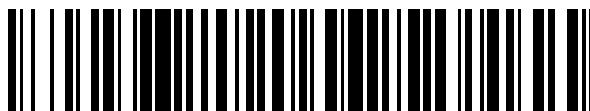


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 494**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/14** (2006.01)

**A61K 31/454** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2012 PCT/JP2012/003288**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO2012157288**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2012 E 12786698 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2710002**

54 Título: **Forma polimórfica del ácido 4-{{4-{{4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il}oxi}metil}piperidin-1-il}metil}-tetrahidro -2H-piran-4-carboxílico**

30 Prioridad:

**18.05.2011 JP 2011111901**

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

**21.06.2017**

73 Titular/es:

**RAQUALIA PHARMA INC (100.0%)  
2, Aza 5-gochi Taketoyo-cho  
Chita-gunAichi-ken 470 2341, JP**

72 Inventor/es:

**NUMATA, TOYOHARU;  
NOGUCHI, HIROHIDE;  
WAIZUMI, NOBUAKI y  
KOJIMA, TAKASHI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones:**

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

ES 2 618 494 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 polimórfica del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico

5

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a la forma polimórfica cristalina I del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico definida en la reivindicación 1, a procesos para su preparación, composición y uso de la misma.

10

**Antecedentes de la técnica**

Se describe el ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico en el documento W02006/090224 como un antagonista del receptor de 5-HT<sub>4</sub>, que es útil en el tratamiento o alivio de las afecciones de enfermedades mediadas por la actividad del receptor de 5-HT<sub>4</sub>; en particular actividad agonística del receptor de 5-HT<sub>4</sub>, tal como enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional (DP), síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, gastritis, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, émesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes y síndrome de apnea (Véase {NPL 1} TiPs, 1992, 13, 141; {NPL 2} Ford A. P. D. W. et al., *Med. Res. Rev.*, 1993, 13, 633; {NPL 3} Gullikson G. W. et al., *Drug Dev. Res.*, 1992, 26, 405; {NPL 4} Richard M. Eglen et al., *TiPs*, 1995, 16, 391; {NPL 5} Bockaert J. et al., *CNS Drugs*, 1, 6; {NPL 6} Romanelli M. N. et al., *Arzheim Forsch./Drug Res.*, 1993, 43, 913; y {NPL 7} Kaumann A. et al., *Naunyn-Schmiedeberg's*. 1991, 344, 150-59).

15

20

25

Los métodos conocidos previamente de preparación de ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, descritos en el documento W02006/090224, han producido simplemente un sólido de color blanco, que no es un cristal o mezcla de otras formas cristalinas.

30

**Lista de citación****Literatura de Patente**

- {PL 1} W02006/090224
- {PL 2} Patente de Estados Unidos n.º 6.106.864
- {PL 3} WO 00/35298
- {PL 4} WO 91/11172
- {PL 5} WO 94/02518
- {PL 6} WO 98/55148.

35

40

**Literatura de no patente**

- {NPL 1} Bockaert J. et al., *TiPs* 13; 141-45, 1992
- {NPL 2} Ford A. P et al., *Med. Res. Rev.* 13; 633-62, 1993
- {NPL 3} Gullikson G. W. et al., *Drug Dev. Res.* 26; 405-17, 1992
- {NPL 4} Richard M. Eglen et al., *TiPs* 1b; 391-98, 1995
- {NPL 5} Bockaert J. et al., *CNS Drugs* 1; 6-15, 1994
- {NPL 6} Romanelli M. N. et al., *Arzheim Forsch./Drug Res.*, 43; 913-18, 1993
- {NPL 7} Kaumann A. J. et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 344; 150-59, 1991
- {NPL 8} Remington's Pharmaceutical Sciences, 19<sup>a</sup> Edición (Mack Publishing Company, 1995)
- {NPL 9} Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, de Liang and Chen (2001).
- {NPL 10} Tablets, Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).
- {NPL 11} Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, de Verma et al. (2001)
- {NPL 12} J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finin and Morgan (octubre 1999).
- {NPL 13} Evrard, B., et al., *Journal of Controlled Release* 96 (3), pág. 403-410, 2004.

45

50

55

**Sumario de la invención****Problema técnico**

Como conocen bien los expertos en la materia, ha sido un fin deseable encontrar o preparar un cristal o forma cristalina en el desarrollo del fármaco a partir de diversos puntos de vista que incluyen la formulación y fabricación del fármaco (Véase Byrn S. R. et al., *Solid-State Chemistry of Drugs* 2<sup>a</sup> ed., pág. 3-43 y 461-503, 1999, SSCI, Inc.).

65

De acuerdo con esta línea, se han hecho grandes esfuerzos para encontrar o preparar un cristal o forma cristalina del ácido 4-{{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico ya que dicho compuesto se desveló en 2006 (documento W02006/090224) por Pfizer. Por ejemplo, ésteres, tales como acetato de etilo, alcoholes, tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico, nitrilos, tales como acetonitrilo, éteres, tales como éter dietílico y MTBE (metil t-butil éter), cetonas, tales como acetona y metil etil cetona, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano y cloroformo se usaron como disolventes de recristalización, pero todos ellos resultaron un fracaso.

A pesar de tales grandes esfuerzos, no se han identificado todavía formas cristalinas farmacéuticamente adecuadas de dicho compuesto.

Como se ha mencionado anteriormente, cuando se usó acetato de etilo como un disolvente de recristalización de una manera usual llevada a cabo por expertos en la materia, solo se han obtenido resultados infructuosos. Después de un exhaustivo y cuidadoso estudio, los inventores de la presente invención han conseguido descubrir una condición muy especial y única de preparación de la forma cristalina usando acetato de etilo, que puede proporcionar la forma cristalina tan anticipada (forma polimórfica cristalina I) de dicho compuesto.

Como se desvela en el ejemplo operativo de la presente invención, se suspendió un sólido de color blanco de dicho compuesto en acetato de etilo durante 1 día a 40 °C y 5 días a temperatura ambiente para dar lugar a la forma polimórfica cristalina I. Los expertos en la materia habían pensado sobre tal condición de cristalización.

