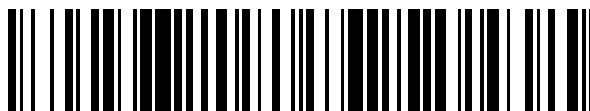


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 364**

51 Int. Cl.:

A01N 37/18 (2006.01)

C07C 237/26 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2009 E 09751737 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2296464**

54 Título: **Salas y polimorfos de un compuesto de tetraciclina**

30 Prioridad:

23.05.2008 US 128712 P

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

19.06.2015

73 Titular/es:

**PARATEK PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
75 Kneeland Street
Boston, MA 02111, US**

72 Inventor/es:

**CVETOVICH, RAYMOND y
WARCHOL, TADEUSZ**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 538 364 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

Sales y polimorfos de un compuesto de tetraciclina

Antecedentes de la invención

5 El desarrollo de antibióticos de tetraciclina es el resultado directo de una detección sistemática de especímenes de suelo recolectados de muchas partes del mundo para evidencia de microorganismos capaces de producir composiciones bactericidas y/o bacterioestáticas. Los primeros de estos Compuestos novedosos fueron presentados en 1948 bajo el nombre clortetraciclina. Dos años después, la oxitetraciclina estuvo disponible. La aclaración de la estructura química de estos Compuestos confirma su similitud y proporciona la base analítica para la producción de un tercer elemento de este grupo en 1952, tetraciclina. Una nueva familia de Compuestos de tetraciclina, sin el grupo metilo unido al anillo presente en tetraciclinas más tempranas, se preparó en el año 1957 y estuvo públicamente disponible en 1967; y la minociclina estuvo en uso en 1972.

15 Recientemente, los esfuerzos de investigación se han enfocado en desarrollar nuevas composiciones antibióticas de tetraciclina efectivas bajo diferentes condiciones terapéuticas y rutas de administración. También se han investigado los nuevos análogos de tetraciclina que pueden probar que son iguales o más efectivos que los compuestos de tetraciclina presentados originalmente. Ejemplos incluyen las Patentes Estadounidenses Nos. 2,980,584; 2,990,331; 3,062,717; 3,165,531; 3,454,697; 3,557,280; 3,674,859; 3,957,980; 4,018,889; 4,024,272; y 4,126,680. Estas patentes son representativas del rango de composiciones de análogos de tetraciclina y tetraciclina farmacéuticamente activa. Adicionalmente, el documento US7326696 y R. O'SHEA ET AL: "Physicochemical properties of antibacterial compounds: complications for drug discovery". JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 51, no. 10, 22 de mayo de 2008, páginas 2871-2878, US AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON ambas describen Compuestos de tetraciclina con sustitución de aminometilo, y el documento WO2009120389 describe formulaciones orales e inyectables de Compuestos de tetraciclina 9-aminometilo.

25 Históricamente, poco después de su desarrollo y presentación inicial, se encuentra que las tetraciclinas son altamente efectivas farmacológicamente contra *rickettsiae*; una serie de bacterias gram-positivas y gram-negativas; y los agentes responsables de linfogranuloma venéreo, conjuntivitis de inclusión, y psittacosis. Por lo tanto, las tetraciclinas se han vuelto conocidas como antibióticos de "amplio espectro". Con el establecimiento posterior de su actividad antimicrobiana in vitro, efectividad en infecciones experimentales, y propiedades farmacológicas, las tetraciclinas como una clase se han utilizado rápidamente ampliamente para propósitos terapéuticos. Sin embargo, este uso generalizado de las tetraciclinas para enfermedad mayor y menor y enfermedades que conducen directamente a la aparición de la resistencia a estos antibióticos incluso entre especies bacterianas altamente susceptibles comensales y patógenas (por ejemplo, neumococo y Salmonella). El surgimiento de organismos resistentes a tetraciclina ha resultado en una disminución general en el uso de tetraciclinas y composiciones de análogos de tetraciclina como el antibiótico de elección.

35 Cada compuesto farmacéutico tiene una concentración terapéutica en sangre óptima y una concentración letal. La biodisponibilidad del compuesto determina la resistencia de la dosificación en la formulación del fármaco necesaria para obtener el nivel en sangre ideal. Si el fármaco se puede cristalizar como dos o más polimorfos que difieren en la biodisponibilidad, la dosis óptima dependerá del polimorfo presente en la formulación. Algunos fármacos muestran un margen angosto entre las concentraciones terapéuticas y letales. El cloramfenicol-3-palmitato (CAPP), por ejemplo, es un antibiótico de amplio espectro conocido por cristalizar en por lo menos tres formas polimórficas y una forma amorfa. Se comercializa la forma más estable, A. La diferencia en la bioactividad entre este polimorfo y otra forma, B, es un factor de ocho, creando de esta manera la posibilidad de sobredosis fatales del compuesto si se administra sin saberlo como forma B debido a alteraciones durante procesamiento y/o almacenamiento. Por lo tanto, las agencias reguladoras, tales como la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos, han empezado a establecer controles estrictos en el contenido polimórfico del componente activo en forma de dosificación sólida. En general, para fármacos que existen en forma polimórfica, si se comercializa cualquiera diferente al polimorfo termodinámicamente preferido, puro, la agencia reguladora puede requerir supervisión tanda a tanda. Sin embargo, se ha vuelto importante por razones médicas y comerciales producir y comercializar el fármaco puro en su polimorfo más termodinámicamente estable, sustancialmente libre de otros polimorfos cinéticamente favorecidos.

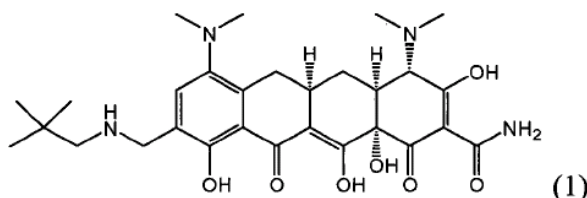
50 Por ejemplo, la forma de sal de un Compuesto, y la forma polimórfica de la sal o compuesto libre, se conocen en la técnica farmacéutica por afectar, por ejemplo, la solubilidad, índice de disolución, biodisponibilidad, estabilidad química y física, fluidez, fractalidad, y compresibilidad del compuesto así como también la seguridad y eficacia de productos de fármaco con base en el compuesto (véase, por ejemplo, Knapman, Modem Drug Discovery, 2000, 3(2): 53).

55 De acuerdo con lo anterior, la identificación de una forma de sal o base libre de un compuesto con propiedades físicas y químicas óptimas avanzará el desarrollo de los compuestos de tetraciclina como productos farmacéuticos. Lo más útil de dichas propiedades físicas y químicas incluye: preparación fácil y reproducible, cristalinidad, no

higroscopicidad, solubilidad acuosa, estabilidad a luz visible y ultravioleta, índice bajo de degradación bajo condiciones de estabilidad aceleradas de temperatura y humedad, índice bajo de isomerización entre la forma isomérica, y seguridad para administración a largo plazo a humanos.

Resumen de la invención

- 5 En una realización, la invención pertenece, por lo menos en parte, a una forma cristalina de una sal tosionato (p-toluenosulfonato) del Compuesto 1:



- 10 (4S, 4AS, 5AR, 12AS)- 4 -7-Bis(dimetilamino)- 9[[2,2- dimetilpropil] amino] metil]-3,10,12,12A -tetrahidroxi-1,11-dioxo- 1,4, 4A, 5, 5A, 6, 11, 12A- octahidrotetraceno -2- carboxamida (9-(2,2- dimetil- propil- aminometil) -minociclina).

15 En otra realización, la invención se relaciona con un polimorfo de una forma cristalina de una sal de tosionato del Compuesto 1. La invención se relaciona, en parte con un polimorfo forma 1 del Compuesto 1. La invención se relaciona, en parte con un polimorfo forma 2 de una forma cristalina de una sal de tosionato del Compuesto 1. La invención se relaciona, en parte con un polimorfo forma 3 de una forma cristalina de una sal de tosionato del Compuesto 1.

20 Por ejemplo, un polimorfo forma 1 de una forma cristalina de una sal de tosionato del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo a aproximadamente 8,06, 13,02, y 18,83 °2θ utilizando radiación Cu Kα. En algunas realizaciones, el polimorfo forma 1 de una forma cristalina de una sal de tosionato del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo a aproximadamente 8,06, 11,41, 13,02, 18,83, 20,54, y 24,53 °2θ utilizando radiación Cu Kα. En algunas realizaciones, el polimorfo forma 1 de una forma cristalina de una sal de tosionato del Compuesto 1 tiene picos de difracción de rayos X en polvo a aproximadamente 5,60, 8,06, 8,57, 11,41, 13,02, 15,58, 18,83, 20,54, y 24,53 °2θ utilizando radiación Cu Kα.

25 Por ejemplo, un polimorfo forma 1 de una forma cristalina de una sal de tosionato del Compuesto 1 es estable a temperatura en un rango de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 70 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo forma 1 de una forma cristalina de una sal de tosionato del Compuesto 1 es estable a temperatura en un rango de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 50 °C. En algunas realizaciones, el polimorfo forma 1 de una forma cristalina de una sal de tosionato del Compuesto 1 es estable a temperatura en un rango de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

30 El polimorfo forma 1 de una forma cristalina de una sal de tosionato del Compuesto 1 se puede obtener al cristalizar la sal de tosionato de dicho Compuesto 1 de isopropanol.

Por ejemplo, un polimorfo forma 2 de una forma cristalina de una sal de tosionato del Compuesto 1 tiene picos de patrón de difracción de rayos X en polvo a 7,82, 11,88, 16,12 y 21,46 °2θ utilizando radiación Cu Kα.

Por ejemplo, un polimorfo forma 3 de una forma cristalina de una sal de tosionato del Compuesto 1 tiene picos de patrón de difracción de rayos X en polvo a 5,11, 8,89, 10,34, 11,76 y 15,60 °2θ utilizando radiación Cu Kα.

- 35 En todavía otra realización, la invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina de una sal de tosionato del Compuesto 1 y un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la composición farmacéutica de la invención incluye una composición que comprende un polimorfo de una forma cristalina de la sal de tosionato del Compuesto 1 y un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

- 40 En otra realización, la composición farmacéutica de la invención incluye una forma cristalina de una sal de tosionato del Compuesto 1 y un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la composición farmacéutica de la invención incluye un polimorfo de una forma cristalina de una sal de tosionato del Compuesto 1 y un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un polimorfo de una forma cristalina de una sal de tosilato del Compuesto 1 en una forma pura.

5 En otra realización, la composición farmacéutica de la invención incluye un polimorfo de la forma cristalina de una sal de tosilato del Compuesto 1 y un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el polimorfo puede ser una forma 1, una forma 2, o un polimorfo forma 3 de una forma cristalina de una sal de tosilato del Compuesto 1.

La sal de tosilato del Compuesto 1 puede ser más estable que la base libre del Compuesto 1.

En otra realización, la invención incluye un método para preparar una sal de tosilato cristalina estable del Compuesto 1.

10 En otra realización, la invención incluye un método para preparar un polimorfo de una sal de tosilato cristalina del Compuesto 1. Por ejemplo, el polimorfo puede ser una forma 1, una forma 2, o un polimorfo forma 3 de una sal de tosilato cristalina del Compuesto 1.

15 En una realización, la invención incluye un método para preparar una forma 1 del polimorfo de una sal de tosilato cristalina del Compuesto 1, en donde el método comprende: combinar el Compuesto 1 con un solvente para producir una suspensión; y agregar ácido p-toluenosulfónico. Por ejemplo, el solvente puede ser un solvente alcohólico, tal como isopropanol. El ácido p-toluenosulfónico se proporciona en una cantidad de 25 a 75 % en peso con relación a la cantidad de dicho Compuesto 1, por ejemplo, de 25 a 50 % en peso, de 30 a 40 % en peso, o 33 % en peso con relación a la cantidad de dicho Compuesto 1. Por ejemplo, el ácido p-toluenosulfónico se proporciona en una forma de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico

20 Por ejemplo, la suspensión se calienta antes de la adición de ácido p-toluenosulfónico.

Por ejemplo, la suspensión se agita después de la adición de ácido p-toluenosulfónico. Por ejemplo, la agitación se conduce a una temperatura en un rango de 20 a 25 °C. Por ejemplo, la agitación se conduce durante 10 a 24 horas.

Por ejemplo, la suspensión se seca. Por ejemplo, el contenido de agua del sobrenadante de dicha suspensión está en un rango de 0,2 a 1,0 mg/mL, o en un rango de 0,4 a 0,8 mg/mL.

25 En todavía otra realización, la invención incluye un método para preparar un polimorfo forma 1 de una sal de tosilato cristalina del Compuesto 1, en donde el método comprende: preparar una solución del Compuesto 1 en un solvente o una combinación de solventes; y agregar una solución de ácido p-toluenosulfónico en un solvente o una combinación de solventes.

30 Por ejemplo, el solvente es un solvente alcohólico, tal como metanol, etanol, o isopropanol. Por ejemplo, la combinación de solventes incluye un solvente alcohólico. Por ejemplo, la combinación de solventes comprende adicionalmente un segundo solvente alcohólico. Por ejemplo, la combinación de solventes incluye etanol e isopropanol. Por ejemplo, la combinación de solventes incluye adicionalmente un anti-solvente, tal como cetona, éter, y éster. Por ejemplo, el éter incluye, pero no se limita a, metil-t-butil éter. Por ejemplo, la combinación de solventes incluye un solvente alcohólico y un anti-solvente. Por ejemplo, la combinación de solventes incluye
35 metanol y metil-t-butil éter.

Por ejemplo, se proporciona ácido p-toluenosulfónico en una cantidad de 25 a 75 % en peso, de 30 a 50 % en peso, de 35 a 45 % en peso, o 40 % en peso con relación a la cantidad de dicho Compuesto 1. Por ejemplo, se proporciona ácido p-toluenosulfónico en una forma de un monohidrato de ácido p-toluenosulfónico.

40 Por ejemplo, la solución se prepara a una temperatura en un rango de 0 a 60 °C, a una temperatura en un rango de 15 a 45 °C, o a una temperatura en un rango de 20 a 25 °C.

Por ejemplo, la solución se calienta después de que se prepara. Por ejemplo, la solución se mantiene a una temperatura en un rango de 20 a 50 °C, o en aproximadamente 45 °C.

45 Por ejemplo, el método comprende adicionalmente agregar un cristal de siembra de sal de monosilato del Compuesto 1 para producir una suspensión. La suspensión se puede agitar durante 10 a 24 horas o durante aproximadamente 22 horas. La suspensión se puede agitar a una temperatura en un rango de 15 a 45 °C o a aproximadamente 20 °C. La suspensión se puede secar. Por ejemplo, el contenido de agua de la suspensión está en un rango de 1 a 10 % en peso, o en un rango de 2 a 6 % en peso, o aproximadamente 3 % en peso.

5 En otra realización, la invención incluye un método para preparar un polimorfo forma 1 de una sal de tosilato cristalina del Compuesto 1, en donde el método comprende: disolver una base libre del Compuesto 1 en un primer solvente o combinación de solventes para formar una primera solución; disolver ácido p-toluenosulfónico en un segundo solvente o combinación de solventes para formar una segunda solución; y combinar dicha primera y segunda soluciones para formar una tercera solución.

10 En una realización, el primer y segundo solventes o combinación de solventes pueden ser iguales o diferentes. En otra realización, el solvente puede ser un solvente alcohólico, tal como metanol, etanol, e isopropanol. En otra realización, la combinación de solventes es una combinación de dos solventes alcohólicos, que incluye, pero no se limita a etanol e isopropanol. En un ejemplo preferido, la relación volumen a volumen de etanol e isopropanol es 2 a 1. En todavía otra realización, la combinación de solventes es una combinación que incluye, pero no se limita a, un solvente alcohólico y un anti-solvente (por ejemplo, una cetona, un éter, un éster, etc.). Por ejemplo, la combinación de solventes es una combinación que incluye, pero no se limita a, metanol y metil-t-butil éter. En un ejemplo preferido, la relación volumen un volumen de metanol y metil-t-butil éter es 1 a 1.2.

