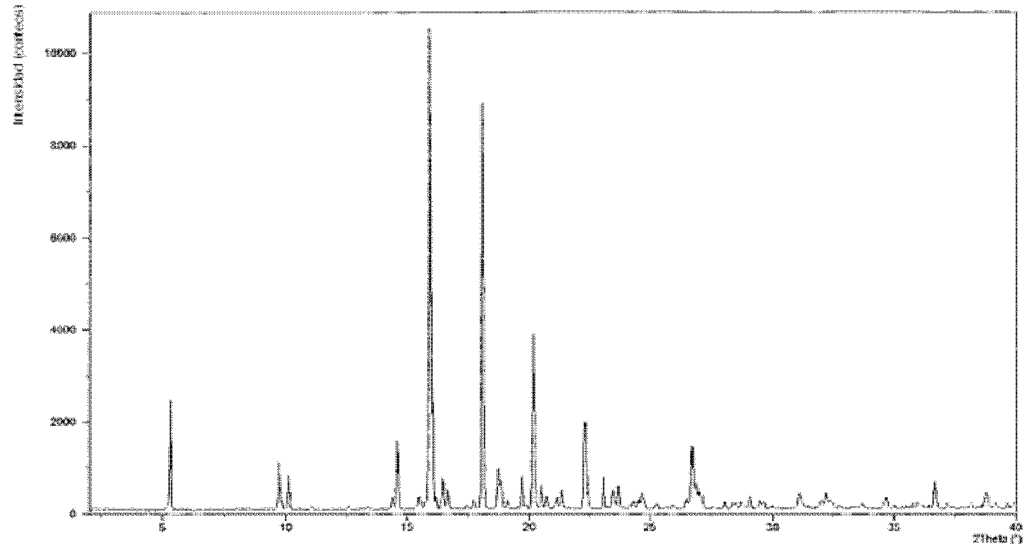
XRPD de anhidrato de L-lactato1 (AH1)

Fig. 1



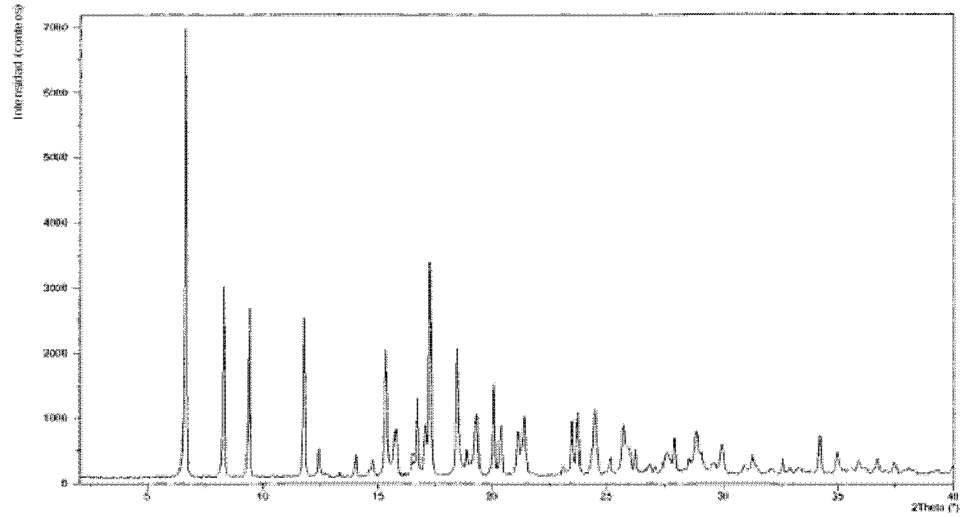
XRPD de monohidrato de L-lactato 1 (MH1)