Además, una vez que se obtiene la semilla de la forma cristalina, la misma forma cristalina puede obtenerse fácilmente en una síntesis a escala pequeña. En síntesis a gran escala, el control de temperatura es esencial para preparar una forma cristalina farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con esta línea, es un objeto de esta invención proporcionar una forma cristalina farmacéuticamente adecuada del ácido 4-{{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico, que puede prepararse, fácil, económica y reproduciblemente para su uso en una formulación farmacéutica que tiene unas características de rendimiento consistente, tales como las relacionadas con la estabilidad y la biodisponibilidad. También es un objeto de esta invención proporcionar procesos para la preparación de composiciones que las contienen y usos de tales formas polimórficas.

### Solución al problema

Por lo tanto, la invención proporciona:

[1] La forma polimórfica cristalina I del ácido 4-{{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico, que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K $\alpha$  que incluye picos principales a 2-Theta° 5,9, 9,3, 9,8, 11,9, 13,7, 14,3, 15,0, 17,8, 18,2, 19,3, 19,7, 22,6, 23,4-24,5 y 24,9 +/- 0,2;

[2] La forma polimórfica cristalina I del ácido 4-{{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en [1], que se caracteriza adicionalmente por una calorimetría de barrido diferencial (DSC, velocidad de calentamiento 5 °C/min) en el que presenta un evento endotérmico a aproximadamente 169 °C;

[3] La forma polimórfica cristalina I del ácido 4-{{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en [1] o [2], que se caracteriza adicionalmente por un espectro (KBr) infrarrojo (IR) que muestra bandas de absorción a 2948, 1723, 1615, 1535, 1506, 1437, 1383, 1366, 1287, 1262, 1245, 1180, 1164, 1120, 1095, 1059, 1032, 992, 974, 935, 918, 869, 858, 828, 784, 746, 732, 654 y 556 +/- 2 cm<sup>-1</sup>;

[4] Una composición farmacéutica que incluye la forma polimórfica cristalina del ácido 4-{{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de [1] a [3], junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

[5] La forma polimórfica del ácido 4-{{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de [1] a [3] para su uso como un medicamento;

[6] El uso de la forma cristalina del ácido 4-{{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de [1] a [3], o una composición farmacéutica como se describe [4], en la preparación de un medicamento para el tratamiento curativo, paliativo o profiláctico de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional (DP), síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, gastritis, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, émesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes o síndrome de apnea;

[7] Un proceso para preparar una forma polimórfica cristalina I del ácido 4-{{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de [1] a [3], que comprende la etapa de suspensión de un sólido de color blanco del ácido

4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico en acetato de etilo para 1 día a 40 °C y 5 días a temperatura ambiente; y

[8] Un proceso para preparar la forma polimórfica cristalina A, que se caracteriza por la cristalización a través de la adición de la semilla de la forma polimórfica cristalina I como se describe en una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 3 a ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico en un disolvente orgánico que incluye acetato de etilo.

### Efectos ventajosos de la invención

Ahora se ha encontrado sorprendentemente, que este objeto se ha conseguido mediante la presente invención, que proporciona formas polimórficas cristalinas del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico conocido como forma polimórfica cristalina I, y un proceso de la invención para la preparación de cada uno de los mismos. Se ha encontrado que la forma polimórfica cristalina I es más estable que el sólido de color blanco desvelado en el documento W02006/090224 en la técnica anterior. Además, en términos de higroscopicidad la forma polimórfica cristalina I tienen una ventaja decisiva sobre el sólido de color blanco desvelado en el documento W02006/090224 en la técnica anterior. Además, se encontró que la forma polimórfica cristalina de la presente invención es aplicable a síntesis a gran escala. La forma polimórfica cristalina I es una forma de cristal anhidro y tiene propiedades de estado sólido para el desarrollo de una forma de dosificación sólida.

### Breve descripción de los dibujos

{Fig. 1} La Figura 1 muestra el patrón PXRD de un producto de referencia obtenido a partir del método de preparación del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico descrito en el Ejemplo 1 del documento W02006/090224.

{Fig. 2} La Figura 2 muestra el patrón PXRD de la forma polimórfica cristalina I del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico I.

{Fig. 3} La Figura 3 muestra el patrón PXRD de la forma polimórfica II del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico.

{Fig. 4} La Figura 4 muestra el espectro IR de la forma polimórfica cristalina I del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico.

{Fig. 5} La Figura 5 muestra el espectro IR de la forma polimórfica cristalina II del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico.

### Descripción de las realizaciones

Por consiguiente, la presente invención proporciona la forma polimórfica cristalina I del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K $\alpha$  que incluye picos principales a 2-Theta $^{\circ}$  5,9, 9,3, 9,8, 11,9, 13,7, 14,3, 15,0, 17,8, 18,2-19,3, 19,7, 22,6, 23,4-24,5 y 24,9 +/- 0,2;

La forma polimórfica cristalina I del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se ha descrito anteriormente, que se caracteriza adicionalmente por una calorimetría de barrido diferencial (DSC) en el que presenta un evento térmico endotérmico a aproximadamente 169 °C;

La forma polimórfica cristalina I del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se ha descrito anteriormente, que aún se caracteriza además por un espectro (KBr) infrarrojo (IR) que muestra bandas de absorción a 2948, 1723, 1615, 1535, 1506, 1437, 1383, 1366, 1287, 1262, 1245, 1180, 1164, 1120, 1095, 1059, 1032, 992, 974, 935, 918, 869, 858, 828, 784, 746, 732, 654 y 556 +/- 2 cm $^{-1}$ ;

Como un aspecto adicional de la invención, se proporciona la forma polimórfica cristalina del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico de la presente invención para uso como un medicamento.

Todavía como un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de la forma polimórfica del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional (DP), síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, gastritis, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, émesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes y síndrome de apnea.

