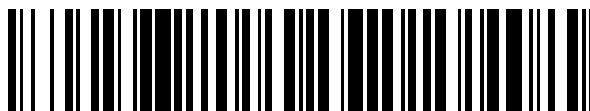


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 429**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/22** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61K 31/4152** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2011 E 11740675 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2603495**

54 Título: **Formas sólidas amorfas de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina**

30 Prioridad:

**09.08.2010 EP 10382225**

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

**19.08.2015**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)  
Avda Mare de Déu de Montserrat 221  
08041 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**BENET BUCHHOLZ, JORDI y  
PUIG FERNANDEZ, LAURA**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 543 429 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formas sólidas amorfas de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formas sólidas que tienen un bajo grado de cristalinidad, y a formas sustancialmente amorfas, de la sal clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (P027), y a procedimientos para su preparación.

10

**Antecedentes**

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto enormemente favorecida en los últimos años por un mejor entendimiento de la estructura de proteínas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades objetivo. Una clase importante de estas proteínas es el receptor sigma ( $\sigma$ ), un receptor de superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que puede estar relacionado con los efectos disfóricos, alucinógenos y estimulantes cardiacos de los opioides. A partir de estudios de la biología y la función de los receptores sigma, se han presentado evidencias de que los ligandos de receptor sigma pueden ser útiles en el tratamiento de la psicosis y trastornos de movimiento tales como distonía y discinesia tardía, y alteraciones motoras asociadas con la corea de Huntington o el síndrome de Tourette y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J. M. *et al.* *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha descrito que el ligando de receptor sigma conocido rimcazol muestra clínicamente efectos en el tratamiento de la psicosis (Snyder, S. H., Largent B. L. J. *Neuropsychiatry* 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma tienen afinidad preferente por los isómeros dextrógiros de determinados benzomorfanos opiáceos, tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)pentazocina y también por algunos narcolépticos tales como haloperidol.

15

20

25

El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden diferenciarse por isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacológicamente activos. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 ( $\sigma$ -1), y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma 2 ( $\sigma$ -2). Haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos. No se conocen ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Posibles efectos farmacológicos mediados por el sitio sigma incluyen la modulación de la función del receptor de glutamato, respuesta neurotransmisora, neuroprotección, comportamiento y conocimiento (Quirion, R. *et al.* *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86). La mayoría de estudios han dado a entender que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos del plasmalema de la cascada de transducción de señales. Se han evaluado como antipsicóticos fármacos que se describe que son ligandos sigma selectivos (Hanner, M. *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, los sistemas inmunitario y endocrino ha sugerido una probabilidad de que pudieran servir como conexión entre los tres sistemas.

30

35

En vista de las aplicaciones terapéuticas potenciales de agonistas o antagonistas del receptor sigma, se ha dirigido un gran esfuerzo para encontrar ligandos selectivos. Por tanto, la técnica anterior da a conocer diferentes ligandos de receptor sigma. 4-[2-[[5-Metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina es uno de tales ligandos de receptor sigma prometedores. El compuesto y su síntesis se dan a conocer y se reivindican en el documento WO2006/021462.

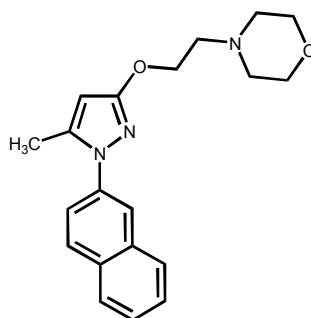
40

El documento EP 2116539 divulga el uso de un grupo de ligandos sigma, incluyendo 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, para potenciar el efecto analgésico de opioides y al mismo tiempo para disminuir la dependencia inducida por ellos.

45

4-[2-[[5-Metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina es un antagonista de receptor sigma-1 ( $\sigma$ -1) altamente selectivo. Este ha presentado una actividad analgésica intensa en el tratamiento y la prevención del dolor crónico y agudo y, particularmente, el dolor neuropático. El compuesto tiene un peso molecular de 337,42 uma. La fórmula estructural del compuesto es:

50



Las propiedades físicas del estado sólido de un compuesto farmacéutico pueden verse influidas por las condiciones en las que el compuesto se obtiene en forma sólida. Las propiedades físicas del estado sólido incluyen, por ejemplo,

55

la fluidez del sólido molido que afecta a la facilidad con la que se manipula el compuesto durante el procesamiento para dar un producto farmacéutico. Otra propiedad importante del estado sólido de un compuesto farmacéutico es su velocidad de disolución en fluido acuoso. La velocidad de disolución de un principio activo en el fluido estomacal de un paciente puede tener consecuencias terapéuticas porque impone un límite superior sobre la velocidad a la que un principio activo administrado por vía oral puede alcanzar la sangre. La forma del estado sólido de un compuesto también puede afectar a su solubilidad, biodisponibilidad, comportamiento en compactación, estabilidad, o su naturaleza electrostática.

El polimorfismo es la propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares de adoptar más de una forma cristalina o amorfa en el estado sólido. En general, el polimorfismo se provoca por la capacidad de la molécula de una sustancia para cambiar su conformación o para formar diferentes interacciones intermoleculares e intramoleculares, particularmente enlaces de hidrógeno, lo que se refleja en diferentes disposiciones de los átomos en las redes cristalinas de los diferentes polimorfos. Por consiguiente, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, que tienen propiedades físicas ventajosas y/o desventajosas distintas en comparación con otras formas en la familia de polimorfos.

El descubrimiento de nuevas formas cristalinas polimórficas o amorfas de un compuesto farmacéutico proporciona una oportunidad para mejorar las características físicas o de rendimiento de un producto farmacéutico porque amplía el repertorio de materiales que un científico de formulación tiene disponible para diseñar, por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación objetivo u otras características deseadas.

La fase I de polimorfo de la sal clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (P027) y su síntesis se dan a conocer y se reivindican en la solicitud de patente EP 10382025.4 en tramitación junto con la presente presentada el 4 de febrero de 2010 y publicada como EP2361904. Se ha encontrado que dicha fase I de polimorfo es altamente estable con el tiempo con buenas características de flujo y disolución, proporcionando así propiedades de producción, de manipulación, de almacenamiento y terapéuticas ventajosas.

