

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 631 203**

51 Int. Cl.:

C07D 205/04 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2009 E 13177190 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2676953**

54 Título: **Sal hemifumarato del ácido 1-[4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil]-azetidina-3-carboxílico para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por linfocitos**

30 Prioridad:

18.12.2008 US 203053 P

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

29.08.2017

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CISZEWSKI, LECH;
DE LA CRUZ, MARILYN;
KARPINSKI, PIOTR H.;
MUTZ, MICHAEL;
RIEGERT, CHRISTIAN;
VOGEL, CASPAR y
SSCHNEEBERGER, RICARDO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 631 203 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

Sal hemifumarato del ácido 1-[4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil]-azetidina-3-carboxílico para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por linfocitos.

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a la forma de sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidina-3-carboxílico (denominado en lo sucesivo en el presente documento Compuesto I) para su uso en el tratamiento médico y a composiciones farmacéuticas que comprenden esta forma de sal.

Antecedentes de la invención

- 10 Es importante identificar formas de un fármaco que se pueden fabricar, formular y administrar a un paciente de manera práctica.

Asimismo, en la fabricación de composiciones de fármacos orales, es importante que el fármaco esté en una forma que proporcione concentraciones en plasma fiables y reproducibles después de su administración a un paciente.

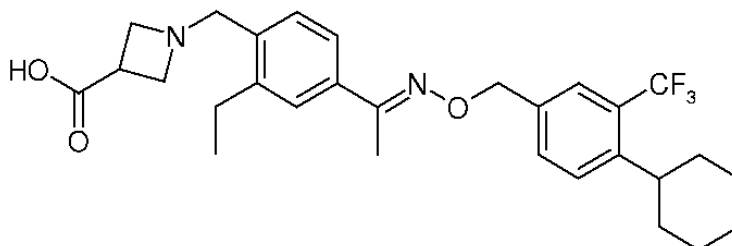
- 15 La estabilidad química, la estabilidad en estado sólido y el "periodo de validez" de la sustancia farmacológica son también factores particularmente importantes. La sustancia farmacológica, y las composiciones que la contienen, idealmente deberían ser capaces de ser almacenadas eficazmente durante periodos apreciables de tiempo, sin mostrar un cambio significativo en las características fisicoquímicas del principio activo (por ejemplo, su composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad).

- 20 Además, también es importante que sea capaz de proporcionar el fármaco en una forma lo más químicamente pura posible.

Se sabe que los materiales de fármacos amorfos pueden presentar algunos problemas en este sentido. Por ejemplo, tales materiales normalmente son difíciles de manipular y formular, proporcionan una solubilidad poco fiable, y a menudo se encuentra que son inestables e impuros químicamente.

- 25 El experto en la materia, por tanto, apreciará que, si un fármaco se puede obtener fácilmente en una forma cristalina estable, muchos de los anteriores problemas se pueden resolver. Así, en la fabricación de composiciones de fármacos farmacéuticamente aceptables y viables comercialmente, es importante, siempre que sea posible, proporcionar el fármaco en una forma sustancialmente cristalina y estable. Cabe señalar, sin embargo, que este fin no siempre se logra. De hecho, basándose solo en la estructura molecular, normalmente no es posible predecir cómo será el comportamiento de cristalización de un compuesto, ya sea como tal o en forma de una sal. Esto sólo se puede determinar empíricamente.

- 35 El documento WO2004/103306, cuyo contenido completo se incorpora al presente documento como referencia, divulga una serie de compuestos capaces de inhibir los receptores de EDG. El documento WO2004/103306 enseña que los compuestos divulgados en el mismo, son agentes potencialmente útiles para su uso en la terapia de una serie de afecciones médicas mediadas por los linfocitos, tales como, por ejemplo, el rechazo de trasplantes, afecciones autoinmunes y el cáncer. Una lista completa de posibles afecciones se enumera desde la página 13, línea 9 hasta la página 14, línea 3 del documento WO2004/103306. Un compuesto particular divulgado en el documento WO2004/103306 es el ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I), cuya estructura se muestra a continuación.



Compuesto I

Sin embargo, no hay ninguna divulgación en el documento WO2004/103306 de ninguna sal o de ninguna forma cristalina del Compuesto I.

Sumario de la invención

5 En un primer aspecto, se proporciona la sal hemifumarato del Compuesto I para su uso en el tratamiento o la prevención de diversas enfermedades.

En un segundo aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la sal hemifumarato del Compuesto I.

Sumario de las figuras

10 La Figura 1 muestra un difractograma de XRPD representativo de la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I.

La Figura 2 muestra un difractograma de XRPD de la forma cristalina B de la sal hemifumarato del Compuesto I.

La Figura 3 muestra un difractograma de XRPD representativo de la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I.

La Figura 4 muestra un difractograma de XRPD de la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I.

15 La Figura 5 muestra un espectro de FT-Raman representativo de la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I.

La Figura 6 muestra un espectro de FT-Raman representativo de la forma cristalina B de la sal hemifumarato del Compuesto I.

20 La Figura 7 muestra un espectro de FT-Raman representativo de la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I.

La Figura 8 muestra un espectro de FT-Raman representativo de la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I.

La Figura 9 muestra un espectro de FT-Raman de la forma cristalina E de la sal hemifumarato del Compuesto I.

Divulgación de la invención

25 Se ha encontrado ahora que la sal hemifumarato del Compuesto I es útil en la terapia de enfermedades o trastornos mediados por interacciones linfocíticas tales como, por ejemplo, en trasplantes, tales como el rechazo crónico o agudo de aloinjertos o xenoinjertos de células, tejidos u órganos o función retrasada del injerto, enfermedad de injerto contra huésped; artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados a las mismas, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, 30 uveitis, psoriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras; enfermedades alérgicas, preferentemente asma alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis/rinitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica; enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes, preferentemente enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, asma intrínseca, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis de contacto irritativa y otras dermatitis 35 eccematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente, enfermedad inflamatoria ocular, queratoconjuntivitis, miopatía inflamatoria; miocarditis o hepatitis; lesión por isquemia/reperfusión, preferentemente infarto del miocardio, apoplejía, isquemia intestinal, insuficiencia renal o choque hemorrágico, choque traumático; linfomas de células T o leucemias de células T; enfermedades infecciosas, preferentemente choque tóxico, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria en adultos o infecciones víricas, 40 por ejemplo SIDA, hepatitis vírica, infección bacteriana crónica; enfermedades musculares, preferentemente polimiositis; o demencia senil. Ejemplos de trasplantes de células, tejidos u órganos sólidos incluyen los de islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, tejidos córneos, tejidos neuronales, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago. Para los usos anteriores la dosificación necesaria variará, por supuesto, dependiendo del modo de administración, la afección particular que se va a tratar y el efecto 45 deseado.

La sal hemifumarato del Compuesto I es útil en la terapia de enfermedades o trastornos mediados por interacciones linfocíticas tales como las enfermedades mencionadas anteriormente, a excepción de la esclerosis múltiple.

Asimismo, la sal hemifumarato del Compuesto I es potencialmente útil en la quimioterapia del cáncer, particularmente para la quimioterapia del cáncer de tumores sólidos, preferentemente el cáncer de mama, o como agente antiangiogénico.

5 Además, la sal hemifumarato del Compuesto I puede ser útil en la terapia de una variedad de neuropatías periféricas, particularmente neuropatías desmielinizantes agudas o crónicas. La sal hemifumarato del Compuesto I, por tanto, puede ser útil en la terapia de uno o más de los siguientes: síndrome de Guillain-Barré (GBS), polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), con bloqueo de conducción (MMN), y neuropatía periférica desmielinizante paraproteínica (PDN). En particular neuropatía motora multifocal, la neuropatía es la CIDP. La eficacia de los compuestos puede variar de un paciente a otro.

10 La sal hemifumarato del Compuesto I es potencialmente útil para tratar la uveítis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedades infecciosas, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) y la polimiositis en particular.

15 El uso terapéutico del compuesto puede incluir el uso profiláctico para prevenir, controlar o reducir la gravedad de una neuropatía periférica que el sujeto está en riesgo de padecer, así como el tratamiento para controlar o reducir la gravedad de la enfermedad existente. El compuesto se puede administrar antes del inicio de los síntomas se puede administrar después del inicio de los síntomas. Se pueden administrar a un sujeto en riesgo de padecer una neuropatía periférica.

