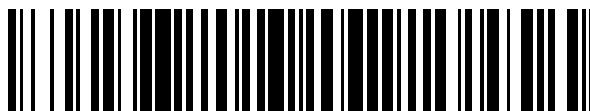


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 128**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)

C07C 231/24 (2006.01)

C07C 237/06 (2006.01)

C07C 309/04 (2006.01)

C07C 237/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2011 PCT/EP2011/055309**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2011 WO11134763**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2011 E 11714958 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2563355**

54 Título: **Procedimiento para la producción de sales de metanosulfonato de ralfinamida o sus enantiómeros R**

30 Prioridad:

27.04.2010 EP 10161207

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

18.11.2016

73 Titular/es:

**NEWRON PHARMACEUTICALS S.P.A. (100.0%)
Via L. Ariosto, 21
20091 Bresso (MI), IT**

72 Inventor/es:

**GIORDANO, CLAUDIO y
WALDVOGEL, ERWIN**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

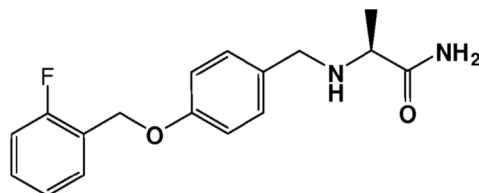
ES 2 590 128 T3

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

Procedimiento para la producción de sales de metanosulfonato de ralfinamida o sus enantiómeros R.

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la producción y/o purificación de sales de ácido metanosulfónico de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida, es decir, ralfinamida (Ia) o



ralfinamida (Ia)

- 10 el enantiómero R respectivo (I'a). El procedimiento de esta invención permite la producción de las sales anteriores con altos rendimientos y muy alta pureza enantiomérica y química como se requiere para su fabricación a escala industrial, en la que dichas sales están sustancialmente libres de impurezas que tienen efectos genotóxicos y disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de los mismos.

15 **Técnica anterior**

- En la técnica anterior se describen varias sales de ralfinamida (documento WO 90/14334; P. Pevarello et al., J. Med. Chem., 1998, 41:579). Las sales de metanosulfonato de ralfinamida y su enantiómero R son particularmente útiles para uso en la preparación de medicamentos para el tratamiento de varios trastornos, incluyendo la enfermedad de Parkinson, convulsión, dolor (incluyendo dolor mixto y combinado), migraña, trastornos bipolares, depresiones, trastornos cardiovasculares, inflamatorios, urogenitales, metabólicos, gastrointestinales, cognitivos y psiquiátricos (documentos WO 90/14334, WO 99/35125, WO 03/020273, WO 2004/089353, WO 2005/102300, WO 2004/062655, WO 2005/018627, WO 2005/070405, WO 2006/027052, WO 2007/144153, WO 2009/080470 y WO 2009/109334; Stummann T.C. et al., Eur J Pharmacol 2005, 510:197-208; Shi-Hong Zhang et al., Pain 2 008,139:293-305; Yamane H. et al., Exp. Neurol. 2007,208(1):63-72).

- Las preparaciones a escala industrial de sal de metanosulfonato de ralfinamida de alta pureza y el enantiómero R respectivo se han descrito en los documentos WO 2007/147491 y WO 2009/074478.

- En general, la preparación de las sales de ralfinamida y su enantiómero R implica la salificación de las bases respectivas con un ácido apropiado farmacéuticamente aceptable en la última etapa del procedimiento.

- En particular, las sales con ácidos orgánicos apropiados para uso farmacéutico se sintetizan generalmente añadiendo una cantidad estequiométrica del ácido de elección a una disolución de la base correspondiente en un disolvente orgánico.

- De acuerdo con las preparaciones y cristalizaciones de las sales de metanosulfonato de ralfinamida y su enantiómero R descritas en la técnica anterior, se emplea isopropanol o acetato de etilo como disolvente.

- En particular, tanto el documento WO 2007/147491 como WO 2009/074478 describen la cristalización de la sal de metanosulfonato de ralfinamida en isopropanol (2-propanol).

- La preparación y cristalización en acetato de etilo de la sal de metanosulfonato de análogo 3-fluorado de ralfinamida (es decir, safinamida) se describen tanto en el documento WO 2007/147491 como WO 2009/074478. Este último documento describe también la preparación y cristalización del enantiómero R de la sal de metanosulfonato de ralfinamida en isopropanol o acetato de etilo (véase también el documento WO 2006/027052).

- Tanto el documento WO 2007/147491 (Ejemplo 13, Tabla 15) como WO 2009/074478 (Ejemplo 21, Tabla 6) describen una cristalización de metanosulfonato de safinamida en una mezcla de acetona/agua. Los rendimientos dados a conocer en ambos casos (18-20%) son mucho menores en comparación con aquellos resultantes del uso de isopropanol o acetato de etilo (generalmente por encima de 90%) y, por tanto, no sugerirían ningún uso de dicha mezcla de disolventes en preparaciones a escala industrial y procedimientos de purificación de su análogo 2-fluorado.

- Además, ni el documento WO 2007/147491 ni WO 2009/074478 dan indicaciones sobre el polimorfismo y el contenido residual de impurezas genotóxicas o disolventes conocidos como precursores potenciales de las mismas del producto de metanosulfonato de safinamida obtenido usando la mezcla de acetona/agua como disolvente de cristalización.

60

Hasta ahora, los metanosulfonatos de ralfinamida y su enantiómero R, obtenidos por métodos de la técnica anterior, han sido analizados para determinar la pureza por HPLC, la pureza enantiomérica y el contenido de los respectivos subproductos bis-bencilados, (S) o (R)-2-[3-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida, como una impureza (documentos WO 2007/147491 y WO 2009/074478), que tienen efectos inhibidores sobre las enzimas CYP 450 y propiedades de bloqueo del canal HERG. No hay caracterización física de estas sales en forma de estado sólido, aparte de que el punto de fusión se da a conocer en la técnica citada previamente.

Antecedentes de la invención

En general, las sales de los ingredientes farmacéuticamente activos (API) que contienen un grupo amino, que están comercialmente disponibles o bajo actividad de investigación médica, con la excepción de las sales de amonio cuaternario, se preparan por lo general poniendo en contacto la amina correspondiente con un ácido orgánico o inorgánico, y se cristalizan en disolventes; véase, por ejemplo, la preparación de las siguientes sales de metanosulfonato (mesilatos): mesilato de amidefrina (RN 1421-68-3), mesilato de betahistina, monomesilato de bromocriptina (25614-03-3), mesilato de deferoxamina, mesilato de dihidroergocristina, mesilato de dihidroergotamina, mesilato de doxazina, monomesilato de pefloxaxina dihidratado (RN 70458-95-6), mesilato de nelfinavir (RN 159989-65-8), mesilato de pergolida (RN 66104-23-2), mesilato de fentolamina, y monomesilato de saquinavir (RN 149845-06-7), y la preparación de otras sales de API tales como sulfato de indinavir (RN 157810-81-6), nitrato de omoconazol (RN 83621-06-1), sulfato de quinina (RN 549-56-4), hidrogenofumarato de racefemina (RN 1590-35-8), hidrocloreuro de ramosetrón (RN 132907-72-3) e hidrocloreuro de ropivacaína (RN 98717-15-8).

La cristalización de las sales tiene el objetivo de incrementar la pureza de la sal al eliminar las impurezas que pueden ser clasificadas (Duane A. Pierson et al., *Organic Process Research and Development*, 2009, 13(2):285-291) en base a disminuir el riesgo potencial, como:

- Clase 1 - Impurezas que se sabe que son genotóxicas y carcinogénicas
- Clase 2 - Impurezas que se sabe que son genotóxicas
- Clase 3 - Estructura de alerta, no relacionada con el API y de potencial genotóxico desconocido
- Clase 4 - Estructura de alerta, relacionada con el API
- Clase 5 - No hay estructura de alerta

Los disolventes utilizados en la última etapa del procedimiento de fabricación del API, en particular para la preparación de la sal deseada de API, su cristalización y cualquier otro tipo de purificación del API se puede seleccionar teniendo en cuenta las propiedades tanto de los disolventes como de los sustratos. Los disolventes utilizados deberían de ser inertes. Por disolventes inertes se quiere decir generalmente aquellos que no reaccionan con las sales del API, con el API y/o con el ácido o la base que forma la sal.

Aunque la cristalización en un disolvente es una herramienta importante para eliminar impurezas de una sal de un API, cuando se usa el disolvente inapropiado, la sal cristalizada podría ser contaminada por nuevas impurezas.

La European Medicine Agency (EMA) ha dividido los disolventes orgánicos empleados usualmente en los procedimientos de la fabricación del API en tres categorías en base a sus propiedades toxicológicas (EMA: Notice for Guidance on Impurities: Residual Solvents, CPMP/ICH/283/95, Marzo 1998).

Los disolventes de EMA clase 3 (acetona, 2-propanol, acetato de etilo, etc.) son los preferidos para la preparación y purificación de sales del API básico con ácidos, bajo la condición de que no reaccionen con el sustrato de la base activa, con el ácido y/o con la sal. De hecho, deben tomarse ciertas precauciones cuando el API básico y/o el ácido contienen grupos químicos que pueden reaccionar con el disolvente.

Como regla general, se debería de evitar el uso de ésteres de alquilo como disolventes, cuando API es una amina primaria o secundaria, ya que el grupo amino es reactivo con respecto al resto carboxialquilo produciendo amidas. Esto podría conducir a una pérdida parcial de API y a la generación de impurezas estructuralmente relacionadas con API (March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism, and Structure 6th Edition, Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey, 2007, 1434-1436).

Además, los ésteres de alquilo, tales como acetato de etilo, pueden reaccionar con ácidos alquil- y arilsulfónico, utilizados para la salificación de la base libre de la sustancia activa, con formación de un éster de alquilo, por ejemplo el éster de etilo, del ácido sulfónico de elección.

Con los APIs que contienen grupo(s) amino primarios y/o secundarios, el uso de cetonas como disolventes es generalmente no recomendable ya que podrían condensarse con aminas primarias (formación de bases de Schiff) y aminas secundarias (formación de enaminas) generando impurezas estructuralmente relacionadas con API (March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism, and Structure 6th Edition, Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey, 2007, 1281-1284).

Además, las cetonas en la presencia tanto de ácidos fuertes como de bases podrían promover la formación de

impurezas debidas al autocondensación.

El uso de alcoholes como disolventes debería de evitarse, ya que los alcoholes primarios, secundarios y terciarios pueden reaccionar con el ácido de elección generando el éster de alquilo respectivo, que puede exhibir capacidad alquilante y, en consecuencia, puede tener efectos genotóxicos (L. Millar et al., Regulatory Toxicology and Pharmacology 44 (2006), 198-211).

El efecto se hace más evidente cuando el ácido de elección es un ácido fuerte y es utilizado en una cantidad que excede la cantidad estequiométrica, y/o la base se añade al ácido. Los ésteres de mesilato de alcoholes inferiores (C_1 - C_5), en particular alcoholes (C_1 - C_3), son sustancias reactivas, que actúan de forma directa, que han revelado que su acción de alquilación del ADN puede inducir un efecto mutagénico, carcinogénico y teratogénico.

Debido a su capacidad para inducir mutaciones genéticas y/o reordenamientos cromosómicos, el control de impurezas genotóxicas y carcinogénicas en sustancias farmacéuticas se ha hecho importante en años recientes.

Se han publicado recientemente las directrices de las Agencias Reguladoras delineando los límites para el ensayo y control de impurezas genotóxicas potenciales (GTIs). Por ejemplo, el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de la European Medicines Agency (EMA) ha definido un umbral de preocupación toxicológica (TTC) de acuerdo al cual una ingesta de 1,5 μ g/día de una impureza genotóxica es considerada como un riesgo aceptable. A partir de este valor umbral, se puede calcular un nivel permitido en el ingrediente farmacéutico activo (API) basado en la dosis diaria esperada del principio activo [Límite de concentración (ppm) = $TTC [\mu g/día] / dosis (g/día)$]. Para un medicamento tomado a una dosis de 100 mg/día, esto equivale a un límite de concentración de 15 ppm para cada impureza genotóxica potencial. Esto representa niveles significativamente menores que el umbral de identificación de la ICH (Conferencia Internacional en Armonización) convencional (ICH Harmonized Tripartite Guidelines, "Impurities in a new drug substances" Q3A(R2), 25 de octubre de 2006) para impurezas, que proporciona un reto para el científico analítico para desarrollar metodologías analíticas sensibles para monitorizar y cuantificar los GTIs.

Los problemas que surgen sobre la posible formación de ésteres de alquilo inferiores de ácidos sulfónicos durante la preparación de sales de sulfonato (Eider D.P. et al., J. Pharmacy and Pharmacology, 2009, 61:269-278) del API mediante la adición del ácido alquil- o arilsulfónico (por ejemplo, ácido metanosulfónico, etc.) a la base libre disuelta en el disolvente de alcohol inferior, han conducido a las Agencias Reguladoras a requerir a los solicitantes de la autorización de comercialización demostrar que el fármaco tiene un contenido de alquil- y arilsulfonatos que no excede los límites indicados por las Autoridades. (Lutz Muller et al., Regulatory Toxicology and Pharmacology 2006, 44: 198-211). De este modo, se hace obligatorio verificar que la formación de éster de ácido alquil- o arilsulfónico no ocurre durante la preparación de la sal del API, y asegurar que los ácidos alquil- o arilsulfónicos comerciales, en particular ácido metanosulfónico, utilizado como materiales de partida del ácido no están contaminados por los correspondientes ésteres de alquilo inferiores.

Las directrices de EMA para impurezas genotóxicas fijan límites para metanosulfonatos de metilo, etilo, isopropilo (MMS, EMS, IMS), besilatos y tosilatos (EMA/CHMP/CVMP/QWP/66297/2008 de 24 de enero de 2008, y EMA/CHMP/QWP/251334/2006).

En este marco, las Autoridades Reguladoras (FDA, EMA) continúan requiriendo procesos de desarrollo para obtener sustancias activas con un mayor grado de pureza y un menor impacto medioambiental.

Los ensayos para impurezas genotóxicas en ingredientes farmacéuticos activos (API) implican un número de retos comunes para los análisis de trazas.

Los retos analíticos más significativos están relacionados con tres problemas principales: el primero se refiere a la diferencia estructural entre las impurezas genotóxicas y el compuesto principal, de manera que se necesitan enfoques analíticos diferentes; el segundo se refiere a la reactividad o inestabilidad respectiva, de manera que se requieren técnicas de manipulación especiales; el tercero se introduce por la matriz de la muestra, en el que "matriz" significa todos los componentes menos el analito, es decir, solubilidad de la muestra y/o interferencias cromatográficas debidas a los componentes principales.

Incluso si los métodos analíticos para las impurezas genotóxicas más habituales están descritos en la bibliografía relevante, cada nueva matriz de muestras necesita ser estudiada para optimizar la selectividad y sensibilidad analíticas.

La primera etapa del desarrollo de un método analítico para la cuantificación de impurezas genotóxicas es la selección de la técnica analítica: esta elección se basa en la estructura química del analito y en los límites a determinar. Las técnicas usadas habitualmente son cromatografía de gases para las impurezas genotóxicas volátiles, y HPLC para las no volátiles. El uso del detector de masas en Monitorización Selectiva de Iones (SIM) es considerado como la técnica más versátil, sensible y selectiva para el análisis de trazas, pero el tipo de instrumento disponible, especialmente la fuente de ionización, y la pericia del analista son aspectos críticos. También se pueden usar el detector de ionización de llama (FID), el detector de captura de electrones (ECD) y la detección mediante

radiación ultravioleta UV si la separación del pico de los analitos con respecto al pico del API es suficiente; sin embargo, estos métodos son menos selectivos.

5 Para compuestos muy reactivos e inestables, se puede considerar el enfoque de la derivatización: sin embargo, este enfoque no se puede usar si el agente derivatizante puede reaccionar con el propio API. En este caso, se ha de optimizar la desactivación o eliminación de la matriz, o el análisis directo.

10 Finalmente, se deberían de considerar aspectos de validación. Los métodos usados para el control de impurezas genotóxicas se pueden basar en ensayos de límites o ensayos cuantitativos. En el primer caso, el analito en la muestra ensayada se compara con una disolución patrón que lo contiene en una concentración conocida, y la evaluación se basa en la determinación de si la respuesta del analito es menor o mayor que la respuesta del patrón; en el segundo caso, la concentración del analito se define numéricamente. El grado de la validación depende del método de evaluación que se escoja, siendo los requisitos de la validación para un método cuantitativo más restrictivos que aquellos para un método de límites: la especificidad como evaluación sin interferencia y la sensibilidad como demostración de que el límite de detección (LOD) es menor que el límite requerido han de ser demostradas usando el enfoque del ensayo de límites, mientras que la linealidad y el límite de cuantificación (LOQ), la precisión, la exactitud y la robustez también son necesarios usando el enfoque cuantitativo.

20 Según las directrices mencionadas anteriormente Q3A(R2) de 25 de octubre de 2006, se deberían de identificar las impurezas contenidas en una cantidad de 0,10% o mayor en nuevas sustancias farmacéuticas (API) que van a ser administradas a una dosis diaria menor que 2 g/día (es decir, se ha de lograr su caracterización estructural); además, se deberían de clasificar las impurezas contenidas en una cantidad de 0,15% o más (es decir, se deberían de lograr datos biológicos que establezcan la seguridad al nivel especificado).

25 A fin de disminuir los riesgos debido al uso de disolventes en la etapa de síntesis de un API, se han dedicado esfuerzos con el objetivo de llevar a cabo reacciones en ausencia de disolventes orgánicos. Sin embargo, a menudo, la ventaja de las reacciones en fase líquida libres de disolventes disminuyen por el hecho de que el uso de los disolventes orgánicos pueden ser requeridos en las etapas finales de purificación (Koichi Tanaba, Solvent-free Organic Synthesis, 2009 Wiley-VCH).

30 Por otro lado, a pesar de que el uso de disolventes orgánicos en la formación o cristalización de sales de API en estado sólido es bastante habitual en la práctica farmacéutica, puede implicar problemas medioambientales, tales como el riesgo de peligro de incendio y explosión, y la toxicidad para los trabajadores, además de los problemas que pueden surgir de la contaminación por disolventes residuales del medicamento acabado. Las cantidades residuales del disolvente o disolventes en el principio activo y/o en el medicamento acabado se pueden disminuir solamente prolongando el tiempo de secado o mediante un calentamiento prolongado de la sal en estado sólido del API y/o de la forma farmacéutica acabada, conduciendo a una disminución desventajosa en la productividad de todo el procedimiento de fabricación.

40 De hecho, cuando se emplean disolventes orgánicos para la preparación y/o cristalización de sales de API, tales como metanosulfonato de ralfinamida o su enantiómero R, estas sales están contaminadas por una cantidad residual de disolventes orgánicos. En el caso de la formación o cristalización de dichas sales de metanosulfonato en alcanoles o ésteres de alquilo inferiores, la formación de ésteres de alquilo inferiores del ácido metanosulfónico se puede producir en el producto final, y dichas impurezas pueden estar presentes como contaminantes genotóxicos. Además, cuando el disolvente residual es un alcohol o éster de alquilo inferior, se puede formar un éster de alquilo inferior del ácido metanosulfónico.

Descripción de la invención

50 En la técnica anterior no se ha dado a conocer ninguna descripción o información específica con respecto a la forma sólida de metanosulfonato de ralfinamida o su enantiómero R, con respecto al contenido de disolventes residuales e impurezas genotóxicas y la caracterización cristalina (Polymorphism in Pharmaceutical Solids - editado por Harry G. Brittain 1999 - Marcel Dekker, Inc. NY).

55 Se han analizado muestras de metanosulfonato de ralfinamida anhidro sólido y su enantiómero R respectivo, preparados como se especifica en la técnica anterior, usando isopropanol o acetato de etilo como disolvente (documentos WO 2007/147491, WO 2006/027052 y WO 2009/074478), a fin de determinar el nivel de disolventes residuales y contaminantes genotóxicos y las propiedades cristalinas. Ahora se ha determinado la estructura cristalina de la sal de metanosulfonato de ralfinamida. La figura 1 representa un patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) de la sal de metanosulfonato de ralfinamida obtenida según los métodos descritos en los documentos WO 2007/147491 y WO 2009/074478, y, como se explica en lo sucesivo con más detalle, muestra que dicha sal siempre consiste en el mismo polimorfo anhidro, identificado aquí en lo sucesivo como forma A. Se han obtenido resultados similares con el enantiómero R de metanosulfonato de ralfinamida obtenido según el método descrito en los documentos WO 2006/027052 y WO 2009/074478. Los ensayos analíticos realizados sobre la sal de metanosulfonato tanto de ralfinamida como su enantiómero R preparada según los métodos de la técnica anterior mencionados anteriormente muestran que estas sales están contaminadas por una cierta cantidad de disolventes

residuales y por trazas de metanosulfonatos de alquilo genotóxicos (véanse los Ejemplos 18 y 19). Se ha encontrado que la cantidad de disolventes residuales (isopropanol o acetato de etilo) y contaminantes genotóxicos tales como metanosulfonato de metilo (MMS), metanosulfonato de etilo (EMS) y metanosulfonato de isopropilo (IMS) es menor que los límites prescritos por las Autoridades Reguladoras (por ejemplo, EMEA Guidelines on the Limits of Genotoxic Impurities, EMEA/CHMP/QWP/251334/2006; EMEA "Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents" CPMP/ICH/283/95).

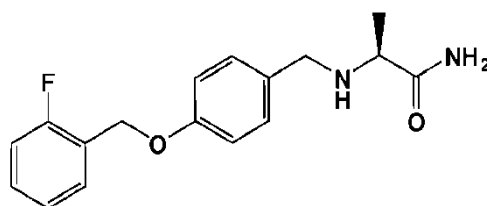
A pesar de lo anterior, merece la pena señalar que el aumento de escala de los métodos conocidos para la producción comercial puede conducir a un incremento de la cantidad de las impurezas genotóxicas debido a diferentes condiciones experimentales para la reacción, el aislamiento y el secado de la sal. Además, el nivel de impurezas genotóxicas puede variar durante el tiempo, dependiendo de la cantidad de disolvente residual y del ácido metanosulfónico localmente libre. Además, la presencia potencial de estas impurezas genotóxicas obliga a los fabricantes de la sal a comprobar, en diferentes fases del procedimiento y almacenamiento de los productos, las cantidades de tales impurezas. Esto es un control muy caro y engorroso debido al número de análisis requeridos, debido también a la sofisticación de los métodos.

A partir de lo anterior, e incluso incrementando la rigurosidad de las recomendaciones emitidas por las Autoridades Reguladoras, es de interés principal proporcionar un nuevo procedimiento para la producción de metanosulfonato de ralfinamida y su enantiómero R respectivo que permita mejoras adicionales tanto del perfil toxicológico como de los aspectos económicos de la producción de estos fármacos, con lo cual las sales de metanosulfonato de ralfinamida (Ia) y el enantiómero R respectivo (I'a) se obtienen en forma sólida que está sustancialmente libre de impurezas que tienen efectos genotóxicos y de disolventes residuales, tales como alcoholes inferiores y acetatos de alquilo inferiores, conocidos como precursores potenciales de los mismos.

Según esta invención, se proporciona un nuevo procedimiento que permite la producción a gran escala y/o la purificación de la sal de metanosulfonato de ralfinamida (Ia), o el enantiómero R respectivo (I'a), con rendimientos elevados que está sustancialmente libre de impurezas que tienen efecto genotóxico, tales como MMS, EMS e IMS, y disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas debido a su reactividad frente al ácido metanosulfónico para formar los ésteres respectivos.

El procedimiento de formación y/o purificación de las sales de esta invención, cuando se aplica a lotes de ralfinamida y su enantiómero R, que se producen según los métodos descritos en los documentos WO 2007/147491 y WO 2009/074478, permite obtener la sal de metanosulfonato de las sustancias nombradas anteriormente que, además de tener el grado esperado de pureza elevada con respecto a los subproductos bis-bencilados que interaccionan con los citocromos del sistema de CYP 450, están sustancialmente libres de impurezas que tienen efecto genotóxico y de disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas.

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la producción y/o purificación de la sal del compuesto (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida, es decir, ralfinamida (Ia),



ralfinamida (Ia)

o el enantiómero R respectivo (I'a), con ácido metanosulfónico con rendimientos elevados y pureza enantiomérica y química muy elevada en forma del polimorfo anhidro cristalino identificado como forma A, que muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) que tiene picos esencialmente característicos expresados en grados 2 θ a:

6,93; 7,80; 9,66; 11,38; 12,04; 13,02; 13,82; 15,60; 16,36; 16,62; 17,52; 17,83; 18,75; 19,35; 19,70; 20,34; 20,69; 21,20; 22,69; 22,95; 23,23; 23,50; 24,80; 25,24; 25,8056; 26,01; 27,84; 28,07; 28,55; 29,16; 29,82; 30,77; 31,50; 31,95; 32,38; 33,37; 33,96; 34,61; 34,95; 36,02; 36,46; 37,38; 38,04; 39,66;

en el que dicha sal está sustancialmente libre de impurezas que tienen efecto genotóxico y disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, caracterizado por que:

(i) la sal se produce o purifica mediante cristalización en una disolución en un disolvente seleccionado de:

- agua,
- una mezcla de agua con acetona o una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono, y
- acetona, una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono o una mezcla de las mismas; o

- 5 (ii) la sal sólida, que contiene una cantidad indeseada de las impurezas que tienen efecto genotóxico y/o de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, se suspende con un disolvente seleccionado de:
- (a) agua,
 (b) una mezcla de agua con acetona o una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono, y
 (c) acetona, una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono o una mezcla de las mismas; o
- 10 (iii) la sal sólida, que contiene una cantidad indeseada de las impurezas que tienen efecto genotóxico y/o de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, se expone a una corriente de aire que tiene un grado elevado de humedad relativa a una temperatura y durante un tiempo suficiente para permitir la eliminación de las mencionadas impurezas anteriores que tienen efecto genotóxico y/o de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, y
- 15 (iv) cuando la forma cristalina resultante de la sal así obtenida es la forma del pseudopolimorfo hemihidratado cristalino identificada como forma H, que muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos esencialmente característicos expresados en grados 2θ a:
- 20 4,09; 7,09; 10,06; 11,64; 12,34; 16,38; 17,00; 17,47; 19,26; 20,11; 20,63; 21,34; 21,97; 23,35; 23,86; 24,12; 25,29; 27,15; 27,61; 28,02; 28,74; 29,62; 30,02; 30,51; 31,29; 31,81; 32,89; 33,35; 33,93; 35,10; 35,39; 35,62; 36,22; 38,91; 39,50;
- o una mezcla de la misma con la forma A del polimorfo anhidro cristalino,
- 25 (v) dicha forma H del pseudopolimorfo hemihidratado, o la mencionada mezcla anterior de la misma, se convierte completamente en la forma A del polimorfo anhidro cristalino mediante eliminación del agua de cristalización al calentarlo.
- 30 Según una realización preferida de esta invención, un procedimiento para la producción o purificación a gran escala de sal de metanosulfonato de ralfinamida, o su enantiómero R, con rendimientos muy elevados y con pureza enantiomérica y química muy elevada en forma de la forma A del polimorfo anhidro cristalino, en el que dicha sal está sustancialmente libre de impurezas que tienen efecto genotóxico y disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, se caracteriza por que:
- 35 (i) la sal se produce o purifica mediante cristalización en un disolvente seleccionado de:
- a) agua,
 b) una mezcla de agua con acetona o una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono; o
- 40 (ii) la sal sólida, que contiene una cantidad indeseada de las impurezas que tienen efecto genotóxico y/o de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, se suspende con un disolvente seleccionado de:
- 45 a) agua,
 b) una mezcla de agua con acetona o una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono; o
- 50 (iii) la sal sólida, que contiene una cantidad indeseada de las impurezas que tienen efecto genotóxico y/o de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, se expone a una corriente de aire que tiene un grado elevado de humedad relativa a una temperatura y durante un tiempo suficiente para permitir la eliminación de las mencionadas impurezas anteriores que tienen efecto genotóxico y/o de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas;
- 55 (iv) en el que la forma cristalina resultante de la sal así obtenida es la forma del pseudopolimorfo hemihidratado cristalino identificada como forma H, que muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos esencialmente característicos expresados en grados 2θ a:
- 60 4,09; 7,09; 10,06; 11,64; 12,34; 16,38; 17,00; 17,47; 19,26; 20,11; 20,63; 21,34; 21,97; 23,35; 23,86; 24,12; 25,29; 27,15; 27,61; 28,02; 28,74; 29,62; 30,02; 30,51; 31,29; 31,81; 32,89; 33,35; 33,93; 35,10; 35,39; 35,62; 36,22; 38,91; 39,50;
- o es una mezcla de la misma con la forma A del polimorfo anhidro cristalino; y
- 65 (v) dicha forma H del pseudopolimorfo hemihidratado, o la mencionada mezcla anterior de la misma, se convierte completamente en la forma A del polimorfo anhidro cristalino mediante eliminación del agua de cristalización al calentarla.

En esta descripción y reivindicaciones, la expresión “*impurezas que tienen efecto genotóxico*” identifica metanosulfonatos de alquilo (C₁-C₅), preferiblemente metanosulfonato de metilo (MMS), metanosulfonato de etilo (EMS), y metanosulfonato de isopropilo (IMS). Uno o más metanosulfonatos de alquilo (C₁-C₅) pueden estar presentes como impurezas en la sal de metanosulfonato de la sustancia activa.

La expresión “*disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas*” identifica alcoholes (C₁-C₅), o sus ésteres con un ácido alcanoico inferior, preferiblemente metanol, etanol e isopropanol, o sus acetatos. Uno o más alcoholes (C₁-C₅) pueden estar presentes como disolventes residuales en la sal de metanosulfonato activa de la sustancia activa.

La expresión “*sustancialmente libre de impurezas que tienen efecto genotóxico*”, en esta descripción y reivindicaciones, significa que la cantidad de cada uno del metanosulfonato de alquilo (C₁-C₅), preferiblemente cada uno de MMS, EMS, e IMS, determinada a través del método analítico descrito aquí, es menor que 0,05 ppm (LOD) con respecto a la sal de metanosulfonato de la sustancia activa.