Otras formas sólidas del compuesto P027 se describen en la solicitud de patente EP10382226.8 en tramitación junto con la presente, presentada al mismo tiempo que la presente y publicada como EP2426112.

No obstante, para llevar a cabo su desarrollo farmacéutico y dar a conocer su potencial, existe una necesidad en la técnica de formas sólidas adicionales de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina que facilitarán la preparación de mejores formulaciones de este principio activo farmacéutico. A este respecto, formas morfológicas alternativas del compuesto pueden tener propiedades ampliamente diferentes y podrían o bien convertirse en productos intermedios para otras formas (por ejemplo, la forma I muy estable mencionada anteriormente) o bien proporcionar en sí mismas una formulación aún mejor de este principio activo farmacéutico. Por tanto, es importante encontrar tales formas, que tienen propiedades deseables para su uso farmacéutico.

#### Breve descripción de la invención

Los inventores de la presente invención han encontrado y demostrado sorprendentemente que nuevas formas sólidas de la sal clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (P027) pueden lograr uno o más de los objetivos mencionados anteriormente. La forma amorfa novedosa de P027 dada a conocer en el presente documento es estable con el tiempo, tienen buenas características de flujo y disolución y particularmente puede ser útil como producto intermedio para otras formas tales como la forma I cristalina de P027. Además, pueden obtenerse a través de diferentes procedimientos y condiciones.

Por tanto, la presente invención se refiere tanto a formas sustancialmente amorfas de P027 como a formas de P027 que tienen bajos grados de cristalinidad así como a varios procedimientos para su preparación.

En una realización, la presente invención se refiere a una forma sólida de la sal clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina que tiene un grado de cristalinidad inferior a aproximadamente el 10%, inferior a aproximadamente el 20% o inferior a aproximadamente el 30%.

En otra realización, la presente invención se refiere a una forma sustancialmente amorfa de la sal clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina.

Preferiblemente, dicha forma amorfa de P027 tiene un espectro de FTIR que muestra picos característicos a aproximadamente: 3421, 3137, 3054, 2959, 2859, 2540, 2447, 1632, 1600, 1557, 1509, 1487, 1442, 1372, 1305, 1290, 1256, 1236, 1199, 1169, 1130, 1100, 1046, 1013, 982, 933, 917, 861, 819 y 748  $\text{cm}^{-1}$ .

La preparación de las formas sólidas de P027, amorfa o con baja cristalinidad, representa realizaciones adicionales de la presente invención. Estas formas sólidas de P027 pueden obtenerse mediante evaporación del disolvente usando un disolvente o mezcla de disolventes adecuados.

Las formas sólidas de P027 pueden obtenerse también en cristalizaciones inducidas con polímero mediante:

- evaporación del disolvente;
- adición de antidisolvente; o
- cristalización de disoluciones saturadas calientes.

5 Preferiblemente, el disolvente usado en los procedimientos anteriores es agua, acetonitrilo, isopropanol, metanol o mezclas que comprenden agua.

10 Otra realización de la presente invención incluye la transformación de una forma sólida de P027 que tiene un bajo grado de cristalinidad, incluyendo formas sustancialmente amorfas, en una forma polimórfica más estable tal como la forma de fase I.

15 Una realización adicional de la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden las formas sólidas mencionadas anteriormente de la sal clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina.

Estos aspectos y realizaciones preferidas de los mismos también se definen adicionalmente en las reivindicaciones.

### Breve descripción de las figuras

20 **Figura 1:** Patrón de PXRD estándar de la fase amorfa de P027 preparada en el ejemplo 1.

**Figura 2:** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la fase amorfa de P027 preparada en el ejemplo 1.

25 **Figura 3:** Análisis de DSC y TGA de la fase amorfa de P027 preparada en el ejemplo 1.

**Figura 4:** Análisis de FTIR de la fase amorfa de P027 preparada en el ejemplo 1.

### Descripción detallada de la invención

30 Los inventores de la presente invención han encontrado una forma novedosa, concretamente una forma amorfa, de la sal clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (P027) que proporciona propiedades ventajosas de producción, de manipulación, de almacenamiento y terapéuticas. La forma amorfa del compuesto P027 novedosa es estable con el tiempo y tiene buenas características de flujo y disolución y puede formularse y administrarse proporcionando composiciones estables y buenas propiedades farmacológicas. Además, la forma amorfa de P027 puede usarse para obtener otras formas, tales como la forma de fase I cristalina de P027.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” significa una ligera variación del valor especificado, preferiblemente dentro del 10 por ciento del valor especificado. No obstante, el término “aproximadamente” puede significar una mayor tolerancia de variación dependiendo de, por ejemplo, la técnica experimental usada. Dichas variaciones de un valor especificado se entienden por el experto y están dentro del contexto de la presente invención. Además, para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no se califican con el término “aproximadamente”. Se entiende que, si el término “aproximadamente” se usa o no de manera explícita, se pretende que cada cantidad dada en el presente documento haga referencia al valor dado real, y se pretende también que haga referencia a la aproximación de tal valor dado que sería razonablemente inferido basándose en la experiencia habitual en la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

50 Tal como se usa en el presente documento, “temperatura ambiente” o su abreviatura “ta” se entiende que significa de 20 a 25°C.

55 La forma amorfa de P027 obtenida se caracterizó mediante difracción de rayos x de polvo (PXRD), resonancia magnética nuclear de protón (<sup>1</sup>H-RMN), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier. La presente invención se refiere en un aspecto a la forma amorfa de P027 en sí misma, independientemente de la técnica usada para su caracterización. Por tanto, las técnicas y los resultados proporcionados en el presente documento no están destinados a limitar la presente invención, sino a servir como caracterización de la misma. El experto podrá, dada la orientación y los resultados descritos en el presente documento, comparar y caracterizar usando las técnicas disponibles, una fase amorfa del compuesto clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (P027).

