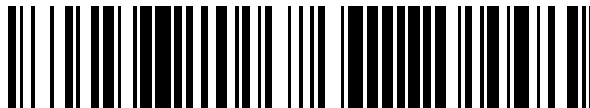


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 657**

51 Int. Cl.:

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2011 E 11721413 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2571874**

54 Título: **Una forma cristalina de hidrocloreuro de (R)-7-cloro-n-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato**

30 Prioridad:

07.06.2010 US 352092 P

17.05.2010 US 345363 P

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

19.05.2016

73 Titular/es:

FORUM PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)

225 Second Avenue

Waltham, MA 02451, US

72 Inventor/es:

OLIVER-SHAFFER, PATRICIA;

SHAPIRO, GIDEON;

CHESWORTH, RICHARD;

KISHIDA, MUNEKI y

ISHIGE, TAKAYUKI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 570 657 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

Una forma cristalina de hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato

Solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos N° 61/352.092, presentada el 7 de junio de 2010 y la solicitud provisional de Estados Unidos N° 61/345.363, presentada el 17 de mayo de 2010.

Campo

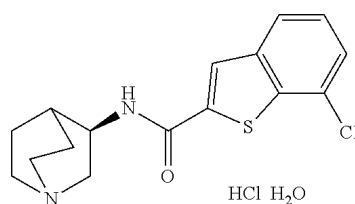
La presente descripción se refiere a las formas cristalinas de hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato y a composiciones y métodos de fabricación de las mismas.

Antecedentes de la invención

10 El neurotransmisor endógeno acetilcolina (ACh) media en diversas funciones fisiológicas de los sistemas nerviosos periférico y central (SNC) a través de las subclases muscarínicas y nicotínicas de los receptores de acetilcolina (los AChR). Los receptores nicotínicos de acetilcolina (los nAChR) son canales iónicos de la superficie celular regulados por ligandos que se activan selectivamente por el producto natural nicotina. Los diversos subtipos o variantes moleculares del receptor nicotínico de acetilcolina se basan en la estructura pentamérica del receptor. Los subtipos
15 de nAChR se forman a partir de diversas combinaciones pentaméricas de nueve subunidades alfa molecularmente diferentes y de cuatro subunidades beta molecularmente diferentes. Un objetivo molecular particularmente interesante para la intervención terapéutica es el subtipo de receptor nicotínico alfa-7, que consta de cinco subunidades monoméricas alfa-7. Por lo tanto, los agonistas que son selectivos para el receptor alfa-7 tienen potencial para tratar una variedad de enfermedades. Se espera que los agonistas alfa-7 sean especialmente útiles para el tratamiento de trastornos del SNC asociados con déficits cognitivos. Esta expectativa se basa en los efectos beneficiosos de la activación del receptor alfa-7 sobre el conocimiento, el aprendizaje y la memoria. Al mismo tiempo, se espera que los agonistas alfa-7 selectivos causen pocos, o menos graves, efectos secundarios indeseables, p. ej., náuseas, vómitos, taquicardia, que están mediados por la activación de otros subtipos de receptores nicotínicos determinados, como por ejemplo por el agonista no selectivo nicotina.
20
25 Por lo tanto, existe la necesidad de agonistas alfa-7 selectivos adicionales, para el tratamiento de trastornos del SNC asociados con déficits cognitivos.

Sumario de la invención

30 Por consiguiente, la presente invención se dirige a nuevos compuestos cristalinos para uso en el tratamiento de trastornos del SNC asociados con déficits cognitivos. En particular, la invención proporciona las formas cristalinas, es decir, Forma I y Forma II, de hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato que tiene la siguiente fórmula.



35 La invención proporciona además (a) composiciones farmacéuticas que comprenden una de las formas cristalinas, (b) métodos para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad en la que se puede esperar que la administración de un agonista del receptor nicotínico $\alpha 7$ sea terapéutica utilizando una de las formas cristalinas, y (c) métodos de fabricación de una de las formas cristalinas.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un diagrama de fases para la Forma I y la Forma II.

La Figura 2 representa un espectro de difracción de rayos X de polvo (XRPD) para la Forma X.

40 La Figura 3 es un gráfico que representa la relación entre la actividad acuosa y la fracción de volumen de agua en los sistemas de acetonitrilo/agua a diferentes temperaturas.

La Figura 4 representa un diagrama de la Forma I y la Forma II utilizando representaciones gráficas de la temperatura frente el valor de la actividad acuosa.

La Figura 5 representa un espectro de difracción de rayos X de polvo (XRPD) para la Forma I.

La Figura 6 representa un espectro de difracción de rayos X de polvo (XRPD) para la Forma II.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención, incluyendo las formas cristalinas, métodos y composiciones farmacéuticas se describirá con referencia a las siguientes definiciones que, por conveniencia, se indican a continuación. A menos que se especifique otra cosa, los siguientes términos utilizados en esta memoria se definen como sigue:

I. Definiciones

10 Como se utiliza en la presente memoria y a menos que se especifique otra cosa, el término "formas de cristal", "formas cristalinas" y los términos relacionados en esta memoria, se refieren a formas sólidas que son cristalinas. Las formas cristalinas incluyen formas cristalinas de un único componente y formas cristalinas de múltiples componentes, e incluyen, pero no se limitan a, polimorfos, solvatos, hidratos, y/u otros complejos moleculares. En una realización, las formas cristalinas de la invención son monohidratos. En ciertas realizaciones, una forma cristalina es sustancialmente pura, aislada o enriquecida en una forma cristalina, y/o está sustancialmente libre de formas amorfas y/o de otras formas cristalinas.

15 Como se utiliza en la presente memoria y a menos que se especifique otra cosa, el término "cristalino" y los términos relacionados utilizados en esta memoria, cuando se utilizan para describir un compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto, a menos que se especifique otra cosa, significan que el compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto es sustancialmente cristalino cuando se determina por difracción de rayos X. Véase, p. ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21.sup.st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, Md (2005);. The United States Pharmacopeia, 23.sup.rd ed., 1843-1844 (1995).

20 Por otra parte, las técnicas de caracterización más detalladas para caracterizar las formas cristalinas y las formas amorfas pueden incluir, pero no se limitan a, análisis térmico gravimétrico (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de rayos X de polvo (XRPD), difracción de rayos X de cristal único, espectroscopia vibracional, p. ej., espectroscopia de infrarrojos (IR) y espectroscopia Raman, espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR) en estado sólido y en solución, microscopía óptica, microscopía óptica con platina caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), análisis de cristalografía de electrones y cuantitativo, análisis del tamaño de partícula (PSA), análisis del área superficial, medidas de solubilidad, medidas de disolución, análisis elemental y análisis de Karl Fischer. Los parámetros característicos de la celda unitaria se pueden determinar utilizando una o más técnicas tales como, pero sin limitarse a, difracción de rayos X y difracción de neutrones, incluyendo difracción de cristal único y difracción de polvo. Las técnicas útiles para el análisis de los datos de difracción de polvo incluyen el refinamiento del perfil, tal como refinamiento de Rietveld, que se puede utilizar, por ejemplo, para analizar los picos de difracción asociados con una fase única en una muestra que comprende más de una fase sólida. Otros métodos útiles para analizar los datos de difracción de polvo incluyen la indexación de la celda unidad, lo que permite a un experto en la técnica determinar los parámetros de la celda unidad a partir de una muestra que comprende polvo cristalino. Además, los expertos en la técnica pueden entender que la identificación de un cristal se puede realizar utilizando una de estas técnicas, p. ej., difracción de rayos X de polvo, y se puede confirmar utilizando técnicas de caracterización adicionales conocidas.

40 Como se utiliza en la presente memoria y a menos que se especifique otra cosa, una muestra que comprende una forma cristalina particular o una forma amorfa que es "sustancialmente pura", contiene la forma cristalina particular o la forma amorfa con una pureza química y/o física mayor que aproximadamente 75%, p. ej., 80%, p. ej., 85%, p. ej., 90%, p. ej., 91%, p. ej., 92%, p. ej., 93%, p. ej., 94%, p. ej., 95%, p. ej., 96%, p. ej., 97%, p. ej., 98%, p. ej., 99%, p. ej., 99,25%, p. ej., 99,50%, p. ej., 99,75%, p. ej., 99,9%, p. ej., 100% físicamente y/o químicamente pura. En ciertas realizaciones, la forma cristalina particular o la forma amorfa tiene una pureza mayor que aproximadamente 90%, p. ej., 91%, p. ej., 92%, p. ej., 93%, p. ej., 94%, p. ej., 95%, p. ej., 96%, p. ej., 97%, p. ej., 98%, p. ej., 99%, p. ej., 99,25%, p. ej., 99,50%, p. ej., 99,75%, p. ej., 99,9%, p. ej., 100% físicamente y/o químicamente pura. En realizaciones particulares, la forma cristalina particular o la forma amorfa tiene una pureza mayor que aproximadamente 95%, p. ej., 96%, p. ej., 97%, p. ej., 98%, p. ej., 99%, p. ej., 99,25%, p. ej., 99,50%, p. ej., 99,75%, p. ej., 99,9%, p. ej., 100% físicamente y/o químicamente pura. En realizaciones específicas, la forma cristalina particular o la forma amorfa tiene una pureza mayor que aproximadamente 99%, p. ej., 99,25%, p. ej., 99,50%, p. ej., 99,75%, p. ej., 99,9%, p. ej., 100% físicamente y/o químicamente pura.

55 Como se utiliza en la presente memoria y a menos que se especifique otra cosa, una muestra o composición que está "sustancialmente libre" de una o más de otras formas sólidas y/o de otros compuestos químicos significa que la composición contiene, en realizaciones particulares, menos de aproximadamente 25%, p. ej., 20%, p. ej., 15%, p. ej., 10%, p. ej., 9%, p. ej., 8%, p. ej., 7%, p. ej., 6%, p. ej., 5%, p. ej., 4%, p. ej., 3%, p. ej., 2%, p. ej., 1%, p. ej., 0,75%, p. ej., 0,5%, p. ej., 0,25%, p. ej., o 0,1% por ciento en peso de una o más formas amorfas y/o de otras formas cristalinas. En ciertas realizaciones, la composición contiene menos de 10%, p. ej., 9%, p. ej., 8%, p. ej., 7%, p. ej.,

6%, p. ej., 5%, p. ej., 4%, p. ej., 3%, p. ej., 2%, p. ej., 1%, p. ej., 0,75%, p. ej., 0,5%, p. ej., 0,25%, p. ej., o 0,1% por ciento en peso de una o más formas amorfas y/o de otras formas cristalinas. En realizaciones particulares, la composición contiene menos de 5%, p. ej., 4%, p. ej., 3%, p. ej., 2%, p. ej., 1%, p. ej., 0,75%, p. ej., 0,5%, p. ej., 0,25%, p. ej., o 0,1% por ciento en peso de una o más formas amorfas y/o de otras formas cristalinas. En realizaciones específicas, la composición contiene menos de 1%, p. ej., 0,75%, p. ej., 0,5%, p. ej., 0,25%, p. ej., o 0,1% por ciento en peso de una o más formas amorfas y/o de otras formas cristalinas. En ciertas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede ser física y/o químicamente pura.