20 Los tratamientos para los cuales se puede usar la sal hemifumarato del Compuesto I por tanto, pueden mejorar, mantener o retrasar el deterioro de la afección médica y/o aliviar a un paciente que tiene, se sospecha que tiene, o que está en riesgo de tener una neuropatía periférica.

El término "terapia" incluye el tratamiento para aliviar uno o más síntomas de una neuropatía periférica o para retrasar la progresión de dicha enfermedad; también incluye el tratamiento para curar dicha enfermedad, para llevar un sujeto a un estado funcional y/o mantener un sujeto en un estado funcional, o para prolongar el tiempo de recaída.

25 La dosificación necesaria variará, por supuesto, dependiendo del modo de administración, la afección particular que se va a tratar y el efecto deseado. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios a nivel sistémico con dosificaciones diarias de entre aproximadamente 0,01 y 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día, las cuales se pueden administrar en dosis únicas o múltiples. El nivel de dosificación puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg al día; por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg al día. Un nivel de dosificación apropiado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg al día, de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg al día. Para administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que comprenden de 1,0 a 1000 miligramos de principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 o 1000,0 miligramos del principio activo. Los compuestos se pueden administrar con una pauta de 1 a 4 veces al día, preferentemente una vez o dos veces al día, más preferentemente una vez al día. La pauta posológica se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona:

40 1.01 Una sal hemifumarato del Compuesto I para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos tales como las indicadas anteriormente, en un sujeto que necesita tal tratamiento;

1.02 Una sal hemifumarato del Compuesto I para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos, a excepción de la esclerosis múltiple, en un sujeto que necesita tal tratamiento;

45 1.03 Una sal hemifumarato del Compuesto I para su uso en la prevención o el tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos o tejidos, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, enfermedades o afecciones inflamatorias, o enfermedades musculares en un sujeto que necesita tal tratamiento;

50 1.04 Una sal hemifumarato del Compuesto I para su uso en la prevención o el tratamiento del rechazo crónico o agudo de trasplantes o enfermedades autoinmunes o inflamatorias mediadas por células T, por ejemplo tal como se indica anteriormente, en un sujeto que necesita tal tratamiento;

1.05 Una sal hemifumarato del Compuesto I para su uso en la inhibición o el control de la angiogénesis desregulada, por ejemplo, la angiogénesis mediada por esfingosina-1-fosfato (SIP), en un sujeto que lo necesite;

- 1.06 Una sal hemifumarato del Compuesto I para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por un proceso de neoangiogénesis o asociadas a la angiogénesis desregulada en un sujeto que lo necesite;
- 5 1.07 Una sal hemifumarato del Compuesto I para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite;
- 1.08 Una sal hemifumarato del Compuesto I para su uso en la prevención o el tratamiento de una neuropatía periférica en un sujeto que lo necesite;
- 10 1.09 Una sal hemifumarato del Compuesto I para su uso en la prevención o el tratamiento de una neuropatía periférica seleccionada entre síndrome de Guillain-Barré, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción, y neuropatía periférica desmielinizante paraproteínica, en un sujeto que lo necesite;
- 1.10 Una sal hemifumarato del Compuesto I para su uso en la prevención o el tratamiento de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) en un sujeto que lo necesite;
- 15 1.11 Una sal hemifumarato del Compuesto I para su uso en la prevención o el tratamiento de la uveítis en un sujeto que lo necesite;
- 1.12 Una sal hemifumarato del Compuesto I para su uso en la prevención o el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, en un sujeto que lo necesite;
- 1.13 Una sal hemifumarato del Compuesto I para su uso en la prevención o el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria en un sujeto que lo necesite;
- 20 1.14 Una sal hemifumarato del Compuesto I para su uso en la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Crohn en un sujeto que lo necesite;
- 1.15 Una sal hemifumarato del Compuesto I para su uso en la prevención o el tratamiento de la colitis ulcerativa en un sujeto que lo necesite;
- 25 1.16 Una sal hemifumarato del Compuesto I para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas (infecciones bacterianas o víricas) en un sujeto que lo necesite;
- 1.17 Una sal hemifumarato del Compuesto I para su uso en la prevención o el tratamiento de infecciones víricas en un sujeto que lo necesite;
- 1.18 Una sal hemifumarato del Compuesto I para su uso en la prevención o el tratamiento de la polimiositis en un sujeto que lo necesite;
- 30 2. Una composición farmacéutica que comprende la sal hemifumarato del Compuesto I para su uso tal como se ha definido en los párrafos 1.01 a 1.18 anteriores en asociación con un diluyente o vehículo para la misma farmacéuticamente aceptable.

Terapias de combinación

- 35 La sal hemifumarato del Compuesto I se puede administrar como único principio activo o junto con otros fármacos, por ejemplo como adyuvante para los mismos, por ejemplo, agentes inmunosupresores o inmunomoduladores u otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo para el tratamiento o la prevención del rechazo crónico o agudo de aloinjertos o xenoinjertos o de trastornos inflamatorios o autoinmunes, o un agente quimioterapéutico, por ejemplo un agente antiproliferativo de células malignas. Por ejemplo, la sal hemifumarato del Compuesto I se puede usar en combinación con un inhibidor de la calcineurina, preferentemente ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR,
- 40 preferentemente rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, CCI779, ABT578 o AP23573; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, preferentemente ABT-281, ASM981; corticoesteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato de mofetilo; 15-desoxispergualina o un homólogo inmunosupresor, análogo o derivado de la misma; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, preferentemente anticuerpos monoclonales para los receptores de leucocitos, preferentemente MHC, CD2, CD3,
- 45 CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86 o ligandos de los mismos; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula de enlace recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de los mismos, preferentemente una porción de CTLA4 al menos extracelular o un mutante de la misma unida a una secuencia de proteína no CTLA4, por ejemplo CTLA4lg o un mutante de la

misma, preferentemente LEA29Y; inhibidores de la molécula de adhesión, preferentemente antagonistas de LF A- I, antagonistas de ICAM-1 o -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4; o un agente quimioterapéutico.

Por la expresión "agente quimioterapéutico" se entiende cualquier agente quimioterapéutico e incluye, si bien no se limita a los mismos:

- 5 i. un inhibidor de la aromatasa,
- ii. un antiestrógeno, un antiandrógeno (especialmente en el caso de cáncer de próstata) o un agonista de la gonadorelina,
- iii. un inhibidor de la topoisomerasa I o un inhibidor de la topoisomerasa II,
- 10 iv. un agente activo de microtúbulos, un agente alquilante, un antimetabolito antineoplásico o un compuesto de platino,
- v. un compuesto que dirige/disminuye una actividad de la proteína o lípido quinasa o una actividad de la proteína o lípido fosfatasa, un compuesto antiangiogénico adicional o un compuesto que induce procesos de diferenciación celular,
- vi. un receptor de la bradiquinina I o un antagonista de la angiotensina II,
- 15 vii. un inhibidor de la ciclooxigenasa, un bisfosfonato, un inhibidor de la histona desacetilasa, un inhibidor de la heparanasa (previene la degradación del heparán sulfato), preferentemente PI-88, un modificador de la respuesta biológica, preferentemente una linfoquina o interferones, preferentemente interferón γ , un inhibidor de la ubiquitinación, o un inhibidor que bloquea las rutas anti-apoptóticas,
- viii. un inhibidor de isoformas oncogénicas Ras, preferentemente H-Ras, K-Ras o N-Ras, o un inhibidor de la farnesil transferasa, preferentemente L-744,832 o DK8G557,
- 20 ix. un inhibidor de la telomerasa, preferentemente telomestatin,
- x. un inhibidor de la proteasa, un inhibidor de la metaloproteínasa de la matriz, un inhibidor de la metionina aminopeptidasa, preferentemente bengamida o un derivado de la misma, o un inhibidor del proteosoma, preferentemente PS-341, y/o
- 25 xi. un inhibidor de mTOR.

La expresión "inhibidor de la aromatasa" tal como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógenos es decir, la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, si bien no se limita a los mismos, esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente amino glutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de la aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores receptores hormonales positivos, preferentemente tumores de mama.

El término "antiestrógeno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos al nivel de los receptores de estrógenos. El término incluye, si bien no se limita a los mismos, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores con receptores positivos para estrógenos, preferentemente tumores de mama.