60 Tal como se mencionó, la presente invención abarca tanto formas sustancialmente amorfas de P027 como formas de P027 que tienen bajos grados de cristalinidad. Bajos grados de cristalinidad incluyen una cristalinidad inferior a aproximadamente el 10%, inferior a aproximadamente el 20% o inferior a aproximadamente el 30%. El grado de cristalinidad puede calcularse según el método descrito en el documento WO97/41114 con difracción de rayos X de polvo (XRD), tal como sigue: Se aplica una fina capa de la muestra triturada sobre un soporte de fondo cero de silicio monocristalino cortado que se hace girar durante la medición. Se usaron radiación de Cu K $\alpha$  y ranuras de

divergencia y antidifusora automática o constante para obtener un difractograma desde 1 o 2° de 2θ hasta al menos 35°. El % de cristalinidad se calcula con la fórmula:

$$\% \text{ de cristalinidad} = 100 \cdot C / (A + C)$$

5

C= el área de los picos en el difractograma (“el área cristalina”),

A = el área entre los picos y el fondo (“el área amorfa”).

10

La expresión “forma sustancialmente amorfa” se refiere a una forma que no muestra picos en el patrón de PXRD, es decir, una forma que tiene un grado de cristalinidad igual a aproximadamente el 0%.

Se realizó la preparación de muestras sólidas del compuesto P027 en un conjunto de 40 disolventes (tabla 1). Los disolventes se seleccionaron según la experiencia previa con el objetivo de cubrir una amplia gama de propiedades.

15

**Tabla 1**

Disolventes usados en la formación de formas sólidas de P027

Nombre	Código	Nombre	Código
Dimetilsulfóxido	DMS	Dietoximetano	DEM
N,N-Dimetilacetamida	DMA	1,2-Dicloroetano	DCE
N,N-Dimetilformamida	DMF	Isopropanol	IPH
Xileno	XIL	Acetonitrilo	ACN
Clorobenceno	CLB	Ciclohexano	CHE
n-Butanol	NBL	Metil etil cetona	MEC
Metil isobutil cetona	MIC	Butilamina	BUA
Acetato de isobutilo	AIB	Etanol	EOH
Piridina	PYR	Acetato de etilo	AET
Tolueno	TOL	1,1,1-Tricloroetano	TCE
3-Pentanona	POA	n-Hexano	HEX
Acetato de propilo	APR	Diisopropil éter	DIE
Nitrometano	NIM	Tetrahidrofurano	THF
Dioxano	DIX	Metanol	MOH
Agua	H <sub>2</sub> O	Cloroformo	CLF
2-Butanol	BUL	Acetato de metilo	MAC
n-Heptano	HEP	Acetona	ACE
Dimetilcarbonato	CDM	Metil terc-butil éter	MTE
Trietilamina	TEA	Dimetoximetano	DMM
Acetato de isopropilo	AIP	Diclorometano	DCM

20

Con el fin de planificar el cribado de cristalización, se determinó la solubilidad de P027 a temperatura ambiente en el conjunto de disolventes de la tabla 1 usando la siguiente metodología (tabla 2): se suspendieron 10 mg de la muestra suministrada a temperatura ambiente en 0,2 ml del disolvente correspondiente y se realizaron adiciones sucesivas (inicialmente de 0,2 ml y finalmente de 0,5 ml) de disolvente hasta que el sólido se disolvió completamente o hasta un máximo de 8 ml. Tras cada adición de disolvente, la suspensión se agitó vigorosamente durante 10-15 minutos y se inspeccionó visualmente para determinar si se disolvió completamente el sólido. Los intervalos de solubilidad se enumeran en la tabla 2.

25

**Tabla 2**

Solubilidad de P027 en diferentes disolventes a temperatura ambiente

Disolvente	mg/ml	Disolvente	mg/ml
Cloroformo	> 50	Dimetilcarbonato <sup>2</sup>	1-2
Dimetilsulfóxido	> 50	Tetrahidrofurano	< 1,2
Dimetilformamida	> 50	Acetato de metilo	< 1,2

Diclorometano	> 50	Acetato de isobutilo	< 1,2
Metanol	> 50	Acetato de propilo	< 1,2
Butilamina	> 50	Xileno	< 1,2
Agua	> 50	Acetato de isopropilo	< 1,2
N,N-Dimetilacetamida	25-50	Tolueno	< 1,2
Nitrometano	25-50	Acetato de etilo	< 1,2
Piridina	25-50	1,1,1-Tricloroetano	< 1,2
Etanol	15-25	Metil isobutil cetona	< 1,2
1,2-Dicloroetano	15-25	Metil terc-butil éter	< 1,2
Acetonitrilo <sup>1</sup>	10-20	Dimetoximetano	< 1,2
n-Butanol <sup>1</sup>	5-10	Ciclohexano	< 1,2
Acetona	4,0-5,0	Clorobenceno	< 1,2
Isopropanol <sup>1</sup>	4,0-5,0	n-Heptano	< 1,2
2-Butanol <sup>1</sup>	3-4	n-Hexano	< 1,2
Metil etil cetona <sup>1</sup>	2-4	Diisopropil éter	< 1,2
3-Pentanona <sup>2</sup>	1-2	Trietilamina	< 1,2
Dioxano <sup>2</sup>	1-2	Dietoximetano	< 1,2

<sup>1</sup> El sólido se disolvió a 60°C. Se dejó la disolución a temperatura ambiente y no se observó sólido.

<sup>2</sup> El sólido se disolvió a 80°C. Se dejó la disolución a temperatura ambiente y no se observó sólido.

Se usaron como antidisolventes los disolventes en los P027 era insoluble (por ejemplo, los disolventes que proporcionaron una solubilidad < 1,2 mg/ml). Por ejemplo, se usaron como antidisolventes n-heptano (HEP) y diisopropil éter (DIE). Los otros disolventes se usaron como disolventes de disolución en las diferentes estrategias de cristalización sometidas a ensayo.