De forma análoga, la expresión “*sustancialmente libre de disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas*” (es decir, precursores de las impurezas genotóxicas) significa que la cantidad de cada uno de los disolventes residuales de alcoholes (C₁-C₅), en particular alcoholes (C₁-C₃), tales como metanol, etanol e isopropanol, y/o los ésteres de los mismos con ácidos alcanoicos inferiores (por ejemplo, acetato de etilo), es menor que 6 ppm (LOD) con respecto a la sal de metanosulfonato de la sustancia activa, según se determina de acuerdo con el método analítico descrito aquí. La expresión “*producida o purificada mediante cristalización en una disolución en un disolvente*” significa que la sal se obtiene como un producto sólido cristalino en una disolución en el disolvente seleccionado, en el que los reactivos formadores de la sal, o la propia sal, se han disuelto previamente de forma completa.

La expresión “*suspendida con un disolvente*”, “*procedimiento de suspensión*”, significa que la sal sólida se suspende en un disolvente seleccionado como una mezcla heterogénea y se somete a agitación o agitación manual u otro tratamiento equivalente.

Formación o cristalización de la sal (i)

a) Uso de agua

Sorprendentemente, se ha encontrado que el metanosulfonato de ralfinamida anhidro o su enantiómero R en forma A cristalina que tiene las características definidas anteriormente se puede obtener directamente mediante cristalización en agua cuando una disolución acuosa de metanosulfonato de ralfinamida o su enantiómero R se concentra lentamente mediante evaporación a temperatura ambiente.

En estas condiciones, los cristales crecen en forma de agujas incoloras. El análisis de difracción de rayos X del polvo (PXRD), que da un patrón completamente compatible con la figura 1, confirma que los cristales obtenidos tienen la estructura de la forma A. El análisis termogravimétrico (TGA) llevado a cabo sobre los cristales que han crecido no muestra pérdida de peso. El análisis de difracción de rayos X de cristal único (SCXRD), que permite la determinación experimental directa de todos los parámetros cristalográficos que definen el estado cristalino de un compuesto (es decir, dimensiones de la celda unitaria, grupo espacial y posición de todos los átomos con respecto al origen de la celda unitaria), se ha llevado a cabo sobre un cristal seleccionado en el lote que se ha hecho crecer. En la Tabla 1 se da a conocer la celda unitaria determinada, el grupo espacial y la densidad cristalina calculada. El análisis de SCXRD confirma que la estructura cristalina de la sal consiste en el empaquetamiento de restos de ralfinamida protonados (la protonación se produce sobre el átomo de nitrógeno amínico) y aniones de metanosulfonato sin otras moléculas. La figura 2 muestra la estructura molecular, que confirma la configuración absoluta S del resto de ralfinamida. La figura 3 muestra el empaquetamiento cristalino, que está determinado principalmente mediante enlaces de hidrógeno que implican átomos de hidrógeno de los grupos amínico y amídico y átomos de oxígeno del grupo sulfonato. Cada resto de ralfinamida está enlazado a cuatro grupos sulfonato diferentes, dos mediante el grupo amínico y dos mediante el grupo amídico respectivamente, mientras que los átomos de oxígeno de cada grupo sulfonato están enlazados a cuatro grupos de ralfinamida, en dos casos vía el grupo amínico y en los otros dos vía el amídico. De esta manera, los aniones y cationes se intercalan a lo largo del eje b formando cadenas en las que los restos de ralfinamida asumen una disposición de espinapez. Las cadenas se enlazan entonces además a lo largo del eje c, formando planos moleculares perpendiculares a la dirección a. Los planos adyacentes están invertidos, a fin de maximizar su eficiencia de empaquetamiento determinada mediante interacciones de Van der Waals. Se encontró que el anillo aromático terminal del resto de ralfinamida está desordenado en dos orientaciones posibles (inclinadas entre sí alrededor de 39 grados) en un nivel de probabilidad diferente (65 y 35% respectivamente). Para cada orientación, el átomo de flúor está desordenado en el mismo nivel de probabilidad (50%) a lo largo de dos posiciones, que corresponden a una rotación de 180 grados alrededor del enlace C11-C12 de todo el anillo. Puesto que los resultados de un análisis de SCXRD están limitados, como su nombre implica, a un cristal colocado en el haz de rayos X, su conversión en un diagrama de PXRD proporciona la manera para compararlos con los resultados obtenidos en un grupo grande de cristales (por ejemplo el lote del que

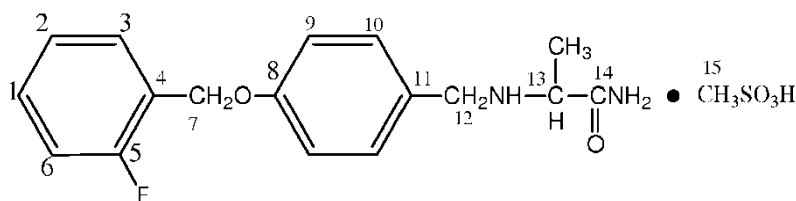
se ha seleccionado el cristal). Esta conversión se hace posible mediante diferentes programas de ordenador usando los parámetros cristalográficos determinados habitualmente en el experimento de SCXRD. Esto se ha hecho mediante el software POWDER CELL (W. Kraus y G. Nolze, J. Appl. Cryst. (1996) 29: 301), y los resultados se presentan gráficamente en la figura 4 en comparación con el patrón experimental registrado para una muestra típica de la forma A (polvo). La concordancia total de las posiciones de los picos calculadas y experimentales indica claramente que los resultados del análisis de SCXRD son representativos de la forma A.

El análisis de Karl Fischer (KF) de los cristales de la forma A obtenidos como se describe anteriormente muestra un contenido de 0,1% (p/p) de agua, consistente con la ausencia de pérdida de peso de TGA (figura 11), y de este modo con la naturaleza anhidra de los cristales. La calorimetría de barrido diferencial (DSC) (figura 11) muestra una endotermia a $243,1 \pm 0,2^\circ\text{C}$ ($\Delta H = 132,1 \pm 4,5 \text{ J/g}$).

Los cristales se caracterizan mediante espectros de resonancia magnética nuclear con giro en el ángulo mágico y polarización cruzada (RMN CP/MAS) del estado sólido (M.R.M. Palermo de Aguiar, A.L. Gemal y R. Aguiar da Silva San Gil. Quimica nova, 22(4), 1999).

Las anisotropías en los campos locales de los protones ensanchan los espectros de RMN de CP/MAS ^1H de esta forma A de tal manera que las líneas espectrales no se pudieron resolver y no fueron significativas.

Por el contrario, el espectro de RMN de CP/MAS ^{13}C está bien definido en la parte alifática, en la que hay señales estrechas de resonancias para MeC-13 (16,6 ppm), C-15 (39,0 ppm), C-12 (50,8 ppm), C-13 (57,0 ppm) y C-7 (63,5 ppm), mientras que las señales de los carbonos aromáticos son bastante anchas, con una anchura de línea de hasta 800 Hz. Además, las resonancias de los carbonos cuaternarios aromáticos C-11, C-4 y C-8 se encuentran en 158,1, 158,2 y 170,0 ppm, respectivamente, y el carbono amídico muestra tres señales anchas a 193,0, 197,0 y 203,0 ppm.



La estructura cristalina del metanosulfonato de ralfinamida obtenido mediante concentración lenta por evaporación de una disolución acuosa de la sal se ha identificado convencionalmente como polimorfo de forma A.

El PXRD de la sal de metanosulfonato del enantiómero R de ralfinamida obtenida según el mismo procedimiento descrito anteriormente es consistente con los determinados en el polimorfo de forma A de metanosulfonato de ralfinamida.

El análisis de PXRD realizado sobre muestras de metanosulfonato de ralfinamida y el enantiómero R respectivo preparado según los métodos de la técnica anterior (documentos WO 2006/027052, WO 2007/147491 y WO 2009/074478) confirma que estas muestras presentan los mismos parámetros característicos que las sales de metanosulfonato obtenidas según el procedimiento descrito anteriormente y, por lo tanto, se les puede asignar la estructura de polimorfo de forma A. Según un aspecto adicional de esta invención, se ha encontrado que se puede obtener en gran cantidad una nueva forma pseudopolimorfa cristalina, identificada como forma H hemihidratada, de metanosulfonato de ralfinamida, así como el enantiómero R respectivo, mediante cristalización de la sal en agua en presencia de cristales de siembra de la forma H o mediante reacción de la base libre respectiva con ácido metanosulfónico en agua ("formación de sal") seguido de la cristalización de la sal, en el medio de salificación, promovida por la adición de cristales de siembra de la forma H.

La forma H del pseudopolimorfo hemihidratado, que no contiene disolventes residuales de alcoholes inferiores así como tampoco impurezas de alquilsulfonatos inferiores genotóxicas, es útil per se debido a sus propiedades farmacéuticas típicas y debido a que se puede convertir cuantitativamente, mediante eliminación de agua al calentarlo, en la forma A correspondiente, que a su vez está libre de disolventes y de impurezas genotóxicas. La conversión de la forma H del pseudopolimorfo hemihidratado en la forma A del polimorfo anhidro mediante eliminación del agua de cristalización se puede llevar a cabo mediante calentamiento a 95°C - 120°C , preferiblemente a 98°C - 102°C , a presión reducida hasta peso constante. Como ejemplo, operando a una presión de 20 mmHg (2666 Pa) y a una temperatura de 110°C , la conversión de la forma H en cristales de la forma A está terminada en alrededor de cuatro horas.

Los cristales de la forma H también se pueden usar como semillas para inducir la formación de cristales de la forma H en disoluciones acuosas saturadas de la sal de metanosulfonato de ralfinamida o su enantiómero R.

Los procedimientos de formación y cristalización en agua se pueden llevar a cabo según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica, en los que el agua se usa como disolvente en la formación o cristalización de

sales de APIs básicos con ácidos farmacológicamente aceptables.

A partir de la naturaleza amídica de ralfinamida y su enantiómero R, una condición preventiva es que la disolución acuosa que contiene la sal no se exponga a una temperatura por encima de 70°C durante un tiempo prolongado (por ejemplo, más de 2 horas para una disolución en la que la relación p/p entre agua y la sal varía de 3:1 a 10:1), a fin de evitar la hidrólisis del grupo funcional amídico.

El uso de la tecnología de cristalización empleando agua como único disolvente en la purificación de las sales de metanosulfonato mencionadas anteriormente da rendimientos elevados de cristales hemihidratados de forma H, libres de impurezas genotóxicas y de disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas. Según un método preferido para llevar a cabo el procedimiento de cristalización, una mezcla de agua y metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida o su enantiómero R (en una relación p/p de 3:1 a 10:1) se calienta hasta 65°C con agitación mecánica y en nitrógeno. La disolución se filtra.

Se añaden cristales de siembra de la forma H a la disolución, y se mantiene bajo agitación a 55°C-65°C durante hasta una hora. La mezcla se enfría bajo agitación hasta 5°C-15°C gradualmente en 2-6 horas, se filtra, se lava con agua purificada enfriada para producir un producto húmedo que se seca a 20°C-40°C para proporcionar el producto del título, con un rendimiento de 70 a 90%, que tiene una mayor pureza de HPLC, con respecto a la de la sal de partida. Disolventes residuales: menos de 6 ppm (LOD). El contenido de metanosulfonatos de alquilo de cada uno de MMS, EMS e IMS es menor que 0,05 ppm (LOD). Según un método preferido para llevar a cabo el procedimiento definido anteriormente como "formación de sal", la formación de la forma H de metanosulfonato de ralfinamida o su enantiómero R se lleva a cabo usando agua como el único disolvente, en la que la base libre y el ácido metanosulfónico se ponen en contacto en una proporción sustancialmente equimolecular. Según un método más preferido, el ácido sulfónico se añade a una suspensión o emulsión de la base libre en agua. Generalmente se añade inicialmente 50-70 por ciento de la cantidad estequiométrica del ácido. Sorprendentemente, en estas condiciones se obtiene una disolución a pesar de que la base libre es casi insoluble en agua. La porción restante de ácido metanosulfónico para completar la cantidad estequiométrica requerida para la salificación, o un pequeño exceso o defecto (en ambos casos de hasta 3% molar), se añade subsiguientemente a la disolución obtenida. La base libre de ralfinamida y su enantiómero R son prácticamente insolubles en agua también a 100°C (por ejemplo, cuando una suspensión de ralfinamida en una cantidad de agua suficiente para formar una mezcla final de agua y sal en una relación p/p de 3:1 a 10:1 se calienta a 80°C-95°C, se separa una fase oleosa). Por lo tanto, no sería posible aplicar, antes de la adición del ácido, ningún método de purificación que implique el tratamiento de una disolución de la base libre con carbón activo o polvo inerte seguido de la filtración para eliminar pequeñas partículas y/o impurezas. Sin embargo, según el procedimiento de esta invención, se ha encontrado sorprendentemente que la adición de ácido metanosulfónico en una cantidad significativamente menor que la cantidad estequiométrica a una suspensión calentada de base libre de ralfinamida o su enantiómero R en agua produce una disolución completa de la misma que tiene estabilidad elevada, que permite la purificación de la disolución obtenida mediante filtración o contacto con un medio de absorción sólido. La cantidad complementaria de ácido se puede añadir muy poco después de este tratamiento de la disolución, preferentemente después de reducir la temperatura de la mezcla por debajo de 70°C.

Después, los cristales de siembra de la forma H preparados, por ejemplo, con tecnología de suspensión (véase el Ejemplo 3) se añaden a la disolución a fin de controlar el comienzo de la cristalización y promover la precipitación de la forma H del pseudopolimorfo hemihidratado y prevenir la cristalización de la forma A del polimorfo anhidro. Después de que los cristales de siembra se añaden a la disolución de la sal, la temperatura se reduce adicionalmente de una manera controlada predeterminada. Según un ejemplo representativo más específico, la forma H del pseudopolimorfo hemihidratado de metanosulfonato de ralfinamida o su enantiómero R se prepara añadiendo ácido metanosulfónico, en una cantidad de alrededor de 50-70% de la cantidad estequiométrica requerida, a una suspensión de base de ralfinamida a alrededor de 70°C-90°C. La disolución así obtenida se trata con carbón activo y se filtra. Después, se añade la cantidad complementaria (30-50%) de ácido metanosulfónico manteniendo la temperatura a alrededor de 60°C-70°C. La adición de los cristales de siembra del pseudopolimorfo hemihidratado H a la disolución mantenida a 50-65°C provoca el comienzo de la cristalización, que se termina reduciendo gradualmente la temperatura hasta alrededor de 5°C-15°C para completar la cristalización de la forma H del pseudopolimorfo hemihidratado cristalino de la sal.

El sólido se recoge mediante filtración, se seca a alrededor de 40°C-50°C para proporcionar un polvo sólido que contiene 2,2% (en peso) de agua, según se determina mediante análisis de K.F., que corresponde a 1 mol de agua por 2 moles de metanosulfonato de ralfinamida (o su enantiómero R).

Un método alternativo preferido adicional (método de adición inversa) consiste en la adición de ralfinamida o su enantiómero R a una disolución acuosa que contiene una cantidad equimolar (o un pequeño exceso o defecto de hasta 3% molar) de ácido metanosulfónico en una cantidad de agua purificada suficiente para formar una mezcla de agua y sal en una relación p/p de 3:1 a 10:1 a temperatura ambiente, seguido del calentamiento de la mezcla heterogénea así obtenida hasta 65°C-70°C para proporcionar una disolución. Los cristales de siembra de la forma H, preparados como en el Ejemplo 3, se añaden a la disolución así obtenida y se mantienen bajo agitación a 60°C-65°C. La mezcla se enfría bajo agitación hasta 5°C-15°C gradualmente en 3-6 horas y después el producto cristalino

se filtra, se lava con agua purificada enfriada, para producir un producto húmedo que se seca a 40°C-50°C a presión ambiental para proporcionar la forma H de metanosulfonato de ralfinamida con un rendimiento de 80-90%. Contenido de disolventes residuales: menor que 6 ppm (LOD). Contenido de metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menor que 0,05 ppm (LOD) (véase el Ejemplo 19).

5 El análisis de PXRD (figura 5) llevado a cabo en cristales de la forma H del pseudopolimorfo hemihidratado producidos mediante tecnología de suspensión, cristalización o formación muestra el mismo patrón, confirmando que tienen la misma estructura cristalina.

10 La estructura de un único cristal de la forma H obtenido mediante cristalización en una disolución acuosa saturada de metanosulfonato de ralfinamida tras la adición de unos pocos cristales de siembra de la forma H se ha investigado mediante SCXRD. En la Tabla 4 se dan a conocer el valor de la celda unitaria, el grupo espacial y los parámetros de densidad del cristal calculada, en comparación con los de la forma A (véase el Ejemplo 7).

15 El análisis de SCXRD confirma que la estructura cristalina de la forma H contiene agua de cristalización, en una relación 1:2 con metanosulfonato de ralfinamida, y ninguna otra impureza o disolvente residual. En la figura 6 se muestra la estructura molecular, que implica una molécula de agua y dos unidades independientes de simetría tanto para los restos de ralfinamida protonados (la protonación ocurre en el átomo de nitrógeno amínico) como los restos de metanosulfonato. La estructura confirma la configuración absoluta S del resto de ralfinamida. La estructura
20 cristalina consiste en el empaquetamiento de los restos de ralfinamida protonados, aniones de metanosulfonato y agua en una relación 2:2:1. El empaquetamiento cristalino (figura 7) está determinado principalmente por un sistema de enlaces de hidrógeno tetraédrico que implica la molécula de agua, enlazada a dos restos de ralfinamida y a dos grupos metanosulfonato. En este sistema, cada molécula de agua actúa como un dador doble (con respecto a dos átomos de oxígeno de los aniones) y aceptor doble (con respecto a dos átomos de hidrógeno de los grupos
25 amídicos de las moléculas de ralfinamida). Cada resto de ralfinamida está enlazado a tres grupos sulfonato diferentes, dos mediante el grupo amínico y uno mediante el grupo amídico respectivamente, y a una molécula de agua (mediante el grupo amídico). Al mismo tiempo, los átomos de oxígeno de cada grupo sulfonato están enlazados a tres restos de ralfinamida, en dos casos vía el grupo amínico y en el otro vía el amídico, y a una molécula de agua. Este sistema complejo de enlaces de hidrógeno conduce a la formación de láminas moleculares
30 2D paralelas al plano *ab*, en las que los restos de ralfinamida, vistos a lo largo del eje *a*, asumen una disposición de dos peines interdigitados. La figura 7 demuestra el papel crucial del agua a la hora de determinar la eficiencia elevada del empaquetamiento de la forma H del pseudopolimorfo hemihidratado, que implica la ausencia de trastorno y un incremento significativo de la densidad cristalina (4%) con respecto a la forma A anhidra. En la figura 8 se muestra la comparación del patrón de PXRD experimental típico de la forma H con el calculado con POWDER
35 CELL en base a los parámetros cristalográficos determinados en el experimento de SCXRD. La concordancia total de las posiciones de los picos calculadas experimentales indica claramente que los resultados del análisis de SCXRD son representativos de la forma H.

40 Los cristales así obtenidos se caracterizan adicionalmente mediante DSC, TGA, RMN ¹H en CD₃CN, y resonancia magnética nuclear con giro en el ángulo mágico y con polarización cruzada (RMN CP-MAS) ¹H y ¹³C (véase el Ejemplo 10).

45 El análisis de TGA (figura 12) muestra una pérdida de 2,14% de peso a 95°C, totalmente consistente con la presencia de una molécula de agua por dos moléculas de metanosulfonato de ralfinamida. La pérdida de agua es consistente con el análisis de K.F.

La DSC (figura 12) muestra dos picos endotérmicos: el producto muestra una primera endotermia a 95,1 ± 2,0°C (ΔH = 91,4 ± 3,3 J/g), y una segunda endotermia a 241,3 ± 0,3°C (ΔH = 116,7 ± 5,1 J/g). (Véase el Ejemplo 20).

50 Los cristales se caracterizan mediante espectros de RMN de CP/MAS de estado sólido (véase la figura 10). El espectro de RMN de CP/MAS ¹H de la forma H no es significativo para la anchura de líneas de las señales, pero a 1,76 ppm hay una intensa resonancia que se puede atribuir al agua.

55 El espectro de RMN de CP/MAS ¹³C muestra, en la región alifática, ciertas señales agudas entre 13,5 y 61,2 ppm; además, las resonancias de los carbonos aromáticos en el intervalo desde 111,3 hasta 133,1 ppm muestran un buen grado de resolución (anchura de líneas alrededor de 200-250 Hz). El espectro revela las señales de carbonos cuaternarios aromáticos a 156,8 y 166,05 ppm, y una serie de resonancias, adscritas al carbono amídico, entre 182,0 y 207,0 ppm.

60 Los espectros de RMN de CP/MAS ¹³C de la forma A y H difieren principalmente en el número de líneas y en los desplazamientos químicos para la mayoría de los átomos de carbono. En la región alifática (10-70 ppm), el espectro de la forma A muestra un menor número de resonancias, con amplitud similar, mientras que la forma H revela resonancias diferentemente estructuradas agudas: C-15 se divide en dos líneas (39,05 y 40,2 ppm), C-12 se desplaza a campos elevados (44,6 ppm) con respecto a la forma A (50,8 ppm), dependiendo de su diferente
65 orientación con respecto al campo magnético externo. De hecho, la anisotropía de desplazamiento químico da lugar a desplazamientos de frecuencia con una dependencia de la orientación.

Además, en la región aromática, la forma A muestra, para los carbonos aromáticos protonados, un menor número de resonancias, pero con una anchura de líneas de cuatro veces (hasta 800 Hz) con respecto a la forma H, que tiene resonancias agudas (anchura de líneas alrededor de 200-250 Hz). También las señales del carbono amídico de la forma H están incrementadas en números y nitidez.

La comparación de datos de la forma A y de la forma H de metanosulfonato de ralfinamida muestra que tienen dos estructuras cristalinas diferentes, en las que la forma H parece estar más ordenada con respecto a la forma A.

Para verificar si la forma H cristalina del pseudopolimorfo hemihidratado presentada por el metanosulfonato de ralfinamida y su enantiómero R se puede obtener también para sales con ácidos distintos de ácido metanosulfónico, se ha preparado la sal de ralfinamida con ácido clorhídrico usando agua como disolvente.

La sal de hidrocloreuro de ralfinamida, preparada mediante adición de ácido clorhídrico a una suspensión de base libre de ralfinamida en agua, mediante aislamiento de la sal por filtración y mediante secado a temperatura ambiente hasta peso constante (Ejemplo 13) no muestra ninguna presencia de agua en la estructura cristalina. Este resultado se confirma tanto mediante análisis de K.F. como mediante los análisis de DSC y TGA. Los patrones de PXRD de la muestra húmeda y seca son los mismos (figura 14). La sal de hidrocloreuro, que nunca ha sido descrita en la técnica anterior, difiere de la sal de metanosulfonato ya que no se forma ninguna forma hidratada tampoco en condiciones que favorecen la formación de la forma hemihidratada de la sal de metanosulfonato.

b) Uso de una mezcla de agua con acetona o una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono

Los cristales de la forma H del pseudopolimorfo hemihidratado se pueden obtener también mediante formación o purificación mediante cristalización de metanosulfonato de ralfinamida o de su enantiómero R en una mezcla de agua con acetona o una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono. Este método es particularmente adecuado para purificar preparaciones de la sal de metanosulfonato de ralfinamida o su enantiómero R que contienen una cantidad indeseada de impurezas genotóxicas tales como metanosulfonatos de alquilos inferiores y/o de disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, como alcanoles (C₁-C₅), en particular alcanoles (C₁-C₃). Una mezcla útil de agua con acetona o una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono puede consistir en una mezcla de dos o más de dichos disolventes en cualquier proporción, aunque se prefiere un sistema de dos disolventes.

La proporción de agua al disolvente cetónico puede variar dentro de un amplio intervalo, compatiblemente con la solubilidad recíproca a la temperatura operativa. Se adoptan aquí ventajosamente las mismas condiciones de precaución aplicadas para el uso de agua como se describe anteriormente en el párrafo (a).

Por ejemplo: se emplean ventajosamente mezclas de agua/acetona de 5:95 a 30:70 (p/p), agua/metil etil cetona de 5:95 (p/p) a 25:75 (p/p).

En la operación de cristalización, la temperatura operativa se determina habitualmente mediante el punto de ebullición de la mezcla.

Las mezclas mencionadas anteriormente de agua con acetona o con una cetona alifática (C₄-C₅) se pueden emplear también como disolventes para la formación de las sales mediante reacción de la base libre de ralfinamida, o su enantiómero R, con ácido metanosulfónico según el procedimiento descrito anteriormente para el uso de agua como disolvente.

La forma cristalina que resulta del uso de las mezclas acuosas como disolvente para la formación o purificación de la sal de metanosulfonato puede ser forma H, o forma A, o una mezcla de las mismas, dependiendo de la proporción de los componentes de la mezcla de disolventes y de las condiciones aplicadas durante la formación u operación de cristalización. En cualquier caso, cuando se obtiene la forma H o una mezcla de cristales de la forma H y de la forma A (que está sustancialmente libre de las impurezas definidas anteriormente que tienen efecto genotóxico y de los disolventes residuales que son sus precursores potenciales), dicha mezcla se puede transformar totalmente en la forma A cristalina anhidra sometiénola al procedimiento de eliminación del agua descrito anteriormente.

c) Uso de acetona o de una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono

Como un aspecto adicional de esta invención, se ha encontrado que usando disolventes cetónicos, tales como acetona, una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono o una mezcla de las mismas, en la formación o purificación mediante cristalización de las sales de metanosulfonato de ralfinamida o de su enantiómero R, las sales obtenidas están sustancialmente libres no solo de impurezas genotóxicas y de los disolventes residuales, conocidos como sus precursores, sino también de impurezas que derivan de la interacción de la sustancia activa con el disolvente cetónico. Estos resultados son inesperados, siendo bien conocida la reactividad de las cetonas alifáticas frente a sustancias que, como la ralfinamida, contienen un grupo amino secundario.

5 Cuando la acetona, una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono o una mezcla de las mismas se usa como disolvente y se añade lentamente ácido metanosulfónico a la disolución formada disolviendo la base libre en el disolvente (preferiblemente, en una relación de 1:3 a 1:10 (p/p)) a 50°C-80°C (dependiendo del disolvente), se separan de la mezcla cristales incoloros. Tras enfriar, filtrar la mezcla y secar los cristales, la sal se obtiene con rendimiento elevado.

10 Como ejemplo, los cristales de metanosulfonato de ralfinamida producidos en un lote piloto de 50-100 kg en acetona, tras secarlos, muestran un contenido residual de acetona en un intervalo de 800 a 1500 ppm, mientras que se encuentra que los alcoholes inferiores (metanol, etanol e isopropanol), así como ésteres de alquilo inferior (acetato de etilo), están ausentes (por debajo del LOD), incluso cuando cualquiera de tal disolvente de alcohol inferior se ha usado en las etapas previas del procedimiento. Además, el análisis de GC/MS indica que los metanosulfonatos de alquilo inferior (ROSO_2CH_3 , en el que $\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7$, etc.) están por debajo del LOD (véase el Ejemplo 19).

15 Las sales en el estado sólido obtenidas según este procedimiento se caracterizan mediante PXRD, DSC y TGA y CP-MAS ^1H y ^{13}C , confirmando que la forma obtenida es la forma A anhidra. Además, el análisis comparativo de PXRD y DSC muestra que las sales de ralfinamida con ácido metanosulfónico, cuando se forman en acetona, una cetona alifática ($\text{C}_4\text{-C}_5$), o una mezcla de las mismas, tienen la misma forma cristalina anhidra (forma A) de las sales preparadas mediante los métodos de la técnica anterior.

20 Los mismos disolventes mencionados en la presente memoria anteriormente se pueden usar para la purificación de lotes de metanosulfonato de ralfinamida o su enantiómero R mediante cristalización, cuando estas sales contienen cantidades indeseadas de las impurezas genotóxicas mencionadas anteriormente y/o de los disolventes residuales que son precursores potenciales de las mismas.

25 Suspendiendo la sal sólida (ii)

30 Según un procedimiento de suspensión típico (ii), un lote de polimorfo anhidro cristalino forma A del metanosulfonato de ralfinamida o de su enantiómero R en forma sólida, que contiene una cantidad indeseada de las impurezas definidas anteriormente que tienen efecto genotóxico y/o de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, se agita a una temperatura que varía desde 10°C hasta 40°C con una cantidad de agua o una mezcla de agua y acetona o una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono, que es suficiente para formar una suspensión de los cristales sólidos en dicho disolvente, pero que no es capaz de disolverlos en un grado apreciable a la temperatura de operación, durante un período de tiempo que depende de la cantidad de agua empleada y de la temperatura de operación seleccionada y, en general, oscila desde 4 horas hasta 48 horas. Al final de la operación de agitación, la suspensión cristalina se deja reposar a temperatura ambiente, y el sólido se filtra y se seca a temperatura ambiente a vacío produciendo un lote de cristales de forma H de pseudopolimorfo hemihidratado, según se confirma mediante análisis de PXRD (figura 5).

40 La proporción de agua al disolvente cetónico puede variar dentro de un amplio intervalo compatible con la solubilidad recíproca a la temperatura operativa de la misma manera como se describe anteriormente para las operaciones de formación y cristalización.

45 El mismo procedimiento de suspensión se puede aplicar para purificar la sal sólida de metanosulfonato de ralfinamida o su enantiómero R usando acetona, una cetona alifática ($\text{C}_4\text{-C}_5$), o una mezcla de las mismas, en lugar de agua o una mezcla de agua con acetona o una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono. Las condiciones son esencialmente las mismas que las descritas anteriormente. La sal purificada presenta la forma A del polimorfo anhidro cristalino.