El término "antiandrógeno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, si bien no se limita a la misma, bicalutamida.

La expresión "agonista de la gonadorelina", tal como se usa en el presente documento, incluye, si bien no se limita a los mismos, abarelix, goserelina y acetato de goserelina.

La expresión "inhibidor de la topoisomerasa I", tal como se usa en el presente documento, incluye, si bien no se limita a los mismos, topotecán, irinotecán, 9-nitrocampotecina y el conjugado de campotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A 1 en el documento WO99/17804).

La expresión "inhibidor de la topoisomerasa II", tal como se usa en el presente documento, incluye, si bien no se limita a las antraciclinas tales como doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorrubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido.

5 La expresión "agente activo de microtúbulos" se refiere a los agentes estabilizantes de los microtúbulos y desestabilizantes de los microtúbulos que incluyen, si bien no se limitan a los mismos, taxanos, preferentemente paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, preferentemente vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas y epotilonas y derivados de las mismas, preferentemente epotilona B o un derivado de la misma.

10 La expresión "agente alquilante", tal como se usa en el presente documento, incluye, si bien no se limita a los mismos, busulfán, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel®).

La expresión "antimetabolito antineoplásico" incluye, si bien no se limita a los mismos, 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, citarabina, fludarabina, tioguanina, metotrexato y edatrexato.

La expresión "compuesto de platino", tal como se usa en el presente documento, incluye, si bien no se limita a los mismos, carboplatino, cis-platino y oxaliplatino.

15 La expresión "compuestos que dirigen/disminuyen una actividad de la proteína o lípido quinasa o compuestos antiangiogénicos adicionales", tal como se usa en el presente documento, incluye, si bien no se limita a los mismos, inhibidores de la proteína tirosina quinasa y/o serina y/o treonina quinasa o inhibidores de la lípido quinasa, preferentemente los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico de receptores de tirosina quinasa (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homodímeros o heterodímeros), la familia del factor de crecimiento endotelial vascular del receptor de tirosina quinasa (VEGFR), los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-IR), la familia del receptor de tirosina quinasa Trk, la familia del receptor de tirosina quinasa Axl, el receptor de tirosina quinasa Ret, el receptor de tirosina quinasa Kit/SCFR, miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, preferentemente BCR-Abl, miembros de la familia de la proteína quinasa C (PKC) y de la familia Raf de serina/treonina quinasas, miembros de la familia quinasa MEK, SRC, JAK, FAK, PDK o PI(3), o de la familia quinasa PI(3)-quinasa-relacionada, y/o miembros de la familia quinasa dependiente de la ciclina (CDK) y compuestos antiangiogénicos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo no relacionado con la inhibición de la proteína o lípido quinasa.

30 Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de VEGFR son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben el receptor de tirosina quinasa de VEGF, inhiben un receptor de VEGF o se unen a VEGF, y son preferentemente 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo el succinato, un derivado amida del ácido N-aril(tio)antranílico, preferentemente 2-[(4-piridil)metil]amino-N-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]benzamida o 2-[(1-oxido-4-piridil)metil]-amino-N-[3-trifluorometil-fenil]benzamida, Angiostatin®, Endostatin®, amidas del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos del anti-receptor de VEGF, preferentemente RhuMab.

35 Por anticuerpo se entiende los anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos siempre que muestren la actividad biológica deseada.

40 Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia del receptor de tirosina quinasa EGF, preferentemente el receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o que se unen a EGF o ligandos relacionados con EGF, o que tienen un efecto de inhibición doble en el receptor de ErbB y VEGF quinasa y son preferentemente trastuzumab (Herpetin®), cetuximab, Iressa, OS1-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3.

45 Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR son especialmente compuestos que inhiben el receptor de PDGF, por ejemplo un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, preferentemente imatinib.

Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, por ejemplo un derivado N-fenil-2-pirimidina-amina, por ejemplo imatinib; PD180970; AG957; o NSC 680410.

50 Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben los miembros de la familia de la actividad de proteína quinasa C, Raf, MEK, SRC, JAK, FAK y PDK, o PI(3) quinasa o miembros de la familia PI(3) quinasa-relacionada, y/o miembros de la familia quinasa dependiente de la ciclina (CDK) son los derivados de la estaurosporina, preferentemente midostaurina; UCN-OI, safingol, BAY 43-9006, Bryostatín 1, Perifosina; Ilmofosina RO 318220 y RO 320432; GO

6976; Isis 3521; o LY333531/LY379196.

Compuestos antiangiogénicos adicionales son, preferentemente, talidomida (THALOMID) y TNP-470.

5 Los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son, preferentemente, inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, PTEN o CDC25, preferentemente ácido okadaico o un derivado del mismo.

Los compuestos que inducen procesos de diferenciación celular son, preferentemente, ácido retinoico, α -, γ - o δ -tocoferol o α -, γ - o δ -tocotrienol.

10 La expresión "inhibidor de la ciclooxigenasa" tal como se usa en el presente documento incluye, si bien no se limita a los mismos, celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alkil-2-arilaminofenilacético, preferentemente ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético.

La expresión "inhibidor de la histona desacetilasa", tal como se usa en el presente documento incluye, si bien no se limita a los mismos, MS- 275, SAHA, piroxamida, FR-901228 o ácido valproico.

El término "bisfosfonatos", tal como se usa en el presente documento incluye, si bien no se limita a los mismos, ácido etidrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico.

15 La expresión "inhibidor de metaloproteinasas de la matriz", tal como se usa en el presente documento incluye, si bien no se limita a los mismos, inhibidores de colágeno peptidomiméticos y no peptidomiméticos, derivados de tetraciclina, preferentemente el inhibidor de hidroxamato peptidomimético batimastat y su análogo oralmente biodisponible marimastat, prinomastat, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211 o AAJ996.

20 La expresión "inhibidor de mTOR", tal como se usa en el presente documento incluye, si bien no se limita a los mismos, rapamicina (sirolimus) o un derivado de la misma, preferentemente 32-deoxo-rapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32-deoxo-rapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32(S)-dihidro-rapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32(S)-dihidro-40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina y, más preferentemente, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. Otros ejemplos de derivados de la rapamicina incluyen, por ejemplo, CCI779 o 40-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato]-rapamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, ABT578 o 40-(tetrazolil)-rapamicina, particularmente 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina, o rapálogos.

25

30 Cuando la sal hemifumarato del Compuesto I se administra junto con otra terapia inmunosupresora, inmunomoduladora, antiinflamatoria o quimioterapéutica, las dosificaciones del compuesto inmunosupresor, inmunomodulador, antiinflamatorio, o quimioterapéutico co-administrado variarán, naturalmente, dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, por ejemplo, si es un esteroide o un inhibidor de la calcineurina, del fármaco específico empleado, de la afección que se va a tratar, etc.

35 Para el tratamiento de la neuropatía periférica la sal hemifumarato del Compuesto I se puede administrar con un agente terapéutico adicional útil para tratar una neuropatía periférica, por ejemplo una neuropatía periférica desmielinizante. A modo de ejemplo, un segundo agente terapéutico puede ser un inmunosupresor (por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, corticoesteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, leflunomida, mizoribina, micofenolato de mofetilo, o 15-desoxispergualina), un esteroide (por ejemplo, prednisona o hidrocortisona), una inmunoglobulina, o interferón tipo 1. La sal hemifumarato del Compuesto I y el segundo agente se pueden administrar de forma simultánea o consecutiva.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona, en otro aspecto adicional:

40 3. Una combinación farmacéutica, por ejemplo un kit, que comprende a) un primer agente que es una sal hemifumarato del Compuesto I, tal como se divulga en el presente documento, y b) al menos un co-agente, por ejemplo un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, antiinflamatorio o quimioterapéutico, por ejemplo tal como se ha divulgado anteriormente.

El kit puede comprender instrucciones para su administración.

45 La expresión "combinación farmacéutica", tal como se usa en el presente documento, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. La expresión "combinación fija" significa que los principios activos, por ejemplo una sal hemifumarato del Compuesto I y un co-agente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una única entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los principios activos, por ejemplo una sal hemifumarato del Compuesto I y un co-agente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas

50

ya sea simultáneamente, concomitantemente, o secuencialmente sin límites específicos de tiempo, proporcionando dicha administración niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más principios activos.