Con el fin de cubrir el intervalo de cristalización más amplio posible, se emplearon varias metodologías de cristalización usando los disolventes descritos en la tabla 1. Se usaron procedimientos orientados a obtener la fase termodinámicamente estable así como procedimientos dirigidos a obtener fases cinéticamente favorecidas. Además, se sometieron a ensayo procedimientos de cristalización mediada por disolvente así como libre de disolvente. Una lista de los procedimientos de cristalización usados en esta invención es tal como sigue:

- Evaporación del disolvente a dos velocidades a temperatura ambiente.
- Evaporación del disolvente a diferentes temperaturas: -21, 4 y 60°C
- Cristalización de disoluciones saturadas calientes a dos velocidades de enfriamiento
- Cristalización destinada a la preparación de hidratos
- Cristalización mediante la adición de un antidisolvente
- Cristalización mediante la difusión de un antidisolvente
- Experimentos de molienda
- Experimentos de presión
- Experimentos de suspensión

En una realización de la presente invención, la nueva forma sólida de P027, con baja cristalinidad o sustancialmente amorfa, se obtiene disolviendo el compuesto P027 en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados y luego evaporando el disolvente o la mezcla de disolventes para obtener la forma amorfa. En una realización preferida de la presente invención, el disolvente es agua, una mezcla de agua y un disolvente polar, o un disolvente polar. Más preferiblemente el disolvente se selecciona de agua, acetonitrilo, isopropanol, metanol o una mezcla que comprende agua tal como una mezcla de acetonitrilo-agua, isopropanol-agua o metanol-agua. Más preferiblemente, el disolvente es agua o una mezcla de acetonitrilo-agua, isopropanol-agua o metanol-agua.

Según una variante de este procedimiento, el compuesto P027 puede disolverse a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente (de aproximadamente 20 a aproximadamente 25°C) o superior, por ejemplo a una temperatura que oscila desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 120°C. En otra variante de este procedimiento, puede obtenerse la forma amorfa de P027 cuando el disolvente se evapora a una temperatura que oscila desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 60°C. Asimismo, el disolvente puede evaporarse convenientemente aproximadamente a temperatura ambiente o superior.

Además de los procedimientos de cristalización convencionales, se usó una nueva metodología aplicando polímeros para inducir la cristalización de nuevos sólidos. Tal como se describe en la bibliografía, el uso de polímeros podría favorecer la formación de nuevas fases cristalinas (M. Lang *et al. J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 14834.; C. Price *et al. J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 5512). Además la presencia de polímeros podría apoyar la formación de monocristales más grandes y estabilizar la formación de solvatos. Se añadió una serie de polímeros (véase la tabla 3) en cantidades catalíticas a una disolución de P027 y se cristalizaron usando las siguientes metodologías:

- 5
- Evaporación del disolvente a temperatura ambiente
  - Cristalización mediante la adición de antidisolvente

10

  - Cristalización de disoluciones saturadas calientes
  - Experimentos de molienda

**Tabla 3**  
Polímeros usados en esta invención

Nombre	Código
Hidroxipropilmetilcelulosa	HPC
Poli(etilenglicol)	PGY
Polivinilpirrolidona	PVP
Poli(ácido acrílico)	PAA
Nailon 6/6	NYL
Polipropileno	PPL
Poli(estireno-co-divinilbenceno)	PSV
Poli(cloruro de vinilo)	PVC
Poli(tetrafluoroetileno)	PTF
Poli(acetato de vinilo)	PVA
Poli(alcohol vinílico)	PVH
Poliacrilamida	PAD
Polisulfona	PLS
Poli(metacrilato de metilo)	PMM

15 Tal como se usa en el presente documento haciendo referencia a los polímeros, las “cantidades catalíticas” representan una cantidad subestequiométrica de polímero con respecto al compuesto P027; preferiblemente por debajo de un 25% en peso de la cantidad del compuesto P027. En una realización particular, las “cantidades catalíticas” representan por debajo de un 20% en peso del compuesto P027. En una realización más particular, las “cantidades catalíticas” representan por debajo de un 10% en peso del compuesto P027.

20 En los experimentos de cristalización usando polímeros, el disolvente se seleccionó de la lista mencionada anteriormente para los experimentos sin polímeros. En una realización preferida de la presente invención, cuando se usan polímeros, el disolvente es agua, una mezcla de agua y un disolvente polar, o un disolvente polar. Más preferiblemente el disolvente se selecciona de agua, acetonitrilo, isopropanol, metanol o una mezcla que comprende agua tal como una mezcla de acetonitrilo-agua, isopropanol-agua o metanol-agua. Más preferiblemente, el disolvente es agua o metanol.

30 En los experimentos de cristalización usando polímeros mediante evaporación del disolvente o mediante adición de antidisolvente, el compuesto P027 puede disolverse a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente (de aproximadamente 20 a aproximadamente 25°C) o superior, por ejemplo a una temperatura que oscila desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 120°C. A continuación, el disolvente puede evaporarse convenientemente aproximadamente a temperatura ambiente o superior.

35 En los experimentos de cristalización usando polímeros de disoluciones saturadas calientes, la temperatura puede depender del disolvente usado. Por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 100°C es adecuada para el agua.

40 Todos los sólidos obtenidos usando las diferentes metodologías de cristalización se caracterizaron mediante PXRD y se clasificaron según los diferentes patrones de PXRD obtenidos. También se tuvieron en cuenta análisis adicionales realizados para la clasificación de los sólidos. (Véase la sección experimental).

En la figura 1 se representa el patrón de PXRD estándar de la fase amorfa obtenida. Tal como se esperaba, no se observó ningún pico. Se usó PXRD para evaluar también la estabilidad de la fase amorfa.

5 Además, se analizaron varias muestras de la forma amorfa obtenida mediante  $^1\text{H-RMN}$  con el fin de comprobar la estabilidad de la sal (la figura 2 es un espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de la fase amorfa). Los desplazamientos químicos y las integraciones de las señales de  $^1\text{H-RMN}$  coincidían para todas las muestras y no pudo observarse ningún signo de pérdida de HCl o descomposición de las muestras.

10 Se realizó un análisis de DSC de muestras de la forma amorfa con una velocidad de calentamiento de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ . El análisis de DSC presenta un pico exotérmico ancho con un inicio a  $105^\circ\text{C}$  y una entalpía de  $83\text{ Jg}^{-1}$ , probablemente debido a la pérdida de agua solapada con la recristalización de la muestra, y un pico endotérmico marcado con un inicio a  $194^\circ\text{C}$  y una entalpía de  $95\text{ Jg}^{-1}$ , debido a la fusión de la fase I seguida de descomposición (véase la figura 3).

15 El análisis TGA de una muestra de la forma amorfa mostró una pérdida de peso del 2,4% entre  $40$  y  $140^\circ\text{C}$ . Se observó descomposición en la fusión de la muestra a temperaturas superiores a  $190^\circ\text{C}$  (véase la figura 3).