Como se utiliza en la presente memoria y a menos que se especifique otra cosa, los términos "polimorfos", "formas polimórficas" y términos relacionados de esta memoria, se refieren a dos o más formas cristalinas que consisten esencialmente en la misma molécula, moléculas y/o iones. Diferentes polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como, por ejemplo, temperatura de fusión, calor de fusión, solubilidad, propiedades de disolución y/o espectros vibracionales, como resultado de la ordenación o conformación de las moléculas y/o iones en la red cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas pueden afectar a los parámetros farmacéuticos tales como estabilidad durante el almacenamiento, compresibilidad y densidad (importantes en la formulación y fabricación de productos), y velocidad de disolución (un factor importante en la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden ser el resultado de cambios en la reactividad química (por ejemplo, la oxidación diferencial, de manera que una forma farmacéutica se decolora más rápidamente cuando comprende un polimorfo que cuando comprende otro polimorfo) o de cambios mecánicos (por ejemplo, los comprimidos se desmenuzan durante el almacenamiento cuando un polimorfo cinéticamente favorable se convierte en el polimorfo termodinámicamente más estable) o de ambos (por ejemplo, los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a la rotura a alta humedad). Como resultado de diferencias de solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones del estado sólido pueden dar como resultado falta de potencia o, en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas pueden ser importantes en el procesado (por ejemplo, un polimorfo puede ser más propenso a formar solvatos o puede ser difícil de filtrar y lavar libre de impurezas, y la distribución de forma y tamaño de las partículas puede ser diferente entre polimorfos).

Los términos "hidrato" e "hidratado" se refieren a un solvato en donde el disolvente comprende agua. "Polimorfos de solvatos" se refiere a la existencia de más de una forma cristalina para una composición de un solvato particular. De modo similar, "polimorfos de hidratos" se refiere a la existencia de más de una forma cristalina de una composición de un hidrato particular.

Como se utiliza en la presente memoria y a menos que se especifique otra cosa, el término "amorfo", "forma amorfa", y términos relacionados utilizados en esta memoria, describen que la sustancia, componente o producto en cuestión no es sustancialmente cristalino como se determina por difracción de rayos X. En particular, el término "forma amorfa" describe una forma sólida desordenada, es decir, una forma sólida que carece de orden cristalino de largo alcance. En ciertas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede estar sustancialmente libre de otras formas amorfas y/o formas cristalinas. En otras realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede contener menos de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% de una o más de otras formas amorfas y/o formas cristalinas en peso. En ciertas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede ser física y/o químicamente pura. En ciertas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede ser aproximadamente 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% o 90% físicamente y/o químicamente pura.

Como se utiliza en la presente memoria y a menos que se especifique otra cosa, los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se utilizan en relación con un valor numérico o un intervalo de valores que se proporciona para caracterizar una forma sólida particular, por ejemplo, una temperatura específica o intervalo de temperatura, tal como, por ejemplo, la que describe un suceso térmico por DSC o TGA, incluyendo, por ejemplo, sucesos de fusión, deshidratación, desolvatación o transición vítrea; un cambio de masa, tal como, por ejemplo, un cambio de masa como una función de la temperatura o de la humedad; un contenido de disolvente o de agua, en términos de, por ejemplo, masa o porcentaje; o una posición del pico, tal como, por ejemplo, en el análisis por espectroscopía de IR o Raman o XRPD; indican que el valor o intervalo de valores se puede desviar hasta un punto considerado razonable para un experto en la técnica a la vez que todavía describe la forma sólida particular. Por ejemplo, en realizaciones particulares, los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se utilizan en este contexto y a menos que se especifique otra cosa, indican que el valor numérico o intervalo de valores puede variar dentro de 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5%, o 0,25% del valor o intervalo de valores enumerados.

Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se especifique otra cosa, los términos "tratar", y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En ciertas realizaciones, los términos se refieren a la minimización del avance o empeoramiento de la enfermedad o trastorno que resulta de la administración de un compuesto de la invención a un paciente con una enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los términos se refieren a la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, con o sin otros agentes activos adicionales,

después de la aparición de los síntomas de la enfermedad particular. Los términos "tratar", "tratamiento", o similares, como se utilizan en esta memoria cubren el tratamiento de una enfermedad en un sujeto, por ejemplo, un mamífero, e incluyen al menos uno de: (i) la inhibición de la enfermedad, es decir, detener parcial o completamente su desarrollo; (ii) el alivio de la enfermedad, es decir, causar la regresión de los síntomas de la enfermedad, o mejorar un síntoma de la enfermedad; y (iii) la inversión o la regresión de la enfermedad, preferiblemente la eliminación o curación de la enfermedad. En una realización particular, los términos "tratar", "tratamiento", o similares, cubren el tratamiento de una enfermedad en un mamífero, por ejemplo, un primate, por ejemplo, un ser humano, e incluyen al menos uno de (i), (ii) y (iii) anteriores. Como es conocido en la técnica, pueden ser necesarios ajustes para la administración sistémica con respecto a la administración local, según la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, interacción de fármacos y la gravedad de la enfermedad, y se podrán determinar por un experto en la técnica con experimentación rutinaria.

Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se especifique otra cosa, los términos "prevenir", y "prevención" se refieren a la prevención del inicio, recurrencia o propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de sus síntomas. En ciertas realizaciones, los términos se refieren a la administración de un compuesto de esta memoria a un sujeto, con o sin otro compuesto activo adicional, antes de la aparición de los síntomas, en particular a pacientes en riesgo de enfermedades o trastornos previstos en esta memoria. Los términos incluyen la inhibición o la reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los sujetos con antecedentes familiares de una enfermedad en particular son candidatos para regímenes preventivos en ciertas realizaciones. Además, los sujetos que tienen un historial de síntomas recurrentes también son candidatos potenciales para la prevención. En este sentido, el término "prevención" puede ser utilizado de modo intercambiable con el término "tratamiento profiláctico". En ciertas realizaciones, la prevención se logra mediante la administración de una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se especifique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de la enfermedad o trastorno. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causas de la enfermedad o trastorno, o aumenta la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

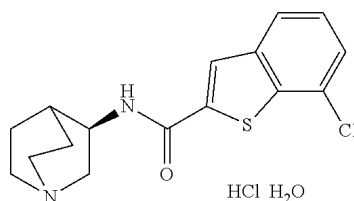
Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se especifique otra cosa, los términos "gestionar", y "gestión" se refieren a prevenir o retrasar el progreso, la propagación o el empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de sus síntomas. A menudo, los efectos beneficiosos que obtiene un sujeto de un agente profiláctico y/o terapéutico no terminan en la curación de la enfermedad o trastorno. En este sentido, el término "gestionar" incluye tratar a un sujeto que haya sufrido una enfermedad particular en un intento de prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad.

Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se especifique otra cosa, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término "cantidad profilácticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la profilaxis global o aumenta la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

El término "composición", como se utiliza en la presente memoria, pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indica), así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. El término "composición farmacéutica" incluye composiciones que contienen un compuesto de la invención, por ejemplo, la forma cristalina I o II, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" es un diluyente, excipiente o vehículo que es compatible con los otros ingredientes de la formulación y que no es perjudicial para el receptor de la misma.

II. Compuestos de la invención

En una realización, la invención proporciona las formas cristalinas, Forma I y Forma II, de hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato que tiene la siguiente fórmula.



Para mayor claridad, el agonista del receptor alfa-7, compuesto hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida está descrito en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° US 2005-0119325. Sin embargo, en contraste con la presente invención, dicha divulgación no describe ni sugiere la presente invención, hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato, ni describe ninguna de las formas cristalinas de hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato.

En una realización, la invención proporciona una forma cristalina I de hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene picos expresados como 2θ en uno o ambos de 17,48 y 20,58 \pm 0,20 grados cuando se mide frente a un patrón interno de silicio.

En otra realización, la invención proporciona la forma cristalina I definida anteriormente, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene además al menos un pico expresado como 2θ a 4,50, 9,04, 14,60, 15,14, 15,80, 16,60, 18,16, 18,44, 19,48, 21,74 y 25,46 \pm 0,20 grados cuando se mide frente a un patrón interno de silicio.

En otra realización, la invención incluye la forma cristalina I definida anteriormente, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene además al menos dos picos expresados como 2θ a 4,50, 9,04, 14,60, 15,14, 15,80, 16,60, 18,16, 18,44, 19,48, 21,74 y 25,46 \pm 0,20 grados cuando se mide frente a un patrón interno de silicio.

En otra realización más, la invención proporciona la forma cristalina I definida anteriormente, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene además al menos cuatro picos expresados como 2θ a 4,50, 9,04, 14,60, 15,14, 15,80, 16,60, 18,16, 18,44, 19,48, 21,74 y 25,46 \pm 0,20 grados cuando se mide frente a un patrón interno de silicio.

La invención incluye además la forma cristalina I definida anteriormente, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene además al menos seis picos expresados como 2θ a 4,50, 9,04, 14,60, 15,14, 15,80, 16,60, 18,16, 18,44, 19,48, 21,74 y 25,46 \pm 0,20 grados cuando se mide frente a un patrón interno de silicio.

La invención incluye además la forma cristalina I definida anteriormente, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene además al menos ocho picos expresados como 2θ a 4,50, 9,04, 14,60, 15,14, 15,80, 16,60, 18,16, 18,44, 19,48, 21,74 y 25,46 \pm 0,20 grados cuando se mide frente a un patrón interno de silicio.

La invención proporciona además la forma cristalina I definida anteriormente, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene además picos expresados como 2θ a 4,50, 9,04, 14,60, 15,14, 15,80, 16,60, 18,16, 18,44, 19,48, 21,74 y 25,46 \pm 0,20 grados cuando se mide frente a un patrón interno de silicio.

En otra realización, la presente invención proporciona una forma cristalina II de hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene picos expresados como 2θ en uno o ambos de 21,16 y 21,38 \pm 0,20 grados cuando se mide frente a un patrón interno de silicio.

En otra realización, la presente invención proporciona la forma cristalina II definida anteriormente, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene además al menos un pico expresado como 2θ a 4,48, 9,00, 13,58, 15,62, 16,48, 19,02, 19,44, 22,46 y 25,00 \pm 0,20 grados cuando se mide frente a un patrón interno de silicio.

En otra realización más, se proporciona en esta memoria la forma cristalina II definida anteriormente, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene además al menos dos picos expresados como 2θ a 4,48, 9,00, 13,58, 15,62, 16,48, 19,02, 19,44, 22,46 y 25,00 \pm 0,2 grados cuando se mide frente a un patrón interno de silicio.

En otra realización, la presente invención incluye la forma cristalina II definida anteriormente, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene además al menos cuatro picos expresados como 2θ a 4,48, 9,00, 13,58, 15,62, 16,48, 19,02, 19,44, 22,46 y 25,00 \pm 0,2 grados cuando se mide frente a un patrón interno de silicio.

Se proporciona además en la presente memoria la forma cristalina II definida anteriormente, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene además al menos seis picos expresados como 2θ a 4,48, 9,00, 13,58, 15,62, 16,48, 19,02, 19,44, 22,46 y $25,00 \pm 0,2$ grados cuando se mide frente a un patrón interno de silicio.

5 También se proporciona aquí la forma cristalina II definida anteriormente, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene además al menos ocho picos expresados como 2θ a 4,48, 9,00, 13,58, 15,62, 16,48, 19,02, 19,44, 22,46 y $25,00 \pm 0,2$ grados cuando se mide frente a un patrón interno de silicio.

