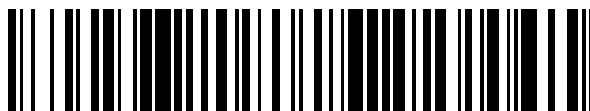


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 085**

51 Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2011 E 11714079 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2552910**

54 Título: **Nuevo polimorfo**

30 Prioridad:

21.05.2010 US 347048 P
01.04.2010 GB 201005623

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.06.2015

73 Titular/es:

VANTIA LIMITED (100.0%)
Epsilon House, Enterprise Road, Southampton
Science Park
Southampton SO16 7NS, GB

72 Inventor/es:

KJELLSTRÖM, JOHAN HENRIK;
JOHANSON, BJÖRN ERIK y
VILHELMSEN, THOMAS

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 538 085 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).

Nuevo polimorfo**DESCRIPCIÓN**

5 La presente invención se refiere a un nuevo polimorfo de un agonista de vasopresina V_2 , una composición farmacéutica que lo contiene y su uso en terapia.

10 Las hormonas neurofisarias vasopresina (VP) y oxitocina (OT) son nonapéptidos cíclicos secretados por la glándula pituitaria posterior. Se conocen tres subtipos del receptor de VP y éstos se designan los receptores de V_{1a} , V_{1b} y V_2 . Solo un receptor de OT ha sido bien caracterizado hasta ahora.

15 Los receptores de V_{1a} , V_{1b} y V_2 , así como también los receptores de OT, son miembros de la superfamilia de siete receptores transmembrana conocidos como receptores acoplados a la proteína G. La vasopresina actúa sobre los vasos sanguíneos, donde es un potente vasoconstrictor, y sobre los riñones, donde promueve la reabsorción de agua que conduce a un efecto antidiurético. Los receptores celulares que median estas dos acciones han sido caracterizados y se ha mostrado que son diferentes. La acción antidiurética es mediada por el receptor de vasopresina tipo 2, llamado comúnmente el receptor de V_2 . Los agentes que pueden interactuar con el receptor de V_2 y activarlo de la misma manera que la vasopresina se llaman agonistas de receptores de V_2 (o simplemente agonistas de V_2). Tales agentes tendrán una acción antidiurética. Si estos agentes interactúan selectivamente con el receptor de V_2 y no los otros subtipos de receptores de vasopresina, entonces no tendrán el efecto hipertensor de la vasopresina. Esta sería una consideración de seguridad importante y haría que tales agentes fueran atractivos para el tratamiento de condiciones de enfermedades humanas caracterizadas por poliuria (la cual se toma en este documento para referirse a la producción excesiva de orina).

25 Existe la necesidad de agonistas selectivos de receptores de vasopresina V_2 que puedan usarse en la medicina. Se conocen agonistas de V_2 tanto peptídicos como no peptídicos. Un ejemplo de un agonista de V_2 peptídico es la desmopresina (también conocida como [1- desamino, D-Arg⁸], vasopresina, MinirinTM, DDAVPTM), que es un análogo peptídico de vasopresina. Ejemplos de agonistas de vasopresina V_2 no peptídicos se describen en, por ejemplo, las solicitudes de patente internacional WO 97/22591, WO 99/06403, WO 99/06409, WO 00/46224, WO 00/46225, WO 00/46227, WO 00/46228, WO 02/00626 y por Yea y col. en *Journal of Medicinal Chemistry* (2008), 51(24), 8124-8134.

35 Además de sus acciones antidiuréticas, la desmopresina se usa para aumentar la concentración en la sangre de las proteínas de la coagulación conocidas como el factor VIII y el factor de von Willebrand. En el contexto clínico, esto hace que la desmopresina sea útil en el tratamiento de la hemofilia A y enfermedad de von Willebrand. Aplicaciones similares estarían abiertas a otros agonistas de V_2 .

40 En la fabricación de formulaciones farmacéuticas, es importante que el compuesto activo esté en una forma en la cual pueda ser manipulado y procesado convenientemente con el fin de obtener un proceso de fabricación comercialmente viable. Por consiguiente, la estabilidad química y la estabilidad física del compuesto activo son factores importantes. El compuesto activo, y las formulaciones que lo contienen, deben ser capaces de ser almacenados de manera efectiva durante periodos de tiempo apreciables, sin mostrar ningún cambio significativo en las características fisicoquímicas (por ejemplo, composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad) del compuesto activo.

45 Adicionalmente, si el compuesto activo va a incorporarse en una forma de dosificación para la administración oral, tal como un comprimido, se desea que el compuesto activo sea micronizado fácilmente para producir un polvo con buenas propiedades de flujo para ayudar en la fabricación.

50 Se sabe que la fabricación de una forma en estado sólido particular de un componente farmacéutico puede afectar muchos aspectos de sus propiedades en estado sólido y ofrece ventajas en aspectos de solubilidad, velocidad de disolución, estabilidad química, propiedades mecánicas, viabilidad técnica, procesabilidad, farmacocinética y biodisponibilidad. Algunos de éstos se describen en "Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.) (Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich). Los métodos de fabricación de formas en estado sólido también se describen en "Practical Process Research and Development", Neal G. Anderson (Academic Press, San Diego) y "Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry", Rolf Hilfiker (Ed) (Wiley VCH). El polimorfismo en cristales farmacéuticos se describe en Byrn, S.R., Pfeiffer, R.R., Stowell, J.G., "Solid-State Chemistry of Drugs", SSCI Inc., West Lafayette, Indiana, 1999), Brittain, H.G., "Polymorphism in Pharmaceutical Solids", Marcel Dekker, Inc., Nueva York, Basel, 1999) o Bernstein (Bernstein, J., "Polymorphism in Molecular Crystals", Oxford University Press, 2002).

65 La solicitud de patente internacional WO 2001/049682 (PCT/GB2001/000023) describe una clase novedosa de agonistas de vasopresina que presentan alta potencia selectiva en el receptor de V_2 . Un agonista de vasopresina tal descrito en el documento PCT/GB2001/000023 es 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamida [CAS 347887-36-9]. La preparación de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamida descrita en el documento

PCT/GB2001/000023 produce un sólido amorfo, que se descubrió que era higroscópico por análisis gravimétrico de absorción de vapor (GVA).

Las micrografías electrónicas de barrido (SEM) de esta forma amorfa muestran que consiste en agregados irregulares predominantemente grandes (> 5 µm de diámetro). Estas propiedades de la forma amorfa la vuelven menos adecuada para el uso en un proceso de fabricación.

El solicitante ha aplicado varios métodos descritos en la técnica conocida (documentos WO 2001/049682, WO 2002/000626 y en Yea y col., "New Benzylureas as a Novel Series of Potent, Non-peptidic Vasopressin V2 Receptor Agonists", *Journal of Medicinal Chemistry* (2008), 51(24), 8124-8134) a la síntesis de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida, pero todos han proporcionado un sólido amorfo (conocido en lo sucesivo como "la forma amorfa"). En vista de estas investigaciones, pareció extremadamente improbable que una forma cristalina de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida fuera encontrada alguna vez.

Inesperadamente, sin embargo, ahora se ha encontrado que es posible preparar una forma sólida, cristalina, estable de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida (conocida en lo sucesivo como "la forma cristalina"), que tiene propiedades fisicoquímicas ventajosas, por ejemplo, con respecto a la estabilidad química, higroscopicidad, procesabilidad, morfología y viabilidad técnica.

El proceso usado para la preparación de la forma cristalina es inusual. Cuando la 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida se disuelve en un sistema de disolventes en el cual va a cristalizar, por ejemplo acetona / agua, presenta un comportamiento inesperado y sorprendente, que normalmente estaría asociado con el de un tensioactivo no iónico. El comportamiento de tensioactivo no iónico se observa normalmente en moléculas que están rodeadas por una cubierta de hidrato a temperaturas más bajas que permite su solubilidad completa. Un aumento en la temperatura produce la escisión de los enlaces de hidrógeno y la solubilidad del compuesto disminuye rápidamente haciendo que el compuesto se separe de la disolución como un aceite. Usando la terminología de tensioactivos, esta separación de fases y el comienzo repentino de turbidez cuando se eleva la temperatura se conoce como el "punto de enturbiamiento".

A pesar del hecho de que la estructura de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida es muy diferente de los tensioactivos no iónicos bien conocidos, tales como, por ejemplo, Triton X-100, se observa un "punto de enturbiamiento" a aproximadamente 38 °C cuando se calienta una disolución de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida en acetona / agua (20 / 80). Por analogía al tensioactivo precedente, pero sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, se esperaría una cubierta de hidrato que rodea el compuesto por debajo del punto de enturbiamiento y se supone que este elevado orden de organización molecular sería un prelude estructural importante para la cristalización del hidrato. La pérdida de la cubierta hidratada estimularía la separación de fases y la pérdida de organización molecular, lo que desfavorecería instintivamente la formación del hidrato cristalino. Este comportamiento es inusual y no se esperaría de un compuesto tal como la 1-(2-etil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida. El comportamiento típico de tensioactivos no iónicos se describe en publicaciones tales como M. Alauddin, T. Parvin & T. Begum, *Journal of Applied Sciences*, (2009), 9, 2301-2306; P. Huibers, D. Shah & A. Katritzky, *Journal of Colloid and Interface Science*, (1997), 193, 132-136; T. Inoue, H. Ohmura & D. Murata, *Journal of Colloid and Interface Science*, (2003), 258, 374-382; T. Iwanaga & H. Kunieda, *Journal of Colloid and Interface Science*, (2000), 227, 349-355; H. Schott, *Colloids and Surfaces A*, (2001), 186, 129-136; y D. Myers, 2005, *Surfactant Science and Technology*, 3ª edición, Oxford University Press, Nueva York, ISBN:978-0-471-68024-6.

A continuación se describe una variedad de ventajas asociadas a la forma cristalina.

La SEM de la forma cristalina muestra que tiene una morfología rectangular regular. Esta morfología consistente permite un mayor control del proceso de fabricación y una fabricación de comprimidos más simple. Por ejemplo, los comprimidos que contienen la forma cristalina pueden fabricarse usando un proceso simple de compresión directa. Los intentos de fabricar comprimidos a partir de la forma amorfa fueron propensos a fallar.

Ventajosamente, la forma cristalina es mucho menos higroscópica que la forma amorfa. La Figura 9 muestra la isoterma de absorción/desorción de agua de GVA de la forma cristalina y la Figura 10 muestra la absorción/desorción de agua cinética. Estos datos muestran que no existe una captación significativa de agua observada entre el 40 % de HR y el 90 % de HR (aproximadamente el 0,3 % en p/p) por la forma cristalina. Ni existe ningún cambio en la forma sólida sobre el intervalo completo de absorción de agua. Datos análogos en las Figuras 7 y 8 muestran que la forma amorfa es sumamente higroscópica absorbiendo agua en el volumen de la muestra con el almacenamiento por encima del 30 % de HR (total de aproximadamente el 14 % en el equilibrio al 90 % de HR). Una demostración adicional de la falta de higroscopicidad de la forma cristalina se muestra por los datos de estabilidad descritos más adelante.

La forma cristalina es más estable que la forma amorfa. Cuando ambas sustancias se almacenan durante 6 meses a

40 °C y 75 % de humedad relativa, la forma cristalina permanece como un polvo blanco sin cambio en el contenido de agua (3,8 % según el análisis de Karl Fischer). Por tanto, no hay una degradación significativa como se mide por la suma de impurezas que aumenta solo del 0,9 % al 1,0 % (HPLC). Sin embargo, la forma amorfa adquiere un aspecto vidrioso y un color amarillo. También mostró un contenido de humedad elevado, 5,7 % del 1,3 %, según el análisis de Karl Fischer y una degradación más rápida con cantidades elevadas de impurezas, 3,7 % del 1,5 % (HPLC).