20 El espectro de FTIR de P027 amorfo presentaba picos intensos a aproximadamente:  $3421, 3137, 3054, 2959, 2859, 2540, 2447, 1632, 1600, 1557, 1509, 1487, 1442, 1372, 1305, 1290, 1256, 1236, 1199, 1169, 1130, 1100, 1046, 1013, 982, 933, 917, 861, 819$  y  $748\text{ cm}^{-1}$  (véase la figura 4).

25 Otra realización adicional de la presente invención incluye la transformación de una forma sólida de P027 que tiene un bajo grado de cristalinidad, incluyendo formas sustancialmente amorfas, a una forma polimórfica más estable tal como la forma de fase I.

30 Una realización adicional de la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden las formas sólidas mencionadas anteriormente de la sal clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina.

Habiendo descrito la invención en términos generales, ésta se entenderá más fácilmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos que se presentan como ilustración y no están destinados a limitar la presente invención.

### 35 Ejemplos

Equipo usado en la caracterización de la forma amorfa de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina.

40 a) Análisis de difracción de rayos X de polvo (PXRD)

Se prepararon aproximadamente  $20\text{ mg}$  de las muestras sin manipular en portamuestras convencionales usando dos láminas de poliacetato.

45 Se adquirieron patrones de difracción de polvo en un sistema de difracción de polvo D8 Advance Series 2Theta/Theta usando radiación de  $\text{Cu}_{K\alpha}$  en geometría de transmisión (longitud de onda:  $1,54060\text{ \AA}$ ). Se equipó el sistema con un PSD contador de fotones individuales VANTEC-1, un monocromador de germanio, una plataforma cambiadora de muestras automática de noventa posiciones, ranuras de divergencia fijas y Soller radial. Programas usados: Recogida de datos con DIFFRAC plus XDR Commander V.2.5.1 y evaluación con el EVA V.12.0.

50 b) Resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H-RMN}$ )

55 Se registraron los análisis de resonancia magnética nuclear de protón en cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) en un espectrómetro de RMN Bruker Avance 400 Ultrashield, equipado con una sonda de BBO (Broadband Observe) de  $5\text{ mm}$  de gradiente z con ATM y un inyector automático BACS-120. Se adquirieron los espectros disolviendo de  $2\text{-}10\text{ mg}$  de muestra en  $0,6\text{ ml}$  del disolvente deuterado.

c) Análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC)

60 Se registraron análisis de DSC convencionales en un aparato Mettler Toledo DSC822e. Se pesaron muestras de  $1\text{-}2\text{ mg}$  en crisoles de aluminio de  $40\text{ }\mu\text{l}$  con una tapa perforada, y se calentaron, bajo nitrógeno ( $50\text{ ml}/\text{min}$ ), desde  $30$  hasta  $300^\circ\text{C}$  a  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ . La recogida y evaluación de los datos se realizó con el software STARE.

d) Análisis termogravimétrico (TGA)

65 Se registraron los análisis termogravimétricos en un aparato Mettler Toledo SDTA851e. Se pesaron muestras de  $3\text{-}4\text{ mg}$  (usando una microbalanza MX5, Mettler) en crisoles de aluminio de  $40\text{ }\mu\text{l}$  abiertos con una tapa perforada, y se



calentaron a 10°C/min entre 30 y 500°C, bajo nitrógeno (80 ml/min). La recogida y evaluación de los datos se realizó con el software STARE.

e) Análisis de infrarrojos con transformada de Fourier (FTIR)

Se registraron los espectros de FTIR usando un aparato Bruker Tensor 27, equipado con un sistema ATR de única reflexión MKII Golden Gate, una fuente de infrarrojo medio como la fuente de excitación y un detector DTGS. Los espectros se adquirieron en 32 barridos a una resolución de 4 cm<sup>-1</sup>. No se requirió ninguna preparación de la muestra para realizar el análisis.

### Ejemplo 1

#### Preparación y caracterización de la forma amorfa de P027

Se disolvieron 0,2 g del compuesto P027 en 4,8 ml de agua a temperatura ambiente. Se dejó evaporar la disolución resultante en una placa Petri a 60°C. El aceite resultante solidificó y el sólido obtenido se analizó mediante PXRD, <sup>1</sup>H-RMN, DSC, TGA, FTIR y KF.

También se preparó la forma amorfa de P027 con mezclas de disolventes que comprenden agua. Se prepararon las disoluciones a partir de 20 mg del compuesto P027 en 0,2 ml de la mezcla disolvente/agua a 60°C. La proporción de los disolventes usados y el tiempo de cristalización fueron respectivamente:

- Acetonitrilo/H<sub>2</sub>O 75/25 durante 1 mes;
- Isopropanol/H<sub>2</sub>O 25/75 durante 1 mes; y
- Metanol/H<sub>2</sub>O 50/50 y 25/75 durante 1 mes.

Análisis K.F.: 3,6 ± 0,1% (teórico 3,04%).

La caracterización de la forma amorfa de P027 es la siguiente (figuras 2-4):

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,35 (s, 3H), 3,04-3,13 (m, 2H), 3,46-3,50 (m, 2H), 3,56 (d, J = 12 Hz, 2H), 3,97 (dd, J = 13 Hz, J = 3 Hz, 1H), 4,27-4,34 (m, 2H), 4,79-4,82 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 7,49-7,57 (m, 3H), 7,80-7,92 (m, 4H) ppm.

DSC (10°C/min): El análisis de DSC presenta un pico exotérmico ancho con un inicio a 105°C y una entalpía de 83 Jg<sup>-1</sup>, probablemente debido a la pérdida de agua solapada con recristalización de la muestra, y un pico endotérmico marcado con un inicio a 194°C y una entalpía de 95 Jg<sup>-1</sup>, debido a la fusión de la fase I seguida por descomposición.

TGA (10°C/min): Una pérdida de peso en el intervalo de entre 40 y 140°C del 2,4% y una pérdida de peso que se inicia alrededor de 190°C correspondiente a la descomposición en la fusión.

FTIR (ATR): 3421, 3137, 3054, 2959, 2859, 2540, 2447, 1632, 1600, 1557, 1509, 1487, 1442, 1372, 1305, 1290, 1256, 1236, 1199, 1169, 1130, 1100, 1046, 1013, 982, 933, 917, 861, 819 y 748 cm<sup>-1</sup>.