50 Exposición a corriente de aire que tiene un grado elevado de humedad relativa (iii)

55 Como un procedimiento alternativo a la suspensión con agua para convertir los cristales de la forma A anhidra que contienen cantidades indeseadas de impurezas genotóxicas y/o de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas en la forma H del pseudopolimorfo hemihidratado correspondiente sustancialmente libre de las impurezas genotóxicas y/o de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, se puede aprovechar la capacidad de los cristales de la forma A anhidra para captar agua del aire que tiene un grado elevado de humedad relativa. Por ejemplo, la conversión completa de los cristales de la forma A en los cristales de la forma H del pseudopolimorfo hemihidratado correspondientes se puede lograr manteniendo un lote de cristales de la forma A de metanosulfonato de ralfinamida o de su enantiómero R en una corriente de aire que tiene una humedad relativa mayor que 65% a una temperatura desde 5°C hasta 30°C durante un período de tiempo que puede variar desde días a semanas o meses, dependiendo del grado de humedad relativa y de la temperatura.

65 Si los cristales resultantes de la suspensión o exposición de las sales sólidas a una corriente de aire húmedo como se describe anteriormente consisten en una mezcla de los cristales de la forma A y de la forma H, dicha mezcla se puede transformar completamente en un lote de cristales de la forma A sometándolo a eliminación del agua como

se describe anteriormente.

A partir de la descripción anterior, un aspecto de esta invención consiste en proporcionar un nuevo método para la producción o la purificación de la sal de metanosulfonato de ralfinamida o de su enantiómero R. El método anticipa (i) la formación y/o cristalización, en agua, acetona, una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono, o mezclas de las mismas con agua, (ii) la suspensión con (a) agua, (b) una mezcla de agua con acetona o una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono, (c) acetona, una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono, o una mezcla de las mismas, o (iii) la exposición a una corriente de aire que tiene un grado elevado de humedad relativa, y cuando el producto obtenido consiste como un todo o en parte de cristales de la forma H del pseudopolimorfo hemihidratado, convertir dicho producto en cristales de la forma A anhidra sometiendo a eliminación del agua, caracterizándose dicho método por que la sal se obtiene en una forma que está sustancialmente libre de impurezas que tienen efecto genotóxico y/o de disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas.

Según un aspecto adicional de esta invención, el uso de agua como el único disolvente de la reacción personifica un método preferido para la fabricación de la sal de metanosulfonato de ralfinamida o su enantiómero R a partir de la base libre correspondiente y ácido metanosulfónico, ya que proporciona las sales de ralfinamida o su enantiómero R con el ácido metanosulfónico con pureza química y enantiomérica elevada, sustancialmente libres de impurezas genotóxicas y disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas. Según un aspecto más preferido de esta invención, el nuevo método implica una primera etapa mediante la cual se obtiene la sal en forma de un pseudopolimorfo hemihidratado (forma H), y una segunda etapa mediante la cual el agua se elimina del hemihidrato con transformación en el polimorfo cristalino A.

El polimorfo A es la forma cristalina de la sal de metanosulfonato de ralfinamida o su enantiómero R obtenida según los métodos descritos en la técnica anterior, que se han usado adecuadamente para todas las aplicaciones farmacológicas y clínicas como se da a conocer en el documento WO 2009/109334.

La nueva forma H del pseudopolimorfo hemihidratado de metanosulfonato de ralfinamida y su enantiómero R es un producto intermedio útil para obtener el polimorfo cristalino A, sustancialmente libre de impurezas genotóxicas y de disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas. Este uso del pseudopolimorfo hemihidratado H obtenido usando agua como disolvente es particularmente ventajoso desde el punto de vista económico y farmacéutico para las preparaciones a gran escala del polimorfo A para aplicaciones clínicas.

Las ventajas del nuevo procedimiento basado en el uso de agua como disolvente afectan a la pureza, la seguridad y a la reducción de costes.

De hecho, no se forman subproductos ni impurezas genotóxicas mediante reacción de la base libre de ralfinamida o su enantiómero R con ácido metanosulfónico en agua. Debido a la ausencia de disolventes orgánicos, la forma sólida de la sal de metanosulfonato de ralfinamida o de su enantiómero R no está contaminada por dichas impurezas.

Los problemas potenciales importantes de seguridad, que están relacionados generalmente con el uso de disolventes orgánicos debido a su inflamabilidad y a la propiedad explosiva cuando los vapores están en contacto con el aire, se evitan con el uso de agua como disolvente para la producción y/o purificación de la sal de metanosulfonato según el procedimiento de esta invención. Merece la pena señalar que los disolventes orgánicos que no muestran las propiedades anteriores, tales como disolventes halogenados, no son deseables por su toxicidad.

La reducción de costes es evidente puesto que el agua purificada es el disolvente más barato. Los problemas analíticos se reducen debido a la ausencia de impurezas de metanosulfonatos de alquilo.

El coste del análisis se reduce debido a que no es necesario dosificar impurezas genotóxicas al nivel de ppm, ya que no se forman si el procedimiento se lleva a cabo en agua.

Ventajas adicionales están relacionadas con el hecho de que, incluso si se usan alcanoles inferiores como disolventes en las etapas de síntesis que preceden a la formación de la sal, el uso de agua como disolvente para la formación y/o purificación de la sal permite la eliminación total de cualquier riesgo real o potencial de contaminación del producto final por impurezas de metanosulfonatos de alquilo inferior.

Características farmacéuticas de la sustancia farmacéutica y productos farmacéuticos de la forma H de metanosulfonato de ralfinamida (y su enantiómero R)

Se reconoce que diferentes formas polimórficas de un sólido pueden diferir entre sí con respecto a muchas propiedades fisicoquímicas tales como solubilidad y disolución, densidades aparentes y verdaderas, forma del cristal, comportamiento de compactación, propiedades de fluidez y estabilidad del estado sólido (Florence A.T. et al. Physicochemical Principles of Pharmacy, 1994 The MacMillan Press Londres).

El perfil fisicoquímico del pseudopolimorfo hemihidratado de metanosulfonato de ralfinamida (forma H), en comparación con el del compuesto anhidro (forma A), muestra ventajas significativas en el diseño y desarrollo de las formas de dosificación sólidas. Se resumen como sigue:

- 5 - mayor estabilidad en condiciones húmedas o hidratadas,
- compresibilidad y consolidación durante la formación del comprimido,
- menor porosidad intrapartículas, y
- velocidad de disolución más lenta.

10 La adsorción de agua de la forma A de ralfinamida cuando se expone a condiciones húmedas o hidratadas señala claramente que la aplicación de procedimientos húmedos, tales como la granulación en húmedo y el revestimiento con película acuosa, o la simple exposición a una humedad elevada, debería de evitarse o limitarse cuidadosamente si la sustancia farmacéutica anhidra debe mantenerse en el producto farmacéutico acabado. El uso de la sustancia farmacéutica hidratada permite evitar los problemas de la absorción del agua y recristalización. Específicamente, la
 15 forma H hidratada permite el uso de la granulación en húmedo, que es un procedimiento robusto con las ventajas de (i) impartir capacidad de fluidez a la formulación, (ii) reducir problemas de elasticidad, (iii) mejorar la humectabilidad cuando la superficie del comprimido se reviste con polímeros hidrófilos, y (iv) reducir la unión potencial del fármaco con excipientes debido a segregación (Dilip M. Parikh (ed.), Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Marcel Dekker, Nueva York 1997).

20 El agua presente en el compuesto hidratado es también útil para operaciones tecnológicas en la fabricación de una forma de dosificación final tal como los comprimidos. La incorporación de moléculas de agua cambia la energía libre de superficie y determina el llenado de los vacíos intrapartículas, reduciendo la porosidad de las partículas. Como resultado del incremento de la fuerza de compresión durante la formación del comprimido, se genera un calor de
 25 fricción considerable en los puntos de contacto, y la presencia de agua actúa como un agente que facilita la consolidación del comprimido en los puntos de contacto de las partículas. El efecto final es un proceso de compresión más fácil.

30 El revestimiento con película implica la aplicación de una película de polímero a la superficie del comprimido con un incremento insignificante del tamaño del comprimido. El revestimiento de los comprimidos se puede diseñar para hacer más fácil la ingesta de la forma de dosificación, así como para enmascarar el sabor desagradable de la sustancia farmacéutica. Puesto que ha crecido la presión normativa relacionada con la salud, con la seguridad y con la protección medioambiental, se hace obligatorio el uso de disoluciones acuosas. Durante las etapas iniciales del procedimiento de revestimiento con película acuosa, las gotitas acuosas impactan sobre la superficie no revestida y
 35 penetran simultáneamente en los comprimidos. El agua que penetra en el interior no interacciona con la sustancia activa debido a que la forma hemihidratada es una forma pseudopolimórfica bien definida (James W. McGinity (ed.) - Aqueous Polymeric Coating for Pharmaceutical Dosage Forms - Marcel Dekker, Nueva York 1997).

40 Además, el producto acabado que contiene el fármaco hemihidratado empaquetado en blísters o botellas y almacenado en condiciones calientes y húmedas no cambia el contenido de agua durante todo el período de caducidad.

45 Otro factor importante es que, cuando las partículas se someten a fricción intensa como operaciones de molienda o mezclado, la presencia de agua en las partículas reduce la posibilidad de cualquier efecto electrostático adverso al proporcionar un baño conductor para la disipación de las cargas. La ventaja resultante de la forma H del pseudopolimorfo hemihidratado de metanosulfonato de ralfinamida (y de su enantiómero R) es un desarrollo más fácil de la formulación sólida oral.

50 La velocidad de disolución intrínseca es característica de cada compuesto sólido en un disolvente dado bajo condiciones hidrodinámicas fijas. El conocimiento de este valor ayuda a predecir si la absorción estaría limitada por la velocidad de disolución. La medida de la velocidad de disolución intrínseca (IDR) de las formas A y H de metanosulfonato de ralfinamida se llevó a cabo según el Capítulo General <1087> de la USP.

55 A continuación se muestran los resultados de la medida de IDR:

Metanosulfonato de ralfinamida	Velocidad de disolución intrínseca (mg.cm ⁻² .min ⁻¹)
Form A anhidra	1,527 ± 0,265
Form H hemihidratada	0,857 ± 0,012

60 Puesto que la IDR de la forma H hemihidratada es menor que la de la forma A, esta característica es útil para diseñar un sistema de suministro de fármaco modificado tal como liberación prolongada o extendida del fármaco (Michael J. Rathbone, Jonathan Hadgraft y Michael S. Roberts (ed.), Modified Release Drug Delivery Technology, Marcel Dekker, Nueva York 2003).

Generalmente, los enfoques básicos para una formulación de liberación sostenida son:

(a) matriz insoluble, que se erosiona lentamente, o que se hincha (Robert S. Langer y Donald L. Wise (ed.), Medical Applications of Controlled Release, Volumen I, CRC Press Boca Raton Florida 1984), y

5 (b) multiparticulada revestida con polímero (Ghebre-Sellassie I. (ed.), Multiparticulate Oral Dose Delivery, Marcel Dekker, Nueva York 1994).

Las matrices monolíticas se usan ampliamente por su simplicidad y facilidad de fabricación usando equipo de procesamiento convencional. Los sistemas de matrices consisten en fármaco disuelto o disperso dentro de una matriz polimérica que se hincha o que se erosiona lentamente.

10 La liberación del fármaco a partir de estos sistemas está gobernada por la penetración del agua en la matriz, seguido de la difusión del fármaco al medio circundante, de la erosión de la matriz, o de la combinación de las dos. Para formar un sistema de matriz que controla la velocidad, se usan gomas hidrófilas, que forman una capa de gel viscosa que retrasa la liberación al hidratarse.

15 Las formas de dosificación en múltiples partículas revestidas con polímero, tales como peletes y gránulos, ofrecen un número de ventajas potenciales con respecto a las preparaciones monolíticas en términos de sus características de dispersión, tiempos de tránsito a través del tubo digestivo, y potencial reducido de irritación gástrica. Para obtener peletes o perlas o minicomprimidos se usan procedimientos de extrusión-esferonización, formación de capas o formación de minicomprimidos (Ghebre-Sellassie I. (ed.), Pharmaceutical Pelletization Technology, Marcel Dekker, Nueva York 1989). Entonces se revisten con películas insolubles que actúan como una membrana que permite la infusión de fluidos gastrointestinales y la difusión hacia el exterior del fármaco disuelto. Los polímeros usados generalmente para formar la película que controla la liberación son derivados celulósicos y acrílicos tales como etilcelulosa y resinas acrílicas.

25 Además, estos sistemas de suministro controlado se podrían mejorar si el producto obtenido procedente de la última etapa de cristalización (tamaños de partículas no micronizados) se usa directamente para ralentizar adicionalmente la velocidad de disolución del fármaco. La velocidad de disolución y el tamaño de partículas son dos parámetros muy útiles para diseñar y optimizar la prolongación de la liberación del fármaco.

30 Sobre la base de las consideraciones anteriores surgen las ventajas de la forma H de metanosulfonato de ralfinamida (y de su enantiómero R) con respecto a la forma A para la fabricación de formas de dosificación de liberación modificada.

35 Descripción de los dibujos

La figura 1 representa el patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) característico – Tabla 12 – de la forma A de metanosulfonato de ralfinamida; eje horizontal (2θ) en grados; eje vertical: intensidad (cps).

40 La figura 2 representa la estructura molecular independiente de la simetría de la forma A según se obtiene mediante difracción de rayos X de cristal único (coordenadas atómicas basadas en las Tablas 13-17). Por claridad, se muestra solamente una posible conformación del anillo aromático terminal (desordenado a lo largo de dos orientaciones posibles) y del átomo de flúor (desordenado a lo largo de dos posiciones para cada orientación del anillo aromático).

45 La figura 3 representa el empaquetamiento molecular de la forma A, proyectado sobre el plano ab de la estructura (tamaño de celda unitaria y simetría basados en la Tabla 4, y coordenadas atómicas basadas en las Tablas 13-17). Por claridad, solamente se muestra una posible conformación del anillo aromático terminal (desordenado a lo largo de dos posibles orientaciones) y del átomo de flúor (desordenado a lo largo de dos posiciones para cada orientación del anillo aromático). Las líneas de trazo más claro señalan el sistema de enlaces de hidrógeno.

50 La figura 4 es una gráfica del patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) calculado frente al experimental para la forma A; eje horizontal (2θ) en grados; eje vertical: intensidad (u.a.); gráfica superior: patrón de polvo calculado; gráfica inferior: patrón de polvo experimental.

55 La figura 5 es un patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) característico para la forma H de metanosulfonato de ralfinamida; eje horizontal (2θ) en grados; eje vertical: intensidad (cps).

60 La figura 6 representa la estructura molecular independiente de la simetría de la forma H de metanosulfonato de ralfinamida según se obtiene mediante difracción de rayos X de cristal único (coordenadas atómicas basadas en las Tablas 5-9).

65 La figura 7 representa el empaquetamiento molecular de la forma H, proyectado sobre el plano be de la estructura (tamaño de la celda unitaria y simetría basados en la Tabla 4, y coordenadas atómicas basadas en las Tablas 5-9). Las líneas de trazo más claro señalan el sistema de enlaces de hidrógeno.

La figura 8 es una gráfica del patrón de difracción de polvo de rayos X calculado frente al experimental para la forma

H; eje horizontal (2θ) en grados; eje vertical: intensidad (u.a.). Gráfica superior: patrón de polvo calculado; gráfica inferior: patrón de polvo experimental.

5 figura 9 – RMN de CP/MAS ^{13}C de la forma A de metanosulfonato de ralfinamida; eje horizontal: desplazamiento químico en ppm; eje vertical: intensidad relativa.

figura 10 – RMN de CP/MAS ^{13}C de la forma H de metanosulfonato de ralfinamida; eje horizontal: desplazamiento químico en ppm; eje vertical: intensidad relativa.

10 figura 11 – DSC (gráfica inferior) y TGA (gráfica superior) de la forma A de metanosulfonato de ralfinamida.

figura 12 – DSC (gráfica inferior) y TGA (gráfica superior) de la forma H de metanosulfonato de ralfinamida.

15 figura 13 – DSC (gráfica inferior) y TGA (gráfica superior) de la forma A de metanosulfonato de ralfinamida a partir de la forma H mediante pérdida de agua.

20 La figura 14 (ejemplo comparativo) es el patrón de difracción de polvo de rayos X característico para la forma anhidra del hidrocloreto de ralfinamida; eje horizontal (2θ) en grados; eje vertical: intensidad (u.a.). Gráfica superior: polvo seco. Gráfica inferior: polvo húmedo.

Ejemplos

Ejemplo 1

25 Síntesis de forma H de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida mediante salificación de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida con ácido metanosulfónico en agua (adición directa e inversa).

30 1a) Adición directa

Una mezcla de agua purificada (300 ml) y de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (60,0 g, 0,198 moles; pureza según HPLC 99,4 (% de área), Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478; relación enantiomérica S:R = 99,8:0,2, Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478; disolventes residuales: tolueno 300 ppm y metanol 50 ppm, (Ejemplo 18); metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm (LOD), (Ejemplo 19), preparada como en el Ejemplo 2a del documento WO 2009/074478, se calienta hasta 70°C con agitación mecánica y en nitrógeno.

35 Se añade ácido metanosulfónico (14,4 g, 9,7 ml, 0,149 moles) en 15 min. a 70°C a la mezcla agitada. La disolución así obtenida se filtra y se enfría lentamente hasta 65°C. Se añade ácido metanosulfónico (5,3 g, 0,055 moles), con agitación, a la disolución mantenida a 65°C.

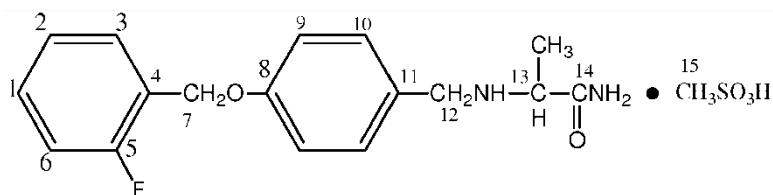
45 Se añaden cristales de siembra, preparados como en el Ejemplo 3a, con agitación, a la disolución, mantenida a 55°C-60°C. La mezcla se enfría gradualmente, en 3 horas, con agitación hasta 5°C, y después el producto cristalino suspendido se aísla mediante filtración, se lava con agua purificada enfriada (30 ml) para producir un producto húmedo (83,2 g), que se seca a 50°C a presión ambiental para proporcionar 68,9 g (0,169 moles, rendimiento de 85,5%) del producto del título.

50 Pureza según HPLC: 99,9 (% de área) (Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478);
Pureza enantiomérica según HPLC: 100% (Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478);
K.F.: contenido de agua 2,3% en peso (Ejemplo 17);
Disolventes residuales: tolueno y metanol menores que 6 ppm (LOD) (Ejemplo 18).
Metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm (LOD) (Ejemplo 19);

55 DSC: una primera endotermia a $95,1 \pm 2,0^\circ\text{C}$ ($\Delta H = 91,4 \pm 3,3 \text{ J/g}$), y una segunda endotermia a $241,3 \pm 0,3^\circ\text{C}$ ($\Delta H = 116,7 \pm 5,1 \text{ J/g}$) (Ejemplo 20 y figura 12);

TGA: endotermia a alrededor de 95°C acompañada por una pérdida de peso de 2,14%. (Ejemplo 20 y figura 12);

60 RMN de alta resolución (Ejemplo 21): el espectro de RMN ^1H en CD_3CN de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida, forma H, así obtenido, es totalmente consistente con la estructura dada, y es idéntico al de la forma A. En la Tabla 1 siguiente se dan a conocer los datos de RMN para todos los protones.

Tabla 1 – Espectro de RMN ¹H: Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz)

H	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (Hz)
1	7,43	Multiplete	
2	7,25	Triplete	7,0
3	7,57	Dt	7,0; 1,1
6	7,19	Dd	7,0; 6,0
7	5,21	Singlete	
9	7,08	Parte A de un sistema AB	8,7
10	7,48	Parte B de un sistema AB	8,7
12	4,04; 4,16	Sistema AB	12,0
13	3,88	Cuartete	7,0
15	2,51	Singlete	
CH ₃ -CH	1,55	Doblete	7,0
CONH ₂	6,15; 6,70	Singlete	

5 RMN de CP/MAS de estado sólido (Ejemplo 21): el espectro de RMN de CP/MAS ¹H de estado sólido de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida, forma H, muestra una señal ancha entre 2,00 y 7,50 ppm, y una señal aguda a 1,76 ppm.

10 El espectro de RMN de CP/MAS ¹³C de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida, forma H, muestra las siguientes resonancias, desplazamiento químico en ppm, descritas aquí más abajo en la Tabla 2. En la figura 10 se da a conocer el espectro completo.

Tabla 2 - ¹³C CP/MAS, desplazamientos químicos (ppm)

15

C-1; C-2; C-3; C-5; C-6					C-4	C-7	C-8	Señal de C no atribuida
121,6; 124,1; 126,9; 129,0; 129,7					156,7	61,2	169,1	83,0; 84,0; 85,0
C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	Me-C-13	
111,3	133,1	97,0	44,6	49,3	182,0	39,05	13,5	
113,2				51,9	185,5	40,2		
116,6				54,0	189,0			
				56,7	193,9			
				57,4	196,45			
					199,2			
					201,0			
					202,0			
					205,0			

Análisis de PXRD: en la siguiente Tabla 3 se da a conocer el patrón de PXRD observado (figura 5) de la forma H del pseudopolimorfo hemihidratado determinado usando el instrumento y las condiciones descritas en el Ejemplo 22. Los valores 2θ están de acuerdo con los parámetros cristalográficos calculados usando los datos del análisis de SCXRD.

Tabla 3 – Patrones de PXRD observados (obs) y calculados (calc) para la forma H

20

h	k	l	2θ		Intensidad rel.
			(obs)	(calc.)	
0	0	1	4,09	4,103	6,9
0	1	1	7,09	7,111	2,1
0	1	2	10,06	10,062	0,4
0	2	0	11,64	11,627	16,0
0	0	3	12,34	12,329	8,0
1	1	0		16,334	
1	1	-1	16,38	16,427	48,0
0	0	4		16,464	

ES 2 590 128 T3

0	2	3	17,00	16,978	10,4
1	1	1		17,260	
0	1	4	17,47	17,471	29,7
1	1	-2		17,523	
1	2	0		19,223	
1	2	-1	19,26	19,302	44,3
1	1	-3		19,457	
1	2	1	20,11	20,019	8,6
0	2	4		20,202	
0	0	5	20,63	20,620	4,7
1	0	3		20,709	
1	0	-4	21,34	21,221	5,2
0	1	5		21,439	
1	2	-3	21,97	21,952	16,4
1	1	-4		22,019	
1	3	0		23,278	
1	3	-1	23,35	23,345	100,0
0	4	0		23,376	
1	0	4		23,745	
1	2	3	23,86	23,813	15,5
1	3	1		23,946	
0	3	4	24,12	24,101	21,5
1	3	-2		24,139	
1	3	2	25,29	25,293	6,2
0	3	5	27,15	27,156	11,9
1	3	3		27,225	
1	3	-4	27,61	27,623	4,8
1	4	0	28,02	28,032	26,8
1	4	1		28,596	
0	4	4	28,74	28,727	8,2
1	4	-2		28,760	
0	1	7		29,622	
0	5	1	29,62	29,636	7,3
1	3	4		29,637	
1	4	-3	30,02	30,010	2,2
0	3	6	30,51	30,506	1,6
1	1	6	31,29	31,267	1,0
1	4	-4	31,81	31,777	7,7
2	0	2	32,89	32,818	3,8
1	3	-6		32,968	
1	5	0		33,226	
1	5	-1		33,274	
0	0	8	33,35	33,280	16,5
2	1	2		33,357	
2	0	-4		33,394	
1	5	-2		33,853	
2	1	-4	33,93	33,924	4,4
1	5	-3		34,939	
2	1	3	35,10	35,091	2,1
0	2	8	35,39	35,365	3,5
2	3	-1		35,458	
2	3	0	35,62	35,620	2,5
0	6	1		35,634	
1	5	3	36,22	36,183	2,3
1	3	7	38,91	38,895	2,2
1	3	-8	39,50	39,517	1,7

h, k, l índices de reflexión

1b) Adición inversa

5 Se añade (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)encilamino]propanamida (60,0 g, 0,199 moles; pureza según HPLC 99,4 (% de área), Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478; relación enantiomérica según HPLC S:R = 99,8:0,2, Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478; disolventes residuales: tolueno, 300 ppm, y metanol 50 ppm, (Ejemplo 18); metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm (LOD), (Ejemplo 19), preparada como en el Ejemplo 2a del documento WO 2009/074478, en porciones en 15 min. a una disolución agitada de ácido metanosulfónico (0,198 moles) en agua (400 ml) para proporcionar una mezcla heterogénea, que consiste en la sal y

la disolución acuosa. La mezcla se calienta con agitación mecánica y en nitrógeno hasta 65°C, proporcionando una disolución. Se añaden cristales de siembra, preparados como en el Ejemplo 3a, a la disolución a 60°C-65°C. La mezcla se enfría gradualmente con agitación hasta 5°C en 3 horas, y después el producto cristalino insoluble se recoge por filtración, se lava con agua purificada enfriada (30 ml) para producir un producto húmedo (80,2 g) que se seca a 50°C a presión ambiental para proporcionar 65 g (0,160 moles, rendimiento de 80,2%) del producto del título.

Pureza según HPLC: 99,9 (% de área) (Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478);
 Pureza enantiomérica según HPLC: 100% (Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478);
 K.F.: contenido de agua 2,3% en peso (Ejemplo 17);
 Disolventes residuales: tolueno y metanol menores que 6 ppm (LOD) (Ejemplo 18);
 Metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm (LOD) (Ejemplo 19);

DSC: una primera endotermia a 95,1 ± 2,0°C ($\Delta H = 91,4 \pm 3,3$ J/g) y una segunda endotermia a 241,3 ± 0,3°C ($\Delta H = 116,7 \pm 5,1$ J/g). (Ejemplo 20 y figura 12);

TGA: endotermia a alrededor de 95°C acompañada por una pérdida de peso de 2,14%. (Ejemplo 20 y figura 12).

Ejemplo 2

Síntesis de forma H de metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida mediante salificación de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida con ácido metanosulfónico en agua.

Una mezcla de agua purificada (300 ml) y (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (60,0 g, 0,198 moles; pureza según HPLC 99,4 (% de área)), Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478; relación enantiomérica R:S = 99,6:0,4, Ejemplo 26B del documento WO 2009/074478; disolventes residuales: tolueno 300 ppm y metanol 50 ppm, (Ejemplo 18); metanosulfonatos de alquilo MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm (LOD), (Ejemplo 19), preparada como en el Ejemplo 5a del documento WO 2009/074478, se calienta hasta 100°C con agitación mecánica y en nitrógeno, proporcionando una mezcla de dos fases líquidas.

La mezcla se enfría hasta 90°C. Se añade ácido metanosulfónico (14,4 g, 9,7 ml, 0,149 moles) en 15 min. a la mezcla agitada. La temperatura de la mezcla se eleva hasta 93°C, y después la disolución así obtenida se filtra y se enfría lentamente hasta 65°C. Se añade ácido metanosulfónico (5,3 g, 0,055 moles), con agitación, a la disolución mantenida a 65°C.

Se añaden cristales de siembra, preparados según el Ejemplo 3b, a la disolución, mantenida con agitación a 55°C-60°C. La mezcla de cristalización se enfría gradualmente en 3 horas con agitación hasta 5°C, y después el producto cristalino se aísla mediante filtración, se lava con agua enfriada (30 ml) para producir un producto húmedo (84 g) que se seca a 50°C a presión ambiental para proporcionar 68,0 g (0,167 moles, rendimiento de 84,3%) del producto del título.

Pureza según HPLC: 99,8 (% de área) (Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478);
 Pureza enantiomérica según HPLC: 100% (Ejemplo 26B del documento WO 2009/074478);
 K.F.: contenido de agua 2,3% en peso (Ejemplo 17);
 Disolventes residuales: tolueno y metanol menores que 6 ppm (LOD) (Ejemplo 18);
 Metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm (LOD) (Ejemplo 19);

DSC y TGA (Ejemplo 20), espectros de RMN ¹H en CD₃CN, RMN de CP/MAS ¹³C (Ejemplo 21) y análisis de PXRD (Ejemplo 22) son totalmente consistentes con los de la forma H del enantiómero (S), según se da a conocer en el Ejemplo 1a.

Ejemplo 3

Cristales de siembra de forma H de metanosulfonato de (S) y (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida suspendiendo forma A de metanosulfonato de (S) y (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en agua, respectivamente

a) Una mezcla de agua purificada (2,5 l) y metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (125 g, 0,314 moles; pureza según HPLC 99,4 (% de área), Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478; relación enantiomérica S:R = 99,8:0,2, Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478; disolventes residuales: 2-propanol 1.300 ppm, (Ejemplo 18); metanosulfonatos de alquilo: MMS y EMS menores que 0,05 ppm (LOD) e IMS 0,14 ppm, (Ejemplo 19), preparado como en el Ejemplo 3a del documento WO 2009/074478, se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El insoluble se aísla mediante filtración y se seca a temperatura ambiente para proporcionar la forma H de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (63,9 g, rendimiento de 50%).

Pureza según HPLC: 99,8 (% de área) (Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478);

Pureza enantiomérica según HPLC: 100% (Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478);
 K.F.: contenido de agua 2,3% en peso (Ejemplo 17);
 Disolventes residuales: 2-propanol menor que 6 ppm (LOD) (Ejemplo 18);
 Metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm (LOD) (Ejemplo 19);

5 DSC y TGA (Ejemplo 20), espectros de RMN ¹H en CD₃CN, RMN de CP/MAS ¹³C (Ejemplo 21) y análisis de PXRD (Ejemplo 22) son totalmente consistentes con los de la forma H de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)encilamino]propanamida como se da a conocer en el Ejemplo 1a.