La sal hemifumarato del Compuesto I

5 La sal hemifumarato del Compuesto I puede existir en forma amorfa o puede existir en una o más formas cristalinas, tal como se describe más adelante.

Convenientemente, la sal hemifumarato del Compuesto I es esencialmente cristalina. Por "esencialmente cristalina", los presentes inventores quieren significar que el grado de cristalinidad, tal como se determina por los datos de difracción de rayos X en polvo, es convenientemente superior a aproximadamente un 20 %, más convenientemente superior a un 60 %, aún más convenientemente superior a aproximadamente un 80 %, y preferentemente superior a aproximadamente un 90 %.

Las formas cristalinas de la presente invención se pueden caracterizar mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD). También se puede usar otras técnicas, tales como la espectroscopía FT-Raman, la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y la sorción dinámica de vapor.

15 Forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I.

La forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I se caracteriza porque proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente como el mostrado en la Figura 1.

20 Los picos de difracción de rayos X en polvo, más importantes para la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1 - Picos más importantes de la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I

2-Theta en grados	valor d en Angstroms	Intensidad
6,9	12,780	Media
10,1	8,711	Media
10,6	8,315	Media
12,1	7,280	Media
15,7	5,641	Media
16,2	5,471	Baja
17,5	5,053	Media
18,1	4,895	Media
20,4	4,357	Media
20,7	4,278	Fuerte
22,1	4,028	Media
24,0	3,713	Media
27,3	3,268	Media

25 De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 20,7°.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 6,9°, 17,5°, 18,1°, o 20,7°.

30 De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 6,9°, 17,5°, 18,1°, y 20,7°.

35 De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 6,9°, 10,1°, 10,6°, 12,1°, 17,5°, 18,1° o 20,7°.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 6,9^\circ, 10,1^\circ, 10,6^\circ, 12,1^\circ, 17,5^\circ, 18,1^\circ$ o $20,7^\circ$. De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente los valores enumerados en la Tabla 1 anterior.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que el patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Figura 1.

10 La forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I se caracteriza adicionalmente por tener un espectro de FT-Raman esencialmente el mismo que el mostrado en la Figura 5.

Asimismo, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso para la producción de la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, que comprende las etapas de:

(i) proporcionar una solución que contiene la sal hemifumarato del Compuesto I; y

15 (ii) someter la solución a condiciones de temperatura y/o presión reducida durante un tiempo tal que se produzca la formación de cristales de la forma A de la sal hemifumarato del Compuesto I.

Forma cristalina B de la sal hemifumarato del Compuesto I

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona la forma cristalina B de la sal hemifumarato del Compuesto I.

20 La forma cristalina B de la sal hemifumarato del Compuesto I se caracteriza porque proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente como el mostrado en la Figura 2.

La forma cristalina B posee solamente un único pico de XRPD a $2,7^\circ$ (2-theta).

25 Por tanto, de acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina B de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo con un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 2,7^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina B de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que el patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Figura 2.

30 La forma cristalina B de la sal hemifumarato del Compuesto I se caracteriza adicionalmente por tener un espectro de FT-Raman esencialmente el mismo que el mostrado en la Figura 6.

Forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I.

35 La forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I se caracteriza porque proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente como el mostrado en la Figura 3.

Los picos de difracción de rayos X en polvo más importantes para la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2 - Picos más importantes de la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I

2-Theta en grados	Intensidad
7,0	fuerte
9,5	media
11,3	media
12,5	media
15,2	media
18,0	media

2-Theta en grados	Intensidad
19,4	media
21,4	fuerte
21,8	media
24,7	media

De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 7°.

- 5 De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 21,4°.

- 10 De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 7° y 21,4°.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente 2-theta = 7°, 9,5°, 12,5°, 15,2° y 21,4°.

- 15 De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente los valores de 2-theta enumerados en la Tabla 2 anterior.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que el patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Figura 3.

- 20 La forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I se caracteriza adicionalmente por tener un espectro de FT-Raman esencialmente el mismo que el mostrado en la Figura 7.

Asimismo, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso para la producción de la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I, que comprende las etapas de:

- (i) proporcionar una solución que contiene la sal hemifumarato del Compuesto I; y;
- 25 (ii) someter la solución a condiciones de temperatura y/o presión reducida durante un tiempo tal que se produzca la formación de cristales de la forma C de la sal hemifumarato del Compuesto I.

Forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I.

- 30 La forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I se caracteriza porque proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente como el mostrado en la Figura 4.

Los picos de difracción de rayos X en polvo más importantes para la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I se muestran en la Tabla 3:

Tabla 3- Picos más importantes de la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I

2-Theta en grados	Intensidad
3,5	media
7,1	media
10,7	fuerte
12,0	media
14,3	media
20,0	media

2-Theta en grados	Intensidad
21,5	fuerte
25,2	media

De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 10,7^\circ$.

- 5 De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 21,5^\circ$.

- 10 De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 10,7^\circ$ y $21,5^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 7,1^\circ$, $10,7^\circ$ o $21,5^\circ$.

- 15 De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 7,1^\circ$, $10,7^\circ$ y $21,5^\circ$.

De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a aproximadamente los valores mostrados en la Tabla 3 anterior.

- 20 De acuerdo con la presente invención se proporciona la forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I, teniendo dicha forma cristalina un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente el mismo que el patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Figura 4.

La forma cristalina D de la sal hemifumarato del Compuesto I se caracteriza adicionalmente por tener un espectro de FT-Raman esencialmente el mismo que el mostrado en la Figura 8.

25 Forma cristalina E de la sal hemifumarato del Compuesto I

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona la forma cristalina E de la sal hemifumarato del Compuesto I.

La forma cristalina E de la sal hemifumarato del Compuesto I se caracteriza adicionalmente por tener un espectro de FT-Raman esencialmente el mismo que el mostrado en la Figura 9.

- 30 Las formas cristalinas de la sal hemifumarato del Compuesto I, particularmente la forma cristalina A, se ha encontrado que poseen una estabilidad particularmente buena y una baja higroscopicidad.

El término "estabilidad", tal como se define en el presente documento incluye estabilidad química y/o estabilidad del estado sólido.

- 35 Por "estabilidad química", los presentes inventores incluyen que los compuestos respectivos se puedan almacenar en una forma aislada, o en forma de una formulación en la cual estos se proporcionan mezclados con vehículos, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, en una forma farmacéutica oral, tal como un comprimido, una cápsula, etc.), en condiciones normales de almacenamiento, con un grado limitado de degradación o descomposición química.

- 40 Por "estabilidad del estado sólido", los presentes inventores incluyen que los compuestos respectivos se puedan almacenar en una forma sólida aislada, o en forma de una formulación sólida en la cual estos se proporcionan mezclados con vehículos, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo en una forma farmacéutica oral, tal como un comprimido, una cápsula, etc.), en condiciones normales de almacenamiento, con un grado insignificante de transformación del estado sólido (por ejemplo cristalización, recristalización, transición de fase del estado sólido, hidratación, deshidratación, solvatación o desolvatación).

Se sabe en la técnica que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno o más errores de medición, dependiendo de las condiciones de medición (tales como el equipo, la preparación de la muestra o la máquina utilizada). En particular, por lo general se conoce que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición y la preparación de la muestra. Por ejemplo, los expertos en la técnica de la difracción de rayos X en polvo se darán cuenta que la intensidad relativa de los picos puede verse afectada, por ejemplo, por granos con un tamaño superior a 30 micrómetros y proporciones de aspecto no unitarias, que pueden influir en el análisis de las muestras. El experto también se dará cuenta que la posición de las reflexiones puede verse afectada por la altura precisa a la cual la muestra se encuentra en el difractor y la calibración cero del difractor. La planaridad de la superficie de la muestra también puede tener un pequeño efecto. Por tanto, un experto en la técnica apreciará que los datos del patrón de difracción presentados en el presente documento no deben ser interpretados como absolutos (para información adicional véase Jenkins, R & Snyder, R.L. "Introduction to X-Ray Powder Diffractometry" John Wiley & Sons, 1996). Así pues, se entenderá que las formas cristalinas de la sal hemifumarato del Compuesto I de la presente invención no se limitan a los cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvo idénticos a los patrones de difracción de rayos X en polvo mostrados en las Figuras adjuntas y cualquiera de los cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvo esencialmente iguales que los mostrados en las Figuras caen dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica de la difracción de rayos X en polvo es capaz de juzgar la identidad esencial de los patrones de difracción de rayos X en polvo.