15 En otra realización, el método comprende adicionalmente agregar una sal de tosilato cristalina del polimorfo forma 1 del Compuesto 1 de la tercera solución para formar una cuarta solución. La sal de tosilato del polimorfo forma 1 es un cristal de siembra. En algunas realizaciones, la cuarta solución forma una suspensión luego de agitación. La suspensión se puede lavar con un solvente o una combinación de solventes, que pueden ser iguales o diferentes del primer solvente o combinación de solventes, o el segundo solvente o combinación de solventes. La suspensión se puede secar.

20 En otra realización, la invención se relaciona con una composición pura que comprende una forma cristalina de la sal de tosilato del Compuesto 1, en donde en la composición está presente aproximadamente 90-100%, preferiblemente 95-100%, más preferiblemente 98-100% (peso/peso) o 99-100% (peso/peso) puro; por ejemplo menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 5 %, menos de aproximadamente 2% o menos de aproximadamente 1% de impurezas. Dichas impurezas incluyen, por ejemplo, productos de degradación, productos oxidados, epímeros, solventes, y/u otras impurezas indeseables.

25 La invención permite un método para tratar un estado sensible a la tetraciclina en un sujeto, al administrar al sujeto una cantidad efectiva de una forma cristalina de una sal de tosilato del Compuesto 1. Por ejemplo, el sujeto es un sujeto humano.

30 La invención permite un método para tratar un estado sensible a la tetraciclina en un sujeto, al administrar al sujeto una cantidad efectiva de una forma cristalina de una sal de tosilato del Compuesto 1.

La invención permite un método para tratar un estado sensible a la tetraciclina en un sujeto, al administrar al sujeto una cantidad efectiva de un polimorfo de una forma cristalina de una sal de tosilato del Compuesto 1.

35 La invención permite un método para tratar un estado sensible a la tetraciclina en un sujeto, al administrar al sujeto una cantidad efectiva de un polimorfo de una forma cristalina de una sal de tosilato del Compuesto 1.

La invención permite un método para tratar un estado sensible a la tetraciclina en un sujeto, al administrar al sujeto una cantidad efectiva de un polimorfo de una forma cristalina de una sal de tosilato del Compuesto 1. Por ejemplo, el polimorfo de una forma cristalina de una sal de tosilato puede ser una forma 1, una forma 2, o un polimorfo forma 3 de una forma cristalina de una sal de tosilato del Compuesto 1.

40 Por ejemplo, el estado sensible a la tetraciclina es una infección bacteriana. La infección bacteriana se puede asociar con una bacteria gram positiva, o bacteria gram negativa. En algunas realizaciones, la infección bacteriana se asocia con E. coli, S. aureus, o E. faecalis.

45 La infección bacteriana puede ser resistente a otros antibióticos de tetraciclina, que incluyen, pero no se limitan a, tetraciclina, minociclina, doxiciclina, sanciclina, clortetraciclina, demeclociclina, oxitetraciclina, quelocardina, rolitetraciclina, limeciclina, metaciclina, apiciclina, clomociclina, pipaciclina, mepilciclina, megluciclina, guameciclina, penimociclina, y etamociclina.

Breve Descripción de los Dibujos

La FIGURA 1 proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo de una muestra que comprende el compuesto cristalino 1 a 25 °C;

50 La FIGURA 2 proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo a 25 °C del material de partida (E00285), la sal de tosilato forma 1, la sal de tosilato forma 2, la sal de tosilato forma 3, y la forma amorfa de sal de tosilato del Compuesto 1;

La FIGURA 3 proporciona una comparación de patrones de difracción de rayos X en polvo a 25 °C para el compuesto cristalino 1 (E00285) y una muestra que comprende la sal de tosilato forma 1, obtenida a partir de la recrystalización de la sal amorfa de tosilato del Compuesto 1 en IPA;

5 La FIGURA 4 proporciona una comparación de patrones de difracción de rayos X en polvo a 25 °C para muestras que comprenden la sal de tosilato forma 1, la sal de tosilato forma 2, y la sal de tosilato forma 3 que se secan durante la noche en vacío;

La FIGURA 5 proporciona un análisis de difracción de rayos X en polvo a temperatura variable de muestras que comprende la sal de tosilato forma 2;

10 La FIGURA 6 proporciona un análisis de difracción de rayos X en polvo a temperatura variable de muestras que comprende la sal de tosilato forma 3;

La FIGURA 7 proporciona un análisis de difracción de rayos X en polvo a temperatura variable de muestras que comprende a suspensión de una mezcla de 50:50 de sal de tosilato forma 1 y la sal de tosilato forma 3 en IPA;

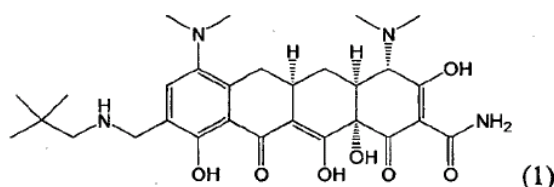
La FIGURA 8 proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo de alta resolución de una muestra que comprende la sal de tosilato forma 1 del Compuesto 1;

15 La FIGURA 9 proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo de alta resolución de una muestra que comprende la sal de tosilato forma 2 del Compuesto 1 (93.2% de pureza HPLC);

La FIGURA 10 proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo de alta resolución de una muestra que comprende la sal de tosilato forma 3 del Compuesto 1 (96.7% de pureza HPLC).

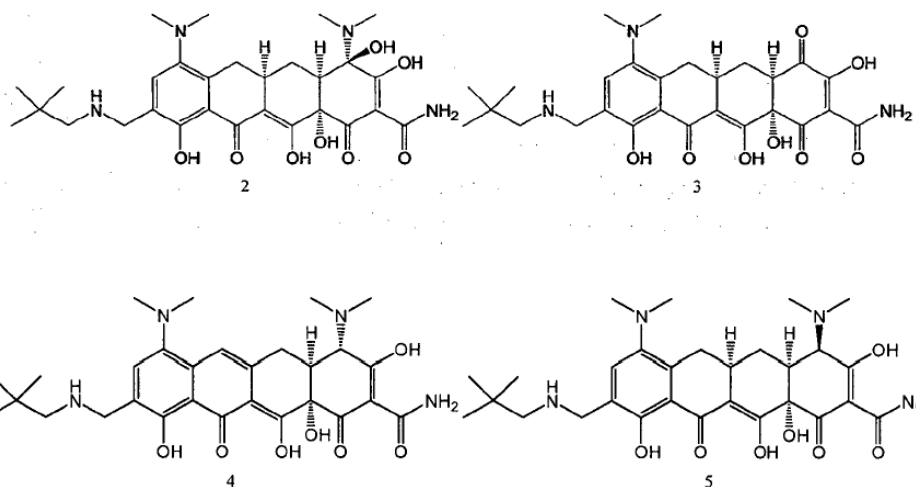
Descripción Detallada de la Invención

20 Se ha sabido que los compuestos antibióticos tipo tetraciclina tienen estabilidad limitada en la forma de base libre de fase sólida. Dicho análogo de tetraciclina no cristalino del Compuesto, (4S, 4AS, 5AR, 12AS)- 4 -7-Bis(dimetilamino)- 9-[[2,2- dimetilpropil) amino] metil]-3,10,12,12A -tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4A,5,5A,6,11,12A-octahidrotetraceno- 2- carboxamida (Compuesto 1; pm = 556.66, MF = C₂₉H₄₀N₄O₇), tiene estabilidad limitada en la fase sólida luego de exposición al aire, luz y/o humedad.



25 (4S, 4AS, 5AR, 12AS)- 4 -7-Bis(dimetilamino)- 9-[[2,2- dimetilpropil) amino] metil]-3,10,12,12A -tetrahidroxi-1,11-dioxo- 1,4,4A,5,5A,6,11,12A- octahidrotetraceno -2- carboxamida.

30 Específicamente, el Compuesto 1 es un sólido amorfo amarillo que es inestable a temperaturas mayores de 0 °C y cuando se expone al aire. El Compuesto 1 se debe almacenar a temperaturas por debajo de 0 °C con exposición limitada en la fase sólida al aire, luz y humedad. Fuera de estas condiciones de exposición limitada, el Compuesto 1 se degrada para producir productos de degradación que incluyen productos de degradación de aire 2, 3 y 4, así como también el 4 -epi-isómero 5.



Antes de esta descripción, no se conocen sales del Compuesto 1 ácidas cristalinas estables o formas cristalinas estables.

5 La presente invención se relaciona con sales de tosilato cristalina del Compuesto 1, o forma polimórfica de sales de tosilato cristalinas del Compuesto 1; composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina, o forma polimórfica de sales de tosilato cristalinas del Compuesto 1; métodos para elaborar la forma cristalina, o forma polimórfica de sales de tosilato cristalina del Compuesto 1; y métodos para su uso para el tratamiento de estados sensibles a la tetraciclina.

1. Compuestos de Forma Sólida

10 El Compuesto 1 es un compuesto de tetraciclina. El término "compuesto de tetraciclina" incluye muchos Compuestos con una estructura de anillo similar a tetraciclina. Ejemplos de Compuestos de tetraciclina incluyen: tetraciclina, clortetraciclina, oxtetraciclina, demeclociclina, metaciclina, sanciclina, doxiciclina, y minociclina.

15 La base libre y ciertas sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto 1 se describen en la Solicitud Estadounidense Ser. No. 10/786,881, que corresponde a la Publicación Estadounidense. No. 2005/0026876 A1. No existe enseñanza o sugerencia de la forma cristalina del Compuesto 1, o que cualquiera de las formas de sal descritas son superiores a las otras, como se juzga pro la lista de las propiedades descritas anteriormente.

Sin embargo, la presente invención supera la necesidad de mejorar Compuestos de tetraciclina y la necesidad de mejorar formas de estado sólido de Compuestos de tetraciclina para fabricación y biodisponibilidad.

20 La forma de estado sólido del compuesto de tetraciclina, el Compuesto 1, puede ser una forma cristalina. La forma cristalina del compuesto puede ser una base libre. La forma cristalina de diferentes sales de la base libre se puede formar el Compuesto. Ejemplos de ácidos que se pueden utilizar para convertir la base libre a una sal incluyen, pero no se limitan a, HCl, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido metilsulfónico, ácido bencenosulfónico, y ácido acético.

25 La forma neutra de los compuestos se puede regenerar al poner en contacto la sal con una base o ácido y aislar el compuesto progenitor en la forma convencional. La forma progenitora del compuesto puede diferir de diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tal como solubilidad en solventes polares.

30 Como se describe aquí, se ha realizado un proceso a través del cual diferentes formas cristalinas del Compuesto 1 se pueden generar. Más específicamente, los inventores han mostrado que la forma cristalina obtenida depende principalmente de la naturaleza del solvente utilizando en el proceso. Para los propósitos de esta descripción el término "forma cristalina" se refiere a ya sea una forma polimórfica o una forma no amorfa, sin distinción. "Forma polimórfica" se refiere a una estructura organizada que involucra solo moléculas del soluto y que tiene una firma cristalina característica.

35 Los términos, "polimorfos" y "forma polimórfica" y términos relacionados aquí se refieren a la forma cristalina de la misma moléculas, y diferentes polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tal como, por ejemplo, temperaturas de fusión, calores de fusión, solubilidades, índices de disolución y/o espectros de vibración como un resultado de la disposición o conformación de las moléculas en la red cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas exhibidas por los polimorfos afectan los parámetros farmacéuticos tales como estabilidad de almacenamiento,

comprensibilidad y densidad (importante en la formulación y la fabricación del producto), e índices de disolución (un factor importante en la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad también pueden resultar de cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación diferencial, de tal manera que una forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando está comprendido de un polimorfo que cuando está comprendido de otros polimorfos) o propiedad mecánica (por ejemplo, comprimidos que se desmorona en almacenamiento cuando un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte a un polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (por ejemplo, comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a ruptura a alta humedad). Como un resultado de las diferencias de solubilidad/disolución, en caso extremo, algunas transiciones polimórficas pueden resultar en falta de potencia o, en otra toxicidad extrema. Adicionalmente, las propiedades físicas del cristal pueden ser importantes en el procesamiento, por ejemplo, un polimorfo pueden ser más probable que forme solvatos o puede ser difícilmente filtrado y lavado libre de impurezas (es decir, la forma de partícula y distribución de tamaño pueden ser diferentes entre los polimorfos).

Los polimorfos de una molécula se pueden obtener mediante una serie de métodos, como se conoce en la técnica. Dichos métodos incluyen, pero no se limitan a, recristalización por fusión, enfriamiento por fusión, recristalización de solvente, desolvatación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión y sublimación de vapor.

Las técnicas para caracterizar los polimorfos incluyen, pero no se limitan a, calorimetría de exploración diferencial (DSC), difracción de rayos X en polvo (XRPD), difracción de rayos X de cristal simple, espectroscopía vibracional, por ejemplo, espectroscopía IR y Raman, RMN de estado sólido, microscopía óptica de estado térmico, microscopía de exploración de electrones (SEM), cristalografía de electrones y análisis cuantitativo, análisis de tamaño de partícula (PSA), análisis de área de superficie, estudios de solubilidad y estudios de disolución.

El término, "solvato", como se utiliza aquí, se refiere a una forma de cristal de una sustancia que contiene el solvente. El término "hidrato" se refiere a un solvato en donde el solvente es agua.

Un solvato desolvatado es una forma de cristal de una sustancia que solo se puede hacer al retirar el solvente de un solvato.

El término, "forma amorfa", como se utiliza aquí, se refiere a una forma no cristalina de una sustancia.

Como se utiliza aquí, el término "puro" significa aproximadamente 90-100%, preferiblemente 95-100%, más preferiblemente 98-100% (peso/peso) o 99--100% (peso/peso) puro del Compuesto; por ejemplo menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 5 %, menos de aproximadamente 2% o menos de aproximadamente 1% de impurezas está presente. Dichas impurezas incluyen, por ejemplo, productos de degradación, productos oxidados, epímeros, solventes, y/u otras impurezas indeseables.

Como se utiliza aquí, un compuesto es "estable" en donde cantidades significativas de productos de degradación no se observan bajo condiciones constantes de humedad, exposición a la luz y a temperaturas mayores de 0 °C durante un periodo de cuatro semanas. No se considera que un compuesto estable en una cierta condición cuando aparecen impurezas de degradación o un porcentaje de área de impurezas existentes que empieza a crecer. La cantidad de crecimiento de degradación como una función de tiempo es importante en la determinación de la estabilidad del Compuesto.

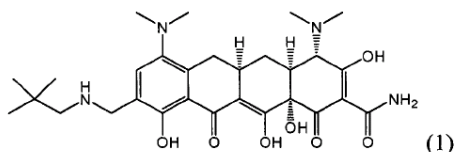
Todos los rangos establecidos aquí están destinados a abarcar los criterios de valoración indicados del rango así como también todos los valores y rangos incluidos, que incluyen aquellos no específicamente establecidos.

Se describe la forma cristalina, forma de sal y polimorfos del Compuesto 1; composiciones que comprenden la forma cristalina, sales y polimorfos solos o en combinación con otros ingredientes activos; métodos para preparar las sales cristalinas y polimorfos; y métodos para su uso en la modulación de los estados receptivos del compuesto de tetraciclina. Aunque no se pretende estar limitado a ninguna teoría de operación particular, las propiedades de estabilidad de almacenamiento, comprensibilidad, densidad o disolución de la forma cristalinas, sales y polimorfos son beneficiosas para la fabricación, formulación y bio-disponibilidad del compuesto de tetraciclina.

Las sales y polimorfos preferidos de la invención son aquellos que se caracterizan por propiedades físicas, por ejemplo, la estabilidad, solubilidad, higroscopicidad e índice de disolución, apropiadas para formas de dosificación clínicas y terapéuticas. Los polimorfos preferidos de la invención son aquellos que se caracterizan por propiedades físicas, por ejemplo, morfología de cristal, comprensibilidad y endurecimiento, adecuados para la fabricación de una forma de dosificación sólida. Dichas propiedades se pueden determinar utilizando técnicas tales como difracción de rayos X, microscopía, espectroscopía IR, análisis térmico y análisis de higroscopicidad, como se describe aquí y se conoce en la técnica.

1.1 Sales del Compuesto 1

Se describen la forma cristalina de sales farmacéuticamente aceptables particulares del Compuesto 1. También se describen la forma cristalina de HCl, sales de mesilato y tosilato del Compuesto 1:



(4S, 4AS, 5AR, 12AS)- 4 -7-Bis(dimetilamino)- 9 {(2,2- dimetilpropil) amino] metil}-3, 10, 12, 12A -tetrahidroxi-1,11-dioxo- 1,4, 4A, 5, 5A, 6, 11, 12A- octahidrotetraceno -2- carboxamida.

