

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 059**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2010 PCT/GB2010/001168**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2010 WO10146348**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2010 E 10732402 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2443120**

54 Título: **Forma cristalina de pemirolast**

30 Prioridad:

16.06.2009 US 187355 P

16.06.2009 US 187348 P

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

22.05.2017

73 Titular/es:

RSPR PHARMA AB (100.0%)

Kornhamnstorg 53

111 27 Stockholm, SE

72 Inventor/es:

PERLBERG, ANETT;

VIERTELHAUS, MARTIN;

ROSENSTRÖM, ULRIKA y

HORVATH, KAROL

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 613 059 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

Forma cristalina de pemirolast

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a nuevas formas en estado sólido de un fármaco, a las composiciones farmacéuticas que las contienen, y a los procedimientos para obtenerlas.

Antecedentes de la invención

10 En la formulación de composiciones farmacéuticas, es importante que la sustancia farmacéutica esté en una forma que se pueda manipular y procesar convenientemente. Esto es de importancia, no solo desde el punto de vista de obtener un procedimiento de fabricación comercialmente viable, sino también desde el punto de vista de la posterior fabricación de formulaciones farmacéuticas que comprenden el principio activo.

La estabilidad química, estabilidad en estado sólido, y la "vida útil" de los principios activos son también factores muy importantes. La sustancia farmacéutica, y las composiciones que la contienen, deben ser capaces de almacenarse eficazmente durante periodos de tiempo apreciables, sin presentar un cambio significativo en las características fisicoquímicas del componente activo (por ejemplo, su composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad).

15 Además, es también importante poder proporcionar fármacos en una forma que sea tan químicamente pura como sea posible.

Los materiales amorfos, o semiamorfos pueden presentar problemas significativos a este respecto. Por ejemplo, dichos materiales son normalmente difíciles de manipular y formular, proporcionan una solubilidad poco fiable, y se encuentra a menudo que son inestables y químicamente impuros.

20 El técnico experto apreciará que, si se puede obtener fácilmente un fármaco en una forma cristalina estable, pueden resolverse los anteriores problemas.

Además, los compuestos farmacéuticos cristalinos han mostrado proporcionar perfiles de concentración en plasma más fiables y reproducibles tras la administración a un paciente.

25 De esta manera, en la fabricación de composiciones farmacéuticas comercialmente viables y farmacéuticamente aceptables, es importante, siempre que sea posible, proporcionar fármacos en una forma sustancialmente cristalina, y estable.

Debe señalarse, sin embargo, que la meta no siempre se puede alcanzar. De hecho, normalmente, no es posible prever, a partir solo de la estructura molecular, cuál será el comportamiento de cristalización de un compuesto. Normalmente, esto solo puede determinarse de forma empírica.

30 Perimolast es un fármaco antialérgico oralmente activo que se usa en el tratamiento de dolencias tales como asma, rinitis alérgica y conjuntivitis. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4.122.274, las solicitudes de patente europea EP 316 174 y EP 1 285 921, Yanagihara y col, Japanese Journal of Pharmacology, 51, 93 (1989) y Drugs of Today, 28, 29 (1992). El fármaco se comercializa actualmente en, por ejemplo, Japón, como la sal de potasio con el nombre comercial ALEGYSAL™

35 El pemirolast de potasio comercial tiene la desventaja de que es conocido por proporcionar un picos agudos de concentración en plasma en seres humanos (véase, por ejemplo, Kinbara y col, "Plasma Level and Urinary Excretion of TBX in Humans", Japanese Pharmacology & Therapeutics, 18(3) (1990), y "Antiallergic agent - ALEGYSAL tablet 5 mg - ALEGYSAL tablet 10 mg - ALEGYSAL dry syrup", Pharmaceutical Interview Form (IF), Revisado en octubre de 2007 (7ª versión), Standard Commodity Classification No.: 87449). El último documento informa también de que la sal de potasio de pemirolast es higroscópica, lo que se cree que ocasiona un aumento de la inestabilidad química, y tiene un sabor amargo.

40 La patente de Estados Unidos n.º 4.122.274 describe un procedimiento para la producción de sales de pemirolast, que incluye sales de potasio y (en el Ejemplo 14) una sal de sodio. Tal como se describe en el presente documento, esta técnica produce una sal de sodio que es físicamente inestable. Se mencionan también sales de sodio de pemirolast (pero no se ha descrito una síntesis de las mismas) en las solicitudes de patente internacional WO 2008/074975 y WO 2008/075028.

50 Los inventores han descubierto ahora que es posible producir una sal de sodio estable cristalina de pemirolast y también, de manera inesperada, que dicha sal es menos soluble en medio acuoso, y menos higroscópica, que las sales de potasio de pemirolast correspondientes a la técnica anterior. Se espera que dichas sales no ocasionan por tanto picos agudos de concentración en plasma, ni los problemas de mal sabor e higroscopicidad mencionados anteriormente para el pemirolast de potasio.

Divulgación de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona una forma hemihidratada de la sal de potasio de pemirolast (denominada a partir de ahora en el presente documento como "los compuestos de la invención"). Los compuestos de la invención pueden, de forma alternativa, denominarse "hemihidrato(s) de pemirolast de sodio".

5 Los compuestos de la invención pueden contener no más de aproximadamente 0,7, preferentemente no más de aproximadamente 0,65 y más preferentemente no más de aproximadamente 0,6 moles, de agua (tal como aproximadamente 0,5 moles de agua), por mol de pemirolast, tanto si dicha agua está fuertemente unida o débilmente unida (es decir agua de cristalización o de otra forma) como si no.

10 Los inventores han descubierto que los compuestos de la invención pueden obtenerse fácilmente en formas que son sustancialmente de naturaleza cristalina.

Aunque es posible producir compuestos de la invención en formas que sean más de aproximadamente un 98 %, tal como aproximadamente un 95 % cristalinas, por "sustancialmente cristalina" los inventores entienden más de aproximadamente un 60 %, preferentemente más de aproximadamente un 75 %, y más preferentemente más de aproximadamente un 80 % (tal como aproximadamente 90 %) cristalinas. El grado (%) de cristalinidad puede determinarse por las personas expertas utilizando la difracción de rayos X en polvo (PXRD). Se pueden usar también otras técnicas tales como RMN en estado sólido, FT-IR, espectroscopia Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC), microcalorimetría, y los cálculos de la densidad verdadera.

20 Los compuestos preferidos de la invención se pueden caracterizar mediante un modelo de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico cristalino característico con un valor Theta 2 (en grados) de alrededor (es decir, cercano o aproximadamente) 26,6 (que es alrededor de 26,5 en la Figura 1/Tabla 2), y que comprende también además un pico cristalino intenso con un valor Theta 2 (en grados) de alrededor (es decir, cercano o aproximadamente) 25,3 (que es alrededor de 25,2 en la Figura 1/Tabla 2). Los compuestos de la invención pueden también caracterizarse por un modelo de difracción de rayos X en polvo que comprende picos cristalinos intensos adicionales con valores Theta 2 (en grados) de alrededor (es decir, cercano o aproximadamente) 13,0 (alrededor de 12,9 en la Figura 1/Tabla 2), 15,3 (alrededor de 15,2 en la Figura 1/Tabla 2), 18,2 (alrededor de 18,1 en la Figura 1/Tabla 2) y/o 28,4 (alrededor de 28,3 en la Figura 1/Tabla 2); más preferentemente, que comprende también además picos cristalinos intensos con valores Theta 2 (en grados) de alrededor (es decir, cercano o aproximadamente) 16,8 (alrededor de 16,7 en la Figura 1/Tabla 2), 19,2 (alrededor de 19,1 en la Figura 1/Tabla 2) y/o 27,0 (alrededor de 26,9 en la Figura 1/Tabla 2); y más preferentemente, que comprende también además picos cristalinos intensos con valores Theta 2 (en grados) de alrededor (es decir, cercano o aproximadamente) 14,9 y/o 29,5.

35 Los compuestos preferidos de la invención también se pueden caracterizar mediante un modelo de difracción de rayos X en polvo que está esencialmente de acuerdo con lo que se muestra en la Figura 5 (y/o la Figura 1) adjunto a la presente y/o como se indica en la Tabla 4 (y/o la Tabla 2) a partir de ahora en el presente documento. La persona experta en la materia apreciará que una forma de pemirolast de sodio hemihidratado muestra "esencialmente" el mismo modelo de difracción de rayos X en polvo que otro cuando era evidente para la persona experta en la técnica a partir de los respectivos modelos (es decir, la separación relativa de los picos, que permite el error experimental, tales como la orientación preferida de la muestra y los respectivos ajustes del instrumento (por ejemplo, tipo de aparato, normalización y/o calibración)) que la misma forma cristalina que se ha formado (como es el caso entre las formas caracterizadas por la Figura 5 y la Tabla 4, y la Figura 1 y la Tabla 2, respectivamente). De esta manera, los límites del error experimental para los valores d que se especifican en el presente documento pueden estar en el intervalo ± 2 o aproximadamente en el último lugar decimal.

45 Los compuestos de la invención son preferente y sustancialmente cristalográficamente puros. Por "sustancialmente cristalográficamente puros", los inventores entienden una forma cristalina de pemirolast de sodio hemihidratado que, en la medida en que pueda determinarse por las medidas de PXRD, contiene menos de aproximadamente un 5 %, más preferentemente menos de aproximadamente un 3 % y especialmente menos de aproximadamente un 1 % de otras formas cristalinas de pemirolast de sodio (tanto en la forma hemihidratada como de otra manera, y como se determina por la presencia de picos de PXRD procedentes de dichas otras formas cristalinas).

50 Los inventores han descubierto que los compuestos de la invención tienen una estabilidad física y/o química sorprendentemente mejorada cuando se comparan con otras formas de sales de sodio de pemirolast, incluyendo las preparadas como se ha descrito en el documento US 4.122.274.

El término "estable" como se define en el presente documento incluye estabilidad química y estabilidad en estado sólido.

55 Por "estabilidad química", los inventores incluyen que el compuesto se puede almacenar en una forma sólida aislada, o en forma de una formulación sólida que se puede proporcionar en premezcla con transportadores, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, en condiciones de almacenamiento normales, con un grado insignificante de degradación o descomposición química.

Por "estabilidad en estado sólido", los inventores incluyen que el compuesto se puede almacenar en una forma sólida

aislada, o en la forma de una formulación sólida que se puede proporcionar en premezcla con transportadores, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, en condiciones de almacenamiento normales, con un grado insignificante de transformación en estado sólido (por ejemplo, cristalización, recristalización, pérdida de cristalinidad, transición de fase en estado sólido, hidratación, deshidratación, solvatación o desolvatación).

5 Los ejemplos de "condiciones de almacenamiento normales" incluyen temperaturas de entre menos 80 y más 50 °C (preferentemente entre 0 y 40 °C y más preferentemente a temperatura ambiente, tal como entre 15 y 30 °C), presiones de entre 0,1 y 2 bares (10 y 200 kPa) (preferentemente a la presión atmosférica), y/ una exposición a 460 lux de UV/luz visible, durante periodos prolongados (es decir mayores de o iguales a seis meses). En dichas condiciones, se ha descubierto que los compuestos de la invención tienen menos de aproximadamente un 15 %, más
10 preferentemente menos de aproximadamente un 10 %, y especialmente menos de aproximadamente un 5 %, de producto químicamente degradado/descompuesto, o transformado en estado sólido, según sea adecuado. La persona experta apreciará que los límites superiores e inferiores anteriormente mencionados para la temperatura y la presión representan extremos de las condiciones de almacenamiento normales, y que determinadas combinaciones de estos extremos no se experimenten durante el almacenamiento normal (por ejemplo, a una temperatura de 50 °C y a una
15 presión de 0,1 bares (10 kPa)).

El término "condiciones de almacenamiento normales" puede incluir también humedades relativas de entre 5 y 95 % (preferentemente 10 a 60 %). Sin embargo, en el caso de determinadas formas cristalinas de acuerdo con la invención, pueden producirse cambios en la conformación o la estructura cristalina mediante hidratación y/o deshidratación como resultado de la exposición prolongada a determinados extremos de humedades relativas, a temperaturas/presiones
20 normales.

Los inventores han descubierto que es posible obtener compuestos de la invención *vía* cristalización, ventajosamente tras al menos la disolución y/o suspensión parcial de una sal de sodio de pemirolast.

A este respecto, se pueden obtener compuestos de la invención ventajosamente haciendo reaccionar pemirolast con una base que contiene sodio, seguido por cristalización en un sistema disolvente adecuado. Se puede aislar pemirolast de sodio antes de dicha cristalización.
25

La base que contiene sodio necesita ser lo suficientemente básica para eliminar un protón del resto tetrazol en la molécula de pemirolast. Las bases preferidas incluyen de esta manera hidróxido de sodio, así como hidruro de sodio, amida de sodio y alcóxidos de sodio. Los alcóxidos de sodio que se pueden mencionar incluyen alcóxidos C₁₋₆ de sodio, tales como C₁₋₄, por ejemplo, C₁₋₃ alcóxidos, por ejemplo, etóxido de sodio, o, por ejemplo, metóxido de sodio.

30 Se puede conseguir la cristalización de compuestos de la invención en un sistema disolvente adecuado tras alcanzar la supersaturación en un sistema disolvente que comprende una sal de sodio de pemirolast (por ejemplo, mediante enfriamiento, mediante evaporación del disolvente, y/o *vía* la adición de un antidisolvente adecuado). Se puede efectuar la cristalización disminuyendo la solubilidad de la sustancia mediante la adición de una sal de sodio para aumentar la fuerza iónica de la solución (tal como NaCl o NaSO₄; denominado de esta manera "desalación"), y/o la adición de cristales de siembra (una vez disponibles) a una solución supersaturada.
35

El sistema disolvente puede incluir uno o más disolventes orgánicos, tales como acetatos de alquilo (por ejemplo, acetato de alquilo C₁₋₆ lineales o ramificados, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo), preferentemente alcoholes de alquilo inferior (por ejemplo, C₁₋₆, preferentemente C₁₋₄) lineales o ramificados (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol), hidrocarburos alifáticos o aromáticos (por ejemplo, iso-octano, n-heptano y tolueno), dialquil cetonas (por ejemplo, metil etil cetona, acetona y metil isobutil cetona), dialquil éteres (por ejemplo, di-iso-propil éter y terc-butil metil éter), éteres cíclicos (por ejemplo, tetrahidrofurano y dioxano), acetonitrilo y dimetilformamida. Se pueden usar mezclas de cualesquiera disolventes mencionados. Los disolventes orgánicos pueden contener agua.
40

Diferentes formas cristalinas pueden tener diferentes solubilidades en diferentes disolventes orgánicos a cualquier temperatura dada. A este respecto, se pueden emplear los disolventes anteriormente mencionados, u otros, como "antidisolventes" (es decir, un disolvente en el cual los compuestos de la invención se solubilizan mal, tales como metanol, etanol, o isopropanol, pero que es miscible con otro disolvente, en el que los compuestos de la invención son más solubles, tal como agua), y puede de esta manera ayudar al procedimiento de cristalización.
45

Los disolventes particularmente adecuados incluyen alcoholes de alquilo inferior (por ejemplo, alcoholes C₁₋₄, tales como isopropanol, preferentemente metanol o más preferentemente etanol) que puede estar en premezcla con una pequeña cantidad de agua.
50

En particular, los inventores han descubierto que se pueden obtener los compuestos de la invención por medio de cristalización tras disolución parcial (conocida también como equilibrado y/o formación de la suspensión) de pemirolast de sodio en presencia de un disolvente orgánico (por ejemplo, un alcohol de alquilo inferior, tal como etanol), en la presencia adicional de no más de aproximadamente un 12 % (p/p, como proporción del disolvente orgánico), particularmente o no más de aproximadamente 11 %, y especialmente no más de aproximadamente un 10 % (por ejemplo, menos de aproximadamente un 8 %, tal como menos de aproximadamente un 5 %, por ejemplo, menos de aproximadamente 3 %) de agua. Se puede añadir dicha agua a la mezcla de cristalización o puede estar presente ya
55

en uno o ambos del disolvente orgánico o del pemirolast de sodio que se va a cristalizar. La persona experta apreciará sin embargo que esta cristalización no se puede llevar a cabo en condiciones completamente anhidras, ya que es necesario para tener algo de agua presente en el sistema para formar un hemihidrato. La persona experta apreciará también que la disolución parcial no es una disolución completa (por ejemplo, para formar una solución saturada) y por tanto que este procedimiento no comprende una recristalización estándar. Este procedimiento se lleva a cabo también preferentemente a temperaturas de menos de aproximadamente 75 °C, tal como aproximadamente 72 °C, por ejemplo, aproximadamente 70 °C.