En los párrafos anteriores que definen los picos de difracción de rayos X en polvo para las formas cristalinas de la sal hemifumarato del Compuesto I, la expresión "a aproximadamente" se usa en la expresión "...a aproximadamente 2-theta =..." para indicar que la posición precisa de los picos (es decir, los valores del ángulo de 2-theta enumerados) no deben interpretarse como valores absolutos. También se indica en los párrafos anteriores que las formas cristalinas de la sal hemifumarato del Compuesto I proporcionan los patrones de difracción de rayos X en polvo "esencialmente" iguales que los patrones de difracción de rayos X en polvo mostrados en las figuras adjuntas. Se apreciará que el uso del término "esencialmente" en este contexto también pretende indicar que los valores del ángulo 2-theta de los patrones de difracción de rayos X en polvo puede variar ligeramente como consecuencia de las variaciones experimentales inherentes que se pueden producir con estas mediciones. En consecuencia, los trazos de los picos mostrados en las Figuras no pueden ser interpretados como absolutos.

Generalmente, un error de medición de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos X en polvo es aproximadamente 2-theta = 0,2° o inferior, y tal grado de un error de medición se debe tener en cuenta, cuando se consideran los datos del patrón de difracción de rayos X en polvo descritos en el presente documento. Por tanto, cuando se indica, por ejemplo, que la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 15,2 ° esto se puede interpretar entonces que es 2-theta = 15,2° más o menos 0,2°.

Del mismo modo, la intensidad de picos individuales en un espectro de FT-Raman también puede cambiar ligeramente dependiendo de la muestra en cuestión y las condiciones de medición, aunque un experto en la técnica será capaz de determinar si dos espectros de FT-Raman son esencialmente iguales.

Proceso de preparación

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para la preparación de una sal hemifumarato del Compuesto I, comprendiendo dicho método la etapa de reacción de la base libre del Compuesto I con ácido fumárico en la presencia de un disolvente adecuado.

La base libre del Compuesto I se puede preparar de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 3 del documento WO2004/103306.

Se puede usar cualquier disolvente adecuado para formar la sal hemifumarato del Compuesto I, si bien el disolvente y las condiciones experimentales utilizadas pueden influir en la forma de estado sólido de la sal hemifumarato que se obtiene.

El experto en la técnica será capaz de seleccionar los tiempos y condiciones de reacción apropiados para llevar a cabo la reacción de formación de la sal.

Convenientemente, la base libre del Compuesto I se disuelve junto con el ácido fumárico en un disolvente adecuado (tal como los descritos en los ejemplos adjuntos). De modo alternativo, una solución de base libre del Compuesto I se puede disolver en un disolvente apropiado y mezclar con una solución de ácido fumárico (que se disuelve bien en el mismo disolvente o bien en un disolvente compatible). De modo adecuado, la solución se agita para facilitar la mezcla de la base libre del Compuesto I y el ácido fumárico. La solución se puede mezclar a temperatura ambiente aunque el procedimiento también se puede realizar a temperaturas superiores.

La forma de sal hemifumarato del Compuesto I de la invención se puede aislar utilizando técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo decantación, filtración o centrifugación. Convenientemente, la sal se recoge mediante filtración.

5 El método puede comprender también las etapas adicionales de lavado de la sal hemifumarato del Compuesto I con un disolvente apropiado; y el secado de la sal. Preferentemente la sal lavada se seca al vacío. El experto apreciará que la temperatura de secado y el tiempo de secado pueden influir en las propiedades de estado sólido de los compuestos que están en forma de solvatos (por ejemplo, la desolvatación puede ocurrir a temperaturas elevadas y/o a presión reducida).

10 Las formas cristalinas A a E particulares de la sal hemifumarato del Compuesto I se pueden formar mediante la cristalización de la sal hemifumarato a partir de diferentes sistemas de disolventes y en diferentes condiciones, tal como se describe adicionalmente en los ejemplos adjuntos.

15 En algunos casos, se puede formar una forma cristalina particular de la sal hemifumarato del Compuesto I mediante la reacción de la base libre del Compuesto I con el ácido fumárico, en condiciones específicas. En otros casos, se puede preparar una forma cristalina particular mediante la recristalización de la sal hemifumarato del Compuesto I, en ciertas condiciones específicas.

La invención también proporciona un proceso para la preparación de la forma cristalina C de la sal hemifumarato del Compuesto I, que comprende las etapas de:

(i) proporcionar una solución que contiene la sal hemifumarato del Compuesto I; y;

20 (ii) someter la solución a condiciones de temperatura y/o presión reducida durante un tiempo tal que se produzca la formación de cristales de la forma C de la sal hemifumarato del Compuesto I.

En el método anterior, la solución de la etapa (i), se puede proporcionar disolviendo la sal hemifumarato en un disolvente adecuado. La selección de un disolvente adecuado está dentro de la capacidad de un experto en la técnica. Un ejemplo de un disolvente adecuado para la preparación de la forma C de la sal hemifumarato es un alcohol, por ejemplo, etanol.

25 La solución de la etapa (i) se puede proporcionar a una temperatura elevada, es decir, a una temperatura por encima de las condiciones ambientales (por ejemplo, 25 °C). La temperatura elevada es preferentemente inferior a 70 °C, tal como inferior a 60 °C, por ejemplo, inferior a 50 °C o inferior a 45°C.

30 A partir de un perfil de temperaturas de solubilidad generado para las formas cristalinas A y C, se observa que ambas formas muestran un perfil de solubilidad similar en etanol a temperaturas por debajo de 50 °C (con la forma C mostrando una solubilidad mayor a temperaturas superiores a 50 °C). Sin embargo, sorprendentemente, es posible obtener altos rendimientos de la forma C (por ejemplo superiores al 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 %) a temperaturas inferiores a 50 °C, utilizando el método anterior. Sin desear quedar ligado a una teoría, se cree que este sorprendente resultado se debe a la forma C que muestra una cinética de precipitación más rápida que la forma A.

35 Cuando se somete la solución a condiciones de temperatura y/o presión reducida, se puede reducir la temperatura, la presión o ambas. En realizaciones preferentes, se reduce tanto la temperatura como la presión, por ejemplo reduciendo la temperatura y después reduciendo la presión.

Después de la etapa de someter la solución a condiciones de temperatura y/o presión reducida, la solución se puede someter a una etapa de filtración con el fin de recuperar los cristales de la forma C, formados en el proceso.

40 En realizaciones en las que se reduce la temperatura, la reducción de la temperatura puede ser superior a 5 °C. La reducción de la temperatura también puede ser inferior a 30 °C, por ejemplo inferior a 20 °C o inferior a 15 °C. En un aspecto, la reducción de la temperatura está en el intervalo de 8-12 °C, por ejemplo, aproximadamente 10 °C.

45 En realizaciones en las que se reduce la temperatura, la presión se puede reducir hasta un valor inferior a 20 kPa (200 mbar), por ejemplo, inferior a 10 kPa (100 mbar) o inferior a 5 kPa (50 mbar). Cuando se reduce, la presión generalmente será superior a 1 kPa (10 mbar). En un aspecto, la presión se reduce a un valor en el intervalo de 1-3 kPa (10-30 mbar), por ejemplo, de aproximadamente 2 kPa (20 mbar).

50 El tiempo requerido para la formación de cristales del polimorfo C en solución durante y/o después de la etapa de reducción de la temperatura y/o la presión de la sal hemifumarato (por ejemplo antes del aislamiento de los cristales a partir de la solución, por ejemplo mediante filtración) dependerá de las condiciones de reacción. En general, para evitar una pérdida significativa de cristales de la forma C una vez formados (por ejemplo mediante conversión a cristales de la forma A) en solución, el tiempo será inferior a 4 horas, por ejemplo inferior a 3 horas, tal como inferior

a 2 horas o inferior a 90 minutos, por ejemplo de aproximadamente una hora.