10 b) La forma H de metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)encilamino]propanamida (65 g, rendimiento de 51%) se prepara según el mismo procedimiento descrito anteriormente partiendo de la forma A de metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)encilamino]propanamida (pureza según HPLC 99,4 (% de área); relación enantiomérica R:S = 99,8:0,2, Ejemplo 26B del documento WO 2009/074478; disolventes residuales: 2-propanol 1.300 ppm, (Ejemplo 18); metanosulfonatos de alquilo: MMS y EMS menores que 0,05 ppm (LOD) e IMS 0,14 ppm, (Ejemplo 19), preparada como en el ejemplo 5b del documento WO 2009/074478. La forma H salina obtenida se caracteriza como sigue:

Pureza según HPLC: 100,0 (% de área) (Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478);
 Pureza enantiomérica según HPLC: 100% (Ejemplo 26B del documento WO 2009/074478);
 K.F.: contenido de agua 2,3% en peso (Ejemplo 17);
 Disolventes residuales: 2-propanol menor que 6 ppm (LOD) (Ejemplo 18);
 Metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm (LOD) (Ejemplo 19);

20 DSC y TGA (Ejemplo 20), espectros de RMN ¹H en CD₃CN, RMN de CP/MAS ¹³C (Ejemplo 21) y análisis de PXRD (Ejemplo 22) son totalmente consistentes con los de la forma H del enantiómero (R), según se da a conocer en el Ejemplo 2.

Ejemplo 4

30 Preparación de la forma H de metanosulfonato de (S) y (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)encilamino]propanamida: adición inversa

35 a) (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)encilamino]propanamida (60,0 g, 0,198 moles; pureza según HPLC 99,4 (% de área); relación enantiomérica S:R = 99,8:0,2, Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478; disolventes residuales: tolueno 300 ppm y metanol 50 ppm, (Ejemplo 18); metanosulfonatos de alquilo: menores que 0,05 ppm (LOD), (Ejemplo 19), preparada como en el Ejemplo 2a del documento WO 2009/074478, se añade con agitación a 10°C en cinco min. a una disolución de ácido metanosulfónico (19,3 g, 0,201 moles) en agua purificada (400 ml). La mezcla heterogénea obtenida, que consiste en la sal y la disolución acuosa, se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El insoluble se filtra, se lava con agua (40 ml) y se seca a temperatura ambiente para proporcionar la forma H de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)encilamino]propanamida con un rendimiento de 90%.

45 Pureza según HPLC: 99,8 (% de área) (Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478);
 Pureza enantiomérica según HPLC: 100% (Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478);
 K.F.: contenido de agua 2,3% en peso (Ejemplo 17);
 Disolventes residuales: tolueno y metanol menores que 6 ppm (LOD) (Ejemplo 18);
 Metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm (LOD) (Ejemplo 19);

50 DSC y TGA (Ejemplo 20), espectros de RMN ¹H en CD₃CN, RMN de CP/MAS ¹³C (Ejemplo 21) y análisis de PXRD (Ejemplo 22) son totalmente consistentes con los de la forma H del enantiómero (S), según se da a conocer en el Ejemplo 1.

55 b) La forma H de metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)encilamino]propanamida (rendimiento 91%) se prepara según el mismo procedimiento descrito anteriormente a partir de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)encilamino]propanamida (60,0 g, 0,198 moles; pureza según HPLC 99,4 (% de área); relación enantiomérica según HPLC R:S = 99,8:0,2, Ejemplo 26B del documento WO 2009/074478; disolventes residuales: tolueno 320 ppm y metanol 40 ppm, (Ejemplo 18); metanosulfonatos de alquilo: menores que 0,05 ppm (LOD)), preparada como en el Ejemplo 2a del documento WO 2009/074478. La forma H salina obtenida se caracteriza como sigue:

60 Pureza según HPLC: 99,8 (% de área) (Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478);
 Pureza enantiomérica según HPLC: 100% (Ejemplo 26B del documento WO 2009/074478);
 K.F.: contenido de agua 2,3% en peso (Ejemplo 17);
 Disolventes residuales: tolueno y metanol menores que 6 ppm (LOD) (Ejemplo 18);
 Metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm (LOD) (Ejemplo 19);

DSC y TGA (Ejemplo 20), espectros de RMN ¹H en CD₃CN, RMN de CP/MAS ¹³C (Ejemplo 21) y análisis de PXRD (Ejemplo 22) son totalmente consistentes con los de la forma H del enantiómero (R), según se da a conocer en el Ejemplo 2.

5 Ejemplo 5

Preparación de la forma H de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida mediante cristalización en agua

10 Una mezcla de agua purificada (500 ml) y metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (78,9 g, 0,198 moles; pureza según HPLC 99,4 (% de área); relación enantiomérica según HPLC S:R = 99,8:0,2; disolventes residuales: 2-propanol 1.300 ppm), (Ejemplo 18); contenido de metanosulfonatos de alquilo: MMS y EMS menores que 0,05 (LOD) e IMS 0,14 ppm, (Ejemplo 19), preparado como en el Ejemplo 3a del documento WO 2009/074478, se calienta hasta 65°C con agitación mecánica y en nitrógeno, y después se filtra.

15 Se añaden cristales de siembra, preparados como en el Ejemplo 3a, a la disolución, y se mantienen con agitación a 55-60°C. La mezcla se enfría gradualmente con agitación hasta 5°C en 3 horas, y después el producto cristalino se filtra, se lava con agua purificada enfriada (30 ml) para producir un producto húmedo que se seca a 40°C a presión ambiental para proporcionar el producto del título. (64,8 g, 0,159 moles; rendimiento de 80,6%)

20 Pureza según HPLC: 99,9 (% de área) (Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478);
Pureza enantiomérica según HPLC: 100% (Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478);
K.F.: contenido de agua 2,3% en peso (Ejemplo 17);
Disolventes residuales: 2-propanol menores que 6 ppm (LOD), (Ejemplo 18);
25 Metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm (LOD) (Ejemplo 19);

DSC y TGA (Ejemplo 20), espectros de RMN ¹H en CD₃CN, RMN de CP/MAS ¹³C (Ejemplo 21) y análisis de PXRD (Ejemplo 22) son totalmente consistentes con los de la forma H del enantiómero (S), según se da a conocer en el Ejemplo 1a.

30 Ejemplo 6

Forma H de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida mediante cristalización en una mezcla 95:5 (p/p) de acetona/agua

35 La forma A de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (1,5 g; pureza según HPLC 99,4 (% de área); relación enantiomérica según HPLC S:R = 99,8:0,2; disolventes residuales: 2-propanol 1.300 ppm, Ejemplo 18; contenido de metanosulfonatos de alquilo: MMS y EMS menores que 0,05 ppm (LOD) e IMS 0,14 ppm, Ejemplo 19), preparada como en el Ejemplo 3a del documento WO 2009/074478, y una mezcla 95:5 (p/p) de acetona/agua (20 ml) se colocan en un matraz redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo. La suspensión se calienta hasta aproximadamente 5°C por debajo del punto de ebullición del disolvente y se mantiene bajo agitación magnética a esta temperatura durante 12 horas. La suspensión se deja enfriar entonces de forma espontánea a temperatura ambiente y se filtra para proporcionar, tras secar a vacío a temperatura ambiente, la forma H de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida con un rendimiento de 87%.

45 Pureza según HPLC: 99,9 (% de área) (Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478);
Pureza enantiomérica según HPLC: 100% (Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478);
K.F.: contenido de agua 2,3% en peso (Ejemplo 17);
Disolventes residuales: 2-propanol menores que 6 ppm (LOD) y acetona 200 ppm (Ejemplo 18);
50 Metanosulfonatos de alquilo (MMS, EMS e IMS); menores que 0,05 ppm LOD (Ejemplo 19);

DSC y TGA (Ejemplo 20), espectros de RMN ¹H en CD₃CN, RMN de CP/MAS ¹³C (Ejemplo 21) y análisis de PXRD (Ejemplo 22) son totalmente consistentes con los de la forma H del enantiómero (S), según se da a conocer en el Ejemplo 1a.

55 Ejemplo 7

Forma H de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida a partir de la forma A metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida mediante captación de agua a partir del aire húmedo

60 La forma A de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (3 g.; pureza según HPLC 99,8 (% de área), Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478; relación enantiomérica según HPLC S:R = 99,5:0,5, Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478; disolventes residuales: acetona 1.023 ppm, (Ejemplo 18); metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm (LOD), (Ejemplo 19), preparada como en el Ejemplo 9a, mantenida en una corriente de aire de RH de 97% a 25°C durante dos meses, se convierte

completamente en la forma H.

Pureza según HPLC: 99,9 (% de área) (Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478);
 Pureza enantiomérica según HPLC: 100% (Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478);
 5 K.F.: contenido de agua 2,3% en peso (Ejemplo 17);
 Disolventes residuales: acetona 100 ppm (Ejemplo 18);
 Metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm (LOD) (Ejemplo 19);

10 DSC y TGA (Ejemplo 20), espectros de RMN ¹H en CD₃CN, RMN de CP/MAS ¹³C (Ejemplo 21) y análisis de PXRD (Ejemplo 22) son totalmente consistentes con los de la forma H del enantiómero (S), según se da a conocer en el Ejemplo 1a.

Ejemplo 8

15 Preparación de cristal único de la forma H de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida mediante cristalización de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi) bencilamino]propanamida metanosulfonato de forma A en agua.

20 A una disolución saturada de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (6 g) en agua (100 ml) mantenida a temperatura ambiente, se añaden cristales de siembra (1-2 mg, Ejemplo 3a).

Una vez que se añadieron los cristales de siembra, la nucleación es bastante rápida. Se selecciona una aguja muy pequeña (0,63 x 0,02 x 0,02 mm) y se monta sobre una fibra de vidrio y se usa en un experimento de difracción. Los datos se recogen con radiación de Mo K_α (λ = 0.71069 Å) en un difractómetro de Bruker APEX II equipado con un monocromador de grafito y un detector de área de CCD muy sensible (Bruker (2008). APEX-II (Versión 2008.1-0), SAINT (Versión 7.51A) y SADABS (Versión 2007/4). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA). La estructura se resuelve con SIR97 (Altomare, A., Burla, M. C., Camalli, M., Cascarano G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Moliterni, A. G. G., Polidori G. y Spagna, R. J. Appl. Cryst. 1999,32, 115-119) y se refina con SHELX97L (Sheldrick G. M., Acta Cryst. A 2008, 64, 112-122). Los átomos de hidrógeno se localizan mediante mapas de diferencias de Fourier y entonces se refinan en posiciones restringidas, con la excepción de los átomos de hidrógeno de la molécula de agua, para los que se aplica solamente una restricción en la longitud del enlace. El refinamiento se lleva a cabo con parámetros de desplazamiento anisotrópico para todos los átomos que no sean de hidrógeno. Los anillos fenílicos se refinan como cuerpo rígido. (La configuración absoluta se supone a partir de la forma anhidra, y no se refina). Los parámetros cristalográficos determinados en el experimento de SCXRD se dan a conocer en la Tabla 4 (en la que los parámetros cristalográficos se comparan con los de la forma A cristalina) y en las Tablas 5-9 (en las que la numeración de los átomos está de acuerdo con la figura 6). La estructura molecular y el empaquetamiento cristalino de la forma H de metanosulfonato de ralfinamida se dan a conocer en las figura 6 y 7, respectivamente. Ambos dibujos se obtienen con Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program (ORTEP) (L.J. Farrugia, J. Appl. Cryst. 1997,30, 565). En la figura 6, las elipsoides de a.d.p. se muestran al nivel de probabilidad del 50%.

40

Tabla 4

Análisis cristalográfico de rayos X de cristal único de parámetros del cristal de metanosulfonato de ralfinamida		
	Forma A	Forma H
Parámetros de la celda:	a = 22,689(3) Å	a = 5,844(4) Å
Å = Ångstrom	b = 15,5107(11) Å	b = 15,221(10) Å
°= grados	c = 5,5366(2) Å	c = 21,670(15) Å
	α = 90°	α = 90°
	β = 90°	β = 96,361(10)°
	γ = 90°	γ = 90°
	V = 1948,5(3) Å ³	V = 1916(2) Å ³
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ , ortorrómbico	P2 ₁ , monoclinico
Z (multiplicidad)	4	2
Densidad calculada, g/cm ³	1,358	1,413

a, b y c definen la longitud de los lados de las celdas unitarias; α, β y γ definen los ángulos relativos de los lados de la celda; V define el volumen de la celda.

Tabla 5 – (se refiere a la figura 6)

Coordenadas atómicas fraccionarias y equivalentes				
Parámetros de desplazamiento atómico isotrópico (U_{eq} , Å ²) para la Forma H				
Átomo	x	y	z	U_{eq}^*
S1A	0,0470(5)	0,2715(2)	0,84056(12)	0,0478(8)
F1A	-0,1314(12)	0,2035(5)	0,5752(3)	0,078(2)
O1A	0,4792(14)	0,3412(5)	0,1126(3)	0,058(2)
O2A	0,2486(13)	0,3129(5)	0,4474(3)	0,062(2)
O3A	-0,0335(15)	0,1887(5)	0,8130(4)	0,074(3)
O4A	-0,0203(12)	0,2835(6)	0,9035(3)	0,070(2)
O5A	0,2945(12)	0,2805(5)	0,8416(3)	0,052(2)
N1A	0,3626(15)	0,3224(5)	0,0107(4)	0,055(3)
N2A	0,1672(14)	0,2364(5)	0,1559(3)	0,042(2)
C1A	0,342(2)	0,3075(8)	0,0715(5)	0,050(3)
C2A	0,1590(18)	0,2441(6)	0,0864(5)	0,042(3)
C3A	-0,0767(18)	0,2616(8)	0,0555(5)	0,061(4)
C4A	0,065(2)	0,3132(7)	0,1863(4)	0,048(3)
C5A	0,1108(14)	0,3081(5)	0,2566(2)	0,051(3)
C6A	0,3184(13)	0,3406(5)	0,2852(3)	0,063(4)
C7A	0,3607(12)	0,3415(5)	0,3496(3)	0,061(4)
C8A	0,1954(14)	0,3099(6)	0,3854(2)	0,055(3)
C9A	-0,0121(12)	0,2775(5)	0,3568(3)	0,053(3)
C10A	-0,0544(11)	0,2766(5)	0,2924(3)	0,064(4)
C11A	0,0794(18)	0,2810(8)	0,4844(4)	0,053(3)
C12A	0,1761(14)	0,2876(5)	0,5503(2)	0,051(3)
C13A	0,0588(12)	0,2455(5)	0,5943(4)	0,066(4)
C14A	0,1413(14)	0,2504(5)	0,6569(3)	0,070(4)
C15A	0,3411(15)	0,2973(5)	0,6755(2)	0,069(4)
C16A	0,4584(12)	0,3394(5)	0,6315(4)	0,065(4)
C17A	0,3759(14)	0,3346(5)	0,5690(3)	0,065(4)
C18A	-0,085(2)	0,3566(9)	0,7950(5)	0,077(4)
S1B	0,3244(5)	0,5815(2)	0,83652(12)	0,0443(8)
F1B	0,3600(12)	0,6426(6)	0,5705(3)	0,090(3)
O1B	0,1081(13)	0,5127(5)	0,1090(3)	0,054(2)
O2B	0,7411(14)	0,5331(6)	0,4406(3)	0,071(3)
O3B	0,0739(12)	0,5777(5)	0,8306(3)	0,054(2)
O4B	0,4423(14)	0,5655(5)	0,8959(3)	0,069(3)
O5B	0,3986(13)	0,6613(5)	0,8090(4)	0,061(2)
N1B	0,1412(15)	0,5293(7)	0,0067(4)	0,062(3)
N2B	0,4589(15)	0,6175(6)	0,1498(3)	0,054(3)
C1B	0,2059(19)	0,5488(8)	0,0683(5)	0,053(3)
C2B	0,396(2)	0,6172(7)	0,0816(5)	0,053(3)
C3B	0,6108(18)	0,5973(9)	0,0475(4)	0,065(4)
C4B	0,589(2)	0,5408(8)	0,1799(5)	0,059(4)
C5B	0,6164(13)	0,5453(5)	0,2497(2)	0,052(3)
C6B	0,8232(11)	0,5140(5)	0,2795(3)	0,047(3)
C7B	0,8592(11)	0,5125(5)	0,3439(3)	0,063(4)
C8B	0,6885(14)	0,5423(6)	0,3786(2)	0,050(3)
C9B	0,4817(12)	0,5736(5)	0,3488(3)	0,060(4)
C10B	0,4457(10)	0,5751(5)	0,2843(3)	0,049(3)
C11B	0,563(2)	0,5695(9)	0,4768(4)	0,070(4)
C12B	0,6629(14)	0,5579(5)	0,5434(2)	0,049(3)
C13B	0,5449(12)	0,6002(5)	0,5871(4)	0,053(3)
C14B	0,6295(15)	0,5975(5)	0,6496(3)	0,072(4)
C15B	0,8321(15)	0,5524(6)	0,6684(3)	0,073(5)
C16B	0,9501(12)	0,5101(6)	0,6247(4)	0,077(4)
C17B	0,8655(14)	0,5128(5)	0,5622(3)	0,070(4)
C18B	0,414(2)	0,4981(7)	0,7871(5)	0,059(4)
O1W	0,7261(14)	0,4263(6)	0,9536(3)	0,058(2)

* U_{eq} isotrópico equivalente definido como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado

Tabla 6 – se refiere a la figura 6

Parámetros de desplazamiento atómico anisotrópico (U_{ij}^* , Å ²) para la Forma H						
Átomo	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S1A	0,060(2)	0,045(2)	0,0429(18)	0,0078(16)	0,0263(16)	0,0079(19)
F1A	0,085(6)	0,093(6)	0,057(4)	0,004(4)	0,016(4)	-0,036(5)
O1A	0,060(6)	0,065(6)	0,052(5)	0,005(5)	0,024(5)	-0,004(5)
O2A	0,080(6)	0,077(6)	0,028(4)	0,000(4)	-0,002(4)	-0,015(5)
O3A	0,105(7)	0,043(5)	0,083(6)	-0,020(5)	0,047(5)	-0,006(5)
O4A	0,065(5)	0,098(7)	0,049(4)	-0,009(5)	0,017(4)	0,021(5)
O5A	0,053(5)	0,054(5)	0,049(4)	-0,013(4)	0,008(4)	0,013(5)
N1A	0,073(7)	0,038(6)	0,057(6)	0,022(5)	0,020(5)	0,000(5)
N2A	0,057(6)	0,033(6)	0,040(5)	0,007(4)	0,026(5)	0,002(5)
C1A	0,059(9)	0,048(8)	0,042(7)	0,007(6)	0,006(7)	0,007(7)
C2A	0,045(8)	0,032(7)	0,053(7)	-0,012(5)	0,030(6)	-0,011(6)
C3A	0,055(9)	0,080(10)	0,052(7)	-0,002(8)	0,023(7)	-0,017(8)
C4A	0,085(9)	0,019(6)	0,044(7)	0,015(6)	0,028(6)	0,003(6)
C5A	0,081(9)	0,033(7)	0,044(7)	0,000(6)	0,031(7)	-0,001(7)
C6A	0,102(11)	0,046(8)	0,047(8)	0,011(6)	0,036(8)	-0,004(8)
C7A	0,078(10)	0,046(8)	0,058(8)	-0,007(6)	0,001(8)	-0,016(7)
C8A	0,050(8)	0,077(10)	0,040(7)	0,022(7)	0,011(7)	-0,008(7)
C9A	0,057(8)	0,085(10)	0,018(6)	0,024(7)	0,012(6)	-0,004(8)
C10A	0,051(8)	0,071(9)	0,070(9)	0,015(8)	0,011(7)	0,000(8)
C11A	0,074(9)	0,057(8)	0,031(6)	-0,001(6)	0,012(6)	-0,008(8)
C12A	0,063(8)	0,045(8)	0,044(7)	-0,002(6)	0,010(7)	-0,005(7)
C13A	0,065(10)	0,109(13)	0,024(7)	0,009(7)	0,008(7)	0,003(9)
C14A	0,109(12)	0,056(10)	0,055(9)	-0,018(7)	0,047(9)	0,001(8)
C15A	0,125(13)	0,046(9)	0,035(7)	-0,009(7)	0,010(8)	0,024(9)
C16A	0,086(11)	0,060(9)	0,049(8)	0,009(7)	0,009(8)	0,006(8)
C17A	0,116(12)	0,057(9)	0,025(7)	0,006(6)	0,019(7)	-0,008(8)
C18A	0,079(10)	0,085(11)	0,066(9)	0,028(8)	-0,007(8)	0,007(9)
S1B	0,057(2)	0,0415(19)	0,0369(17)	-0,0030(16)	0,0156(16)	0,0057(18)
F1B	0,060(5)	0,142(8)	0,067(5)	0,003(5)	0,002(4)	0,027(5)
O1B	0,057(5)	0,046(5)	0,062(5)	0,011(4)	0,027(4)	-0,002(4)
O2B	0,095(7)	0,094(7)	0,026(4)	0,003(4)	0,011(5)	0,020(6)
O3B	0,064(5)	0,030(4)	0,070(5)	-0,013(4)	0,020(4)	-0,005(4)
O4B	0,119(7)	0,048(6)	0,041(5)	-0,010(4)	0,012(5)	0,021(5)
O5B	0,068(6)	0,042(5)	0,071(6)	0,001(5)	0,003(4)	-0,009(4)
N1B	0,068(7)	0,069(7)	0,053(6)	0,015(5)	0,027(6)	0,018(6)
N2B	0,079(8)	0,060(7)	0,031(5)	-0,012(5)	0,037(5)	-0,010(6)
C1B	0,049(8)	0,063(10)	0,049(8)	-0,002(7)	0,012(7)	0,004(7)
C2B	0,086(9)	0,035(7)	0,040(7)	-0,001(6)	0,023(7)	0,004(7)
C3B	0,078(9)	0,094(10)	0,026(6)	-0,006(6)	0,020(6)	-0,028(8)
C4B	0,075(9)	0,046(8)	0,059(8)	0,011(7)	0,023(7)	0,019(7)
C5B	0,069(9)	0,050(8)	0,042(7)	-0,005(6)	0,026(7)	-0,011(7)
C6B	0,016(6)	0,061(8)	0,065(8)	-0,007(7)	0,004(6)	0,008(6)
C7B	0,080(10)	0,072(10)	0,035(7)	0,001(7)	-0,004(7)	0,006(8)
C8B	0,053(8)	0,049(8)	0,049(8)	0,017(6)	0,012(7)	0,016(7)
C9B	0,099(10)	0,061(9)	0,024(6)	-0,007(7)	0,025(7)	0,008(9)
C10B	0,054(8)	0,035(7)	0,062(8)	0,008(7)	0,020(6)	0,004(7)
C11B	0,093(10)	0,092(11)	0,026(6)	0,000(8)	0,011(7)	-0,018(9)
C12B	0,038(7)	0,053(9)	0,053(8)	0,003(6)	-0,008(6)	0,009(6)
C13B	0,072(10)	0,047(9)	0,040(7)	-0,001(6)	0,010(7)	-0,004(7)
C14B	0,101(12)	0,053(10)	0,064(10)	-0,012(7)	0,023(9)	0,012(8)
C15B	0,066(9)	0,128(14)	0,024(7)	0,014(8)	0,006(7)	0,002(9)
C16B	0,076(10)	0,078(11)	0,079(10)	0,014(9)	0,012(9)	-0,020(8)
C17B	0,104(12)	0,077(10)	0,030(7)	0,007(7)	0,014(7)	0,002(9)
C18B	0,075(9)	0,037(7)	0,070(8)	-0,013(6)	0,036(7)	0,027(6)
O1W	0,083(6)	0,052(5)	0,041(4)	-0,012(4)	0,020(4)	0,001(5)

* el exponente del parámetro de desplazamiento anisotrópico toma la forma: -
 $2\pi^2(h^2a^2U_{11}+k^2b^2U_{22}+...+2hka^*b^*U_{12})$

Tabla 7 – se refiere a la figura 6

Longitudes de enlaces (Å) para la forma H			
S1A-O3A	1,450(8)	S1B-O4B	1,412(7)
S1A-O5A	1,451(7)	S1B-O5B	1,442(7)
S1A-O4A	1,472(7)	S1B-O3B	1,456(7)
S1A-C18A	1,755(12)	S1B-C18B	1,777(10)
F1A-C13A	1,309(8)	F1B-C13B	1,276(8)
O1A-C1A	1,242(12)	O1B-C1B	1,232(12)
O2A-C8A	1,345(7)	O2B-C8B	1,351(8)
O2A-C11A	1,427(10)	O2B-C11B	1,478(12)
N1A-C1A	1,358(12)	N1B-C1B	1,378(13)
N2A-C4A	1,498(11)	N2B-C2B	1,483(12)
N2A-C2A	1,506(12)	N2B-C4B	1,502(13)
C1A-C2A	1,500(14)	C1B-C2B	1,525(15)
C2A-C3A	1,487(13)	C2B-C3B	1,557(13)
C4A-C5A	1,520(10)	C4B-C5B	1,503(11)
C5A-C6A	1,3900*	C5B-C6B	1,3900*
C5A-C10A	1,3900*	C5B-C10B	1,3900*
C6A-C7A	1,3900*	C6B-C7B	1,3900*
C7A-C8A	1,3900*	C7B-C8B	1,3900*
C8A-C9A	1,3900	C8B-C9B	1,3900*
C9A-C10A	1,3900*	C9B-C10B	1,3900*
C11A-C12A	1,480(10)	C11B-C12B	1,505(11)
C12A-C13A	1,3900*	C12B-C13B	1,3900*
C12A-C17A	1,3900*	C12B-C17B	1,3900*
C13A-C14A	1,3900*	C13B-C14B	1,3900*
C14A-C15A	1,3900*	C14B-C15B	1,3900*
C15A-C16A	1,3900*	C15B-C16B	1,3900*
C16A-C17A	1,3900*	C16B-C17B	1,3900*

* deriva del refinamiento de cuerpo rígido de los anillos aromáticos

Tabla 8 – se refiere a la figura 6

5

Ángulos de enlace (°) para la forma H			
O3A-S1A-O5A	111,5(5)	O4B-S1B-O5B	112,6(5)
O3A-S1A-O4A	112,4(5)	O4B-S1B-O3B	117,3(5)
O5A-S1A-O4A	110,0(4)	O5B-S1B-O3B	110,0(5)
O3A-S1A-C18A	108,0(6)	O4B-S1B-C18B	106,3(5)
O5A-S1A-C18A	108,3(5)	O5B-S1B-C18B	103,3(5)
O4A-S1A-C18A	106,5(5)	O3B-S1B-C18B	106,2(5)
C8A-O2A-C11A	116,9(7)	C8B-O2B-C11B	113,2(8)
C4A-N2A-C2A	114,1(7)	C2B-N2B-C4B	119,2(8)
O1A-C1A-N1A	120,4(11)	O1B-C1B-N1B	119,8(11)
O1A-C1A-C2A	122,1(10)	O1B-C1B-C2B	123,6(10)
N1A-C1A-C2A	117,3(10)	N1B-C1B-C2B	116,5(10)
C3A-C2A-C1A	115,7(9)	N2B-C2B-C1B	106,7(9)
C3A-C2A-N2A	112,9(7)	N2B-C2B-C3B	110,4(9)
C1A-C2A-N2A	108,7(9)	C1B-C2B-C3B	112,7(9)
N2A-C4A-C5A	111,5(8)	N2B-C4B-C5B	113,1(9)
C6A-C5A-C10A	120,0	C6B-C5B-C10B	120,0
C6A-C5A-C4A	118,5(7)	C6B-C5B-C4B	116,2(6)
C10A-C5A-C4A	121,4(7)	C10B-C5B-C4B	123,7(6)
C7A-C6A-C5A	120,0*	C7B-C6B-C5B	120,0*
C6A-C7A-C8A	120,0*	C6B-C7B-C8B	120,0*
O2A-C8A-C9A	123,4(6)	O2B-C8B-C7B	114,0(7)
O2A-C8A-C7A	116,6(6)	O2B-C8B-C9B	126,0(7)
C9A-C8A-C7A	120,0*	C7B-C8B-C9B	120,0*
C10A-C9A-C8A	120,0*	C10B-C9B-C8B	120,0*
C9A-C10A-C5A	120,0*	C9B-C10B-C5B	120,0*
O2A-C11A-C12A	107,8(8)	O2B-C11B-C12B	104,2(9)
C13A-C12A-C17A	120,0*	C13B-C12B-C17B	120,0*
C13A-C12A-C11A	117,7(7)	C13B-C12B-C11B	115,5(8)
C17A-C12A-C11A	122,3(7)	C17B-C12B-C11B	124,4(8)

ES 2 590 128 T3

F1A-C13A-C14A	121,6(6)	F1B-C13B-C12B	120,7(7)
F1A-C13A-C12A	118,4(6)	F1B-C13B-C14B	119,3(7)
C14A-C13A-C12A	120,0*	C12B-C13B-C14B	120,0*
C13A-C14A-C15A	120,0*	C13B-C14B-C15B	120,0*
C14A-C15A-C16A	120,0*	C16B-C15B-C14B	120,0*
C17A-C16A-C15A	120,0*	C17B-C16B-C15B	120,0*
C16A-C17A-C12A	120,0*	C16B-C17B-C12B	120,0*

* que deriva del refinamiento de cuerpo rígido de los anillos atómicos

Tabla 9 – se refiere a la figura 6

Coordenadas atómicas fraccionarias de los átomos de H y parámetros de desplazamiento atómico isotrópico (U_{iso} , Å ²) para la forma H				
átomo	x	y	z	U_{iso}
H21	0,0915	0,1874	0,1650	0,050
H22	0,3149	0,2303	0,1721	0,050
H2A	0,2040	0,1865	0,0715	0,050
H3A1	-0,1809	0,2181	0,0682	0,092
H3A2	-0,0755	0,2592	0,0113	0,092
H3A3	-0,1258	0,3188	0,0672	0,092
H4A1	-0,0999	0,3145	0,1742	0,057
H4A2	0,1299	0,3671	0,1720	0,057
H6A	0,4289	0,3617	0,2612	0,075
H7A	0,4995	0,3632	0,3687	0,073
H9A	-0,1227	0,2564	0,3808	0,063
H10A	-0,1933	0,2548	0,2733	0,076
H11A	0,0419	0,2203	0,4739	0,064
H11B	-0,0601	0,3157	0,4771	0,064
H14A	0,0628	0,2222	0,6863	0,084
H15A	0,3962	0,3006	0,7174	0,083
H16A	0,5920	0,3708	0,6440	0,078
H17A	0,4544	0,3627	0,5396	0,078
H18A	-0,0426	0,3523	0,7536	0,116
H18B	-0,0349	0,4123	0,8126	0,116
H18C	-0,2490	0,3520	0,7940	0,116
H23	0,3280	0,6232	0,1678	0,065
H24	0,5434	0,6660	0,1593	0,065
H2B	0,3346	0,6751	0,0687	0,063
H3B1	0,7229	0,6430	0,0564	0,098
H3B2	0,5661	0,5947	0,0036	0,098
H3B3	0,6762	0,5420	0,0616	0,098
H4B1	0,7401	0,5384	0,1655	0,070
H4B2	0,5084	0,4870	0,1670	0,070
H6B	0,9374	0,4941	0,2563	0,057
H7B	0,9976	0,4915	0,3639	0,076
H9B	0,3675	0,5935	0,3720	0,072
H10B	0,3073	0,5961	0,2644	0,059
H11C	0,4196	0,5376	0,4684	0,084
H11D	0,5359	0,6311	0,4672	0,084
H14B	0,5506	0,6259	0,6788	0,086
H15B	0,8888	0,5506	0,7102	0,087
H16B	1,0857	0,4799	0,6373	0,093
H17B	0,9445	0,4845	0,5330	0,084
H18D	0,3710	0,4416	0,8019	0,088
H18E	0,5779	0,5006	0,7870	0,088
H18F	0,3408	0,5070	0,7456	0,088
H1W	0,594(8)	0,434(6)	0,933(4)	0,087
H2W	0,806(13)	0,391(6)	0,935(4)	0,087
H1A2	0,2212	0,3166	-0,0108	0,087
H1A3	0,4130	0,3759	0,0059	0,087
H1B1	-0,0063	0,5452	-0,0021	0,087
H1B2	0,2266	0,5630	-0,0163	0,087

Ejemplo 9

Síntesis de forma A de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida mediante salificación de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida con ácido metanosulfónico en acetona, comparación con el producto obtenido según un método de la técnica anterior y su purificación mediante suspensión en acetona

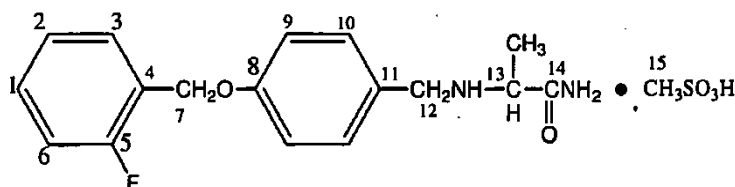
a) Síntesis en acetona

Una suspensión de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (127,6 kg, 422,03 moles; pureza según HPLC 99,4 (% de área); relación enantiomérica S:R = 99,8:0,2, Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478; disolventes residuales: tolueno 300 ppm y metanol 50 ppm, (Ejemplo 18); metanosulfonatos de alquilo menores que 0,05 ppm (LOD), (Ejemplo 19), preparada como en el Ejemplo 2a del documento WO 2009/074478, en acetona (800 kg), se calienta en nitrógeno y agitación mecánica hasta reflujo a 58 +/- 3°C, y se mantiene en estas condiciones hasta una disolución transparente. La disolución se filtra a través de un filtro de GAF, y el filtro se lava con 20 kg de acetona. Se añade ácido metanosulfónico (40,8 kg, 424,5 moles) a la disolución caliente (58 +/- 3°C) durante no menos de 30 min., conduciendo a la precipitación inmediata de un compuesto sólido. El embudo de goteo se lava con 30 kg de acetona, y la suspensión se agita durante 60 minutos a 56 +/- 3°C. La mezcla de reacción se enfría hasta 20 +/- 3°C durante dos horas, y después se agita a la misma temperatura durante 2 horas. El producto insoluble se aísla mediante filtración y se lava con acetona (85 kg). El producto húmedo se seca a 40 +/- 2°C a vacío (alrededor de 20 mbares) durante 16 horas para proporcionar metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (Forma A 165,8 kg; rendimiento de 98,6%).