Los inventores han descubierto también que se pueden obtener compuestos de la invención por medio de:

(a) la cristalización tras la disolución parcial (equilibrado y/o formación de la suspensión) de pemirolast de sodio en un disolvente acuoso (es decir, que comprende al menos aproximadamente 95 % (p/p) de agua, tal como agua pura) a más de aproximadamente 70 °C, por ejemplo, aproximadamente 72 °C, tal como aproximadamente 75 °C, y por ejemplo a aproximadamente 80 °C o superior. Este procedimiento tampoco es una recristalización y comprende preferentemente filtración a la temperatura(s) anteriormente mencionadas para aislar los cristales formados; y

(b) completar (por ejemplo, al menos aproximadamente un 95 %) la disolución de pemirolast de sodio en un disolvente acuoso (es decir, que comprende al menos aproximadamente un 95 % (p/p) de agua, tal como agua pura) seguido por la adición de antisolvente en exceso (por ejemplo, etanol). Este procedimiento comprende preferentemente la adición del antisolvente a una temperatura elevada (por ejemplo, alrededor del punto de ebullición del disolvente). Para el etanol, esta es aproximadamente de 70 °C (por ejemplo, aproximadamente 72 °C) a aproximadamente 80 °C, tal como aproximadamente 75 °C) y enfriar a temperatura inferior (por ejemplo, temperatura ambiente, tal como aproximadamente 20 °C) antes del aislamiento de los cristales.

La persona experta apreciará que la concentración en solución (y/o la solución parcial) del compuesto que se va a cristalizar, y del sistema disolvente que se usa, puede alterar las temperaturas de cristalización y los tiempos de cristalización.

Como puede apreciar la persona experta, la forma cristalina que se obtiene depende de la cinética y de la termodinámica del procedimiento de cristalización. En determinadas condiciones termodinámicas (sistema disolvente, temperatura, presión y concentración del compuesto de la invención), una forma cristalina puede ser más estable que otra (o por supuesto cualquier otra). Sin embargo, otras formas cristalinas que pueden tener, en comparación, una estabilidad termodinámica relativamente baja, pueden estar cinéticamente favorecidas. De esta manera, además, factores cinéticos, tales como el tiempo, el perfil de impurezas, la agitación, la presencia de cristales de siembra, puede afectar también que forma aparece. De esta manera, los procedimientos analizados en el presente documento pueden adaptarse por la persona experta según sea adecuado a fin de obtener pemirolast de sodio hemihidratado(s) y a su vez (si resulta adecuado) diferentes formas cristalinas de formas hemihidratadas de sales sódicas de pemirolast.

A fin de asegurar que las formas cristalinas que se definen en el presente documento se preparan en ausencia de otras formas cristalinas, se pueden llevar a cabo las cristalizaciones sembrando núcleos y/o cristales de siembra de la forma cristalina deseada en ausencia de núcleo y/o cristales de siembra de otras formas cristalinas.

Además, la temperatura de secado y el tiempo de secado pueden alterar las propiedades del estado sólido y/o la forma en el estado sólido de los compuestos de la invención. Por ejemplo, se puede producir la deshidratación a humedades bajas y/o temperaturas elevadas y/o presión reducida. Por ejemplo, tras la formación de un hemihidrato cristalino, puede haber un nivel de humedad crítica por debajo del cual se puede llevar a cabo el secado, lo que puede dar como resultado que se pierda el agua de cristalización, y que se produzca al menos una transformación parcial en estado sólido a un anhidrato.

A pesar de esto, los compuestos de la invención pueden formarse también por la deshidratación de un hidrato superior (por ejemplo, un heptahidrato) de pemirolast de sodio, por ejemplo, como se describe a partir de ahora en el presente documento.

Se describen a partir de ahora en el presente documento la preparación, y caracterización, de los compuestos de la invención. Se pueden caracterizar fácilmente diferentes formas cristalinas de los compuestos de la invención usando procedimientos de difracción de rayos X en polvo (PXRD), por ejemplo, como se describe a partir de ahora en el presente documento.

Los compuestos de la invención pueden aislarse utilizando técnicas que son bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, decantando, filtrando y/o centrifugando.

Los inventores han descubierto que, empleando los procedimientos de cristalización descritos en el presente documento, es posible producir los compuestos de la invención con una elevada pureza química.

Cuando los compuestos de la invención se cristalizan como se describe en el presente documento, el compuesto resultante está en una forma que tiene una estabilidad química y un estado sólido mejorados, como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, así como perfiles de solubilidad e higroscopicidad mejorados cuando se comparan con otras sales de pemirolast, y/u otras formas de sales de sodio de pemirolast.

Preparaciones farmacéuticas y uso médico

Los compuestos de la invención son útiles debido a que poseen actividad farmacológica. Son por tanto indicados como compuestos farmacéuticos.

En particular, los compuestos de la invención encuentran utilidad en el tratamiento de dolencias inflamatorias.

- 5 Las dolencias inflamatorias se caracterizan normalmente por la activación de mecanismos de defensa inmunitarios, que dan como resultado un efecto que es más perjudicial que beneficioso en el hospedador. Dichas dolencias se asocian generalmente con grados variables de enrojecimiento de tejidos o hiperemia, hinchazón, hipertermia, dolor, picor, muerte celular y destrucción de tejidos, proliferación celular, y/o pérdida de función. Las dolencias inflamatorias que se pueden mencionar incluyen arteritis, diabetes mellitus (incluyendo diabetes de Tipo 1 y, preferentemente, diabetes de Tipo 2), obesidad, síndrome metabólico, endometriosis, alergia (incluyendo conjuntivitis alérgica y rinitis alérgica), espondilitis anquilosante, asma, dermatitis atópica, acné, quemaduras en la piel, rosácea, dermatitis seborreica, úlceras en la piel, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatitis de contacto, cistitis, artritis gotosa, enfermedad inflamatoria del intestino (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), esclerosis múltiple, osteoartritis, pancreatitis, prostatitis, psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide, tendinitis, bursitis, síndrome de Sjogren, lupus sistémico eritematoso, uveítis, urticaria, vasculitis, complicaciones vasculares diabéticas, migraña, aterosclerosis y trastornos cardiovasculares asociados. las dolencias que pueden mencionarse incluyen dermatitis atópica, endometriosis, migraña, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, colitis ulcerosa y, más en concreto, aterosclerosis y trastornos cardiovasculares asociados. Otras dolencias que se pueden mencionar incluyen síndrome metabólico, obesidad, diabetes mellitus y/o complicaciones vasculares diabéticas.

El término "ateroesclerosis" se entenderá por los expertos en la materia que incluye cualquier enfermedad caracterizada por la acumulación de colesterol, formación de células espumosas, inflamación y proliferación celular en un vaso sanguíneo, especialmente una pared de una arteria. Los trastornos cardiovasculares "asociados con" aterosclerosis incluyen aneurismas aórticos (incluyendo aneurismas aórticos abdominales y/o aórticos), arteriosclerosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, enfermedad de las arterias coronarias (por ejemplo, angina de pecho, infarto de miocardio, ataque al corazón, etc.), enfermedad coronaria (incluyendo enfermedad cardíaca y enfermedad del corazón, tal como enfermedad cardíaca isquémica), y puede incluir también ruptura y/o inestabilidad de placas o ateroma, enfermedad vascular o arterial, enfermedad isquémica/isquemia e ictus (incluyendo accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio).

30 Los grupos de pacientes que se pueden mencionar incluyen aquellos con síndromes coronarios agudos. Las personas expertas en la técnica entenderán que el término "síndrome(s) coronario(s) agudo(s)" incluye cualquier estado isquémico anómalo del miocardio, a menudo, pero no exclusivamente asociado con dolor de pecho y/o un electrocardiograma (ECG) anómalo. Dichos síndromes son la presentación más común de infarto de miocardio (ataque al corazón). La persona experta apreciará que el término es sinónimo en última instancia del término "angina inestable", por oposición a "angina estable" (es decir, angina que se desarrolla durante el ejercicio y que desaparece en reposo). La angina por ejercicio que se produce con tasa de empeoramiento ("angina in crescendo") se considerará de forma similar por la persona experta incluida en la definición "inestable".

40 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se describe un procedimiento de tratamiento de un trastorno inflamatorio, y en particular aterosclerosis y/o un trastorno cardiovascular asociado, tal como aneurisma aórtico, cuyo procedimiento comprende la administración de un compuesto de la invención a un paciente que necesita dicho tratamiento.

45 Otras dolencias inflamatorias que se pueden mencionar incluyen la inflamación sistémica de grado bajo (SLGI), que se considera que incluye aquellas dolencias denominadas también en la bibliografía de forma diversa como "inflamación sistémica de grado bajo", "inflamación sistémica subclínica", "inflamación crónica de grado bajo", "inflamación persistente de grado bajo" o, dependiendo del contexto, exactamente "inflamación de grado bajo" o "inflamación sistémica" (véanse, por ejemplo, Marz y col, *Circulation*, 110 (2004) y Nicklas y col, *CMAJ*, 172, 1199 (2005)). Aunque se sabe que otros marcadores inflamatorios (por ejemplo, citoquinas en circulación, moléculas de adhesión y glóbulos blancos) son indicativos de SLGI y se pueden medir, y reducir, de acuerdo con la invención, SLGI se caracteriza siempre por *inter alia* niveles de proteína C reactiva en plasma (CRP) (en por ejemplo, sujetos sanos externamente por otra parte y/o sujetos mamíferos no alérgicos/no asmáticos) que son menores de aproximadamente 10 mg/l, pero cuyos niveles están por encima de aproximadamente 7 mg/l, por ejemplo, por encima de aproximadamente 5 mg/l, preferentemente por encima de aproximadamente 3 mg/l, más preferentemente por encima de aproximadamente 2 mg/l, particularmente por encima de aproximadamente 1 mg/l y más particularmente por encima de aproximadamente 0,9 mg/l. Dichos niveles de CRP en plasma se pueden reducir mediante la administración de una cantidad farmacológicamente eficaz adecuada de un compuesto de la invención.

De esta manera, se describe además un compuesto de la invención para reducir los niveles de CRP en plasma en un paciente (para disminuir uno cualquiera de los valores mencionados anteriormente en el presente documento), así como un procedimiento para reducir los niveles de CRP en plasma en un paciente (para disminuir uno cualquiera de los valores mencionados anteriormente en el presente documento), que comprende administrar un compuesto de la

invención a un paciente.

5 Se sabe que la SLGI está vinculada a, por ejemplo, síndrome metabólico, diabetes mellitus (por ejemplo, diabetes de Tipo 2), síndrome de resistencia a la insulina, obesidad, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, aterosclerosis, aneurismas aórticos abdominales y otros acontecimientos cardiovasculares), y algunos cánceres (por ejemplo, cáncer de colon). Una elevación menor en los niveles de CRP puede ser también el único signo de la enfermedad en sujetos aparentemente sanos de otra forma.

10 Elevaciones menores en la CRP pueden predecir también resultados o complicaciones indeseadas en diversas dolencias médicas, o la probabilidad de muerte en diferentes enfermedades. Elevaciones concretas en la CRP puede predecir morbilidad y mortalidad cardiovasculares, y/o el desarrollo de diabetes mellitus de tipo 2, el riesgo de las cuales puede, de acuerdo con la invención, reducirse utilizando un compuesto de la invención.

De esta manera, se describe un procedimiento para reducir el riesgo (es decir, evitar) la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, y/o de reducir (es decir, evitar) el desarrollo de la diabetes mellitus de tipo 2, en un paciente, cuyo procedimiento comprende:

15 (a) medir un nivel de CRP en plasma en este paciente;
 (b) determinar si el nivel de CRP en plasma está por encima de uno de los valores mencionados anteriormente en el presente documento, y particularmente por encima de aproximadamente 0,9 mg/l; y
 (c) en ese caso, administrar un compuesto de la invención a este paciente durante un tiempo a una dosificación adecuada para reducir el nivel de CRP, por ejemplo, para reducir el valor relevante mencionado anteriormente en el presente documento.

20 La American Heart Association (AHA) y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) han evaluado la CRP como una herramienta de evaluación del riesgo y han sugerido que se utilicen puntos de corte por debajo de 1 mg/l, entre 1 y 3 mg/l, y mayores de 3 mg/l para identificar sujetos con un promedio inferior, y un riesgo relativo elevado, de desarrollar morbilidad o mortalidad cardiovascular, respectivamente. Se ha utilizado también la CRP en plasma por encima de 0,9 mg/l como punto de corte para un riesgo aumentado de acontecimientos cardiovasculares (Ridker y col, N. Engl. J. Med., 352, 20 (2005)).

30 La persona experta en la materia entenderá que el término "morbilidad" incluye cualquier patología, incapacidad, enfermedad y/o mala salud general. La morbilidad "cardiovascular" incluye por tanto dichas patologías presentadas como consecuencia de una complicación cardiovascular subyacente, que puede ser por sí misma una consecuencia de una o más de las otras dolencias mencionadas a partir de ahora en el presente documento, tales como obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus (por ejemplo, de tipo 2), etc. (*vide infra*).

35 La diabetes mellitus de Tipo 2 es un trastorno que se caracteriza por una respuesta disminuida de los tejidos periféricos a la insulina (resistencia a la insulina) y disfunción de las células beta que se manifiesta como una secreción de insulina inadecuada en el caso de resistencia a la insulina e hiperglucemia (véase por ejemplo, Robbins y Cotran, Pathologic Basis of Disease, 8ª edición, Saunders Elsevier). Los síntomas de la diabetes de tipo 2 incluye fatiga crónica, excesiva producción de orina, sed excesiva y una captación de fluidos aumentada. Los criterios diagnósticos actuales de la Organización Mundial de la Salud para la diabetes son (a) un nivel de glucosa en plasma en ayunas de al menos 7,0 mmol/l o (b) un nivel de glucosa en plasma de al menos 11,1 mmol/l en una prueba oral de tolerancia a la glucosa (OGTT). Por "reducir el desarrollo de la diabetes mellitus de tipo 2", los inventores incluyen la prevención del inicio de la diabetes mellitus de tipo 2 además del tratamiento de la SLGI para evitar el desarrollo (por ejemplo, el empeoramiento) de una dolencia preexistente.

Los inventores han descubierto que pemirolast no reduce simultáneamente los niveles de triptasa en los sujetos con CRP por encima de 0,9 mg/l, y también no existe correlación entre los niveles de plasma de CRP y los niveles de triptasa en mastocitos en los sujetos.

45 De esta manera, se prefiere que los usos y procedimientos relacionados específicamente con SLGI descritos en el presente documento sean en, o de, pacientes no alérgicos. Por "no alérgicos", los inventores entienden que el paciente no presenta signos externos (en el momento de recibir dicho tratamiento) de un trastorno atópico del sistema inmunitario. A este respecto, dicho paciente puede no mostrar signos de hipersensibilidad a alérgenos, caracterizados por una respuesta inmunológica que incluye la activación de mastocitos y/o basófilos *via* IgE. La determinación de si un paciente es no alérgico se puede llevar a cabo de forma rutinaria mediante por ejemplo ensayo (por ejemplo, la piel) de respuestas a alérgenos conocidos o analizando la sangre para la presencia y niveles de IgE específica de alérgenos.

50 Se prefiere además que los usos y procedimientos relacionados específicamente con SLGI descritos en el presente documento son en, o de, pacientes no asmáticos. Por "no asmático", los inventores entienden que el paciente no presenta signos externos (en el momento de recibir dicho tratamiento) de predisposición a inflamación crónica de los pulmones en el que los bronquios se estrechan de forma reversible por medio de constricción de las células del músculo liso anterior, inflamación de las vías aéreas y dificultades en la respiración. El asma puede ser alérgica o no alérgica.

Los usos y procedimientos preferidos de tratamiento de SLGI incluyen aquellos en los que el paciente es un fumador o

es un exfumador, el sujeto tiene diabetes mellitus y/o síndrome metabólico, o tiene un índice de masa corporal por encima de 25.

5 Otras dolencias inflamatorias que se pueden mencionar incluyen insuficiencia cardiaca congestiva, fibrilación atrial, hipertensión (incluyendo hipertensión esencial, pulmonar arterial y/o portal); consecuencias de la irradiación, cirugía y/o trauma (incluyendo inflamación, fibrosis, cicatrices, y adherencias); fibrosis, cicatrices, y/o adherencias producidas por inflamación; cáncer, osteoporosis, sarcoidosis, síndrome de intestino irritable, retinopatías (incluyendo retinopatía diabética), degeneración macular relacionada con la edad, nefropatías (incluyendo nefropatía diabética), glomerulonefritis (incluyendo nefritis/nefropatía por IgA).

10 Para evitar dudas, en el contexto de la presente invención, los términos "tratamiento", "terapia" y "procedimiento de terapia" incluyen el tratamiento terapéutico, o paliativo, de los pacientes que lo necesitan, así como el tratamiento profiláctico y/o el diagnóstico de pacientes que son susceptibles a, trastornos inflamatorios, tales como aterosclerosis y trastornos cardiovasculares asociados.

Los "pacientes" incluyen pacientes mamíferos (incluyendo seres humanos).

15 Los compuestos de la invención se administran preferentemente por vía local o sistémica, por ejemplo, por vía oral, intravenosa o intraarterial (incluyendo en formas farmacéuticas dispositivos intravasculares u otros dispositivos perivasculares (por ejemplo, prótesis endovasculares)), intramuscular, cutánea, subcutánea, transmucosal (por ejemplo, sublingual o bucal), rectal, transdérmica, nasal, pulmonar (por ejemplo, traqueal o bronquial), tópica, o mediante cualquier otra ruta parenteral, en la forma de una preparación farmacéutica que comprende el compuesto en una forma farmacéutica farmacéuticamente aceptable. Los modos preferidos de administración incluyen la administración oral (particularmente), intravenosa, cutánea o subcutánea, nasal, intramuscular, o intraperitoneal.