Se realizó el aumento a escala de la fase amorfa mediante evaporación de una disolución en agua de P027 a temperaturas superiores usando 100, 200, 300 y 500 mg del compuesto. Los resultados obtenidos en cada caso se recogen en la tabla 4.

**Tabla 4**  
Aumento a escala de la fase amorfa

Entrada	Escala <sup>1</sup>	Nº. de exp.	Procedimiento	Disolvente	Observaciones
1	100 mg	1	Evaporación del disolvente a 40°C	agua	Amorfa
2	100 mg	1	Evaporación del disolvente a 50°C	agua	Amorfa
3	100 mg	1	Evaporación del disolvente a 60°C	agua	Amorfa
4	200 mg	4	Evaporación del disolvente a 60°C	agua	Amorfa
5	300 mg	5	Evaporación del disolvente a 60°C	agua	Amorfa

1)-Referida al compuesto de partida P027.

En el aumento a escala, los experimentos realizados a escala 100, 200 y 300 mg, dieron la fase amorfa.

**Ejemplo 2***Evaluación de la estabilidad de la forma amorfa de P027 obtenida*

- 5 Con el fin de someter a prueba la estabilidad de la fase amorfa y de investigar su estabilidad, se secaron diferentes porciones de la fase amorfa durante cuatro horas a diferentes temperaturas (tabla 5). Una vez que se secaron las muestras se analizó el sólido mediante PXRD. En los experimentos de secado realizados a temperaturas de hasta 60°C durante cuatro horas, se recuperó la fase amorfa. A temperaturas por encima de 60°C, la fase amorfa se transformó ligeramente en una fase cristalina, no identificada claramente. Tras el secado durante cuatro horas a
- 10 temperatura superior a 100°C la fase amorfa se transformó claramente en la fase I.

**Tabla 5**  
Resultados para los experimentos de secado de la fase amorfa

Código	Temperatura (°C)	Fase sólida
Muestra 1	ta	amorfa
Muestra 2	40	amorfa
Muestra 3	50	amorfa
Muestra 4	60	amorfa
Muestra 5	80	amorfa + cristalina
Muestra 6	90	amorfa + cristalina
Muestra 7	100	fase I + cristalina
Muestra 8	110	fase I
Muestra 9	120	fase I

- 15 En un segundo experimento, se secaron diferentes porciones de la fase amorfa en condiciones de vacío (5-7 mbar) a temperatura ambiente, 40°C y 60°C durante diferentes tiempos (4, 8, 16 y 24 horas; tabla 6). Una vez se secaron las muestras, se analizó el sólido mediante PXRD. En los experimentos realizados a vacío a temperatura ambiente no cambió la fase amorfa tras el secado. En los experimentos realizados a 40°C la fase amorfa comenzó a cristalizar tras 16 horas. En los experimentos realizados a 60°C la fase amorfa comenzó a cristalizar tras 8 horas y pudo
- 20 identificarse claramente la fase I tras 16 horas.

**Tabla 6**  
Resultados para los experimentos de secado de la fase amorfa

Código	Tiempo(horas)	Fase sólida
<b>23°C</b>		
Muestra 10	4	amorfa
Muestra 11	8	amorfa
Muestra 12	16	amorfa
Muestra 13	24	amorfa
<b>40°C</b>		
Muestra 14	4	amorfa
Muestra 15	8	amorfa
Muestra 16	16	amorfa + fase I
Muestra 17	24	amorfa + fase I
<b>60°C</b>		
Muestra 18	4	amorfa
Muestra 19	8	amorfa + fase I
Muestra 20	16	fase I
Muestra 21	24	fase I

**Ejemplo 3***Cribado de cristalización usando cantidades catalíticas de polímeros para obtener la forma amorfa*Selección de polímeros

- 30 Con el objetivo de inducir la formación de nuevas formas cristalinas de P027, se añadieron cantidades catalíticas de polímeros a los experimentos de cristalización. Los polímeros usados se enumeran en la tabla 3.

Evaporación del disolvente a temperatura ambiente

- 35 Se disolvieron muestras de P027 (20-25 mg) en la cantidad mínima del disolvente correspondiente a temperatura ambiente y se añadió una pequeña cantidad de polímero (4-5 mg) a la disolución correspondiente (tablas 7 y 8). Las disoluciones o suspensiones resultantes se dejaron evaporar en viales abiertos a temperatura ambiente. Todas las muestras sólidas se analizaron mediante PXRD.

**Tabla 7**  
Resultados de experimentos de evaporación rápida a temperatura ambiente con agua

Polímero	V(ml)	Patrón de PXR
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,7	amorfo
Polivinilpirrolidona	0,7	amorfo
Poli(ácido acrílico)	0,7	amorfo
Poli(estireno-co-divinilbenceno)	0,7	amorfo
Poli(cloruro de vinilo)	0,7	amorfo
Poliacrilamida	0,7	amorfo
Polisulfona	0,7	amorfo

5

**Tabla 8**  
Resultados de experimentos de evaporación rápida a temperatura ambiente con metanol

Polímero	V(ml)	Patrón de PXR
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,7	amorfo
Poliacrilamida	0,7	amorfo
Polisulfona	0,7	amorfo

Cristalización mediante la adición de un antidisolvente

- 10 Se seleccionó diisopropil éter (DIE) como antidisolvente para los experimentos de cristalización mediante la adición de un antidisolvente. Se disolvieron muestras de P027 (20-25 mg) con el polímero correspondiente (5-6 mg) en la cantidad mínima del disolvente de disolución a temperatura ambiente y se añadió el antidisolvente con agitación vigorosa (tabla 9). Cuando se obtuvieron sólidos tras la adición del antidisolvente, se separaron mediante centrifugación. Si no fue así, se dejó evaporar la disolución a temperatura ambiente. Se analizaron los sólidos obtenidos mediante PXR.
- 15

**Tabla 9**  
Resultados de experimentos de cristalización en agua mediante la adición de un antidisolvente

Polímero	cristalización	PXR
Poli(ácido acrílico)	Evaporación	amorfo
Poli(estireno-co-divinilbenceno)	Evaporación	amorfo
Poli(cloruro de vinilo)	Evaporación	amorfo
Poli(alcohol vinílico)	Evaporación	amorfo
Poliacrilamida	Evaporación	amorfo