Pureza según HPLC: 99,8 (% de área) (Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478);
HPLC relación enantiomérica: S:R = 99,5:0,5 (Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478);
K.F.: contenido de agua 0,1% en peso (Ejemplo 17);
Disolventes residuales: tolueno y metanol menores que 6 ppm (LOD), acetona 1.023 ppm (Ejemplo 18);
Metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm (LOD) (Ejemplo 19);
DSC: pico de fusión endotérmico a 243,1 ± 0,2°C (ΔH = 132,1±4,5J/g), (Ejemplo 20);

TGA: el producto no pierde peso hasta 240°C. La pérdida de peso por encima de esta temperatura es debida a descomposición de la sustancia (Ejemplo 20);

RMN de alta resolución (Ejemplo 21): el espectro de RMN ¹H en CD₃CN de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida, forma A, es totalmente consistente con la estructura dada, y se encuentra que es idéntico al de la forma H (Ejemplo 1a). En la siguiente Tabla 10, se dan a conocer los datos de RMN para todos los protones.



40

Tabla 10 - Espectro de RMN ¹H: Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz)

H	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (Hz)
1	7,43	Multiplete	
2	7,25	Triplete	7,0
3	7,57	Dt	7,0; 1,1
6	7,19	Dd	7,0; 6,0
7	5,21	Singlete	
9	7,08	Parte A de un sistema AB	8,7
10	7,48	Parte B de un sistema AB	8,7
12	4,04; 4,16	Sistema AB	12
13	3,88	Cuartete	7,0
15	2,51	Singlete	
CH ₃ -CH	1,55	Doblete	7,0
CONH ₂	6,15;6,70	Singlete	

RMN de CP/MAS de estado sólido (Ejemplo 21): el espectro de CP/MAS de ¹H de estado sólido de la forma A de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida muestra dos señales anchas, la primera a 1,00-1,50 ppm y la segunda entre 2,00 y 6,00 ppm.

45

El espectro de CP/MAS de ¹³C de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida muestra las resonancias de los desplazamientos químicos (ppm) descritas aquí a continuación en la Tabla 11. El espectro completo se da a conocer en la figura 9.

5

Tabla 11 - Desplazamientos químicos de CP/MAS de ¹³C (ppm)

C-1;C-2;C-3;C-5;C-6				C-4	C-7	C-8	Señal de C no atribuida
115,0; 121,9; 124,5				159,2	63,35	170,3	85,0
				158,1			
C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	Me-C-13
112,0	130,9	98,0	50,8 52,1	57,0	185,0 190,8 205,0	39,0	16,6

10 Análisis de PXR: en la siguiente Tabla 12 se da a conocer el patrón de PXR observado del polimorfo anhidro forma A (polvo) determinado usando el instrumento y condiciones descritas en el Ejemplo 22.

Los resultados experimentales coinciden con los parámetros cristalográficos calculados usando los datos del análisis de SCXR.

15 Tabla 12 Patrones de PXR observados y calculados para la forma A

h	k	l	2θ		Int. rel.
			(obs)	(calc)	
1	1	0	6,93	6,903	1,7
2	0	0	7,80	7,793	23,0
2	1	0	9,66	9,659	3,0
0	2	0	11,38	11,409	2,9
1	2	0	12,04	12,060	10,4
3	1	0	13,02	13,023	10,4
2	2	0	13,82	13,831	7,0
4	0	0	15,60	15,622	21,0
3	2	0	16,36	16,370	8,8
4	1	0	16,62	16,641	3,8
1	1	1	17,52	17,450	6,7
2	0	1	17,83	17,826	7,2
2	1	1	18,75	18,728	16,6
4	2	0	19,35	19,387	28,5
0	2	1	19,70	19,701	9,9
5	1	0	20,34	20,390	100,0
3	1	1	20,69	20,690	20,2
2	2	1	21,20	21,215	13,0
5	2	0	22,69	22,703	22,5
0	4	0	22,95	22,934	26,2
3	2	1		22,973	
4	1	1		23,169	
1	4	0	23,23	23,271	15,8
4	3	0		23,278	
6	0	0	23,50	23,525	5,1
0	3	1		23,542	
2	3	1	24,80	24,834	5,1
4	2	1	25,24	25,241	2,0
3	4	0	25,8056	25,819	10,1
5	1	1	26,01	26,03	3,6
5	2	1	27,84	27,902	4,7
7	1	0	28,07	28,124	3,1
6	0	1	28,55	28,585	4,8
6	1	1	29,16	29,171	10,3
6	3	0		29,259	
2	5	0	29,82	29,858	1,9
7	2	0		29,876	
5	3	1	30,77	30,79	11,0
8	0	0	31,50	31,544	4,7

7	0	1	31,95	31,995	2,0
4	4	1		32,302	
0	0	2	32,38	32,338	1,0
7	1	1		32,525	
2	0	2	33,37	33,314	1,5
1	5	1		33,341	
2	1	2	33,96	33,826	0,8
2	5	1		34,057	
1	2	2	34,61	34,63	0,9
5	5	0	34,95	35,038	1,2
8	1	1	36,02	36,048	1,3
7	3	1	36,46	36,521	3,1
8	2	1	37,38	37,467	2,0
5	0	2	38,04	38,076	0,7
9	1	1	39,66	39,711	3,3
h,k,l índices de reflexión					

b) Síntesis en 2-propanol

5 El metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida, preparado como se describe en el Ejemplo 3a) del documento WO 2009/074478 a partir de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida [pureza según HPLC 99,4 (% de área), Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478; relación enantiomérica S:R = 99,8:0,2, Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478; disolventes residuales: tolueno 300 ppm y metanol 50 ppm, Ejemplo 18; metanosulfonatos de alquilo: menores que 0,05 ppm (LOD), e IMS 0,15 ppm, Ejemplo 19), preparada como en el Ejemplo 2a del documento WO 2009/074478] y ácido metanosulfónico en 2-propanol, muestran las mismas características físicas (PXRD, DSC, TGA, RMN de CP/MAS ¹³C) de acuerdo con el Ejemplo 9a anterior), y las siguientes características adicionales:

15 Pureza según HPLC: 99,8 (% de área) (Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478);
HPLC relación enantiomérica: S:R = 99,5:0,5 (Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478);
K.F.: contenido de agua 0,1% en peso (Ejemplo 17);
Disolventes residuales: tolueno y metanol menores que 6 ppm (LOD), 2-propanol 1.300 ppm (Ejemplo 18);
Metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS menores que 0,05 ppm (LOD), e IMS 0,15 ppm (Ejemplo 19).

c) Suspensión en acetona

20 La forma A de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (168,2 g, 0,422 moles; pureza según HPLC: 99,8 (% de área), Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478; relación enantiomérica: S:R = 99,5:0,5, Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478; K.F.: contenido de agua 0,1%, Ejemplo 17; disolventes residuales: 2-propanol 1.300 ppm, Ejemplo 18; metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS, menores que 0,05 ppm (LOD) e IMS 0,15 ppm, Ejemplo 19), preparada como en el Ejemplo 9b, se añade con agitación a temperatura ambiente a acetona (820 g). La mezcla heterogénea se agita a temperatura ambiente durante 24 horas y después se filtra, y los cristales se lavan con acetona (80 ml). El producto húmedo se seca a 40 +/- 2°C a vacío (alrededor de 20 mbares) durante 16 horas para proporcionar metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida, Forma A, (161,5 g, rendimiento de 96%) que tiene las siguientes características:

35 Pureza según HPLC: 100,0 (% de área) (Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478);
Pureza enantiomérica según HPLC: 100% (Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478);
K.F.: contenido de agua 0,05% en peso (Ejemplo 17);
Disolventes residuales: acetona 1015 ppm, 2-propanol menor que 6 ppm (LOD) (Ejemplo 18);

40 Metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm (LOD) (Ejemplo 19). El producto muestra las mismas características físicas (PXRD, DSC, TGA, RMN de CP/MAS ¹³C) de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida preparado según el Ejemplo 9a.

Ejemplo 10

45 Preparación de cristal único de forma A de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida mediante cristalización de forma A de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en agua.

50 La forma A de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida obtenida según el Ejemplo 9a se disuelve en agua a 20°C, y los cristales se hacen crecer mediante evaporación lenta de agua en forma de agujas incoloras que se recuperan mediante filtración y se secan a 20°C durante 12 horas.

Un cristal que tiene dimensiones aproximadas de 0,55 x 0,09 x 0,08 mm se monta sobre una fibra de vidrio a fin de llevar a cabo el análisis de difracción de rayos X de cristal único. Los datos se recogen con radiación de Cu K α ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$) en un difractor de Siemens AED modificado equipado con un monocromador de grafito (Belletti, D., Cantoni, A. y Pasquinelli, G. (1993). AED. Report 1/93 Centro di Studio per la Strutturistica Diffrattometrica del CNR, Parma, Italia). La estructura se resuelve con SIR97, y se refina con SHELX97L. Los átomos de hidrógeno se sitúan mediante mapas de diferencias de Fourier, y después se refinan en posiciones restringidas, con la excepción de los átomos de hidrógeno de los grupos amínico y amídico, para los cuales solamente se aplica una restricción sobre la longitud del enlace. El refinamiento se llevó a cabo con parámetros de desplazamiento anisotrópico para todos los átomos que no sean de hidrógeno. Se encuentra que el anillo aromático terminal de C12-C17 (se hace referencia a la figura 2) (refinado como cuerpo rígido) está desordenado a lo largo de dos posiciones con ocupaciones de 0,65 y 0,35 respectivamente. Para cada anillo, el átomo de flúor F1 está desordenado al mismo nivel de probabilidad (50%) a lo largo de dos posiciones, que implica una rotación de 180° alrededor del enlace de C11-C12 del anillo de C12-C17. Esto conduce, para las cuatro posiciones de flúor desordenadas resultantes, a ocupaciones de 0,325, 0,325, 0,175 y 0,175 respectivamente. El refinamiento de la configuración absoluta confirma el carácter S del resto de ralfinamida. Los parámetros cristalográficos determinados en el experimento de SCXRD se dan a conocer en las Tablas 2 (en la que los parámetros cristalográficos se comparan con los de la forma cristalina H) y 9-13 (en las que la numeración de los átomos coincide con la figura 2). La estructura molecular y el empaquetamiento cristalino de la forma A de metanosulfonato de ralfinamida se dan a conocer en las figura 2 y 3, respectivamente. Ambos dibujos se obtienen con ORTEP. En ambas gráficas, solamente se muestra por claridad una posible configuración del anillo aromático desordenado (C12-C17). En la figura 2 se muestran los elipsoides de a.d.p. al nivel de probabilidad de 50%.

Tabla 13 – se refiere a la figura 2

Coordenadas atómicas fraccionarias, parámetros de desplazamiento atómico isotrópico equivalentes (U_{eq} , \AA^2) y factor de ocupación de estructura para la forma A					
átomo	x	y	z	U_{eq} *	Ocupación**
S1	-0,05377(4)	0,41447(6)	0,39167(17)	0,0579(3)	
F1A	0,2296(13)	0,7631(18)	0,238(5)	0,156(4)	0,175
F2A	0,2793(13)	0,746(2)	1,067(5)	0,156(4)	0,175
F1B	0,1620(6)	0,7616(9)	0,400(3)	0,156(4)	0,325
F2B	0,3138(7)	0,7351(11)	0,891(4)	0,156(4)	0,325
O1	0,0507(3)	0,2117(2)	0,4828(6)	0,1070(15)	
O2	0,18230(14)	0,6416(2)	0,8342(7)	0,0830(10)	
O3	-0,0708(2)	0,5021(2)	0,3684(7)	0,0994(12)	
O4	-0,00133(18)	0,4097(4)	0,5407(8)	0,1133(15)	
O5	-0,0487(2)	0,3741(3)	0,1618(8)	0,1063(13)	
N1	0,0457(3)	0,0764(2)	0,6177(7)	0,0906(15)	
N2	0,03697(14)	0,28588(18)	0,9077(6)	0,0523(7)	
C1	0,0424(2)	0,1599(2)	0,6460(7)	0,0610(9)	
C2	0,02414(17)	0,1907(2)	0,8948(7)	0,0545(8)	
C3	-0,0400(2)	0,1729(3)	0,9485(11)	0,0852(15)	
C4	0,0977(2)	0,3033(3)	0,9877(9)	0,0695(11)	
C5	0,11829(17)	0,3946(2)	0,9424(7)	0,0580(9)	
C6	0,1057(2)	0,4603(3)	1,0943(10)	0,0780(13)	
C7	0,1275(2)	0,5432(3)	1,0505(10)	0,0780(13)	
C8	0,16302(18)	0,5583(3)	0,8592(9)	0,0640(9)	
C9	0,1775(3)	0,4931(3)	0,7050(10)	0,0881(16)	
C10	0,1538(3)	0,4103(3)	0,7499(11)	0,0920(16)	
C11	0,2216(3)	0,6582(4)	0,6385(14)	0,107(2)	
C12A	0,2441(6)	0,7433(6)	0,637(3)	0,0900(19)	0,35
C13A	0,2639(7)	0,7721(10)	0,861(3)	0,127(4)	0,35
C14A	0,2919(7)	0,8516(10)	0,880(3)	0,159(6)	0,35
C15A	0,3002(7)	0,9021(7)	0,675(3)	0,120(4)	0,35
C16A	0,2804(6)	0,8733(7)	0,452(3)	0,111(3)	0,35
C17A	0,2524(6)	0,7939(7)	0,433(2)	0,115(3)	0,35
C12B	0,2371(3)	0,7537(3)	0,6472(17)	0,0900(19)	0,65
C13B	0,2045(3)	0,8041(5)	0,4882(16)	0,127(4)	0,65
C14B	0,2185(4)	0,8906(4)	0,4570(16)	0,159(6)	0,65
C15B	0,2651(4)	0,9267(3)	0,5848(17)	0,120(4)	0,65
C16B	0,2977(3)	0,8763(4)	0,7438(15)	0,111(3)	0,65
C17B	0,2837(3)	0,7898(4)	0,7750(16)	0,115(3)	0,65
C18	-0,1092(3)	0,3651(5)	0,5651(15)	0,114(2)	

* U_{eq} isotrópico equivalente definido como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado
** Completamente ocupado (1,00) si no se indica

Tabla 14 – se refiere a la figura 2

Parámetros de desplazamiento atómico anisotrópico (U_{ij} , Å ²) para la forma A						
átomo	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S1	0,0743(5)	0,0518(5)	0,0475(5)	0,0049(4)	0,0021(4)	0,0025(4)
F1A	0,143(7)	0,150(7)	0,175(10)	0,054(9)	-0,023(6)	0,035(6)
F2A	0,143(7)	0,150(7)	0,175(10)	0,054(9)	-0,023(6)	0,035(6)
F1B	0,143(7)	0,150(7)	0,175(10)	0,054(9)	-0,023(6)	0,035(6)
F2B	0,143(7)	0,150(7)	0,175(10)	0,054(9)	-0,023(6)	0,035(6)
O1	0,208(5)	0,0650(19)	0,0476(16)	0,0043(13)	0,031(2)	-0,011(2)
O2	0,0845(19)	0,0652(16)	0,099(3)	0,0057(18)	0,0272(19)	-0,0162(14)
O3	0,158(3)	0,0547(17)	0,085(2)	0,0041(17)	0,026(3)	0,0130(18)
O4	0,100(3)	0,156(4)	0,084(3)	0,040(3)	-0,020(2)	-0,011(3)
O5	0,134(3)	0,104(3)	0,080(2)	-0,036(2)	-0,004(2)	0,025(2)
N1	0,170(5)	0,0518(18)	0,050(2)	-0,0028(18)	0,022(3)	0,012(2)
N2	0,0672(17)	0,0488(15)	0,0409(15)	0,0029(13)	-0,0022(15)	-0,0046(12)
C1	0,092(3)	0,0490(17)	0,0421(18)	0,0034(14)	0,0034(18)	-0,0029(16)
C2	0,075(2)	0,0439(16)	0,0449(17)	0,0056(16)	0,0038(18)	-0,0014(14)
C3	0,095(3)	0,060(2)	0,100(4)	-0,007(2)	0,031(3)	-0,021(2)
C4	0,078(2)	0,060(2)	0,070(3)	0,017(2)	-0,019(2)	-0,0106(18)
C5	0,0620(18)	0,058(2)	0,054(2)	0,0039(16)	-0,0106(16)	-0,0064(15)
C6	0,081(3)	0,077(3)	0,076(3)	-0,003(3)	0,030(3)	-0,023(2)
C7	0,093(3)	0,064(2)	0,077(3)	-0,014(2)	0,029(2)	-0,015(2)
C8	0,0644(19)	0,0606(19)	0,067(2)	0,0041(19)	0,003(2)	-0,0107(16)
C9	0,116(4)	0,072(3)	0,076(3)	0,000(2)	0,045(3)	-0,019(3)
C10	0,130(4)	0,064(3)	0,082(3)	-0,006(3)	0,037(3)	-0,017(3)
C11	0,124(4)	0,089(3)	0,107(5)	0,003(4)	0,040(4)	-0,029(3)
C12A	0,072(3)	0,071(3)	0,127(5)	0,006(4)	0,035(3)	-0,011(3)
C13A	0,105(6)	0,095(5)	0,181(12)	0,011(7)	-0,009(7)	-0,033(5)
C14A	0,163(10)	0,097(6)	0,216(17)	0,041(9)	-0,041(11)	-0,042(6)
C15A	0,160(10)	0,097(6)	0,103(7)	0,030(6)	-0,024(6)	-0,055(6)
C16A	0,093(5)	0,087(5)	0,153(9)	0,035(6)	0,037(6)	-0,001(4)
C17A	0,092(5)	0,072(4)	0,181(10)	0,026(6)	0,020(6)	0,000(4)
C12B	0,072(3)	0,071(3)	0,127(5)	0,006(4)	0,035(3)	-0,011(3)
C13B	0,105(6)	0,095(5)	0,181(12)	0,011(7)	-0,009(7)	-0,033(5)
C14B	0,163(10)	0,097(6)	0,216(17)	0,041(9)	-0,041(11)	-0,042(6)
C15B	0,160(10)	0,097(6)	0,103(7)	0,030(6)	-0,024(6)	-0,055(6)
C16B	0,093(5)	0,087(5)	0,153(9)	0,035(6)	0,037(6)	-0,001(4)
C17B	0,092(5)	0,072(4)	0,181(10)	0,026(6)	0,020(6)	0,000(4)
C18	0,101(4)	0,131(5)	0,111(5)	0,033(5)	0,004(4)	-0,020(4)

* el exponente del parámetro de desplazamiento anisotrópico toma la forma: -
 $2\pi^2(h^2a^*U_{11}+k^2b^*U_{22}+... + 2hka^*b^*U_{12})$

5 Tabla 15 – se refiere a la figura 2

Longitudes de enlace (Å) para la forma A			
S1-O3	1,419(3)	C6-C7	1,398(6)
S1-O5	1,423(4)	C7-C8	1,352(6)
S1-O4	1,450(4)	C8-C9	1,364(7)
S1-C18	1,758(6)	C9-C10	1,415(6)
F1A-C17A	1,29(3)	C11-C12A	1,415(10)
F2A-C13A	1,26(3)	C11-C12B	1,522(7)
F1B-C13B	1,27(2)	C12A-C13A	1,3900*
F2B-C17B	1,26(2)	C12A-C17A	1,3900*
O1-C1	1,223(5)	C13A-C14A	1,3900*
O2-C8	1,371(5)	C14A-C15A	1,3900*
O2-C11	1,427(7)	C15A-C16A	1,3900*
N1-C1	1,306(5)	C16A-C17A	1,3900*
N2-C4	1,473(5)	C12B-C13B	1,3900*
N2-C2	1,507(4)	C12B-C17B	1,3900*
C1-C2	1,516(5)	C13B-C14B	1,3900*
C2-C3	1,511(6)	C14B-C15B	1,3900*
C4-C5	1,512(5)	C15B-C16B	1,3900*
C5-C6	1,352(6)	C16B-C17B	1,3900*

ES 2 590 128 T3

C5-C10	1,358(7)
* que resulta del refinamiento de cuerpo rígido del anillo aromático desordenado de C12-C17	

Tabla 16 – se refiere a la figura 2

Ángulos de enlace (°) para la forma A			
O3-S1-O5	111,2(2)	F2A-C13A-C12A	142(2)
O3-S1-O4	109,0(3)	F2A-C13A-C14A	95(2)
O5-S1-O4	114,9(3)	C14A-C13A-C12A	120,0*
O3-S1-C18	105,7(3)	C13A-C14A-C15A	120,0*
O5-S1-C18	110,8(3)	C16A-C15A-C14A	120,0*
O4-S1-C18	104,7(3)	C15A-C16A-C17A	120,0*
C8-O2-C11	116,5(4)	F1A-C17A-C12A	115(2)
C4-N2-C2	112,0(3)	F1A-C17A-C16A	125(2)
O1-C1-N1	123,6(4)	C16A-C17A-C12A	120,0*
O1-C1-C2	120,4(3)	C13B-C12B-C17B	120,0*
N1-C1-C2	115,9(3)	C13B-C12B-C11	113,9(6)
N2-C2-C3	110,9(3)	C17B-C12B-C11	125,7(5)
N2-C2-C1	107,4(3)	F1B-C13B-C12B	110,9(9)
C3-C2-C1	112,6(4)	F1B-C13B-C14B	129,0(9)
N2-C4-C5	114,2(3)	C14B-C13B-C12B	120,0*
C6-C5-C10	118,6(4)	C13B-C14B-C15B	120,0*
C6-C5-C4	122,5(4)	C16B-C15B-C14B	120,0*
C10-C5-C4	118,8(4)	C17B-C16B-C15B	120,0*
C5-C6-C7	120,7(4)	F2B-C17B-C12B	114(1)
C8-C7-C6	120,4(4)	F2B-C17B-C16B	126(1)
C7-C8-C9	120,4(4)	C16B-C17B-C12B	120,0
C7-C8-O2	115,7(4)	F2A-C13A-C12A	142(2)
C9-C8-O2	124,0(4)	F2A-C13A-C14A	95(2)
C8-C9-C10	118,2(4)	C14A-C13A-C12A	120,0*
C5-C10-C9	121,7(5)	C13A-C14A-C15A	120,0*
C12A-C11-O2	113,5(9)	C16A-C15A-C14A	120,0*
O2-C11-C12	107,2(5)	C15A-C16A-C17A	120,0*
C13A-C12A-C17A	120,0*	F1A-C17A-C12A	115(2)
C13A-C12A-C11	114,3(11)	F1A-C17A-C16A	125(2)
C17A-C12A-C11	125,4(11)	C16A-C17A-C12A	120,0*
* que resulta del refinamiento de cuerpo rígido del anillo aromático desordenado de C12-C17			

5 Tabla 17 – se refiere a la figura 2

Coordenadas atómicas fraccionarias de los átomos de H, parámetros de desplazamiento atómico isotrópico (U_{iso} , Å ²) y factor de ocupación de estructura para la forma A					
átomo	x	y	z	U_{iso}	Ocupación*
H11N	0,071(3)	0,067(4)	0,731(10)	0,12(3)	
H12N	0,052(3)	0,061(4)	0,471(4)	0,11(2)	
H21N	0,042(2)	0,299(3)	0,756(10)	0,070(13)	
H22N	0,0093(16)	0,310(3)	1,012(8)	0,049(10)	
H2	0,0483	0,1610	1,0156	0,065	
H3A	-0,0495	0,1939	1,1069	0,128	
H3B	-0,0471	0,1119	0,9416	0,128	
H3C	-0,0642	0,2015	0,8311	0,128	
H4A	0,1241	0,2639	0,9050	0,083	
H4B	0,1005	0,2914	1,1594	0,083	
H6	0,0824	0,4503	1,2294	0,094	
H7	0,1174	0,5882	1,1535	0,094	
H9	0,2023	0,5028	0,5740	0,106	
H10	0,1628	0,3654	0,6449	0,110	
H11A	0,2543	0,6181	0,6472	0,128	
H11B	0,2011	0,6479	0,4876	0,128	
H13A	0,2584	0,7383	0,9975	0,152	0,175
H14A	0,3051	0,8709	1,0293	0,191	0,35
H15A	0,3189	0,9553	0,6880	0,144	0,35

H16A	0,2859	0,9071	0,3150	0,133	0,35
H17A	0,2392	0,7746	0,2832	0,138	0,175
H13B	0,1733	0,7799	0,4027	0,152	0,325
H14B	0,1968	0,9243	0,3507	0,191	0,65
H15B	0,2745	0,9846	0,5640	0,144	0,65
H16B	0,3289	0,9004	0,8293	0,133	0,65
H17B	0,3055	0,7560	0,8813	0,000(15)	0,325
H18A	-0,0999	0,3053	0,5876	0,172	
H18B	-0,1463	0,3701	0,4828	0,172	
H18C	-0,1118	0,3930	0,7195	0,172	

* Completamente ocupado (1,00) si no se indica

Ejemplo 11

Conversión de forma H de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en la forma A

5 La forma H de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (40,7 g, 0,10 moles; pureza según HPLC: 99,8 (% de área), Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478; pureza enantiomérica según HPLC: 100%, Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478; K.F. contenido de agua 2,3%, (Ejemplo 17); disolventes residuales: tolueno y metanol menores que 6 ppm (LOD), (Ejemplo 18); metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm (LOD), (Ejemplo 19), preparada como en el Ejemplo 1a, se mantiene a 100°C a vacío (20 mmHg) durante 4 horas para proporcionar un rendimiento cuantitativo de forma A de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi) bencilamino]propanamida (39,8 g, 0,100 moles), que tiene las siguientes características:

15 Pureza según HPLC: 99,8 (% de área) (Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478);
 Pureza enantiomérica según HPLC: 100% (Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478);
 K.F.: contenido de agua 0,12% en peso (Ejemplo 17);
 Disolventes residuales: tolueno y metanol menores que 6 ppm (LOD) (Ejemplo 18);
 Metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm, (LOD) (Ejemplo 19);

20 DSC y TGA (Ejemplo 20), espectros de RMN ¹H en CD₃CN, RMN de CP/MAS ¹³C (Ejemplo 21) y análisis de PXRD (Ejemplo 22) son totalmente consistentes con los de la forma A de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida como se da a conocer en el Ejemplo 9a).