En otra realización, se proporciona en la presente memoria la forma cristalina II definida anteriormente, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene además picos expresados como 2θ a 4,48, 9,00, 13,58, 15,62, 16,48, 19,02, 19,44, 22,46 y $25,00 \pm 0,2$ grados cuando se mide frente a un patrón interno de silicio.

10 III. Métodos de la invención

A. Métodos de uso

En una realización, la presente invención proporciona la forma cristalina I para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad que se puede tratar o prevenir por la activación del receptor alfa-7. En otra realización, la presente invención proporciona la forma cristalina II para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad que se puede tratar o prevenir por la activación del receptor alfa-7.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad que se puede tratar o prevenir por la activación del receptor alfa-7, que comprende administrar a un sujeto la forma cristalina I. En otra realización, se proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad que se puede tratar o prevenir por la activación del receptor alfa-7, que comprende administrar a un sujeto la forma cristalina II.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un método para mejorar la cognición o para tratar la pérdida cognitiva en un sujeto que comprende administrar a un sujeto la forma cristalina I. En otra realización, la presente invención proporciona el método para mejorar la cognición o para tratar la pérdida cognitiva mediante la administración a un sujeto de la forma cristalina I en donde el sujeto padece un trastorno seleccionado de: trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, y enfermedad de Parkinson. En otra realización, la presente invención proporciona el método para mejorar la cognición o para tratar la pérdida cognitiva mediante la administración de la forma cristalina I en donde el sujeto padece un trastorno seleccionado de la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno seleccionado de trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia, comprendiendo el método administrar a un sujeto la forma cristalina I. En otra realización, la presente invención incluye un método para tratar a un sujeto que está en riesgo de desarrollar un trastorno seleccionado de: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia, comprendiendo el método administrar a un sujeto la forma cristalina I. En otra realización más, la presente invención incluye un método para tratar a un sujeto mayor de 60 años, que comprende administrar al sujeto la forma cristalina I. En una realización adicional, la presente invención incluye un método de tratamiento de un sujeto para la pérdida de memoria relacionada con la edad, que comprende administrar al sujeto la forma cristalina I. En otra realización, la presente invención incluye un método de tratamiento de un sujeto para la pérdida de memoria relacionada con la edad, que comprende administrar al sujeto la forma cristalina I, en donde el sujeto es mayor de 60 años.

40 En otra realización, la presente invención proporciona un método para mejorar la cognición o para tratar la pérdida cognitiva en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto la forma cristalina II. En otra realización, la presente invención proporciona el método para mejorar la cognición o para tratar la pérdida cognitiva mediante la administración de la forma cristalina II a un sujeto, en donde el sujeto padece un trastorno seleccionado de: trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, y enfermedad de Parkinson. En otra realización, la presente invención proporciona el método para mejorar la cognición o para tratar la pérdida cognitiva mediante la administración de la forma cristalina II a un sujeto, en donde el sujeto padece un trastorno seleccionado de la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia.

50 En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno seleccionado de trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia, comprendiendo el método administrar a un sujeto la forma cristalina II. En otra realización, la presente invención incluye un método para tratar a un sujeto que está en riesgo de desarrollar un trastorno seleccionado de: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia, comprendiendo el método administrar al sujeto la forma cristalina II. En otra realización más, la presente invención incluye un método para tratar a un sujeto mayor de 60 años, que comprende administrar al sujeto la forma cristalina II. En una realización adicional, la presente invención incluye un método de tratamiento de un sujeto para la pérdida de memoria relacionada con la edad, que comprende administrar al sujeto la forma cristalina II. En otra realización, la

55 memoria relacionada con la edad, que comprende administrar al sujeto la forma cristalina II. En otra realización, la

presente invención incluye un método de tratamiento de un sujeto para la pérdida de memoria relacionada con la edad, que comprende administrar al sujeto la forma cristalina II, en donde el sujeto es mayor de 60 años.

B. Métodos de preparación

5 Sería beneficioso proporcionar el hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato en una forma cristalina estable. Después de extensos estudios, se identificaron dos tipos de formas cristalinas estables: Forma I y Forma II. Una forma cristalina no se convierte fácilmente en la otra en estado sólido porque cada una de las dos formas cristalinas es estable. Por otra parte, se encontró que cuando una forma cristalina se disolvía en un disolvente acuoso y la cristalización se llevaba a cabo a partir de la solución, era difícil predecir qué forma cristalina se producía preferentemente. Además, una forma se podría convertir en la otra, o en una mezcla de dos formas bastante fácilmente en la solución bajo ciertas condiciones. Por lo tanto, el mecanismo de cristalización no era claro, y era difícil diseñar métodos para producir cada una de las formas con alta pureza. Después de una extensa investigación, los inventores llegaron a los métodos para fabricar selectivamente cada forma cristalina pura. Los métodos se pueden llevar a cabo utilizando una variedad de diferentes disolventes.

10 Una forma cristalina de un compuesto se obtiene habitualmente por: 1) disolución del compuesto en un disolvente a una temperatura alta, donde la solubilidad del producto es alta, 2) reducción de la temperatura de la solución para provocar la cristalización del compuesto, y 3) aislamiento de los cristales resultantes.

15 Sin embargo, las investigaciones del estado sólido revelaron que hay dos formas cristalinas enantioméricas de hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato, y los presentes inventores descubrieron que el procedimiento habitual de cristalización es apropiado para producir una mezcla de las dos formas cristalinas del compuesto. Esto es porque a temperaturas más altas, una forma cristalina del compuesto es un poco más estable en un sistema disolvente, mientras que, a temperaturas más bajas, la otra forma cristalina del compuesto es un poco más estable en el mismo sistema disolvente. Este efecto se puede ver en los Ejemplos 5, 6, 7 y 8. Además, se encontró que la temperatura límite para convertir una forma en la otra varía dependiendo del sistema disolvente en el que se disuelve el compuesto.

20 Los inventores investigaron ampliamente las formas cristalinas estables a diferentes temperaturas y en diferentes sistemas de disolventes y reconocieron que la Forma I y la Forma II de hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato se pueden preparar por separado basándose en la relación de la temperatura y la actividad acuosa del disolvente independientemente del disolvente orgánico particular. Este reconocimiento llevó a la creación de nuevos métodos para fabricar por separado la Forma I pura y la Forma II pura.

25 En una realización, la presente invención proporciona un método para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo el método combinar la forma cristalina I con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el método incluye además combinar la forma cristalina I con un líquido. En una realización adicional, el método incluye llenar una cápsula con una composición que comprende la forma cristalina I.

30 En otra realización, la presente invención incluye un método para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar la forma cristalina II con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el método incluye además combinar la forma cristalina II con un líquido. En una realización adicional, el método incluye llenar una cápsula con una composición que comprende la forma cristalina II.

35 Un método de fabricación de la forma cristalina I comprende: (1) agitar hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (de aquí en adelante, "hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida" incluye cualquier forma de anhídrido, hidrato y solvato, preferiblemente anhídrido e hidrato) en un disolvente orgánico acuoso dentro del intervalo I de temperatura-actividad acuosa, si es necesario con disminución de la temperatura y/o de la actividad acuosa del mismo, para formar una forma cristalina I sustancialmente pura; y (2) aislar la forma cristalina I resultante, en donde el intervalo I de temperatura-actividad acuosa se define por la siguiente relación de la temperatura y la actividad acuosa del disolvente orgánico acuoso, la actividad acuosa (x) del disolvente orgánico acuoso es de 0,16 a 0,73; y la temperatura (T) del disolvente orgánico acuoso es más alta que $(183x - 64,2)$ y más baja que la temperatura de ebullición del disolvente orgánico acuoso.

40 En una realización, el método de fabricación de la forma cristalina I incluye un método donde, en la etapa (1) el estado inicial del hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida en un disolvente orgánico acuoso es una solución, y la solución se agita dentro del intervalo I de temperatura-actividad acuosa con disminución de la temperatura y/o de la actividad acuosa de la misma. En otra realización, el método de fabricación de la forma cristalina I incluye un método donde en la etapa (1) el estado inicial del hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida en un disolvente orgánico acuoso es una suspensión, y la suspensión se agita dentro del intervalo I de temperatura-actividad acuosa, si es necesario con disminución de la temperatura y/o de la actividad acuosa de la misma. En una realización adicional, el método de fabricación de la forma cristalina I incluye un método donde en la etapa (1) se añaden a la solución los cristales de siembra de hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida. En una realización adicional más, el

método de fabricación de la forma cristalina I incluye un método donde los cristales de siembra son la forma I de hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato.

5 En una realización, el método de fabricación de la forma cristalina I incluye un método en el que la actividad acuosa es de 0,29 a 0,59. En otra realización, el método de fabricación de la forma cristalina I incluye un método en el que la temperatura está entre -10 °C y 60 °C, y es más alta que la siguiente $T: T = 183x - 57,6$; en donde x es la actividad acuosa del disolvente orgánico acuoso y T es una temperatura (°C). En otra realización más, el método de fabricación de la forma cristalina I incluye un método en donde la temperatura del punto final en la etapa (1) está entre 0 °C y 35 °C.

10 En una realización, el método de fabricación de la forma cristalina I incluye un método donde el disolvente orgánico acuoso es una mezcla de agua y de uno o más disolventes orgánicos que son miscibles con agua y que se seleccionan de alcoholes, cetonas, nitrilos y éteres. En otra realización, el método de fabricación de la forma cristalina I incluye un método donde el disolvente orgánico acuoso es una mezcla de agua y de uno o más disolventes orgánicos que son miscibles con agua y que se seleccionan de propanol, butanol, butanona y acetonitrilo.

15 La presente invención incluye también un método de fabricación de una forma cristalina II; que comprende: (1) agitar hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida en un disolvente orgánico acuoso dentro del intervalo II de temperatura-actividad acuosa, si es necesario con disminución de la temperatura y/o de la actividad acuosa del mismo, para formar una forma cristalina II, y (2) aislar la forma cristalina II resultante, en donde el intervalo II de temperatura-actividad acuosa se define por la siguiente relación de la temperatura y de la actividad acuosa del disolvente orgánico acuoso, la actividad acuosa (x) del disolvente orgánico acuoso es de 0,16 a 0,73; y la temperatura (T) del disolvente orgánico acuoso es más baja que $(183x - 64,2)$ y más alta que la temperatura del punto de congelación del disolvente orgánico acuoso.

20 En una realización, el método de fabricación de la forma cristalina II incluye el método donde en la etapa (1) el estado inicial del hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida en un disolvente orgánico acuoso es una solución, y la solución se agita dentro del intervalo II de temperatura-actividad acuosa con disminución de la temperatura y/o de la actividad acuosa de la misma. En una realización, el método de fabricación de la forma cristalina II incluye un método en donde en la etapa (1) el estado inicial del hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida en un disolvente orgánico acuoso es una suspensión, y la suspensión se agita dentro del intervalo II de temperatura-actividad acuosa, opcionalmente disminuyendo la temperatura y/o la actividad acuosa de la misma.