20 Cristalización de disoluciones saturadas calientes

- Se disolvieron muestras con P027 (20-30 mg) y el polímero correspondiente (4-5 mg) en la cantidad mínima del disolvente correspondiente a alta temperatura para obtener una disolución saturada y se enfriaron lentamente hasta temperatura ambiente (tabla 10). Cuando se obtuvieron sólidos tras enfriar a temperatura ambiente, se separaron mediante centrifugación. Si no fue así, se dejaron evaporar las disoluciones hasta sequedad a temperatura ambiente. Se analizaron todos los sólidos obtenidos mediante PXR.
- 25

**Tabla 10**  
Resultados de experimentos de cristalización en disoluciones saturadas calientes en agua a 100°C

Polímero	V (ml)	Condiciones de cristalización	Patrón de PXR
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,2	Evaporación	amorfo
Nailon 6/6	0,2	Evaporación	amorfo
Poli(estireno-co-divinilbenceno)	0,2	Evaporación	amorfo
Poli(cloruro de vinilo)	0,2	Evaporación	amorfo
Poli(tetrafluoroetileno)	0,2	Evaporación	amorfo
Poli(acetato de vinilo)	0,2	Evaporación	amorfo
Poli(alcohol vinílico)	0,2	Evaporación	amorfo
Poliacrilamida	0,2	Evaporación	amorfo
Polisulfona	0,2	Evaporación	amorfo
Poli(metacrilato de metilo)	0,2	Evaporación	amorfo

30

## REIVINDICACIONES

1. Una forma sólida de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina que tiene un grado de cristalinidad inferior al 30%.  
5
2. La forma sólida según la reivindicación 1, que es amorfa.
3. La forma sólida según la reivindicación 2, que tiene un espectro de FTIR que muestra picos característicos a aproximadamente: 3421, 3137, 3054, 2959, 2859, 2540, 2447, 1632, 1600, 1557, 1509, 1487, 1442, 1372, 1305, 1290, 1256, 1236, 1199, 1169, 1130, 1100, 1046, 1013, 982, 933, 917, 861, 819 y 748  $\text{cm}^{-1}$ .  
10
4. Un procedimiento para la preparación de una forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:  
15
  - a) disolver la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, y
  - b) evaporar el disolvente o los disolventes.
5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que se disuelve clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina a una temperatura que oscila desde aproximadamente temperatura ambiente hasta 120°C.  
20
6. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que el disolvente se evapora aproximadamente a temperatura ambiente o superior.  
25
7. Un procedimiento para la preparación de una forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:  
30
  - a) disolver la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados en presencia de cantidades catalíticas de un polímero seleccionado del grupo: hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, poli(ácido acrílico), poli(estireno-co-divinilbenceno), poli(cloruro de vinilo), poliacrilamida, polisulfona; y b) evaporar el disolvente o los disolventes;
  - a) disolver la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados en presencia de cantidades catalíticas de un polímero seleccionado del grupo: poli(ácido acrílico), poli(estireno-co-divinilbenceno), poli(cloruro de vinilo), poli(alcohol vinílico) y poliacrilamida; y b) añadir diisopropil éter como antidisolvente; o
  - cristalización de una disolución saturada caliente de un disolvente o mezcla de disolventes adecuados en presencia de cantidades catalíticas de un polímero seleccionado del grupo: hidroxipropilmetilcelulosa, nailon 6/6, poli(estireno-co-divinilbenceno), poli(cloruro de vinilo), poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico), poliacrilamida, polisulfona o poli(metacrilato de metilo).  
35  
40
8. El procedimiento según las reivindicaciones 4 o 7, en el que el disolvente o mezcla de disolventes adecuados se seleccionan del grupo que consiste en agua, acetonitrilo, isopropanol, metanol, acetonitrilo-agua, isopropanol-agua y metanol-agua.  
45
9. Uso de una forma sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para preparar una forma polimórfica de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina.
- 50 10. Una composición farmacéutica que comprende una forma sólida como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