Se ha encontrado que la forma amorfa atrapa disolvente orgánico, haciendo difícil que se seque. Esto es un problema debido a que si un compuesto contiene un nivel demasiado alto de solvente residual, puede volverse inadecuado para uso farmacéutico. A diferencia, la forma cristalina no atrapa disolvente orgánico, lo que significa que puede secarse fácilmente, usando procedimientos estándar.

La forma cristalina se ha aislado como un monocristal y se ha sometido a determinación de la estructura cristalina por rayos X. El resultado se muestra en la Figura 11. Además de confirmar la estructura del compuesto del título, los datos de rayos X muestran que la red cristalina contiene una molécula de agua por molécula de sustancia activa, es decir, la forma cristalina de la presente invención pueden existir como un hidrato, particularmente un monohidrato.

Así, según la presente invención, se proporciona un polimorfo cristalino de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonyl)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida. En la presente solicitud este polimorfo puede denominarse 'la forma cristalina'.

El nombre 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonyl)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida indica la estructura representada en la Figura A.

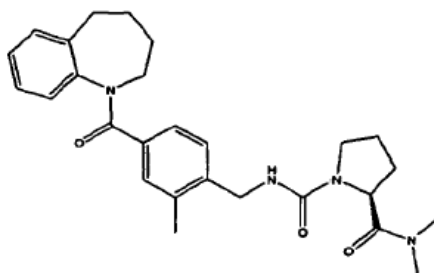


Figura A

La presente invención engloba solvatos (por ejemplo, hidratos) de la forma cristalina de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonyl)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida.

En una realización, el compuesto de la invención tiene propiedades cristalinas y es preferiblemente al menos el 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % cristalino. En otra realización, el compuesto de la invención es >95 % cristalino. La cristalinidad puede estimarse por técnicas de difracción de rayos X convencionales o técnicas de calorimetría diferencial de barrido.

Hasta la fecha se ha aislado y caracterizado un polimorfo cristalino del compuesto de la presente invención, que se denomina en el presente documento la 'Forma 1'.

En la presente memoria descriptiva, los picos de difracción de rayos X de polvo (expresados en grados 2 θ) se miden usando rayos X de cobre con una longitud de onda de 1,5406 Å (alfa1) y 1,5444 Å (alfa2).

La presente invención proporciona una forma cristalina (Forma 1) de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonyl)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida, que presenta al menos los siguientes picos de difracción de rayos X de polvo característicos (radiación $K\alpha$ de Cu, expresada en grados 2 θ) a aproximadamente:

- (1) 5,5, 10,9, 14,2, 21,9 y 24,0 o
- (2) 5,5, 10,6, 10,9, 14,2, 18,8, 21,9 y 24,0 o
- (3) 5,5, 10,6, 10,9, 14,2, 15,1, 15,6, 18,8, 21,9 y 24,0.

El término "aproximadamente" significa en este contexto que existe una incertidumbre en las mediciones de los grados 2 θ de $\pm 0,2$ (expresado en grados 2 θ).

La presente invención también proporciona una forma cristalina (Forma 1) de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-

benzazepin-1-ilcarbonyl)benzilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos específicos (expresados en grados 2θ) a aproximadamente 5,5, 10,6, 10,9, 14,2, 15,1, 15,6, 18,8, 21,9, 24,0, 26,0, 26,4 y 26,8.

5 La presente invención también proporciona una forma cristalina (Forma 1) de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-1-ilcarbonyl)benzilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta al menos los siguientes valores de espacio d característicos (Å) de aproximadamente:

- 10 (1) 16,14, 8,11, 6,25, 4,72, 4,06 y 3,71 o
 (2) 16,14,8,37, 8,11,6,25,4,72, 4,06 y 3,71 o
 (3) 16,14,8,37, 8,11,6,25,5,86, 5,69, 4,72, 4,06 y 3,71.

15 La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma 1 de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-1-ilcarbonyl)benzilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida. La presente invención también proporciona una forma cristalina (Forma 1) de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-1-ilcarbonyl)benzilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual a aquel mostrado en la Figura 1.

20 La Figura 3 muestra un espectro de IR de la Forma 1 de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-1-ilcarbonyl)benzilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida. La presente invención también proporciona una forma cristalina (Forma 1) de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-1-ilcarbonyl)benzilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida que se caracteriza por un espectro de IR que tiene picos característicos expresados en cm^{-1} a aproximadamente 3525, 3425, 2932, 2873, 2135, 1958, 1925, 1631, 1529, 1489, 1439, 1377, 1355, 1311, 1260, 770, 743.

25 El término "aproximadamente" significa en este contexto que los valores de cm^{-1} pueden variar, por ejemplo, por hasta $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$. Adicionalmente, la presente invención proporciona una forma cristalina (Forma 1) de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-1-ilcarbonyl)benzilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida que tiene un espectro de IR sustancialmente igual a aquel mostrado en la Figura 3.

30 La forma cristalina de la presente invención puede existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas. El término 'solvato' se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad de uno o más disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando el disolvente es agua.

35 La presente invención también engloba un proceso para la preparación de la forma cristalina de la presente invención, comprendiendo dicho proceso la cristalización de dicha forma cristalina a partir de una disolución 1-(2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-1-ilcarbonyl)benzilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida (preparada usando el método descrito en el documento PCT/GB2001/000023) en un disolvente que comprende agua. En un aspecto de la invención, el disolvente es agua.

Los procesos de la presente invención también pueden comprender la adición de semillas cristalinas de la forma cristalina de la invención.

45 En un aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de la invención cuando se fabrica por un proceso según la invención.

Como se ha mencionado previamente, la forma cristalina de la presente invención tiene una variedad de aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por la vasopresina V_2 .

50 Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma cristalina de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-1-ilcarbonyl)benzilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida, o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, como se ha definido anteriormente en este documento, para el uso en terapia.

55 La presente invención también proporciona el uso de una forma cristalina de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-1-ilcarbonyl)benzilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida, o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, como se ha definido anteriormente en este documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por receptores de vasopresina V_2 .

60 La presente invención también proporciona una forma cristalina de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-1-ilcarbonyl)benzilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida, o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, como se ha definido anteriormente en este documento, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por receptores de vasopresina V_2 .

65 La presente invención también proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por

receptores de vasopresina V_2 , comprendiendo dicho método administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida, o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, como se ha definido anteriormente en este documento.

5 En un aspecto, la enfermedad o afección mediada por receptores de vasopresina V_2 está seleccionada de enuresis nocturna, nicturia, poliuria resultante de diabetes insípida central, incontinencia urinaria y trastornos hemorrágicos.

10 En un aspecto, la enfermedad o afección mediada por receptores de vasopresina V_2 es nicturia.

En el contexto de la presente invención, las referencias en el presente documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, a menos que existan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapia", "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse de la misma manera.

15 La forma cristalina de la presente invención puede administrarse sola o en combinación con uno o varios de otros fármacos. Generalmente, se administrará como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier componente distinto del (de los) compuesto(s) de la invención que pueden conferir una característica ya sea funcional (es decir, control de la velocidad de liberación de fármaco) y/o no funcional (es decir, auxiliar de procesamiento o diluyente) a las formulaciones. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

20 Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de la forma cristalina de la presente invención y métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para aquellos expertos en la materia. Tales composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Reminton's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

25 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de la forma cristalina de la invención está normalmente en el intervalo de 0,01 mg a 1000 mg o entre 0,1 mg y 250 mg o entre 1 mg y 50 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. La dosis diaria total puede administrarse en dosis individuales o divididas y, a discreción del médico, puede encontrarse fuera del intervalo típico proporcionado en el presente documento. Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico será capaz de determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso se encuentra fuera de este intervalo, tales como lactantes y ancianos.

30 Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma sólida cristalina de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida, o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, como se ha definido anteriormente en este documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse tópicamente (por ejemplo, a la piel o al pulmón y/o vías respiratorias) en forma de, por ejemplo, cremas, disoluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones de polvo seco; o sistémicamente, por ejemplo, por administración por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o por administración parenteral en forma de disoluciones o suspensiones; o por administración subcutánea; o por administración rectal en forma de supositorios; o transdérmicamente.

40 En una realización de la invención, el principio activo se administra por vía oral. La administración por vía oral puede implicar tragar, de manera que el compuesto entra al tubo gastrointestinal y/o administración bucal, lingual o sublingual por medio de la cual el compuesto entra a la corriente sanguínea directamente desde la boca.

45 Formulaciones adecuadas para administración por vía oral incluyen tapones sólidos, micropartículas sólidas, semi-sólidos y líquidos (que incluyen múltiples fases o sistemas dispersados) tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nano-partículas, líquidos, emulsiones o polvos; pastillas para chupar (que incluyen rellenas de líquido); chicles; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; esprays; y parches bucales/mucoadhesivos.

50 También pueden diseñarse formulaciones adecuadas para administración por vía oral para administrar la forma cristalina de una manera de liberación inmediata o de una manera de mantenimiento de la velocidad, en donde el perfil de liberación puede ser retardado, pulsado, controlado, sostenido o retardado y sostenido o modificado de tal manera que optimice la eficacia terapéutica de dicha forma cristalina. Los medios para administrar compuestos de una manera de mantenimiento de la velocidad son conocidos en la técnica e incluyen polímeros de liberación lenta que pueden formularse con dichos compuestos para controlar su liberación.

55 Ejemplos de polímeros que mantienen la velocidad incluyen polímeros degradables y no degradables que pueden

usarse para liberar dichos compuestos por difusión o una combinación de difusión y erosión polimérica. Ejemplos de polímeros que mantienen la velocidad incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, goma xantana, polimetacrilatos, poli(óxido de etileno) y polietilenglicol.

5 Las formulaciones líquidas (que incluyen múltiples fases o sistemas dispersados) incluyen emulsiones, suspensiones, disoluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden presentarse como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y normalmente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobre.

10 La forma cristalina de la invención también puede usarse en formas de dosificación de disolución rápida de disgregación rápida tales como aquellas descritas en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11 (6), 981-986.

15 La formulación de comprimidos se trata en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

20 La invención se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos no limitantes. Las siguientes figuras se presentan en los ejemplos:

- Figura 1: Patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma 1 de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida.
- 25 Figura 2: Imágenes de SEM de la Forma 1 de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida.
- Figura 3: Espectro de IR de la Forma 1 de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida.
- Figura 4: Espectro de IR de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida amorfa.
- 30 Figura 5: Patrón de difracción de rayos X de polvo de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida amorfa.
- Figura 6: Imágenes de SEM de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida amorfa.
- 35 Figura 7: Isotherma de absorción/desorción de agua de GVA de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida amorfa.
- Figura 8: Isotherma de absorción/desorción de agua cinética de GVA de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida amorfa.
- Figura 9: Isotherma de absorción/desorción de agua de GVA de la Forma 1 de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida.
- 40 Figura 10: Isotherma de absorción/desorción de agua cinética de GVA de la Forma 1 de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida.
- Figura 11: Estructura de rayos X de monocristal de la Forma 1 de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida.
- 45 Figura 12: Patrón de difracción de rayos X de polvo de una mezcla de 95 % de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida amorfa y 5 % de la Forma 1 de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida.

50 Detalles experimentales generales

Todos los solventes y reactivos comerciales se usaron como se recibieron.

55 La determinación del contenido de humedad de Karl Fischer se llevó a cabo usando un aparato volumétrico de Karl Fischer Metrohm 795 KFT. El tamaño de muestra fue aproximadamente 100 mg y la determinación se llevó a cabo por duplicado.