Ejemplo 12

Conversión de forma H de metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida en la forma A

25 La forma H de metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (40,7 g, 0,10 moles; pureza según HPLC: 99,8 (% de área), Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478; pureza enantiomérica según HPLC: 100%, Ejemplo 26B del documento WO 2009/074478; K.F. contenido de agua 2,3% en peso, (Ejemplo 17); disolventes residuales: tolueno y metanol menores que 6 ppm (LOD), (Ejemplo 18); metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm (LOD), (Ejemplo 19), preparada como en el Ejemplo 2, se mantiene a 100°C a vacío (20 mmHg) durante 4 horas para proporcionar un rendimiento cuantitativo la forma A de metanosulfonato de (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (39,8 g; 0,100 moles), que tiene las siguientes características:

35 Disolventes residuales: tolueno y metanol menores que 6 ppm (LOD) (Ejemplo 18);
 Metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm (LOD) (Ejemplo 19);

40 DSC y TGA (Ejemplo 20), espectros de RMN ¹H en CD₃CN, RMN de CP/MAS ¹³C (Ejemplo 21) y análisis de PXRD (Ejemplo 22) son totalmente consistentes con los de la forma A de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida como se da a conocer en el Ejemplo 9a.

Ejemplo 13 (ejemplo comparativo)

Síntesis de hidrocloreto de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida mediante salificación de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida con ácido clorhídrico en agua

50 Se añade HCl 1N (50 ml) a 20°C en diez minutos a una mezcla heterogénea agitada de agua (140 ml) y de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida (5,0 g, 165 mmoles) [pureza según HPLC 99,4 (% de área), Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478; relación enantiomérica S:R = 99,8:0,2, Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478; disolventes residuales: tolueno 300 ppm y metanol 50 ppm, (Ejemplo 18); metanosulfonatos de alquilo menores que 0,05 ppm (LOD) (Ejemplo 19)], preparada como en el Ejemplo 2a del documento WO 2009/074478.

55 Durante la adición, la mezcla heterogénea se hace una disolución a partir de la que comienzan a separarse cristales.

La mezcla heterogénea se agita entonces a 20°C durante 24 h, y después se filtra. El material sólido húmedo se seca en condiciones ambientales para proporcionar hidrocloreto de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida con un rendimiento de 68,2%.

- 5 KF: contenido de agua: 0,14% en peso (Ejemplo 17), anión cloruro: 100%
 pureza según HPLC: 100,0 % (Ejemplo 25A del documento WO 2009/074478);
 Pureza enantiomérica según HPLC: 100% (Ejemplo 26A del documento WO 2009/074478);
 Disolventes residuales: tolueno y metanol menores que 6 ppm (LOD) (Ejemplo 18);
 10 Metanosulfonatos de alquilo: MMS, EMS e IMS menores que 0,05 ppm (LOD) (Ejemplo 19);
 DSC: endotermia a 241°C (Ejemplo 20); TGA: 0,2% (Ejemplo 20);

El espectro de RMN ¹H es totalmente consistente con la estructura de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida HCl. En la figura 14 se da a conocer el patrón de PXRD de las muestras tanto húmeda como seca.

15 **Ejemplo 14**

Preparación de comprimidos que contienen 40 y 80 mg de forma H de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida usando granulación húmeda

- 20 La forma H de metanosulfonato de ralfinamida, preparada de acuerdo con el Ejemplo 1a, se procesa con excipientes funcionales mediante granulación húmeda y formación de comprimidos para obtener un producto farmacéutico homogéneo que comprende (por comprimido):

- 25 forma H de metanosulfonato de ralfinamida, 53,9 mg (equivalente a 40 mg de base libre) y 107,8 mg (equivalente a 80 mg de base libre), celulosa microcristalina 95,3 mg y 190,6 mg, manitol 42,0 mg y 84,0 mg, polivinilpirrolidona (PVP) 6,3 mg y 12,6 mg, crospovidona 10,5 y 21,0 mg, estearato de magnesio 2,1 mg y 4,2 mg y dióxido de silicio 1,1 mg y 2,2 mg, respectivamente.

- 30 Para un lote de 1 kg, una mezcladora de alto cizallamiento de laboratorio u otro aparato adecuado se llena con forma H de metanosulfonato de ralfinamida, con celulosa microcristalina, con manitol, y con crospovidona. Tras mezclar durante 1-3 min., se añade cuantitativamente una disolución de granulación acuosa de PVP (10% p/v) a la masa de polvo. La mezcla humedecida se granula con la acción simultánea de una pala de mezclamiento y una cortadora durante 2-5 min. La masa humedecida obtenida se hace pasar a través de un tamiz de 2,0 mm, y se seca durante 0,5-1 hora en un horno de bandeja o en una secadora de lecho fluidizado a 40°-60°C. Tras secar y tamizar a través de un tamiz de 710 µm con un aparato adecuado (por ejemplo una granuladora oscilante), el granulado se añade con dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio y se mezcla durante 5 min. El granulado lubricado se comprime en comprimidos usando una prensa giratoria equipada con punzones redondos adecuados. Como alternativa, la granulación se puede llevar a cabo sustituyendo el agente aglutinante PVP por hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

40 **Ejemplo 15**

- 45 Preparación de comprimidos revestidos que contienen 40 y 80 mg de forma H de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida usando disolución acuosa de revestimiento de película

- Los comprimidos preparados según el Ejemplo 14 se revisten con un líquido de revestimiento de película acuoso convencional usando bandejas o lechos fluidizados adecuados. El revestimiento de la película tiene la siguiente composición (por comprimidos de 40 mg y 80 mg): hidroxipropilmetilcelulosa 6 cps (HPMC) 6,0 mg y 12,0 mg, polietilenglicol 6000 (PEG 6000) 0,6 mg y 1,2 mg, dióxido de titanio 0,9 mg y 1,8 mg, respectivamente. Para 1 kg de los comprimidos sin revestir, la disolución de revestimiento se prepara según el siguiente procedimiento: se agitan 28 g de hidroxipropilmetilcelulosa 6 cps en aproximadamente 150 g de agua purificada caliente. Se añade agua purificada fría, 290 g, con agitación. Al terminar la disolución de la hidroxipropilmetilcelulosa, la disolución se deja enfriar en condiciones ambientales. Se añade PEG 6000, 2,8 g, a la disolución, y se dispersa. Entonces se añade óxido de titanio, 4,3 g, y se dispersa en una disolución de HPMC/PEG 6000.

- Los núcleos de los comprimidos sin revestir se colocan en una bandeja de revestimiento perforada. La disolución de revestimiento se aplica usando una boquilla atomizadora de aire; se aplican 7,5 y 15,0 miligramos de revestimiento de película por 40 y 80 mg de comprimido respectivamente.

60

Ejemplo 16

Preparación de sistemas de suministro prolongado de fármaco que contienen 80, 160 mg y 320 mg de forma H de metanosulfonato de (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida

5

a) Preparación de sistema de suministro prolongado de fármaco mediante matrices que se hinchan

El sistema de matriz monolítico contiene forma H de metanosulfonato de ralfinamida, diferentes cantidades de polímero (hidroxipropilmetilcelulosa y poliácido acrílico), e ingredientes adicionales tales como agentes deslizantes, lubricantes y diluyentes. El objetivo del suministro de fármaco es obtener una liberación prolongada de fármaco hasta aproximadamente 80% en 12 o 24 horas.

10

Una formulación de liberación prolongada de comprimidos es la siguiente: forma H de metanosulfonato de ralfinamida 107,8 mg (equivalente a 80 mg de base libre), 215,6 mg (equivalente a 160 mg de base libre) y 431,2 mg (equivalente a 320 mg de base libre), Methocel K4M o K15M o K 100M 64 mg, 128 mg y 256 mg, Carbopol 971 PNF 48 mg, 96 mg y 192 mg, estearato de magnesio 14 mg, 28 mg y 56 mg, y dióxido de silicio 6 mg, 12 mg y 24 mg, respectivamente. La mezcla del polvo se amasa durante 10 min. El estearato de magnesio se tamiza y se añade al polvo premezclado y se amasa durante 5 min. adicionales. Después, la mezcla final se comprime en comprimidos usando una prensa formadora de comprimidos adecuada.

15

20

b) Preparación de sistema de suministro prolongado de fármaco mediante peletes revestidos:

El sistema de múltiples partículas revestido consiste en peletes revestidos con una película que controla el suministro de fármaco. Están dentro de cápsulas o saquitos. La preparación de los peletes revestidos se lleva a cabo según lo siguiente:

25

- Fabricación de peletes mediante

- (i) tecnología de extrusión y esferonización: forma H de metanosulfonato de ralfinamida 107,8 mg (equivalente a 80 mg de base libre), 215,6 mg (equivalente a 160 mg de base libre) y 431,2 mg (equivalente a 320 mg de base libre), celulosa microcristalina de relación 1:1 a 1:9 con respecto a la dosis de fármaco, o

30

- (ii) estratificando sobre las esferas de azúcar una disolución (o dispersión) que contiene forma H de metanosulfonato de ralfinamida, un aglutinante (PVP o HPMC 3-7%) y agentes deslizantes/antiadherentes (sílice coloidal/talco, 0,1-0,5%/3-7%). La ganancia de peso del material estratificado sobre los cristales de siembra inerte es de 20 a 90% p/p.

35

- Revestimiento con película de peletes usando dispersión acuosa de polímero tal como etilcelulosa (Aquacoat) o resinas acrílicas (Eudragit RS y RL) 10, 20 y 80 mg, citrato de trietilo 2, 4 y 8 mg y dióxido de titanio 0,9, 1,8 y 3,6 mg, respectivamente.

40

- Introduciendo los peletes revestidos en cápsulas duras o bolsitas.

Como alternativa, los peletes revestidos se compactan en comprimidos usando celulosa microcristalina como agente protector frente a los esfuerzos de compresión.

45

Ejemplo 17

Determinación del contenido de agua mediante Karl Fischer

50

El contenido de agua se determina vía una valoración colorimétrica de Karl Fischer según USP <921> Method Ic, Ph. Eur. 2.5.32.

Ejemplo 18

55

Determinación de disolventes residuales mediante cromatografía de gases de espacio de cabeza (HS-GC)

Se usa el método de la Farmacopea Europea 6.0, modificado para la concentración de las disoluciones de referencia y de ensayo, para determinar el contenido de tolueno, metanol, acetona y 2-propanol en las sales sólidas de metanosulfonato de ralfinamida y de su enantiómero R.

60

La determinación se lleva a cabo según las siguientes condiciones:

Disolución de referencia:

5 Pése con exactitud alrededor de 100 mg de cada disolvente en un matraz volumétrico de 100 ml, disuélvanse y dilúyanse hasta volumen con diluyente; dilúyase 1,0 ml de esta disolución hasta 100 ml con diluyente, para obtener una disolución que contiene cada disolvente a alrededor de 0,01 mg/ml (alrededor de 250 ppm).

Disolución de ensayo:

10 En un vial de 20 ml para el espacio de cabeza, pése con exactitud alrededor de 200 mg de metanosulfonato de ralfinamida o de su enantiómero R a ensayar, y disuélvanse con 5 ml de diluyente (conc. 40 mg/ml).

Condiciones cromatográficas:

15 El procedimiento cromatográfico se lleva a cabo usando:

- Columna: columna capilar de sílice pirolizada OVG43 (6% de policianopropilfenilsiloxano-94% de polidimetilsiloxano) 30 m de longitud, 0,53 mm I.D., grosor de la película 3,00 µm, o equivalente;
- Vehículo (helio) a 35 cm/s;
- 20 - Inyección: modo de división, relación de división 1:5;
- Temp. del inyector 140°C;
- Programa de temperatura: 0-20 min. isotermal a 40°C, 20-40 min. lineal desde 40°C hasta 240°C a una velocidad de 10°C/min., 40-60 min. isotermal a 240°C;
- 25 - Detector: FID a 250°C
- Temperatura de equilibrio del espacio de cabeza: 105°C;
- Tiempo de equilibrio: 45 min.;
- Temperatura de línea de transferencia: 110°C;
- 30 - Tiempo de presurización: 30 s;
- Volumen de inyección 1 ml;
- Diluyente: N,N-dimetilformamida.

Procedimiento:

35 Inyéctense el blanco (diluyente), tres veces la disolución de referencia y una vez las disoluciones de ensayo, y regístrense los cromatogramas.

40 En los cromatogramas de referencia, verifíquese que:

la desviación estándar relativa de las áreas de los picos de los disolventes en las tres réplicas de la disolución de referencia no debe de ser mayor que 20%.

45 Calcúlese el contenido de cada disolvente en la muestra de ensayo de metanosulfonato de ralfinamida o de su enantiómero R mediante cálculo estándar externo.

La siguiente tabla da a conocer los límites de detección y de cuantificación:

Disolvente	Límite de detección (LOD)	Límite de cuantificación (LOQ)
Metanol	6 ppm	13 ppm
Acetona	6 ppm	25 ppm
Isopropanol	6 ppm	25 ppm
Tolueno	6 ppm	50 ppm

Ejemplo 19

Determinación de metanosulfonatos de alquilo (MMS/EMS/IMS) mediante GC/MS en la forma H y en la forma A de metanosulfonato de (S) o (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida

55 El método se usa para la determinación del contenido de metanosulfonato de metilo (MMS), de metanosulfonato de etilo (EMS) y de metanosulfonato de isopropilo (IMS) en una muestra de metanosulfonato de ralfinamida o de su enantiómero R.

60 La presencia de disolventes alcohólicos residuales puede contribuir a la cantidad del metanosulfonato de alquilo correspondiente detectado en la muestra de metanosulfonato de ralfinamida (y de su enantiómero R).

La determinación se lleva a cabo según las siguientes condiciones:

Disolución madre de referencia:

5 Pése con exactitud alrededor de 50 mg de compuesto de referencia de MMS, EMS e IMS en un matraz volumétrico de 50 ml, disuélvase y dilúyase hasta volumen con diluyente; dilúyase 1 ml de esta disolución hasta 50 ml con diluyente (disolución madre 1), para obtener una disolución que contiene MMS, EMS e IMS a alrededor de 20 µg/ml (alrededor de 500 ppm); dilúyase 1,0 ml de la disolución madre 1 hasta 10 ml con diluyente (disolución madre 2), para obtener una disolución que contiene MMS, EMS e IMS a alrededor de 2 µg/ml (alrededor de 50 ppm).

Disolución de referencia

15 Dilúyase hasta un volumen de 50 µl de disolución madre 2 con diluyente en un matraz volumétrico de 5 ml.

Disolución de ensayo:

20 Pése con exactitud alrededor de 195-205 mg de producto de ensayo en un matraz volumétrico de 5 ml, disuélvanse y dilúyanse hasta volumen con diluyente.

Condiciones cromatográficas:

El procedimiento cromatográfico se lleva a cabo usando:

- 25 - Columna: una columna capilar de sílice pirolizada DB-35-MS (35% de fenil-metil polisiloxano) 60 m de longitud, 0,25 mm I.D., grosor de la película 0,25 µm, o equivalente;
- Vehículo (helio) a 1,0 ml/min.;
- 30 - Inyección: modo de división, relación de división 5:1;
- Temp. del inyector 160°C;
- Volumen de inyección 2 µl;
- Diluyente: N,N-dimetilformamida;
- 35 - Programa de temperatura: 0-4 min. isotermal a 50°C, 4-28 min. lineal desde 50°C hasta 170°C a una velocidad de 5°C/min., 28-30 min. isotermal a 170°C, 30-32,75 min. lineal desde 170°C hasta 280°C a una velocidad de 40°C/min., 32,75-34,75 min. isotermal a 280°C;
- Detector: espectrómetro de masas de cuadrupolo;
- 40 - Temperatura de la fuente de iones: 230°C;
- Temperatura de la línea de transferencia de MS: 280°C;
- Masas selectivas: 79, 80, 109, 123

Procedimiento:

45 Inyéctese una vez disolución de blanco, cinco veces la disolución de referencia a 0,5 ppm, y finalmente una vez las disoluciones de ensayo, y regístrense los cromatogramas.

En los cromatogramas de referencia verifíquese que:

50 la desviación estándar relativa de las áreas de los picos de MMS, EMS e IMS en las cinco réplicas de la disolución de referencia a 0,5 ppm debe de ser NMT 10%.

Calcúlese el contenido de MMS, EMS e IMS en la muestra ensayada de metanosulfonato de ralfinamida o de su enantiómero R mediante cálculo estándar externo.

55 El valor del límite de cuantificación (LOQ) para MMS, EMS e IMS es 0,1 ppm en peso. El valor del límite de detección (LOD) es 0,05 ppm en peso.

Ejemplo 20

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

60 Los datos se recogieron por medio de un calorímetro DSC2010 (TA Instruments, New Castle, DE, USA), entre la temperatura ambiente y 280°C, bajo purga de nitrógeno de 70 ml/min., a una velocidad de barrido de 10°C/min.; los experimentos se llevaron a cabo en muestras de 2-3 mg en una bandeja de aluminio cerrada no herméticamente.

Análisis termogravimétrico (TGA)

5 Los datos se recogieron por medio de una termobalanza TG2050 (TA Instruments New Castle, DE, USA) entre la temperatura ambiente y 280°C, bajo purga de nitrógeno de 100 ml/min., a una velocidad de barrido de 10°C/min.; los experimentos se llevaron a cabo sobre muestras de 15-20 mg.

10 En la Forma A no se observó cambio de peso hasta 240°C. La pérdida significativa de peso por encima de esta temperatura es debida a la descomposición del fármaco. La forma H cristalizada en agua muestra una endotermia de deshidratación a alrededor de 95 +/- 2,1°C (véanse los datos de DSC anteriores) acompañada de una pérdida de peso de 2,14%. La valoración de K.F. confirma un valor de contenido de agua de 2,2% en peso, que corresponde aproximadamente a una relación molar de agua:metanosulfonato de (S) o (R)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)bencilamino]propanamida de 1:2.

15 **Ejemplo 21**Espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de alta resolución y de giro en el ángulo mágico (MAS) y polarización cruzada (CP) de estado sólido20 Espectros de RMN de alta resolución

Los espectros de RMN ¹H se adquirieron, en CD₃CN como disolvente, en un espectrómetro de Bruker Avance 500, que opera a 500,15 MHz (¹H). Los experimentos se llevan a cabo a temperatura ambiente (27°C) y con TMS como referencia.

25

Espectros de RMN de CP MAS de estado sólido

30 Los espectros de RMN de estado sólido se obtienen a 500,15 (¹H) y 125,62 (¹³C) MHz en un espectrómetro de Bruker Avance 500, equipado con una sonda de banda ancha de giro en el ángulo mágico (MAS) de 4 mm (velocidad de giro v_R hasta 15 kHz). Los espectros de MAS se registran en muestras sólidas (típicamente 0,15 g); cada muestra se empaqueta en un rotor de MAS de 4 mm (volumen de la muestra, 50 μ l) que gira hasta 9 kHz (a una mayor velocidad de rotación no se revelan diferencias de características espectrales) y a una temperatura de 300°K. Para los espectros de RMN ¹³C, se usan para la adquisición métodos de polarización cruzada (CP) de amplitud variable, 10000 barridos y un retraso de 2,0 s. El *zero memory go* (zg) y el avance (av) de polarización cruzada (cp) son secuencias de pulsos características del software de Bruker.

35

Ejemplo 22Análisis de PXRD

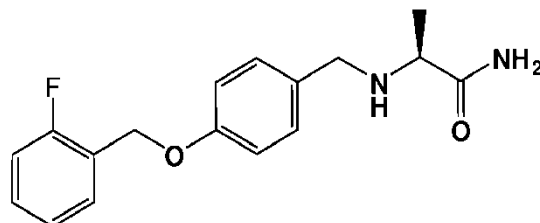
40

El patrón de PXRD se registra por medio de un difractómetro Thermo ARL X'tra que opera en geometría theta-theta Bragg-Brentano equipado con un detector de estado sólido Peltier enfriado con Si(Li) usando radiación de Cu K _{α} ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) generada con 40 KV y 30 mA. Los parámetros digitalizados se recogen en el intervalo de 3-40° 2 θ , usando etapas de 0,02° y un tiempo de recuento de 2 s/etapa.

45

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción y/o la purificación de la sal del compuesto (S)-2-[4-(2-fluorobenciloxi)benzilamino]propanamida ralfinamida (Ia),



ralfinamida (Ia)

o el enantiómero R respectivo (I'a), con ácido metanosulfónico en forma del polimorfo anhidro cristalino identificado como forma A, que presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) que presenta unos picos esencialmente característicos expresados en grados 2θ a:

6,93; 7,80; 9,66; 11,38; 12,04; 13,02; 13,82; 15,60; 16,36; 16,62; 17,52; 17,83; 18,75; 19,35; 19,70; 20,34; 20,69; 21,20; 22,69; 22,95; 23,23; 23,50; 24,80; 25,24; 25,8056; 26,01; 27,84; 28,07; 28,55; 29,16; 29,82; 30,77; 31,50; 31,95; 32,38; 33,37; 33,96; 34,61; 34,95; 36,02; 36,46; 37,38; 38,04; 39,66,

en el que el contenido de cada una de las impurezas que presentan un efecto genotóxico, que consisten en uno o más metanosulfonato(s) de alquilo (C_1 - C_5), es inferior a 0,05 ppm, y de cada uno de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, que consisten en uno o más alcohol(es) (C_1 - C_5) o éster(es) de los mismos con ácido(s) alcanoico(s) inferior(es), es inferior a 6 ppm, caracterizado por que:

(i) la sal se produce o purifica mediante cristalización a partir de una disolución en un disolvente seleccionado de entre:

- a) agua,
- b) una mezcla de agua con acetona o una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono, y
- c) acetona, una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono, o una mezcla de las mismas; o

(ii) la sal sólida que contiene una cantidad indeseada de las impurezas que presentan un efecto genotóxico y/o de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, se suspende con un disolvente seleccionado de entre:

- (a) agua,
- (b) una mezcla de agua con acetona o una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono, y
- (c) acetona, una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono, o una mezcla de las mismas; o

(iii) la sal sólida, que contiene una cantidad indeseada de las impurezas que presentan un efecto genotóxico y/o de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, se expone a una corriente de aire que presenta un grado elevado de humedad relativa a una temperatura y durante un tiempo suficiente para permitir la eliminación de dichas impurezas anteriores que presentan un efecto genotóxico y/o de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas; y

(iv) cuando la forma cristalina resultante de la sal así obtenida es la forma de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino identificada como forma H, que presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X que presenta unos picos esencialmente característicos expresados en grados 2θ a:

4,09; 7,09; 10,06; 11,64; 12,34; 16,38; 17,00; 17,47; 19,26; 20,11; 20,63; 21,34; 21,97; 23,35; 23,86; 24,12; 25,29; 27,15; 27,61; 28,02; 28,74; 29,62; 30,02; 30,51; 31,29; 31,81; 32,89; 33,35; 33,93; 35,10; 35,39; 35,62; 36,22; 38,91; 39,50;

o una mezcla de la misma con la forma A de polimorfo anhidro cristalino,

(v) dicha forma H de pseudopolimorfo hemihidratado, o dicha mezcla anterior de la misma, se convierte completamente en la forma A de polimorfo anhidro cristalino mediante eliminación del agua de cristalización al calentar.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que:

- (i) la sal se produce o purifica mediante cristalización a partir de una disolución en un disolvente seleccionado de entre:
- 5 a) agua,
b) una mezcla de agua con acetona o una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono; o
- (ii) la sal sólida que contiene una cantidad indeseada de las impurezas que presentan un efecto genotóxico y/o de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, se suspende con un disolvente seleccionado de entre:
- 10 a) agua,
b) una mezcla de agua con acetona o una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono; o
- (iii) la sal sólida que contiene una cantidad indeseada de las impurezas que presentan un efecto genotóxico y/o de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, se expone a una corriente de aire que presenta un grado elevado de humedad relativa a una temperatura y durante un tiempo suficiente para permitir la eliminación de dichas impurezas anteriores que presentan un efecto genotóxico y/o de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas;
- 15 (iv) en el que la forma cristalina resultante de la sal así obtenida es la forma de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino identificada como forma H, que presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X que presenta unos picos esencialmente característicos expresados en grados 2θ a:
- 20 4,09; 7,09; 10,06; 11,64; 12,34; 16,38; 17,00; 17,47; 19,26; 20,11; 20,63; 21,34; 21,97; 23,35; 23,86; 24,12; 25,29; 27,15; 27,61; 28,02; 28,74; 29,62; 30,02; 30,51; 31,29; 31,81; 32,89; 33,35; 33,93; 35,10; 35,39; 35,62; 36,22; 38,91; 39,50;
- 25 o una mezcla de dicha forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino con la forma A de polimorfo anhidro cristalino; y
- 30 (v) dicha forma H de pseudopolimorfo hemihidratado, o dicha mezcla anterior de la misma, se convierte completamente en la forma A de polimorfo anhidro cristalino mediante eliminación del agua de cristalización al calentar.
- 35 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que el/los metanosulfonato(s) de alquilo (C_1-C_5) se selecciona(n) de metanosulfonato de metilo, metanosulfonato de etilo y metanosulfonato de isopropilo.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el/los alcohol(es) (C_1-C_5) se selecciona(n) de entre metanol, etanol, y isopropanol.
- 40 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el/los éster(es) con ácido(s) alcanoico(s) es/son el/los acetato(s).
- 45 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 etapa (i) a), y 3 a 5, en el que la sal de metanosulfonato de ralfinamida, o su enantiómero R, se obtiene en la forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino mediante cristalización de la sal respectiva a partir de agua o mediante reacción de la base libre respectiva con ácido metanosulfónico en agua seguido de cristalización, y dicha sal de la forma H que se obtiene se convierte completamente en la forma A de polimorfo anhidro cristalino mediante eliminación del agua de cristalización al calentar.
- 50 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 etapa (i) b), y 3 a 5, en el que la sal de metanosulfonato de ralfinamida, o su enantiómero R, se obtiene en la forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino o como una mezcla de la misma con la forma A de polimorfo anhidro cristalino mediante cristalización de la sal respectiva a partir de una mezcla de agua con acetona o una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono, o mediante reacción de la base libre respectiva con ácido metanosulfónico en una mezcla de agua con acetona o una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono, y dicha forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino, o dicha mezcla anterior de la misma, se convierte completamente en la forma A de polimorfo anhidro cristalino mediante eliminación del agua de cristalización al calentar.
- 55 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 y 7, en el que la cristalización se lleva a cabo en presencia de cristales de siembra de la forma H.
- 60 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 etapa (ii), y 3 a 5, en el que un lote de sal sólida de forma A de polimorfo anhidro cristalino de metanosulfonato de ralfinamida, o su enantiómero R, que contiene una cantidad indeseada de las impurezas que presentan un efecto genotóxico y/o de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, se suspende con un disolvente seleccionado de entre (a)
- 65

- 5 agua, y (b) una mezcla de agua con acetona o una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono, en el que el producto obtenido consiste en la forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino o una mezcla de la misma con la forma A de polimorfo anhidro cristalino, y dicha forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino o la mezcla de la misma se convierte completamente en la forma A de polimorfo anhidro cristalino mediante eliminación del agua de cristalización al calentar.
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 etapa (iii), y 3 a 5, en el que un lote de sal sólida de sal de metanosulfonato de ralfinamida, o su enantiómero R, que contiene una cantidad indeseada de las impurezas que presentan un efecto genotóxico y/o de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, se expone a una corriente de aire que que presenta un grado elevado de humedad relativa a una temperatura y durante un tiempo suficientes para permitir la eliminación de dichas impurezas anteriores que presentan un efecto genotóxico y/o de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, en el que el producto obtenido consiste en la forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino o una mezcla de la misma con la forma A de polimorfo anhidro cristalino, y dicha forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino o la mezcla de la misma se convierte completamente en la forma A de polimorfo anhidro cristalino mediante eliminación del agua de cristalización al calentar.
- 20 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 etapa (i) a), y 3 a 5, en el que la sal de metanosulfonato de ralfinamida, o su enantiómero R, se obtiene en la forma A de polimorfo anhidro cristalino concentrando lentamente por evaporación a temperatura ambiente una disolución de la sal respectiva en agua.
- 25 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 etapa (i) c), y 3 a 5, en el que la sal de metanosulfonato de ralfinamida, o su enantiómero R, se obtiene en la forma A de polimorfo anhidro cristalino mediante cristalización de la sal respectiva a partir de acetona, una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono o una mezcla de las mismas, o mediante reacción de la base libre respectiva con ácido metanosulfónico en acetona, una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono o en mezcla de las mismas.
- 30 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 etapa (ii) c), y 3 a 5, en el que un lote de sal sólida de la forma A anhidra cristalina de metanosulfonato de ralfinamida, o su enantiómero R, que contiene una cantidad indeseada de las impurezas que presentan un efecto genotóxico y/o de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, se suspende con un disolvente seleccionado de entre acetona, una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono, o una mezcla de las mismas.
- 35 14. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la sal de metanosulfonato de ralfinamida, o su enantiómero R, se purifica mediante cristalización que comprende calentar una mezcla de agua y la sal en una relación de 3:1 a 10:1 (p/p) hasta 65°C, añadir a la disolución cristales de siembra de la forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino, mantener la mezcla a 55°C-65°C durante hasta una hora, y enfriar gradualmente a continuación la mezcla hasta 5°C-15°C en 2-6 horas para obtener un precipitado de la forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino de la sal.
- 40 15. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la sal de metanosulfonato de ralfinamida, o su enantiómero R, se produce mediante reacción que comprende añadir a una suspensión o emulsión de la base libre respectiva en una cantidad de agua suficiente para formar una mezcla final de agua y sal en una relación de 3:1 a 10:1 (p/p), a aproximadamente 70°C-90°C, una cantidad de ácido metanosulfónico correspondiente a 50-70 por ciento de la cantidad requerida estequiométricamente, para formar una disolución, y, a continuación, añadir la cantidad complementaria estequiométricamente de ácido metanosulfónico, o un pequeño exceso o defecto hasta 3% molar, manteniendo la temperatura a aproximadamente 60°C-70°C, añadir a la disolución los cristales de siembra de la forma H de pseudopolimorfo hemihidratado a 55°C-65°C, y, a continuación, reducir gradualmente la temperatura hasta aproximadamente 5°C-15°C para completar la cristalización de la forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino de la sal.
- 50 16. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la sal de metanosulfonato de ralfinamida, o su enantiómero R, se produce mediante reacción que comprende añadir a temperatura ambiente base libre de ralfinamida, o su enantiómero R, a una disolución acuosa que contiene la cantidad equimolecular, o un pequeño exceso o defecto de hasta 3% molar, de ácido metanosulfónico, en el que la relación entre agua y el ácido es suficiente para formar una mezcla final de agua y sal en una relación de 3:1 a 10:1 (p/p), calentar la mezcla hasta 65°C-70°C, añadir a la disolución obtenida unos cristales de siembra de la forma H de pseudopolimorfo hemihidratado a 60°C-65°C, y enfriar gradualmente a continuación la mezcla hasta aproximadamente 5°C-15°C para proporcionar la sal en la forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino.
- 60 17. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el disolvente utilizado para la cristalización o la producción de la sal de metanosulfonato se selecciona de entre una mezcla de agua con acetona en una relación de 5:95 a 30:70 (p/p), y una mezcla de agua con metil etil cetona en una relación de 5:95 a 25:75 (p/p).
- 65 18. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la forma A de polimorfo anhidro cristalino de metanosulfonato de ralfinamida, o su enantiómero R, se produce mediante reacción que comprende añadir lentamente ácido

metanosulfónico a una disolución obtenida disolviendo la base libre respectiva en acetona, una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono, o una mezcla de las mismas, en una relación de 1:3 a 1:10 (p/p), a 50°C-80°C.