FIGURA 1

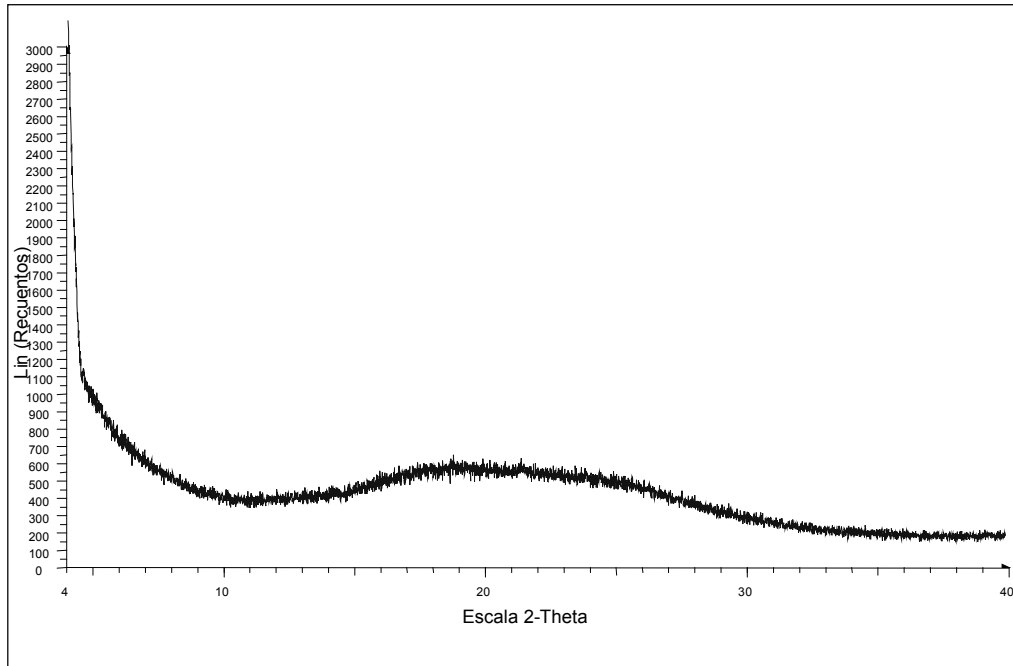


FIGURA 2

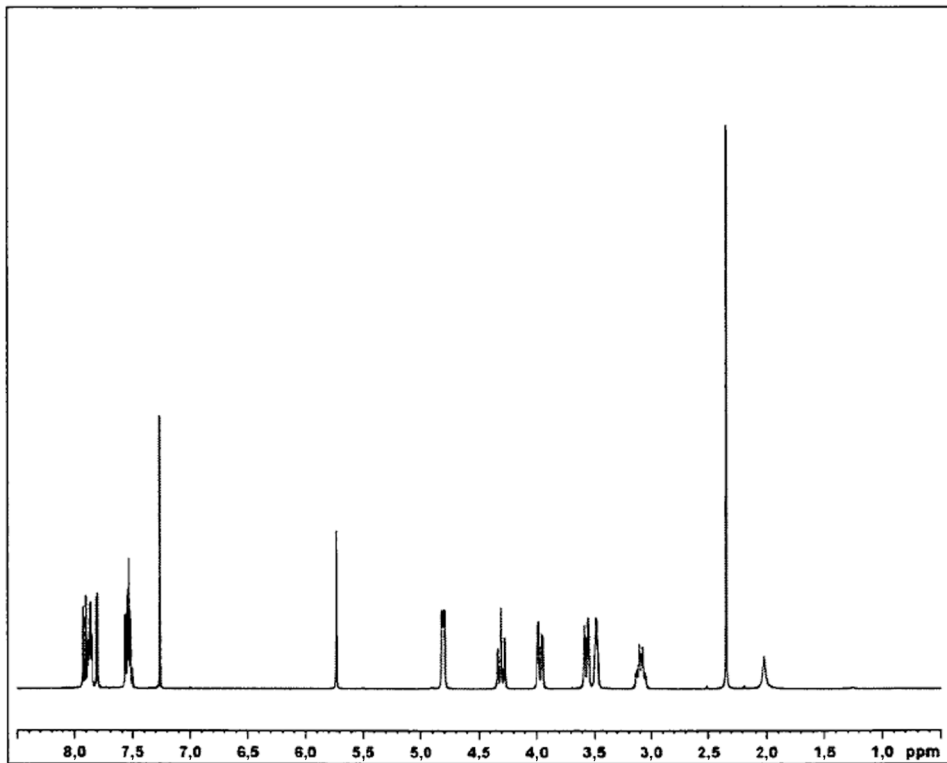


FIGURA 3

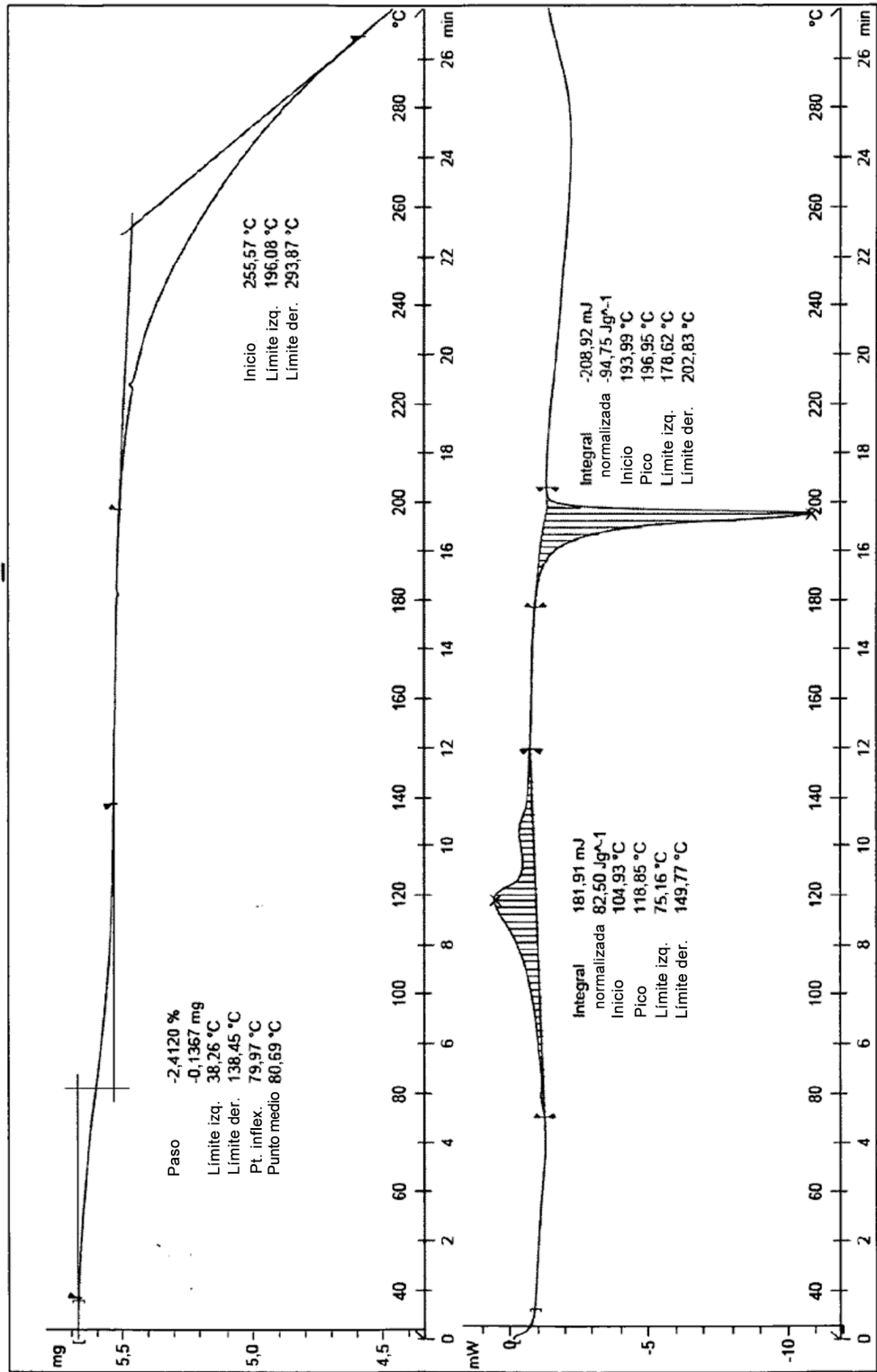


FIGURA 4