60 Se llevó a cabo análisis gravimétrico de absorción de vapor (GVA) con aproximadamente 20 mg de muestra colocados en un portamuestras adecuado tal como un plato de balanza de absorción de vapor de malla de alambre. Ésta se cargó tanto en una balanza de absorción de vapor IGAsorp (Hiden Analytical Instruments) como una DVS Intrinsic (Surface Measurement Systems) mantenida a 25 +/-0,1 °C. La muestra se secó manteniendo un ambiente del 0 % de humedad hasta que no se registró un cambio de peso adicional (alternativamente, el ciclo de absorción/desorción se inicia en condiciones ambientales típicas de 40 % de humedad relativa). Posteriormente, la muestra se sometió luego a un perfil de aumento de hasta el 90 % de humedad relativa en incrementos del 10 % de humedad relativa, manteniendo la muestra en cada etapa hasta que se había logrado el equilibrio (fin de la etapa del 99,5 %). Al alcanzar el equilibrio, la humedad relativa dentro del aparato se aumentó hasta la siguiente etapa y se

repitió el procedimiento de equilibrio. Después de terminar el ciclo de absorción, la muestra se secó luego usando el mismo procedimiento. A continuación se monitorizó el cambio de peso durante los ciclos de absorción/desorción, permitiendo que se determinara la naturaleza higroscópica de la muestra.

- 5 Se recogieron datos de HPLC usando una columna C18, 2,1 mm x 150 mm, 5 µm d.p. Zorbax Extend. El caudal fue 0,3 ml/minuto. El volumen de inyección fue 10 µl, la longitud de onda del detector 220 nm y la temperatura de la columna 40 °C. El eluyente A fue acetato de amonio acuoso 10 mM, pH 5.0. El eluyente B fue 20:80 v/v de acetato de amonio acuoso 10 mM:acetonitrilo. A continuación se muestra el programa de gradiente:

Tiempo (min)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)
0.00	61.00	39.00
8.00	57.00	43.00
12.00	30.00	70.00
15 22.00	30.00	70.00
23.00	61.00	39.00
35.00	61.00	39.00

20 Calorimetría diferencial de barrido (DSC):

Se pesaron con exactitud aproximadamente 1 a 3 mg de la muestra en un platillo de aluminio de DSC y se selló usando una tapa no hermética. Posteriormente, la muestra se cargó en un Instrumento Mettler 12E DSC equipado con una unidad de enfriamiento Julabo F25. Las muestras se calentaron de 50 a 200 °C a 10 °C/minuto y se monitorizó el cambio en la respuesta del flujo de calor. El instrumento se había calibrado previamente usando una calibración de punto dual de patrones de referencia de indio y plomo según se requiera.

30 Calorimetría de barrido hiper-diferencial: Se pesaron con exactitud aproximadamente 1 a 3 mg de la muestra en un platillo de aluminio de DSC y se selló usando una tapa no hermética. Posteriormente, la muestra se cargó en un instrumento Diamond DSC (Perkin-Elmer Instruments, EE.UU.) equipado con una unidad de enfriamiento de nitrógeno líquido y se enfrió a 0 °C. Una vez que se había logrado una línea de referencia estable, las muestras se calentaron de 0 a 200 °C a 200 °C/minuto y se monitorizó el cambio en la respuesta del flujo de calor. Se usó un gas de purga de helio a un caudal de 20 ml/minuto con el fin de mejorar el proceso de transferencia de calor de la muestra a los termopares y por último lugar mejorar la sensibilidad. Antes del análisis, el instrumento se calibró respecto a la temperatura y flujo de calor usando un patrón de referencia de indio.

Se midieron espectros de infrarrojos usando un sistema ajustado a una configuración de reflectancia difusa, con muestras preparadas con bromuro de potasio, y se barrieron de 4000 cm⁻¹ a 400 cm⁻¹.

40 Se recogieron patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD) usando pesos de muestra de aproximadamente 2-10 mg, que se comprimó suavemente sobre el portamuestras de sílice cortado oblicuamente individual de fondo cero de XRPD. A continuación, la muestra se cargó en un difractor Philips X-Pert MPD y se analizó usando las siguientes condiciones experimentales:

45 Tubo de ánodo: Cu
 Voltaje del generador: 40 kV
 Corriente del tubo: 40 mA
 Longitud de onda alfa1: 1,5406 Å
 Longitud de onda alfa2: 1,5444 Å
 50 Angulo de inicio [2θ]: 5
 Angulo final [2θ]: 50
 Tiempo por etapa: 2,5 segundos (X-Pert MPD) o 31 segundos (X-Pert Pro).

55 Se produjeron micrografías electrónicas de barrido recubriendo el material deseado con una capa delgada de oro (recubrimiento por deposición catódica) y se examinaron usando un microscopio electrónico FEI-Philips XL30 Scanning S. El voltaje de aceleración de los electrones usado para el análisis fue 10 KV. Todas las imágenes se capturaron con un accesorio de cámara CCD controlado por ordenador.

60 Se llevó a cabo microscopía Raman usando un espectrómetro Raman miniatura BWTEK BTR-111 usando una longitud de onda de excitación de 785 nm y datos de medición de 3000 cm⁻¹ a 100 cm⁻¹.

1-(2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamida (Forma 1)

65 Método A

Se suspendió 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida (15,0 g; preparada usando el método descrito en el documento PCT/GB2001/000023) en agua (1000 ml) y se agitó durante 12 días. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua fría en hielo. El sólido se secó a 60 °C a peso constante proporcionando la forma de sólido cristalino como un polvo blanco.

5

Método B

Se suspendió 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida (300 mg; preparada usando el método descrito en el documento PCT/GB2001/000023) en acetona / agua 20 / 80 (1 ml) y se calentó a 50 °C dando una emulsión. La mezcla se enfrió a 30 °C y se agitó dando una disolución opaca a 30 °C. La temperatura se redujo a 28 °C dando una disolución transparente. La agitación continuó durante 18 horas dando una suspensión y se agitó durante 30 horas adicionales. Los sólidos se eliminaron por filtración, se lavaron con acetona / agua 20 / 80, se secaron al aire durante 10 minutos y se secaron adicionalmente en desecador durante 1 hora proporcionando la forma de sólido cristalino como un polvo blanco (rendimiento del 76 %).

15

Método C

Se añadió 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida (200 g; preparada usando el método descrito en el documento PCT/GB2001/000023) a una mezcla de acetona / agua (20/80) (500 ml) y se agitó a 15 °C durante 5 minutos. La mezcla se calentó a 50 °C durante 15 minutos dando una emulsión, se agitó a 50 °C durante 10 minutos y se enfrió a 27 °C durante 38 minutos dando una disolución transparente. Se observó un "punto de enturbiamiento" a aproximadamente 38 °C durante el enfriamiento. Se suspendieron semillas de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida cristalina (Forma 1) (10 g) en una mezcla de acetona / agua (20 / 80) (25 ml) y se añadieron a la mezcla de reacción. Se uso otra cantidad de acetona / agua (20 / 80) (25 ml) para aclarar la suspensión de semillas residuales en la mezcla. La suspensión se dejó con agitación a 27 °C hasta que el tiempo total del experimento alcanzó 46 horas. La suspensión se enfrió a 20 °C durante 1 hora y se agitó durante otras 42 horas a 20 °C. La suspensión se filtró y los sólidos se secaron al aire durante aproximadamente 30 minutos. Los sólidos se lavaron con mezclas de acetona / agua (5 / 95, 3 x 100 ml) y se secaron al aire durante aproximadamente 3 horas. Los sólidos se secaron adicionalmente a 45 °C a vacío proporcionando la forma de sólido cristalino como un polvo blanco, rendimiento 166 g (76 %).

20

25

30

En la Figura 1 se muestra un difractograma de XRPD de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida (Forma 1).

35

Tabla de posición de picos:

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Rel. Int. [%]
5.4754	52.82	0.1968	16.14063	3.95
10.5691	141.1	0.1574	8.37046	8.44
10.9029	156.56	0.1968	8.11496	11.71
12.2633	74.39	0.2755	7.2176	7.79
14.1671	526.77	0.2362	6.2517	47.29
15.1107	354.54	0.2755	5.86334	37.13
15.5663	308.05	0.2165	5.69277	25.35

40

45

50

55

60

65

ES 2 538 085 T3

	Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	d-espaciado [Å]	Rel. Int. [%]
5	16.3567	118.47	0.2755	5.4194	12.41
	18.0376	92.63	0.2952	4.91799	10.39
	18.8113	257.21	0.433	4.71742	42.33
10	19.517	101.18	0.2165	4.54841	8.33
	21.1847	351.17	0.2362	4.19398	31.53
15	21.5641	492.65	0.4239	4.12103	53.65
	21.8694	954.78	0.2755	4.0642	100
	23.96	600.03	0.2558	3.7141	58.36
20	25.9754	134.06	0.2165	3.43033	11.03
	26.3607	153.56	0.1771	3.38105	10.34
25	26.7483	157.84	0.1968	3.33293	11.81
	28.5823	88.09	0.087	3.12311	1.97
30	29.1687	142.58	0.2755	3.06165	14.93
	30.5138	91.15	0.1246	2.92967	2.92
	30.8276	105.54	0.1671	2.90057	4.53
35	31.4796	66.87	0.433	2.84196	11.01
	32.0522	52.67	0.2362	2.79249	4.73
40	33.0593	49.71	0.4723	2.70968	8.93
	34.6631	51.37	0.2362	2.5879	4.61
45	35.2115	50.8	0.2362	2.54884	4.56
	35.91	34.89	0.09	2.50085	0.81
	36.3592	67.12	0.0542	2.47098	0.93
50	38.0113	53.83	0.2755	2.3673	5.64
	39.6353	63.12	0.087	2.27397	1.41
55	40.0448	79.61	0.0949	2.25165	2.91
	40.8189	50.25	0.2362	2.21072	4.51
60	41.4384	50.14	0.2362	2.17909	4.5
	44.6841	29.53	0.4723	2.02806	5.3
65	48.0156	26.93	0.576	1.89327	7.97

Análisis de SEM:

Las imágenes de SEM mostraron que los cristales de la Forma 1 tienen morfología rectangular (véase la Figura 2). A modo de comparación, las imágenes de SEM de la forma amorfa mostraron que las muestras estudiadas consistieron en agregados predominantemente grandes ($> 5 \mu\text{m}$ de diámetro) (véase la Figura 6).

El espectro de espectroscopía de infrarrojos comprende picos a longitudes de onda de aproximadamente 3524,6, 3425,0, 2932,2, 2872,6, 2134,7, 1958,0, 1924,7, 1630,7, 1528,8, 1489,0, 1438,6, 1377,4, 1354,6, 1310,7, 1259,8, 770,4, 742,7 cm^{-1} . El espectro se presenta en la Figura 3.

DSC: aparición a aproximadamente 109,9 °C.

Hiper-DSC: aparición a aproximadamente 114 °C.

El análisis de Karl Fisher indica un contenido de humedad del 3,8 % que es equivalente a una cantidad estequiométrica de agua y de acuerdo con el aislamiento de un hidrato.

Prueba de higroscopicidad

La forma amorfa es higroscópica como se indica por análisis gravimétrico de absorción de vapor (GVA). Las isotermas de absorción/desorción de agua se muestran en las Figuras 7 y 8.