25 En otra realización, el método de fabricación de la forma cristalina II incluye un método en donde en la etapa (1) se añaden a la solución los cristales de siembra de hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida. En otra realización más, el método de fabricación de la forma cristalina II incluye un método en donde los cristales de siembra son la Forma II de hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato. En otra realización más, el método de fabricación de la forma cristalina II incluye un método en donde la actividad acuosa es de 0,29 a 0,59. En una realización adicional, el método de fabricación de la forma cristalina II incluye un método en donde la temperatura está entre -10 °C y 60 °C y es más baja que la siguiente $T: T = 183x - 70,8$; en donde x es la actividad acuosa del disolvente orgánico acuoso y T es una temperatura (°C). En una realización, el método de fabricación de la forma cristalina II incluye un método en donde la temperatura del punto final en la etapa (1) está entre 0 °C y 35 °C. En una realización, el método de fabricación de la forma cristalina II incluye un método en donde el disolvente orgánico acuoso es una mezcla de agua y de uno o más disolventes orgánicos que son miscibles con agua y que se seleccionan de alcoholes, cetonas, nitrilos y éteres.

30 En otra realización, el método de fabricación de la forma cristalina II incluye un método en donde el disolvente orgánico acuoso es una mezcla de agua y de uno o más disolventes orgánicos que son miscibles con agua y que se seleccionan de propanol, butanol, butanona y acetonitrilo.

35 La presente invención proporciona también otro método para preparar la forma cristalina I, que comprende: (a) calentar hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida al 10-30% en peso; (c) enfriar la solución hasta el momento en que los cristales sean visibles; (d) si el contenido en agua es mayor que 3% volumen/volumen cuando los cristales son visibles, añadir acetonitrilo a la mezcla para que el contenido de agua sea inferior a 3% volumen/volumen; (e) enfriar la mezcla resultante por debajo de 15 °C; y (f) aislar el hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato cristalino

40 En una realización, el método de preparación de la forma cristalina I incluye el método definido en las etapas (a) a (f) anteriores, en donde el agua añadida en la etapa (a) no lleva el contenido de agua de la mezcla por encima del 30% volumen/volumen. En otra realización, el método de preparación de la forma cristalina I incluye el método definido en las etapas (a) a (f) anteriores, en donde el hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida está presente al 15-25% en peso en la etapa (a). En otra realización, el método de preparación de la forma cristalina I incluye el método definido en las etapas (a) a (f) anteriores, en donde el hidrocloreuro de (R)-7-cloro-

5 N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida está presente al 16-20% en peso en la etapa (a). En otra realización, el método de preparación de la forma cristalina I incluye el método definido en las etapas (a) a (f) anteriores, en donde el hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida está presente al 17-19% en peso en la etapa (a). En otra realización más, el método de preparación de la forma cristalina I incluye el método definido en las etapas (a) a (f) anteriores, que comprende además añadir la Forma I de hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato a la mezcla en el momento en que los cristales sean visibles.

10 En otra realización más, el método de preparación de la forma cristalina I incluye el método definido en las etapas (a) a (f) anteriores, en donde la etapa (c) comprende enfriar la solución por debajo de 55 °C. En otra realización más, el método de preparación de la forma cristalina I incluye el método definido en las etapas (a) a (f) anteriores, en donde la etapa (c) comprende enfriar la solución por debajo de 50 °C.

15 También se incluye en la presente invención un método para preparar la forma cristalina II, y el método comprende: (a) calentar hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida al 5-15% en peso en 2-butanol o una solución acuosa de 2-butanol, entre 60 °C y el punto de ebullición de la solución; (b) si el contenido de agua es inferior al 5% volumen/volumen, añadir agua a la mezcla para que el contenido de agua no sea inferior al 5% volumen/volumen; (c) enfriar la solución por debajo de 10 °C; (d) mantener la mezcla resultante por debajo de 10 °C; y (e) aislar el hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato cristalino.

20 La presente invención incluye además un método para preparar la forma cristalina II, y el método comprende: (a) añadir hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida a (i) acetonitrilo o (ii) acetonitrilo acuoso para crear una composición que tiene hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida al 10-20% en peso; (b) añadir opcionalmente agua a la composición para que el contenido de agua sea de 6-10%; (c) enfriar opcionalmente la solución por debajo de 10 °C; (d) dejar que se formen los cristales; y (e) aislar el hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato cristalino.

25 Las formas cristalinas I y II son muy estables en muchos aspectos. Ambas formas son estables en las condiciones de almacenamiento. No se detectaron productos de degradación de ninguna de las formas en las condiciones de almacenamiento: 11% de humedad relativa a 40 °C, 75% de humedad relativa a 40 °C, 11% de humedad relativa a 60 °C y 75% de humedad relativa a 60 °C después de 2 semanas, y no se detectaron productos de degradación de ninguna de las formas en las condiciones de almacenamiento de fotos: exposición a la luz (lámpara D65) de 1,2 millones de horas lux a 25 °C. Ambas formas son también estables bajo estrés físico. Los gráficos de difracción de rayos X de ambas formas no cambiaron después de los experimentos de compresión con una mano de mortero planar (1000 kgf/cm²).

30 Las formas cristalinas I y II puras se pueden fabricar por los métodos especiales, que se describen en esta memoria.

35 La forma cristalina I pura se puede fabricar por un método que comprende: (1) agitar hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida en un disolvente orgánico acuoso dentro del intervalo I de temperatura-actividad acuosa (como se representa en la Figura 4), si es necesario con disminución de la temperatura y/o de la actividad acuosa del mismo, para formar una forma cristalina I sustancialmente pura, y (2) aislar la forma cristalina I resultante.

40 La forma cristalina II pura se puede fabricar por el método que comprende: (1) agitar hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida en un disolvente orgánico acuoso dentro el intervalo II de temperatura-actividad acuosa (como se muestra en la Figura 4), si es necesario con disminución de la temperatura y/o de la actividad acuosa del mismo, para formar una forma cristalina II, y (2) aislar la forma cristalina II resultante.

45 La actividad acuosa es un coeficiente termofísico utilizado para representar el estado de energía del agua en un sistema y se define como la presión de vapor de agua de una muestra dividida por la del agua pura a la misma temperatura. Se puede medir con un higrómetro de capacitancia o un higrómetro de punto de rocío. Se puede predecir también por el método COSMO-RS (Fluid Phase Equilibria, 172 (2000) 43-72).

Se preparó hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida, por ejemplo, por el método descrito en el documento WO03/55878. Se hizo reaccionar ácido 7-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico con carbonildiimidazol para dar 7-cloro-2-imidazolil-carbonilbenzo[b]tiofeno, seguido por reacción con dihidrocloreto de (R)-3-aminoquinuclidina para dar hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida.

50 El hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida utilizado para los métodos de fabricación anteriores puede ser por ejemplo cristales (por ejemplo, las formas I, II, y mezclas de las mismas), producto amorfo, un aceite o una solución, y preferiblemente una solución. La cristalización se puede realizar en el mismo vaso después de la hidrocloreto. Un disolvente orgánico acuoso es una mezcla de agua y de uno o más disolventes orgánicos. Los disolventes orgánicos preferibles son los disolventes orgánicos miscibles con agua, y los más preferibles son, por ejemplo, alcoholes (p. ej., alcohol C₁₋₆ tal como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-

55

butanol, 2-butanol, y alcanodiol C₂₋₆ tal como etilenglicol, propilenglicol), cetonas (p. ej., alcanona C₃₋₆ tal como acetona, butanona), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propanonitrilo) y éteres (p. ej., dimetoxietano, tetrahidrofurano). Los disolventes preferibles son alcoholes, nitrilos y cetonas, y los más preferibles son propanoles, butanoles, butanona y acetonitrilo.

- 5 En la presente invención la solución está sobresaturada antes de la formación de cristales. El límite entre los intervalos de temperatura-actividad acuosa para las formas I y II se muestra en la Figura 4 como una línea que divide los dominios de las formas I y II.

10 Las formas cristalinas pueden ser monitorizadas durante el método de producción. Se puede utilizar cualquier método analítico para la monitorización siempre que pueda distinguir las formas cristalinas, y la difracción de rayos X es uno de los métodos más preferibles. Para fabricar una forma pura, se continúa la agitación de la mezcla hasta que la forma no deseada se convierta completamente en la forma deseada.

En el método para fabricar la Forma I, puede aparecer temporalmente la Forma X que es diferente de las dos formas I y II, pero la Forma X se puede convertir en la Forma I y desaparece si se continúa la agitación de la mezcla.

IV. Composiciones farmacéuticas de la invención

- 15 Se proporciona también en la presente invención una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina I. Se proporciona también en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina II.

20 Las formas cristalinas I y II se pueden utilizar para preparar un medicamento para tratar una enfermedad o afección en un mamífero que lo necesite, en donde el mamífero recibiría alivio sintomático por la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina I o II. Las formas cristalinas I y II se pueden administrar en combinación con otros medicamentos para beneficio terapéutico aditivo o sinérgico para una enfermedad dada. Las enfermedades incluyen, pero no se limitan a, las descritas más adelante. Los medicamentos incluyen, pero no se limitan a, fármacos que están aprobados para una indicación dada, por ejemplo, inhibidores de la acetilcolinesterasa para la enfermedad de Alzheimer.

25 Debido a que la Forma I es muy estable y se puede almacenar durante un período de tiempo considerable antes de su uso en la preparación de un medicamento, la Forma I es útil en la fabricación de un medicamento incluso cuando el proceso de fabricación, es decir, la formulación del ingrediente activo, haga que toda o parte de la Forma I se convierta en otra forma.

30 Las formas cristalinas I y II se pueden formular como soluciones o suspensiones, en forma de comprimidos, cápsulas (incluyendo cada una, formulaciones de liberación programada y de liberación sostenida), píldoras, aceites, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes, emulsiones, microemulsiones, o con excipientes. Del mismo modo, también se pueden administrar por cualquier vía convencional, por ejemplo, en forma intravenosa (tanto en bolo como en perfusión), intraperitoneal, intraocular, subcutánea, intramuscular, por vía enteral, preferiblemente por vía oral (por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas), o en una forma nasal, bucal, sublingual, transdérmica, o una forma de supositorio, utilizando formulaciones bien conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas. Además, las formas cristalinas I y II se pueden administrar en la forma de liposomas o similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, sistemas de administración, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

40 Para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, las formas cristalinas I y II se pueden combinar con un vehículo oral, inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Por otra parte, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también a la mezcla, aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes, adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes adecuados utilizados en estas formas farmacéuticas incluyen, por ejemplo, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los agentes disgregantes adecuados son, por ejemplo, almidones, carboximetilalmidón sódico, croscarmelosa sódica y similares. Los ejemplos de agentes colorantes adecuados son sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, amaranto, eritrosina, tartrazina, amarillo ocaso FCF y similares.

50 El régimen posológico para las formas cristalinas I y II se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo el tipo, especie, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la gravedad de la enfermedad a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente. Un médico o veterinario experto puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la enfermedad.

En una realización, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales a una dosis diaria de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 600 mg o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal del animal.