20 Los compuestos de la invención se administrarán generalmente en la forma de una o más formulaciones farmacéuticas en premezcla con un adyuvante, diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable, que se pueden seleccionar según la ruta de administración y la práctica farmacéutica habitual. Dichos transportadores farmacéuticamente aceptables son preferentemente estériles, puros, no pirógenos y son químicamente inertes para los principios activos y pueden no tener efectos secundarios perjudiciales o toxicidad en las condiciones de uso. Dichos transportadores farmacéuticamente aceptables pueden impartir también una liberación inmediata, o una liberación modificada, de un compuesto de la invención.

25 Los compuestos de la invención pueden procesarse adicionalmente antes de premezclarse con un transportador, diluyente o adyuvante adecuado. Por ejemplo, la forma cristalina puede molerse o triturarse en partículas más pequeñas.

30 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas pueden estar comercialmente disponibles o se describen de otra forma en la bibliografía, por ejemplo, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 19^a ed., Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania (1995) y Martindale - The Complete Drug Reference (35^a Edición) y los documentos referidos al anterior, las divulgaciones relevantes en todos los documentos se incorporan por la presente por referencia. Por otra parte, la persona experta puede conseguir la preparación de las formulaciones adecuadas de forma no inventiva utilizando técnicas rutinarias.

35 La cantidad de un compuesto de la presente invención en la formulación dependerá de la gravedad de la dolencia, y del paciente, que se va a tratar, así como del(de los) compuesto(s) que se emplea(n), pero puede determinarse de forma no inventiva por la persona experta.

40 Dependiendo del trastorno, y del paciente, que se va a tratar, así como de la ruta de administración, los compuestos de la invención se pueden administrar en dosis terapéuticamente eficaces variables a un sujeto que lo necesita.

45 Sin embargo, la dosis administrada a un mamífero, en particular un ser humano, en el contexto de la presente invención, debe ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica en el mamífero en un marco de tiempo razonable. Un experto en la técnica reconocerá que la selección de la dosis y composición exactas y el régimen de administración más adecuado también se verán afectadas *inter alia* por las propiedades farmacológicas de la formulación, la naturaleza y la gravedad de la dolencia que está siendo tratada, y el estado físico y la agudeza mental del receptor, así como la edad, afección, peso corporal, sexo y respuesta del paciente que se va a tratar, y el estadio y la gravedad de la enfermedad, así como las diferencias genéticas entre pacientes.

50 La administración de compuestos de la invención puede ser continua o intermitente (por ejemplo, mediante inyección en bolo). La dosificación puede determinarse también por el calendario y la frecuencia de administración.

55 Las dosis adecuadas incluyen las citadas en la bibliografía médica tales como Martindale - The Complete Drug Reference (35^a Edición) y los documentos referidos en el anterior, las divulgaciones relevantes de todos los documentos citados se incorporan por la presente por referencia. Las dosis adecuadas de compuestos de la invención (calculadas como ácidos libres) están por tanto en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal. Los intervalos más preferidos son de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg sobre una base diaria, cuando se administran por vía oral.

Sin embargo, los expertos en la materia conocen las dosis adecuadas de pemirolast. Por ejemplo, las dosis perorales (calculadas como ácidos libres) pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,2 g, tal como aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 900 mg, por día. Por ejemplo, los límites inferiores adecuados de intervalos de dosis diarias son aproximadamente 1 mg, tal como aproximadamente 2 mg, por ejemplo, aproximadamente 5 mg, tal como aproximadamente 10 mg, y más preferentemente aproximadamente 20 mg; y los límites superiores adecuados de intervalos de dosis diarias son aproximadamente 200 mg, por ejemplo, aproximadamente 100 mg, tal como aproximadamente 80 mg, y más preferentemente aproximadamente 60 mg. Las dosis perorales diarias pueden estar de esta manera entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 60 (por ejemplo, aproximadamente 50) mg, tal como aproximadamente 5 mg y aproximadamente 45 (por ejemplo, aproximadamente 40) mg, y preferentemente aproximadamente 10 mg y aproximadamente 35 (por ejemplo, aproximadamente 30) mg. Las dosis individuales adecuadas pueden estar entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg, tal como entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 90 mg, por ejemplo, entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 80 mg, por día. Las dosis preferidas están en el intervalo de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg, y particularmente aproximadamente 60 mg diarias. Las personas expertas en la materia apreciarán que las dosis pueden ser una vez al día, o pueden dividirse en (por ejemplo, igual) dos, o tres, dosis diarias (preferentemente dos veces).

En cualquier caso, el especialista médico a cargo del tratamiento, u otra persona experta, serán capaces de determinar rutinariamente la dosificación real, que será la más adecuada para un paciente individual. Las dosificaciones anteriormente mencionadas son ilustrativas del caso promedio; pueden existir, por supuesto, casos individuales donde se exijan intervalos de dosificación mayores o menores, y están incluidos en el alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención pueden también combinarse con uno o más principios activos que son útiles en el tratamiento de los trastornos inflamatorios que se definen en el presente documento.

Se describe también un producto combinado que comprende:

- (a) un compuesto de la invención; y
- (b) uno o más principios activos que son útiles en el tratamiento de un trastorno inflamatorio, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Dichos productos combinados proporcionan la administración de un compuesto de la invención junto con un principio activo que es útil en el tratamiento de un trastorno inflamatorio, y pueden, de esta manera, presentarse tanto como formulaciones separadas, en las que al menos una de aquellas formulaciones comprende un compuesto de la invención, y al menos una comprende el otro principio activo, o puede presentarse (es decir, formularse) como una preparación combinada (es decir, presentarse como una formulación única incluyendo un compuesto de la invención y otro principio activo).

De esta manera, se describe adicionalmente:

- (1) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención; un principio activo que es útil en el tratamiento de un trastorno inflamatorio, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; y un adyuvante, diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable (formulación que se denomina a partir de ahora en el presente documento "preparación combinada"); y

- (2) un kit de piezas que comprenden componentes:

(A) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, mezclado con un adyuvante, diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable; y

(B) una formulación farmacéutica que incluye un principio activo que es útil en el tratamiento de un trastorno inflamatorio, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en premezcla con un adyuvante, diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable,

cuyos componentes (A) y (B) se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para la administración junto con el otro.

De acuerdo con un aspecto adicional, se describe un procedimiento para preparar un kit de partes como se define anteriormente, cuyo procedimiento comprende poner el componente (A), como se ha definido anteriormente, en asociación con un componente (B), como se ha definido anteriormente, haciendo de esta manera que los dos componentes sean adecuados para su administración conjunta.

Por poner los dos componentes "en asociación" entre sí, los inventores incluyen que los componentes (A) y (B) del kit de piezas pueden:

- (i) proporcionarse como formulaciones separadas (es decir, independientemente entre sí), que se ponen juntas posteriormente para el uso conjunto entre sí en un tratamiento combinado; o
- (ii) se envasan y presentan juntas como componentes separados de un "pack combinado" para uso en n conjunto

entre sí en un tratamiento combinado.

De esta manera, se describe adicionalmente un kit de piezas que comprende:

- (I) uno de los componentes (A) y (B) tal como se define en el presente documento; junto con
- (II) instrucciones para usar este componente junto con el otro de los dos componentes.

5 Los kits de piezas descritos en el presente documento pueden comprender más de una formulación incluyendo una cantidad/dosis adecuada de compuesto de la invención, y/o una o más de una formulación incluyendo una cantidad/dosis adecuada del otro principio/sal/solvato activo, con el fin de proporcionar una dosificación repetida. Si está presente más de una formulación (que comprende cualquier compuesto activo), dichas formulaciones pueden ser iguales, o pueden ser diferentes en términos de la dosis de cualquier compuesto, composición(es) química(s) y/o forma(s) física(s).

Con respecto a los kits de piezas que se describen en el presente documento, por "administración junto con", los inventores incluyen que se administran las formulaciones respectivas que comprenden el compuesto de la invención y otro principio activo (o su sal/solvato), secuencialmente, por separado y/o simultáneamente, durante el curso de tratamiento de la dolencia relevante.

15 De esta manera, con respecto al producto combinado descrito en el presente documento, el término "administración junto con" incluye que los dos componentes del producto combinado (compuesto de la invención y otro principio activo) se administran (opcionalmente de forma repetida), tanto juntos, como suficientemente cercanos en el tiempo, para permitir un efecto beneficioso para el paciente, esto es mayor, durante el curso del tratamiento de la dolencia relevante, que si cualquier formulación que comprende el compuesto de la invención, o una formulación que comprende el otro principio activo, se administran (opcionalmente de forma repetida) solos, en ausencia del otro componente, durante el mismo curso de tratamiento. La determinación de si una combinación proporciona un mayor efecto beneficioso con respecto a, y durante el curso de tratamiento de, una dolencia concreta dependerá de la dolencia que se va a tratar o evitar, pero puede conseguirse de forma rutinaria por la persona experta.

20 Además, en el contexto de un kit de piezas, el término "junto con" incluye que una u otra de las dos formulaciones pueden administrarse (opcionalmente de forma repetida) antes de, después de, y/o al mismo tiempo que, la administración del otro componente. Cuando se usan en este contexto, los términos "administrado simultáneamente" y "administrado al mismo tiempo que" incluyen que las dosis individuales del compuesto de la invención y otro principio activo se administran en 48 horas (por ejemplo, 24 horas) entre sí.

25 Los principios activos que son útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios como se define en el presente documento incluyen antagonistas del tromboxano A₂, antagonistas de P2Y₁₂, agonistas de PPAR γ , los compuestos que inhiben la formación y/o la acción de la angiotensina II, otros fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria y, más preferentemente, estatinas.

30 El término "antagonista del tromboxano A₂" incluye cualquier compuesto que es capaz de inhibir, hasta un grado determinable experimentalmente en los ensayos *in vitro* y/o *in vivo*, los efectos del tromboxano A₂ por uno o más de (i) bloqueantes del receptor TP del tromboxano, (ii) inhiben la enzima tromboxano sintasa, o (iii) inhiben (por ejemplo, de forma selectiva) la ciclooxigenasa-1 plaquetaria, inhibiendo, por tanto, por ejemplo, la agregación plaquetaria.

Los antagonistas del tromboxano A₂ preferidos incluyen la aspirina/ácido acetilsalicílico, más preferentemente egualen, particularmente ozagrel, más en concreto, picotamida y terutroban, especialmente seratrodist y más especialmente ramatroban.

35 El término "antagonista de P2Y₁₂" incluye cualquier compuesto que es capaz de inhibir (por ejemplo, selectivamente), hasta un grado determinable experimentalmente en los ensayos *in vitro* y/o *in vivo*, la unión del ADP al receptor plaquetario P2Y₁₂, inhibiendo por tanto la agregación plaquetaria.

Los antagonistas de P2Y₁₂ preferidos incluyen prasugrel, ticagrelor y, particularmente, clopidogrel.

40 El término agonista de "PPAR γ " incluye cualquier compuesto que es capaz de unirse a, y/o de alterar la función de, el receptor gamma activado por el proliferador del peroxisoma hasta un grado determinable experimentalmente en los ensayos *in vitro* y/o *in vivo*.

45 Los agonistas de PPAR γ preferidos incluyen los compuestos conocidos en su conjunto junto con las tiazolidinodionas, incluyendo rivoglitazona, naveglitazar, balaglitazona o, más preferentemente, rosiglitazona y, especialmente, pioglitazona. otros agonistas de PPAR γ que se pueden mencionar incluyen chiglitazar, etalocib, farglitazar, lobeglitazona, netoglitazona, sodelglitazar, así como aquellos definidos en la bibliografía por medio de los siguientes códigos de fármacos en desarrollo: THR-0921 (Theracos Inc.) o, más preferentemente, AVE-0847 y AVE-0897 (ambos de Sanofi-Aventis), CLX-0921 (Calyx Therapeutics), CS-7017 (Daiichi Sankyo Co Ltd), DRF-11605 (Dr Reddy's Laboratories Ltd), GFT-505 (Genfit SA), GSK-376501 (GlaxoSmithKline plc), INT-131 (Amgen Inc; InteKrin Therapeutics), (LBM-642; cevoglitazar; Novartis AG), ONO-5129 (Ono Pharmaceutical Co Ltd), (PLX-204; indeglitazar; Plexikon Inc) y SDX-101.

El término "compuesto que inhibe la formación y/o la actuación de la angiotensina II" incluye cualquier compuesto que es capaz de inhibir (por ejemplo, selectivamente), hasta un grado determinable experimentalmente en los ensayos *in vitro* y/o *in vivo*, se entenderá que la formación y/o la actuación de la angiotensina II incluye los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), los bloqueantes del receptor de la angiotensina (ARB) y los inhibidores de la renina.

5

El término "inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE)" incluye cualquier compuesto que es capaz de inhibir (por ejemplo, selectivamente), hasta un grado determinable experimentalmente en los ensayos *in vitro* y/o *in vivo*, la conversión de la angiotensina I a angiotensina II.

los inhibidores ACE que se pueden mencionar incluyen alacepril, benazeprilo, captoprilo, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, gemopatrilat, glycopril, idrapril, ilepatril, imidapril, libenzapril, lisinopril, microginin-FR1, mixanprilo, moexipril, moexiprilat, moveltipril, omapatrilat, Prentyl, perindopril, quinapril, ramipril, sampatrilat, espirapril, Synecor, temocapril, trandolapril, utibapril, zofenopril y zabiciprilat. Los inhibidores ACE más preferidos incluyen benazeprilo, cilazapril, ilepatril, imidapril, moexipril, espirapril, temocapril y zofenopril, más preferentemente fosinopril y trandolapril, más particularmente enalapril, lisinopril y quinapril, y especialmente captopril, perindopril y ramipril.

15

El término "bloqueante del receptor de la angiotensina (ARB)" se entenderá por la persona experta que es sinónimo en última instancia el término "antagonista del receptor AT1 de la angiotensina II", y de esta manera incluye cualquier sustancia que sea capaz de bloquear la activación (por ejemplo, selectivamente), hasta un grado determinable experimentalmente en los ensayos *in vitro* y/o *in vivo*, del receptor AT1 de la angiotensina II.

Los ARB que se pueden mencionar incluyen azilsartán, azilsartán medoxomilo, candesartán, candesartán cilexetilo, la angioquina Dival, elisartán, elisartán potasio, eprosartán, embusartán, fimasartán, fonsartán, irbesartán, losartán, milfasartán, olmesartán, pomisartán, prazosartán, ripsartán, saprisartán, saralasin, tasosartán, telmisartán, valsartán y zolasartán. Los ARB más preferidos incluyen azilsartán, eprosartán, fimasartán y prazosartán, más preferentemente telmisartán, más concretamente irbesartán y olmesartán, y especialmente candesartán, losartán y valsartán.

La persona experta en la materia entenderá que el término "inhibidor de la renina" incluye cualquier sustancia que es capaz de bloquear la función (por ejemplo, selectivamente), hasta un grado determinable experimentalmente en los ensayos *in vitro* y/o *in vivo*, de la renina en el sistema renina-angiotensina.

Los inhibidores de la renina que se pueden mencionar incluyen ciclotiazomicina, alisquireno, ciproquireno, ditequireno, enalquireno, remiquireno, terlaquireno y zanquireno. Los inhibidores de la renina preferidos incluyen alisquireno.

Los compuesto que inhiben la formación y o la actuación de la angiotensina II incluyen también aquellos definidos en la bibliografía por medio de los siguientes códigos de fármacos en desarrollo: 100240, 606A, A-65317, A-68064, A-74273, A-81282, A-81988, A-82186, AB-47, BIBR-363, BIBS-222, BIBS-39, BILA-2157BS, BL-2040, BMS-180560, BMS-181688, BMS-182657, BMS-183920, BMS-184698, BRL-36378, CGP-38560, CGP-38560a, CGP-42112-A, CGP-42112, CGP-421132-B, CGP-48369, CGP-49870, CGP-55128A, CGP-56346A, CGS-26670, CGS-26582, CGS-27025, CGS-28106, CGS-30440, CHF-1521, CI-996, CL-329167, CL-331049, CL-332877, CP-191166, CP-71362, CV-11194, CV-11974, DMP-581, DMP-811, DU-1777, DuP-167, DuP-532, E-4030, E-4177, EC-33, EK-112, EMD-56133, EMD-58265, EMD-66684, ER-32897, ER-32935, ER-32945, ES-1005, ES-305, ES-8891, EXP-408, EXP-597, EXP-6803, EXP-7711, EXP-929, EXP-970, FPL-66564, GA-0050, GA-0056, GA-0113, FK-739, FK-906, GR-137977, GR-70982, GW-660511, Hoe-720, ICI-219623, ICI-D-6888, ICI-D-8731, JT-2724, KR-30988, KRH-594, KRI-1314, KT3-866, KW-3433, L-158809, L-158978, L-159093, L-159689, L-159874, L-159894, L-159913, L-161177, L-161290, L-161816, L-162223, L-162234, L-162313, L-162389, L-162393, L-162441, L-162537, L-162620, L-163007, L-163017, L-163579, L-163958, L-363564, L-746072, LCY-018, LR-B-057, LY-285434, LY-301875, LY-315996, MDL-102353, MDL-27088, MDL-27467A, ME-3221, MK-8141, MK-996, PD-123177, PD-123319, PD-132002, PD-134672, PS-433540, RB-106, RS-66252, RU-64276, RU-65868, RWJ-38970, RWJ-46458, RWJ-47639, RXP-407, S-2864, S-5590, SB-203220, SC-50560, SC-51316, SC-51895, SC-52458, SC-54629, SC-565254, Sch -47896, Sch -54470, SK-1080, SKF-107328, SL-910102, SQ-30774, SQ-31844, SQ-33800, SR-43845, TA-606, TH-142177, U-97018, UK-63831, UK-77568, UK-79942, UP-275-22, WAY-121604, WAY-126227, VNP-489, XH-148, XR-510, YM-21095, YM-26365, YM-31472, YM-358 y ZD-7155.