El GVA reveló que la forma amorfa era altamente higroscópica, absorbiendo agua en el volumen de la muestra con el almacenamiento por encima del 30 % de HR (total de aprox. 14 % en equilibrio al 90 % de HR). El estado amorfo permaneció estable a la recristalización durante el intervalo de absorción de agua completo investigado; sin embargo, se observó un grado de cambio de forma física a medida que la muestra pasó a través de su temperatura de transición vítrea. A diferencia, no hubo captación de agua significativa observada entre el 40 % de HR y el 90 % de HR (aproximadamente 0,3 % peso/peso) por la forma sólida cristalina (las isotermas de absorción/desorción de agua se muestran en las Figuras 9 y 10). No hubo cambio en la forma en estado sólido durante el intervalo de absorción de agua completo.

Prueba de estabilidad

La forma sólida cristalina es más estable que la forma amorfa. Cuando ambas sustancias se almacenan durante 6 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa, la forma cristalina sigue siendo un polvo blanco sin cambio en el contenido de agua (3,8 % según análisis de Karl Fischer). Por tanto, no hay degradación significativa como se mide por la suma de impurezas que aumenta solo del 0,9 % al 1,0 % (HPLC). Sin embargo, la forma amorfa mostró un aumento del contenido de humedad, 5,7 % del 1,3 %, según análisis de Karl Fischer. La forma amorfa también muestra degradación más rápida con aumento de las cantidades de impurezas, 3,7 % del 1,5 % (HPLC). La forma amorfa fue inicialmente un polvo blanco, pero adquirió un aspecto vidrioso y se volvió amarilla con el almacenamiento.

Detección de pequeñas cantidades de forma cristalina (Forma 1) en una muestra de la forma amorfa

Se llevaron a cabo mediciones de XRPD con un difractor de rayos X de polvo Bruker D8 Advance usando radiación $K\alpha$ de Cu en la geometría de reflexión de Bragg-Brentano. Generalmente, los valores de 2θ son exactos dentro de un error de $\pm 0,1 - 0,2^\circ$. Las intensidades relativas de los picos pueden variar considerablemente para diferentes muestras de la misma forma cristalina debido a diferentes orientaciones preferidas de los cristales. Las muestras se prepararon sin ningún tratamiento especial distinto de la aplicación de una ligera presión para obtener una superficie plana. Se usaron portamuestras de monocristal de silicio de 1,0 mm de profundidad y 12 mm de diámetro de la cavidad. El voltaje y la corriente del tubo fueron 40 kV y 40 mA, respectivamente. El difractor de rayos X está equipado con un detector LynxEye. Se usó una ligera divergencia variable con una ventana de 3° . El tamaño de etapa fue $0,02^\circ 2\theta$ con un tiempo de etapa de 37 segundos. Las muestras se giraron a 0,5 rps durante la medición.

La Figura 12 muestra el patrón de XRPD de una mezcla con 95 % de forma amorfa y 5 % de forma cristalina (Forma 1) que muestra pequeños picos en el difractograma de rayos X como se enumera a continuación.

Lista de picos de XRPD en un ángulo 2θ (para los picos visibles en la Figura 12).

	Pos. [°2Th.]
5	5.4
	10.9
	14.1
10	21.9
	23.8

15 En conclusión, una muestra debe ser al menos 5 % cristalina con el fin de ver picos de XRPD significativos con una relación razonable de señal con respecto a ruido.

20 Evaluación de la fracción de la Forma 1 cristalina por DSC

25 Puede realizarse una evaluación aproximada del contenido de forma cristalina en comparación con forma amorfa por calorimetría diferencial de barrido. Se llevaron a cabo mediciones de calorimetría diferencial de barrido (DSC) en un Perkin Elmer DSC-7. Las muestras se colocan en crisoles de oro, el platillo de muestra abierto se coloca bajo una purga de nitrógeno durante 3 minutos y se sella herméticamente bajo nitrógeno. Las mediciones se realizan a una velocidad de calentamiento de 40 °C por minuto durante el intervalo de temperatura de -50 °C a 200 °C. Las cantidades de muestra son generalmente aproximadamente 4 mg y la integración de picos se lleva a cabo de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 130 °C.

30 Las muestras que contienen al menos el 50 % de forma cristalina presentan una entalpía de fusión superior a aproximadamente 30 J/g. Las muestras que contienen al menos el 70 % de forma cristalina presentan una entalpía de fusión superior a aproximadamente 45 J/g. Las muestras que contienen al menos el 90 % de forma cristalina presentan una entalpía de fusión superior a aproximadamente 58 J/g y las muestras que contienen al menos el 95 % de forma cristalina presentan una entalpía de fusión superior a aproximadamente 62 J/g.

35 Fabricación de comprimidos

40 Se pasa una sustancia activa a través de un U3 Comil® (Quadro Engineering) equipado con una malla de 457 micrómetros y se pesa en un recipiente de acero inoxidable. Se añade lactosa monohidratada y la mezcla se combina y se pasa a través de un tamiz de 600 micrómetros. Se pasó celulosa microcristalina a través de un tamiz de 600 micrómetros, se añadió y se combinó. Se pasó estearato de magnesio a través de un tamiz de 600 micrómetros, se añadió y se combinó. Los núcleos de comprimidos se comprimen sobre una prensa de comprimidos adecuada. Se prepara una suspensión del material de recubrimiento de película, que contiene hipromelosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol y sacarina sódica en agua purificada, y se pulveriza sobre los núcleos de comprimido en una recubridora de lecho fluidizado. El agua se elimina durante el procesamiento.

45 Actividad biológica

50 Puede determinarse la capacidad de la forma cristalina de la invención para agonizar el receptor de vasopresina V₂ usando el ensayo *in vivo* descrito en el documento PCT/GB2001/000023.

55 Cuando se probó en este ensayo, la 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida mostró el 82 % de inhibición de la diuresis (en 1 hora) cuando se dosificó a 1 mg/Kg.

60 Determinación de la estructura de rayos X de monocristal

65 Preparación de cristales:

Se preparó una suspensión (15 ml) de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida amorfa (preparada usando el método descrito en el documento PCT/GB2001/000023) a una concentración de 387 mg/ml en una mezcla de acetato de *n*-propilo y agua (81:19) y se calentó a 80 °C durante 10 minutos dando una disolución casi transparente. La mezcla se enfrió a una tasa de 1 °C por minuto a 10 °C y se calentó de nuevo a 40 °C. Se añadieron semillas cristalinas de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida (Forma 1) (aproximadamente 50 mg) y la mezcla se enfrió a una tasa de 0,5 °C por minuto a 38 °C. La mezcla se calentó de nuevo a 39 °C y se añadió una cantidad adicional de semillas cristalinas de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)encilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida (Forma 1) (aproximadamente 50 mg). La mezcla se agitó a 39 °C durante 6 horas, a continuación se

enfrío a 35 °C a una tasa de 0,1 °C por minuto. La mezcla se agitó a 35 °C durante 6 horas, a continuación se enfrió a 30 °C a una tasa de 0,1 °C por minuto. A continuación, la mezcla se agitó durante tres días a 30 °C. Se observó que el recipiente de reacción contuvo una suspensión y algunos cristales relativamente grandes sobre los lados del recipiente. La suspensión se retiró y se filtró y el filtrado resultante se usó para aclarar los cristales más grandes de los lados del recipiente que se recuperaron como una suspensión. La suspensión de los cristales grandes se almacenó en un recipiente sellado a temperatura ambiente durante dos semanas que produjo la disolución de los cristales. El almacenamiento adicional del recipiente durante 10 días adicionales en el recipiente sellado produjo recristalización proporcionando cristales adecuados para la determinación de la estructura de rayos X de monocristal. Los análisis de DSC y Raman de los cristales filtrados mostraron que los sólidos estuvieron de acuerdo con la Forma 1, sin indicación de que estuviera presente alguna otra forma cristalina.

Determinación de la estructura:

Se llevó a cabo cristalografía usando un instrumento Nonius Kappa CCD (Bruker). La estructura absoluta se asignó a partir de la configuración conocida del material de partida (dimetilamida de L-prolina, véase el documento PCT/GB2001/000023). Se localizaron los átomos de hidrógeno del agua y sus posiciones se refinaron satisfactoriamente. Se promediaron 2356 pares de Friedel para el refinamiento. La estructura de rayos X de monocristal resultante se muestra en la Figura 11. El informe resumen de la determinación de la estructura de rayos X de monocristal se muestra a continuación y en las Tablas 1-5:

Celdilla unidad

Se usaron 7436 reflexiones con $1,00^\circ < \theta < 28,70^\circ$ (resolución entre 20,40Å y 0,74Å) para el refinamiento de la celdilla unidad.

Simetría usada en	s calepack	p2
a (Angstrom)	8.0686 +/- 0.0002	
b (Angstrom)	9.6869 +/- 0.0002	
c (Angstrom)	16.0886 +/- 0.0004	
alfa (°)	90.000	
beta (°)	91.2676 +/- 0.0008	
gamma (°)	90.000	
Volumen (Å³)	1257.17 +/- 0.05	
Mosaicidad (°)	0.446 +/- 0.002	

Recogida de datos

Resumen

Número total de imágenes coleccionadas	165
Tiempo total de exposición	8.7 horas
Tiempo de exposición de datos coleccionados	8.6 horas
Tiempo de reloj de pared de exposición de datos coleccionados	8.8 horas

Condiciones experimentales

Longitud de onda	0.71073 Å
Entorno generador	50kV 30mA

Barridos

Tipo	Nombre	# imágenes	Rotación total	Rotación por cuadro	Exposición por cuadro	Detector distancia	Usado en escala
Determinación celular	i01f	10	10.0° phi	1.000°	20 Segundos	40.00 mm	No
Colección datos	s01f	88	176.0° phi	2.000°	200 Segundos	35.00 mm	Sí
Colección datos	s02f	19	38.0° omega	2.000°	200 Segundos	35.00 mm	Sí
Colección datos	s03f	14	28.0° omega	2.000°	200 Segundos	35.00 mm	Sí
Colección datos	s04f	34	68.0° omega	2.000°	200 Segundos	35.00 mm	Sí

Cambio de escala Scalepack

Observaciones suprimidas

Sobrecarga o perfil incompleto	366
Interrupción de sigma	43
Límite de alta resolución	12

Conjunto de datos final

Factor escala	10.00
Número de reflexiones "completas"	8117
Número de reflexiones "parciales"	8770
Número total de reflexiones integradas	11976
Número total de reflexiones únicas	3352
Datos completados	97.8%
Rango de resolución	20.40-0.74 Å
Rango theta	1.00°-28.70°
Media de intensidad	389.2
Media de Sigma (I)	10.2
Unión-R genera (linear)	0.037

ES 2 538 085 T3

Tabla 1. Datos de cristales y refinamiento de estructuras para pp1001.