5 Las dosis inyectadas intravenosas, subcutáneas o intramusculares de las formas cristalinas I y II, cuando se utilizan para los efectos indicados, variarán entre aproximadamente 0,001 a 1,0 mg/kg. Además, las formas cristalinas I y II se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por vías transdérmicas, utilizando las formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para ser administrada en la forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la
10 dosis puede ser continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación. La administración transdérmica se puede lograr también utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

15 Las enfermedades que pueden ser tratadas utilizando las formas cristalinas I y II incluyen, pero no se limitan a: síntomas de déficit cognitivo y de atención de la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer, demencia presenil (deterioro cognitivo leve), demencia senil, esquizofrenia, trastorno de déficit de atención con psicosis, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastornos del estado de ánimo y afectivos, esclerosis amiotrófica lateral, trastorno límite de la personalidad, lesión cerebral traumática, problemas de comportamiento y cognitivos asociados con tumores cerebrales, complejo de demencia del SIDA, demencia asociada con el síndrome de Down, demencia asociada con los cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, depresión, trastorno de ansiedad generalizada, degeneración macular asociada con la edad, enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, enfermedad de Pick, trastorno de estrés postraumático,
20 desregulación de la ingesta de alimentos, incluyendo bulimia y anorexia nerviosa, síntomas de abstinencia asociados con dejar de fumar y cese de la dependencia de drogas, síndrome de Gilles de la Tourette, glaucoma, neurodegeneración asociada con glaucoma o síntomas asociados con el dolor o es el tratamiento y/o la profilaxis para la mejora de la percepción, concentración, aprendizaje y/o memoria.

Ejemplos

25 La presente invención se ilustra por los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitantes de ningún modo.

Ejemplo 1

Preparación de la forma cristalina I

30 Se sintetizó hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida por el procedimiento descrito en el documento US 2005-0119325. Para preparar la Forma I, se disolvió 1,0 Kg del compuesto en acetonitrilo (5 L) y se calentó a 72-78 °C. Una vez a esta temperatura, se añadió agua (0,5 L). Se enfrió la mezcla a 50-60 °C, en donde los cristales empiezan a ser visibles y se sembró con cristales de siembra de Forma I. Se mantuvo la mezcla durante un mínimo de 2 horas, y después se añadió acetonitrilo (20 L) mientras se mantenía una temperatura interna de 50-60 °C. Se enfrió el material a 5-10 °C. Se aislaron los cristales por filtración al vacío y se lavaron con acetonitrilo (2 L). Se secó el material a 40 °C en una estufa de vacío con control de humedad para
35 proporcionar 0,8 kg de forma I pura.

Ejemplo 2

Preparación de la forma cristalina I

40 Se mezclaron acetonitrilo (90 mL) y agua (10 mL) a temperatura ambiente. Se añadió 1,0 mL de esta solución a 100,7 mg de la forma cristalina I de hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato. Se agitó esta suspensión a 80 °C hasta que se disolvió el componente sólido y después se bajó la temperatura a 40 °C durante 80 minutos. Durante el enfriamiento, se observó cristalización espontánea alrededor de 52 °C. Se dejaron caer lentamente sobre la suspensión, 2,40 mL de acetonitrilo, y después se bajó la temperatura a 10 °C durante 60 minutos. Se agitó la suspensión a la misma temperatura durante 15 horas, y después se filtró el sólido y se lavó con 0,20 mL de acetonitrilo. Después de secado a vacío, se recuperaron 81,1 mg de la forma
45 cristalina I.

Ejemplo 3

Preparación de la forma cristalina II

50 Se mezclaron acetonitrilo (90 mL) y agua (10 mL) a temperatura ambiente. Se añadió 1,0 mL de esta solución a 100,9 mg de la forma cristalina I de hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato. Se agitó esta suspensión a 80 °C hasta que se disolvió el componente sólido y después se bajó la temperatura a 10 °C durante 140 minutos. Durante el enfriamiento, se observó cristalización espontánea alrededor de 51 °C. Se agitó la suspensión a la misma temperatura durante 15 horas y después se filtró el sólido y se lavó con 0,20 mL de acetonitrilo. Después de secado a vacío, se recuperaron 48,7 mg de la forma cristalina II.

Ejemplo 4

Preparación de la forma cristalina II

5 Se trituró el hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b] tiofeno-2-carboxamida monohidrato (462 g) en 2308,5 mL de acetonitrilo y 230,85 mL de agua a temperatura ambiente durante 4,75 horas. Se aisló el producto por filtración y se secó para proporcionar 314 g de la Forma II pura aislada.

Ejemplo 5

Diagrama de fase en acetonitrilo acuoso

(1) Medidas de la solubilidad de las formas I y II

10 Se midió la solubilidad de las formas I y II a diferentes temperaturas entre 5 °C y 45 °C en acetonitrilo acuoso en el cual la concentración de agua era de 0 a 10% v/v, respectivamente.

15 Se midió la solubilidad según el siguiente procedimiento. Se añadieron cristales de la forma I o II y acetonitrilo acuoso a un vaso de vidrio. Se agitó la mezcla con una barra agitadora magnética recubierta de teflón a una temperatura definida controlada con bloque de aluminio. Se tomaron muestras periódicamente de la fase líquida, y se midió la concentración del compuesto por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). El material sólido se recogió también al mismo tiempo para identificar la forma cristalina utilizando XRPD. Analizando el tiempo de cambio en la concentración, se identificó la zona meseta como una condición de equilibrio, y el valor medio de estas concentraciones se definió como "solubilidad" bajo esa condición. La solubilidad medida se resume en la Tabla 1.

Tabla1. Resultados de la medida de solubilidad

| Condiciones | | Solubilidad | | | Forma estable (estimada a partir de la solubilidad) |
|-------------------------------|------------------|-------------|----------|---------|---|
| Concentración de agua (% v/v) | Temperatura (°C) | Forma I | Forma II | Forma X | |
| 0 | 5 | 1,0 | * | ** | I |
| | 25 | 1,3 | * | ** | I |
| 2 | 5 | 2,4 | 2,6 | ** | I |
| | 25 | 4,1 | 4,7 | 4,2 | I |
| | 45 | 8,7 | * | 9,1 | I |
| 3,5 | 12,5 | 5,4 | 5,7 | ** | I |
| | 37,5 | 10,0 | * | 10,3 | I |
| 6 | 5 | 12,8 | 11,2 | ** | II |
| | 25 | 17,1 | 16,7 | ** | II |
| | 45 | 27,2 | 29,6 | ** | I |
| 8,5 | 12,5 | 27,6 | 25,1 | ** | II |
| | 37,5 | 44,4 | 44,4 | ** | I y II |
| 10 | 5 | * | 29,7 | ** | II |
| | 25 | 47,5 | 44,6 | ** | II |
| | 45 | 71,6 | 74,5 | ** | I |

* No se pudo medir

20 ** No se realizó

25 (2) Las ecuaciones de solubilidad se modelaron utilizando JMP 6 (SAS Institute). Con el método de superficie de respuesta, los valores de solubilidad medidos se aplicaron a la ecuación (1) para obtener modelos de solubilidad como una función de la temperatura y de la concentración de agua. W' y T' se definieron como las ecuaciones (2) y (3) respectivamente. Aquí, C*x, W y T significan la solubilidad de una determinada forma cristalina, la concentración de agua en el acetonitrilo acuoso (% v/v) y la temperatura (°C), respectivamente. Los valores constantes de a, b, c, d y f se determinaron aplicando los valores de solubilidad medidos con el método de ajuste de los mínimos cuadrados dentro del intervalo de concentración de agua de 2 a 10% v/v y dentro del intervalo de 5 a 45 °C. Para construir las fórmulas matemáticas, se excluyen la perspectiva de defectos o exactitud, los valores de solubilidad medidos a 2% - 45 °C de ambas formas, 3,5% -37,5 °C de la forma II y 10% -10,0 °C de la forma I.

$$C^*_x = \text{Exp}(a + b W' + c T' + d W' T' + e W'^2 + j T'^2) \quad (1)$$

$$W' = (W - 6)/4 \quad (2)$$

$$T' = (T - 25)/20 \quad (3)$$

5 El ajuste de los resultados demostró que las constantes se determinaron satisfactoriamente, y estos modelos pueden describir la solubilidad dentro del intervalo sólo con una desviación menor. Las ecuaciones de solubilidad obtenidas, de las Formas I y II, se muestran en las ecuaciones (4) y (5) respectivamente.

$$C^*_{I} = \text{Exp}(2,8448 + 1,2517 W' + 0,4185 T' - 0,1086 W' T' - 0,2249 W'^2 + 0,0681 T'^2) \quad (4)$$

$$C^*_{II} = \text{Exp}(2,8389 + 1,1503 W' + 0,5101 T' - 0,0638 W' T' - 0,1888 W'^2 + 0,0488 T'^2) \quad (5)$$

10 (3) Desarrollo del diagrama de fases

15 La relación termodinámica entre las fases cristalinas polimórficas es consecuente con la solubilidad. En base a los resultados de las medidas de solubilidad, es evidente que la relación termodinámica entre las formas cristalinas I y II es enantiotropía. El límite de la forma cristalina estable debería existir en el intervalo en que se llevó a cabo la medida de la solubilidad. En la condición límite, la solubilidad de las formas I y II debe ser la misma. Por lo tanto, la condición límite puede ser inducida a partir de las ecuaciones (4) y (5) y puede ser simplificada como se describe en la ecuación (6).

$$0,0059 + 0,1014 W' - 0,0916 T' - 0,0448 W' T' - 0,0361 W'^2 + 0,0193 T'^2 = 0 \quad (6)$$

20 Resolviendo la ecuación límite (6), se puede determinar la condición límite. Los valores resueltos se muestran en la Tabla 2. Mediante la representación gráfica de los resultados, se describió el diagrama de fase en la Figura 1. Por conveniencia, esta línea límite que se obtiene de la ecuación (6) se ajustó mediante la ecuación de cuarto grado de la concentración de agua. Esta fórmula de aproximación y sus valores resueltos se muestran en la ecuación (7) y en la Tabla 2, respectivamente.

$$T = 0,0056 W'^4 - 0,1305 W'^3 + 0,2831 W'^2 + 11,3942 W' - 31,3235 \quad (7)$$

Tabla 2. Valores resueltos de las ecuaciones límite

| Concentración de agua (% v/v) | Temperatura (°C) | |
|----------------------------------|------------------|--------------|
| | Ecuación (6) | Ecuación (7) |
| 3,0 | 2,34 | 2,34 |
| 3,5 | 7,26 | 7,27 |
| 4,0 | 11,86 | 11,86 |
| 4,5 | 16,08 | 16,09 |
| 5,0 | 19,91 | 19,91 |
| 5,5 | 23,33 | 23,32 |
| 6,0 | 26,31 | 26,30 |
| 6,5 | 28,85 | 28,86 |
| 7,0 | 30,97 | 30,99 |
| 7,5 | 32,69 | 32,72 |
| 8,0 | 34,03 | 34,07 |
| 8,5 | 35,03 | 35,07 |
| 9,0 | 35,73 | 35,76 |
| 9,5 | 36,16 | 36,20 |
| 10,0 | 36,35 | 36,43 |

25 Ejemplo 6

Ensayos de inter-conversión

Se realizaron también ensayos de inter-conversión con el fin de confirmar la fiabilidad del diagrama de fases obtenido del Ejemplo 5 (Figura 1).

30 Se añadió el disolvente a un vaso de vidrio y se controló la temperatura con bloque de aluminio. Se añadieron al vaso cantidades idénticas de las formas cristalinas I y II. Se agitaron las soluciones durante 13 a 40 horas con una

barra agitadora magnética recubierta de teflón. Se tomó una muestra del componente sólido y se analizó con XRPD para determinar su forma cristalina.

Los resultados se resumen en la Tabla 3. Estos resultados fueron consecuentes con el diagrama de fases del Ejemplo 5.