5 19. Procedimiento según la reivindicación 9, que comprende agitar el lote de sal sólida de la forma A de polimorfo anhidro cristalino de metanosulfonato de ralfinamida, o su enantiómero R, a una temperatura que varía de 10°C a 40°C con un disolvente seleccionado de entre (a) agua, y (b) una mezcla de agua con acetona o una cetona alifática de 4-5 átomos de carbono, en una cantidad que es suficiente para formar una suspensión de los cristales sólidos en dicho disolvente pero que no puede disolverlos hasta un grado apreciable a la temperatura de operación, durante un período de tiempo que depende de la cantidad de agua utilizada y de la temperatura de operación seleccionada.

10 20. Procedimiento según la reivindicación 10, que comprende mantener el lote de sal sólida de la forma A de polimorfo anhidro cristalino de metanosulfonato de ralfinamida, o su enantiómero R, bajo una corriente de aire que presenta una humedad relativa superior a 65% a una temperatura de 5°C a 30°C.

15 21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, 14 a 17, 19 y 20, que comprende eliminar el agua de cristalización de la forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino de la sal de metanosulfonato de ralfinamida, o su enantiómero R, calentando dicha sal a 95°C-120°C bajo una presión reducida hasta un peso constante para convertir dicha sal de la forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino en la sal de la forma A de polimorfo anhidro cristalino.

20 22. Procedimiento según la reivindicación 21, en el que la sal se calienta a 98°C-102°C.

25 23. Forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino de la sal de metanosulfonato de ralfinamida, o su enantiómero R, que presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) que presenta unos picos esencialmente característicos expresados en grados 2θ a:

4,09; 7,09; 10,06; 11,64; 12,34; 16,38; 17,00; 17,47; 19,26; 20,11; 20,63; 21,34; 21,97; 23,35; 23,86; 24,12; 25,29; 27,15; 27,61; 28,02; 28,74; 29,62; 30,02; 30,51; 31,29; 31,81; 32,89; 33,35; 33,93; 35,10; 35,39; 35,62; 36,22; 38,91; 39,50.

30 24. Forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino de la sal de metanosulfonato de ralfinamida, o su enantiómero R, según la reivindicación 23, caracterizada además por que presenta esencialmente las características siguientes:

35 (a) los parámetros de cristal de análisis cristalográfico de rayos X de cristal único siguientes:

Parámetros de celda:	a = 5,844(4) Å
Å = Ångstrom	b = 15,221(10) Å
°= grados	c = 21,670(15) Å
	$\alpha = 90^\circ$
	$\beta = 96,361(10)^\circ$
	$\gamma = 90^\circ$
	V = 1916(2) Å ³
Grupo espacial	P2 ₁ , monoclinico
Z (multiplicidad)	2
Densidad calculada, g/cm ³	1,413

40 en la que a, b y c definen la longitud de los lados de las celdas unitarias; α , β y γ definen los ángulos relativos de los lados de celda; V define el volumen de la celda;

(b) el análisis de Karl Fisher presenta un contenido de 2,2 por ciento en peso de agua que es acorde a la presencia de un mol de agua por dos moles de metanosulfonato de ralfinamida o su enantiómero R;

45 (c) el patrón de TGA presenta una pérdida de peso de 2,14 por ciento a 95°C, que es acorde a la presencia de un mol de agua por dos moles de metanosulfonato de ralfinamida o su enantiómero R;

(d) el patrón de DSC presenta dos picos endotérmicos: un primero a $95,1 \pm 2^\circ\text{C}$ y el segundo a $241,3 \pm 0,3^\circ\text{C}$;

50 (e) el patrón de RMN/CPMAS ¹³C de estado sólido presenta los desplazamientos químicos siguientes (ppm): 13,5; 39,05; 40,02; 44,6; 49,3; 51,9; 54,0; 56,7; 57,4; 61,2; 83,0; 84,0; 85,0; 97,0; 111,3; 113,2; 116,6; 121,6; 124,1; 126,9; 129,0; 129,7; 133,1; 156,7; 169,1; 182,0; 185,5; 189,0; 193,9; 196,45; 199,2; 201,0; 202,0; 205,0.

55 25. Forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino de la sal de metanosulfonato de ralfinamida, o su enantiómero R, según cualquiera de las reivindicaciones 23 y 24, para su utilización como un medicamento.

26. Formulaci3n farmac3utica que contiene como el principio activo un compuesto seg3n cualquiera de las reivindicaciones 23 y 24.
- 5 27. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 26, que es una formulaci3n de liberaci3n modificada.
28. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 27, que es un comprimido o un comprimido recubierto.
- 10 29. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 26, que contiene como el principio activo metanosulfonato de ralfinamida, o su enanti3mero R, como forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino en una cantidad que corresponde a, respectivamente, 40, 80, 160 y 320 mg de base libre.
- 15 30. Utilizaci3n de la forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino de metanosulfonato de ralfinamida, o su enanti3mero R, seg3n cualquiera de las reivindicaciones 23 y 24 como producto intermedio para la preparaci3n de la forma A de polimorfo anhidro cristalino de metanosulfonato de ralfinamida, o su enanti3mero R, en la que el contenido de cada una de las impurezas que presentan un efecto genot3xico, que consisten en uno o m3s metanosulfonato(s) de alquilo (C₁-C₅), es inferior a 0,05 ppm, y de cada uno de los disolventes residuales conocidos como precursores potenciales de las mismas, que consisten en uno o m3s alcano(l)es (C₁-C₅) o 3ster(es) de los mismos con 3cido(s) alcanoico(s) inferior(es), es inferior a 6 ppm.
- 20 31. Procedimiento para la conversi3n de la forma H de pseudopolimorfo hemihidratado cristalino de la sal de metanosulfonato de ralfinamida, o su enanti3mero R, seg3n cualquiera de las reivindicaciones 23 y 24 en la sal de la forma A de polimorfo anhidro cristalino mediante eliminaci3n del agua de cristalizaci3n al calentar, en el que la sal de la forma H de pseudopolimorfo hemihidratado se somete a calentamiento a 95°C-120°C bajo una presi3n reducida
- 25 hasta un peso constante.
32. Procedimiento seg3n la reivindicaci3n 31, en el que la sal de la forma H se somete a calentamiento a 98°C-102°C.
- 30 33. Procedimiento seg3n la reivindicaci3n 31, en el que la temperatura es de 110°C y la presi3n reducida operativa es de 2666 Pa (20 mmHg).