5	Código de indentificación Fórmula empírica Fórmula peso Temperatura Longitud de onda Sistema cristal	pp1001 C27 H36 N4 O4 480.60 180(2) K 0.71073 Å Monoclínico
10	Espacio grupo Dimensiones de unidad celular	P2(1) a=8.0686(2) Å $\alpha=90^\circ$. b=9.6869(2) Å $\beta=91.268(1)^\circ$. c=16.0886(4) Å $\gamma=90^\circ$. 1257.17(5) Å ³
15	Volumen Z Densidad (calculada) Coeficiente de absorción F(000) Tamaño cristal	2 1.270 Mg/m ³ 0.086 mm ⁻¹ 516 0.37x0.21x0.10 mm ³
20	Rango theta para colección de datos Rango índice Reflexiones coleccionadas Reflexiones independientes Plenitud a theta=28.68°	4.12 a 28.68° -10<=h<=10,-11<=k<=12,-19<=l<=21 11956 3340 [R(int)=0.0312] 97.5%
25	Corrección de absorción Trasmisión max. y min. Método de refinamiento Datos/restricciones/parámetros	Semi-empírica desde equivalentes 0.998 y 0.901 De matriz completa de mínimos cuadrados en F ² 3340/1/325
30	Bondad de ajuste en F ² Indíces R finales [1>2sigma(1)] Indíces R (todos datos) Parámetros absolutos estructura Mayor diferencia entre pico y hueco	1.030 R1=0.0370, wR2=0.0906 R1=0.0446, wR2=0.0942 0.5 (11) 0.270 y -0.150 e. Å ⁻³

35

40

45

50

55

60

Tabla 2. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para pp1001. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor $U^{\#}$ ortogonalizado.

		x	y	z	U(eq)
5	N(1)	1842(2)	6613(2)	9131(1)	41(1)
	C(1)	349(3)	6674(3)	9647(1)	51(1)
	C(2)	-1244(3)	6581(3)	9126(2)	64(1)
10	C(3)	-1536(3)	5193(4)	8722(2)	62(1)
	C(4)	-165(3)	4738(3)	8137(1)	55(1)
	C(5)	1444(2)	4303(2)	8561(1)	41(1)
	C(6)	1983(3)	2939(3)	8531(1)	50(1)
15	C(7)	3497(3)	2538(3)	8870(1)	52(1)
	C(8)	4518(3)	3496(3)	9242(1)	48(1)
	C(9)	3992(2)	4862(2)	9310(1)	39(1)
	C(10)	2460(2)	5252(2)	8980(1)	34(1)
20	O(11)	2064(2)	8934(2)	9151(1)	62(1)
	C(11)	2557(3)	7816(2)	8897(1)	41(1)
	C(12)	3961(2)	7793(2)	8298(1)	36(1)
	C(13)	3947(2)	7015(2)	7572(1)	36(1)
25	C(14)	5167(2)	7223(2)	6991(1)	36(1)
	C(15)	6438(2)	8171(2)	7129(1)	35(1)
	C(16)	6489(2)	8934(2)	7871(1)	38(1)
	C(17)	5231(3)	8742(2)	8433(1)	39(1)
30	C(18)	7828(3)	9986(3)	8052(2)	53(1)
	N(19)	7359(2)	7861(2)	5666(1)	41(1)
	C(19)	7749(2)	8411(2)	6480(1)	43(1)
	O(20)	8800(2)	5897(2)	5912(1)	46(1)
35	C(20)	7935(2)	6612(2)	5432(1)	36(1)
	N(20)	7529(2)	6167(2)	4656(1)	42(1)
	C(21)	8128(3)	4870(3)	4323(1)	51(1)
	C(22)	8058(3)	5130(3)	3382(2)	61(1)
40	C(23)	6563(3)	5989(4)	3264(1)	67(1)
	C(24)	6391(2)	6861(3)	4076(1)	45(1)
	O(25)	4191(2)	5861(2)	4852(1)	53(1)
	N(25)	3492(2)	7583(2)	3956(1)	47(1)
45	C(25)	4589(2)	6743(2)	4342(1)	41(1)
	C(26)	3906(3)	8581(3)	3308(2)	59(1)
	C(27)	1721(3)	7391(3)	4086(2)	59(1)
50	O(1W)	12061(2)	4994(2)	6101(1)	63(1)

55

60

65

Tabla 3. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para pp1001.

	N(1)-C(11)	1.357(3)	C(7)-H(7)	0.9500
5	N(1)-C(10)	1.432(3)	C(8)-C(9)	1.395(3)
	N(1)-C(1)	1.479(2)	C(8)-H(8)	0.9500
	C(1)-C(2)	1.521(4)	C(9)-C(10)	1.387(3)
	C(1)-H(1A)	0.9900	C(9)-H(9)	0.9500
10	C(1)-H(1B)	0.9900	O(11)-C(11)	1.227(3)
	C(2)-C(3)	1.509(5)	C(11)-C(12)	1.503(3)
	C(2)-H(2A)	0.9900	C(12)-C(13)	1.390(3)
	C(2)-H(2B)	0.9900	C(12)-C(17)	1.390(3)
15	C(3)-C(4)	1.534(3)	C(13)-C(14)	1.388(3)
	C(3)-H(3A)	0.9900	C(13)-H(13)	0.9500
	C(3)-H(3B)	0.9900	C(14)-C(15)	1.391(3)
	C(4)-C(5)	1.513(3)	C(14)-H(14)	0.9500
20	C(4)-H(4A)	0.9900	C(15)-C(16)	1.404(3)
	C(4)-H(4B)	0.9900	C(15)-C(19)	1.520(3)
	C(5)-C(6)	1.392(3)	C(16)-C(17)	1.387(3)
	C(5)-C(10)	1.396(3)	C(16)-C(18)	1.509(3)
25	C(6)-C(7)	1.383(3)	C(17)-H(17)	0.9500
	C(6)-H(6)	0.9500	C(18)-H(18A)	0.9800
	C(7)-C(8)	1.370(4)	C(18)-H(18B)	0.9800
	C(18)-H(18C)	0.9800	C(2)-C(1)-H(1A)	109.2
30	N(19)-C(20)	1.353(3)	N(1)-C(1)-H(1B)	109.2
	N(19)-C(19)	1.443(3)	C(2)-C(1)-H(1B)	109.2
	N(19)-H(19)	0.8800	H(1A)-C(1)-H(1B)	107.9
	C(19)-H(19A)	0.9900	C(3)-C(2)-C(1)	114.3(2)
35	C(19)-H(19B)	0.9900	C(3)-C(2)-H(2A)	108.7
	O(20)-C(20)	1.241(2)	C(1)-C(2)-H(2A)	108.7
	C(20)-N(20)	1.355(3)	C(3)-C(2)-H(2B)	108.7
	N(20)-C(21)	1.453(3)	C(1)-C(2)-H(2B)	108.7
40	N(20)-C(24)	1.459(3)	H(2A)-C(2)-H(2B)	107.6
	C(21)-C(22)	1.534(3)	C(2)-C(3)-C(4)	114.4(2)
	C(21)-H(21A)	0.9900	C(2)-C(3)-H(3A)	108.7
	C(21)-H(21B)	0.9900	C(4)-C(3)-H(3A)	108.7
45	C(22)-C(23)	1.474(4)	C(2)-C(3)-H(3B)	108.7
	C(22)-H(22A)	0.9900	C(4)-C(3)-H(3B)	108.7
	C(22)-H(22B)	0.9900	H(3A)-C(3)-H(3B)	107.6
	C(23)-C(24)	1.565(3)	C(5)-C(4)-C(3)	115.21(18)
50	C(23)-H(23A)	0.9900	C(5)-C(4)-H(4A)	108.5
	C(23)-H(23B)	0.9900	C(3)-C(4)-H(4A)	108.5
	C(24)-C(25)	1.529(3)	C(5)-C(4)-H(4B)	108.5
	C(24)-H(24)	1.0000	C(3)-C(4)-H(4B)	108.5
55	O(25)-C(25)	1.232(3)	H(4A)-C(4)-H(4B)	107.5
	N(25)-C(25)	1.344(3)	C(6)-C(5)-C(10)	117.51(19)
	N(25)-C(27)	1.461(3)	C(6)-C(5)-C(4)	120.9(2)
	N(25)-C(26)	1.466(3)	C(10)-C(5)-C(4)	121.6(2)
60	C(26)-H(26A)	0.9800	C(7)-C(6)-C(5)	121.8(2)
	C(26)-H(26B)	0.9800	C(7)-C(6)-H(6)	119.1
	C(26)-H(26C)	0.9800	C(5)-C(6)-H(6)	119.1
	C(27)-H(27A)	0.9800	C(8)-C(7)-C(6)	120.0(2)
65	C(27)-H(27B)	0.9800	C(8)-C(7)-H(7)	120.0

ES 2 538 085 T3

(continuado)

	C(27)-H(27C)	0.9800	C(6)-C(7)-H(7)	120.0
5	O(1W)-H(1W)	0.91(4)	C(7)-C(8)-C(9)	119.73(19)
	O(1W)-H(2W)	1.01(4)	C(7)-C(8)-H(8)	120.1
	C(11)-N(1)-C(10)	126.28(15)	C(9)-C(8)-H(8)	120.1
	C(11)-N(1)-C(1)	118.54(18)	C(10)-C(9)-C(8)	119.9(2)
10	C(10)-N(1)-C(1)	115.00(17)	C(10)-C(9)-H(9)	120.0
	N(1)-C(1)-C(2)	112.17(17)	C(8)-C(9)-H(9)	120.0
	N(1)-C(1)-H(1A)	109.2	C(9)-C(10)-C(5)	120.93(19)
	C(9)-C(10)-N(1)	119.84(18)	O(20)-C(20)-N(19)	121.25(18)
	C(5)-C(10)-N(1)	119.01(17)	O(20)-C(20)-N(20)	121.2(2)
15	O(11)-C(11)-N(1)	121.55(17)	N(19)-C(20)-N(20)	117.58(18)
	O(11)-C(11)-C(12)	118.7(2)	C(20)-N(20)-C(21)	122.67(18)
	N(1)-C(11)-C(12)	119.70(17)	C(20)-N(20)-C(24)	125.37(19)
	C(13)-C(12)-C(17)	118.82(17)	C(21)-N(20)-C(24)	111.87(17)
20	C(13)-C(12)-C(11)	123.67(17)	N(20)-C(21)-C(22)	102.5(2)
	C(17)-C(12)-C(11)	116.96(17)	N(20)-C(21)-H(21A)	111.3
	C(14)-C(13)-C(12)	119.69(17)	C(22)-C(21)-H(21A)	111.3
	C(14)-C(13)-H(13)	120.2	N(20)-C(21)-H(21B)	111.3
25	C(12)-C(13)-H(13)	120.2	C(22)-C(21)-H(21B)	111.3
	C(13)-C(14)-C(15)	121.30(17)	H(21A)-C(21)-H(21B)	109.2
	C(13)-C(14)-H(14)	119.3	C(23)-C(22)-C(21)	103.4(2)
	C(15)-C(14)-H(14)	119.3	C(23)-C(22)-H(22A)	111.1
30	C(14)-C(15)-C(16)	119.42(17)	C(21)-C(22)-H(22A)	111.1
	C(14)-C(15)-C(19)	120.87(17)	C(23)-C(22)-H(22B)	111.1
	C(16)-C(15)-C(19)	119.70(17)	C(21)-C(22)-H(22B)	111.1
	C(17)-C(16)-C(15)	118.42(17)	H(22A)-C(22)-H(22B)	109.0
35	C(17)-C(16)-C(18)	119.70(18)	C(22)-C(23)-C(24)	106.52(18)
	C(15)-C(16)-C(18)	121.84(18)	C(22)-C(23)-H(23A)	110.4
	C(16)-C(17)-C(12)	122.31(17)	C(24)-C(23)-H(23A)	110.4
	C(16)-C(17)-H(17)	118.8	C(22)-C(23)-H(23B)	110.4
40	C(12)-C(17)-H(17)	118.8	C(24)-C(23)-H(23B)	110.4
	C(16)-C(18)-H(18A)	109.5	H(23A)-C(23)-H(23B)	108.6
	C(16)-C(18)-H(18B)	109.5	N(20)-C(24)-C(25)	112.07(16)
	H(18A)-C(18)-H(18B)	109.5	N(20)-C(24)-C(23)	102.64(19)
45	C(16)-C(18)-H(18C)	109.5	C(25)-C(24)-C(23)	107.18(17)
	H(18A)-C(18)-H(18C)	109.5	N(20)-C(24)-H(24)	111.5
	H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5	C(25)-C(24)-H(24)	111.5
	C(20)-N(19)-C(19)	120.87(17)	C(23)-C(24)-H(24)	111.5
50	C(20)-N(19)-H(19)	119.6	C(25)-N(25)-C(27)	119.5(2)
	C(19)-N(19)-H(19)	119.6	C(25)-N(25)-C(26)	124.76(18)
	N(19)-C(19)-C(15)	115.21(16)	C(27)-N(25)-C(26)	115.14(19)
	N(19)-C(19)-H(19A)	108.5	O(25)-C(25)-N(25)	123.31(18)
	C(15)-C(19)-H(19A)	108.5	O(25)-C(25)-C(24)	120.10(18)
55	N(19)-C(19)-H(19B)	108.5	N(25)-C(25)-C(24)	116.47(18)
	C(15)-C(19)-H(19B)	108.5	N(25)-C(26)-H(26A)	109.5
	H(19A)-C(19)-H(19B)	107.5	N(25)-C(26)-H(26B)	109.5
60	H(26A)-C(26)-H(26B)	109.5	H(27A)-C(27)-H(27B)	109.5
	N(25)-C(26)-H(26C)	109.5	N(25)-C(27)-H(27C)	109.5
	H(26A)-C(26)-H(26C)	109.5	H(27A)-C(27)-H(27C)	109.5
	H(26B)-C(26)-H(26C)	109.5	H(27B)-C(27)-H(27C)	109.5
65	N(25)-C(27)-H(27A)	109.5	H(1W)-O(1W)-H(2W)	99(3)