- La forma polimórfica cristalina del ácido 4-{{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico de la presente invención también puede ser útil para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre el grupo que consiste en enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional (DP), síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, gastritis, náuseas, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, émesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes y síndrome de apnea.
- Las rutas sintéticas para la preparación del ácido 4-{{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico se describen en el documento W02006/090224 y en la Sección Ejemplo a continuación.
- La forma polimórfica cristalina I del ácido 4-{{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico puede prepararse por cristalización en una solución de ácido 4-{{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico en acetato de etilo.
- Pueden usarse disolventes orgánicos que incluyen acetato de etilo para la cristalización de la forma polimórfica cristalina I. Preferentemente, los ejemplos de disolventes que se pueden mezclar con acetato de etilo incluyen uno o más disolventes seleccionados de: agua, alcoholes tales como metanol, etanol y propanol; éteres tales como éter dietílico, *tert*-butil metil éter, dioxano y tetrahydrofurano; hidrocarburos tales como hexano, heptano, ciclohexano, diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno y xileno; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido.
- Dependiendo de la concentración del compuesto, la velocidad de reducción de la temperatura en la recristalización es generalmente inferior a 100 °C/hora a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. Preferentemente para la cristalización puede aplicarse, menos de 50 °C/hora, más preferentemente menos de 20 °C/hora y lo más preferentemente menos de 5 °C/hora.
- La forma polimórfica cristalina del ácido 4-{{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico de la presente invención puede administrarse sola o junto con uno o más de otros fármacos (o en forma de cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán en forma de una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término 'excipiente' se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.
- Por lo tanto, como un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye la forma polimórfica cristalina del ácido 4-{{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico y uno o más excipientes adecuados. La composición es adecuada para el tratamiento de afecciones de enfermedad mediadas por la actividad del receptor de 5-HT<sub>4</sub>.
- La expresión "forma polimórfica cristalina", como se usa en el presente documento, incluye la forma polimórfica cristalina I.
- La pureza en peso de forma polimórfica cristalina I del ácido 4-{{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico de la presente invención no está limitada, pero preferente y esencialmente puede emplearse para realizaciones específicas en esta invención.
- Para evitar cualquier duda, la expresión 'esencialmente puro' cuando se usa en el presente documento significa al menos el 90 % en peso de pureza. Más preferentemente, 'esencialmente puro' significa al menos el 95 % en peso de pureza y lo más preferentemente significa al menos el 98 % en peso de pureza.
- Las referencias en el presente documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico. Para administración a animales no humanos, el término 'farmacéutico' como se usa en el presente documento, puede reemplazarse por 'veterinario'.
- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la liberación de la forma polimórfica cristalina de la invención y métodos para la preparación, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Tales composiciones y métodos para la preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

## ADMINISTRACIÓN ORAL

5 La forma polimórfica cristalina de la invención puede administrarse oralmente. La administración oral puede implicar tragado, de modo que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual o sublingual por la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo desde la boca.

10 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nanopartículas, líquidos o polvos; grageas (incluyendo rellenos con líquidos); masticables; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; nebulizadores; y parches bucales/mucoadhesivos.

15 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden normalmente un portador, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de una bolsita.

20 La forma polimórfica cristalina de la invención también puede usarse en formas de dosificación rápida, desintegración rápida, tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, de Liang and Chen (2001).

25 Para las formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir de un 1 % en peso a un 80 % en peso de la forma de dosificación, más normalmente de un 5 % en peso a un 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un desintegrante. Ejemplos de desintegrantes incluyen glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el desintegrante comprenderá de 1 % en peso a 25 % en peso, preferentemente de 5 % en peso a 20 % en peso de la forma de dosificación.

30 Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado. Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como sulfato de sodio y sulfuro de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2 % en peso al 5 % en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender del 0,2 % en peso al 1 % en peso del comprimido.

40 Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, calcio, estearato de cinc, estearilfumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con sulfato sódico de ácido sulfúrico. Los lubricantes comprenden generalmente del 0,25 % en peso al 10 % en peso, preferentemente del 0,5 % en peso al 3 % en peso del comprimido.

45 Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, agentes saborizantes, conservantes y agentes enmascarantes del sabor.

50 Los comprimidos a modo de ejemplo contienen hasta aproximadamente el 80 % de fármaco, desde aproximadamente el 10 % en peso hasta aproximadamente el 90 % en peso de aglutinante, desde aproximadamente el 0 % en peso hasta aproximadamente el 85 % en peso de diluyente, desde aproximadamente el 2 % en peso hasta aproximadamente el 10 % en peso de desintegrante y desde aproximadamente el 0,25 % en peso hasta aproximadamente el 10 % en peso de lubricante.

55 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante rodillos para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden ser alternativamente granuladas en húmedo, en seco o en estado fundido, congeladas en estado fundido o extruidas antes de comprimir. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no revestida; incluso pueden estar encapsuladas.

60 La formulación de los comprimidos se discute en Pharmaceutical Dosage Forms:

Tablets, Vol. 1, de H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

65 Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son normalmente formas de dosificación de película delgada solubles en agua o hinchables en agua que pueden disolverse rápidamente o mucoadhesivos y comprenden normalmente una forma polimórfica cristalina de acuerdo con la invención, un polímero filmógeno, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y

un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

La forma polimórfica cristalina de la invención puede ser soluble en agua o insoluble. Un compuesto hidrosoluble comprende normalmente del 1 % en peso al 80 % en peso, más normalmente del 20 % en peso al 50 % en peso, de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una mayor proporción de la composición, normalmente hasta el 88 % en peso de los solutos. Alternativamente, la forma polimórfica cristalina de la invención puede estar en forma de perlas multiparticuladas.

El polímero que forma la película puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y está presente normalmente en el intervalo del 0,01 al 99 % en peso, más normalmente en el intervalo del 30 al 80 % en peso.

Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, saborizantes y mejoradores del sabor, conservantes, agentes estimulantes de la salivación, agentes de enfriamiento, co-disolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes formadores de volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes que enmascaran el sabor.

Las películas de acuerdo con la invención se preparan normalmente mediante secado evaporativo de películas acuosas delgadas revestidas sobre un soporte de respaldo pelable o papel.

Esto puede hacerse en un horno o túnel de secado, normalmente un secador recubridor combinado o por secado por congelación o al vacío.

Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuada para los propósitos de la invención se describen en la Patente de Estados Unidos n.º 6,106,864. Se encuentran detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas pueden encontrarse Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, de Verma et al. (2001). Se describe en el documento WO 00/35298 el uso de la goma de mascar puede conseguir una liberación controlada.

#### ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

La Forma Polimórfica cristalina de la invención también puede administrarse directamente en la corriente sanguínea, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrastemal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son normalmente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma desecada a usarse en conjunción con un vehículo adecuado tal como agua estéril, libre de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede lograrse usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. De este modo, la forma polimórfica cristalina de la invención puede formularse como una suspensión o como un líquido sólido, semisólido o tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen estents y semisólidos recubiertos de fármacos y suspensiones que comprenden microesferas de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) cargadas con fármaco.