5 Con el fin de maximizar el rendimiento de los cristales de la forma C a partir de la solución, el tiempo requerido para la formación de cristales de polimorfo C en solución durante y/o después de la etapa de reducción de la temperatura y/o la presión de la sal hemifumarato (por ejemplo, antes del aislamiento de los cristales a partir de la solución, por ejemplo mediante filtración) generalmente será superior a 1 minuto, por ejemplo superior a 5 minutos o superior a 15 minutos tal como superior a 30 minutos.

A fin de optimizar la formación de la forma C, es decir, maximizar su formación a partir de la solución y minimizar su pérdida debido a la conversión a otras formas, el tiempo puede estar en el intervalo de 30-90 minutos, por ejemplo, 45-75 minutos, por ejemplo de aproximadamente una hora.

10 La invención también proporciona un proceso para la preparación de la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, que comprende las etapas de:

(i) proporcionar un disolvente que contiene la sal hemifumarato del Compuesto I; y;

(ii) someter el líquido a condiciones de temperatura y/o presión reducida durante un tiempo tal que se produzca la formación de cristales de la forma A de la sal hemifumarato del Compuesto I.

15 En el método anterior, la solución de la etapa (i), se puede proporcionar disolviendo la sal hemifumarato en un disolvente adecuado. La selección de un disolvente adecuado está dentro de la capacidad de un experto en la técnica. Un ejemplo de un disolvente adecuado para la preparación de la forma A de la sal hemifumarato es un alcohol, por ejemplo, etanol. El disolvente también puede ser una mezcla de alcohol (por ejemplo, etanol) con ácido (por ejemplo, ácido fumárico) y opcionalmente agua, por ejemplo, una mezcla de etanol, ácido fumárico y agua, por
20 ejemplo, una solución saturada al 4,35 % de ácido fumárico en una mezcla 80 %:20 % de etanol:agua.

El líquido que contiene la sal hemifumarato del Compuesto I también se puede proporcionar mediante la siembra de un disolvente (por ejemplo, cualquiera de los disolventes mencionados anteriormente) con la sal hemifumarato del Compuesto I en forma cristalina, por ejemplo, para dar una solución que contiene cristales de la sal hemifumarato del Compuesto I, por ejemplo, cristales de la forma A.

25 La solución de la etapa (i) se puede proporcionar a una temperatura elevada, es decir, a una temperatura por encima de las condiciones ambientales (por ejemplo, 25 °C). La temperatura elevada es preferentemente inferior a 70 °C, tal como inferior a 60 °C o inferior a 55 °C. La temperatura elevada también puede ser superior a 30 °C, por ejemplo superior a 40 °C o 45 °C. En un aspecto, la temperatura elevada es de aproximadamente 50 °C.

30 Tras la etapa (i), en los casos en los que la solución contiene cristales de la sal hemifumarato del Compuesto I, la solución se puede someter a un ciclo de cristalización mediante un ciclo de temperatura durante el cual la temperatura de la solución se eleva a un nivel por encima de la temperatura elevada (por ejemplo, un nivel en el cual más del 80 %, por ejemplo, más del 90 %, por ejemplo, más del 99 %, por ejemplo, sustancialmente la totalidad de los cristales presentes en solución están en la forma A) y después se reduce a un nivel por debajo de la temperatura elevada (por ejemplo, a una temperatura a la cual más del 80 %, por ejemplo, más del 90 %, por ejemplo, más del
35 99 %, por ejemplo, sustancialmente la totalidad de los cristales presentes en solución están en la forma C) antes de elevar la temperatura de nuevo a un valor superior al de la temperatura elevada. Esta etapa de ciclo de cristalización asegura que los cristales estén predominantemente en la forma A requerida antes de la etapa de someter la solución a condiciones de temperatura y/o presión reducida de la etapa (ii) anterior. Además, la transformación de los cristales de la forma A a la C y luego al contrario, sirve también para reducir el nivel de impurezas dentro de los
40 cristales. La solución se puede someter a un ciclo de cristalización tal como se describe anteriormente una o más veces, por ejemplo, 2 o más; 3 o más o 4 o más veces. La solución se puede someter a un ciclo de cristalización 10 o menos veces, por ejemplo, 8 o menos veces, tal como 6 o menos veces. En un aspecto, la solución se somete a un ciclo de cristalización 1-3 veces, por ejemplo, dos veces.

45 En un aspecto, la temperatura se eleva por encima de la temperatura elevada en aproximadamente 20 °C o menos, por ejemplo, aproximadamente 15 °C o menos o aproximadamente 10 °C o menos, por ejemplo, aproximadamente 5 °C o menos. La temperatura se puede elevar también por encima de la temperatura elevada en aproximadamente 1 °C o más, por ejemplo, aproximadamente 2 °C o más, tal como 3 °C o más. En un aspecto, la temperatura se eleva por encima de la temperatura elevada en aproximadamente 3-10 °C, por ejemplo, aproximadamente 4-10 °C tal como 5-10 °C, por ejemplo, aproximadamente 5 °C.

50 En un aspecto, la temperatura se reduce por debajo de la temperatura elevada en aproximadamente 20 °C o menos, por ejemplo, aproximadamente 15 °C o menos o aproximadamente 10 °C o menos, por ejemplo, aproximadamente 5 °C o menos. La temperatura se puede reducir también por debajo de la temperatura elevada en aproximadamente 1 °C o más, por ejemplo, aproximadamente 2 °C o más, tal como 3 °C o más. En un aspecto, la temperatura se

ES 2 631 203 T3

reduce por debajo de la temperatura elevada en aproximadamente 3-10 °C, por ejemplo, aproximadamente 4-10 °C tal como 5-10 °C, por ejemplo, aproximadamente 5 °C.

5 Durante el ciclo, el aumento de temperatura puede ser igual o diferente a la reducción de temperatura, por ejemplo, igual. En un aspecto, la temperatura se eleva por encima de la temperatura elevada y después se reduce por debajo de la temperatura elevada en aproximadamente 20 °C o menos, por ejemplo, aproximadamente 15 °C o menos, o aproximadamente 10 °C o menos, por ejemplo, aproximadamente 5 °C o menos, por ejemplo, aproximadamente 5 °C. Como alternativa o adicionalmente, la temperatura se eleva por encima de la temperatura elevada y después se reduce por debajo de la temperatura elevada en aproximadamente 3-10 °C, por ejemplo, aproximadamente 4-10 °C tal como 5-10 °C, por ejemplo, aproximadamente 5 °C.

10 Cuando se somete la solución a condiciones de temperatura y/o presión reducida, se puede reducir la temperatura, la presión o ambas. En realizaciones preferentes, se reduce tanto la temperatura como la presión. La temperatura se puede reducir bien simultáneamente, bien secuencialmente (por ejemplo, reduciendo la temperatura y después reduciendo la presión, o viceversa) o bien en etapas (por ejemplo, reduciendo la temperatura, reduciendo la presión y después reduciendo adicionalmente la temperatura).

15 En realizaciones en las que la temperatura y la presión se reducen en etapas, preferentemente la temperatura se reduce inicialmente a una temperatura de 25 °C o superior antes de someter la solución a condiciones de presión reducida, esta temperatura inicial es también preferentemente inferior a 35 °C, por ejemplo, aproximadamente 30 °C. A continuación, la solución se puede someter a condiciones de presión reducida.

20 Después de la etapa de someter la solución a condiciones de temperatura y/o presión reducida, la solución se puede someter a una etapa de filtración con el fin de recuperar los cristales de la forma A, formados en el proceso.

En realizaciones en las que se reduce la temperatura, la reducción total de la temperatura puede ser superior a 5 °C, por ejemplo, superior a 10 °C, superior a 15 °C, superior a 20 °C o superior a 25 °C. La reducción de la temperatura también puede ser inferior a 40 °C, por ejemplo inferior a 30 °C o inferior a 20 °C. En un aspecto, la reducción de la temperatura está en el intervalo de 35-25 °C, por ejemplo, aproximadamente 30 °C.

25 A fin de maximizar la cantidad de forma cristalina A, preferentemente la reducción de la temperatura se efectúa lentamente, por ejemplo, a una velocidad de 10 °C/hora o inferior, por ejemplo, 8 °C/hora o inferior, 6 °C/hora o inferior, o 4 °C/hora o inferior. La temperatura también se puede reducir a una velocidad superior a 1 °C/hora, por ejemplo superior a 2 °C/hora.