Cada sal se puede hacer de una preparación del Compuesto 1. El Compuesto 1 se puede sintetizar u obtener de acuerdo con cualquier método evidente para aquellos expertos en la técnica. El Compuesto 1 se puede preparar de acuerdo con los métodos descritos en detalle en los ejemplos adelante. Véase, por ejemplo, Publicación Estadounidense No. 2005/0026876 A1.

Alternativamente, el Compuesto 1 se puede preparar al aislar una sal particular del Compuesto 1 y convertir dicha sal del Compuesto 1 a la forma neutra mediante tratamiento con una base apropiada. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede preparar al aislar la sal de clorhidrato del Compuesto 1 mediante filtración, luego convertirla a la forma neutral mediante tratamiento con carbonato de sodio monobásico en acetato de etilo, u otra base adecuada.

El Compuesto 1 preparado por cualquier método se puede poner en contacto con un ácido apropiado, ya sea solo (es decir, libre de mezcla o dilución o en un solvente o solventes inertes adecuados, para producir la forma de sal de la invención. Por ejemplo, el Compuesto 1 se puede poner en contacto con un ácido p-toluenosulfónico para producir la sal de tosilato forma de la invención.

Los estudios de estabilidad se realizaron sobre el Compuesto 1 de base libre y una sal diHCl amorfa del Compuesto 1. Esta sal se forma al disolver el compuesto en solución acuosa, ajustando el pH de la solución a aproximadamente 4.2, seguido por liofilización. La base libre se degrada en menos de un mes a 40 °C, y aproximadamente tres meses a 4 °C. En contraste, la sal diHCl del Compuesto 1 es estable durante 6 meses a 40 °C, y durante dos años a temperatura ambiente (25 °C).

Como se muestra en detalle en los ejemplos adelante, la sal de tosilato del Compuesto 1, y sus polimorfos, exhiben propiedades deseables.

1.2 Polimorfos del Compuesto 1

También se describen polimorfos del Compuesto 1. Los polimorfos pueden ser polimorfos de la sal de tosilato del Compuesto 1.

Cada polimorfo se puede hacer de una preparación del Compuesto 1. El Compuesto 1 sólido se puede disolver y luego cristalizar a partir de las mezclas de solvente descritas adelante para producir la forma polimórfica de la invención. Una sal de tosilato del Compuesto 1 se puede disolver y luego cristalizar a partir de las mezclas de solvente descritas adelante para producir cierta forma polimórfica de la invención. La base libre del Compuesto 1 se puede disolver y luego se agrega ácido para formar una sal cristalina del Compuesto 1.

En una realización, la presente invención proporciona un polimorfo de una sal de tosilato cristalina del Compuesto 1.

En una realización adicional, la invención proporciona un polimorfo forma 1 de la sal de tosilato cristalina del Compuesto 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo similar a aquel de la FIGURA 8, las características del patrón de difracción todas se muestran en la Tabla 1. Por ejemplo, un polimorfo forma 1 particular de la invención tiene picos de patrón de difracción de rayos X en polvo a 5,60, 8,06, 8,57, 11,41, 13,02, 15,58, 18,83, 20,54 y 24,53 °2θ utilizando radiación CuKα. Por ejemplo, un polimorfo forma 1 particular de la invención tiene picos de patrón de difracción de rayos X en polvo a 8,06, 11,41, 13,02, 18,83, 20,54 y 24,53 °2θ utilizando radiación Cu Kα. Por ejemplo, un polimorfo forma 1 particular de la invención tiene picos de patrón de difracción de rayos X en polvo a 8,06, 13,02, 18,83 y 24,53 °2θ. Por ejemplo, un polimorfo forma 1 particular de la invención tiene picos principales de patrón de difracción de rayos X en polvo a 8,06 y 18,83 °2θ.

Tabla 1

Ángulo (2-Teta °)	Valor d (Angstrom)	Intensidad (Conteos)	Intensidad (%)
5,60	15,78	347	15,9
8,06	10,97	2184	100,0
8,57	10,30	581	26,6
9,80	9,01	308	14,1
10,89	8,12	233	10,7
11,41	7,75	667	30,5
13,02	6,79	626	28,7
13,78	6,42	261	12,0
14,92	5,93	252	11,5
15,58	5,68	346	15,8
16,10	5,50	262	12,0
17,07	5,19	345	15,8
18,83	4,71	979	44,8
20,54	4,32	838	38,4
21,83	4,07	489	22,4
23,00	3,86	395	18,1
24,53	3,63	661	30,3
25,10	3,55	341	15,6
27,82	3,20	404	18,5
28,48	3,13	357	16,3
30,26	2,95	302	13,8
34,82	2,57	236	10,8
36,19	2,48	254	11,6
37,54	2,39	247	11,3
40,49	2,23	368	16,8

En otra realización, la presente invención proporciona la forma 2 de la sal de tosilato cristalina del Compuesto 1. En una realización, el polimorfo forma 2 de la sal de tosilato del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo similar a aquel de la FIGURA 9, las características del patrón de difracción todas se muestran en la Tabla 2.

ES 2 538 364 T3

Por ejemplo, un particular polimorfo forma 2 de la invención tiene picos de patrón de difracción de rayos X en polvo a 7,82, 11,88, 12,68, 16,12, 18,63, 21,46 y 23,74 °2θ utilizando radiación Cu Kα. Por ejemplo, un polimorfo forma 2 particular de la invención tiene picos principales de patrón de difracción de rayos X en polvo a 7,82, 11,88, 16,12 y 21,46 °2θ. Por ejemplo, un polimorfo forma 2 particular de la invención tiene picos de patrón de difracción de rayos X en polvo a 11,88 y 16,12 °2θ.

5

Tabla 2

Ángulo (2-Teta °)	Valor d (Angstrom)	Intensidad (Conteos)	Intensidad (%)
5,317	16,62224	135	10,6
6,272	14,09246	275	21,5
6,511	13,57561	274	21,5
7,108	12,43554	137	10,8
7,821	11,30413	827	64,8
9,712	9,10741	173	13,5
10,783	8,20461	340	26,6
11,875	7,4528	1258	98,6
12,682	6,97995	904	70,8
13,182	6,7162	611	47,9
13,985	6,33261	299	23,4
15,578	5,68838	512	40,1
16,122	5,49766	1100	86,2
16,635	5,32915	467	36,6
17,397	5,09763	697	54,7
18,63	4,76275	967	75,8
20,235	4,38856	647	50,7
20,666	4,298	636	49,8
21,456	4,14147	1276	100
22,51	3,9499	747	58,6
23,744	3,7473	1076	84,3
24,448	3,64103	749	58,7
25,651	3,47293	652	51,1
26,303	3,38824	638	50

Ángulo (2-Teta °)	Valor d (Angstrom)	Intensidad (Conteos)	Intensidad (%)
27,225	3,27554	678	53,2
27,4	3,25505	747	58,5
27,823	3,20648	763	59,8
28,193	3,16532	588	46,1

5 En todavía otra realización, la presente invención proporciona el polimorfo forma 3 de la sal de tosilato cristalina del Compuesto 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo similar a aquel de la FIGURA 10, las características del patrón de difracción todas se muestran en la Tabla 3. Por ejemplo, un polimorfo forma 3 particular de la invención tiene picos de patrón de difracción de rayos X en polvo a 5,11, 8,89, 10,34, 11,76, 13,70, 14,81 y 15,60 °2θ utilizando radiación Cu Kα. Por ejemplo, un polimorfo forma 3 particular de la invención tiene picos principales de patrón de difracción de rayos X en polvo a 5,11, 8,89, 10,34, 11,76 y 15,60 °2θ. Por ejemplo, un polimorfo forma 3 particular de la invención tiene picos principales de patrón de difracción de rayos X en polvo a 5,11 y 15,60° 2θ.

10

Tabla 3

Ángulo (2-Teta °)	Valor d (Angstrom)	Intensidad (Conteos)	Intensidad (%)
5,11	17,29	1184	66,4
8,89	9,95	475	26,6
10,34	8,56	431	24,2
11,76	7,53	404	22,7
13,70	6,46	524	29,4
14,81	5,98	552	31
15,60	5,68	1783	100
17,23	5,15	661	37,1
17,93	4,95	1014	56,9
18,35	4,83	832	46,6
18,74	4,74	914	51,3
19,00	4,67	874	49
20,15	4,41	889	49,9
20,36	4,36	913	51,2
20,65	4,30	940	52,7
21,65	4,10	681	38,2
22,59	3,94	923	51,8

Ángulo (2-Teta °)	Valor d (Angstrom)	Intensidad (Conteos)	Intensidad (%)
23,25	3,83	1206	67,7
23,71	3,75	872	48,9
24,94	3,57	718	40,3
25,43	3,50	551	30,9
26,12	3,41	745	41,8
26,64	3,35	709	39,8
27,15	3,28	689	38,7
27,55	3,24	754	42,3

La sal de tosilato del Compuesto 1 se cristaliza como partículas irregulares muy pequeñas, normalmente 5-8 micras de tamaño. La FIGURA 1 describe difracción de rayos X en polvo (XRPD) de un sólido cristalino de la sal de tosilato del Compuesto 1. Este compuesto se muestra para fundirse a 190 °C, seguido por descomposición.

- 5 Se realiza adsorción gravimétrica de vapor en el Compuesto 1 o su sal de tosilato. Se determina que hay 2.5 moléculas de agua por molécula del Compuesto 1. Se realiza XRPD para comparar el material de partida (E00285) con el material deshidratado. Los datos no indican cambio en la forma.

2. Síntesis del Compuesto 1

- 10 Se combinan diclorhidrato de 9-(aminometil) -minociclina (200 mg, 1 eq.), DMF y trimetilacetaldehído (45 µl, 1 eq.) en matraces de 40 mL y se agita. Luego se agrega trietilamina (150 µL, 3 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente durante varios minutos, se agrega NaBH(OAc)₃ (175 mg, 2 eq.) y InCl₃ (9 mg, 0.1 eq.). Después de una hora, la reacción es clara y roja. La cromatografía líquida muestra un único producto para la reacción. La reacción se apaga con metanol, el solvente se retira, y el producto se purifica utilizando cromatografía de columna.

Purificación

- 15 El Compuesto 1 se purifica mediante cromatografía al inyectar una solución acuosa de pH bajo del compuesto en un HPLC en un gradiente de solvente orgánico polar, y combinar las fracciones de producto, de tal manera que el compuesto se purifica. La selección de fases móviles ácidas adecuadas mejora la estabilidad y selectividad del proceso. Las fases móviles de ácido mineral y orgánicas son efectivas al separar subproductos que incluyen impurezas de epímero y se eluyen cercanamente por productos a través del control de pH o la elección del ácido.
20 Las fases móviles ácidas también protegen contra la degradación oxidativa del Compuesto.

Por ejemplo, la solución de pH bajo tiene un pH de aproximadamente 2 - 3. Ejemplos de soluciones que se utilizan incluyen 0.1% de soluciones acuosas de ácido metano sulfónico y 0.1% de soluciones acuosas de ácido trifluoroacético. En ciertas realizaciones, un gradiente isocrático de 94% de la solución acuosa y 6% de acetonitrilo u otro solvente orgánico polar se utilizan para purificar el compuesto de elución epimérica y cercana de subproductos.

- 25 Las fracciones de producto acuoso resultantes se pueden combinar y el pH se puede ajustar a aproximadamente 4.0 - 4.5 utilizando una base (por ejemplo, NaOH). Se pueden retirar impurezas hidrófobas y degradantes oxidativos del compuesto al lavar la solución acuosa con un solvente no orgánico polar (por ejemplo, CH₂Cl₂). Las capas orgánicas se descargan y las capas acuosas se combinan y retienen.

- 30 Cabe notar que los solventes orgánicos, tales como cloruro de metileno, se pueden utilizar para retirar selectivamente impurezas hidrófobas que eluyen tarde tales como subproductos 4 -carbonilo y otros degradantes oxidativos de la solución acuosa ácida del Compuesto.

El pH de las capas acuosas combinadas luego se puede ajustar a pH neutro, por ejemplo, aproximadamente 7.5 a aproximadamente 8.5. El pH se puede ajustar mediante la adición de una base, tal como NaOH. La solución neutra luego se lava con un solvente orgánico no polar, tal como cloruro de metileno. Cabe notar que el ajuste selectivo de

pH a pH neutro también varía permitiendo que el compuesto se extraiga en el solvente orgánico mientras retiene el epímero β indeseado y los subproductos en la fase acuosa.

Adicionalmente, también se pueden agregar antioxidantes a las soluciones acuosas de los compuestos descritos aquí. Los anti oxidantes se pueden proporcionar para evitar la degradación oxidativa de los compuestos. Se pueden utilizar antioxidantes tales como sulfitos o bisulfitos de amonio.

3. Métodos para Preparar Formas Polimórficas de Sales de Tosilato del Compuesto 1

La invención también pertenece a métodos para preparar la forma polimórfica de sales de tosilato cristalina del Compuesto 1.

En una realización, la forma 1 de la sal de tosilato cristalina del Compuesto 1 se puede hacer mediante cualquier método para elaborar la forma 1 evidente para aquellos expertos en la técnica con base en las enseñanzas aquí. En ciertas realizaciones, la forma 1 se puede formar de la maduración de la sal amorfa de tosilato del Compuesto 1 en solución de isopropanol, acetona, acetato de etilo, metil pentanona, tolueno o acetonitrilo. La forma 1 también se puede obtener a partir de la recristalización de la sal amorfa de tosilato suspendida en isopropanol. La forma 1 también se puede obtener al disolver la base libre en un solvente apropiado o combinación de solventes tal como dos alcoholes o un alcohol y un anti-solvente tal como una cetona, éter, éster, etc. Después de la adición del ácido, la sal se puede cristalizar lentamente en la forma correcta.

Se puede seleccionar el sistema de solvente en el que las impurezas y la base libre del Compuesto 1 son solubles mientras que la sal cristalina estable del Compuesto 1 está insoluble, por ejemplo, se puede formar suspensión cristalina mediante precipitación.

En otra realización, la forma 2 de la sal de tosilato cristalina del Compuesto 1 se puede hacer mediante cualquier método para elaborar la forma 2 evidente para aquellos expertos en la técnica con base en las enseñanzas aquí. En ciertas realizaciones, la forma 2 se puede formar a partir de la maduración de la sal amorfa de tosilato del Compuesto 1 en diclorometano.

En otra realización, la forma 3 de la sal de tosilato del Compuesto 1 se puede hacer mediante cualquier método para elaborar la forma 3 evidente para aquellos expertos en la técnica con base en las enseñanzas aquí. En ciertas realizaciones, la forma 3 se puede formar a partir de la maduración de la sal amorfa de tosilato del Compuesto 1 en metil etil cetona, acetato de etilo o metil pentanona. La forma 3 también se puede obtener de la maduración de la forma 1 en metil pentanona.

La forma polimórfica de sal de tosilato del Compuesto 1 descrito anteriormente se puede producir mediante métodos que incluyen las etapas de combinar el Compuesto 1 con un solvente para producir una suspensión, y agregar ácido p-toluenosulfónico.

Se puede utilizar cualquier solvente adecuado para crear la suspensión. Los solventes que se pueden utilizar en las realizaciones incluyen solventes alcohólicos, tal como isopropanol. Cualquier combinación de solventes adecuada se puede utilizar para crear la solución de la cual se cristaliza la sal. Las combinaciones de solvente que se pueden utilizar en las realizaciones incluyen, pero no se limitan a, metanol y metil-t-butil éter o etanol e isopropanol.

Por ejemplo, una suspensión del Compuesto 1 en un solvente o una combinación de solventes se puede producir a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C, tal como de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 45 °C, o de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C. Después que se produce, la suspensión se puede calentar opcionalmente y/o mantener a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 60 °C, tal como de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C, o aproximadamente 45 °C.

Una vez se crea la suspensión, el ácido p-toluenosulfónico se puede agregar en una cantidad suficiente para producir una sal de ácido p-toluenosulfónico del Compuesto 1. En una realización, el ácido p-toluenosulfónico se proporciona en una cantidad de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 % en peso, de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 % en peso, de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 % en peso, o aproximadamente 33 % en peso con relación a la cantidad del Compuesto 1. El ácido p-toluenosulfónico se puede agregar en la forma de un monohidrato de ácido p-toluenosulfónico.