(continuado)

 N(25)-C(27)-H(27B) 109.5

5 Transformaciones simétricas usadas para transformar átomos equivalentes
 10 Tabla 4. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para pp1001. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
N(1)	40(1)	42(1)	41(1)	1(1)	10(1)	6(1)
C(1)	51(1)	57(1)	47(1)	3(1)	20(1)	10(1)
15 C(2)	41(1)	88(2)	61(1)	19(1)	15(1)	23(1)
C(3)	33(1)	101(2)	53(1)	16(2)	0(1)	1(1)
C(4)	38(1)	82(2)	44(1)	2(1)	-4(1)	-4(1)
C(5)	36(1)	53(1)	34(1)	1(1)	5(1)	-4(1)
20 C(6)	54(1)	47(1)	49(1)	-8(1)	11(1)	-10(1)
C(7)	64(1)	42(1)	50(1)	6(1)	19(1)	10(1)
C(8)	41(1)	60(1)	43(1)	13(1)	6(1)	12(1)
C(9)	35(1)	50(1)	33(1)	3(1)	1(1)	-2(1)
25 C(10)	35(1)	38(1)	31(1)	3(1)	6(1)	1(1)
O(11)	76(1)	42(1)	68(1)	-6(1)	25(1)	10(1)
C(11)	49(1)	40(1)	36(1)	-1(1)	4(1)	5(1)
C(12)	42(1)	32(1)	34(1)	4(1)	1(1)	3(1)
30 C(13)	37(1)	32(1)	39(1)	1(1)	0(1)	-2(1)
C(14)	39(1)	36(1)	34(1)	-1(1)	1(1)	2(1)
C(15)	36(1)	33(1)	36(1)	7(1)	-1(1)	1(1)
C(16)	44(1)	32(1)	38(1)	7(1)	-8(1)	-4(1)
35 C(17)	56(1)	30(1)	31(1)	1(1)	-4(1)	1(1)
C(18)	63(1)	48(1)	48(1)	1(1)	-8(1)	-18(1)
N(19)	41(1)	47(1)	37(1)	9(1)	3(1)	2(1)
C(19)	43(1)	41(1)	44(1)	2(1)	4(1)	-9(1)
40 O(20)	39(1)	52(1)	46(1)	8(1)	-6(1)	6(1)
C(20)	27(1)	46(1)	36(1)	7(1)	3(1)	-4(1)
N(20)	36(1)	53(1)	37(1)	2(1)	0(1)	2(1)
C(21)	44(1)	55(1)	53(1)	-5(1)	2(1)	-6(1)
C(22)	59(1)	73(2)	51(1)	-18(1)	-1(1)	-14(1)
45 C(23)	53(1)	110(2)	38(1)	-3(1)	5(1)	-1(1)
C(24)	36(1)	64(1)	36(1)	9(1)	-3(1)	-5(1)
O(25)	41(1)	65(1)	54(1)	12(1)	6(1)	-1(1)
N(25)	38(1)	46(1)	55(1)	-3(1)	-8(1)	-1(1)
50 C(25)	36(1)	49(1)	38(1)	-4(1)	-3(1)	-3(1)
C(26)	57(1)	51(1)	67(2)	10(1)	-13(1)	0(1)
C(27)	39(1)	51(1)	86(2)	-14(1)	-8(1)	3(1)
O(1W)	43(1)	69(1)	76(1)	19(1)	0(1)	5(1)

 55 Tabla 5. Coordenadas del hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para pp1001.

	x	y	z	U(eq)
60 H(1A)	355	7550	9964	62
H(1B)	383	5904	10051	62
H(2A)	-2191	6792	9486	76

65

ES 2 538 085 T3

(continuado)

	x	y	z	U(eq)	
5	H(2B)	-1217	7295	8687	76
	H(3A)	-2600	5225	8404	75
	H(3B)	-1646	4489	9164	75
	H(4A)	-585	3956	7796	66
10	H(4B)	71	5509	7753	66
	H(6)	1292	2266	8270	59
	H(7)	3829	1598	8845	63
	H(8)	5580	3231	9453	58
15	H(9)	4682	5524	9583	47
	H(13)	3106	6344	7474	43
	H(14)	5134	6707	6488	43
20	H(17)	5237	9277	8928	47
	H(18A)	7668	10385	8605	80
	H(18B)	7770	10720	7633	80
	H(18C)	8916	9538	8037	80
25	H(19)	6738	8345	5316	50
	H(19A)	7933	9418	6428	51
	H(19B)	8803	7994	6682	51
30	H(21A)	7401	4091	4476	61
	H(21B)	9275	4674	4521	61
	H(22A)	9060	5626	3199	73
	H(22B)	7954	4252	3070	73
35	H(23A)	5573	5399	3172	80
	H(23B)	6680	6602	2776	80
	H(24)	6718	7845	3987	54
40	H(26A)	5024	8942	3415	88
	H(26B)	3107	9343	3311	88
	H(26C)	3862	8125	2764	88
	H(27A)	1563	6831	4586	88
45	H(27B)	1219	6921	3604	88
	H(27C)	1192	8293	4157	88
	H(1W)	11040(50)	5370(40)	6000(20)	94
	H(2W)	12680(50)	5470(40)	5650(20)	94

50

55

60

65

Reivindicaciones

- 5 1. Una forma sólida de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-*N,N*-dimetilamida, que presenta al menos los siguientes picos de difracción de rayos X de polvo característicos (radiación $K\alpha$ de Cu, expresada en grados 2θ) a aproximadamente 5,5, 10,9, 14,2, 21,9 y 24,0.
2. La forma sólida según la reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al mostrado en la Figura 1.
- 10 3. La forma sólida según la reivindicación 1 ó 2 que **se caracteriza por** un espectro de IR que tiene picos expresados en cm^{-1} a aproximadamente 3525, 3425, 2932, 2873, 2135, 1958, 1925, 1631, 1529, 1489, 1439, 1377, 1355, 1311, 1260, 770, 743.
- 15 4. La forma sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que tiene un espectro de IR sustancialmente igual al mostrado en la Figura 3.
5. La forma sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que es un hidrato.
- 20 6. La forma sólida según la reivindicación 5, en la que el hidrato es un monohidrato.
7. Una composición farmacéutica que comprende una forma sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un solvato de la misma, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 8. Una forma sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un solvato de la misma, para su uso en terapia.
9. Una forma sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un solvato de la misma, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por receptores de vasopresina V_2 .
- 30 10. La forma sólida para su uso según la reivindicación 9, en la que la enfermedad o afección mediada por los receptores de vasopresina V_2 está seleccionada de enuresis nocturna, nicturia, poliuria resultante de diabetes insípida central, incontinencia urinaria y trastornos hemorrágicos.
- 35 11. La forma sólida para su uso según la reivindicación 9, en la que la enfermedad o afección mediada por receptores de la vasopresina V_2 es nicturia.

40

45

50

55

60

65

Figura 1

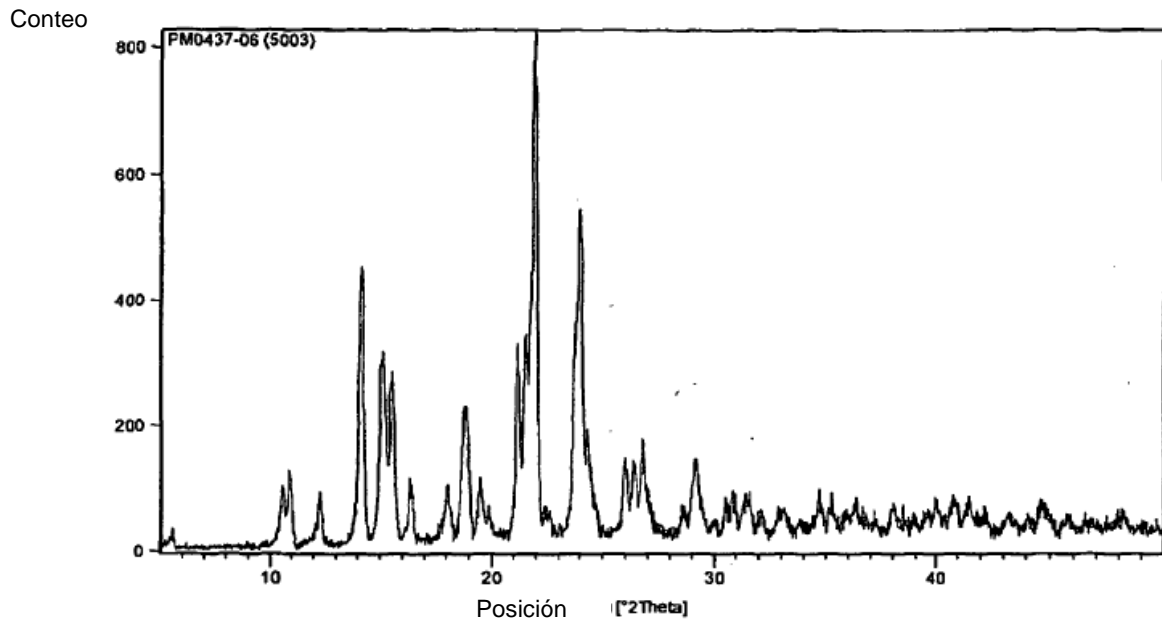
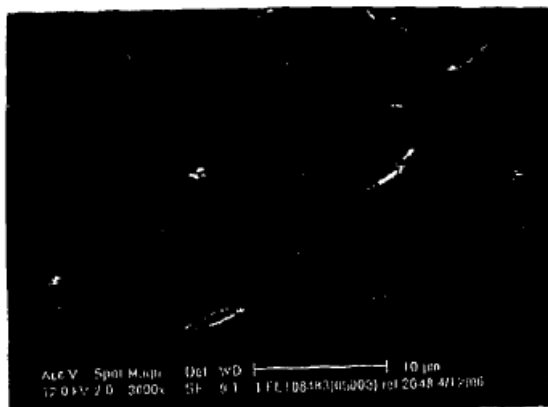