30 En realizaciones en las que se reduce la presión, la presión se puede reducir hasta un valor inferior a 30 kPa (300 mbar), por ejemplo, inferior a 20 kPa (200 mbar) o inferior a 10 kPa (100 mbar). Cuando se reduce, la presión generalmente será superior a 3 kPa (30 mbar). En un aspecto, la presión se reduce a un valor de aproximadamente 10 kPa (100 mbar). La reducción de la presión generalmente se utilizará para reducir el nivel de disolvente por ejemplo en más del 5 %, por ejemplo, más del 10 %, tal como más del 15 %. El nivel de disolvente se puede reducir en menos del 50 %, por ejemplo, menos del 40 % tal como menos del 30 % o menos del 20 %.

35 El tiempo requerido para la formación de cristales del polimorfo A en solución durante y/o después de la etapa de reducción de la temperatura y/o la presión de la sal hemifumarato (por ejemplo, antes del aislamiento de los cristales a partir de la solución, por ejemplo mediante filtración) dependerá de las condiciones de reacción. En general, para promover la formación de cristales de la forma A, el tiempo puede ser superior a 2 horas, por ejemplo, superior a 3 horas, por ejemplo, superior a 4 o superior a 5 o 6 horas. El tiempo también puede ser inferior a 36 horas, por ejemplo, inferior a 24 horas, por ejemplo, inferior a 12 o 8 horas.

40 En un aspecto preferente, se proporciona un proceso para la preparación de la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I, que comprende las etapas de:

(i) proporcionar un disolvente que contiene la sal hemifumarato del Compuesto I, en el que la solución se proporciona a temperatura elevada y contiene la sal hemifumarato en forma cristalina; y

45 (ii) someter el líquido a condiciones de temperatura y/o presión reducida durante un tiempo tal que se produzca la formación de cristales de la forma A de la sal hemifumarato del Compuesto I,

en el que, antes de la etapa (ii), la solución se somete un ciclo de cristalización mediante un ciclo de temperatura durante el cual la temperatura de la solución se eleva a un nivel por encima de la temperatura elevada y después se reduce a un nivel por debajo de la temperatura elevada antes de elevar de nuevo la temperatura a un valor superior al de la temperatura elevada.

50

En este aspecto, la temperatura elevada puede ser de aproximadamente 50 °C.

En este aspecto, la temperatura se puede elevar por encima de la temperatura elevada y después reducir por debajo de la temperatura elevada en aproximadamente 3-10 °C, por ejemplo, aproximadamente 4-10 °C.

5 En este aspecto, en la etapa (ii), la reducción de la temperatura se puede efectuar en etapas, es decir, la temperatura se reduce, la presión se reduce y, después, la temperatura se reduce de nuevo. La temperatura se puede reducir inicialmente a un valor de 25-35 °C, por ejemplo, de aproximadamente 30 °C, antes de reducir la presión. La temperatura se puede reducir entonces a aproximadamente 20-25 °C, por ejemplo, a aproximadamente 20 °C.

Detalles experimentales adicionales se proporcionan en los Ejemplos.

Preparaciones farmacéuticas

10 De acuerdo con la invención, la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E, tal como se definen en el presente documento) se puede administrar por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, o por cualquier otra vía parenteral, o mediante inhalación, en forma de una preparación farmacéutica que comprende la sal, o una de sus formas cristalinas A a E, en una forma farmacéutica farmacéuticamente aceptable.

15 Normalmente, por tanto, la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E) de la invención se puede administrar por vía oral o parenteral ("parenteral", tal como se usa en el presente documento, se refiere a modos de administración que incluyen la inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular, y la infusión) a un huésped. En el caso de animales más grandes, tales como humanos, la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E) se puede administrar sola como una alternativa a la administración en forma de composiciones en combinación con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 Dependiendo del trastorno, y del paciente que va a ser tratado, así como de la vía de administración, la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E) se puede administrar en dosis variables (véase a continuación).

25 La sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E) se puede procesar adicionalmente antes de su formulación en una formulación farmacéutica adecuada, por ejemplo, se puede moler o triturar en partículas más pequeñas.

30 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E), tal como se define en el presente documento, mezclada con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de la sal hemifumarato del Compuesto I de la invención que se emplea en tal composición dependerá de la afección y del paciente que va a ser tratado, así como de la forma o formas cristalinas que se emplean, si bien esto se puede determinar de forma no inventiva.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral comprenden apropiadamente soluciones acuosas o no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para su reconstitución en dispersiones o soluciones inyectables estériles justo antes de su uso. Ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o portadores acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas apropiadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

45 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol o ácido fenol sórbico. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares o cloruro de sodio, por ejemplo. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede producir mediante por la inclusión de agentes que retrasan la absorción (por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina).

50 En algunos casos, a fin de prolongar el efecto del fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina.

Alternativamente, la absorción retardada de una forma farmacéutica administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

5 Las formas de depósito inyectables se producen apropiadamente formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables, por ejemplo poliláctido-poliglicolido. Dependiendo de la proporción de fármaco respecto al polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se pueden preparar atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales. Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otros medios inyectables estériles justo antes de su uso.

15 Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E), se mezcla normalmente con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o uno o más: a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la solución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes de tamponado. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras rellenas usando excipientes tales como lactosa o azúcar lácteo así como polietilenglicol de elevado peso molecular, por ejemplo.

30 Convenientemente, las formulaciones orales contienen un adyuvante de disolución. El adyuvante de disolución no está limitado en cuanto a su identidad siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Ejemplos incluyen agentes tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán (por ejemplo, trioleato de sorbitán), polietilenglicol, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietileno, alquil éteres de polioxietileno, alquil éteres de metoxipolioxietileno, alquilfenil éteres de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, alquilaminas de polioxietileno, alquil tioéteres de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos de glicerol polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, monoésteres de ácidos grasos de propilenglicol, monoésteres de ácidos grasos de polioxietileno-propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitol polioxietileno, alquilolamidas de ácidos grasos, y óxidos de alquilamina; ácidos biliares y sales de los mismos (por ejemplo, ácido quenodesoxicólico, ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido deshídrocólico y sales de los mismos, y conjugados de glicina o taurina de los mismos); agentes tensioactivos iónicos, tales como laurilsulfato sódico, jabones de ácidos grasos, alquilsulfonatos, alquifosfatos, éter fosfatos, sales de ácidos grasos de aminoácidos básicos; jabón de trietanolamina, y sales de alquil amonio cuaternario; y agentes tensioactivos anfóteros, tales como betaínas y sales de ácido aminocarboxílico.

45 Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se puede preparar con recubrimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Estos pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el o los ingredientes activos solamente o, preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, y/o de forma retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión incluyen ceras y sustancias poliméricas.

La sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E) también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

50 La sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E) puede estar en forma finamente dividida, por ejemplo puede estar micronizada.

55 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E), las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos

5 grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes. Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como alcoholes isoesteríficos etoxilados, polioxietileno sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y goma de tragacanto, y mezclas de los mismos.

10 Las composiciones para administración rectal o vaginal preferentemente son supositorios que se pueden preparar mezclando la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E) de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que es sólida a temperatura ambiente pero líquida a temperatura corporal y que, por consiguiente, se funde en el recto o la cavidad vaginal y libera el compuesto activo.

15 La sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E) también se puede administrar en la forma de liposomas. Tal como se conoce en la técnica, los liposomas por lo general se obtienen de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman mediante cristales líquidos hidratados mono- o multi-lamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferentes son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), ambos naturales y sintéticos. En la técnica se conocen métodos para formar liposomas, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen 20 XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), pág. 33 y sig.

Ventajosamente, la sal hemifumarato del Compuesto I (incluyendo cualquiera de sus formas cristalinas A a E) de la invención puede ser activa por vía oral, tener un rápido inicio de la actividad y una baja toxicidad.

25 Los niveles de dosificación reales de la sal hemifumarato del Compuesto I en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden variar de modo que se obtenga una cantidad del fármaco activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, unas composiciones, y un modo de administración particulares. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto, de la vía de administración, la gravedad de la afección que se va a tratar y de la condición y la historia médica previa del paciente que se va a tratar. Sin embargo, está dentro de la experiencia de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente 30 la dosificación hasta lograr el efecto deseado.

Ejemplos

La invención es ilustrada, aunque de ninguna manera limitada, por los siguientes Ejemplos y con referencia a las Figuras adjuntas.