#### ADMINISTRACIÓN TÓPICA

La forma polimórfica cristalina de la invención también puede administrarse por vía tópica, (intra)dérmica o transdérmicamente a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos para pulverizar, apósitos, espumas, películas, parches de piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse mejoradores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finnin and Morgan (octubre 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen la administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis y microaguja o inyección sin aguja (por ejemplo, Powderject (marca registrada), Bioject (marca registrada), etc.). La administración tópica también puede conseguirse usando un parche, tal como un parche transdérmico iontoforético.

5 Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

10 La forma polimórfica cristalina de la invención también puede administrarse intranasalmente o por inhalación, normalmente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como partícula de componente mixta, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco, como pulverización de aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

20 El recipiente, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador presurizado contiene una solución o suspensión de una forma polimórfica cristalina de acuerdo con la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del agente activo, un propulsor o propulsores como disolvente y un agente tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

25 Antes de su uso en una formulación en polvo seco o en suspensión, el producto farmacéutico se microniza hasta un tamaño adecuado para su administración por inhalación (normalmente menos de 5 micras). Esto puede conseguirse mediante cualquier método de trituración apropiado, tal como molienda en chorro espiral, molienda en chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por aspersión.

30 Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), ampollas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento, tales como *l*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferentemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

40 Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador que utiliza electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 micro g a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 micro l a 100 micro l. Una formulación típica puede comprender una Forma Polimórfica cristalina de acuerdo con la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Disolventes alternativos que se pueden usar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

45 Pueden añadirse sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones de la invención destinadas a la administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para liberación inmediata y/o modificada utilizando, por ejemplo, PLGA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

50 En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad dosificada. Las unidades de acuerdo con la invención están normalmente dispuestas para administrar una dosis medida o "inhalada" que contiene de 1 micro g a 20 mg del compuesto. La dosis diaria global estará normalmente en el intervalo de 1 micro g a 100 mg, que puede administrarse en una dosis única o, más usualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

## 55 ADMINISTRACIÓN RECTAL/INTRAVAGINAL

60 La forma polimórfica cristalina de la invención puede administrarse rectal o vaginalmente, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La mantequilla de cacao es una base tradicional para supositorios, pero pueden usarse varias alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

65



## ADMINISTRACIÓN OCULAR/AURAL

La forma polimórfica cristalina de la invención también se puede administrar directamente al ojo o al oído, normalmente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril, isotónica, ajustada al pH. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y aural incluyen ungüentos, geles, implantes, obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas, biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona). Un polímero tal como ácido poliacrílico unido cruzado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, se pueden incorporar junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

Las formulaciones para la administración ocular/aural se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida o programada.

## OTRAS TECNOLOGÍAS

La forma polimórfica cristalina de la invención puede combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de los mismos o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración antes mencionados.

Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, resultan generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse complejos de inclusión y no de inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizante. Los más comúnmente usados para estos propósitos son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, ejemplos de los cuales pueden encontrarse en las Publicaciones Internacionales n.º WO 91/11172, WO 94/02518, WO 98/55148 y Evrard, B. et al., Journal of Controlled Release 96 (3), pág. 403-410, 2004.

## DOSIFICACIÓN

Para el tratamiento o la prevención de enfermedades gastrointestinales, un nivel de dosificación adecuado de la forma polimórfica cristalina de esta invención es de aproximadamente 0,0001 a 1000 mg por día, preferentemente de aproximadamente 0,001 a 100 mg por día, y más preferentemente de aproximadamente 0,005 a 50 mg por día, del compuesto activo. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día. En algunos casos, sin embargo, puede usarse una dosis fuera de estos límites.

Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá fácilmente determinar las dosis para los sujetos cuyo peso cae fuera de este intervalo, como los lactantes y los ancianos. Para evitar dudas, las referencias en el presente documento al "tratamiento" incluyen referencias al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

La forma polimórfica cristalina de la presente invención también puede combinarse opcionalmente con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos farmacológicamente activos, particularmente para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional (DP), síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, gastritis, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, émesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes o síndrome de apnea. Por ejemplo, la forma polimórfica cristalina de la presente invención, tal como se ha definido anteriormente, se puede administrar simultánea, secuencial o separadamente en combinación con uno o más agentes seleccionados entre:

- un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levallorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefteno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), por ejemplo, aspirina, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetin o zomepirac;
- un sedante barbitúrico, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- una benzodiazepina que tenga acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H1 que tenga acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclicina;

- un sedante, tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- un relajante músculo esquelético, por ejemplo, baclofen, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
- 5 - un antagonista del receptor de NMDA, por ejemplo dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan), cetamina, memantina, pirroloquinolin quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidinacarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex (marca registrada), una formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel que incluye un antagonista de NR2B, por ejemplo ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona};
- 10 - un alfa-adrenérgico, por ejemplo, doxazosin, tamsulosin, clonidina, guanfacina, dexmedetomidina, modafinilo o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- 15 - un antagonista de taquicinina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo (alfaR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,l-g][1,7]-naftiridin-6-13-diona (TAK-637), 5-[[2(R,3S)-2-[(1K)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de trospio, darifenacin, solifenacin, temiverina e ipratropio;
- 20 - un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- un analgésico de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- un neuroléptico, tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindore, eplivanserin, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion (marca registrada) o sarizotan;
- 25 - un agonista de receptor vainilloide (por ejemplo, resiniferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazepina);
- 30 - un agonista o antagonista del subtipo del canal de catión potencial de receptor transitorio (V1, V2, V3, V4, M8, A1);
- un beta-adrenérgico, tal como propranolol;
- un anestésico local, tal como mexiletina;
- un corticoesteroide tal como dexametasona;
- 35 - un agonista o antagonista de receptor de 5-HT, particularmente un agonista de 5-HT1B/1D tal como eletriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan o rizatriptan;
- un antagonista de receptor de 5-HT2A, tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinametanol (MDL-100907);
- un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronidina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- 40 - Tramadol (marca registrada);
- un inhibidor de PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafilo), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenodioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indolo-1,4-diona (IC-351 o tadalafilo), 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardeafilo), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- 50 - un ligando alfa-2-delta, tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentin, ácido (1alfa, 3alfa, 5alfa) (3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3aminometil-5metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3aminometil-5metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5metil-octanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;
- 60 - un canabioide;
- un antagonista del receptor subtipo 1 del glutamato (mGluR1);
- un inhibidor de la recaptación de serotonina como sertralina, metabolito de sertralina, desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito de desmetil fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina,
- 65 nefazodona, cericlamina y trazodona;
- un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), como maprotilina, lofepramina, mirtazapina,