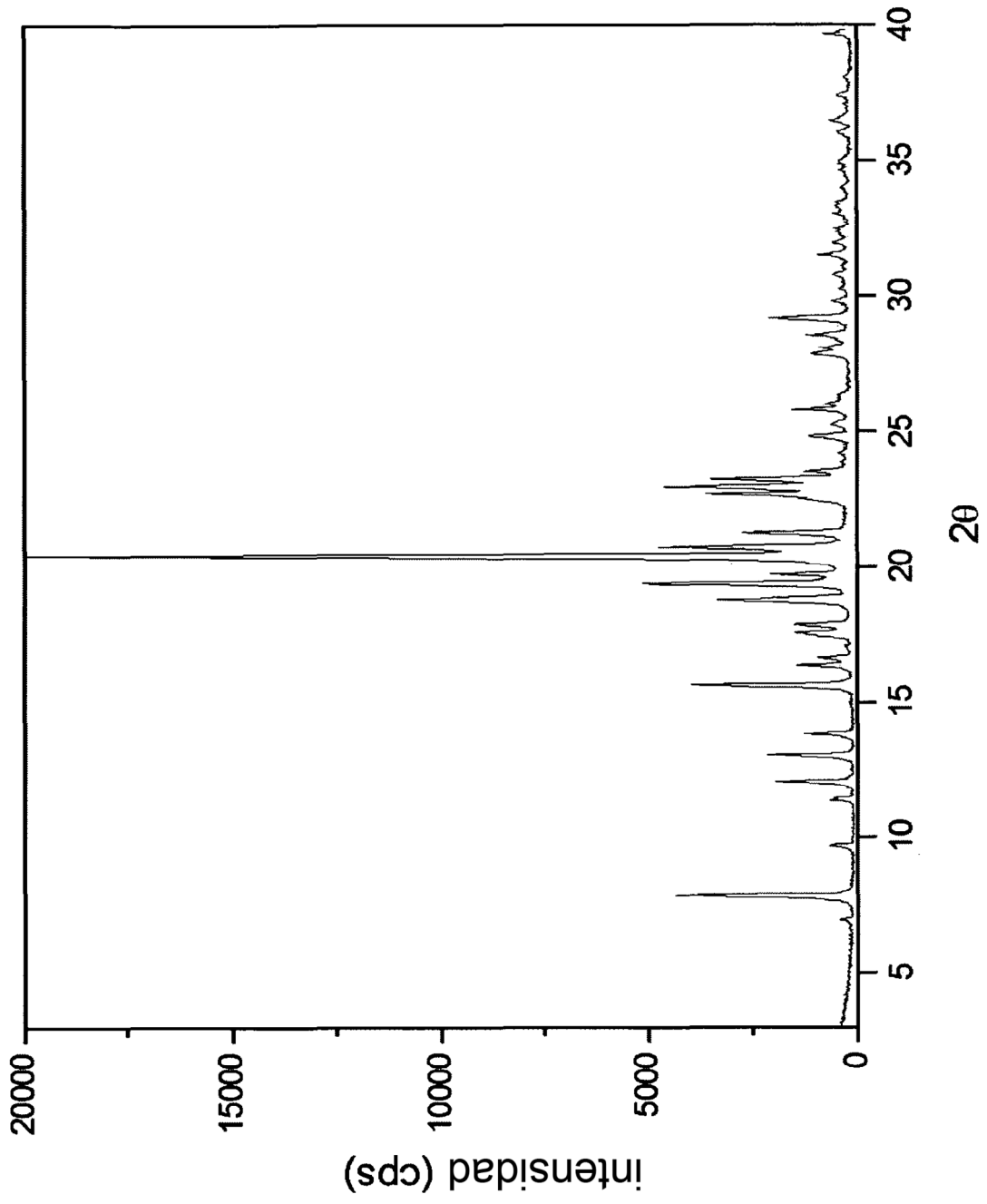


Fig. 1

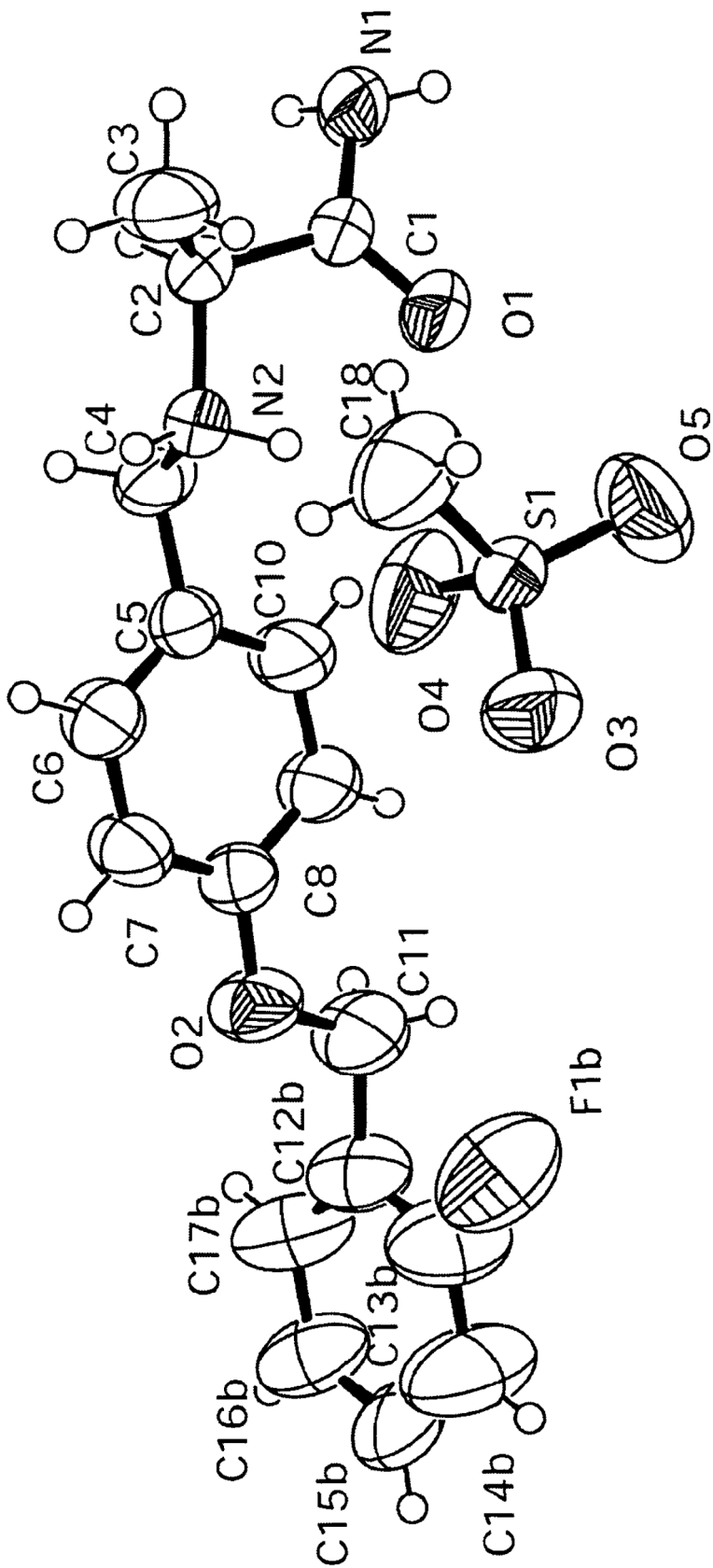


Fig. 2

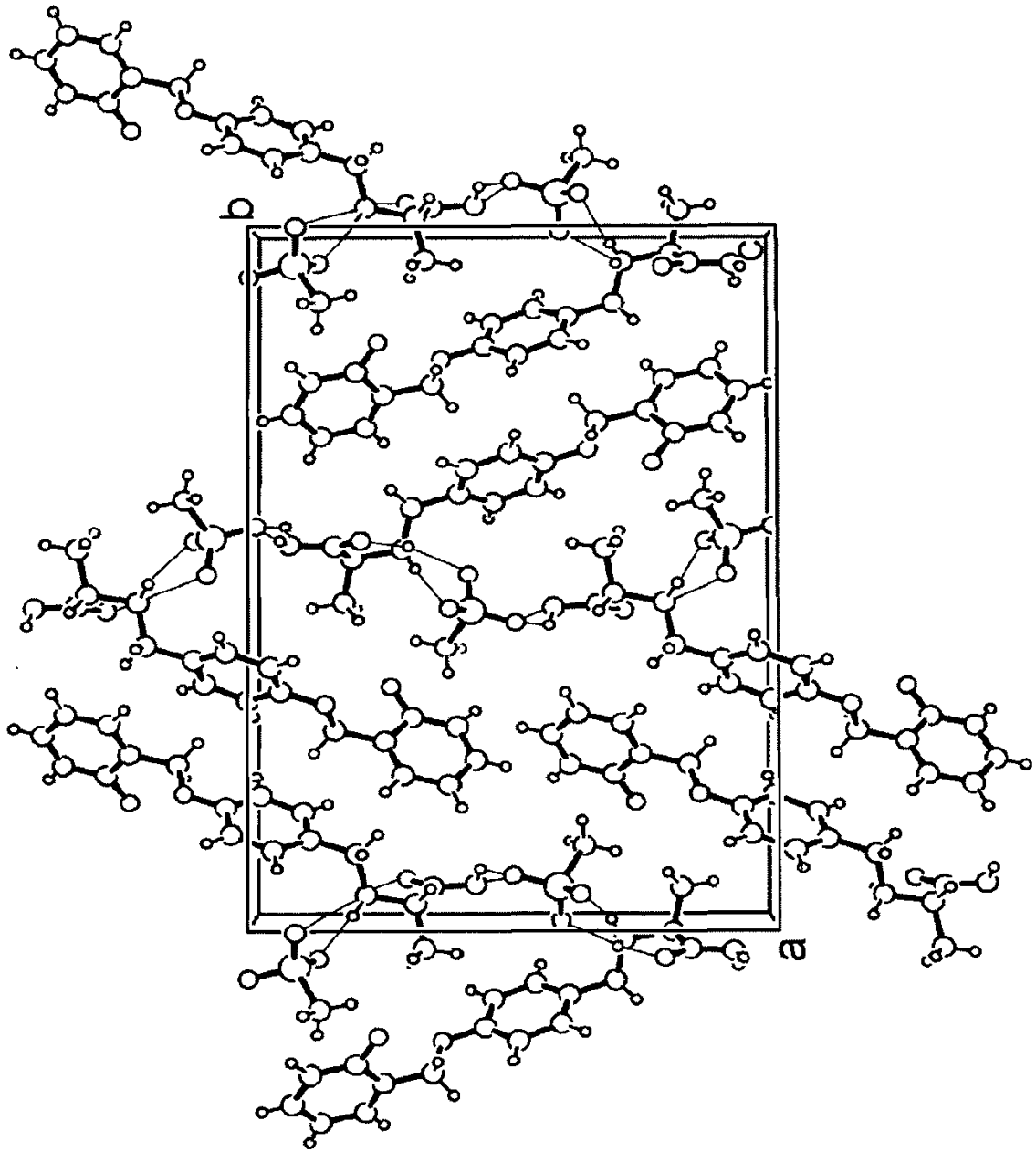


Fig. 3

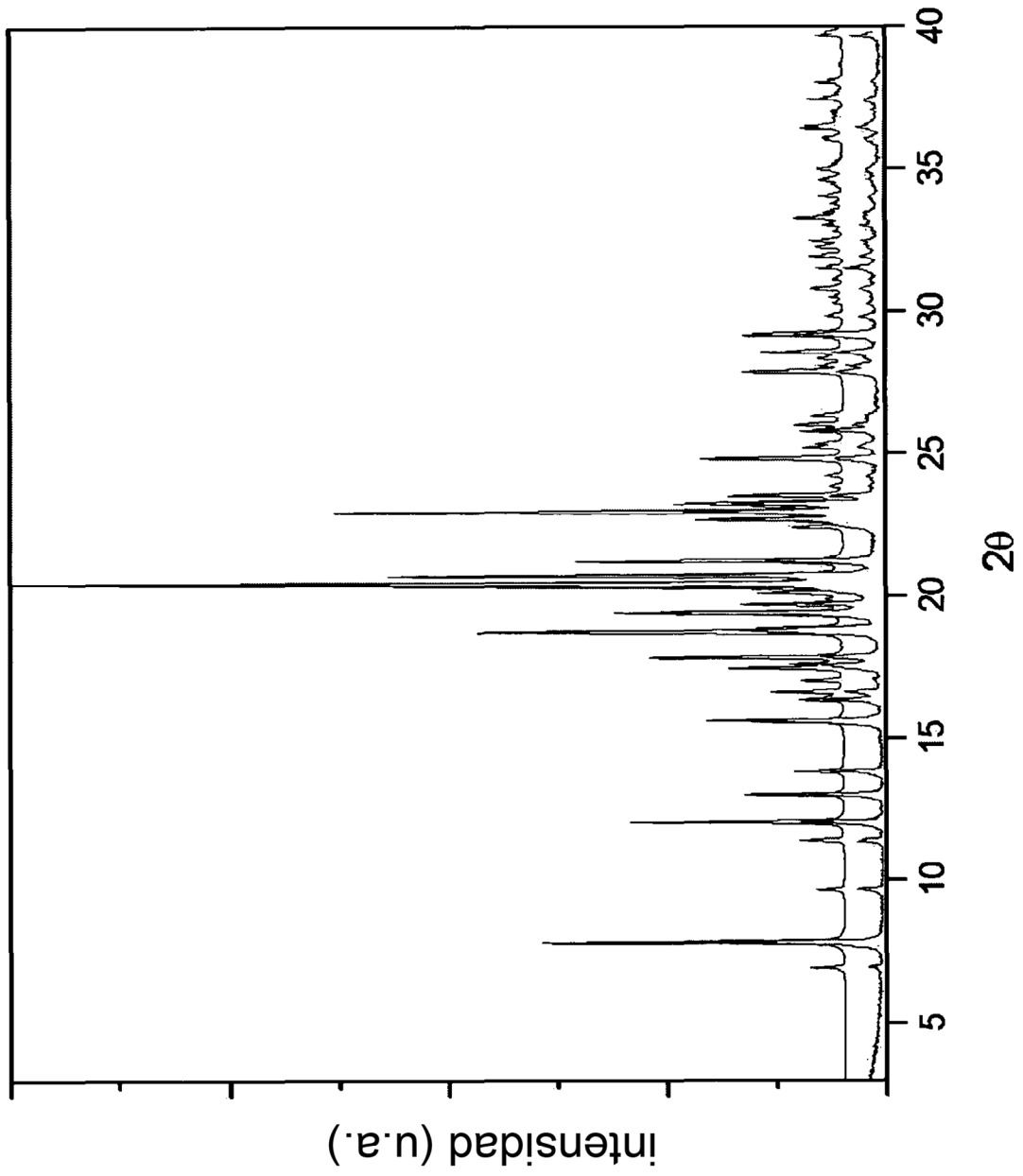


Fig. 4

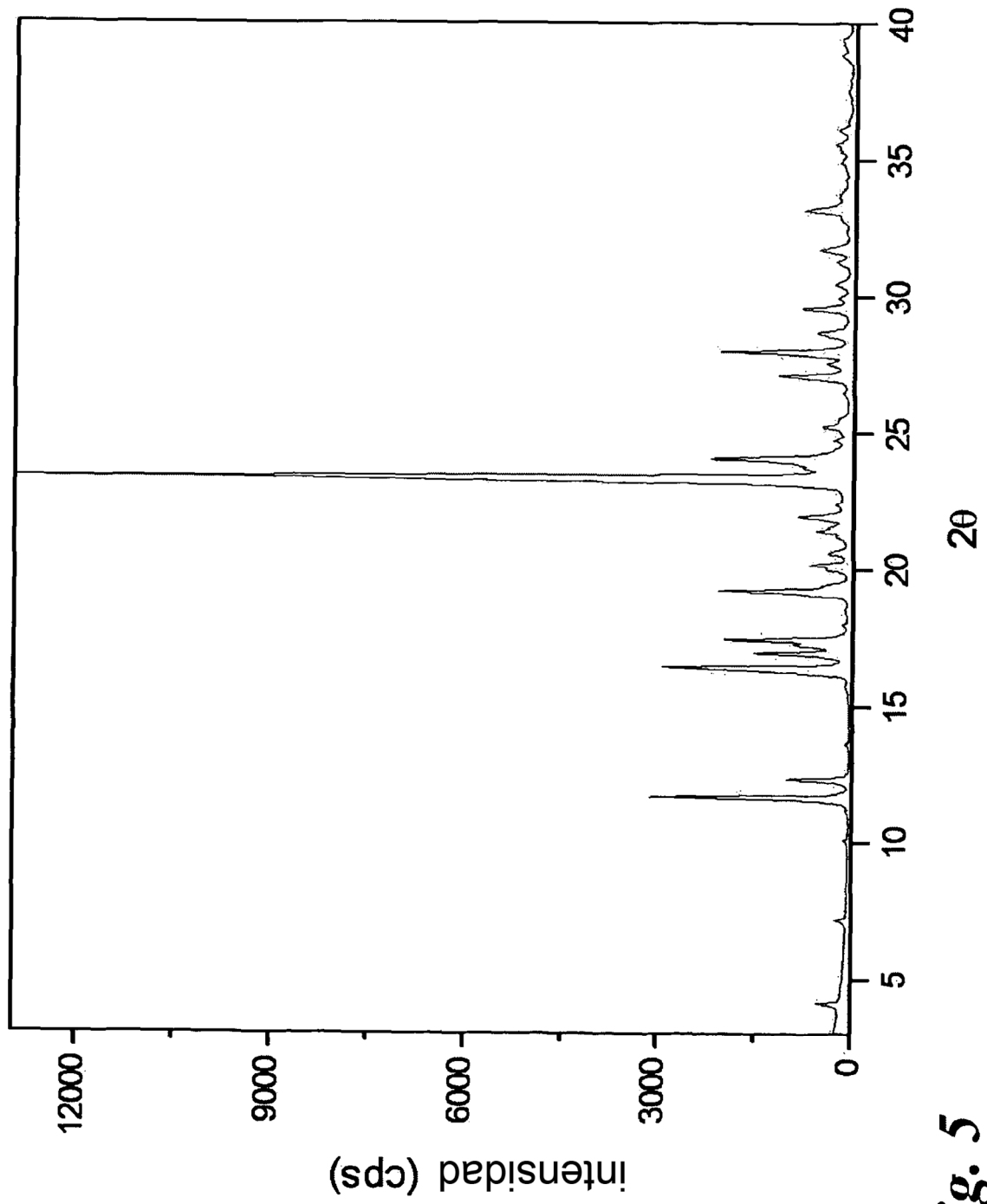


Fig. 5

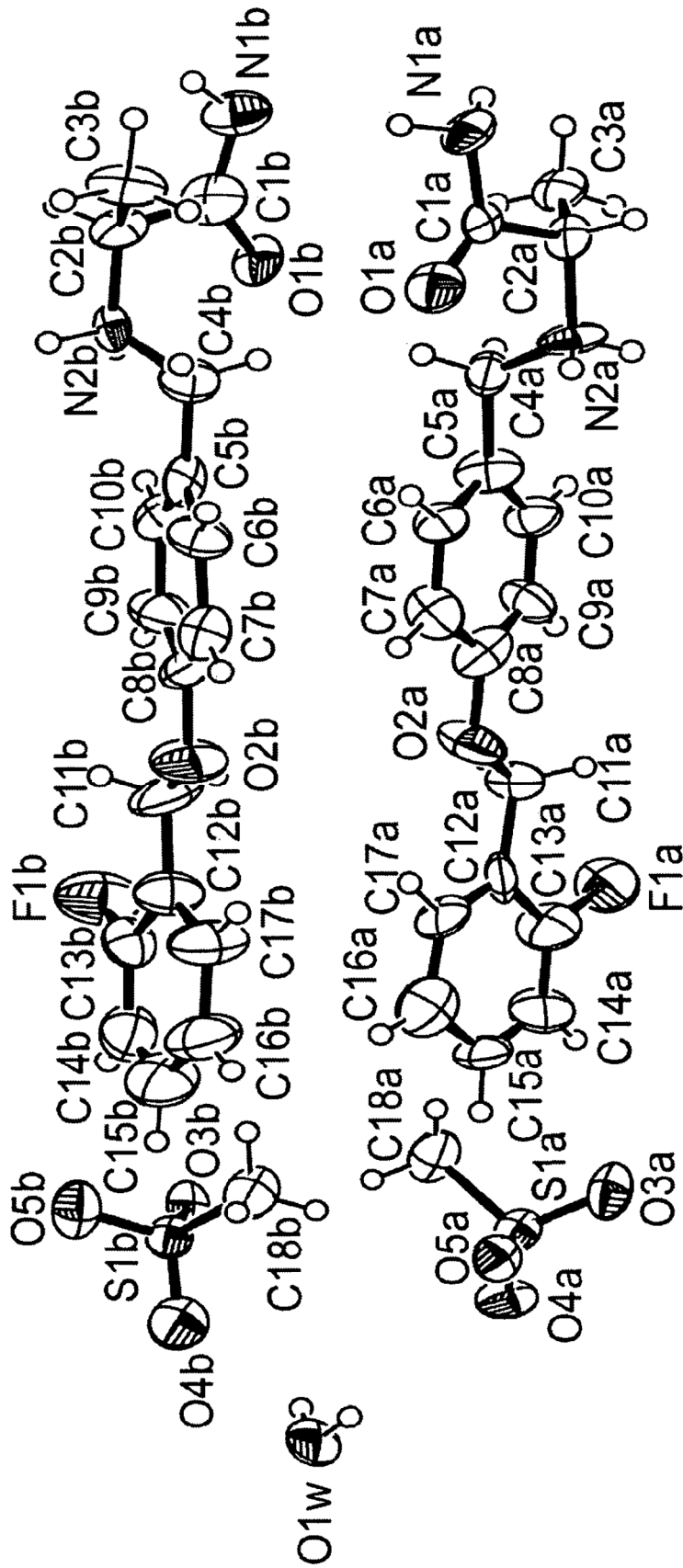


Fig. 6

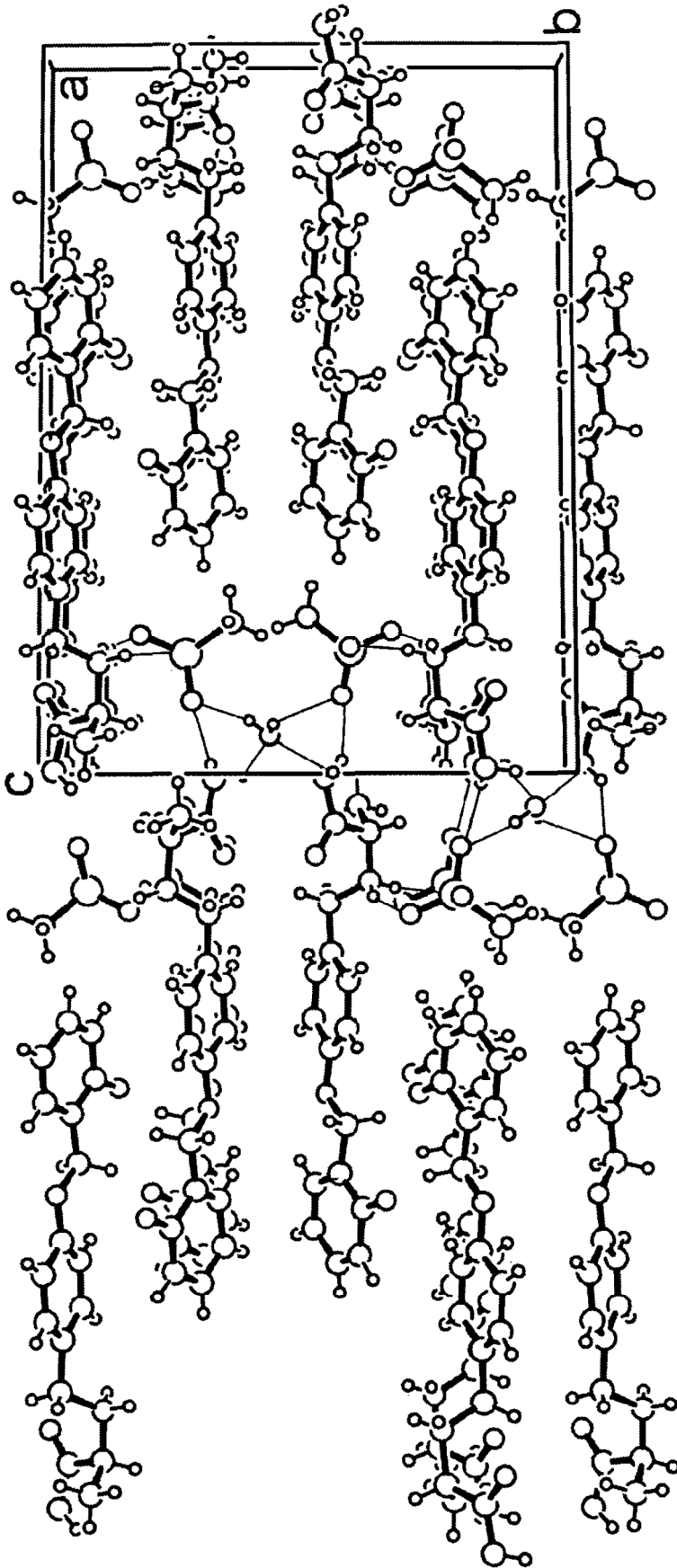


Fig. 7

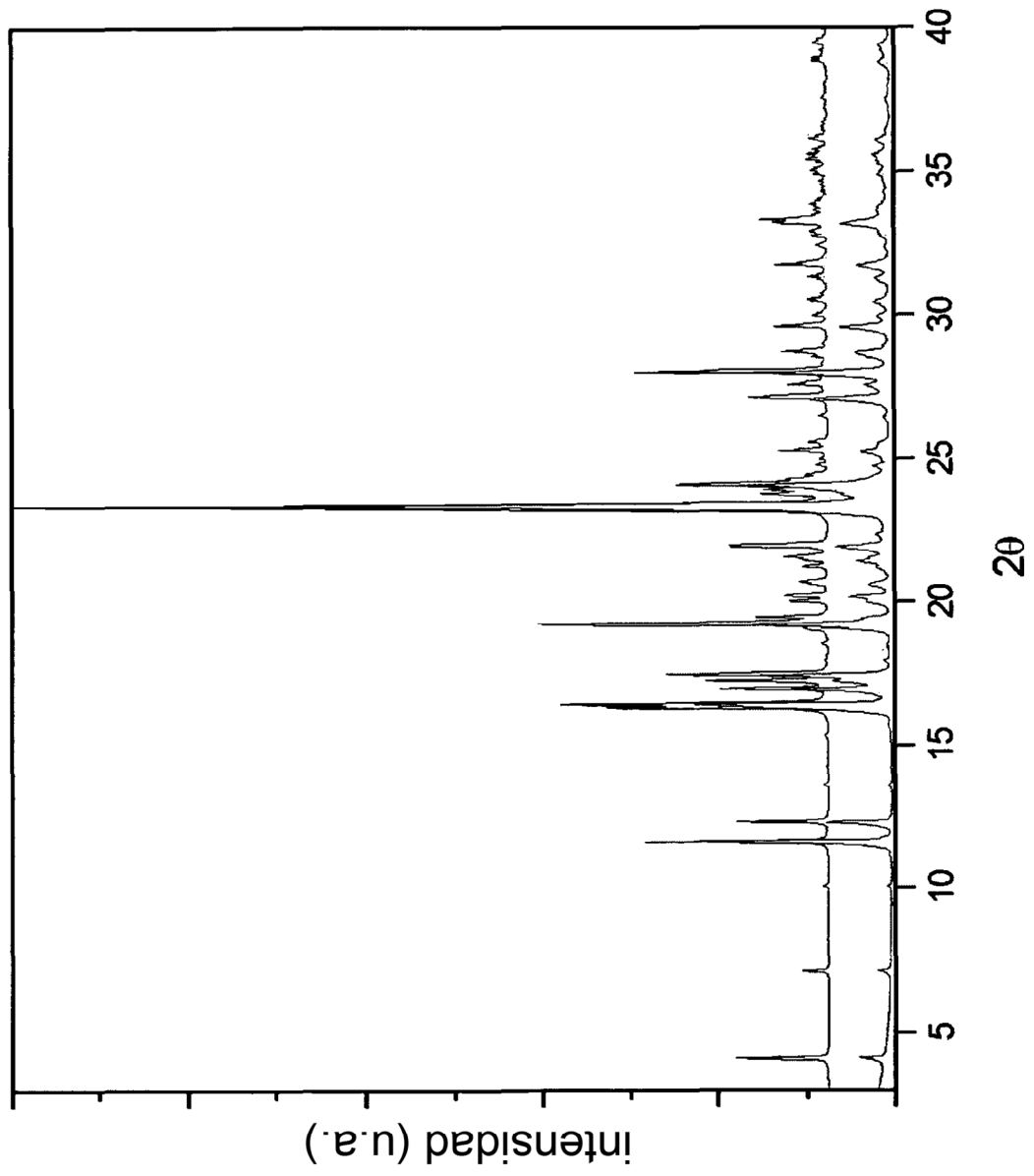


Fig. 8

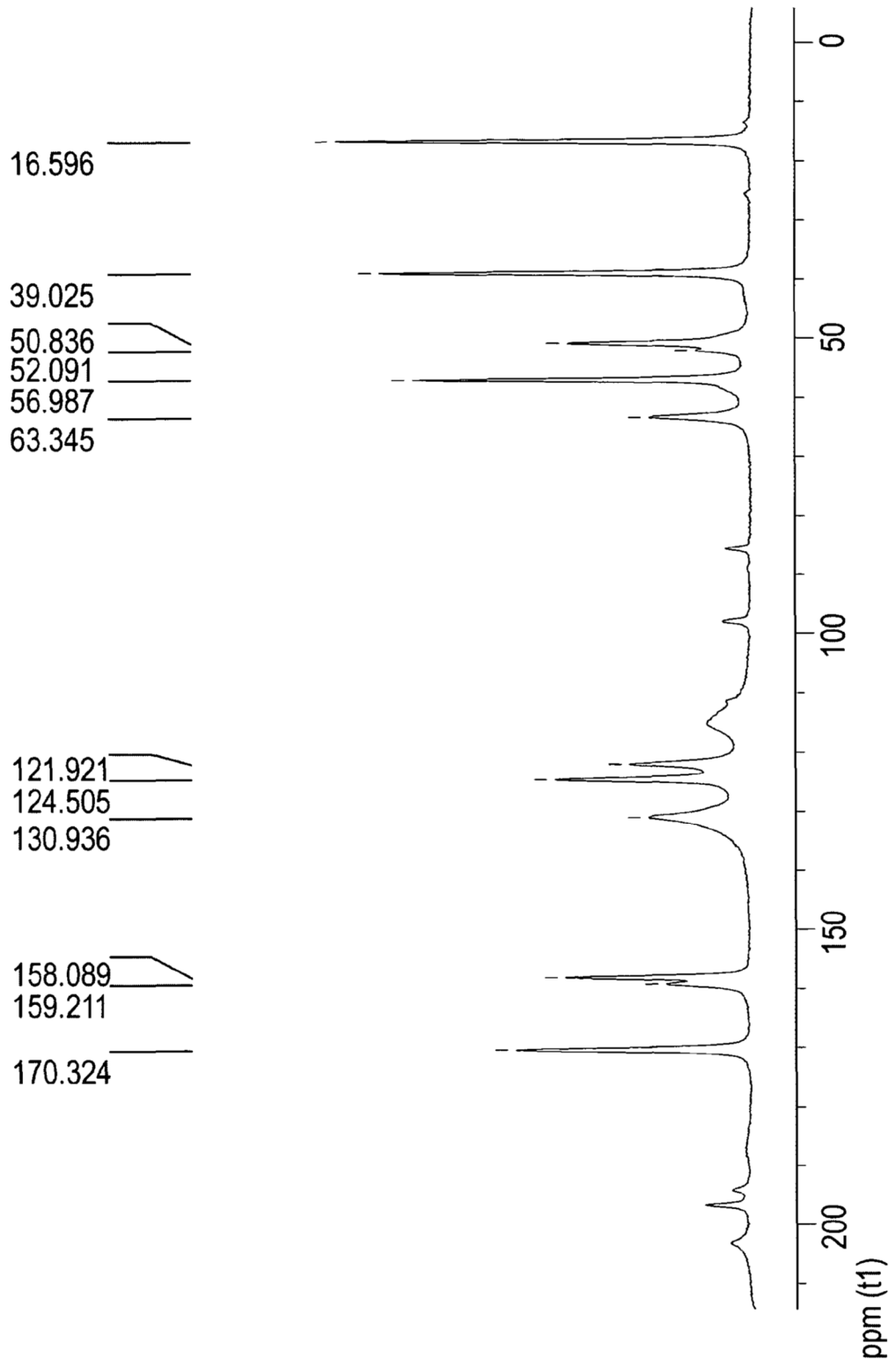


Fig. 9

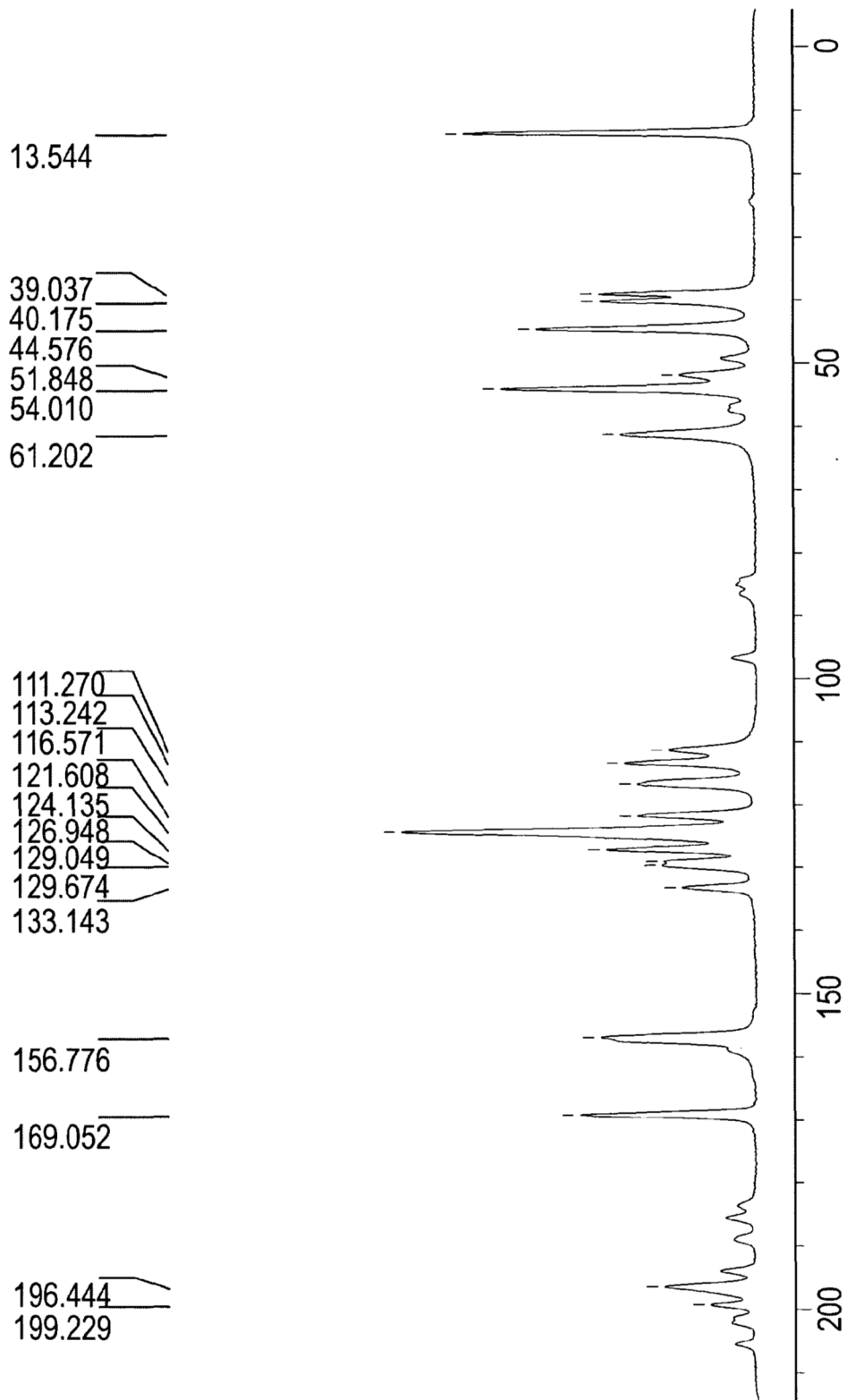
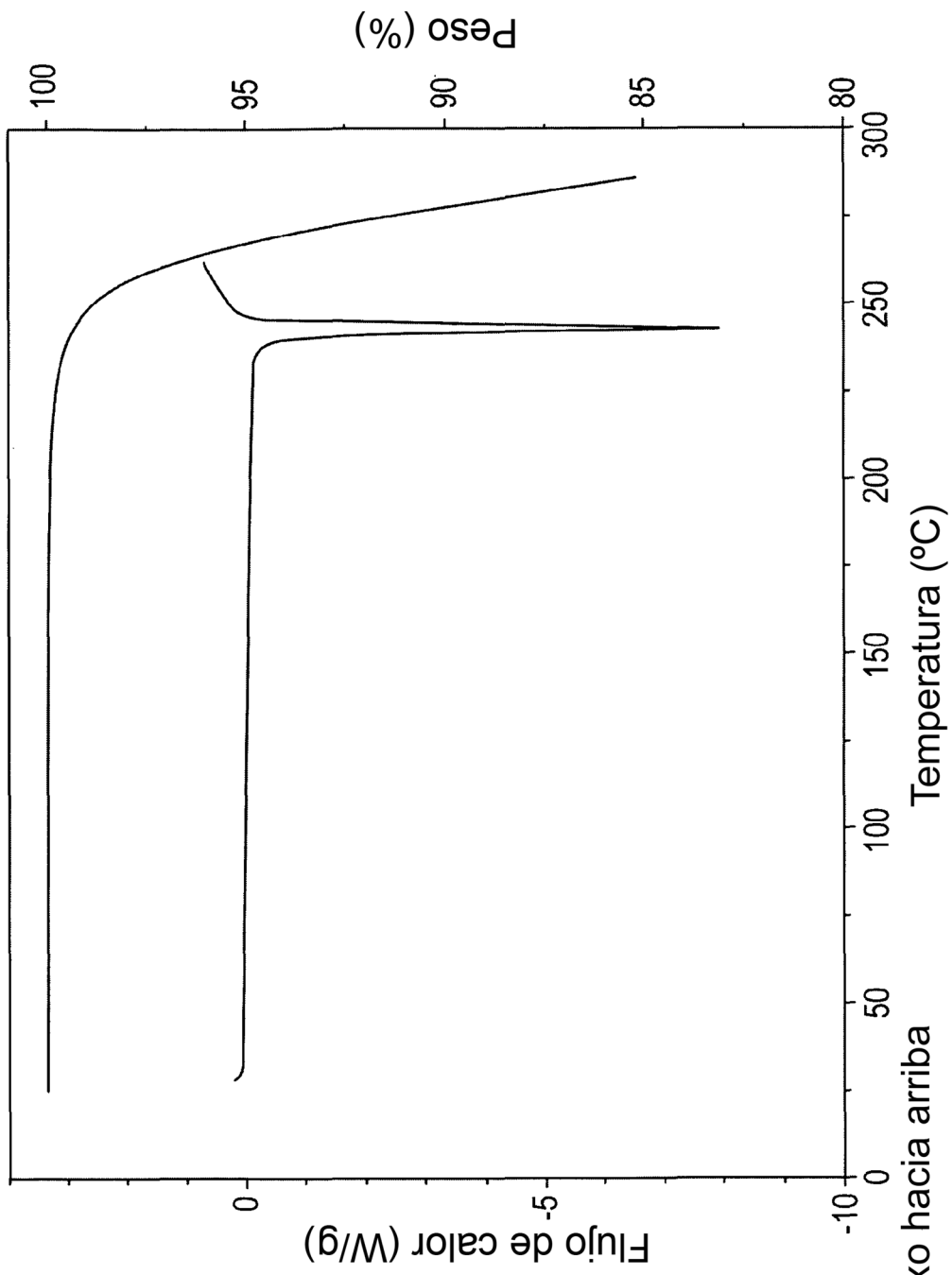
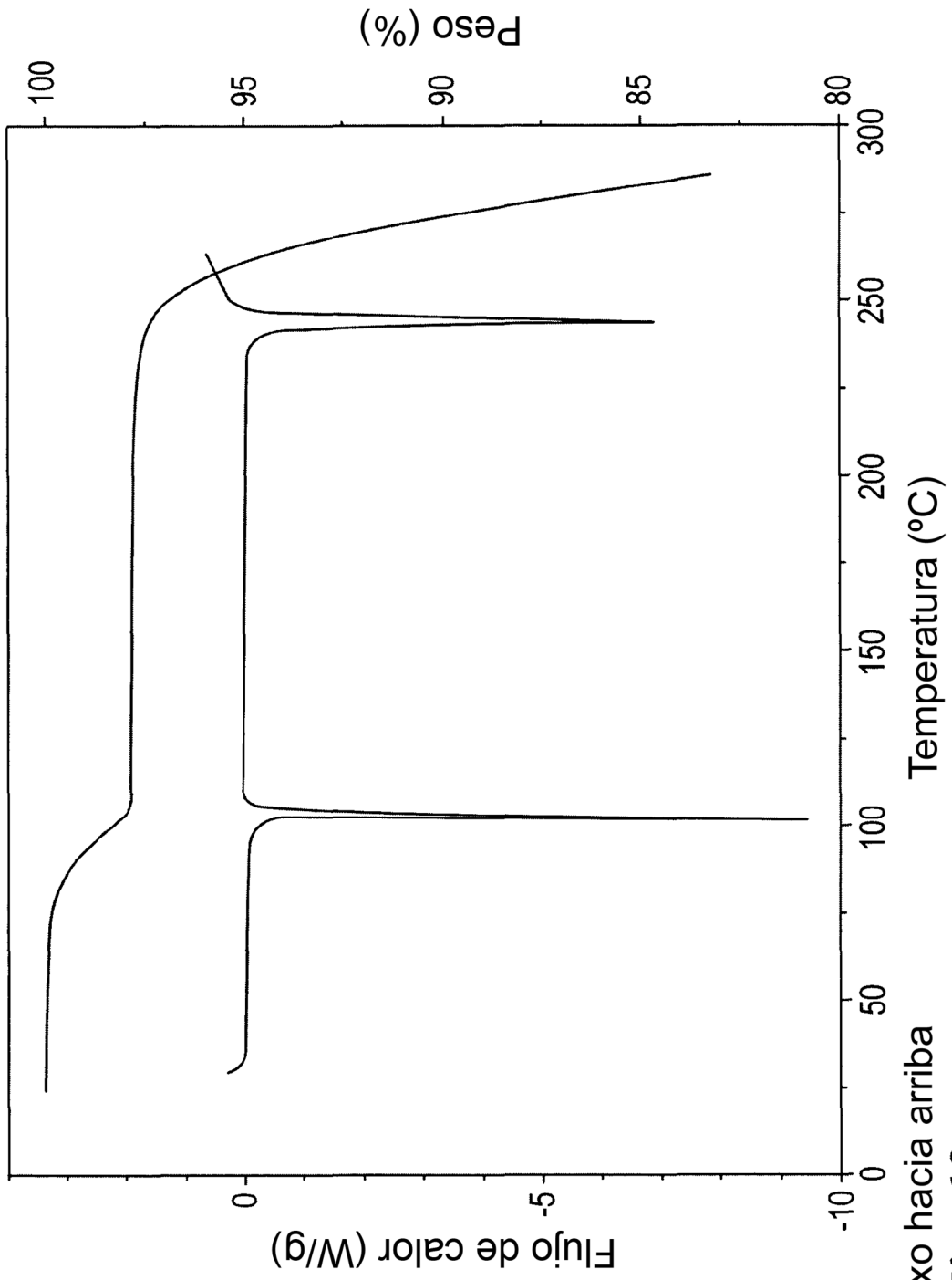


Fig. 10



Exo hacia arriba
Fig. 11



Exo hacia arriba

Fig. 12

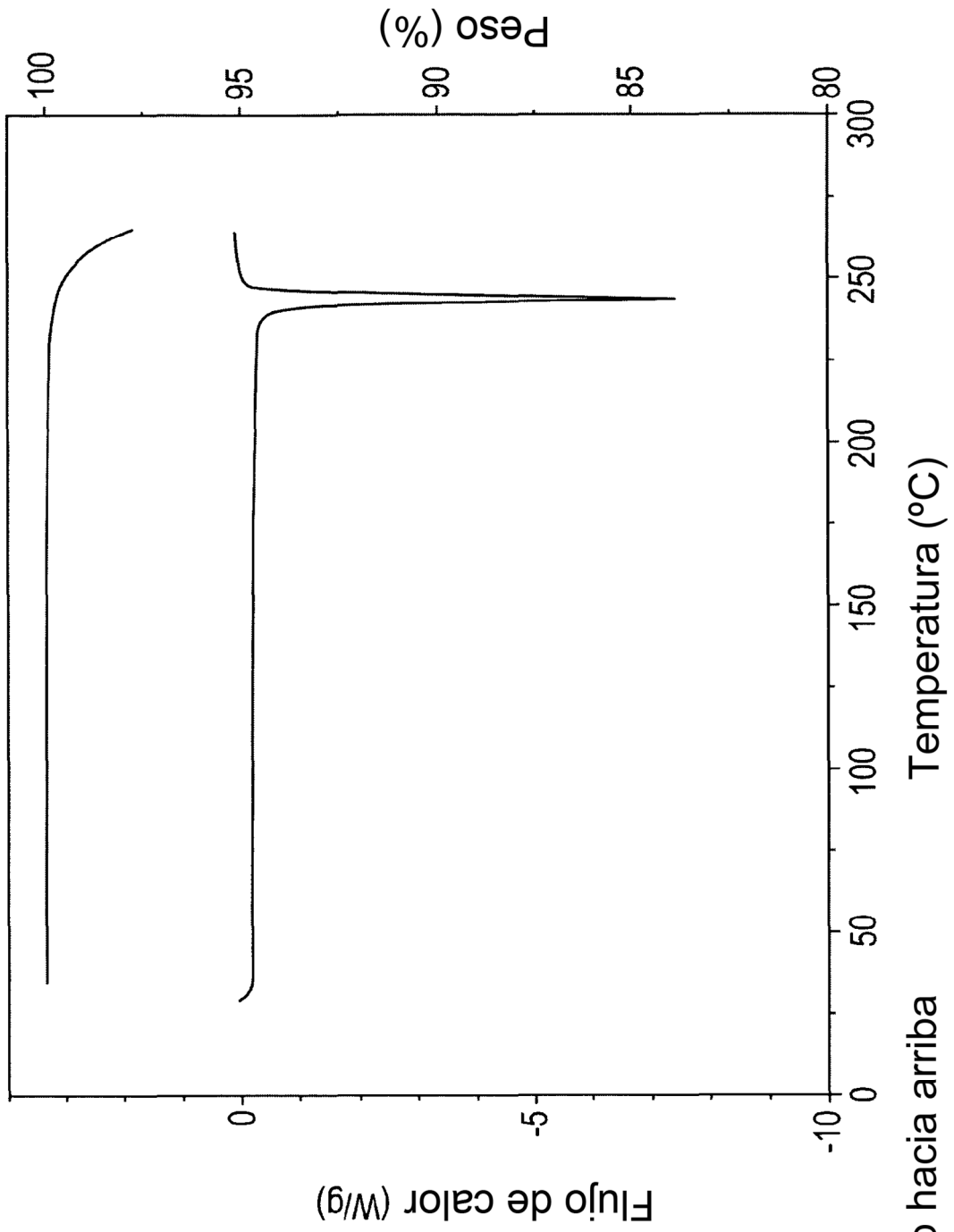


Fig. 13

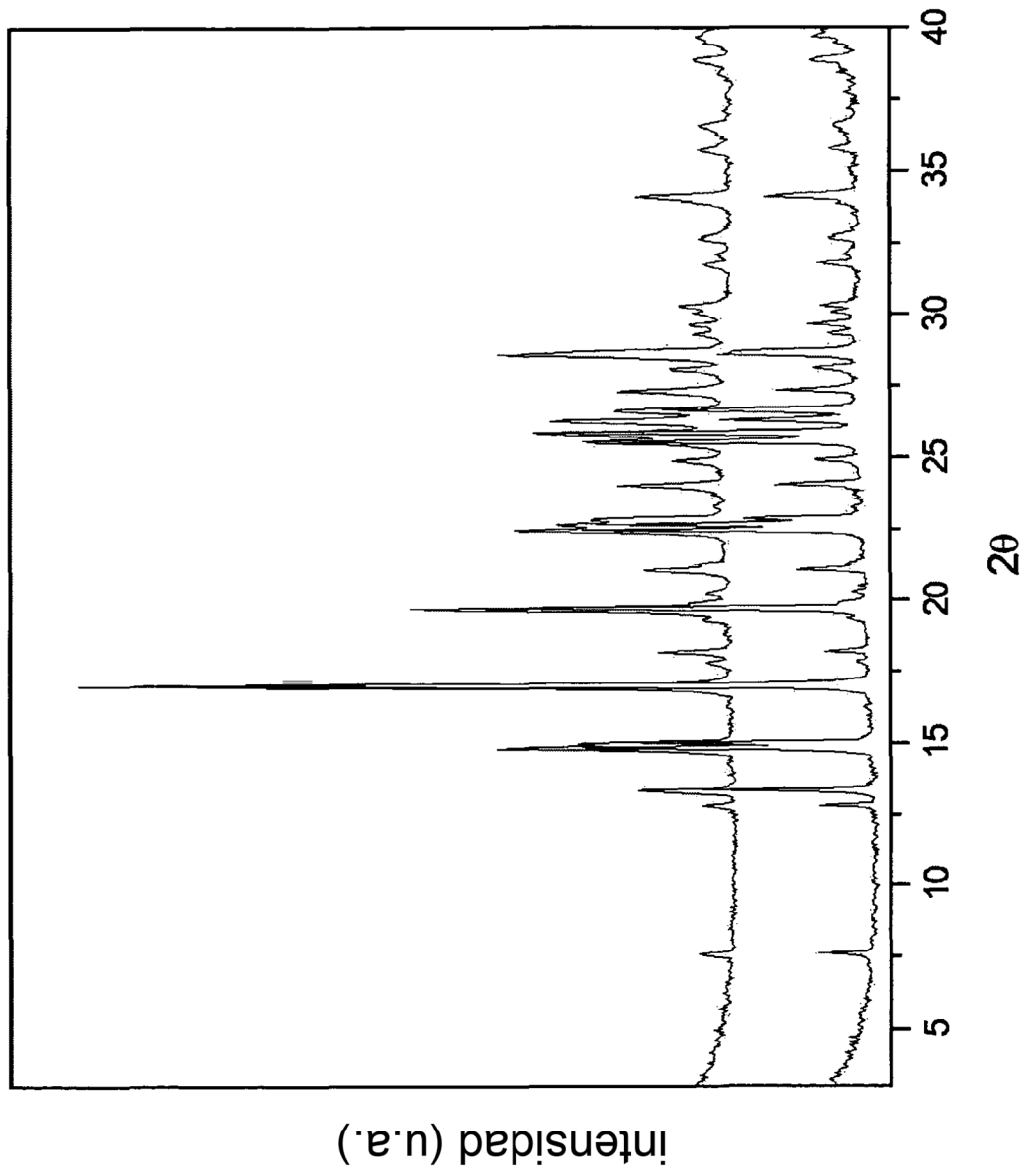


Fig. 14