Figura 2

3000 x Magnificación



10000 x Magnificación



Figura 3

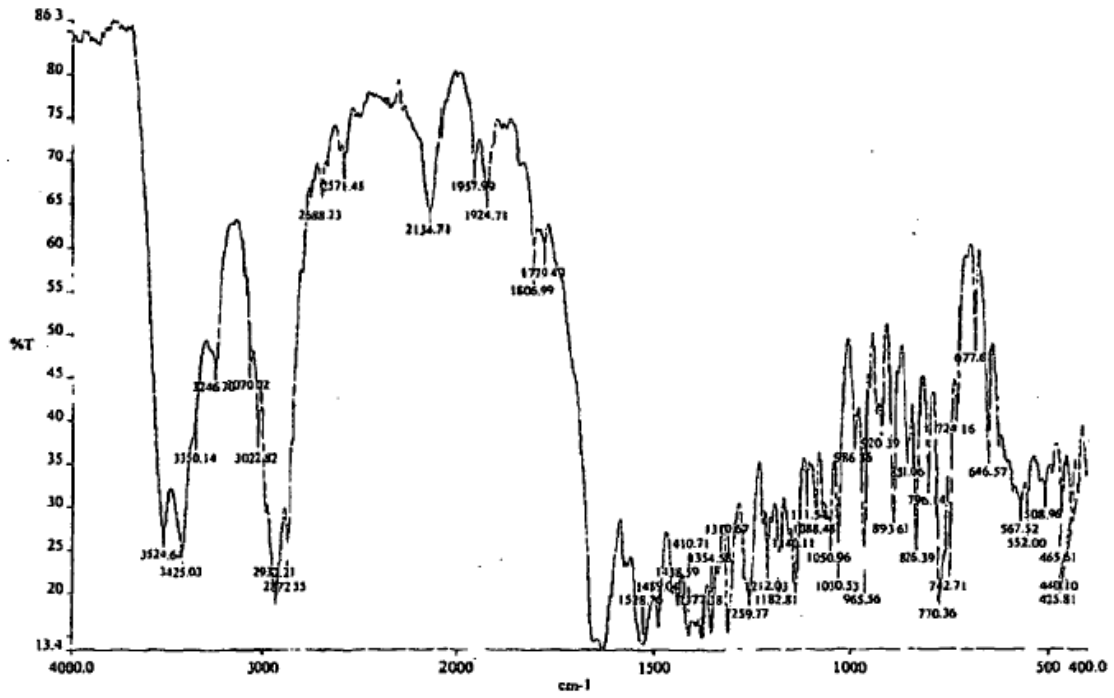


Figura 4

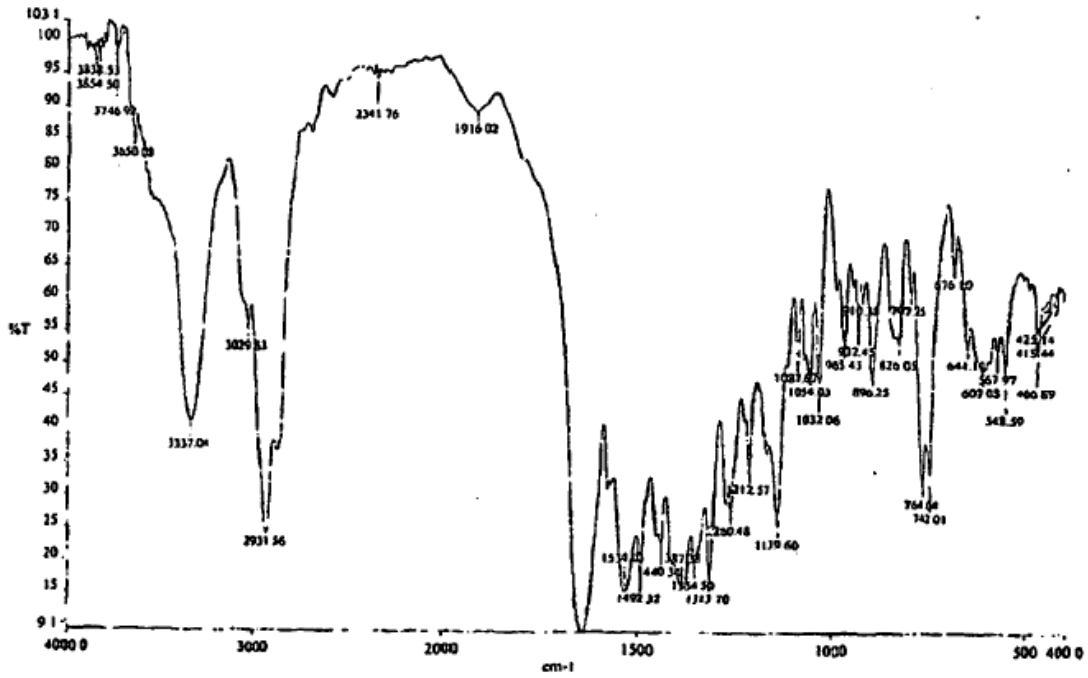


Figura 5

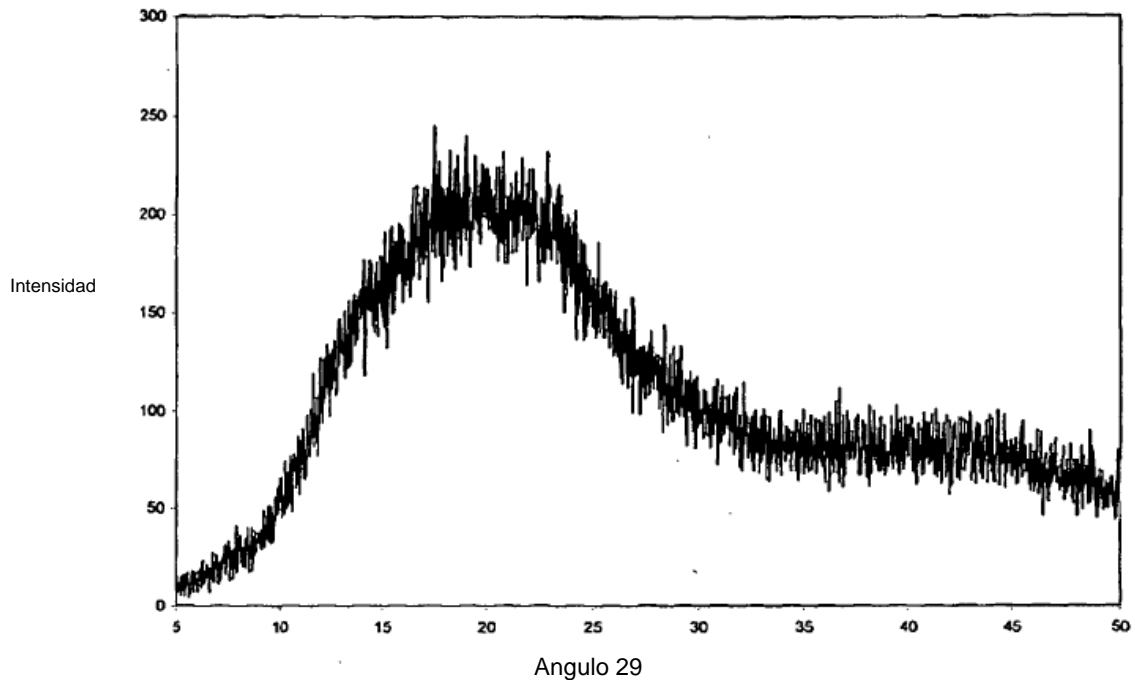
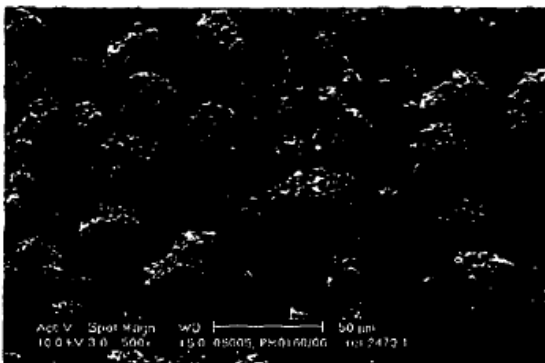