Otros fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria que se pueden mencionar incluyen derivados donantes de óxido nítrico de la aspirina/ácido acetilsalicílico (por ejemplo, NCX-4016, NicOx S.A.) o, más preferentemente, anagrelida, argatroban, beraprost, cangrelor, cilostazol, dipiridamol, limaprost, parogrelil, procainamida, sarpogrelato (por ejemplo, clorhidrato de sarpogrelato), ticlopidina, tirofiban y triflusal, así como aquellos definidos en la bibliografía por medio de los siguientes códigos de fármacos en desarrollo: DA-697b (véase solicitud de patente internacional WO 2007/032498; Daiichi Seiyaku Co Ltd), DG-041 (deCODE Genetics Inc), K-134 (CAS RN 189362-06-9), PL-2200 (CAS RN 50-78-2), PRT-60128 (Portola Pharmaceuticals Inc), SH-529 (un ilo-prost/beta-ciclodextrina clatrato; Bayer Schering Pharma AG) y YY-280 (un tratamiento combinado de ticlopidina y EGb-761 (tanamina; un extracto de Ginkgo biloba; Yuyu Inc.)).

55

El término "estatina" incluye cualquier inhibidor de la HMG-CoA reductasa e incluye fluvastatina, simvastatina,

lovastatina, rosuvastatina, pitavastatina, glenvastatina, cerivastatina, pravastatina, mevastatina, bervastatina, dalvastatina y atorvastatina.

Otros estatinas que se pueden mencionar incluyen acitemato, benfluorex, clestina, colestolona, dihidromevinolina, meglutol, rawsonol, así como los compuestos con los siguientes nombres de código: ATI-16000, BAY-10-2987, BAY-x-2678, BB-476, BIO-002, BIO-003, BIO-2, BMS-180431, CP-83101, DMP-565, FR-901512, GR-95030, HBS-107, KS-01-019, L-659699, L-669262, NR-300, P-882222, PTX-023595, RP 61969, S-2468, SC-32561, sc-45355, SDZ-265859, SQ-33600, U-20685, y potenciadores de NO/liberadores de estatinas, tal como NCX-6550 (nitropravastatina) y NCX-6560 (nitroatorvastatina).

Las estatinas más preferidas incluyen pitavastatina (por ejemplo, Livalo®, Pitava®), fluvastatina (por ejemplo, Lescol®), simvastatina (por ejemplo, Zocor®, Lipex®), lovastatina (por ejemplo, Mevacor®, Altacor®), rosuvastatina (por ejemplo, Crestor®), pravastatina (por ejemplo, Pravachol®, Selektine®, Lipostat®) y atorvastatina (por ejemplo, Lipitor®, Torvast®). Las estatinas particularmente preferidas incluyen pitavastatina, más preferentemente simvastatina, más concretamente atorvastatina y, especialmente, rosuvastatina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de otros principios activos que son útiles en el tratamiento de la inflamación que se pueden mencionar incluyen las sales de adición de ácido y las sales de adición de base. Dichas sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo, por reacción de una forma de ácido libre o una forma de base libre de un principio activo con uno o más equivalentes de un ácido o base adecuado, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido por la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, utilizando técnicas normalizadas (por ejemplo, *in vacuo*, mediante criodesecación o mediante filtración). Pueden prepararse también sales intercambiando un contraion de un principio activo en la forma de una sal con otro contraion, por ejemplo, utilizando una resina de intercambio iónico.

Las sales de picotamida que se pueden mencionar incluyen sales de clorhidrato, bisulfato, maleato y tosilato. Sales de ozagrel, terutroban, egualen y aspirina que se pueden mencionar incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales litio, sodio y potasio. Las sales de ozagrel y egualen preferidas incluyen sales de sodio.

Las sales de clopidogrel preferidas incluyen sales de bisulfato, pero otras sales que se pueden mencionar, así como las sales de ticagrelor que se pueden mencionar, incluyen sales de clorhidrato, bisulfato, maleato y tosilato. Las sales de prasugrel preferidas que se pueden mencionar incluyen sales de clorhidrato, pero otras sales que se pueden mencionar incluyen sales de bisulfato, maleato y tosilato.

Las sales de pioglitazona preferidas que se pueden mencionar incluyen sales de clorhidrato, pero otras sales que se pueden mencionar incluyen sales de bisulfato, maleato y tosilato. Las sales de rosiglitazona preferidas que se pueden mencionar incluyen sales de maleato, pero otras sales que se pueden mencionar incluyen sales de clorhidrato, bisulfato y tosilato. Las sales de rivoglitazona que se pueden mencionar incluyen sales de clorhidrato, bisulfato, maleato y tosilato. Las sales de naveglitazar preferidas incluyen sales de sodio, pero otras sales que se pueden mencionar incluyen sales de litio y sales de potasio. Las sales de balaglitazona preferidas que se pueden mencionar incluyen sales de sodio, potasio y calcio.

Las sales de compuestos preferidas que inhiben la formación y/o la actuación de la angiotensina II incluyen, por ejemplo, clorhidrato, bisulfato, maleato, mesilato, tosilato, sales de metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio, o sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y potasio. Dichas sales pueden prepararse utilizando técnicas rutinarias de los compuestos que incluyen perindoprilol, enalaprilol, lisinoprilol, quinaprilol, irbesartán, olmesartán, trandolaprilol, telmisartán, benazeprilol, cilazaprilol, moexiprilol, espiraprilol, eprosartán y fimasartán. Se prefieren las sales de clorhidrato, bisulfato, maleato, mesilato y tosilato de los compuestos tales como ramiprilol y alisquirilol. Se prefieren las sales de metales alcalinotérreos, y más concretamente las sales de metales alcalinos, de los compuestos tales como candesartán, valsartán, captoprilol, losartán y, particularmente, fosinoprilol, las sales preferidas de los cuales incluyen sales de calcio, magnesio, potasio y, particularmente, sales de sodio. Las sales de benazeprilol y moexiprilol preferidas que se pueden mencionar incluyen sales de clorhidrato, pero otras sales que se pueden mencionar incluyen sales de bisulfato, maleato, mesilato y tosilato. Las sales de eprosartán preferidas que se pueden mencionar incluyen sales de mesilato, pero otras sales que se pueden mencionar incluyen sales de clorhidrato, bisulfato, maleato y tosilato.

Las sales de estatinas preferidas incluyen sales de sodio, potasio y calcio, tales como pivastatina de calcio, fluvastatina de sodio, pravastatina de sodio, rosuvastatina de calcio y atorvastatina de calcio.

Los expertos en la materia conocen las dosis adecuadas de otros principios activos que son útiles en el tratamiento de la inflamación e incluyen aquellas relacionadas para los fármacos en cuestión en la bibliografía médica, tales como Martindale - The Complete Drug Reference (35ª Edición) y los documentos referidos en el anterior, las divulgaciones relevantes de todos los documentos citados se incorporan por la presente por referencia.

Donde quiera que la palabra "aproximadamente" se emplee en el presente documento, por ejemplo, en el contexto de cantidades (por ejemplo, valores, pesos, volúmenes, moles), temperaturas, grados de cristalinidad, grados de degradación, grados de pureza, grados de disolución y dosis de principios activos, se apreciará que dichas variables se aproximan y como tales pueden variar en $\pm 10\%$, por ejemplo $\pm 5\%$ y preferentemente $\pm 2\%$ (por ejemplo, $\pm 1\%$)

a partir de los números especificados en el presente documento.

Los compuestos de la invención tienen la ventaja de que están en una forma que proporciona una facilidad de manipulación mejorada, y se pueden producir en formas que tienen una estabilidad química y en estado sólido mejoradas cuando se comparan con formas de pemirolast preparadas anteriormente. De esta manera, los compuestos pueden ser estables cuando se almacenan durante periodos prolongados.

Los compuestos de la invención tienen también perfiles de solubilidad e higroscopicidad mejorados cuando se comparan con formas de pemirolast conocidas y/o comercialmente disponibles. Los compuestos de la invención pueden tener también un perfil de sabor mejorado cuando se comparan con formas de pemirolast conocidas y/o comercialmente disponibles.

Los compuestos de la invención pueden tener también la ventaja de que se pueden preparar con buenos rendimientos, con mayor pureza, en menos tiempo, de forma más conveniente, a un coste más bajo, que las formas de pemirolast preparadas anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden tener también la ventaja que, en el tratamiento de las dolencias mencionadas anteriormente en el presente documento, pueden ser más convenientes para el médico y/o el paciente que, ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, tener un intervalo más amplio de actividad que, ser más potentes que, producir menores efectos secundarios que, o pueden tener otras propiedades farmacológicas útiles sobre, compuestos similares conocidos en la técnica anterior para uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios (tales como aterosclerosis y dolencias cardiovasculares asociadas) o de otra forma.

La invención se ilustra, pero no de manera limitada, por los siguientes ejemplos, con referencia a las figuras adjuntas en las que:

La Figura 1 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina de pemirolast de sodio hemihidratado obtenido por medio del Ejemplo 1.

La Figura 2 muestra un espectro de FT-Raman de la forma cristalina de pemirolast de sodio hemihidratado obtenido por medio del Ejemplo 1.

La Figura 3 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina de pemirolast de sodio obtenido por medio del Ejemplo 5.

La Figura 4 muestra un espectro de FT-Raman de la forma cristalina de pemirolast de sodio obtenido por medio del Ejemplo 5 en diferentes puntos temporales (tras la preparación (traza inferior) y aproximadamente un mes después (traza superior)).

La Figura 5 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina de pemirolast de sodio hemihidratado obtenido por medio del Ejemplo 10.

La Figura 6 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina de pemirolast de sodio heptahidratado obtenido por medio del Ejemplo 11.

La Figura 7 muestra un difractograma de rayos X en polvo de la forma cristalina adicional de pemirolast de sodio obtenido por medio del Ejemplo 14.

La Figura 8 muestra un perfil de disolución (porcentaje de disolución *versus* tiempo) en comparación entre pemirolast de sodio hemihidratado (cuadrados) y pemirolast de potasio (triángulos); valores promedio \pm SD (n = 3 por grupo).

Procedimientos generales para los Ejemplos 1 a 5

Se registraron los espectros FT-Raman en un sistema FT-Raman RFS 100 de Bruker con un láser Nd:YAG en el infrarrojo cercano funcionando a 1064 nm y un detector de germanio enfriado con nitrógeno líquido. Se acumularon 64 barridos con una resolución de 2 cm^{-1} en el intervalo de 3500 a 50 cm^{-1} . En general, se usó un láser en polvo de 100 mW.

Se llevó a cabo la difracción de rayos X en polvo usando un detector LynxEye Bruker D8 con Radiación $K\alpha$ de cobre, de 40 kV/40 mA, con un tamaño de etapa 2θ de $0,02^\circ$, con un tiempo de etapa de 37 s. Preparación de muestras: Las muestras se midieron generalmente sin ningún tratamiento especial diferente salvo la aplicación de una presión ligera para conseguir una superficie plana. Tipos de soportes de muestras de un monocristal de silicio: a) soporte estándar de 0,1 mm de profundidad, b) 0,5 mm de profundidad, diámetro de cavidad de 12 mm, c) profundidad de 1,0 mm, diámetro de cavidad de 12 mm. Todas las muestras medidas en el Bruker D8 se hicieron girar durante la medición. Salvo que se especifique otra cosa, se usó el aire atmosférico como ambiente. Las muestras seleccionadas se midieron en un Philips X'pert PW 3040 o Philips PW1710 con radiación $K\alpha$ de cobre, un tamaño de etapa 2θ de $0,02^\circ$, con una etapa de $2s-1,2-50^\circ 2\theta$; las muestras se midieron sin ningún tratamiento especial diferente salvo la aplicación de una presión ligera para conseguir una superficie plana. Salvo que se especifique otra cosa, se usó el aire atmosférico como ambiente. (Las formas preparadas de acuerdo con los Ejemplos siguientes mostraron

- "esencialmente" los mismos modelos de difracción PXRD que otros Ejemplos divulgados a continuación, cuando resultó evidente a partir de los modelos relevantes (que permitían el error experimental) que se había formado la misma forma cristalina. De esta manera, los límites del error experimental para los valores de distancia PXRD pueden estar en el intervalo ± 2 o aproximadamente en el último lugar decimal que se emplea en cualquier parte de esta memoria descriptiva.)
- 5 Se llevó a cabo el análisis elemental de C, H y N mediante combustión usando un instrumento tanto Leco CHN 800 como Leco CHNS 932. Se llevó a cabo el análisis elemental de O mediante pirólisis utilizando un instrumento Leco RO-478. Se llevó a cabo el análisis elemental de Na mediante espectrometría de absorción atómica.
- 10 Se registraron los espectros de RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ en un instrumento Bruker DPX300. Por otra parte, se registraron los espectros de RMN ^1H en un espectrómetro Varian MERCURY+ 400 (400 MHz). Se registraron los espectros a temperatura ambiente y se notificaron los desplazamientos químicos como valores (ppm) tomando el TMS como referencia mediante las señales del disolvente a δ 7,26 ppm de CHCl_3 , δ 2,50 ppm de DMSO y δ 4,79 ppm de H_2O .
- 15 Se registró el espectro de masas analítico en un sistema LC-MS utilizando un sistema HPLC de Gilson con un espectrómetro cuadrupolo ThermoQuest AQA de Finnigan equipado con una columna Onyx Monolithic C18, de 50 mm x 4,6 mm (Phenomenex), un caudal de 4 ml/min con un gradiente de acetonitrilo/agua y ácido fórmico al 0,05 %, o un instrumento de GC-MS equipado con una columna capilar chrompack de Varian CP-SIL 8 CB Low Bleed/MS (30 m_0,22 mm, 0,25 mm) y utilizando un potencial de generación de iones de 70 eV.
- 20 Se registró la calorimetría diferencial de barrido en un Perkin Elmer DSC 7. Crisoles de oro cerrados, velocidad de calentamiento: 10 K/min, intervalo: 50 °C a 350 °C. Las temperaturas relacionadas con los episodios térmicos registrados en el curso del análisis DSC son temperaturas máximas (mín/máx) del episodio térmico respectivo.
- Se registró el TG-FTIR con un espectrómetro FT-IR Vector 22 de Bruker con Netzsch Thermo-Microbalance TG 209. Crisol de Al (abierto o con un microorificio), atmósfera de N_2 , velocidad de calentamiento 10 K/min, intervalo 25-250 °C.
- 25 Se llevó a cabo la HPLC en un TSP HPLC (UV3000, AS3000, P4000, SCM1000 Soft. Versión 4.1); columna: Waters, X Terra MS C18 4,6 x 100 mm, 5 μ (CC01); fase móvil A: H_2O + TFA al 0,1 %; fase móvil B: acetonitrilo + TFA al 0,1 %; concentración de referencia: aprox. 0,09 mg/ml; Tiempo de retención: 6,6 minutos; gradiente: 0,0 min: A:95 %/B:5 %; 20,0 min: A:5 %/B:95 %; 21,0 min: A:95 %/B:5 %; 30,0 min: A:95 %/B:5 %; caudal: 1,0 ml/minuto; volumen de inyección: 10 μ l; longitud de onda: 254 nm.
- 30 Se llevaron a cabo medidas de sorción dinámica de vapor (DVS) en un Sistema de medición de la sorción SPS11-100n. Se colocó la muestra en un crisol de aluminio y se dejó equilibrar la muestra a una HR dada antes de comenzar un programa de humedad predefinido. (1) 2 h a una HR del 50 %; (2) 50 \rightarrow HR del 0 % (5 %/h); (3) 5 h a una HR del 0 %; (4) 0 \rightarrow HR del 95 % (5 %/h); (5) 5 h a una HR del 95 %; (6) 95 \rightarrow HR del 50 % (5 %/h); (7) 2 h a una HR del 50 %. Se clasificó la higroscopicidad de acuerdo con la Farmacopea Europea (almacenamiento a una HR del 80 %/25 °C durante 24 horas). Se usó el cambio de masa a una HR del 85 % para la clasificación, en comparación al material de partida (en condiciones ambiente) - muy higroscópico: aumento de la masa > 15 %; higroscópico: el aumento de la masa es menor del 15 % e igual a o mayor del 2 %; ligeramente higroscópico: el aumento de la masa es menor del 2 % e igual a o mayor del 0,2 %; delicuescente: se absorbió suficiente agua para formar un líquido.
- 35

Ejemplo 1

Pemirolast de sodio hemihidratado

- 40 Se preparó pemirolast exento de ácido disolviendo pemirolast de potasio en agua y acidificando a pH 1 con HCl 6 M, lo que produjo que el ácido libre precipitara de la solución. Los cristales formados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío. Se preparó a la vez pemirolast de potasio de forma análoga a la metodología descrita en el Ejemplo 4 (etapas la y lb) siguiente, utilizando KOH 2 M en vez de NaOH 2 M, y recristalizando a partir de agua:isopropanol en una relación 1:2 en vez de una relación 2:1.
- 45 Se suspendió pemirolast exento de ácido (89 mg) en 783 μ l de metóxido de sodio 0,5 M en metanol (Fluka). La suspensión se agitó durante un día. Se formó un precipitado. Tras filtración y secado al vacío durante aproximadamente 2 horas, se obtuvo un material sólido (rendimiento: 81 mg).
- Se resume en la Tabla 1 siguiente un análisis elemental de la composición. Los datos indican un hemihidrato de una sal de pemirolast de sodio con una estequiometría 1:1. Se calcularon los datos teóricos para la fórmula: $\text{Na}(\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_6\text{O}) \times 0,5 \text{H}_2\text{O}$.
- 50

ES 2 613 059 T3

Tabla 1

Elemento	Contenido teórico (% en m/m)	Contenido medido (% en m/m)
C	46,34	46,64 ± 0,3
H	3,11	3,24 ± 0,3
N	32,42	32,62 ± 0,3
O	9,25	9,45 ± 0,3
Na	8,87	8,37

En la Figura 1 se muestra el modelo PXRD de la forma obtenida por medio de Ejemplo 1 y se tabula en la Tabla 2 siguiente.