5 Tabla 3. Resultados experimentales de los ensayos de inter-conversión

| Ensayo | Temperatura (°C) | Concentración de agua (% v/v) | Resultados |
|--------|------------------|-------------------------------|------------|
| 1 | 10 | 3,0 | I |
| 2 | | 3,5 | I |
| 3 | | 4,0 | II |
| 4 | | 4,5 | II |
| 5 | 20 | 4,0 | I |
| 6 | | 4,5 | I |
| 7 | | 5,0 | I |
| 8 | | 5,5 | II |
| 9 | 30 | 6,0 | II |
| 10 | | 5,5 | I |
| 11 | | 6,0 | I |
| 12 | | 6,5 | I |
| 13 | | 7,0 | I |
| 14 | | 7,5 | II |

Ejemplo 7

Comportamiento de cristalización en acetonitrilo acuoso

(1) Forma X

10 La Forma X se encontró como otra forma sólida en el estudio de solubilidad. Un difractograma típico (XRPD) de la forma X se muestra en la Figura 2.

(2) Comportamiento de cristalización en acetonitrilo acuoso al 98% v/v

15 Se añadieron cristales de la Forma I a acetonitrilo acuoso al 98% v/v en un vaso de vidrio. A continuación, se añadió acetonitrilo acuoso al 98% v/v para preparar la mezcla de 40 veces v/p con respecto al cristal Forma I. Se agitó la mezcla con una barra agitadora magnética recubierta de teflón y se calentó a 80 °C con bloque de aluminio. Una vez que se disolvieron los cristales, se enfrió la mezcla a una temperatura determinada a la velocidad de 30 °C por hora. Después de un tiempo de espera determinado, se añadieron cristales de la Forma I como cristales de siembra según el objetivo de un experimento. Se tomaron muestras periódicamente de los precipitados y se analizaron por XRPD.

20 Los precipitados iniciales en sistema de acetonitrilo acuoso al 98% v/v se confirmaron como la Forma X. La transformación espontánea de la Forma X en Forma I no se observó antes de 16 horas. A partir de los resultados de los experimentos sembrados, se estimó que la Forma I es más estable que la Forma X independientemente de la temperatura. La Forma X pudo ser recuperada con un rendimiento del 84,7%.

Tabla 4. Resultados de experimentos de cristalización en acetonitrilo acuoso al 98% v/v

| Ensayo | Temperatura (°C) | Tiempo de espera (horas) | Forma cristalina | |
|--------|------------------|--------------------------|------------------|-------|
| 1 | 60 | 0 | X | |
| | 40 | 0 | X | |
| | 10 | 0 | 0 | X |
| | | 15 | 15 | X |
| | | Siembra* | | |
| | | 2 | 2 | X |
| | | 8 | 8 | X |
| 27 | 27 | X(I)** | | |
| 2 | 60 | 0 | X | |
| | 40 | 0 | 0 | X |
| | | 16 | 16 | X |
| | | Siembra* | | |
| | | 2 | 2 | I + X |
| | | 8 | 8 | I |
| | 27 | 27 | I | |
| 3 | 60 | 0 | X | |
| | 40 | 0 | X | |
| | 10 | 0 | 0 | X |
| | | 15 | 15 | X |
| | | - | - | X |

* Aproximadamente 4% p/p de cristales Forma I

** Se detectó una ligera cantidad de Forma I.

(3) Comportamiento de transformación en acetonitrilo acuoso al 98% v/v

- 5 Se añadieron a un vaso de vidrio cristales Forma I y un volumen de 40 veces v/p de acetonitrilo acuoso al 98% v/v. Se agitó la mezcla con una barra agitadora magnética recubierta de teflón y se calentó a 80 °C con bloque de aluminio. Una vez disuelto, se enfrió la solución a 5 °C a la velocidad de 30 °C por hora. Se añadieron a la suspensión de la Forma X, cristales de la Forma I al 10% p/p como cristales de siembra a 5 °C y después se controló a una temperatura determinada. Las muestras de material sólido se analizaron por XRPD de forma periódica.
- 10 La transformación de la Forma X en la Forma I se observó por encima de la temperatura ambiente. Esta tendencia a transformarse se observó también a 5 °C. En el sistema de acetonitrilo acuoso al 98% v/v, se estimó que la Forma I es más estable que la Forma X independientemente de la temperatura, aunque la cinética de transformación fue extremadamente lenta a baja temperatura.

Tabla 5. Resultados de los experimentos de transformación en acetonitrilo acuoso al 98% v/v

| Experimento | Temperatura (°C) | Tiempo (horas) | Forma cristalina |
|-------------|------------------|----------------|------------------|
| 1 | 5 | 0* | X |
| | | 16 | X |
| | | 40 | X (I) ** |
| 2 | 25 | 0* | X |
| | | 16 | I + X |
| | | 40 | I |
| 3 | 40 | 0* | X |
| | | 16 | I |
| | | 40 | I |

15 * Inmediatamente después de la siembra a 5 °C

** Se detectó una ligera cantidad de la Forma I

(4) Comportamiento de transformación en acetonitrilo acuoso al 97% v/v

5 Se añadieron a un vaso de vidrio cristales de Forma X y acetonitrilo acuoso al 97% v/v. Se agitó la mezcla con una barra agitadora magnética recubierta de teflón a la temperatura controlada con el bloque de aluminio. Se tomaron muestras periódicamente del componente sólido y se analizaron por XRPD para determinar la forma del cristal.

Se observó la transformación espontánea de la Forma X en la Forma I en todos los experimentos. Se estimó que la Forma I es más estable que la Forma X independientemente de la temperatura en acetonitrilo acuoso al 97% v/v.

Tabla 6. Resultados de los experimentos de transformación en acetonitrilo acuoso al 97% v/v

| Experimento | Temperatura (°C) | Tiempo (horas) | Forma cristalina |
|-------------|------------------|----------------|------------------|
| 1 | 10 | 1 | X |
| | | 3 | X |
| | | 21 | I |
| 2 | 20 | 1 | X |
| | | 3 | X |
| | | 21 | I |
| 3 | 30 | 1 | X |
| | | 3 | I |
| | | 21 | I |
| 4 | 40 | 1 | X |
| | | 3 | I |
| | | 21 | I |
| 5 | 50 | 1 | I |
| | | 3 | I |
| | | 21 | I |

Ejemplo 8

10 Ensayos de inter-conversión en diferentes disolventes

Se agitó una mezcla de formas cristalinas I y II (25 mg/25 mg) en 0,5 mL de cada disolvente orgánico/agua que se muestran en la Tabla 7 durante 3 días a 5, 25, 40 y 60 °C, respectivamente, y se filtraron los precipitados, y después se confirmaron las formas cristalinas por XRPD. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Resultados de los ensayos de inter-conversión en diferentes disolventes

| Disolvente | Concentración de agua (% v/v) | Temperatura (°C) | | | |
|------------|-------------------------------|------------------|-------|-------|------|
| | | 5 | 25 | 40 | 60 |
| 2-Propanol | 0 | I(II) | I(II) | I(II) | I |
| 2-Propanol | 2 | I(II) | I | I | X |
| 2-Propanol | 5 | I | I | I | I |
| 2-Propanol | 10 | II | I | I | sol. |
| 1-Propanol | 0 | I/X | I/X | I/II | I/II |
| 1-Propanol | 2 | I | X | I | sol. |
| 1-Propanol | 5 | I | I | I(II) | sol. |
| 1-Propanol | 10 | II | sol. | sol. | sol. |
| Acetona | 0 | I | I/II | I/X | - |
| Acetona | 2 | I | I | I | - |
| Acetona | 5 | I | I | I | - |
| Acetona | 10 | II | I | I | - |

| Disolvente | Concentración de agua (% v/v) | Temperatura (°C) | | | |
|--------------|-------------------------------|------------------|------|------|------|
| | | 5 | 25 | 40 | 60 |
| 1-Butanol | 0 | I | I | I | I |
| 1-Butanol | 2 | I | I | I | I |
| 1-Butanol | 5 | II | I | I | I |
| 1-Butanol | 10 | II | sol. | sol. | sol. |
| 2-Butanol | 0 | I | I | I | I |
| 2-Butanol | 2 | I | I | I | I |
| 2-Butanol | 5 | II | I | I | I |
| 2-Butanol | 10 | II | II | II | sol. |
| Acetonitrilo | 0 | I/II | I | I | I |
| Acetonitrilo | 2 | I/II | I | I | I |
| Acetonitrilo | 5 | II | I | I | I |
| Acetonitrilo | 10 | II | II | I/II | sol. |
| 2-Butanona | 0 | I | I/X | I/X | I/X |
| 2-Butanona | 2 | II | I | I | I |
| 2-Butanona | 5 | II | II | II | II |
| 2-Butanona | 10 | II | sol. | sol. | sol. |

i: forma i
 II: forma II
 I(II): forma ~ I (pequeña cantidad de forma II)
 I/II: mezcla de formas I/II
 I/X: mezcla de formas I/X
 sol.: solución

Ejemplo 9

Relación entre las concentraciones de agua y los valores de actividad acuosa a diferentes temperaturas

5 Los valores de actividad acuosa de diferentes concentraciones de agua (esto es, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 20% v/v) en diferentes disolventes orgánicos (esto es, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, acetona, 2-butanona, y acetonitrilo) a diferentes temperaturas (esto es, 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 y 60 °C), respectivamente, se calcularon utilizando COSMOTHERME versión 2.1 basado en el método Cosmo-RS.

10 Se calcularon los valores de las concentraciones de agua (% v/v) en la línea límite (ecuación (6)) entre la Forma I y la Forma II a diferentes temperaturas (esto es, 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, y 35 °C), y se convirtieron en los valores de actividad acuosa utilizando una curva de regresión de la ecuación cúbica para las representaciones gráficas de los valores de actividad acuosa frente a las concentraciones de agua a diferentes temperaturas (Figura 3). La Tabla 8 indica la relación entre el contenido de agua (% v/v) y los valores de actividad acuosa en la línea límite del diagrama de fases. Los valores de actividad acuosa y las temperaturas correspondientes se ajustaron mediante la ecuación (7) con una buena correlación (coeficiente de correlación: 0,997).

15 $T=183X - 64,2$ (7)

Tabla 8. Relación entre las concentraciones de agua (% v/v) y los valores de actividad acuosa a diferentes temperaturas

| Temperatura (°C) | Concentración de agua (% v/v) | Actividad acuosa |
|------------------|-------------------------------|------------------|
| 0 | 2,77 | 0,349 |
| 5 | 3,27 | 0,382 |
| 10 | 3,79 | 0,411 |
| 15 | 4,37 | 0,437 |
| 20 | 5,01 | 0,460 |
| 25 | 5,77 | 0,483 |

| Temperatura (°C) | Concentración de agua (% v/v) | Actividad acuosa |
|------------------|-------------------------------|------------------|
| 30 | 6,76 | 0,509 |
| 35 | 8,48 | 0,551 |

Los resultados de los ensayos de inter-conversión se representaron gráficamente y la línea límite mediante la ecuación (7) se dibujó en el diagrama de fases de la Forma I y la Forma II como se muestra en la Figura 4. La línea límite separó aproximadamente la Forma I y la Forma II en todos los sistemas de disolventes ensayados.