La forma polimórfica de la sal de tosilato del Compuesto 1 se puede formar por un método de solución. Por ejemplo, una solución del Compuesto 1 se puede producir a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C, tal como de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 45 °C, o de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C. Después que se produce, la solución se puede calentar opcionalmente y/o mantener a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 60 °C, tal como de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C, o aproximadamente 45 °C.

Una vez se crea la solución el ácido p-toluenosulfónico se puede agregar en una cantidad suficiente para producir una sal de ácido p-toluenosulfónico del Compuesto 1. En una realización, el ácido p-toluenosulfónico se proporciona en una cantidad de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 % en peso, de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 % en peso, de aproximadamente 35 a aproximadamente 45 % en peso, o aproximadamente 40 % en peso con relación a la cantidad del Compuesto 1. El ácido p-toluenosulfónico se puede agregar en la forma de un monohidrato de ácido p-toluenosulfónico.

En una realización, se puede agregar el polimorfo forma 1 utilizado para sembrar la solución. Se puede utilizar cualquier solvente adecuado para formar la solución de ácido p-toluenosulfónico. Los solventes adecuados incluyen solventes alcohólicos, tales como isopropanol o combinaciones de solvente tales como metanol y metil-t-butil éter. En una realización preferida, la relación de vol./vol. de metanol a metil-t-butil éter es 1:1.2. Los solventes adecuados incluyen una combinación de dos o más solventes alcohólicos, tales como una combinación de etanol e isopropanol. En una realización preferida, la relación de vol./vol. de etanol a isopropanol es 2:1. En realizaciones particulares, la solución de ácido p-toluenosulfónico incluye el mismo solvente utilizado para crear la suspensión o la solución del Compuesto 1.

Después de la adición de ácido p-toluenosulfónico en el solvente apropiado, se forma una suspensión del polimorfo forma 1 de la sal de tosilato del Compuesto. El contenido de agua del sobrenadante de la suspensión se puede ajustar hasta un nivel adecuado luego de la adición del ácido p-toluenosulfónico. Normalmente, el contenido de agua del sobrenadante de la suspensión puede estar en un rango de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1,0 mg/mL, tal como de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,8 mg/mL, por ejemplo, aproximadamente 0,6 mg/mL, aproximadamente 0,54 mg/mL, etc.

Permitir la adición del ácido p-toluenosulfónico, la suspensión o la solución se puede agitar para producir una suspensión cristalina. Se puede conducir agitación durante más de 48 horas. Sin embargo, normalmente se conduce la agitación durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 36 horas, tal como de aproximadamente 10 a aproximadamente 24 horas o aproximadamente 18 horas.

Se puede conducir agitación a cualquier temperatura adecuada para producir la suspensión cristalina. Por ejemplo, la suspensión se puede agitar a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C, tal como de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 45 °C o de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C.

Después de la formación de cristal, la suspensión cristalina se puede filtrar para retirar el sobrenadante, y los cristales se pueden lavar con cualquier solvente adecuado. En las realizaciones, los cristales se puede lavar una a cuatro veces, y el solvente puede ser cualquier solvente adecuado para la preparación de la suspensión cristalina. En particular, el solvente utilizado para lavar los cristales puede ser el mismo solvente o solventes utilizados para formar la suspensión o solución original, o la solución de ácido p-toluenosulfónico.

Los cristales producidos luego se pueden secar para retirar el exceso de solvente mediante cualquier método adecuado. Por ejemplo, el secado se puede llevar a cabo mediante uno o más métodos que incluyen pero no se limitan a temperaturas elevadas en un rango de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C, tal como de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 45 °C; soplado de nitrógeno seco sobre los cristales; y soplado de nitrógeno humidificado sobre los cristales.

Se realizaron estudios de maduración en los que una muestra de la sal de tosilato del Compuesto 1 se suspende en diferentes solventes, se filtra, y el sólido húmedo se analiza mediante XRPD. Se observan tres formas polimórficas de la sal de tosilato del Compuesto 1. La FIGURA 2 describe el espectro XRPD del material de partida (E00285), la sal de tosilato forma 1, la sal de tosilato forma 2, la sal de tosilato forma 3, y la forma amorfa del Compuesto 1.

La Tabla 4 enumera los solventes utilizados para experimentos de maduración.

Tabla 4

Ejemplo No.	Solvente	Forma
1	agua	Forma 1
2	nitrometano	Amorfa
3	Anisol	Forma 2
4	2-propanol	Forma 1

Ejemplo No.	Solvente	Forma
5	Metiletil cetona	Forma 3
6	acetona	Forma 1
7	acetato de etilo	Forma 1
8	dioxano	Amorfa
9	acetonitrilo	Forma 1
10	Tolueno	Forma 1
11	diclorometano	Forma 2
12	cloroformo	Amorfa
13	TBME	Amorfa
14	acetato de isopropilo	Forma 2
15	NMP	disuelta
16	4-metil -2-pentanona	Forma 3
17	THF	Goma
18	10% EtOAc/ciclohexano	Amorfa
19	10% agua EtOH	Amorfa
20	10% agua/THF	Amorfa
21	10% agua/ACN	Amorfa
22	10% agua/2-propanol	Amorfa
23	10% agua/acetona	Amorfa
24	10% agua/dioxano	Amorfa

Se realiza la recristalización del material amorfo del Compuesto 1 en varios solventes. Solo la recristalización de 2-propanol (alcohol isopropílico, IPA) da la sal de tosilato forma 1, como se muestra en la Tabla 5. La FIGURA 3 compara el espectro XRPD del Compuesto 1 de referencia (E00285) y la sal de tosilato forma 1 recristalizada de IPA.

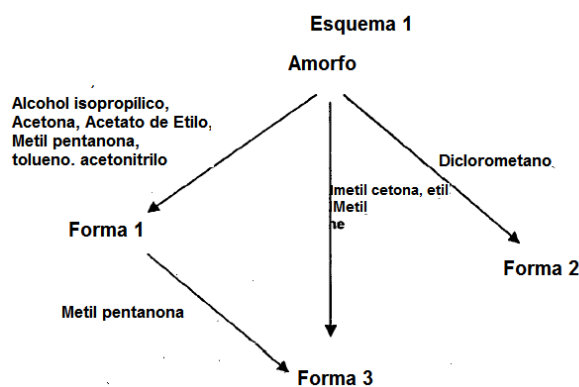
5

Tabla 5

Experimento No.	Solvente	Volumen	A 50 °C	XRPD de precipitado de sólido
1	nitrometano	24	Soluble	
2	Anisol	200	Insoluble	Amorfa
3	2-propanol	60	Soluble	Forma 1

Experimento No.	Solvente	Volumen	A 50 °C	XRPD de precipitado de sólido
4	metiletil cetona	100	Soluble	Amorfa
5	acetona	80	Soluble	Amorfa
6	acetato de etilo	200	Insoluble	Amorfa
7	dioxano	120	Soluble	Amorfa
8	acetonitrilo	80	Soluble	
9	tolueno	200	Insoluble	Amorfa
10	diclorometano	5	Soluble	Amorfa
11	cloroformo	5	Soluble	Amorfa
12	TBME	200	Insoluble	Amorfa
13	acetato de isopropilo	200	Insoluble	Amorfa
14	4-metil -2-pentanona	200	Insoluble	Amorfa
15	THF	100	Soluble	Amorfa
16	10% EtOAc / ciclohexano	200	Insoluble	Amorfa

Un resumen del polimorfismo de la sal de tosilato del Compuesto 1 está presente en el Esquema 1:



5 Después de recristalización, las muestras de la forma 1, la forma 2, y la sal de tosilato forma 3 se secan durante la noche en vacío y se analizan mediante XRPD, como se muestra en la FIGURA 4. No existe cambio en la forma después de secado.

Se realiza temperatura variable XRPD en la forma 2 y la sal de tosilato forma 3 del Compuesto 1. Véase FIGURA 5 y FIGURA 6, respectivamente.

10 Se analizan las estabildades relativas de la forma polimórfica del Compuesto 1. Por ejemplo, la sal de tosilato forma 1 se someten a un experimento de maduración durante 24 horas en IPA o metil pentanona, sembrado con la sal de tosilato forma 2 o forma 3. Durante este experimento, no existe cambio de la forma 1 para formar 2 o 3. Una suspensión de una mezcla 50:50 de la forma 1 y la forma 3 se analizan en IPA durante 18 horas a 0 °C, 25 °C, 40 °C, y 60 °C, como se muestra en la FIGURA 7. No hay cambio de la forma 1 en la forma 3.

Los experimentos de recristalización indican que la sal de tosilato forma 1 se puede obtener reproduciblemente de la sal de tosilato amorfa al suspender en IPA. La forma 1 del Compuesto 1 también se puede obtener reproduciblemente mediante la adición de ácido tósico. Una exploración de alta resolución XRPD de la forma 1 se describe en la FIGURA 8 y la característica del patrón de difracción se muestra en la Tabla 1.

5 4. Composiciones Farmacéuticas que Comprenden los compuestos, Sales, Forma Cristalina o sus Polimorfos de la Invención

En una realización adicional, la invención pertenece a composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina de la invención (por ejemplo, sinterizada, o purificada por los métodos de la invención) o una sal, profármaco o éster farmacéuticamente de las mismas. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender un portador farmacéuticamente aceptable.

El término "composición" como se utiliza aquí pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes específicos (y en las cantidades específicas, si se indica), así como también cualquier producto que resulta, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes específicos en las cantidades específicas. "farmacéuticamente aceptable" significa el diluyente, excipiente o portador que puede compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de los mismos.

Como se indicó anteriormente, ciertas realizaciones de los presentes Compuestos pueden contener un grupo funcional básico, tal como amino o alquilamino, y son, sin embargo, capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se reconoce en la técnica e incluye sales de adición ácidas orgánicas e inorgánicas, relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar in situ durante aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención, o al hacer reaccionar en forma separada un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico, y aislar la sal formada de esta manera. Las sales representativas incluyen sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naptilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y laurilsulfonato, y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Farm. SCI. 66:1-19).

En otros casos, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, sin embargo, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptable. El término "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos incluye sales de adición base orgánicas e inorgánicas, relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar de forma similar in situ durante aislamiento final y purificación de los compuestos, o al hacer reaccionar en forma separada el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable, con amoniaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición base incluyen etilamina, dietilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, y similares.

El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" se refiere a los productos esterificados, relativamente no tóxicos de los compuestos de la presente invención. Estos ésteres se pueden preparar in situ durante aislamiento final y purificación de los compuestos, o al hacer reaccionar en forma separada el compuesto purificado en su forma de ácido libre o hidroxilo con un agente esterificante adecuado. Los ácidos carboxílicos se pueden convertir en ésteres por medio de tratamiento con un alcohol en la presencia de un catalizador. Los hidroxilos se pueden convertir en ésteres por medio de tratamiento con un agente esterificante tal como haluros de alcanoilo. El término también incluye grupos de hidrocarburo inferiores capaces de ser solvatados bajo condiciones fisiológicas, por ejemplo, ésteres alquilo, ésteres metilo, etilo y propilo. (Véase, por ejemplo, Berge et al., supra.).

La invención también pertenece a sales de tosilato cristalina del Compuesto 1, que se sintetizan y/o purifican por los métodos de la invención, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

La frase "portador farmacéuticamente aceptable" se reconoce en la técnica e incluye un material, composición o vehículo, farmacéuticamente aceptable adecuado para administrar los compuestos de la presente invención a mamíferos. Los portadores incluyen relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente o material encapsulante, implicado en llevar o transportar el agente objeto de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no lesivo para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tal como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tal como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tal como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tal como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de

5 oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tal como propilenglicol; polioles, tal como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tal como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes reguladores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de regulador de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tal como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como también agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes endulzantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

10 Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptable incluyen: antioxidantes solubles en agua, tal como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; antioxidantes solubles en aceite, tal como palmitato ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, propil galato, α - tocoferol, y similares; y agentes quelantes de metal, tal como ácido cítrico, ácido etilendiamina tetra acético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

15 Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica, transdérmica, bucal, sublingual, rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden estar presentes convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualesquiera métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una única forma de dosificación será de manera general la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, aproximadamente de cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente 1 por
20 ciento a aproximadamente noventa y nueve por ciento del ingrediente activo, preferiblemente de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, más preferiblemente de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento.

25 Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan al poner en asociación uniformemente e íntimamente un compuesto de la presente invención con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, formar el producto.

30 Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en la forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, pastillas (utilizando una base aromatizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, cada uno contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Un compuesto
35 de la presente invención también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

En forma de dosificación sólida de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grajeas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o cualquiera de los siguientes: rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como
40 carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, povidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tal como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; agentes retardantes de solución, tales como parafina; aceleradores de absorción, tal como Compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tal como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tal como talco, estearato de calcio, estearato de
45 magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes amortiguantes. Las composiciones solicitaciones de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas rellenas de gelatina dura o blanda utilizando dichos excipientes como lactosa o azúcares lácteos, así como también polietilenglicoles de altos pesos moleculares y similares.

50 Un comprimido se puede hacer mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Se pueden preparar comprimidos utilizando aglutinantes (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricantes, diluyentes inertes, conservantes, desintegrantes (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboximetil celulosa de sodio entrecruzada), agentes dispersantes o activos de superficie. Se pueden hacer comprimidos moldeados al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humectado con
55 un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos, y otras formas sólidas de dosificación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grajeas, cápsulas, píldoras o gránulos, se pueden clasificar opcionalmente o preparar con

recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También se pueden formular con el fin de proporcionar liberación controlada o lenta del ingrediente activo utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en diversas proporciones para suministrar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o al incorporar agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o algunos otros medios inyectables estériles inmediatamente antes de uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que libera solo el ingrediente activo, o preferiblemente, en una cierta parte del tubo gastrointestinal, opcionalmente, en una forma retrasada. Ejemplos para incorporar composiciones que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen farmacéuticamente emulsiones aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener el diluyente inerte comúnmente utilizado en la técnica, tal como agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de nuez molida, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitan, y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes endulzantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes perfumantes y conservantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isostearilo etoxilados, polioxietileno sorbitol y ésteres de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden estar presentes como un supositorio, que se pueden preparar de mezcla de uno o más de los compuestos de la invención con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.

Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de rociado que contienen dichos portadores son como se conoce en la técnica que es apropiado.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservantes, reguladores o propulsores que se pueden requerir.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de la invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto de la invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja agregada de proporcionar suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Dicha forma de dosificación se puede hacer al disolver o dispersar el compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar mejoradores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. El índice dicho de flujo se puede controlar al proporcionar una membrana para controlar el índice o dispersar el compuesto activo en una matriz polimérica o gel.

Las formulaciones oftálmicas, ungüentos oculares, polvos, soluciones y similares, también se contemplan que están dentro del alcance de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para administración parenteral comprende uno o más Compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones acuosas o no acuosas isotónicas estériles

farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones, o polvos estériles que se pueden reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de uso, que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostatos, solutos que pueden tener la formulación isotónica con la sangre del receptor destinado o los agentes de suspensión o espesantes.

- 5 Ejemplos de portadores acuosos o no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Se puede mantener el fluido apropiado, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensoactivos.

- 10 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares en las composiciones. Adicionalmente, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede poner aproximadamente mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción tal como monoestearato de aluminio y gelatina.

- 15 En algunos casos, con el propósito de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable retrasar la absorción del fármaco de inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene pobre solubilidad en agua. El índice de absorción del fármaco luego depende de su índice de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de una forma de fármaco administrado parenteralmente se puede llevar a cabo al disolver o suspender en fármaco en un vehículo de aceite.

- 20 Se hacen formas de depósito inyectables al formar matrices microencapsuladas de los compuestos objeto en polímeros biodegradables tales como polilacturo-poliglicoluro. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero, y la naturaleza del polímero particular empleado, el índice de liberación de fármaco se puede controlar. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de depósito al atrapar el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

- 25 Las preparaciones de la presente invención se pueden dar oralmente, parenteralmente, tópicamente o rectalmente. Estos se dan mediante la forma adecuada para cada ruta de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, se administran mediante inyección, infusión, inhalación, loción, ungüento, supositorio, etc. Se prefiere administración oral.