- oxaprotilina, fesolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, metabolito bupropiónico hidroxibupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan (marca registrada)), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina, tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
- un inhibidor de recaptación doble de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, metabolito de venlafaxina
  - 5 O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran and imipramina;
  - un inhibidor inducible de la sintasa de óxido nítrico (iNOS), tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-1-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-1-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-1-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico,
  - 10 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridinacarbonitrilo;
  - 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol,
  - 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3piridinacarbonitrilo,
  - 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-
  - 15 [4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamida o guanidinoetildisulfuro;
  - un inhibidor de acetilcolinaesterasa, tal como donepezil;
  - un antagonista del subtipo 4 de la prostaglandina E2 (EP4), tal como N-[[2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil]amino]-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
  - 20 - un antagonista de leucotrieno B4; tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-(2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870,
  - un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, tal como zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoxi-metil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138) o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil),1,4-benzoquinona (CV-6504);
  - 25 - un bloqueador del canal de sodio, tal como lidocaína;
  - un bloqueador del canal de calcio, tal como ziconotida, zonisamida, mibefradil;
  - un antagonista de 5-HT3, tal como ondansetron;
  - un fármaco de quimioterapia, tal como oxaliplatino, 5-fluorouracilo, leucovolina, paclitaxel;
  - 30 - un antagonista de péptido relacionado con el gen calcitonina (CGRP);
  - un antagonista de bradiquinina (BK1 y BK2);
  - un bloqueador de los canales de sodio dependientes de voltaje (Na<sub>v1,3</sub>, Na<sub>v1,7</sub>, Na<sub>v1,8</sub>);
  - un bloqueador de los canales de calcio dependientes de voltaje (tipo N, tipo T);
  - un antagonista de P2X (receptor de ATP de tipo canal de ión);
  - 35 - un antagonista de canal de ión sensible a ácido (ASIC1a, ASIC3);

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Tales combinaciones ofrecen ventajas importantes, incluyendo actividad sinérgica, en terapia.

40

#### COMBINACIÓN DEL FÁRMACO Y KIT

Se desvela en el presente documento una combinación de la forma polimórfica cristalina de la presente invención, y un fármaco para enfermedades gastrointestinales. Una "combinación" de acuerdo con la invención puede estar presente

45 como una "combinación de fijación" o como un "kit de combinación de piezas". Una "combinación de fijación" se define como una combinación en la que (i) al menos un fármaco para enfermedades gastrointestinales y (ii) la forma polimórfica cristalina está presentes en una unidad. Un "kit de combinación de partes" se define como una combinación en la que el (i) al menos un fármaco para enfermedades gastrointestinales y (ii) la forma polimórfica cristalina está presentes en más de una unidad. Los componentes de la "combinación de kit de piezas" pueden administrarse simultánea, secuencial o por separado. La relación molar del fármaco para enfermedades gastrointestinales a la forma polimórfica cristalina usada de acuerdo con la invención está dentro del intervalo de 1: 100 a 100: 1, tal como de 1:50 a 50: 1 o de 1:20 a 20: 1 o de 1:10 a 10: 1. Los dos fármacos pueden administrarse por separado en la misma proporción. Son ejemplos otros agonistas de 5-HT4, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H2 y fármacos para SII o estreñimientos. Estos ejemplos son agentes bloqueadores de H2

50 tales como cimetidina, ranitidina; así como inhibidores de la bomba de protones tales como piridinilmetilsulfonilbencimidazoles, tales como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol o sustancias relacionadas tales como leminoprazol.

55

Se describe en el presente documento una combinación que comprende la forma polimórfica cristalina I del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil] piperidin-1-il] metil] tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico y uno o más agentes terapéuticos, tales como los enumerados anteriormente, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad gastrointestinal, trastorno de la motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional (DP), síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, gastritis, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, émesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes o

60

65

síndrome de apnea.

## Ejemplos

5 El siguiente ejemplo es solo a modo de referencia.

### ANÁLISIS

#### Difracción de polvo de rayos X (PXRD)

10 Los análisis de PXRD se realizan usando un difractómetro Rigaku RINT-TTR de rayos X de polvo usando radiación Cu-K $\alpha$ . Las muestras también pueden medirse en condiciones de temperatura alta/baja usando la fijación del soporte de muestras de temperatura variante. El instrumento está equipado con un tubo de rayos X de enfoque fino. El voltaje y el amperaje del tubo se ajustan a 50 kV y 300 mA, respectivamente. La divergencia y las ranuras de dispersión se fijan en 0,25 ° y la ranura receptora se ajusta a 0,15 mm. La radiación difractada es detectada por un detector de centelleo NaI. Se usa una exploración continua theta-dos theta a 4°/min (tamaño de paso 0,02°) de 3 a 40 2-Theta°. Se analiza un estándar de silicio para comprobar la alineación de la máquina. Los datos se recolectan y analizan usando el sistema de rayos X de Rigaku. Las muestras se preparan para el análisis colocándolas en un soporte de muestra de aluminio que se gira horizontalmente a 60 rpm durante la recopilación de datos.

#### Análisis de termogravimetría/térmico diferencial (TG/DTA)

20 El TG/DTA se realiza usando el sistema Seiko 6200R. La muestra se coloca en una sartén de aluminio de TG/DTA. Cada muestra se calienta bajo una purga de nitrógeno a una velocidad de 5 °C/min, hasta una temperatura final de 300 °C. Los valores reportados se redondean y por lo tanto deben considerarse aproximados.

#### Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

30 El análisis DSC se realiza usando Seiko DSC 6200R o Mettler Toledo DSC822. La muestra se coloca en una sartén DSC de aluminio y el peso se registra con precisión. La sartén se cubre con una tapa y después se riza. Cada muestra se calienta bajo una purga de nitrógeno a una velocidad de 5 °C/min, hasta una temperatura final de 220 °C o 200 °C. El metal de indio se utiliza como estándar de calibración. Los valores reportados son redondeados y por lo tanto deben considerarse aproximados.