Fig 2



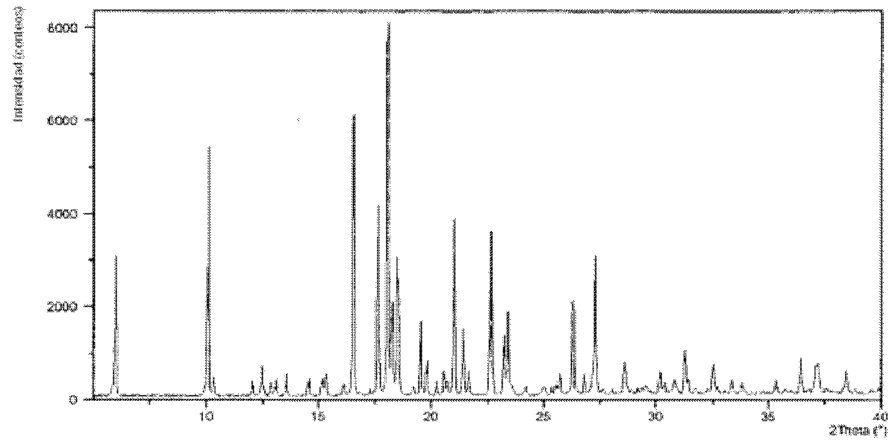
XRPD de monohidrato de L-lactato 2 (MH2)

Fig. 3



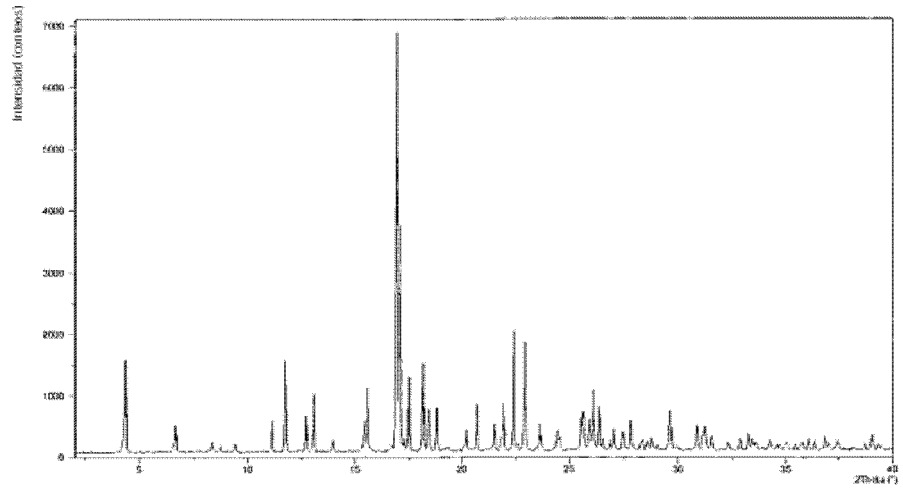
XRPD de forma alfa de DL-lactato ( $\alpha$ )

Fig. 4



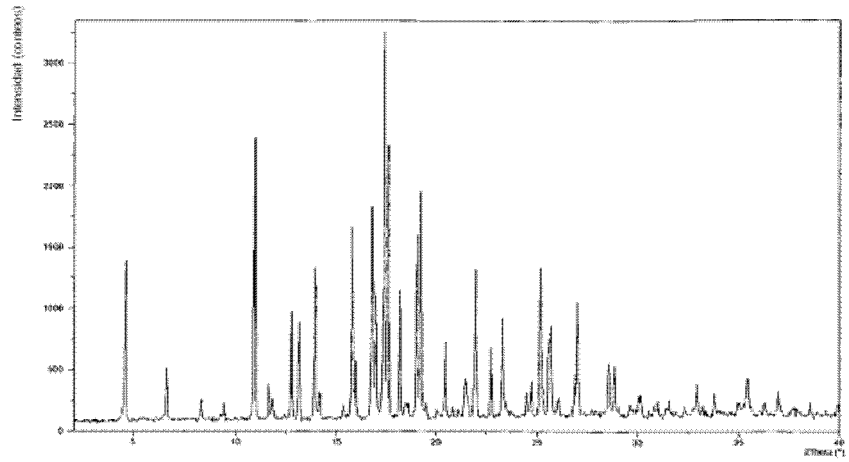
XRPD de forma beta de DL-lactato ( $\beta$ )

Fig. 5



XRPD de monohidrato de DL-lactato (MH), con contenido de forma  $\alpha$

Fig. 6



XRPD de forma gama de DL-lactato ( $\gamma$ ), con contenido de forma  $\alpha$

Fig. 7