- 30 Las frases "administración parenteral" y "administrado parenteralmente" como se utiliza aquí significa modos de administración diferentes a administración entérica y tópica, usualmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoide, intraespinal y intrasternal.

- 35 Las frases "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente" como se utiliza aquí significa la administración de un Compuesto, fármaco u otro material diferente directamente en el sistema nervioso central, de tal manera que entra al sistema del paciente y, sin embargo, se somete a metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

- 40 Estos Compuestos se pueden administrar a humanos y otros animales para terapia mediante cualquier ruta adecuada de administración, que incluye oralmente, nasalmente (como mediante, por ejemplo, un aerosol), rectalmente, intravaginalmente, parenteralmente, intracisternalmente y tópicamente (como mediante polvos, ungüentos o gotas, que incluye bucalmente y sublingualmente).

- 45 Independiente de la ruta de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que se pueden utilizar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por aquellos expertos en la técnica.

50 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de la sal o polimorfo objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que se está buscando por el investigador, veterinario, médico u otros profesionales en medicina o que es suficiente para evitar el desarrollo de o aliviar en algún grado de uno o más de los síntomas de la enfermedad que se va a tratar.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la invención pueden variar con el propósito de obtener una cantidad del ingrediente activo que es efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, composición, y modo de administración, sin ser tóxico para el paciente.

- 5 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, sal o amida del mismo, la ruta de administración, el tiempo de administración, el índice de excreción del compuesto particular que se emplea, la duración del tratamiento, otros fármacos, los compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, condición, salud general e historia médica antecedente del paciente que se va a tratar, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario experto común en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario puede iniciar dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles menores que los requeridos con el propósito de lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logra el efecto deseado.

- 15 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que es la dosis efectiva menor para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis efectiva dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosis intravenosas y subcutáneas de los compuestos de la invención para un paciente, cuando se utilizan para los efectos analgésicos indicados, variarán de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, más preferiblemente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 mg por kg por día, y todavía más preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg por kg por día. Por ejemplo, en algunas realizaciones las dosis están entre 0.5 y 4.0 mg por kg día. Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo se puede administrar como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas en forma separada en intervalos apropiados a lo largo del día o semana u otro tiempo adecuado, opcionalmente, en forma de dosificación unitaria.
- 25 Aunque es posible para un compuesto de la presente invención ser administrado solo, es preferible administrar el compuesto como una composición farmacéutica.

5. Uso de los compuestos de Tetraciclina de la Invención

- Los compuestos de la invención se pueden utilizar en métodos para tratar un estado sensible a la tetraciclina en un sujeto, al administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición que comprende una sal de tosilato cristalina del Compuesto 1 de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de tal manera que se trata el estado.

- Los términos “trata”, “tratar” o “tratamiento”, como se utiliza aquí, se refiere a un método para aliviar o abrogar una enfermedad o trastorno (por ejemplo, el compuesto de estado sensible a la tetraciclina) y/o sus síntomas acompañantes. Los términos “evita”, “evitar” o “prevención”, como se utilizan aquí, se refieren a un método para restricción a un sujeto de adquirir una enfermedad o trastorno. El “sujeto”, como se utiliza aquí, incluye un mamífero. El mamífero puede ser por ejemplo, cualquier mamífero, por ejemplo, un humano, primate, ratón, rata, perro, gato, vaca, caballo, cabra, camello, oveja o un cerdo. Preferiblemente, el mamífero es un humano.

- La frase “compuesto de estado sensible a la tetraciclina” o “estado sensible a la tetraciclina” incluye estados que se pueden tratar, evitar, o de otra forma aliviar mediante la administración de un compuesto de tetraciclina de la invención. El compuesto de estado sensible a la tetraciclina incluyen infecciones bacterianas, víricas, y fúngicas (que incluyen aquellas que son resistentes a otros Compuestos de tetraciclina), cánceres (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, melanoma, cánceres linfáticos y otros trastornos caracterizados por proliferación celular indeseada, que incluye, pero no se limita a, aquellos descritos en el documento U.S. 6,100,248), artritis, osteoporosis, diabetes, y otros estados para los que se ha encontrado que los compuestos de tetraciclina son activos (véase, por ejemplo, Patentes Estadounidenses Nos. 5,789,395; 5,834,450; 6,277,061 y 5,532,227. Los compuestos de la invención se pueden utilizar para evitar o controlar enfermedades importantes en mamíferos y enfermedades veterinarias tales como diarrea, infecciones del tracto urinario, infecciones de piel y estructura de la piel, infecciones de oído, nariz y garganta, infección de heridas, mastitis y similares. Adicionalmente, también se incluyen métodos para tratar neoplasmas utilizando Compuestos de tetraciclina de la invención (van der Bozert et al., Cancer Res., 1998, 48:6686-6690). En una realización, el estado sensible a la tetraciclina no es una infección bacteriana. En otra realización, los compuestos de tetraciclina de la invención son esencialmente no antibacterianos. Por ejemplo, los compuestos de tetraciclina anti-bacterianos de la invención pueden tener valores MIC mayores de aproximadamente 4 µg/ml como se mide por ensayos conocidos en la técnica.

Compuesto de estado sensible a la tetraciclinas también incluyen estados asociados con el proceso inflamatorio (IPAS). El término “estado asociado con el proceso inflamatorio” incluye estados en los que los factores de inflamación o inflamatorios (por ejemplo, metaloproteinasas de matriz (MMP), óxido nítrico (NO), TNF, interleuquinas, proteínas de plasma, sistemas de defensa celular, citoquinas, metabolitos de líquido, proteasas, radicales tóxicos, moléculas de adhesión, etc.) están implicados o presentes en un área en cantidades aberrantes. El proceso anti-inflamatorio es la respuesta de daño de tejido vivo. La causa de la inflamación puede ser debido a daño físico, sustancias químicas, micro-organismos, necrosis de tejido, cáncer u otros agentes. La inflamación aguda es a corto plazo solo por unas pocas semanas. Si es a largo plazo, sin embargo, entonces se puede denominar como inflamación crónica.

Los IPAS incluyen trastornos inflamatorios. Los trastornos inflamatorios generalmente se caracterizan por calor, enrojecimiento, hinchazón, dolor o pérdida de función. Ejemplos de causas de trastornos inflamatorios incluyen, pero no se limitan a, infecciones microbianas (por ejemplo, infecciones bacterianas y fúngicas), agentes físicos (por ejemplo, quemaduras, radiación y trauma), agentes químicos (por ejemplo, toxinas y sustancias cáusticas), necrosis de tejido y diversos tipos de reacciones inmunológicas. En una realización adicional, los IPAS incluyen los trastornos descritos en la Patente Estadounidense Nos. 5,929,055 y 5,532,227.

Ejemplos de trastornos inflamatorios incluyen, pero no se limitan a, osteoartritis, artritis reumatoide, infecciones agudas y crónicas (bacterianas y fúngicas, que incluyen difteria y pertussis), bronquitis aguda y crónica, sinusitis, infecciones respiratorias superiores (resfriado común, etc.), gastroenteritis aguda y crónica y colitis, cistitis y uretritis aguda y crónica, dermatitis aguda y crónica, conjuntivitis aguda y crónica, serositis aguda y crónica (pericarditis, peritonitis, sinovitis, pleuritis y tendinitis), pericarditis urémica, colecistitis aguda y crónica, vaginitis aguda y crónica, uveitis aguda y crónica, reacciones de fármaco, picaduras de insectos, quemaduras (térmicas, químicas y eléctricas) y quemadura solar.

El término “estado asociado con el proceso inflamatorio” incluye, en una realización, estados asociados a NO. El término “estado asociado NO” incluye estados que están implicados o se asocian con óxido nítrico (NO) o sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS). El estado asociado NO incluye estados que se caracterizan por cantidades aberrantes de NO y/o iNOS. Preferiblemente, el estado asociado NO se puede tratar al administrar Compuestos de tetraciclina de la invención. Los trastornos, enfermedades y estados descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 6,231,894; 6,015,804; 5,919,774; y 5,789,395 también se incluyen como estados asociados a NO

Otros ejemplos de estados asociados a NO incluyen, pero no se limitan a, malaria, senescencia, diabetes, apoplejía vascular, trastornos neurodegenerativos (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson), enfermedad cardíaca (lesión asociada con reperfusión seguido por infarto), diabetes juvenil, trastornos inflamatorios, osteoartritis, artritis reumatoide, infecciones agudas, recurrentes y crónicas (bacteriana, vírica y fúngica), bronquitis aguda y crónica, sinusitis, e infecciones respiratorias (resfriado común, etc.), gastroenteritis y colitis aguda y crónica, cistitis y uretritis aguda y crónica, dermatitis aguda y crónica, conjuntivitis aguda y crónica, serositis aguda y crónica (pericarditis, peritonitis, sinovitis, pleuritis y tendinitis), pericarditis urémica, colecistitis aguda y crónica, fibrosis quística, vaginitis aguda y crónica, uveitis aguda y crónica, reacciones a fármacos, picaduras de insectos, quemaduras (térmica, química y eléctrica), y quemadura solar.

El término “estado asociado con proceso inflamatorio” también incluye, en una realización, estados asociados con metaloproteinasas de matriz (MMPAS). Los MMPAS incluyen estados caracterizados por cantidades aberrantes de MMP o actividad MMP. Estos también se incluyen como Compuestos de estado sensible a la tetraciclina que se pueden tratar utilizando los compuestos de la invención.

Ejemplos de estados asociados con metaloproteinasas de matriz (MMPAS) incluyen, pero no se limitan a, arteriosclerosis, ulceración de la córnea, enfisema, osteoartritis, esclerosis múltiple (Liedtke et al., *Ann. Neurol.* 1998, 44:35-46; Chandler et al., *J. Neuroimmunol.* 1997, 72:155-71), osteosarcoma, osteomielitis, bronquiectasis, enfermedad obstructiva pulmonar crónica, enfermedades oculares y de piel, periodontitis, osteoporosis, artritis reumatoide, colitis ulcerativas, trastornos inflamatorios, invasión y crecimiento de tumor (Stetler-Stevenson et al., *Annu. Rev. Cell Biol.* 1993, 9:541-73; Tryggvason et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1987, 907:191-217; Li et al., *Mol. Carcinog.* 1998, 22:84-89), metástasis, lesión aguda de pulmón, apoplejía, isquemia, diabetes, aneurismas aórticos o vasculares, heridas de tejido de piel, ojos secos, degradación ósea y de cartílagos (Greenwald et al., *Bone* 1998, 22:33-38; Ryan et al., *Curr. Opin. Rheumatol.* 1996, 8:238-247). Otros MMPAS incluyen aquellos descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 5,459,135; 5,321,017; 5,308,839; 5,258,371; 4,935,412; 4,704,383; 4,666,897 y RE 34,656.

El compuesto de estado sensible a la tetraciclina puede ser cáncer. Ejemplos de cánceres que se pueden tratar con los compuestos de tetraciclina de la invención que pueden ser útiles incluyen todos los tumores sólidos, es decir, carcinomas por ejemplo, adenocarcinomas y sarcomas. Los adenocarcinomas son carcinomas derivados de tejido glandular o en las estructuras glandulares reconocibles de forma de células de tumor. Los sarcomas incluyen ampliamente tumores cuyas células se incorporan en una sustancia fibrilar homogénea como tejido conector embrionario. Ejemplos de carcinomas que se pueden tratar utilizando los compuestos de la invención incluyen, pero

no se limitan a, carcinomas de la próstata, mama, ovario, testículo, pulmón, colon y mama. Los métodos de la invención no se limitan al tratamiento de estos tipos de tumor, pero se extienden a cualquier tumor sólido derivado de cualquier sistema de órgano. Ejemplos de cánceres que se pueden tratar incluyen, pero no se limitan a, cáncer de colon, cáncer de vejiga, cáncer de mama, melanoma, carcinoma de ovario, carcinoma prostático, cáncer de pulmón, y también una variedad de otros cánceres. Los métodos de la invención también provocan la inhibición del crecimiento de cáncer en adenocarcinomas, tales como, por ejemplo, aquellos de próstata, mama, riñón, ovario, testículos y colon.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en un método para tratar un sujeto que sufre o está en riesgo de sufrir de cáncer, al administrar una cantidad efectiva de un compuesto de tetraciclina sustituido de tal manera que ocurre la inhibición del crecimiento de células de cáncer, es decir, se reduce, se disminuye o detiene la proliferación celular, invasividad, metástasis, o incidencia de tumor. La inhibición puede resultar de la inhibición de un proceso inflamatorio, regulación por disminución de un proceso inflamatorio, algún otro mecanismo o una combinación de mecanismos. Alternativamente, los compuestos de tetraciclina pueden ser útiles para evitar la recurrencia de cáncer, por ejemplo, para tratar cáncer residual luego de rechazo quirúrgico o terapia de radiación. Los compuestos de tetraciclina útiles de acuerdo con la invención son especialmente ventajosos cuando son sustancialmente no tóxicos comparado con otros tratamientos de cáncer. Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con terapia de cáncer estándar, tal como, pero no se limita a, quimioterapia.

Ejemplos de estado sensible a las tetraciclinas también incluyen trastornos neurológicos que incluyen trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, demencias relacionadas con enfermedad de Alzheimer tal como enfermedad de Pick, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades de cuerpo difuso de Lewy, demencia senil, enfermedad de Huntington, síndrome de Gilles de la Tourette, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), parálisis supranuclear progresiva, epilepsia, y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trastornos de función autonómica tales como trastornos del sueño e hipertensión, trastornos neuropsiquiátricos (depresión, esquizofrenia, trastorno esquizoefectivo, sicosis de Korsakoff, manía, trastornos de ansiedad, trastornos fóbicos, etc.), trastornos de la memoria o aprendizaje (amnesia o pérdida de la memoria relacionada con la edad, trastorno de déficit de atención, etc.), trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de uso de sustancia psicoactivas, ansiedad, fobias, trastorno de pánico, así como también trastorno afectivo bipolar (trastorno afectivo bipolar severo (humor) (BP-1), trastorno neurológico afectivo bipolar, por ejemplo, migraña y obesidad, etc.). Los trastornos neurológicos adicionales incluyen, por ejemplo, aquellos enumerados con el manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Siquiátrica Americana de Trastornos Mentales (DSM).

El compuesto de estado sensible a la tetraciclina puede ser diabetes, por ejemplo, diabetes juvenil, diabetes mellitus, diabetes tipo I, o diabetes tipo II. No se puede efectuar glucosilación de proteína mediante la administración de los compuestos de tetraciclina de la invención. El compuesto de tetraciclina de la invención se puede administrar en combinación con terapias estándar para diabetes, tal como, pero no se limita a terapia de insulina.

El compuesto de estado sensible a la tetraciclina puede ser un trastorno de masa ósea. Los trastornos de masa ósea incluyen trastornos en donde los huesos del sujeto son trastornos y/o estados en donde es ventajosa la formación, reparación o remodelamiento óseo. Por ejemplo, los trastornos de masa ósea incluyen osteoporosis (por ejemplo, una reducción en la resistencia y densidad ósea), fracturas óseas, formación ósea asociada con procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, reconstrucción facial), osteogénesis imperfecta (enfermedad de hueso quebradizo), hipofosfatasa, enfermedad de Paget, displasia fibrosa, osteopetrosis, enfermedad ósea de mieloma, y el agotamiento de calcio en los huesos, tal como aquel que se relaciona con hiperparatiroidismo primario. Los trastornos de masa ósea incluyen todos los estados en los que la formación, reparación o remodelamiento óseo es ventajoso para el sujeto así como también todos los otros trastornos asociados con el sistema esquelético u óseo de un sujeto que se puede tratar con los compuestos de tetraciclina de la invención. Los trastornos de masa ósea pueden incluir aquellos descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 5,459,135; 5,231,017; 5,998,390; 5,770,588; RE 34,656; 5,308,839; 4,925,833; 3,304,227 y 4,666,897.

El compuesto de estado sensible a la tetraciclina puede ser lesión aguda de pulmón. Las lesiones agudas de pulmón incluyen dificultad respiratoria de adulto (ARDS), síndrome posterior a implante de bomba (PPS) y trauma. El trauma incluye cualquier lesión de tejido vivo originado por un agente o evento extrínseco. Ejemplos de trauma incluyen, pero no se limitan a, lesiones por aplastamiento, contacto con una superficie dura, o cortes u otro daño a los pulmones.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en un método para tratar lesión aguda de pulmón al administrar un compuesto de tetraciclina de la invención.