5 Ejemplo 10

Cristalización de la forma cristalina I

(1) 1-Propanol

10 Se disolvió la forma cristalina I (100,1 mg) en 1 mL de 1-propanol/agua (9:1 (v/v)) a 70 °C. Se enfrió la mezcla gradualmente a 60 °C durante 20 minutos, y se añadió a la misma 1 mL de 1-propanol. Se enfrió de nuevo la mezcla gradualmente a 5 °C durante 110 minutos con agitación. Después se añadieron a la misma 3 mL de 1-propanol, y se agitó la mezcla a 5 °C durante la noche. Se aislaron los cristales por filtración en vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina I (11,1 mg).

(2) 2-Propanol

15 Se disolvió la forma cristalina I (100,1 mg) en 1 mL de 2-propanol/agua (9:1 (v/v)) a 90 °C. Se enfrió la mezcla gradualmente a 25 °C durante 130 minutos, y se añadió a la misma 1 mL de 2-propanol. Se enfrió de nuevo la mezcla gradualmente a 5 °C, y se añadieron 3 mL de 2-propanol. Se agitó la mezcla a 5 °C durante 4 días. Se aislaron los cristales por filtración en vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina I (48,9 mg).

(3) 1-Butanol

20 Se disolvió la forma cristalina I (100,0 mg) en 1 mL de 1-butanol/agua (9:1 (v/v)) a 60 °C, y se añadió a la misma 1 mL de 1-butanol. Se enfrió la mezcla gradualmente a 25 °C durante 70 minutos, y se añadieron a la misma 3 mL de 1-butanol. Se enfrió la mezcla de nuevo gradualmente a 5 °C, y se agitó a 5 °C durante la noche. Se aislaron los cristales por filtración en vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina I (29,0 mg).

(4) 2-Butanol

25 Se disolvió la forma cristalina I (100,0 mg) en 1 mL de 2-butanol/agua (9:1 (v/v)) a 90 °C. Se enfrió la mezcla gradualmente a 60 °C durante 60 minutos, y se añadió a la misma 1 mL de 2-butanol. Se enfrió la mezcla gradualmente a 25 °C durante 70 minutos, y se añadieron a la misma 3 mL de 2-butanol. Se enfrió la mezcla de nuevo gradualmente a 5 °C, y se agitó a 5 °C durante la noche. Se aislaron los cristales por filtración en vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina I (52,1 mg).

30 (5) Acetona

35 Se disolvió la forma cristalina I (100,2 mg) en 1,3 mL de acetona/agua (9:1 (v/v)) a reflujo. Se enfrió la mezcla gradualmente a 25 °C durante 70 minutos, y se añadieron a la misma 1,3 mL de acetona. Se enfrió la mezcla gradualmente a 5 °C, y se añadieron a la misma 3,9 mL de acetona. Se agitó la mezcla durante 4 días a 5 °C. Se aislaron los cristales por filtración en vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente, para dar la forma cristalina I (74,5 mg).

(6) 2-Butanona

40 Se disolvió la forma cristalina I (100,3 mg) en 1 mL de 2-butanona/agua (9:1 (v v)) a 60 °C. Se añadieron a la misma 4 mL de 2-butanona. Se enfrió la mezcla gradualmente a 25 °C durante 70 minutos, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se aislaron los cristales por filtración en vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina I (70,0 mg).

Ejemplo 11

Cristalización de la forma cristalina II

(1) 1-Propanol

ES 2 570 657 T3

Se disolvió la forma cristalina I (100,0 mg) en 1 mL de 1-propanol/agua (9:1 (v/v)) a 60 °C. Se enfrió la mezcla gradualmente a 5 °C durante 110 minutos, y se agitó durante 4 días a 5 °C. Se aislaron los cristales por filtración en vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina II (11,0 mg).

(2) 2-Propanol

- 5 Se disolvió la forma cristalina I (100,3 mg) en 1 mL de 2-propanol/agua (9:1 (v/v)) a 90 °C. Se enfrió la mezcla gradualmente a 5 °C durante 170 minutos, y se agitó durante 5 días a 5 °C. Se aislaron los cristales por filtración en vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina II (40,2 mg).

(3) 1-Butanol

- 10 Se disolvió la forma cristalina I (100,1 mg) en 1 mL de 1-butanol/agua (9:1 (v/v)) a 70 °C. Se enfrió la mezcla gradualmente a 5 °C durante 130 minutos, y se añadió a la misma 1 mL de 1-butanol. Se agitó la mezcla durante 4 días a 5 °C. Se aislaron los cristales por filtración en vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina II (31,6 mg).

(4) 2-Butanol

- 15 Se disolvió la forma cristalina I (100,2 mg) en 1 mL de 2-butanol/agua (9:1 (v/v)) a 90 °C. Se enfrió la mezcla gradualmente a 5 °C durante 170 minutos, y se añadió a la misma 1 mL de 2-butanol. Se agitó la mezcla durante 4 días a 5 °C. Se aislaron los cristales por filtración en vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina II (54,7 mg).

(5) Acetona

- 20 Se disolvió la forma cristalina I (100,3 mg) en 1,2 mL de acetona/agua (9:1 (v/v)) a reflujo. Se enfrió la mezcla gradualmente a 5 °C durante 110 minutos, y se añadió a la misma 1 mL de acetona. Se agitó la mezcla durante 4 días a 5 °C. Se aislaron los cristales por filtración en vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina II (36,4 mg).

(6) 2-Butanona

- 25 Se disolvió la forma cristalina I (100,2 mg) en 1 mL de 2-butanona/agua (9:1 (v/v)) a 60 °C. Se enfrió la mezcla a 5 °C durante 110 minutos. A continuación, se añadieron a la misma 4 mL de 2-butanona. Se agitó la mezcla durante 4 días a 5 °C. Se aislaron los cristales por filtración en vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina II (76,7 mg).

Ejemplo 12

Datos físicos de las formas I y II

- 30 (1) Difracción de rayos X de polvo (XRD)

Los difractogramas se tomaron a temperatura y humedad ambiente utilizando un difractómetro Rigaku RINT-TTRIII con radiación Cu K α . El ángulo de difracción, 2θ , se escaneó de 3 a 40 a una velocidad de 2 °/minuto con un tamaño de paso de 0,02°. Los resultados de este análisis se muestran en las figuras. 5 y 6, que son los mismos que los medidos frente a un patrón interno de silicio.

- 35 (2) Solubilidad

Una cantidad en exceso de las muestras, formas I y II, se suspendió en agua, y se equilibró agitando durante 20 minutos a 25 °C o 37 °C, respectivamente. Las cantidades del compuesto disuelto se determinaron utilizando un sistema de HPLC Waters Alliance 2695, con detección en UV a 210 nm. Los resultados de este análisis se muestran en la Tabla 9.

- 40 Tabla 9. Solubilidad en agua de las formas cristalinas I y II

| Temperatura | Forma I | Forma II |
|-------------|----------|----------|
| 25 °C | 39 mg/mL | 30 mg/mL |
| 37 °C | 90 mg/mL | 54 mg/mL |

- (3) Higroscopicidad

5 La higroscopicidad de las formas I y II se investigó utilizando un sistema de medida de superficie, DVS-1, entre 10% de humedad relativa y 90% de humedad relativa a 25 °C. No hubo higroscopicidad en la Forma I. Por otro lado, hubo higroscopicidad en la Forma II, y el valor de agua de aproximadamente 4% aumentó y disminuyó entre 10% de humedad relativa y 90% de humedad relativa por la absorción y desorción de aproximadamente 1 mol de agua del canal.

Equivalentes

10 Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar utilizando solamente experimentación de rutina, numerosos equivalentes de los procedimientos específicos descritos en la presente memoria. Por otra parte, todos los intervalos numéricos o alfabéticos proporcionados en esta memoria pretenden incluir tanto el valor superior como el inferior de estos intervalos. Además, cualquier lista o agrupación se destina, al menos en una realización, a representar una manera abreviada o conveniente de listar realizaciones independientes; de tal modo, que cada miembro de la lista debe ser considerado como una realización separada.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma cristalina I de hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene picos expresados como 2θ en uno o ambos de $17,48$ y $20,58 \pm 0,20$ grados cuando se mide frente a un patrón interno de silicio, y caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene además al menos cuatro picos, seis picos, ocho picos o todos los picos expresados como 2θ a $4,50$, $9,04$, $14,60$, $15,14$, $15,80$, $16,60$, $18,16$, $18,44$, $19,48$, $21,74$, y $25,46 \pm 0,20$ grados cuando se mide frente a un patrón interno de silicio.
- 10 2. Una forma cristalina II de hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato, caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene picos expresados como 2θ en uno o ambos de $21,16$ y $21,38 \pm 0,20$ grados cuando se mide frente a un patrón interno de silicio, y caracterizada por un difractograma de rayos X de polvo que tiene además al menos cuatro picos, seis picos, ocho picos o todos los picos expresados como 2θ a $4,48$, $9,00$, $13,58$, $15,62$, $16,48$, $19,02$, $19,44$, $22,46$ y $25,00 \pm 0,20$ grados, cuando se mide frente a un patrón interno de silicio.
- 15 3. Una composición farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, para uso en un método de tratamiento de la pérdida cognitiva en un sujeto que padece la enfermedad de Alzheimer.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, para uso en un método de tratamiento de la pérdida cognitiva en un sujeto que padece esquizofrenia.
- 20 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, para uso en un método para mejorar la cognición en un sujeto que padece la enfermedad de Alzheimer.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, para uso en un método para mejorar la cognición en un sujeto que padece esquizofrenia.
- 25 8. Un método para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo el método: combinar la forma cristalina de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Un método para preparar la forma cristalina I de la reivindicación 1, comprendiendo el método:
- 30 a) calentar hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida al 10-30% en peso en acetonitrilo o acetonitrilo acuoso entre 60 °C. y el punto de ebullición de la solución;
- b) añadir opcionalmente agua a la mezcla para disolver completamente el hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 35 c) enfriar la solución hasta el momento en que los cristales sean visibles;
- d) si el contenido de agua es mayor que 3% volumen/volumen cuando los cristales son visibles, añadir acetonitrilo a la mezcla para que el contenido de agua sea inferior a 3% volumen/volumen;
- e) enfriar la mezcla resultante por debajo de 15 °C; y
- 40 f) aislar el hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida cristalino.
10. El método de la reivindicación 9, en donde el agua añadida en la etapa (a) no lleva el contenido de agua de la mezcla por encima de 30% volumen/volumen, en donde el hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida está presente a 15-25% en peso en la etapa (a), en donde el método comprende además añadir la Forma I de hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato a la mezcla en el momento en que los cristales sean visibles, o en donde la etapa (c) comprende enfriar la solución por debajo de 55 °C.
- 45 11. Un método para preparar la forma cristalina II de la reivindicación 2, comprendiendo el método:
- a) calentar hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida al 5-15% en peso en 2-butanol o solución acuosa de 2-butanol entre 60 °C y el punto de ebullición de la solución;
- 50 b) si el contenido de agua es inferior al 5% volumen/volumen, añadir agua a la mezcla para que el contenido de agua no sea inferior al 5% volumen/volumen;
- c) enfriar la solución por debajo de 10 °C;

- d) mantener la mezcla resultante por debajo de 10 °C; y
- e) aislar el hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato cristalino.

12. Un método para preparar la forma cristalina II de la reivindicación 2, comprendiendo el método:

- 5 a) añadir hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida a acetonitrilo o acetonitrilo acuoso para crear una composición que tiene hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida al 10-20% en peso;
- b) añadir opcionalmente agua a la composición para hacer que el contenido de agua sea de 6-10%;
- c) enfriar opcionalmente la solución por debajo de 10 °C;
- d) dejar que se formen los cristales; y
- 10 e) aislar el hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidrato cristalino.