#### 35 Espectroscopía FT-IR

Los espectros infrarrojos se obtienen en un espectrómetro Shimadzu IRPrestage-21 (FT-IR) equipado con una fuente de haz de alambre calentado con revestimiento de color negro, un divisor de haz revestido con Germanio sobre bromuro de potasio (KBr) y un detector piroeléctrico de alta sensibilidad (DLATGS). Cada espectro representa 40 barridos coañadidos recogidos a una resolución espectral de 4 cm<sup>-1</sup>. La preparación de la muestra consistió en colocar el disco de KBr, preparado a partir de la muestra y KBr. Se obtienen un conjunto de datos de antecedentes con un disco en blanco de KBr sin muestras. Se obtiene un espectro Log MR (R = reflectancia) tomando una relación de estos dos conjuntos de datos entre sí. Se realiza la calibración de la longitud de onda usando poliestireno. Los valores indicados se redondean y, por lo tanto, deben considerarse aproximados.

#### 45 Estudio de higroscopicidad por análisis de adsorción dinámico de vapor (DVS)

El estudio de higroscopicidad se realiza usando Sistemas de Medición de Superficie DVS-1. La muestra se coloca en una microbalanza en el instrumento. Después de que la muestra se seca en un ambiente de humedad al 0% a 25 °C, la humedad relativa se eleva a 95% de HR a incrementos del 5% de HR, manteniendo la muestra en cada paso hasta alcanzar el equilibrio. Una vez completado el ciclo de sorción, la muestra se seca a HR al 10% usando el mismo procedimiento (ciclo de desorción). El cambio de peso durante el ciclo de sorción/desorción se controla, permitiendo determinar la naturaleza higroscópica de la muestra.

## 55 Ejemplo 1

Preparación del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico de acuerdo con el proceso convencional

60 Una mezcla de 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (89 mg, 0,18 mmol, *PCT W02006090224* EJEMPLO 1, Etapa 5) en tetrahidrofurano (1 ml), metanol (1 ml) e hidróxido sódico ac. 2 N (1 ml) se agitó a 70 °C durante 17 h. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N (1 ml) y el precipitado formado se filtró. El precipitado se trituró con éter dietílico para dar 50 mg (58 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

65

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) delta: 7,59 (1 H, dd, *J* = 8,1, 8,4 Hz), 7,25 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,94 (1 H, d, *J* = 8,1 Hz), 4,93 (2 H, c, *J* = 8,7 Hz), 4,19 (2 H, d, *J* = 5,9 Hz), 3,75-3,62 (2 H, m), 3,48-3,30 (2 H, m), 2,90-2,74 (2 H, m), 2,50 (2 H, s), 2,29-2,13 (2 H, m), 1,94-1,23 (9 H, m).

No se observó una señal debido a CO<sub>2</sub>H.

5 EM (IEN) m/z: 473 (M + H)<sup>+</sup>, 471 (M-H)<sup>-</sup>.

IR (KBr) ν: 2950, 1617, 1527, 1188, 1113 cm<sup>-1</sup>.

Anál. calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>F<sub>3</sub>: C, 55,93; H, 5,76; N, 5,93. Encontrado: C, 55,72; H, 5,78; N, 5,80.

### Ejemplo 2

10

Preparación de la forma polimórfica cristalina I del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico

15

Una mezcla de ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]-metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (40 mg, 0,085 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) mediante sonicación y mezcla de vórtices, y después se congeló en un congelador a -40 °C durante varias horas. La mezcla resultante se secó al vacío durante una noche para dar un sólido amorfo secado por congelación. Se añadió acetato de etilo (0,8 ml) a la muestra y la mezcla se calentó a 65 °C para disolución. La solución resultante se enfrió gradualmente a temperatura ambiente durante 3 días. El precipitado se recogió por filtración y se secó para proporcionar 27 mg del sólido de color blanco. Después una parte del sólido de color blanco se suspendió en acetato de etilo durante 1 día a 40 °C y 5 días a temperatura ambiente para proporcionar una forma cristalina del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]-metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico.

20

Se observaron las mismas señales en los espectros de RMN <sup>1</sup>H y EM, p.f. (inicio de DSC): 169 °C.

25

Cristalinidad por PXRD: Cristal (Fig. 2). Picos principales a 2-Theta°: 5,9, 9,3, 9,8, 11,9, 13,7, 14,3, 15,0, 17,8, 18,2-19,3, 19,7, 22,6, 23,4-24,5 y 24,9. Cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2.

IR (KBr) ν: 2948, 1723, 1615, 1535, 1506, 1437, 1383, 1366, 1287, 1262, 1245, 1180, 1164, 1120, 1095, 1059, 1032, 992, 974, 935, 918, 869, 858, 828, 784, 746, 732, 654 y 556 cm<sup>-1</sup>. Cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm<sup>-1</sup>.

Anál. calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>F<sub>3</sub>: C, 55,93; H, 5,76; N, 5,93. Encontrado: C, 56,10; H, 5,75; N, 5,99.

30

### Ejemplo 3

Preparación de la forma polimórfica cristalina I del ácido 4-[[4-((4-[2,2,2-trifluoroetoxi]-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico I

35

Una suspensión de ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]-metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (1,326 kg, 2,807 mol, un sólido de color blanco) en acetato de etilo (18,564 l) se disuelve a 70 °C. La solución se enfría a 64 °C durante 35 min y se añadieron a la mezcla 200 mg de una semilla de la forma polimórfica cristalina I (0,423 mmol). La mezcla se enfrió a 40 °C durante un período de 5 h y se agitó a esta temperatura durante 14,5 h. La suspensión se enfrió gradualmente a 19 °C durante un período de 6 h y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 46 h. El precipitado formado se recogió por filtración y la torta de filtro se lavó con 2,0 l de acetato de etilo.

40

La torta de filtro se secó a presión reducida a 50 °C para proporcionar 1,140 kg de la forma cristalina deseada del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (86 %).

45

Anál. calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>F<sub>3</sub>: C, 55,93; H, 5,76; N, 5,93. Encontrado: C, 55,76; H, 5,74; N, 5,85.

Los otros datos analíticos son los mismos del EJEMPLO 2 anterior.

### 50 Ejemplo de referencia 4

Preparación de la forma polimórfica cristalina II del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico

55

Método de preparación 1)

La forma polimórfica cristalina I comienza a transformarse a la forma polimórfica II a aproximadamente 110 °C.