Figura 6

500 x Magnificación



2000 x Magnificación

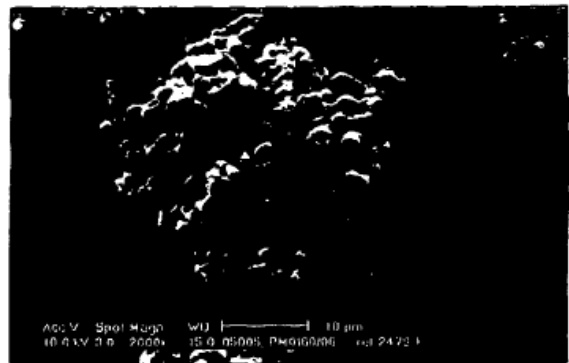


Figura 7

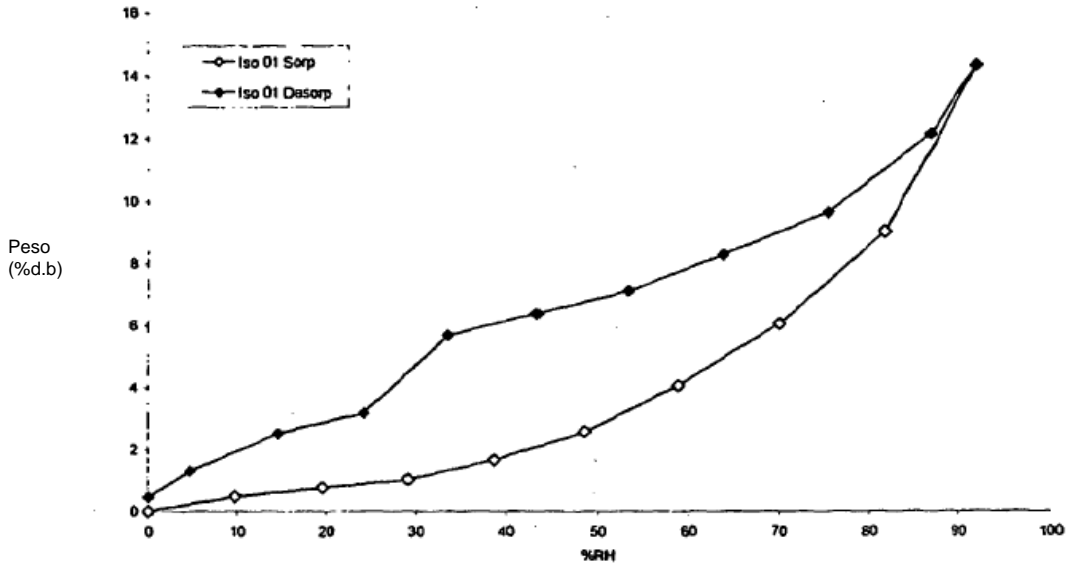


Figura 8

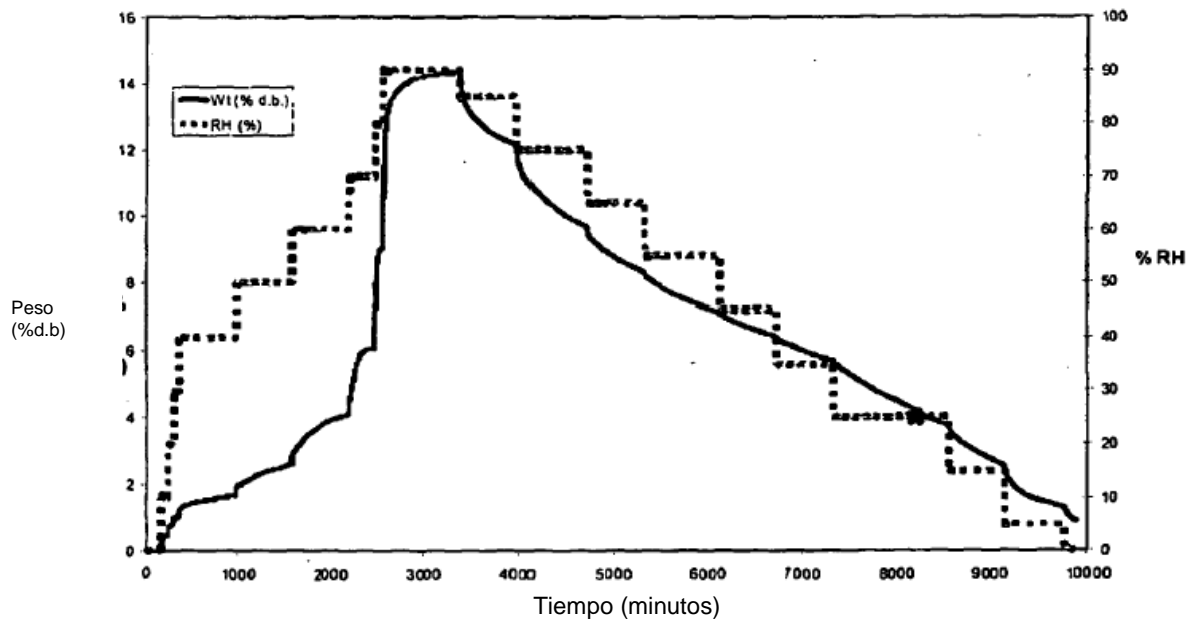


Figura 9

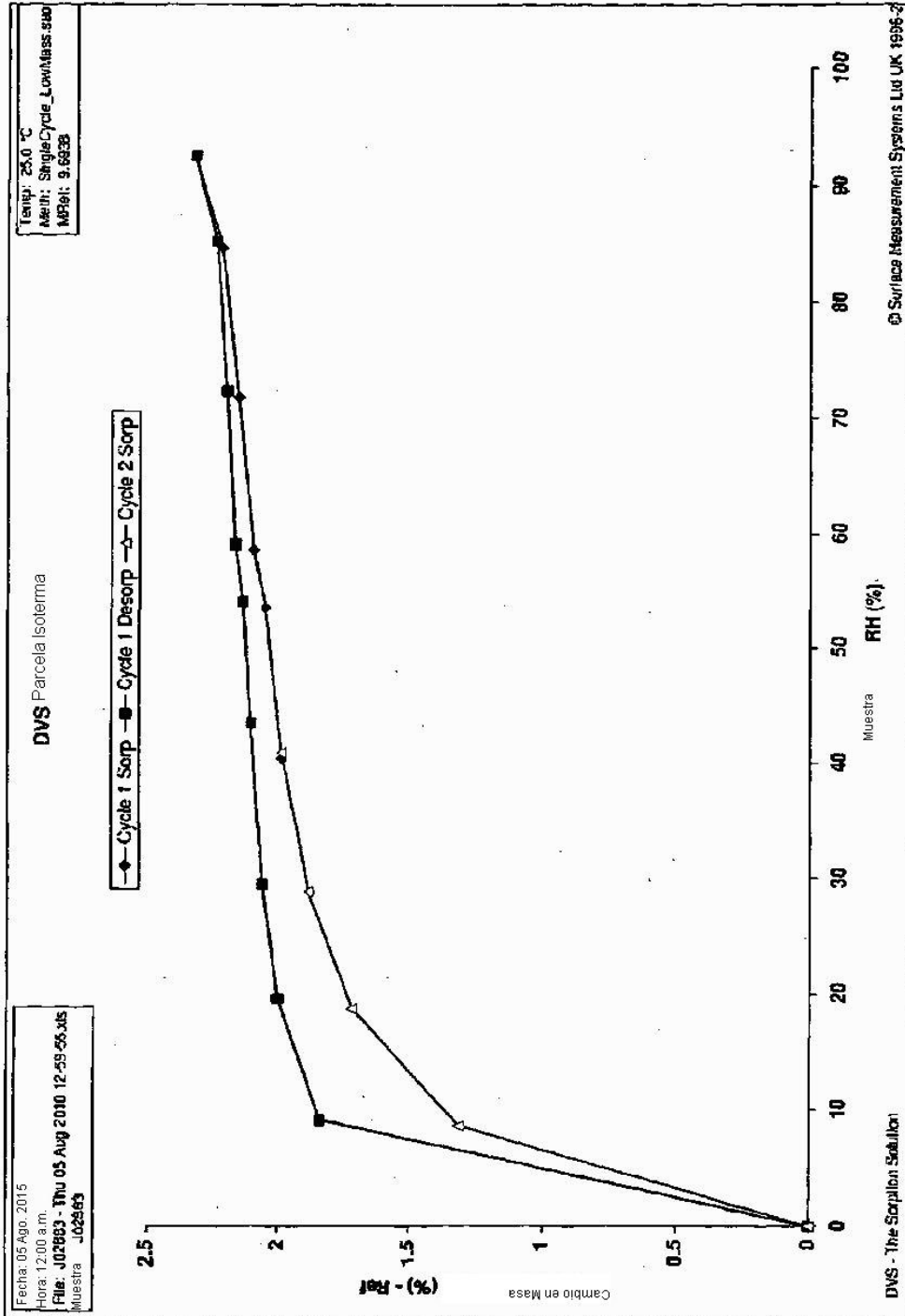


Figura 10

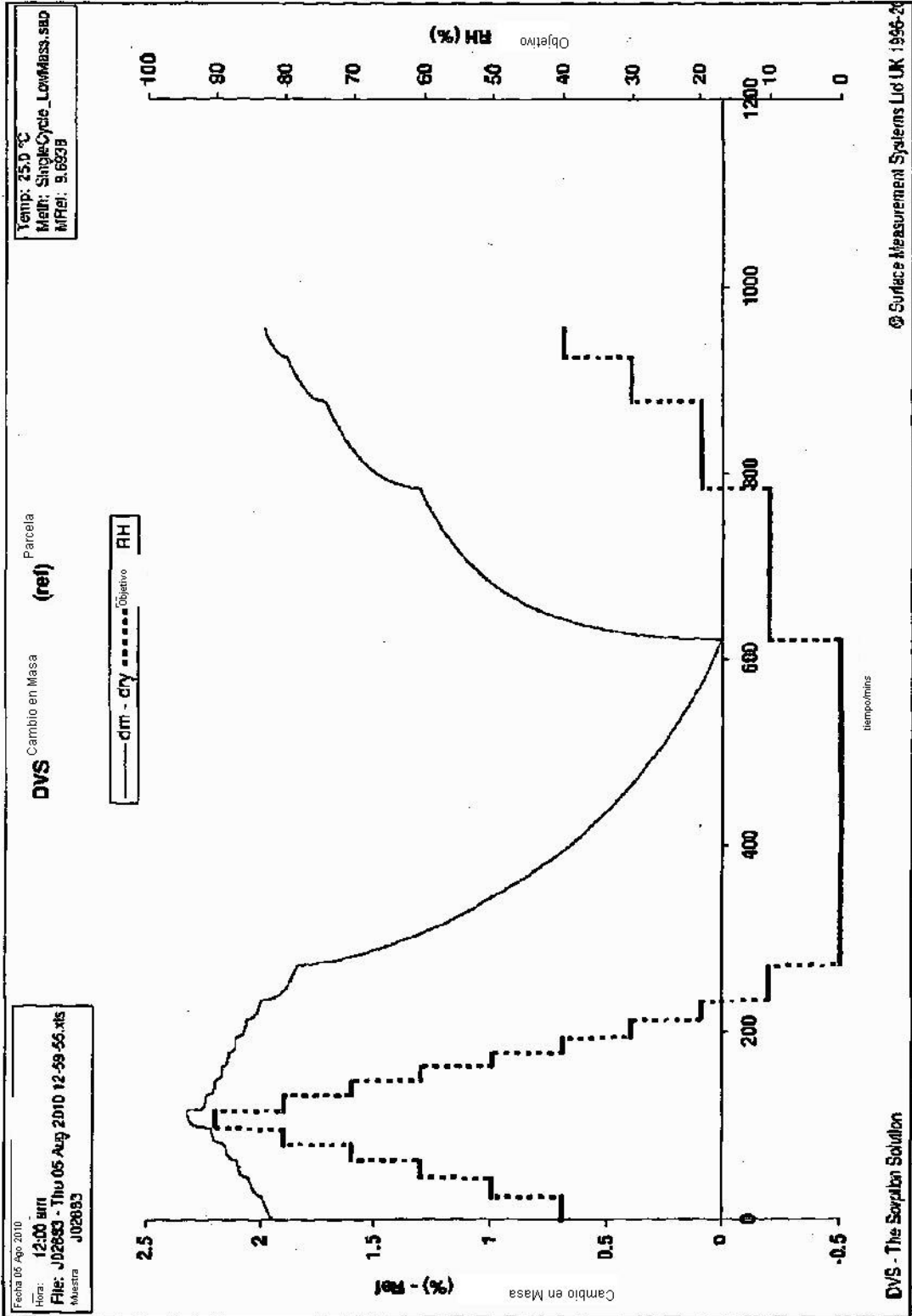


Figura 11

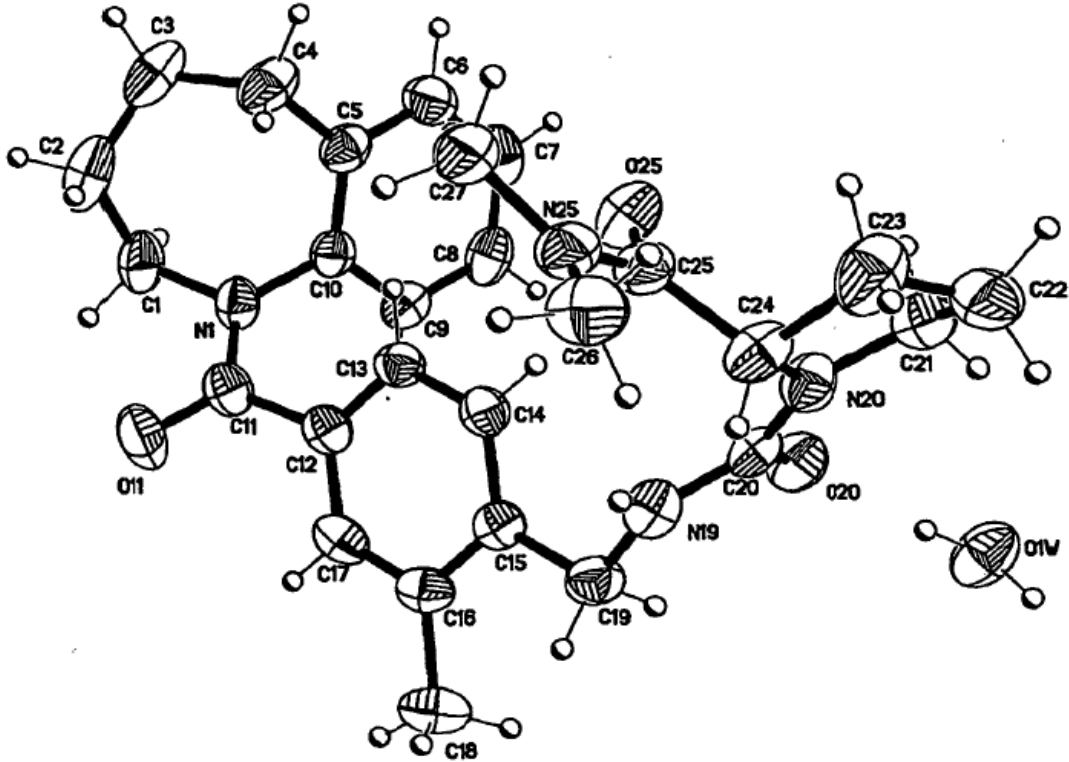


Figura 12