FIGURA 1

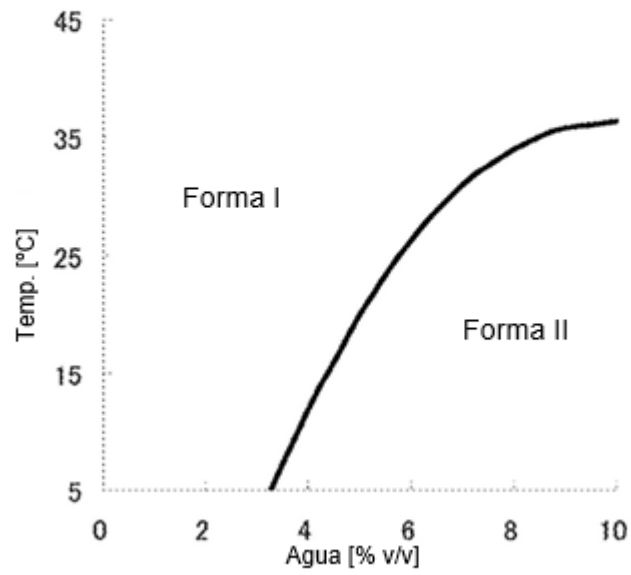


FIGURA 2

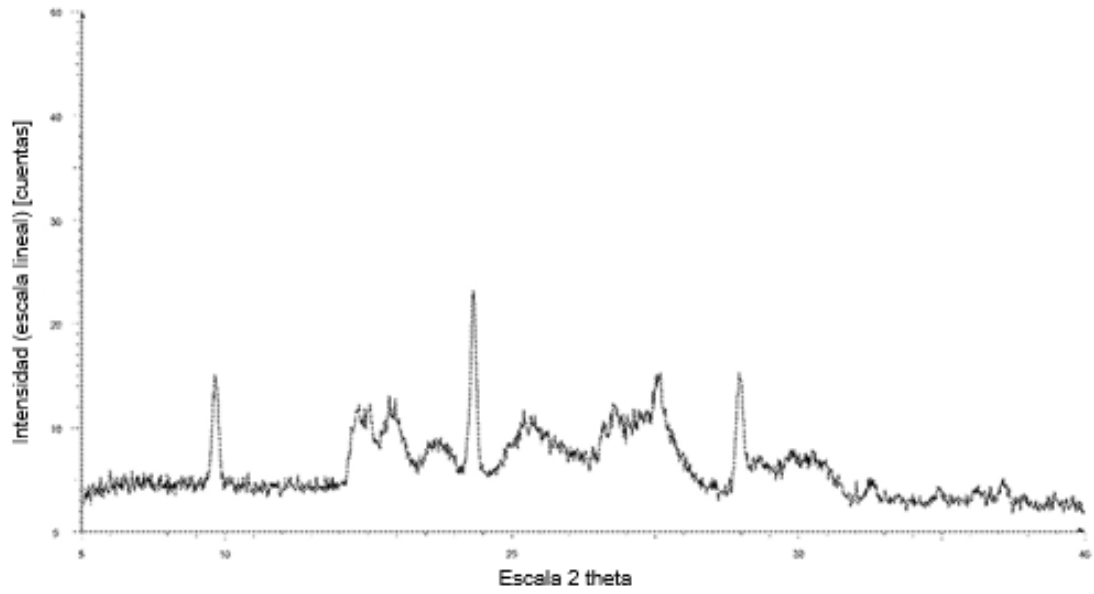


FIGURA 3

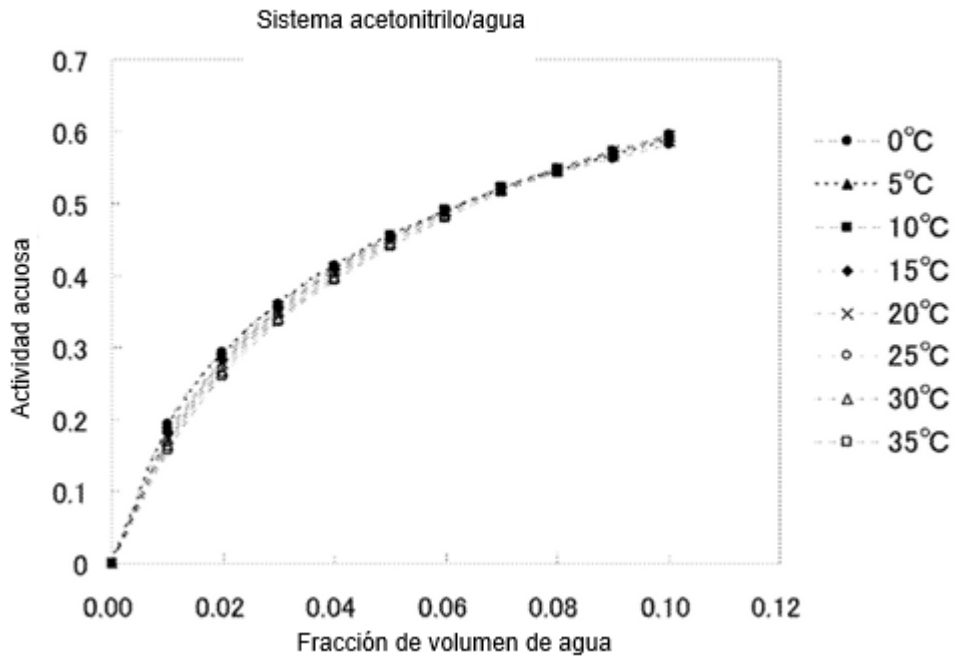


FIGURA 4

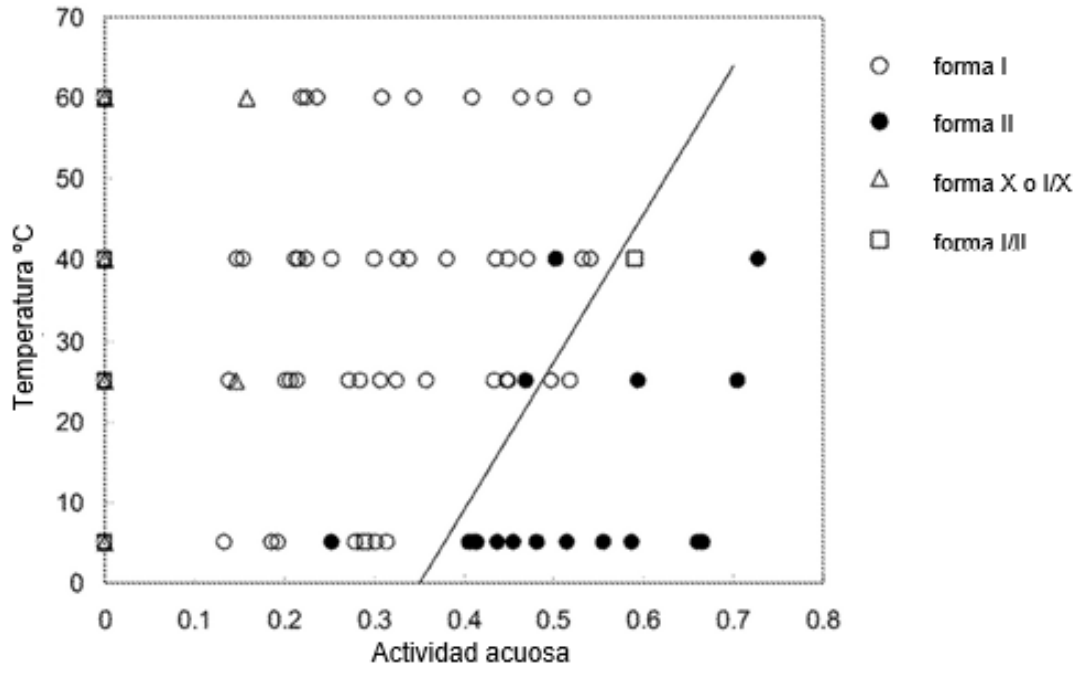


FIGURA 5 (Forma cristalina I)

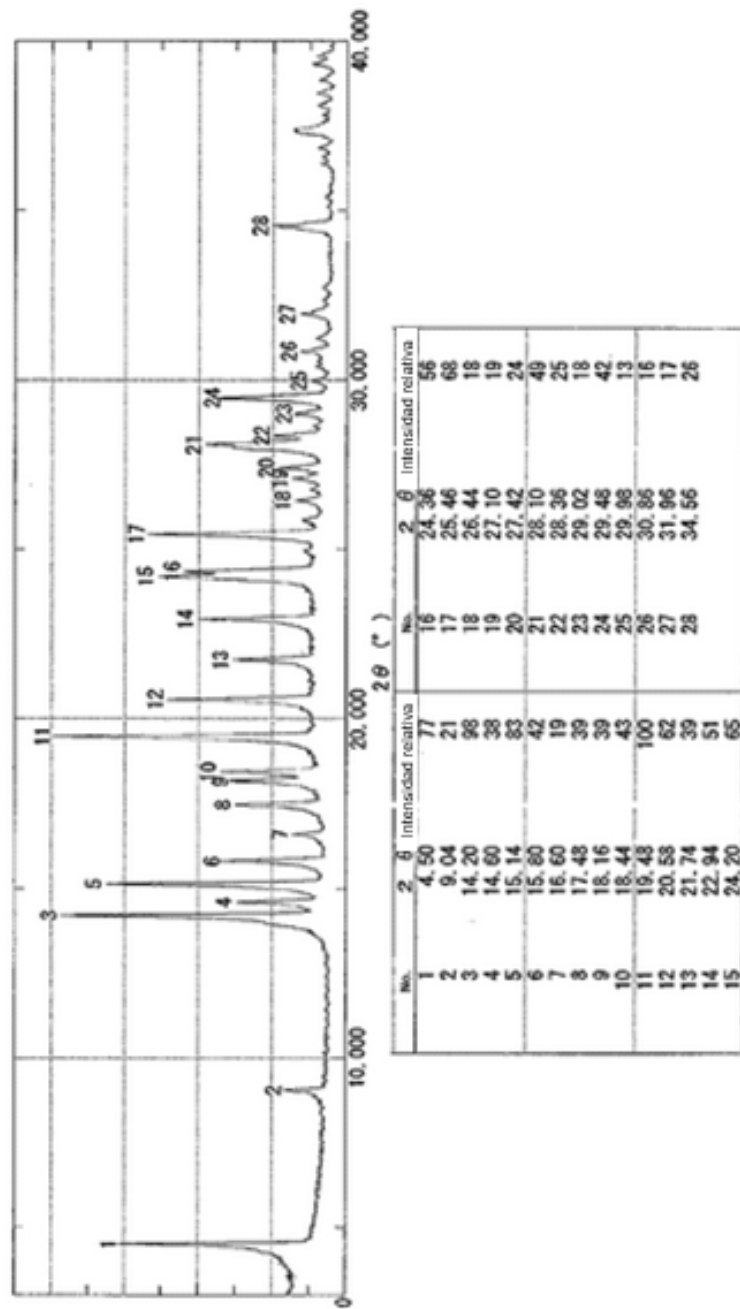


FIGURA 6 (Forma cristalina II)