Los estados sensibles a la tetraciclina también incluyen trastornos crónicos de pulmón. Los compuestos de la invención se pueden utilizar en los métodos para tratar trastornos crónicos de pulmón al administrar un compuesto de tetraciclina, tal como aquel descrito aquí. El método incluye administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de tetraciclina sustituido de tal manera que se trata el trastorno crónico de pulmón. Ejemplos de

trastornos crónicos de pulmón incluyen, pero no se limitan a asma, fibrosis quística y enfisema. Los compuestos de tetraciclina de la invención se pueden utilizar para tratar trastornos crónicos y/o agudos de pulmón tales como aquellos descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 5,977,091; 6,043,231; 5,523,297; y 5,773,430.

5 El compuesto de estado sensible a la tetraciclina puede ser isquemia, apoplejía o apoplejía isquémica. Los compuestos de la invención se pueden utilizar en un método para tratar isquemia, apoplejía o apoplejía isquémica al administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención. Los compuestos de tetraciclina de la invención se pueden utilizar para tratar dichos trastornos como se describe en las Patentes Estadounidenses Nos. 6,231,894; 5,773,430; 5,919,775 y 5,789,395.

10 El compuesto de estado sensible a la tetraciclina puede ser una herida de piel. Los compuestos de la invención se pueden utilizar en un método para mejorar la respuesta de curación del tejido epitelializado (por ejemplo, piel, mucosas, etc.) a lesión traumática aguda (por ejemplo, corte, quemadura, raspaduras, etc.). El método puede incluir utilizar un compuesto de la invención (que puede o no puede tener actividad antibacteriana) para mejorar la capacidad del tejido epitelializado para curar heridas agudas. El método puede aumentar el índice de acumulación de colágeno de tejido de curación. El método también puede reducir la actividad proteolítica en el tejido epitelializado al reducir la actividad colagenolítica y/o gelatinolítica de los MMP. Los compuestos de tetraciclina de la invención se pueden administrar a la superficie de la piel (por ejemplo, tópicamente). Los compuestos de la invención se pueden utilizar para tratar una herida de la piel, y otros dichos trastornos como se describe en, por ejemplo, las Patentes Estadounidenses Nos. 5,827,840; 4,704,383; 4,935,412; 5,258,371; 5,308,839; 5,459,135; 5,532,227 y 6,015,804.

20 El compuesto de estado sensible a la tetraciclina puede ser un aneurisma aórtico o vascular en tejido vascular de un sujeto (por ejemplo, un sujeto que tiene o está en riesgo de tener aneurisma aórtico o vascular, etc.). El compuesto de tetraciclina puede ser efectivo para reducir el tamaño de aneurisma vascular o se puede administrar al sujeto antes del inicio del aneurisma vascular de tal manera que se evita el aneurisma. El tejido vascular puede ser una arteria, por ejemplo, la aorta, por ejemplo, la aorta abdominal. Los compuestos de tetraciclina de la invención se pueden utilizar para los trastornos descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 6,043,225 y 5,834,449.

30 Las infecciones bacterianas se pueden provocar por una amplia variedad de bacterias gram positivas y gram negativas. Los compuestos de la invención pueden ser útiles como antibióticos contra organismos que son resistentes a otros Compuestos de tetraciclina. La actividad antibiótica de los compuestos de la invención se puede determinar utilizando el método de dilución de caldo de cultivo estándar in vitro descrito en Waitz, J.A., National Commission for Clinical Laboratory Standards, Documento M7-A2, vol. 10, no. 8, pp. 13-20, 2da edición, Villanova, PA (1990).

35 Los compuestos de tetraciclina también se pueden utilizar para tratar infecciones tradicionalmente tratadas con Compuestos de tetraciclina tal como, por ejemplo, infección por *rickettsiae*, un número de infecciones bacterianas gram-positivas y gram-negativas, linfogranuloma venéreo, conjuntivitis por inclusión y psittacosis. Los compuestos de tetraciclina se pueden utilizar para tratar infecciones de, por ejemplo, *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *E. hirae*, *A. baumannii*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. aureus* o *E. faecalis*. Los compuestos de tetraciclina se pueden utilizar para tratar una infección bacteriana que es resistente a otros Compuestos antibióticos de tetraciclina. El compuesto de tetraciclina de la invención se puede administrar con un portador farmacéuticamente aceptable.

40 El idioma "en combinación con" otro tratamiento o agente terapéutico incluye co-administración del compuesto de tetraciclina, (por ejemplo, inhibidor) y con el otro tratamiento o agente terapéutico, administración del compuesto de tetraciclina primero, seguido por el otro tratamiento o agente terapéutico y administración del otro tratamiento o agente terapéutico primero, seguido por el compuesto de tetraciclina. El otro agente terapéutico puede ser cualquier agente que se conoce en la técnica para tratar, evitar, o reducir los síntomas de una enfermedad o trastorno, tal como IPAS. Adicionalmente, el otro agente terapéutico puede ser cualquier agente de beneficio para el paciente cuando se administra en combinación con la administración de un compuesto de tetraciclina. Se pueden tratar enfermedades, tales como cáncer, mediante métodos utilizando los compuestos de la invención incluyen aquellos descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 6,100,248; 5,843,925; 5,837,696 y 5,668,122.

50 La frase "cantidad efectiva" del compuesto es aquella cantidad necesaria o suficiente para tratar o evitar un compuesto de estado sensible a la tetraciclina. La cantidad efectiva puede variar dependiendo de dichos factores como el tamaño y peso del sujeto, el tipo de enfermedad, o el compuesto de tetraciclina particular. Por ejemplo, la elección del compuesto de tetraciclina puede afectar qué constituye una "cantidad efectiva". Un experto común en la técnica sería capaz de estudiar los factores mencionados anteriormente y hacer la determinación con respecto a la cantidad efectiva del compuesto de tetraciclina sin la debida experimentación.

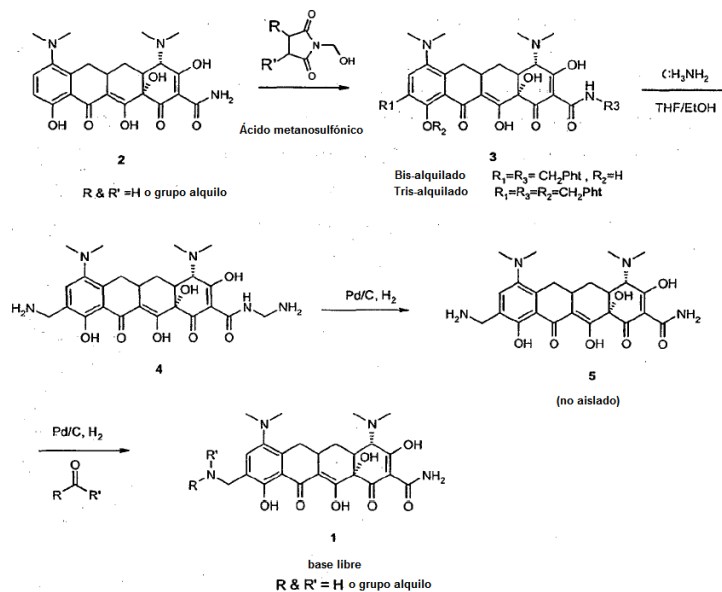
55 En los métodos terapéuticos descritos aquí, se pueden administrar uno o más Compuestos de tetraciclina solos a un sujeto, o más normalmente un compuesto de la invención se administrará como parte de una composición farmacéutica en mezcla con el excipiente convencional, es decir, sustancias de portador orgánicas o inorgánicas

farmacéuticamente aceptables adecuadas para administración parenteral, oral u otra administración deseada y que no reacciona perjudicialmente con los compuestos activos y no son perjudiciales para el receptor de los mismos.

La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos, que no se deben constituir como limitantes adicionales.

5 6. Ejemplificación de la invención

Ejemplo 1: Síntesis de 9-Alquil Aminometil Minociclina



10 El clorhidrato de minociclina (compuesto 2) se disuelve en ácido metilsulfónico o ácido fluorhídrico con anhídrido metilsulfónico o ácido secuestrante de agua similar tal como ácido triflico. Se agrega N-hidroximetil fthimida a la mezcla de la reacción. La mezcla se agita a 20-35 °C hasta que se completa la reacción. La solución de ácido se agrega a una mezcla de hielo/agua, y sal triflica se puede precipitar fácilmente, se filtra y se recolecta. El sólido se re-disuelve en acetona y se pone a un pH neutro con base. El producto se precipita mediante la adición de agua. Si está presente el ácido triflico como producto secuestrante se puede precipitar sin neutralización. El producto se aísla como una mezcla de producto alquilada bis y tris. El material aislado de esta reacción se enriquece la relación bis deseada (90%).

15 El sólido se suspende en el EtOH o MeOH. Se lleva a cabo aminólisis al utilizar metilamina. Un subproducto eftalamida precipitado cuando la reacción progresa y se retira mediante filtración. El producto sólido amarillo claro se precipita mediante la adición de aproximadamente 1.5 volúmenes de t-butilmetiléter a la mezcla de reacción, y se recolecta a través de filtración simple que deja muchas impurezas pequeñas y el reactivo de metilamina en la solución. La purificación adicional del compuesto se realiza a través de re-suspensión con un alcohol alifático inferior tal como metanol.

20 El compuesto 4 como base libre se transfiere a un recipiente de hidrogenación que se carga con metanol y aldehído. Se carga con un catalizador inactivo Pd/C y el recipiente se presuriza con gas de hidrógeno. La mezcla de reacción se hidrogena bajo presión de hidrógeno alrededor de 30 Psi durante aproximadamente 24 horas. Cuando se completa la conversión del compuesto 4 a 1, la solución se filtra y se lava a través de una almohadilla de Celita. En este punto la mezcla de reacción que contiene un epímero β C-4 muy bajo, alrededor de 3-7%.

25 El producto (1) se trabaja como sigue para aislar el producto selectivamente de sus impurezas. El pH de la solución se ajusta a aproximadamente 4.5 con HCl concentrado y la solución se extrae con diclorometano. La capa acuosa se extrae con diclorometano para recuperar selectivamente el producto de epímero preferido (por ejemplo, α). Las capas de diclorometano se combinan y se concentran, y se agrega 2 L de n-heptano para precipitar el producto. Se obtiene purificación adicional mediante repetir el procedimiento de trabajo con o sin t-butilmetiléter para disolver el producto crudo.

Ejemplo 2: Purificación del Compuesto 1

Se disuelve la base libre cruda de 9-(2',2'-dimetilpropil aminometil) minociclina (40 g) se disuelve en 150 mL de regulador A (0.1 % de solución acuosa de ácido metanosulfónico - MSA) y el pH se ajusta a 2- 3 con MSA.

5 La solución se filtra y se inyecta en un HPLC y el producto se eluye con un gradiente isocrático de 94% de regulador A y 6% de acetonitrilo. Se inicia la recolección de fracción de producto cuando se detecta el pico del producto. Cada fracción se analiza y un criterio de aceptación de más de 80% de AUC del pico principal se utiliza para fracciones de producto más temprana. Cuando se combinan fracciones, el nivel de impurezas y concentración relativa de las fracciones agrupadas se fabrican en los criterios de selección que cumple las especificaciones del producto final. A las fracciones de producto se agrega una solución acuosa al 10% un sulfito de sodio igual al 10% del volumen original de las fracciones recolectadas.

El siguiente ejemplo representa la salida de una única inyección. La salida de múltiples inyecciones también se puede combinar y trabajar. Un volumen de fracción producto de 3.5 L (que incluye sulfito de sodio) se recolecta y el pH se ajusta a 4.0 - 4.5 utilizando una solución de hidróxido sodio. La solución acuosa se lava con 2 L de diclorometano y la capa orgánica se separa y se descarga.

15 El pH de la capa acuosa se ajusta a 7.5 - 8.5 utilizando hidróxido de sodio y el producto se extrae cuatro veces con 2.4 L de diclorometano. El pH se reajusta a 7.5 - 8.5 con hidróxido de sodio o MSA, antes de cada extracción.

Las cuatro capas de diclorometano se combinan y concentran a aproximadamente 200 mL, que luego se agrega lentamente (durante un periodo de aproximadamente 10 minutos) para agitar vigorosamente n-heptano (2.5 L). La suspensión se agita durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente y se diluye lentamente (durante un periodo de 5 minutos) con n-heptano 1.5 L. La suspensión se enfría a 0-5 °C y se agita durante 1-2 horas. El sólido suspendido se filtra y se lava con 3 x 150 mL partes de n-heptano. El producto se seca bajo vacío a 40 °C durante por lo menos 24 horas hasta que se logra un peso constante y los niveles de todos los solventes residuales están dentro de la especificación. Se aísla aproximadamente 13.6 g de base libre de 9-(2',2'-dimetilpropil aminometil) minociclina como un sólido amarillo.

Ejemplo de Referencia 3: Preparación de Sal HCl Cristalina del Compuesto 1

El Compuesto 1 (13 g) se disuelve se acetona (300 mL), se filtra y el filtro se lava adicionalmente con acetona. El filtrado combinado y los lavados se enfrían a 5 °C. Al filtrado combinado y los lavados, se agrega lentamente una solución de HCl concentrado (3.9 mL) en acetona (79 mL) con agitación vigorosa. La suspensión resultante se agita en un baño de hielo durante 15 minutos y se filtra.

30 El primer cultivo de sólido se lava con acetona fría y pentano y se seca in vacuo durante 48 horas, produciendo 13.7 g de sólido amorfo amarillo. El matraz con filtrado saturado se cubre con papel aluminio y se deja durante 2 semanas durante lo cual se observa el crecimiento de cristales únicos. Los cristales se recolectan mediante filtración y se lavan con hexano.

Ejemplo de Referencia 4: Preparación de Sal de Ácido Metanosulfónico Cristalino del Compuesto 1

35 Se carga un matraz de 3 cuellos de 25 mL bajo una atmósfera de nitrógeno inerte, 3 mL de isopropanol (IPA). Una suspensión se prepara al agregar 225 mg de base libre amorfa del Compuesto 1 al matraz. La suspensión se calienta a una temperatura de 45 °C. Luego se agrega a la suspensión hidrato de ácido metanosulfónico (98.0 mg). La suspensión se agita a 45 °C durante una hora, luego se enfría a 22 °C para producir una suspensión cristalina espesa. La suspensión se filtra y se lava con IPA (2x1 mL). Se retira el exceso de IPA de la torta cristalina al secar a 55 °C durante más de dos horas para lograr un peso constante. Se aísla la sal de mesilato cristalina (ácido metanosulfónico) del Compuesto 1 (180 mg). Se determina que la sal de mesilato cristalina es inestable a 5 °C.

Ejemplo 5: Preparación de Sal de Tosilato Cristalina del Compuesto 1 (utilizando un método de suspensión)

45 A un matraz de 3 cuello de 5 L bajo una atmósfera de nitrógeno inerte, se carga 2.0 L de isopropanol (IPA). Se prepara una suspensión por agregar 289 g de la base libre amorfa del Compuesto 1 al matraz. Una solución de hidrato de ácido p-toluenosulfónico (97.0 g) en IPA (400 mL) luego se agrega a la suspensión. El contenido de agua del sobrenadante de la suspensión se ajusta a 0.6 g/L con la adición de agua (9 mL), y la suspensión se agita a 20-25 °C durante 18 horas para producir una suspensión cristalina espesa. La suspensión se filtra y se lava con IPA (2 x 500mL). Se retira exceso de IPA de la torta cristalina al soplar nitrógeno seco a través de la torta durante 24 horas. Con los sólidos que contienen 3 % en peso (% en peso) del IPA, la torta se seca adicionalmente al soplar nitrógeno humidificado a través de la torta en una humedad relativa de 70-75% durante 24 horas. La torta retenida 0.9 % en peso del IPA que no se retira adicionalmente mediante este método. Luego se retira exceso de agua de la torta al soplar nitrógeno seco a través de la torta durante 24 horas. La sal de tosilato del Compuesto 1 se aísla como un

polvo naranja (337 g). La sal de tosilato aislada del Compuesto 1 es cristalina con solo una forma observada: un hemihidrato no estequiométrico, según se determina mediante difracción de rayos X en polvo (XPRD) y análisis termogravimétrico (TG).