5

Tabla 2

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad relativa (%)
7,48	11,8	124,0	4,6
7,83	11,3	97,1	3,6
8,65	10,2	86,2	3,2
12,28	7,2	147,0	5,4
12,89	6,9	562,0	20,7
13,15	6,7	208,0	7,7
13,67	6,5	623,0	22,9
14,83	5,97	180,0	6,6
15,23	5,81	569,0	20,9
15,99	5,54	262,0	9,7
16,67	5,32	212,0	7,8
17,66	5,02	149,0	5,5
18,09	4,90	543,0	20,0
18,50	4,79	127,0	4,7
19,13	4,64	226,0	8,3
21,10	4,21	138,0	5,1
21,62	4,11	133,0	4,9
22,32	3,98	102,0	3,7
22,83	3,89	73,9	2,7
23,63	3,76	101,0	3,7
24,74	3,60	150,0	5,5
25,21	3,53	1686,0	62,0
25,82	3,45	174,0	6,4
26,45	3,37	2718,0	100,0
26,91	3,31	272,0	10,0
27,21	3,28	729,0	26,8
27,81	3,21	326,0	12,0
28,34	3,15	486,0	17,9

(continuación)

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Cps)	Intensidad relativa (%)
28,92	3,08	114,0	4,2
29,40	3,04	182,0	6,7
30,00	2,98	151,0	5,6
30,37	2,94	70,5	2,6
30,87	2,89	56,6	2,1
31,37	2,85	113,0	4,2
31,70	2,82	122,0	4,5
32,03	2,79	78,7	2,9
32,65	2,74	72,4	2,7
33,58	2,67	73,5	2,7
34,49	2,60	56,8	2,1
35,20	2,55	65,6	2,4
35,89	2,50	65,5	2,4
36,06	2,49	67,1	2,5
36,96	2,43	58,2	2,1
37,45	2,40	93,0	3,4
38,10	2,36	102,0	3,8
38,73	2,32	94,9	3,5
39,24	2,29	107,0	3,9
39,92	2,26	90,3	3,3

La sal era muy cristalina.

En la Figura 2 se muestra el espectro FT-Raman de la forma obtenida por medio del Ejemplo 1.

- 5 Se llevaron a cabo también los análisis de RMN, DSC, TG-FTIR y DVS. DSC mostró una endoterma, a 280,3 °C. El análisis de DVS revela que el compuesto del título es higroscópico de acuerdo con el anterior sistema de clasificación (la captación de agua significativa comienza por encima del 80 % de HR). (En contraste, el análisis de DVS de pemirolast de potasio es muy higroscópico de acuerdo con el anterior sistema de clasificación (la captación de agua significativa comienza por encima de un 70 % de HR).)

10 Ejemplo 2

Pemirolast de sodio hemihidratado

Se suspendió pemirolast exento de ácido (preparado como se describe en el Ejemplo 1 anterior; 90 mg) en 791 µl de metóxido de sodio 0,5 M en metanol (Fluka). La suspensión se agitó durante un día. Se formó un precipitado. Tras filtración y secado al vacío durante aproximadamente 1,5 horas, se obtuvo un material sólido (rendimiento: 59 mg).

- 15 Los cristales se analizaron mediante FT-Raman. El espectro relevante era esencialmente el mismo que el presentado por la forma obtenida de acuerdo con el Ejemplo 1 anterior.

Ejemplo 3

Comparación de solubilidades

- 20 Se dispersaron aproximadamente 40 mg de una muestra (obtenida por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo 2 anterior) en 0,25 ml de agua doblemente destilada. La suspensión se agitó a 22 °C durante 24 horas. Posteriormente, se llevó a cabo una separación sólido/líquido rápida usando un Eppendorf Thermomixer Comfort (400 rpm). Las suspensiones se filtraron con dispositivos de filtro de centrifuga Millipore (filtro PTFE; 0,2 µm) en una Centrifuga Hettich EBA 12 R (15.000 g, 1 minuto, 22 °C). Se analizó la concentración de la muestra en el filtrado

mediante HPLC, y se analizó la fase sólida mediante espectroscopia FT-Raman.

El compuesto del Ejemplo 2 presentó una solubilidad acuosa de 23,64 mg/ml en las condiciones estudiadas. La solución saturada tenía un pH de 8,0.

5 La solubilidad acuosa de la sal de potasio de pemirolast (preparada como se describe en el Ejemplo 1, párrafo segundo, y en el Ejemplo 2, más arriba, utilizando metóxido de potasio 3,4 M en metanol (Fluka) en vez de metóxido de sodio 0,5 M en metanol) se determinó de una manera similar y se encontró que era 192,38 mg/ml en las condiciones de estudio. La solución saturada tenía un pH de 9,0. (Se notificó que la solubilidad acuosa de pemirolast de potasio comercialmente disponible era de 179-182 mg/ml; fuente: the Pharmaceutical Interview Form *supra*.)

Ejemplo comparativo 4

10 Síntesis de pemirolast de sodio

Se preparó la sal de pemirolast de sodio por medio de los siguientes dos procedimientos:

(I)

15 (Ia) 9-Metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (Pemirolast). Esta se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito por Sano e Ishihara (Heterocycles, 48, 775 (1998)) partiendo de malononitrilo (1,64 g, 24,8 mmol; Acros Organics), 2-amino-3-picolino (2,51 ml, 24,8 mmol; Acros Organics), ortoformiato de etilo (4,55 ml, 27,3 mmol; Sigma-Aldrich) y azida de sodio (1,78 g, 27,4 mmol; Sigma-Aldrich) para dar el compuesto del subtítulo (2,64 g; 46,7 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,21 (s, 1H, CH), 9,16-9,11 (m, 1H, CH), 8,13-8,07 (m, 1H, CH), 7,58-7,51 (m, 1H, CH), 2,62 (s, 3H, CH₃).

20 (Ib) 9-Metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (Pemirolast), Sal sódica
9-Metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (2 g, 8,76 mmol; procedente de la etapa Ia anterior) se suspendió en 2-propanol (9 ml) y se añadió NaOH 2 M (8,8 ml, 17,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora. El compuesto del título bruto precipitó tras el tratamiento con otros 17 ml de 2-propanol. El material sólido se recogió mediante filtración tras enfriar en un baño de hielo y se volvió a disolver en 100 ml de agua. El material no disuelto se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se recrystalizó en agua y 2-propanol en una relación 2:1 y se secó al vacío para dar la sal de Na pura de pemirolast (1,26 g, 57,5 %).

25 RMN H (D₂O) δ: 8,86-8,80 (m, 1H, CH), 8,57 (s, 1H, CH), 7,68-7,59 (m, 1H, CH), 7,22-7,13 (m, 1H, CH), 2,39 (s, 3H, CH₃).

30 (II) (Metodología descrita en la patente de EE.UU. N.º 4.122.274.)

(IIa) 2-ciano-3-(3-metil-2-piridilamino)acrilato de etilo

Una solución de etoximetilenoacetato de etilo (7,82 g, 46,2 mmol; Sigma-Aldrich) y 2-amino-3-picolina (4,67 ml, 46,2 mmol; Acros Organics) en tolueno (4 ml) se calentó a 100 °C durante 15 minutos. La mezcla reacción se enfrió y el producto del subtítulo (10,45 g, 97,8 %) se recogió mediante filtración.

35 GC-MS (70 eV) m/z (intensidad relativa) 231 (M⁺, 15), 158 (100)

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 11,20-11,07 (m, 1H, NH), 8,82 (d, J = 12,4 Hz, 1H, CH), 8,22-8,17 (m, 1H, CH), 7,53-7,47 (m, 1H, CH), 7,07-6,96 (m, 1H, CH), 4,31 (q, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 2,33 (s, 3H, CH₃), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₃).

40 (IIb) 9-Metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (Pemirolast) THF (375 ml) se enfrió a -30 °C y se añadió cloruro de aluminio (7,30 g, 54,7 mmol) seguido por NaN₃ (10,65 g, 163,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos y posteriormente se enfrió a 5 °C. Se añadió 2-ciano-3-(3-metil-2-piridilamino)acrilato de etilo (10,40, 45,0 mmol; procedente de la etapa IIa anterior) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y el THF se eliminó a presión reducida. El residuo se trató con agua helada (210 ml) y se acidificó con HCl 6 M a pH 3. El material sólido se recogió por filtración y se recrystalizó en DMF para dar el producto del subtítulo (4,61 g, 44,9 %).

45 LC-MS (M + H⁺) 229,1. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,21 (s, 1H, CH), 9,16-9,11 (m, 1H, CH), 8,13-8,07 (m, 1H, CH), 7,58-7,51 (m, 1H, CH), 2,62 (s, 3H, CH₃).

50 (IIc) 9-Metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (Pemirolast), Sal de sodio
NaOH 1 M (20,30 ml, 20,3 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 9-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (4,60 g, 20,1 mmol; procedente de la etapa IIb anterior) en agua (115 ml). La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de agua y se calentó a 50 °C durante 2 minutos. La solución se filtró y se eliminó el agua mediante liofilización. El producto bruto (6,13 g) se dividió en porciones y se recrystalizó en agua:etanol en diferentes relaciones para dar el compuesto del título puro.

Ejemplo comparativo 5

Recrystalización de pemirolast de sodio de acuerdo con el procedimiento US 4.122.274

En el documento US 4.122.274, se indica que el producto del título bruto (pemirolast de sodio) se recrystalizó en agua:etanol para dar el producto del título puro. No resulta evidente a partir de este nivel de detalle determinar cuál fue la relación de agua:etanol empleada, de esta manera, se llevaron a cabo algunos experimentos con el fin de reproducir la técnica de la materia anterior.

5 (i) Sal de sodio bruta de pemirolast (480 mg; procedente del Ejemplo 4, procedimiento (I) anterior) se recrystalizó en agua y etanol (95 %) en una relación 1:1. La sal de Na de pemirolast (480 mg, 1.92 mmol) se disolvió en H₂O (8 ml) a 70 °C y se añadió EtOH al 95 % (8 ml). Se dejó que la solución transparente alcanzara la temperatura ambiente y el material sólido formado se eliminó mediante filtración, se lavó con una pequeña cantidad de etanol y se secó al vacío para dar 316 mg de la sal de sodio pura.

10 (ii) Sal de sodio bruta de pemirolast (500 mg; procedente del Ejemplo 4, procedimiento (II) anterior) se disolvió en agua (4,9 ml) a 70 °C. Posteriormente, se añadió EtOH al 95 % (aprox. 4,0 ml) a 70 °C hasta que se comenzó a formar un sólido. Se añadieron otros 0,1 ml de agua para disolverlo todo en la solución. Se recogió el material sólido formado tras el enfriamiento mediante filtración y se secó al vacío para dar 348 mg de la sal de sodio pura.

15 (iii) Sal de sodio bruta de pemirolast (300 mg; procedente del Ejemplo 4, procedimiento (II) anterior) se recrystalizó en agua:etanol (relación 1:1; 10 ml) a 70 °C. Se recogió el material sólido formado tras el enfriamiento mediante filtración y se secó al vacío para dar 174 mg de la sal de sodio pura.

(iv) Sal de sodio bruta de pemirolast (300 mg; procedente del Ejemplo 4, procedimiento (II) anterior) se recrystalizó en agua:etanol (relación 9:1, 4 ml) a 70 °C. Se recogió el material sólido formado tras el enfriamiento mediante filtración y se secó al vacío para dar 219 mg de la sal de sodio pura.

20 Las cuatro muestras de sal de sodio de pemirolast pura tenían las mismas propiedades fisicoquímicas (espectros Raman y RMN):

RMN ¹H (D₂O) δ: 8,86-8,80 (m, 1H, CH), 8,57 (s, 1H, CH), 7,68-7,59 (m, 1H, CH), 7,22-7,13 (m, 1H, CH), 2,39 (s, 3H, CH₃).

25 El modelo PXRD (medido con respecto al Ejemplo 5(i) anterior) se muestra en la Figura 3. Se concluyó a partir de esto que esta forma de sal de sodio es un material amorfo mezclado con una fracción cristalina.

Se registró el espectro Raman directamente después de la recrystalización. Todas las muestras se almacenaron a continuación en condiciones ambiente en una estantería en una campana de humos. Aproximadamente un mes después, se registró un espectro Raman, que fue significativamente diferente al registrado anteriormente. Esto se muestra en la Figura 4, donde el espectro inferior se refiere a la medición inicial y el espectro superior se refiere a la medición posterior. A la luz de estos resultados, se concluyó que la forma amorfa de la técnica anterior de pemirolast de sodio es físicamente inestable.

30 Se preparó también el material amorfo secando la forma obtenida de acuerdo con el Ejemplo 11 por debajo de 40 °C y una presión reducida durante 40 horas para dar como resultado 12 g de un sólido amorfo de tipo algodón de color amarillo pálido.

35 Procedimientos generales para los Ejemplos 6 a 16

Se midió TGA usando un módulo Thermal Advantage TGA Q5000IR (instrumento TA). Las muestras (aprox. 10-16 mg) se colocaron sobre una cesta de platino (100 HI) y se calentaron desde 25 a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con una purga de nitrógeno.

Se llevó a cabo la microscopía con un microscopio Nikon SMZ800 equipado con una luz polarizada plana.

40 Se llevó a cabo la valoración coulombimétrica de Karl Fischer en un aparato equipado con un horno de secado (ajustado a 290 °C).

Se estudió la DSC usando un Thermal Advantage DSC Q1000 (instrumentos TA) equipado con un sistema de enfriamiento por refrigeración. El instrumento se había calibrado para la temperatura y la entalpía usando indio. Aproximadamente 2-3 mg de la muestra se pesaron con precisión en una cesta de aluminio no hermética y cerrada. La muestra se analizó desde 25 a 275 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min con purga de nitrógeno continua (50 ml/min).

50 Se recogieron los modelos PXRD de las muestras usando un difractorómetro de polvo Siemens D5000 con radiación CuK (1,540 56 Å). El voltaje y el amperaje del tubo se ajustaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Los ajustes de la ranura de divergencia y la ranura antidispersión fueron variables para la iluminación en el área de la muestra de 20 mm. Cada muestra se analizó entre 5 y 40° en 2θ con un tamaño de etapa de 0,02°. El tiempo de medición por etapa fue de 1 segundo y la etapa de la muestra se hizo girar a 30 rpm (muestras de polvo) o no se hizo girar (comprimidos) durante el análisis. Se usaron también soportes de fondo cero de volumen pequeño. El instrumento se calibró previamente usando un patrón de silicio. (Las formas preparadas de acuerdo con los Ejemplos siguientes mostraron "esencialmente" los mismos modelos de difracción PXRD que otros Ejemplos divulgados a continuación, cuando

resultó evidente a partir de los modelos relevantes (que permitían el error experimental) que se había formado la misma forma cristalina. De esta manera, los límites del error experimental para los valores de distancia PXRD pueden estar en el intervalo ± 2 o aproximadamente en el último lugar decimal que se emplea en cualquier parte de esta memoria descriptiva.)