Método de preparación 2)

60

La forma polimórfica cristalina I del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (5 mg) se coloca sobre el recipiente de muestra de temperatura variable del PXRD, y la temperatura del recipiente de muestra se elevó a 120 °C y se mantuvo durante 10 min, después se enfrió a una temperatura ambiente sin flujo de nitrógeno al recipiente de la muestra para proporcionar la forma polimórfica II del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico. La conversión a la forma polimórfica II se confirmó in situ mediante la supervisión in

65

situ del espectro PXRD, p.f. (inicio del DSC): 167 °C.

Cristalinidad por PXRD: Cristal (Fig. 3). Picos principales a 2-Theta° 5,8, 9,7, 10,5, 11,8, 12,4, 13,5, 14,2, 14,6-14,9, 15,4, 17,8, 18,2, 19,9-20,5, 21,2, 21,8, 23,6, 24,1 y 24,6. Cada pico tiene un margen de error +/- 0,2.

5 IR (KBr)  $\nu$ : 2950, 1724, 1614, 1534, 1507, 1438, 1383, 1366, 1287, 1262, 1245, 1180, 1164, 1121, 1095, 1059, 1031, 992, 974, 935, 918, 869, 857, 828, 784, 746, 732, 654 y 555  $\text{cm}^{-1}$ . Cada pico tiene un margen de error de +/- 2  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Ejemplo 5

10 En el estudio de la higroscopicidad mediante análisis de adsorción dinámica de vapor (DVS), la forma polimórfica cristalina I absorbe menos del 0,2 % en peso bajo una humedad relativa del 90 % (HR) a 25° C. Por otro lado, el sólido de color blanco desvelado en el documento W02006/090224 de la técnica anterior, absorbe el 1,2 % en peso y el 5,5 % en peso de agua bajo una HR del 85 % y HR del 90 %, respectivamente. La siguiente tabla 1 muestra el % de ganancia de peso de la forma polimórfica cristalina I y el sólido de color blanco desvelado en el documento W02006/090224 de la técnica anterior.

15

Tabla 1

	HR del 75 %	HR del 80 %	HR del 85 %	HR del 90 %
Forma polimórfica I	0,15	0,15	0,15	0,18
Sólido de color blanco desvelado en el documento W02006/090224 de la técnica anterior	0,33	0,35	1,2	5,5

#### Ejemplo 6

20 El estudio de la estabilidad del estado sólido se realizó usando una cámara de temperatura/humedad Nagano Science Constant LH-20-11M, LH-21-11M, LTL-200D3CJ- 14 o LTX-01. La muestra se colocó en la cámara y se expuso a 25 °C/HR del 60 %, 40 °C/HR del 75 % y/o se irradió con una cámara de Xenón. La forma cristalina, comportamiento técnico, pureza y/o cambio de peso de la muestra resultante después de la exposición o irradiación, se evaluaron mediante XRPD, TG/DTA o DSC, HPLC, análisis de microbalanza, respectivamente.

25

Se encontró que la forma polimórfica cristalina era estable.

La Figura 1 muestra el patrón de PXRD del producto de referencia descrito en el documento W02006/090224. La Figura 2 muestra el patrón de PXRD de la forma polimórfica cristalina I.

30

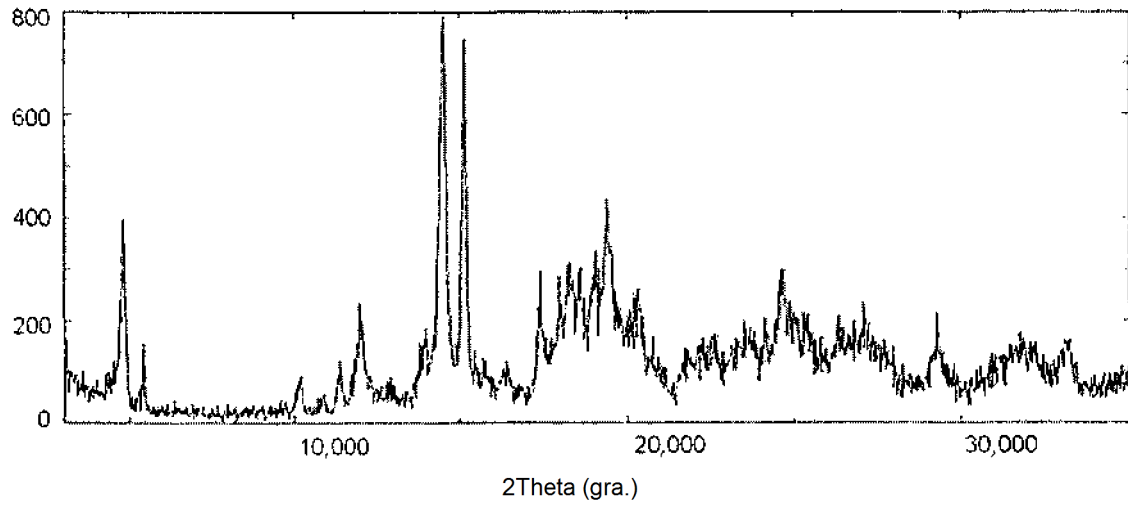
Como se indica mediante la comparación entre la Figura 1 y la Figura 2, la forma polimórfica cristalina I no se corresponde al producto de referencia descrito en el documento W02006/090224, que muestra claramente que la forma polimórfica cristalina I es una forma polimórfica novedosa distinta.