Ejemplo 6: Preparación de Sal de Tosilato Cristalina del Compuesto 1 (utilizando un método de solución)

5 A un matraz de 3 cuello de 5 L bajo una atmósfera de nitrógeno inerte, 1.7 L de metanol y se cargan 1.7 L de metil-t-butil éter. Se agregan monohidrato de ácido p-tolueno sulfónico (209g) y la base libre amorfa del Compuesto 1 (556g) se agregan con agitación del matraz para obtener una solución clara. Se agrega una cantidad de semilla (3g) de la sal de monotosilato del Compuesto 1 para iniciar la cristalización y una cantidad adicional de metanol (0.1 L) y metil-t-butil éter (0.5 L). La suspensión resultante se agita a aproximadamente 20 °C durante 22 horas para producir
10 una suspensión cristalina espesa. La suspensión se filtra y se lava con una mezcla de 1.1 L de metanol y 1.3 L de metil-t-butil éter seguido por metil-t-butil éter (2 x 2.4 L). La sal de tosilato del Compuesto 1 se aísla como un polvo naranja. Se retira el exceso de solvente de la torta cristalina al soplar nitrógeno seco a través de la torta durante 24 horas. La torta luego se seca bajo vacío a aproximadamente 30 °C hasta que los sólidos contienen aproximadamente 6 % en peso (% en peso) de solvente. La torta se seca adicionalmente bajo vacío a
15 aproximadamente 45 °C hasta que los sólidos contienen menos de 3 % en peso (% en peso) de solvente. La sal de tosilato aislada del Compuesto 1 es cristalina con la forma observada 1 según se determina mediante difracción de rayos X en polvo (XPRD).

Ejemplo 7: Caracterización de Sal de Tosilato del Compuesto 1

20 El patrón XRPD de la sal de tosilato aislada del Compuesto 1 comprende valores 2θ en grados de 5.6, 8.0, 8.6, 11.4, 13.0, 15.5, 18.8, 20.4 y 24.5.

La sal de tosilato cristalina se somete a análisis termogravimétrico (TG) bajo flujo de nitrógeno a un índice de calor 10 °C/minuto. Se observa una pérdida de peso de 3.9% hasta 81.3°C, que se debe a la pérdida de agua.

25 Luego de secado, se calcula el contenido de agua en la sal de tosilato cristalina del Compuesto 1 que es 0.5%. Después de permanecer a temperatura ambiente durante 24 horas, este valor aumenta a 5%. En contraste al Compuesto 1 amorfo, la sal de tosilato cristalina del Compuesto 1 es estable durante semanas y meses a temperatura ambiente, manteniendo un contenido de agua de aproximadamente 5%.

30 La higroscopicidad de la sal de tosilato cristalina objeto se determina utilizando un analizador de absorción de vapor simétrico, y se reporta como % en peso ganado como una función del porcentaje de humedad relativa (%RH) de 5% a 95% a 1%, a 5% intervalos a 25.0 °C. Se observa una ganancia de peso máxima de 12 % en peso a 95% RH, con histéresis ligera luego de desorción, y se observa una pérdida de 2 % en peso al IPA.

35 Se determina la sal de tosilato cristalina para que tenga las solubilidades resumidas en la Tabla 6 adelante. Se determinan las solubilidades al mezclar exceso de sólidos con solvente, a temperatura ambiente durante dos horas, seguido por filtración del sobrenadante. La concentración de sobrenadante se determina mediante cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC). El equilibrio de 56.8 mg del sujeto la sal de tosilato cristalina en 0.5 mL de agua y 122.1 mg de la sal de tosilato cristalina objeto en 1.0 mL de agua resulta en soluciones claras. El pH de 122.1 mg de la sal de tosilato cristalina objeto en 1.0 mL de agua se determina que es 5.70.

Tabla 6

Solvente	Solubilidad (mg/mL)
Agua	>100
Acetonitrilo	5,9
Metanol	86,1
IPA	5,8

Ejemplo 8: XRPD del Compuesto 1

40 Se recolectan patrones de difracción de rayos X en polvo en un difractómetro Siemens D5000 utilizando radiación Cu K α (40kV, 40mA), goniómetro θ - θ , divergencia de V20 y ranuras de recepción, un monocromatario secundario de

grafito y un contador de centelleo. El instrumento revisa el desempeño utilizando un estándar Corundum certificado (NIST 1976). El software utilizado para la recolección de datos es Diffrac Plus XRD Commander v2.3.1 y los datos se analizan y presentan utilizando Diffrac Plus EVA v 11.0.0.2 o v 13.0.0.2.

- 5 Se preparan muestras en polvo como especímenes de placa plana utilizando. Aproximadamente 35 mg de la muestra se empaca gentilmente dentro de una cavidad cortada en oblea de silicio de fondo cero, pulida (510). La muestra gira en su propio plano durante análisis. Los detalles de la recolección de datos son:

Rango angular: 2 a 42 °2θ

Tamaño de etapa: 0.05 °2θ

Tiempo de recolección: 4 s/etapa.

- 10 Se recolectan patrones de difracción de rayos X en polvo de alta resolución en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS utilizando radiación Cu Kα (40 kV, 40 mA), microscopio de video laser, de etapa XYZ automatizado para posicionamiento de auto-muestreo y un detector de área dimensional HiStar 2. Los patrones ópticos de rayos X consiste de un espejo de múltiples capas Göbel único acoplado con un pinhole collimator de 0.3 mm.

- 15 La divergencia del haz, es decir el tamaño efectivo de los rayos X en la muestra, es aproximadamente 4 mm. Se emplea un modo de exploración continuo θ- θ con una muestra – distancia de detector de 20 cm que da un rango efectivo 2θ de 3.2° - 29.7°. Normalmente, la muestra se expondría a los rayos X durante 120 segundos. El software utilizado para recolección de datos es GADDS para WNT 4.1.16 y los datos se analizan y presentan utilizando Diffrac Plus EVA v 9.0.0.2 o v 13.0.0.2.

Ejemplo 9: Estudio de Estabilidad de Temperatura y Humedad

- 20 Se conduce un estudio de estabilidad en la sal de tosilato y sal de mesilato del Compuesto 1, al supervisar los cambios en los perfiles de impureza de cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) para cada sal cuando se expone a diversas temperaturas y/o condiciones de humedad. Cada muestra se pone en un recipiente cerrado y se expone a tres ambientes controlados: refrigerado (5 °C), 20 °C y 60% de humedad relativa, y 40 °C y 75% de humedad relativa. Después de dos semanas, se determina que la sal de tosilato cristalina es la forma cristalina más estable del Compuesto 1. Se continuó el estudio de estabilidad de la sal de tosilato cristalina.
- 25

Las muestras se analizan mediante el siguiente método de perfil de impureza HPLC de fase inversa en puntos de tiempo de 0, 1, 2, 4 semanas (Tabla 7) y 3 meses (Tabla 8) para la sal de tosilato; y 0, 1 y 2 semanas para la sal de mesilato (Tabla 9).

- 30 Se conduce análisis HPLC de fase inversa utilizando una columna SYMMETRY SHIELD RP18 (4.6 x 250 mm, 5 pm de tamaño de partícula), aunque se esperaría que un análisis utilizando una columna similar o equivalente produzca resultados similares. Los componentes de fase móvil son acetato de amonio al 0.01 M en agua a pH 3.3 (A) y acetonitrilo (B). La composición de fase móvil es un gradiente que aumenta de 6% a 15% de B en cinco minutos, se mantiene a 15% de B durante 15 minutos, se aumenta de 15% a 60% de B en diez minutos, luego de 60% a 90% de B en dos minutos, y luego el sistema se reequilibra a 6% B durante cuatro minutos. El índice de flujo es 1.0 mL/minuto, y el volumen de inyección es 10.0 µL. Se mantiene la temperatura de la columna a 30 °C. La detección es mediante luz ultravioleta (UV) a 280 nm. El tiempo de retención para un Compuesto 1 es aproximadamente 15.7 minutos. La solución de muestra se prepara en fase móvil A a una concentración final de 2.0 mg/mL.
- 35

Tabla 7

Punto de tiempo	Total de impurezas**	RRT 0.52 (%)	RRT 0.77 (%)	RRT 0.93 (%)	RRT 1.19 (%)	RRT*** 1.26 (%)	RRT 1.77 (%)	Compuesto 1 (%)
Inicial	1.60	0.06	ND	ND	0.24	1.2	0.10	98.4
<u>1 semana</u>								
5°C	1,51	0,09	ND	ND	0,21	1,1	0,11	98,5
20 °C & 60% RH*	1,63	0,09	ND	ND	0,21	1,2	0,12	98,3

ES 2 538 364 T3

Punto de tiempo	Total de impurezas**	RRT 0.52 (%)	RRT 0.77 (%)	RRT 0.93 (%)	RRT 1.19 (%)	RRT*** 1.26 (%)	RRT 1.77 (%)	Compuesto 1 (%)
40 °C & 75% RH	1,80	0,09	0,05	ND	0,21	1,3	0,14	98,2
<u>2 semanas</u>								
5 °C	1,62	0,08	ND	0,08	0,24	1,1	0,12	98,4
20 °C & 60% RH	1,66	0,08	ND	0,08	0,25	1,1	0,15	98,4
40 °C & 75% RH	1,68	0,08	ND	0,09	0,25	1,1	0,16	98,3
<u>4 semanas</u>								
5 °C	1,61	0,09	0,08	0,07	0,23	1,0	0,14	98,3
20 °C & 60% RH	1,84	0,10	0,10	0,12	0,24	1,1	0,18	98,2
40 °C & 75% RH	1,96	0,10	0,17	0,13	0,26	1,1	0,20	98,1

* RH denota humedad relativa

** Total de impurezas incluyen todas las impurezas en una tanda específica

*** RRT 1.26 denota el epímero beta.

Tabla 8

Punto de Tiempo	20°C & 60% RH*				40°C & 75% RH			
	Epímero Beta RRT=1.26	compuesto 4-ceto RRT=1.57	Impureza M-2 RRT=0.84	Impureza Total**	Epímero Beta RRT=1.26	compuesto 4-ceto RRT=1.57	Impureza M-2 RRT=0.84	Impureza Total
0 meses	1,76%	0,05%	-	2,12%	1,76%	0,05%	-	2,12%
3 meses	1,74%	0,10%	0,18%	2,86%	1,66%	0,14%	0,31%	3,12%

* RH denota humedad relativa

** Total de impurezas incluye todas las impurezas en una tanda específica

Tabla 9

Punto de Tiempo	Total de impurezas (%)	RRT 0,52 (%)	RRT 0,77 (%)	RRT 0,93 (%)	RRT 1,19 (%)	RRT 1,26 (%)	RRT 1,77 (%)	Compuesto 1 (%)
Inicial	1,70	ND	ND	ND	0,20	1,5	ND	98,3
1 semana								
5 °C	1,85	ND	ND	ND	0,17	1,6	0,08	98,2
20 °C & 60% RH*	2,06	ND	ND	ND	0,17	1,8	0,09	98,0
40 °C & 75% RH	2,97	0,07	0,05	ND	0,16	2,6	0,09	97,1
2 semanas								
5 °C	1,65	ND	ND	0,06	0,20	1,3	0,09	98,3
20 °C & 60% RH	1,87	ND	ND	0,06	0,20	0,11	0,11	98,1
40 °C & 75% RH	3,38	0,05	0,07	0,06	0,19	0,11	0,11	96,6

5 Los datos anteriores demuestra que la sal de tosilato del Compuesto 1 es estable cuando se refrigera almacenado y/o en condiciones de 20 °C & 60% RH durante por lo menos cuatro semanas. La sal de tosilato del Compuesto 1 es estable a temperatura en un rango de 0 °C - 70 °C, o en un rango de 5 °C - 50 °C, o en un rango de 20 °C - 30 °C.

Ejemplo 10: Estudio de Fotoestabilidad

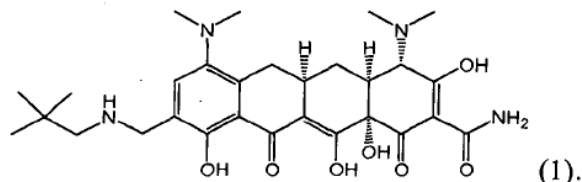
10 Se conduce un estudio de fotoestabilidad en la sal de tosilato del Compuesto 1. Se preparan dos muestras en platos Petri de vidrio claro. Se envuelve una muestra en papel aluminio para servir como una muestra de control. Ambas muestras son puestas en la Cámara de Luz 10 Ambiental ES 2000 y se expone a 12 kilolux de luz fluorescente blanca fría para un total de 47 horas. Las muestras luego se analizan mediante el método de perfil de impureza HPLC, y los resultados se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10

Muestra	RRT 0,52 (%)	RRT 0,64 (%)	RRT 0,77 (%)	RRT 0,83 (%)	RRT 0,93 (%)	RRT 1,19 (%)	RRT 1,26 (%)	RRT 1,77 (%)	Compuesto 1 (%)
Control	0,06	ND	0,08	ND	0,12	0,26	1,2	0,16	98,2
Expuesto	0,06	ND	0,09	ND	0,13	0,26	1,1	0,16	98,2

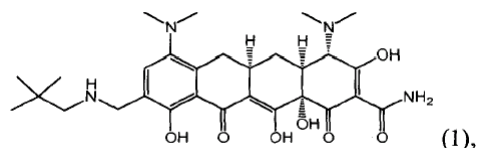
REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de una sal de tosilato del Compuesto 1:



2. Un polimorfo de la forma cristalina de la reivindicación 1, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que incluye picos a aproximadamente 8,06, 13,02, y 18,83 °2θ utilizando radiación Cu Kα, o picos a aproximadamente 8,06, 11,41, 13,02, 18,83, 20,54, y 24,53 °2θ utilizando radiación Cu Kα, o picos a aproximadamente 5,60, 8,06, 8,57, 11,41, 13,02, 15,58, 18,83, 20,54 y 24,53 °2θ utilizando radiación Cu Kα, o mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar a aquel establecido en la Figura 8.

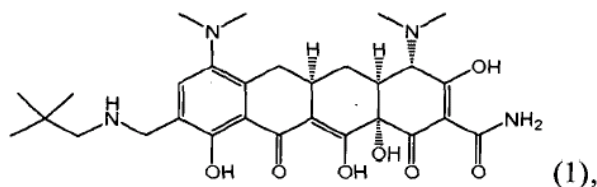
3. El polimorfo de la reivindicación 2 obtenido al cristalizar una sal de tosilato del Compuesto 1:



10

de isopropanol.

4. Un método para preparar una sal de tosilato cristalina estable del Compuesto 1:



en donde el método comprende:

15 disolver una base libre del Compuesto 1 en un primer solvente o combinación de solventes para formar una primera solución;

disolver ácido p-toluenosulfónico en un segundo solvente o combinación de solventes para formar una segunda solución;

combinar la primera y segunda solución para formar una tercera solución; y

20 agregar un polimorfo forma 1 de una sal de tosilato del Compuesto 1 como un cristal de siembra para la tercera solución para formar una cuarta solución.

5. El método de la reivindicación 4, en donde el primer solvente o combinación de solventes y el segundo solvente o combinación de solventes son iguales o diferentes.

25 6. El método de la reivindicación 4, en donde la primera combinación de solventes y la segunda combinación de solventes son cada uno independientemente una combinación de solventes alcohólicos.

7. El método de la reivindicación 6, en donde la primera combinación de solventes y la segunda combinación de solventes son cada uno independientemente una combinación de dos solventes alcohólicos, opcionalmente en

donde los dos solventes alcohólicos son etanol e isopropanol, por ejemplo, en donde el etanol e isopropanol están en una relación volumen a volumen de 2 a 1.

8. El método de la reivindicación 4, en donde la primera combinación de solventes y la segunda combinación de solventes cada una comprende un solvente alcohólico, que es opcionalmente metanol, y un anti-solvente, que es opcionalmente seleccionado de una cetona, un éster y un éter (por ejemplo, metil-t-butil éter).