- 5 Se llevó a cabo la HPLC-UV (Ejemplo 16) utilizando una columna Agilent XDB C18 50 x 4,6, de 1,8 μm . La temperatura del horno de la columna era de 40,0 °C, el caudal era de 1 ml/min, la detección UV/VIS a 370,0 nm. El volumen de inyección era de 10 μl . Se llevó a cabo la HPLC-UV (Ejemplo 10) utilizando una columna Chromolith Performance RP-18 100 x 4,6 mm (Merck), el horno de la columna se ajustó a temperatura ambiente, el caudal era de 3 ml/min, detección UV a 254 nm. Ambos procedimientos de HPLC usaron una fase móvil de A de TFA al 0,1 % (ac.) y una fase móvil de B de acetonitrilo.

Ejemplo 6

Pemirolast de sodio hemihidratado

- 15 Pemirolast exento de ácido (1 g; preparado a partir de la sal de potasio correspondiente (Chemtronica AB, Estocolmo, Suecia) por disolución en agua y acidificación con ácido acético, después de los cual, el ácido libre precipitado se eliminó mediante filtración y se secó) se suspendió en una serie de disolventes orgánicos o mezclas de disolventes seleccionados (15 ml), como se muestra en la Tabla 3 siguiente. La suspensión resultante se calentó posteriormente a 50-60 °C y se añadió un iniciador salino (1 eq. de hidróxido de sodio (solución acuosa al 50 % o una solución al 8 % en metanol), o etóxido de sodio (solución al 21 % en etanol)). Se observó la disolución parcial del sólido. Sin embargo, en unos pocos segundos, se obtuvo un nuevo precipitado y la suspensión se volvió más espesa. La suspensión se equilibró durante 1-2 horas a 50-60 °C y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se secó a temperatura ambiente y presión atmosférica en 1-2 días.

Tabla 3

Sistema disolvente	Iniciador salino
Etanol	Hidróxido de sodio (solución acuosa al 50 %)
Metanol	Hidróxido de sodio (en metanol)
Etanol	Etóxido de sodio
Isopropanol	Etóxido de sodio
Etanol:agua (90:10)	Etóxido de sodio

- 25 Los cristales se analizaron mediante PXRD. Los espectros relevantes fueron esencialmente los mismos que el presentado por la forma obtenida de acuerdo con el Ejemplo 10 siguiente (y el Ejemplo 1 anterior).

Los cristales obtenidos a partir de las cristalizaciones del metanol e isopropanol anteriores se analizaron mediante DSC y TGA y se confirmó que todos eran hemihidratos.

Ejemplo comparativo 7

Pemirolast de sodio heptahidratado

- 30 Pemirolast exento de ácido (3 g; preparado como se describe en el Ejemplo 6 anterior) se suspendió en agua (30 ml) y la suspensión se calentó hasta aprox. 50 °C. Se añadió 1 eq. de NaOH al 50 % (solución acuosa), después de lo cual se obtuvo una solución transparente. La solución se enfrió. A una temperatura de solución de aproximadamente 40 °C, la sal comenzó a cristalizar y se obtuvo una suspensión muy espesa. Para diluir la suspensión se añadió agua adicional (80 ml). La suspensión se enfrió finalmente a 0 °C, se equilibró durante 1 hora y se filtró posteriormente. El sólido se secó a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 1-2 días para dar 4,04 g del compuesto del título.

Los cristales se analizaron mediante PXRD. El espectro relevante fue esencialmente el mismo que el presentado por la forma obtenida de acuerdo con el Ejemplo 11 anterior.

Ejemplo 8

Pemirolast de sodio hemihidratado

- 40 Una muestra de pemirolast de sodio heptahidratado (3,5 g, obtenida de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 anterior) se suspendió en agua (3,0 ml) y se calentó hasta aproximadamente 80 °C. La suspensión se filtró a esta temperatura, y a continuación se secó a temperatura ambiente y presión atmosférica. El rendimiento fue de 1,3 g.

Los cristales se analizaron mediante PXRD. El espectro relevante fue esencialmente el mismo que el presentado por la forma obtenida de acuerdo con el Ejemplo 10 siguiente (y el Ejemplo 1 anterior).

Ejemplo 9

Pemirolast de sodio hemihidratado

5 (a) Pemirolast

Se preparó el ácido libre a partir de pemirolast de potasio (15,8 g; Chemtronica AB) mediante disolución en una mezcla de agua (100 ml) y THF (80 ml) a temperatura ambiente y acidificación con ácido acético (1 eq.; 17.5 g; solución acuosa al 20 %). En primer lugar, se añadió aprox. 1 ml de ácido acético y la suspensión fina obtenida se equilibró durante aproximadamente 30 minutos. Posteriormente, se añadió lentamente el resto de ácido acético. La suspensión espesa resultante se diluyó con agua (50 ml) y se equilibró durante 2 horas y a continuación se filtró y se lavó con agua. El sólido resultante se secó a 40 °C y a presión reducida durante 5-10 horas para dar como resultado 7,5 g del compuesto del subtítulo.

10 (b) Pemirolast de sodio hemihidratado

Se suspendió el ácido libre (1 g; procedente de la etapa (a) anterior) en una mezcla de etanol (13,5 ml) y agua (1,5 ml) y se calentó la suspensión a 60 °C. Se añadió etóxido de sodio (1 eq.; 1.43 g; solución al 21 % en etanol), después de lo cual, la disolución parcial de los sólidos dio como resultado una suspensión. La sal de sodio cristalizó inmediatamente, formando una nueva suspensión. La suspensión se equilibró a 60 °C durante aproximadamente 1 hora y posteriormente se enfrió a 20-25 °C y se filtró. La torta del filtro se lavó con etanol y se secó a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 1-2 días para dar 0,99 g del compuesto del título.

20 Los cristales se analizaron mediante PXRD. El espectro relevante fue esencialmente el mismo que el presentado por la forma obtenida de acuerdo con el Ejemplo 10 siguiente (y el Ejemplo 1 anterior).

Ejemplo 10

Pemirolast de sodio hemihidratado - Producción a gran escala

(a) Pemirolast

25 Pemirolast de potasio (190 g; 0,71 mol; Chemtronica AB) se disolvió en una mezcla de agua (2.500 ml) y THF (1.400 ml) con agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a continuación hasta la transparencia, y se añadió ácido acético (43 g, 0,72 mol) en agua (400 ml) se añadió en 2 porciones. En primer lugar, se añadieron aproximadamente 50 ml de la mezcla y la solución resultante se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió lentamente el resto de la solución de ácido acético. La suspensión resultante se equilibró durante 2 horas, se filtró y se lavó con agua. El compuesto del subtítulo se secó al aire durante la noche y a continuación se secó al horno de vacío a 40 °C durante 24 horas. El rendimiento fue de 164 g (sólido de color blanco, terrones duros).

(b) Pemirolast de sodio hemihidratado

35 Se suspendió el ácido libre (45,5 g, 0,2 mol; procedente de la etapa (a) anterior) en etanol (630 ml) y la mezcla se calentó a 57 °C (temperatura interna). Se añadió hidróxido de sodio (8,0 g, 0,2 mol) en agua (72 ml). La disolución parcial de los sólidos dio como resultado una suspensión casi inmediatamente, que se siguió por cristalización. La suspensión se equilibró a 57 °C durante 1 hora, a continuación, se enfrió a 20-25 °C y se filtró. La torta del filtro se lavó con etanol y se secó *in vacuo* a temperatura ambiente durante 48 h. El rendimiento del compuesto del título fue de 45 g, obtenidos como un polvo de color amarillo pálido. Se determinó que la pureza era >99 % mediante HPLC-UV.

40 Los cristales se analizaron mediante PXRD. En la Figura 5 se muestra el espectro relevante y los picos principales se tabulan en la Tabla 4 siguiente. (Resulta evidente a partir de este análisis de que la forma obtenida de acuerdo con el Ejemplo 10 es la misma que la obtenida de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2, pero que las formas iniciales pueden haber comprometido el material de partida (pemirolast exento de ácido), impurezas y/o los subproductos).

Tabla 4

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
13,01	6,80	21,9
14,93	5,93	7,7
15,33	5,77	23,5
16,76	5,29	9,3

(continuación)

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
18,19	4,87	24,6
19,24	4,61	11,3
25,32	3,52	55,1
26,55	3,35	100,0
27,00	3,30	11,7
28,45	3,14	20,8
29,45	3,03	8,2

Ejemplo comparativo 11Pemirolast de sodio heptahidratado - Producción a gran escala

- 5 Pemirolast exento de ácido (80 g, 0,35 mol; véase el Ejemplo 10(a) anterior) se suspendió en agua (3 l) y se calentó a 50 °C. Se añadió hidróxido de sodio (14 g, 0,35 mol) en agua (14 g) y la solución resultante se filtró hasta transparencia. La solución se enfrió a 20 °C. El producto comenzó a cristalizar espontáneamente a aproximadamente 25-28 °C. La suspensión se equilibró a 20 °C durante 30 minutos, a continuación se enfrió a 0 °C. La suspensión se equilibró a 0 °C durante 2 horas, se filtró y se lavó con agua fría en hielo (400 ml). El material húmedo residual se secó a presión atmosférica, 45 °C y una humedad relativa del 75 %. Los cristales se fundieron juntos proporcionando un material de tipo azúcar. Este material se disolvió en 2,5 l de agua a 50 °C y se repitió el procedimiento de cristalización. El precipitado resultante se filtró, se secó succionando aire a través de este durante aproximadamente 40 minutos y a continuación se secó a presión atmosférica, 25 °C y humedad relativa del 60 %. El rendimiento fue de 80 g de sólido de color amarillo pálido.
- 10
- 15 En la figura 6 se muestra el modelo PXRD de la forma obtenida por medio de Ejemplo 11 y los picos mayores se tabulan en la Tabla 5 siguiente.

Tabla 5

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
8,33	10,61	55,3
9,04	9,78	92,5
11,36	7,78	40,5
13,86	6,38	100,0
14,56	6,08	98,2
15,13	5,85	12,3
16,48	5,37	35,7
16,88	5,25	9,8
19,23	4,61	26,0
21,25	4,18	10,7
21,62	4,11	20,1
22,34	3,98	16,7
22,63	3,93	36,8
23,58	3,77	14,7
24,76	3,59	11,0
25,72	3,46	15,1

(continuación)

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
26,36	3,38	51,3
26,94	3,31	47,8
27,18	3,28	38,3
27,72	3,22	82,3
28,15	3,17	36,1
29,13	3,06	19,0
30,87	2,89	38,0
31,48	2,84	10,7
31,94	2,80	22,8
32,27	2,77	42,0
33,10	2,70	16,8
34,18	2,62	15,4
34,43	2,60	20,3
35,31	2,54	23,4
36,04	2,49	44,5
38,80	2,32	24,1

DSC (en una muestra preparada anteriormente, no por medio del Ejemplo 11) mostró dos endotermas, una a 71,1^o y una a 90,2 °C.

5 Ejemplo 12

Pemirolast de sodio hemihidratado

Pemirolast de sodio hemihidratado (0,35 g; obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se añadió a agua (0,8 g). La muestra se calentó a 85-90 °C. La solución transparente resultante se enfrió a 75 °C y se añadieron porciones de 2 ml de etanol caliente (75 °C) cada 5 minutos. La cristalización comenzó tras la adición de 6 ml. Se añadieron 6 ml más durante 10 minutos. La muestra se enfrió a 20 °C, se filtró y secó a temperatura ambiente y presión atmosférica durante la noche para dar 0,19 g del compuesto del título. El precipitado aislado se inspeccionó bajo un microscopio óptico equipado con luz polarizada plana y se analizó mediante PXRD. El espectro relevante fue esencialmente el mismo que el presentado por la forma obtenida de acuerdo con el Ejemplo 10 (y el Ejemplo 1) anterior.

15 Ejemplo 13

Experimentos de cristalización

Pemirolast de sodio hemihidratado (0,2-0,4 g; obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1) se añadió a 10 ml de etanol y agua, así como sus mezclas en relaciones de 80:20, 60:40, 40:60 y 20:80. Las muestras se calentaron a 50-70 °C. Se obtuvo una solución trasparente en 0:100, 20:80, 40:60 y 60:40 (relaciones de etanol:agua). En las relaciones 80:20 y 100:0 (relaciones de etanol:agua) los cristales no disueltos se dejaron sedimentar y se decantaron soluciones transparentes. Las soluciones transparentes se dejaron enfriar lentamente a 20 °C.

Se llevó a cabo una inspección visual de los precipitados obtenidos en un microscopio óptico equipado con una planta de luz polarizada. Basándose en la apariencia física conocida de las formas cristalinas completamente caracterizadas obtenidas de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 anterior (pemirolast de sodio hemihidratado; que aparece como cristales cúbicos) y el Ejemplo 11 anterior (pemirolast de sodio heptahidratado; que aparece como cristales de tipo aguja), se tomó la decisión de que se habían obtenido dos formas cristalinas.

Después que se llevara a cabo la inspección, las muestras se calentaron de nuevo hasta que se observó la disolución (en todos los casos). Las soluciones se dejaron de nuevo enfriar lentamente a aprox. 35 °C y se sembraron con una mezcla 1:1 de cristales de pemirolast de sodio hemihidratados (obtenidos de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 anterior y cristales de pemirolast de sodio heptahidratados (obtenidos de acuerdo con el procedimiento

descrito en el Ejemplo 11 anterior. Las muestras se enfriaron finalmente a 20 °C y los precipitados obtenidos se inspeccionaron al microscopio óptico equipado con luz polarizada plana como se describe anteriormente.

En la Tabla 6 siguiente se tabulan los resultados.

Tabla 6

Relación etanol:agua (% en v/v)	Temp. de disolución (°C)	Temp. final (°C)	Siembra	Forma cristalina obtenida
0:100	50	20	No	Heptahidratado
			Sí	Heptahidratado
20:80	50	20	No	Heptahidratado
			Sí	Heptahidratado
40:60	50	20	No	Heptahidrato
			Sí	Heptahidrato
60:40	60	20	No	Heptahidrato
			Sí	Heptahidrato
80:20	70	20	No	Heptahidrato
			Sí	Heptahidrato
100:0	70	20	No	Hemihidrato
			Sí	Hemihidrato

5

Después de esto, Pemirolast de sodio hemihidratado (0,2-0,4 g; obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10) se añadió a 10 ml de mezclas de etanol:agua, en relaciones de 80:20, 85:15, 90:10 y 95:5. Las muestras se calentaron a 50-70 °C. Los cristales no disueltos se dejaron sedimentar y se decantaron soluciones transparentes. Las soluciones transparentes se dejaron a continuación enfriar lentamente a 20 °C y se inspeccionaron los precipitados obtenidos con un microscopio óptico equipado con luz plana polarizada como se ha descrito anteriormente.

10

Después que se llevara a cabo la inspección, las muestras se calentaron de nuevo hasta que se observó la disolución (en todos los casos). Se dejó que las soluciones alcanzaran lentamente la temperatura de aprox. 50 °C y a continuación se sembraron con cristales de la forma opuesta a los obtenidos en los experimentos llevados a cabo sin siembra. Las muestras se enfriaron finalmente a 20 °C y los precipitados obtenidos se inspeccionaron con un microscopio óptico equipado con luz polarizada plana como se ha descrito anteriormente.

15

En la Tabla 7 siguiente se tabulan los resultados.

Tabla 7

Relación etanol:agua (% en v/v)	Temp. de disolución (°C)	Temp. final (°C)	Siembra	Forma cristalina obtenida
80:20	70	20	No	Heptahidrato
			Con hemihidrato	Heptahidrato
85:15	70	20	No	Heptahidrato
			Con hemihidrato	Heptahidrato
90:10	70	20	No	Hemihidrato
			con heptahidrato	Hemihidrato
95:5	70	20	No	Hemihidrato
			con heptahidrato	Hemihidrato

20 La conclusión de este experimento es que puede prepararse pemirolast de sodio hemihidratado mediante disolución parcial en un disolvente orgánico en presencia de no más de aproximadamente un 10 % de agua.

Ejemplo 14Estudio de estabilidad

5 Para determinar la estabilidad relativa de perimolast de sodio obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 (hemihidrato), Se llevó a cabo un estudio de estabilidad del Ejemplo 11 (heptahidrato) y el Ejemplo 5 (forma amorfa) a diferentes niveles de humedad.

El estudio se llevó a cabo en cuatro condiciones diferentes de almacenamiento con diferentes niveles de humedad y temperaturas, 40 °C/HR 75 %, 25 °C/HR 60 %, temperatura ambiente/10-20 % RH, y temperatura ambiente/>90 % HR. Las sustancias se almacenaron abiertas en vasos de precipitados y las muestras se retiraron periódicamente para el análisis (tiempo cero, 1 semana y 4 semanas).

10 En los intervalos de tiempo mencionados, se inspeccionó la apariencia visual (a) colocando una espátula de sustancia sobre un fondo blanco, un filtro munktall (no se realizó ningún frotis o trituración de las sustancias), y (b) por un microscopio equipado con luz plana polarizada. Se analizó también el contenido de agua utilizando una valoración de Karl Fischer. Se llevó a cabo la PXRD a tiempo cero y a las 4 semanas.

15 El estudio demostró que la forma hemihidrato es estable (fase sólida) cuando se almacena a una humedad relativa del 60 % y menos (por debajo del una HR del 10-20 % investigada) durante hasta 4 semanas. La apariencia visual, incluyendo la inspección con microscopio óptico permaneció sin cambiar en estas condiciones de almacenamiento. El análisis del agua (Karl Fisher) demostró resultados sin cambiar en estas condiciones (2,8 % +/- 0,2).