35

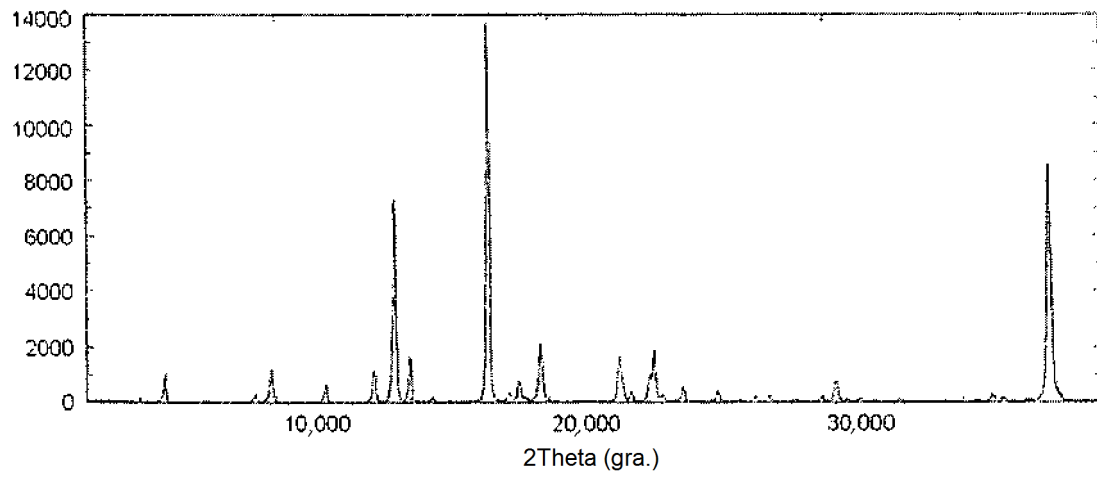
## REIVINDICACIONES

1. Forma polimórfica cristalina I del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, que se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) obtenido mediante irradiación con radiación de Cu-K $\alpha$  que incluye picos principales a 2-Theta° 5,9, 9,3, 9,8, 11,9, 13,7, 14,3, 15,0, 17,8, 18,2-19,3, 19,7, 22,6, 23,4-24,5 y 24,9 +/- 0,2.
2. Forma polimórfica cristalina I del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en la reivindicación 1, que adicionalmente se **caracteriza por** una calorimetría de barrido diferencial (DSC, velocidad de calentamiento 5 °C/min) en la que presenta un evento endotérmico a 169 °C.
3. Forma polimórfica cristalina I del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que adicionalmente se **caracteriza por** un espectro (KBr) infrarrojo (IR) que muestra bandas de absorción a 2948, 1723, 1615, 1535, 1506, 1437, 1383, 1366, 1287, 1262, 1245, 1180, 1164, 1120, 1095, 1059, 1032, 992, 974, 935, 918, 869, 858, 828, 784, 746, 732, 654 y 556 +/- 2 cm<sup>-1</sup>.
4. Una composición farmacéutica que incluye la forma polimórfica cristalina del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 3, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
5. Forma polimórfica cristalina del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 3 para su uso como un medicamento.
6. El uso de la forma polimórfica cristalina del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 3, o una composición farmacéutica como se describe en la reivindicación 4, en la preparación de un medicamento para el tratamiento curativo, paliativo o profiláctico de enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional (DP), síndrome del intestino irritable (SII), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, gastritis, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, émesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes o síndrome de apnea.
7. Un proceso para preparar la forma polimórfica cristalina I del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 3, que comprende la etapa de suspender un sólido de color blanco de ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico en acetato de etilo durante 1 día a 40 °C y 5 días a temperatura ambiente.
8. Un proceso para preparar la forma polimórfica cristalina I, que se **caracteriza por** la cristalización a través de la adición de la semilla de la forma polimórfica cristalina I como se describe en una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 3 para dar ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-bencisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico en un disolvente orgánico que incluye acetato de etilo.

{Fig. 1}

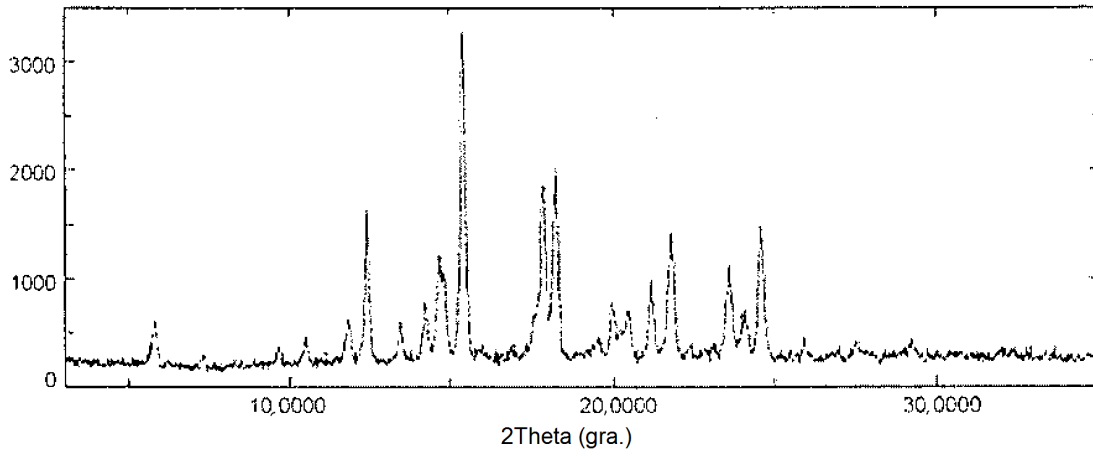


{Fig. 2}

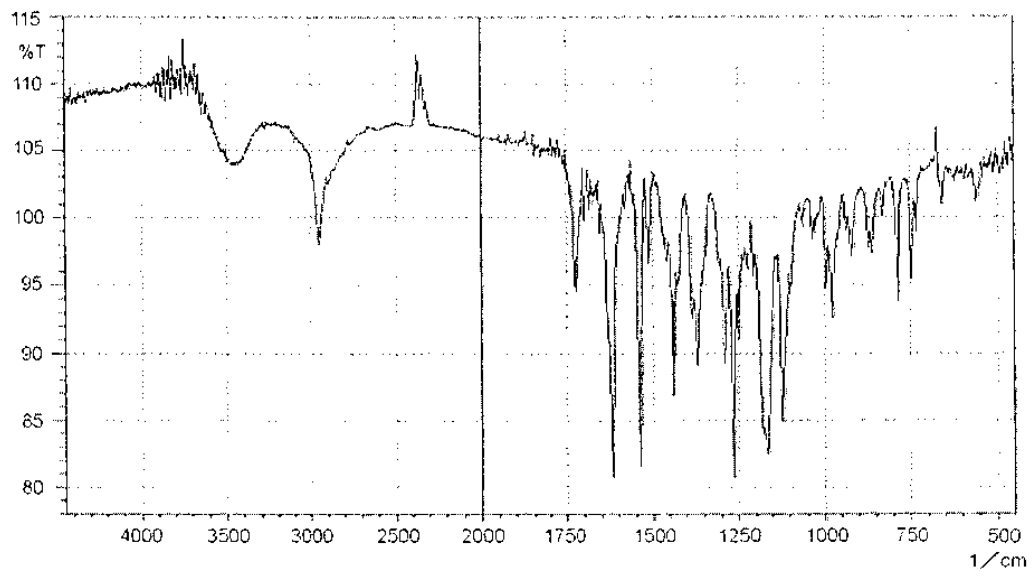




{Fig. 3}



{Fig. 4}



{Fig. 5}