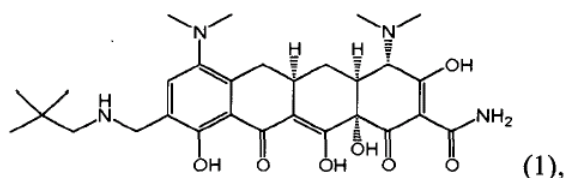
9. El método de la reivindicación 4, en donde la primera combinación de solventes y la segunda combinación de solventes cada una comprende metanol y metil-t-butil éter, opcionalmente en donde el metanol y metil-t-butil éter están en una relación volumen a volumen de 1 a 1.2.

10. El método de la reivindicación 4, en donde el ácido p-toluenosulfónico se proporciona en una cantidad de 25 a 75 % en peso con relación a la cantidad de dicho Compuesto 1.

11. El método de la reivindicación 4, en donde el ácido p-toluenosulfónico se proporciona en una forma de un monohidrato de ácido p-toluenosulfónico.

12. El método de la reivindicación 4, en donde la cuarta solución forma una suspensión luego de agitación, y opcionalmente en donde el método comprende adicionalmente secar la suspensión.

13. Un polimorfo de una sal de tosilato del Compuesto 1:

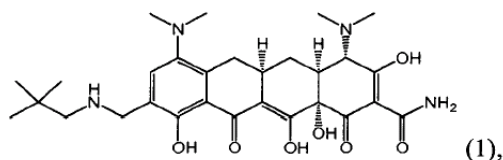


obtenido de acuerdo con el método de la reivindicación 4.

14. Un polimorfo de la forma cristalina de la reivindicación 1, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que incluye picos a aproximadamente 5,11 y 15,60 °2θ utilizando radiación Cu Kα, o picos a aproximadamente 5,11, 8,89, 10,34, 11,76, y 15,60 °2θ utilizando radiación Cu Kα, o picos a aproximadamente 5,11, 8,89, 10,34, 11,76, 13,70, 14,81, y 15,60 °2θ utilizando radiación Cu Kα, o mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar a aquel establecido en la Figura 10.

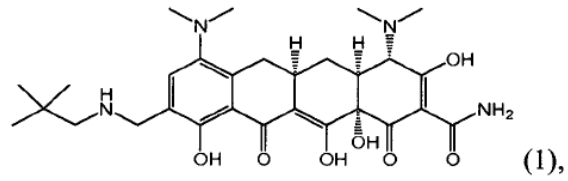
15. Un polimorfo de la forma cristalina de la reivindicación 1, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que incluye picos a aproximadamente 11,88 y 16,12 °2θ utilizando radiación Cu Kα, o picos a aproximadamente 7,82, 11,88, 16,12, y 21,46 °2θ utilizando radiación Cu Kα, o picos a aproximadamente 7,82, 11,88, 12,68, 16,12, 18,63, 21,46, y 23,74 °2θ utilizando radiación Cu Kα, o mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar a aquel establecido en la Figura 9.

16. El polimorfo de la reivindicación 14 obtenido al cristalizar una sal de tosilato del Compuesto 1:



de acetona, metil etil cetona, metil pentanona o acetato de etilo.

17. El polimorfo de la reivindicación 15 obtenido al cristalizar una sal de tosilato del Compuesto 1:



de diclorometano.

18. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de la reivindicación 1 o el polimorfo de una cualquiera de las reivindicaciones 2 y 13-15, y un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

5 19. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, en donde el polimorfo está en una forma pura.

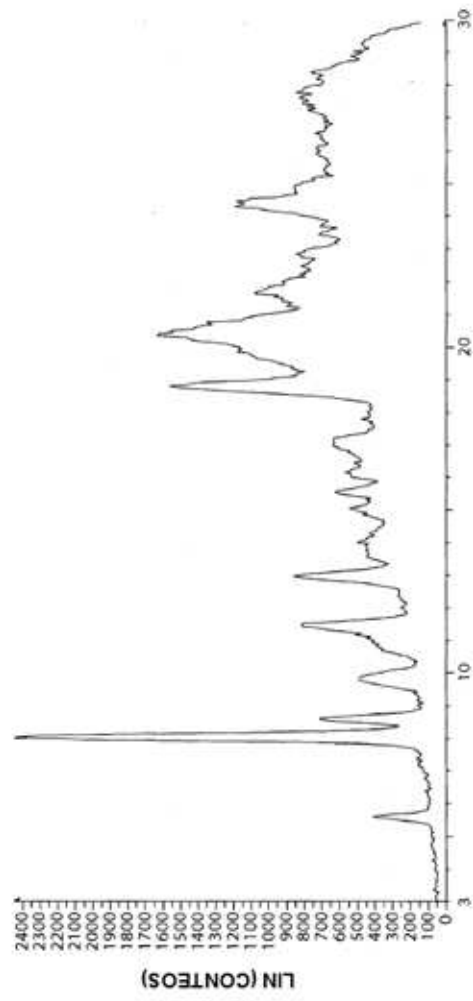
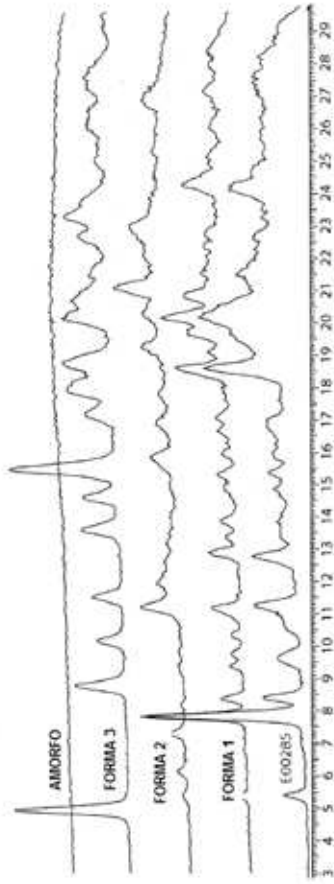
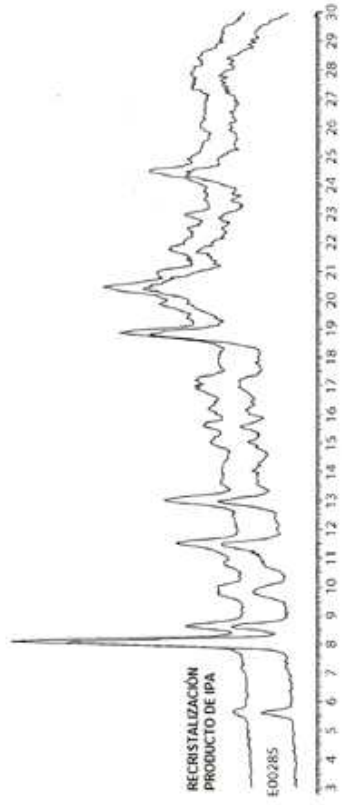


Fig. 1

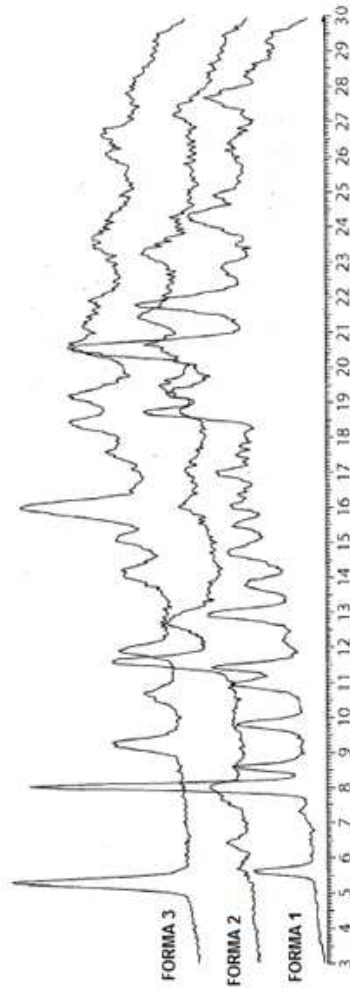


Escala 2-THETA

Fig. 2

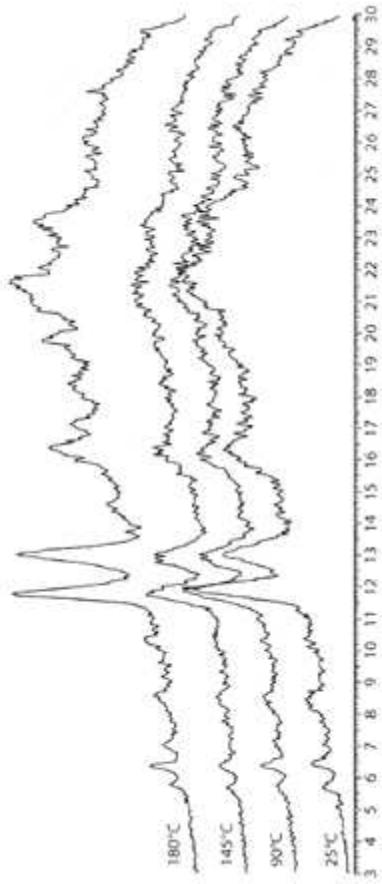


Escala 2-THETA
Fig. 3

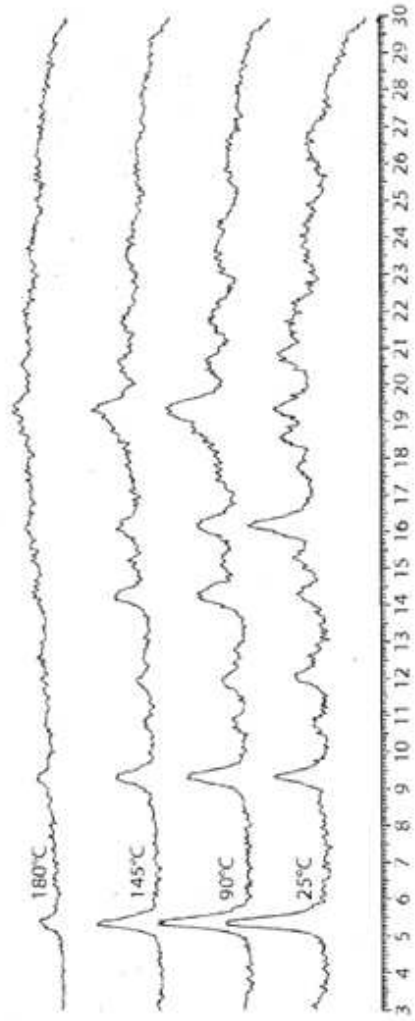


Escala 2-THETA

Fig. 4

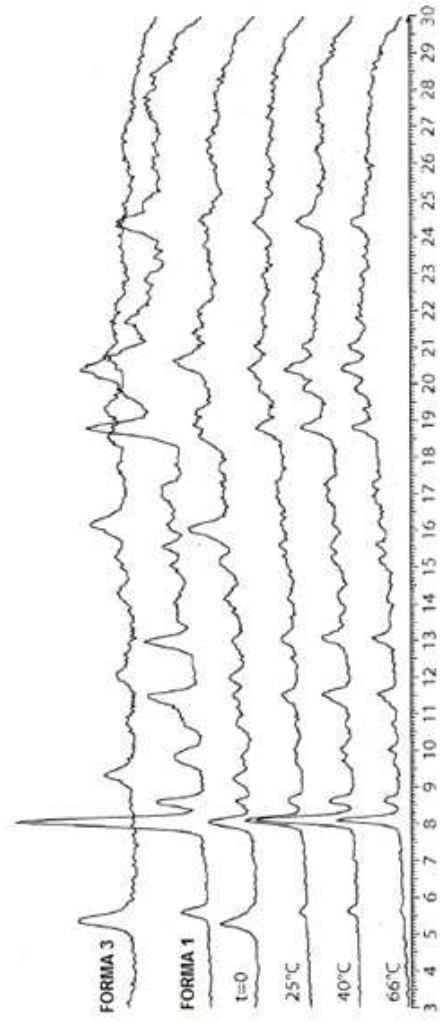


Escaia 2-THETA
Fig. 5



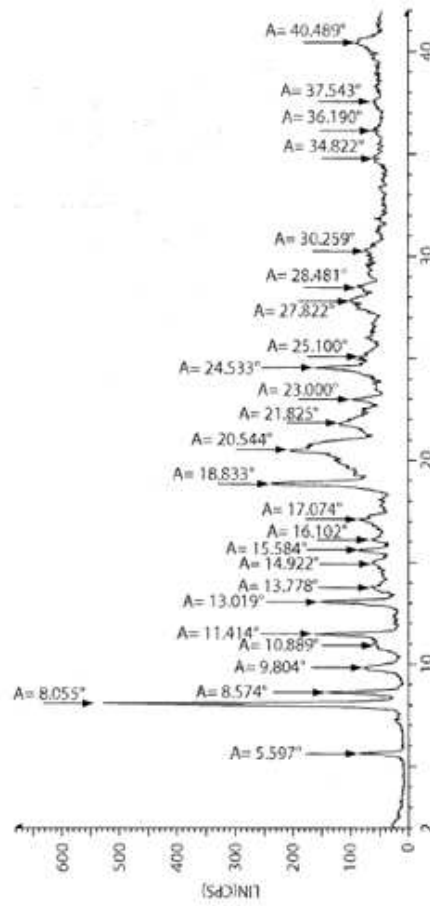
Escala 2-THETA

Fig.6

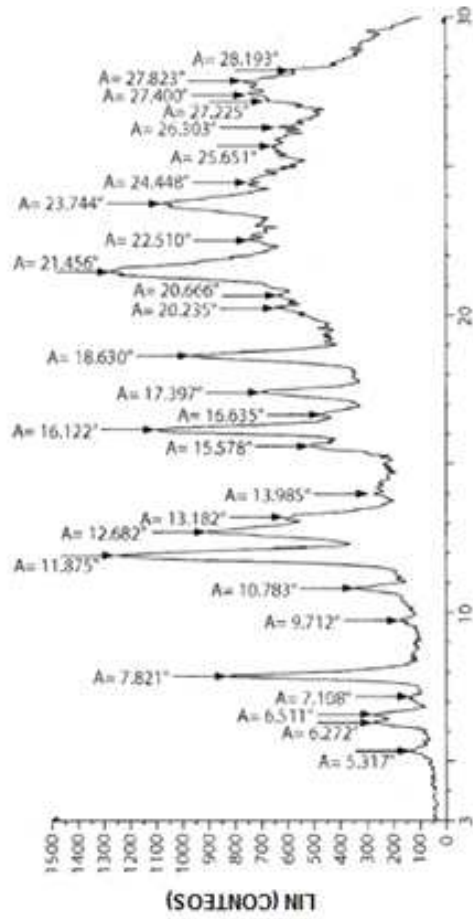


Escala 2-THETA

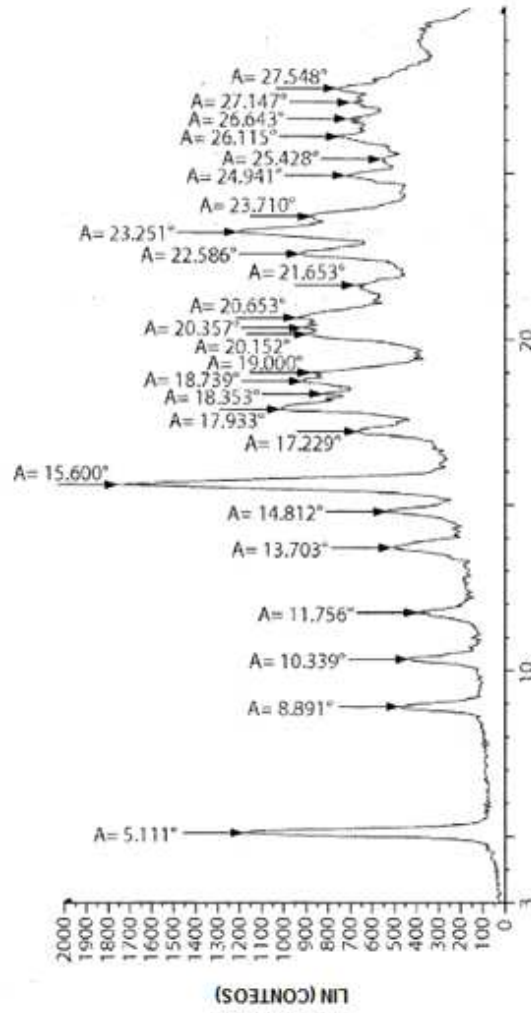
Fig. 7



Escala 2-THETA
Fig. 8



Escala 2-THETA
Fig. 9



Esca 2-THETA
Fig. 10