20 A una HR del 75 % y por encima del hemihidrato en una forma en estado sólido previamente conocida (como se demuestra por el modelo de PXRD que se muestra en la Figura 7, los picos principales del cual se tabulan en la Tabla 8 siguiente).

Tabla 8

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
6,92	12,76	13,7
8,04	10,99	0,2
9,77	9,05	16,6
10,53	8,40	9,1
13,20	6,70	7,8
13,78	6,42	7,1
14,06	6,29	5,0
14,57	6,08	4,1
14,81	5,97	9,3
15,46	5,73	4,9
16,02	5,53	2,0
16,71	5,30	3,4
17,81	4,98	1,1
18,20	4,87	1,6
18,70	4,74	9,5
19,06	4,65	16,7
19,49	4,55	10,1
19,88	4,46	1,9
20,99	4,23	6,9
21,36	4,16	6,3

(continuación)

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad relativa (%)
22,51	3,95	2,0
22,90	3,88	1,9
23,82	3,73	1,7
24,90	3,57	25,9
26,33	3,38	32,8
26,53	3,36	26,1
27,01	3,30	9,2
27,86	3,20	100,0
28,23	3,16	23,2
28,81	3,10	46,1
29,54	3,02	10,6
30,54	2,92	5,9
31,10	2,87	10,7
31,81	2,81	12,2
32,02	2,79	10,1
33,04	2,70	4,0
34,07	2,63	10,9
34,36	2,61	7,6
34,88	2,57	4,5
35,48	2,53	7,7
36,12	2,49	4,1
36,70	2,45	5,3
37,64	2,39	6,7
38,00	2,37	4,8
38,69	2,33	6,9
39,17	2,30	5,0

Esta forma contiene aproximadamente la misma cantidad de agua que la heptahidratada (aproximadamente 30 % (p/p)).

- 5 La forma heptahidratada, por otra parte, fue solo estable en una condición investigada, HR 60 %, durante hasta 4 semanas. En condiciones de sequedad (HR del 10-20 %), la forma heptahidratada se convirtió en la forma hemihidratada. A niveles de humedad mayores (HR del 75 %) la muestra se convirtió parcialmente en la nueva forma en estado sólido mencionada anteriormente, y caracterizada en la Figura 7. Sin embargo, a una HR del 90 % no se observaron signos de transiciones de fase.
- 10 La forma amorfa cristalizada en condiciones de almacenamiento de una HR del 60 % y superior en condiciones de sequedad a una HR del 10-20 %, sigue siendo amorfa. A una HR del 60 % y superior, aparecieron dos formas sólidas tras el almacenamiento durante 4 semanas, el heptahidrato y la nueva forma en estado sólido mencionada anteriormente, y caracterizada en la Figura 7 y en la Tabla 8 anteriores.

Ejemplo 15

- 15 Estudio de factibilidad del comprimido

(A) Comprimidos de 5 mg

Se produjo en primer lugar un lote de placebo, 81002-1002-16 y se usó para los ajustes de la prensa de comprimidos rotatoria (Korsch PH106).

5 A continuación se produjo un lote de 1000 comprimidos que contenía hemihidrato con los excipientes tabulados en la Tabla 9 siguiente. Se vigilaron la temperatura y la humedad relativa durante el estudio. En este caso, la HR fue del 12,7 %. Se obtuvo el hemihidrato de acuerdo con la metodología descrita en el Ejemplo 10 anterior y se tamizó antes de la mezcla en seco pasándolo a través de un tamiz de 500 µm. Se llevó a cabo la mezcla con los excipientes relacionados a continuación (además del estearato de magnesio) en un mezclador Turbula durante 10 minutos. Después de esto, se pasó el estearato de magnesio a través de un tamiz de 500 µm y se añadió a la mezcla, seguido por otros 2 minutos de mezcla. Se produjeron los comprimidos en una prensa de comprimidos rotatoria (Korsch PH106) usando punzones cóncavos circulares con un diámetro de 7 mm a 25 rpm. Se evaluaron tres fuerzas de compresión, baja, media y alta (aproximadamente 3, 4 y 7 kN, respectivamente).

Tabla 9

Material	Peso por comprimido (mg)	Peso (%)	Pesado (g)
Hemihidrato	5,0 ¹	3,3	5,05
Isomalt DC 100 (Palatinit GmbH, Alemania)	86,3	57,5	86,30
Celulosa microcristalina (MCC) PH-102 (Avicel, FMC Int., Irlanda)	57,6	38,4	57,64
Estearato de magnesio (Peter Greven Nederland CV, Países Bajos)	1,1	0,73	1,15
Peso diana	150 mg		
¹ Compensado según pureza, contenido de agua y cambio de sal de K a Na.			

15 Se empleó la misma metodología para producir un lote de 1000 comprimidos que contenían heptahidrato con los siguientes excipientes (véase la Tabla 10 a continuación) a una HR del 12,2 %. El heptahidrato se obtuvo de acuerdo con la metodología descrita en el Ejemplo 11 anterior.

Tabla 10

Material	Peso por comprimido (mg)	Peso (%)	Pesado (g)
Heptahidrato	7,1 ¹	4,7	7,11
Isomalt DC 100	86,3	57,5	86,32
MCC PH-102	55,5	37,0	55,52
Estearato de magnesio	1,1	0,73	1,12
Peso diana	150 mg		
¹ Compensado según pureza, contenido de agua y cambio de sal de K a Na.			

20 (B) Comprimidos de 0,2 mg

25 Se empleó la misma metodología que se ha descrito anteriormente en (A) para producir dos lotes separados de 5000 comprimidos que contenían hemihidrato y heptahidrato con los siguientes excipientes (Tablas 11 y 12 siguientes) a una HR del 11,6 % (hemihidrato) y 12,2 % (heptahidrato). Como antes, se produjo en primer lugar un placebo y se usó para los ajustes de la prensa de comprimidos. Se emplearon punzones cóncavos circulares con un diámetro de 3 mm sobre la prensa de comprimidos, con una fuerza de compresión (aproximadamente 400 N).

Tabla 11

Material	Peso por comprimido (mg)	Peso (%)	Pesado (g)
Hemihidrato	0,2 ¹	2,0	1,01
Isomalt DC 100	5,76	57,6	28,80
MCC PH-102	3,96	39,6	19,82
Estearato de magnesio	0,08	0,8	0,41
Peso diana	10 mg		

Tabla 12

Material	Peso por comprimido (mg)	Peso (%)	Pesado (g)
Heptahidrato	0,28 ¹	2,8	1,41
Isomalt DC 100	5,76	57,6	28,81
MCC PH-102	3,88	38,8	19,42
Estearato de magnesio	0,08	0,8	0,43
Peso diana	10 mg		
¹ Compensado según pureza, contenido de agua y cambio de sal de K a Na.			

5 (C) Comprimidos de 30 mg

Se empleó una metodología similar a la descrita anteriormente en (A) para producir dos lotes separados de 250 comprimidos que contenían heptahidrato con los siguientes excipientes (Tabla 13 y 14 siguiente) a una HR de 8,0 % (hemihidrato) y 10,2 % (heptahidrato).

10 La sustancia activa se tamizó en primer lugar a través de un tamiz de 250 µm, en vez del tamiz de 500 µm, en un intento de mejorar la uniformidad del contenido. La sustancia activa se premezcló a continuación manualmente con MCC. Se emplearon punzones circulares planos con un diámetro de 6 mm sobre la prensa de comprimidos. Para la formulación hemihidratada, que contenía aproximadamente 31 % de sustancia activa (que se cambió con respecto a lo que se planificó debido a la carencia de sustancia activa), se emplearon dos fuerzas de compresión, 5 y 14 kN. Para la formulación heptahidratada, que contenía aproximadamente un 47 % de sustancia activa, la ausencia de flujo de polvo solo produjo una fuerza de compresión que pudiera evaluarse (aproximadamente 2 kN). Esta fuerza de compactación fue muy variable debido a las propiedades de flujo de la formulación heptahidratada.

Tabla 13

Material	Peso por comprimido (mg)	Peso (%)	Pesado (g)
Hemihidrato	30,0 ¹	33,3	13,78*
Isomalt DC 100	32,0	35,6	16,02
MCC PH-102	27,3	30,3	13,71
Estearato de magnesio	0,7	0,78	0,38
Peso diana	90 mg		

Tabla 14

Material	Peso por comprimido (mg)	Peso (%)	Pesado (g)
Heptahidrato	42,6 ¹	47,3	10,60
Isomalt DC 100	25,0	27,8	6,26
MCC PH-102	21,7	24,1	5,43
Estearato de magnesio	0,7	0,78	0,19
Peso diana	90 mg		
¹ Compensado según pureza, contenido de agua y cambio de sal de K a Na.			
* Debido a la carencia de API, se compensó la dosis aumentando el peso total del comprimido en un 8 % a 97,2 mg.			

5 Para todos los comprimidos, se llevaron a cabo las pruebas de friabilidad y de resistencia a la trituración de acuerdo con la metodología normalizada (*Ph. Eur.* 6,0, 2,9,7 y 2,9,8, respectivamente, con la excepción de que los resultados de resistencia a la trituración se presentan kp más bien que en N de acuerdo con la *Ph. Eur.*). Se llevó a cabo también PXRD en los comprimidos de 30 mg tras la formación de comprimidos en comprimidos triturado y comprimidos intactos.

Resultados

10 Se observó que el heptahidrato se asemejaba a copos adherentes/jabonosos y se encontró que era demasiado duro para pasarlo a través del tamiz de 500 µm. Tras tamizar, algo de material permaneció en el tamiz. Esto no se experimentó en el caso del hemihidrato. En la mayor parte de casos, se observaron curvas de fuerza de compresión/resistencia a la trituración aceptables, ya que hubo variaciones de peso, friabilidad y uniformidad de contenido razonables.

15 Sin embargo, para los comprimidos de 30 mg, el procedimiento de formación de comprimidos para la formulación heptahidratada no se hizo directamente, debido principalmente a las malas propiedades de flujo de la mezcla en polvo (sólido), dado como resultado una variabilidad de peso de comprimidos elevada. Esta variación proporcionó también un aumento de las variaciones en la fuerza de compresión (debido a que se ajustó a una distancia fija entre los punzones inferior y superior - menos polvo en el troquel con una distancia fija entre los punzones que da como resultado una menor fuerza de compresión). También se experimentó la adhesión de las superficies del punzón con superficies de comprimidos dañadas, dando como resultado una mala friabilidad.

20 A la vista de las endotermas observadas (y notificadas en el Ejemplo 11 anterior) mediante DSC para el heptahidrato, se esperaba que esto pudiera limitar la capacidad del polimorfo de formar comprimidos mediante compresión (dado que pueden alcanzarse fácilmente temperaturas internas de 70 °C durante el procedimiento de compresión). Se decidió por tanto analizar los comprimidos de 30 mg mediante PXRD como se ha indicado anteriormente. El análisis PXRD mostró que no se produjeron transiciones de fase durante la formación de comprimidos tanto para las formulaciones hemihidratadas como para las formulaciones heptahidratadas.

Ejemplo 16

Estudio de disolución

30 Se llevó a cabo un estudio de disolución *in vitro* sobre pemirolast de potasio (obtenido de Chemtronica AB, Estocolmo, Suecia) y pemirolast de sodio hemihidratado (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 anterior) usando metodología normalizada de la *PH. Eur.* (Aparato 2 (paletas), *Ph. Eur.*, 2.9.3, utilizando tampón fosfato 50 mM a pH 6,8 como un medio de disolución. Se empleó una velocidad de agitación de 50 rpm. La temperatura fue de 37 °C.

35 Los ensayos se llevaron a cabo por triplicado. Se añadieron 30 mg de cada sustancia a recipientes separados y se inició el cronómetro. El muestreo fue a intervalos regulares utilizando una jeringuilla de plástico de 1 ml, dependiendo de cómo de rápido la sustancia parece disolverse (mediante inspección visual). La muestra se filtró en viales de HPLC utilizando un filtro de diámetro pequeño.

Las muestras se analizaron mediante HPLC en fase inversa. Se llevó a cabo la cuantificación de pemirolast mediante la detección UV.

40 Resultados

La sal de potasio se disolvió tan pronto como se añadió el medio de disolución mientras que la sal de hemidrato de sodio formó grandes agregados y pareció ser más difícil de disolver. El promedio (\pm SD) de las tres curvas de disolución (porcentaje disuelto *versus* tiempo) obtenido para las dos sustancias se muestra en la Figura 8.

REIVINDICACIONES

1. Una forma hemihidratada de la sal de sodio de pemirolast.
2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que es cristalino en más de un 60 %.
- 5 3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 y la Reivindicación 2, que contiene menos de un 5 % de otras formas cristalinas de pemirolast de sodio.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que contiene unos picos cristalinos característicos con un valor 2-Theta (en grados) de alrededor de 26,6, 25,3, 13,0, 15,3, y/o 28,4.
- 10 5. Un procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, que comprende hacer reaccionar pemirolast con una base que contiene sodio antes de la cristalización de un disolvente.
6. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 5 en el que la base es hidróxido de sodio o un alcóxido de sodio, y/o el disolvente es metanol o etanol.
- 15 7. Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 5 o la Reivindicación 6, en el que la cristalización comprende:
 - (a) la disolución parcial de pemirolast de sodio en el disolvente, en presencia de no más de un 9 % (p/p, como proporción del disolvente) de agua;
 - (b) la disolución parcial de pemirolast de sodio en un disolvente acuoso y la filtración a 64,8 °C o superior; o
 - (c) la disolución de pemirolast de sodio en un disolvente acuoso seguido por la adición de antidisolvente en exceso.
- 20 8. Un procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, que comprende la deshidratación de un hidrato superior de pemirolast de sodio.

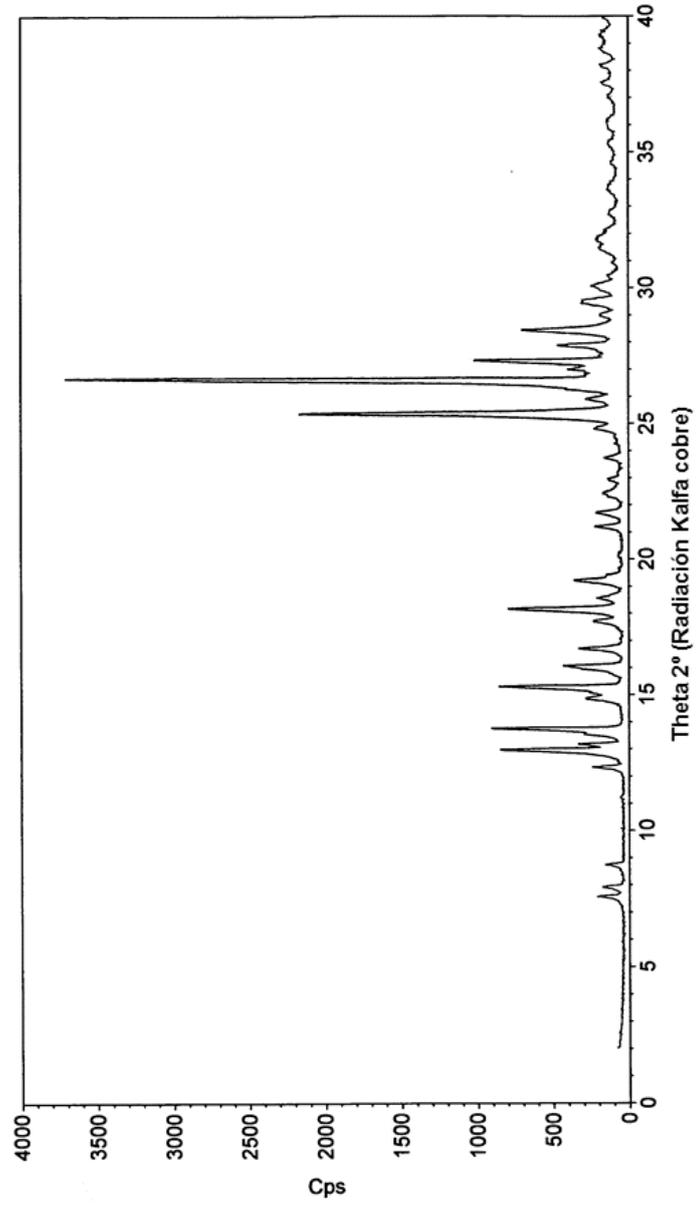
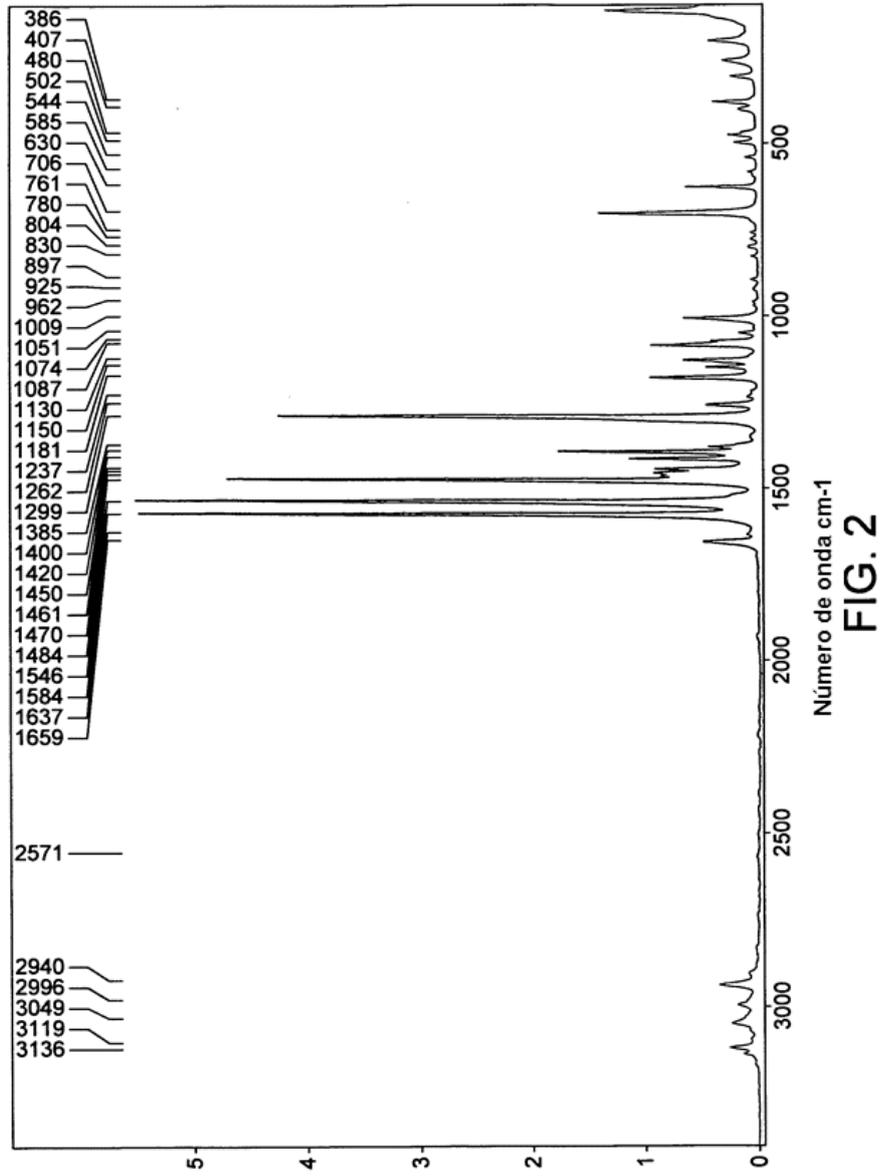


FIG. 1



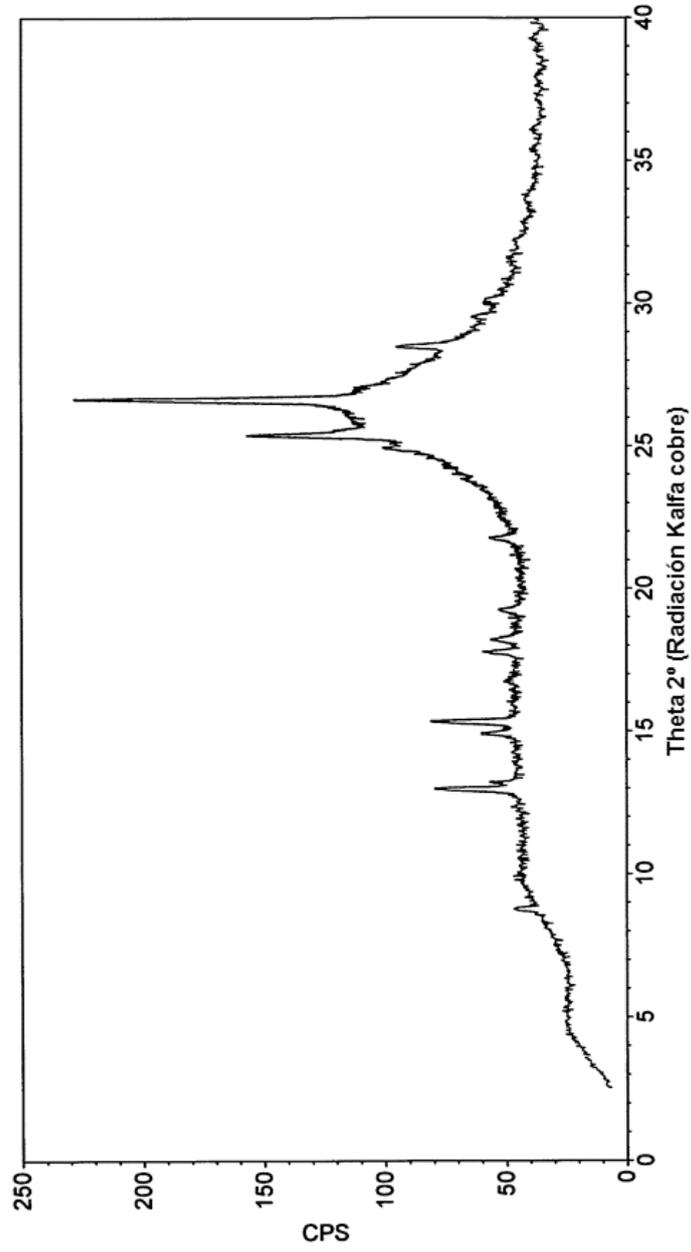
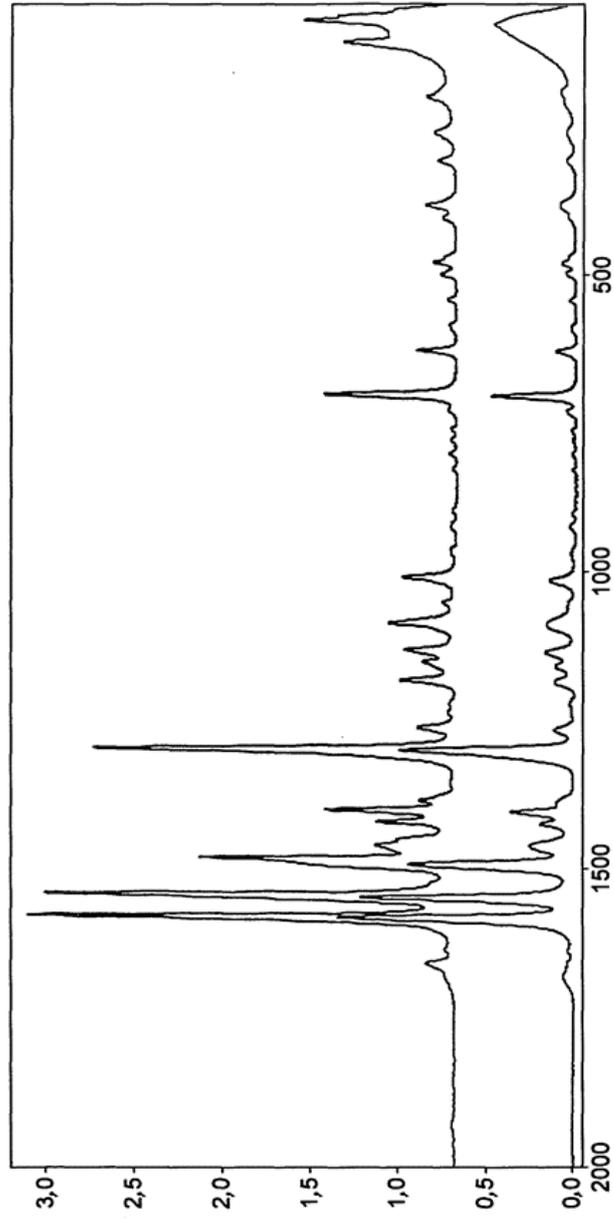
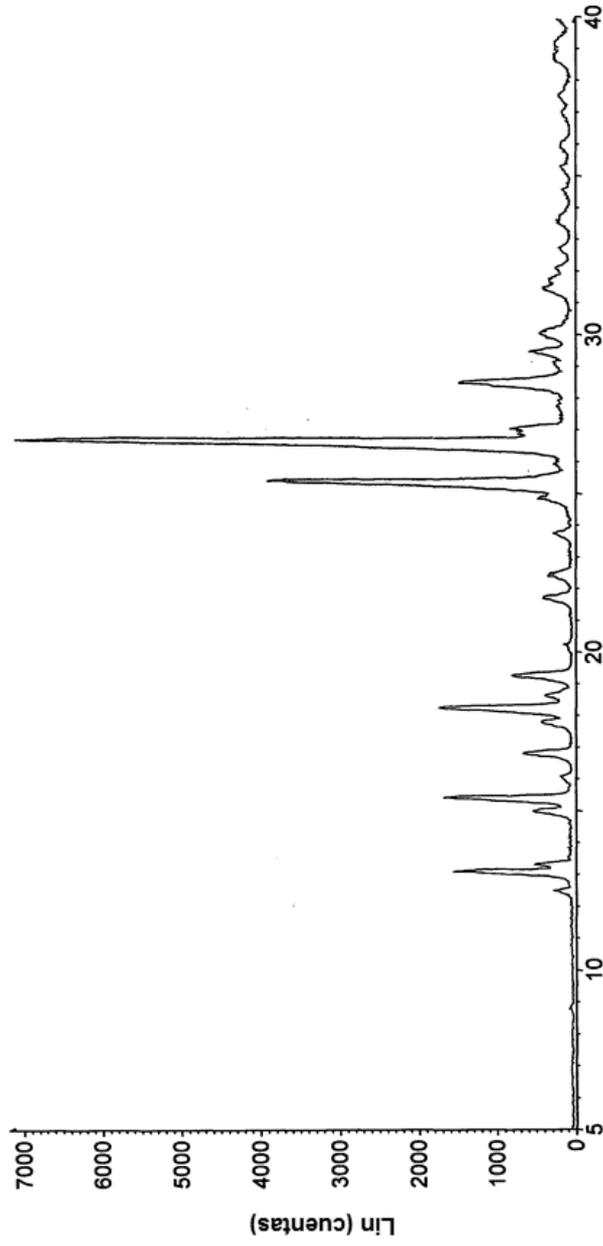


FIG. 3



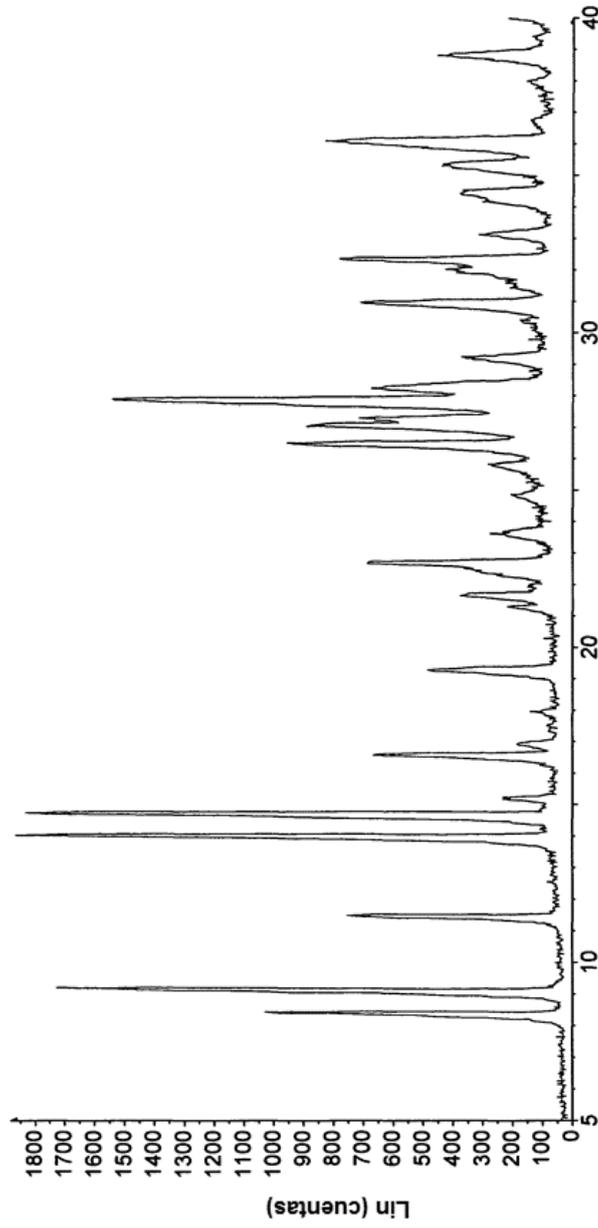
Número de onda cm-1

FIG. 4

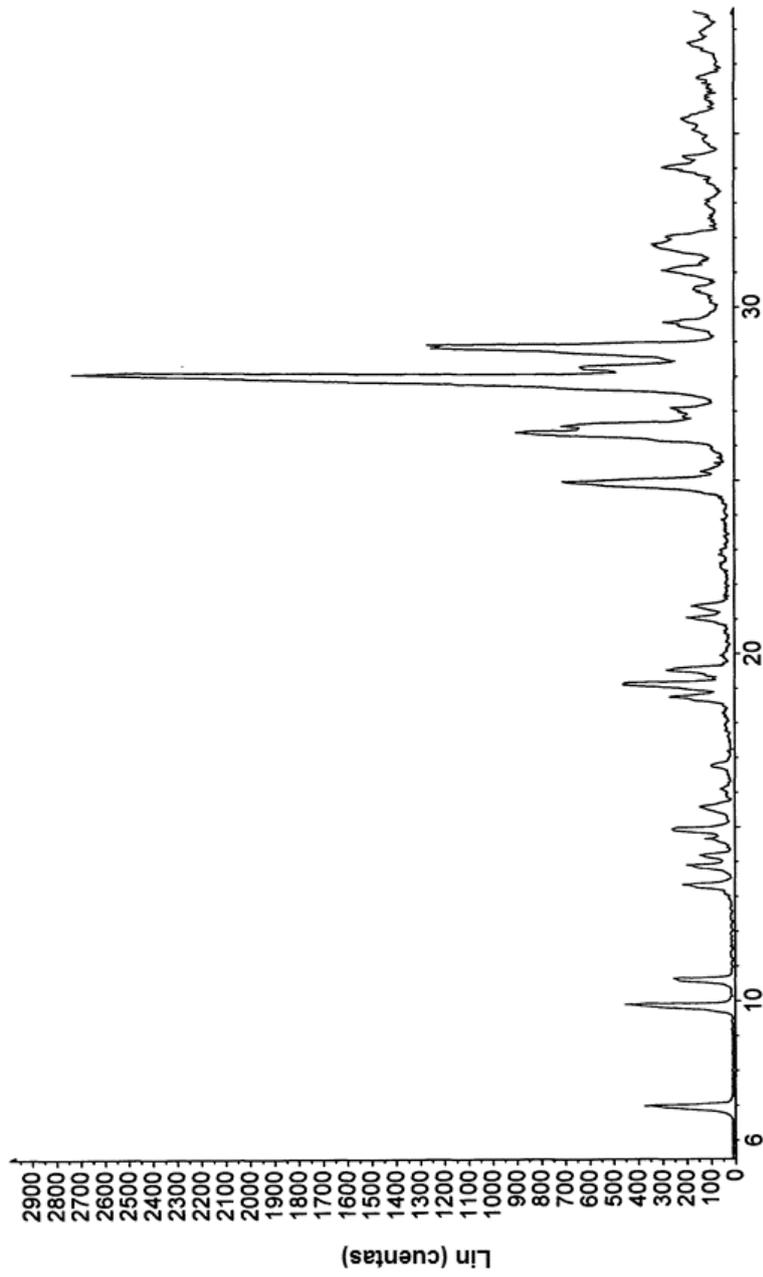


Theta 2° - Escala

FIG. 5



Theta 2° - Escala
FIG. 6



Theta 2° - Escala

FIG. 7

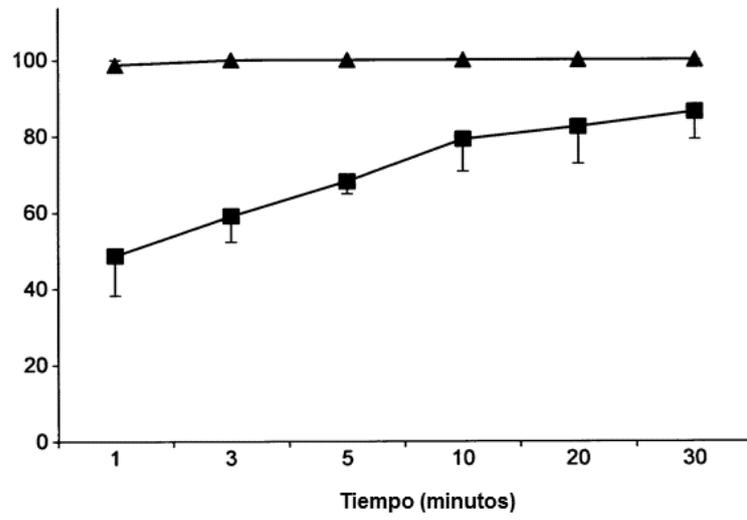


FIG. 8