Procedimientos generales

35 Difracción de rayos X en polvo

El análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se efectuó sobre muestras preparadas de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo, los descritos en Giacobozzo, C. et al. (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. y Snyder, R. L. (1996), *Introduction to X-Ray Powder Diffraction*, John Wiley & Sons, Nueva York; Bunn, C. W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, 40 Londres; o Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, Nueva York. Los análisis de rayos X se llevaron a cabo utilizando un difractómetro de rayos X en polvo Bruker D8 Advance. Las muestras se analizaron en forma de polvo y se colocaron en forma de polvo sobre el soporte de muestras.

Los ángulos de difracción de XRPD (2-theta) pueden variar en el intervalo de $\pm 0,2^\circ$ (2-theta).

45 En algunos de los siguientes Ejemplos, se prepara la misma forma cristalina mediante procesos diferentes. En tales casos, se hace referencia a los mismos datos de caracterización representativos, ya que cada proceso producía la misma forma cristalina que tiene "esencialmente" el mismo patrón de difracción XRPD. En otras palabras, era evidente a partir de los patrones relevantes que se había preparado la misma forma cristalina (permitiendo errores experimentales).

Calorimetría diferencial de barrido

50 La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se efectuó usando un instrumento Perkin Elmer DSC7, de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo, los descritos en Höhne, G. W. H. et al. (1996), *Differential Scanning*

Calorimetry, Springer, Berlín.

Sorción dinámica de vapor

- 5 Las mediciones de sorción dinámica de vapor se efectuaron usando un analizador de sorción de vapor de agua DVS-1 (Surface Measurement Systems Ltd.) o un dispositivo Projekt Messtechnik SPS11-100n. La muestra se dejó equilibrar al 50 % de h.r. antes de iniciar un programa de humedad pre-definida (50-0-95-50 % h.r., explorando con un 5 % de Δ h.r. hora-1 y con varios periodos de equilibrio de isohumedad).

Espectroscopía Raman con Transformada de Fourier

Las mediciones de espectroscopía FT-Raman se llevan a cabo en un dispositivo Bruker RFS100.

Preparación de los materiales de partida

- 10 A menos que se describa lo contrario en el presente documento, la forma de base libre del Compuesto I se puede preparar tal como se describe en el Ejemplo 3 del documento WO2004/103306.

Abreviaturas

EtOH	etanol
NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
NaOH	hidróxido sódico
MEK	2-butanona
2PrOH	2-propanol
THF	tetrahidrofurano

Ejemplo 1 - Preparación de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I)

- 15 Se prepararon 30 g del Compuesto I usando el método del Ejemplo 3 del documento WO2004/103306.

La sal hemifumarato de la invención se preparó después haciendo reaccionar una suspensión de 30,0 g del Compuesto I y 20 g de ácido fumárico (5 % de conc.) en 200 g de etanol absoluto (> 99,9 %) a temperatura ambiente (25 °C).

- 20 La estabilidad de la solución de sal hemifumarato con respecto a la solución de base libre se ensayó sometiendo ambas soluciones a condiciones de temperatura elevada (40 °C, 50 °C y 60 °C) durante un periodo de una semana. La sal hemifumarato exhibía una estabilidad superior en las condiciones ensayadas.

Ejemplo 2 - Preparación de la forma cristalina A de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I)

Método 1

- 25 Se suspendieron 4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-benzaldehído (4,32 g) y ácido azetidina-3-carboxílico (1,42 g) en 75 ml de metanol y se agitó a una temperatura de 23-27 °C durante 15-30 minutos. Se añadió NaBH(OAc)₃ (3,81 g) en porciones durante un periodo de 1-2 horas a 23-27 °C. Una vez completada la reacción, el metanol se eliminó mediante destilación. Se añadieron 50 ml adicionales de acetato de etilo y después se eliminó mediante destilación. En la etapa siguiente, se añadieron 50 ml de acetato de etilo, 2,55 ml de metanol y
- 30 25 ml de agua al residuo de destilación y la mezcla se agitó hasta que se obtuvieron dos fases transparentes. El pH se ajustó a pH 6 mediante la adición de NaOH 2 N y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con 10 ml de agua y se concentró al 50 % del volumen original. Se añadió después etanol absoluto para volver al volumen original. Estas etapas de concentración/destilación y adición de etanol absoluto se repitieron dos veces. A continuación se añadieron carbón vegetal (0,43 g) y Cellflock (0,43 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a una
- 35 temperatura de 25 °C, y después se filtró. El filtrado se concentró después hasta aproximadamente 50 g y se añadieron 0,87 g de ácido fumárico en forma sólida a una temperatura de 45 °C. Una vez que se hubo disuelto todo, la solución se sembró con 60 mg de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico, ácido (E)-but-2-enodioico. La cristalización se completó agitando durante 1 hora a una

temperatura de 40-45 °C, seguido de enfriamiento a 20-25 °C en un periodo de 1-2 horas y agitación a 20-25 °C durante 15-20 horas adicionales. El producto resultante se recogió mediante filtración y se lavó para dar 4,9 g de ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico, ácido (E)-but-2-enodioico en forma de un polvo blanco.

5 Método 2

Se añadieron la base libre del Compuesto I (400 mg) y ácido fumárico (89 mg) a 2 ml de EtOH. La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 2 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente con agitación constante. Seguidamente se mantuvo fría en un refrigerador durante 72 horas y después se filtró al vacío para recoger los sólidos blancos.

10 Método 3

Se añadieron la base libre del Compuesto I (100 mg) y 1,5 ml de ácido fumárico 0,125 mM a 1 ml de EtOH. La solución se calentó después hasta 40 °C y se dejó evaporar a sequedad. Se añadió acetonitrilo (2 ml) y se agitó la mezcla. Los sólidos blancos se recogieron mediante filtración al vacío usando un papel de filtro cualitativo.

Método 4

15 Se añadieron la base libre del Compuesto I (100 mg) y ácido fumárico (22,4 mg) a 2 ml de acetonitrilo. La solución se agitó durante la noche y la mezcla se filtró para recoger el precipitado sólido blanco.

Método 5 - Método de suspensión

20 Se añadieron la base libre del Compuesto I (400 mg) y ácido fumárico (89 mg) a 10 ml de acetonitrilo. La solución se sometió a ultrasonidos y se calentó hasta 40 °C durante 30 minutos y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución se agitó durante 2 horas adicionales con la adición de 2 ml más de acetonitrilo. A continuación la solución se transfirió a un refrigerador durante 72 horas y después los sólidos blancos se recogieron mediante filtración al vacío.

Método 6

25 La forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I (33,9 mg) se disolvió en 3 ml de MEK a 70 °C. La solución transparente, ligeramente amarillenta, se almacenó después directamente en el refrigerador. Al cabo de 2 días de almacenamiento en el refrigerador, se recogió el precipitado blanco mediante filtración sobre un filtro de vidrio P4 y se aspiró aire a través de la muestra durante aproximadamente 3 minutos.

Método 7

30 La forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I (34,6 mg) se disolvió en 5 ml de acetona a 50 °C y la solución transparente incolora resultante se almacenó directamente en el refrigerador. Al cabo de 1 día de almacenamiento, el precipitado blanco se filtró sobre un filtro de vidrio P4 y se aspiró aire a través de la muestra durante aproximadamente 3 minutos.

Método 8

35 Se añade ácido fumárico presente en forma de una solución saturada al 4,35 % en una mezcla 80:20 de etanol:agua a un recipiente de reacción en forma de una solución saturada al 4,35 % y a una temperatura de entrada de 50 °C en dos porciones. Primero se añade un 10 % del ácido fumárico, a continuación la solución se siembra con la forma cristalina A (obtenible por los métodos 1-7 anteriores) a una temperatura de entrada de 50 °C, después de lo cual se añade la segunda porción del ácido fumárico (una cantidad del 90 %) durante 2 horas a una temperatura de entrada de 50 °C.

40 A continuación, la suspensión de precipitado blanco se calienta hasta 55 °C y se enfría hasta 45 °C dos veces a fin de estabilizar la forma polimórfica A.

45 Después la cristalización se completa enfriando lentamente hasta una temperatura de camisa de 30 °C durante 5 horas. La suspensión se reduce después mediante destilación a una temperatura de camisa de 30 °C y una presión de 10 kPa (100 mbar) para eliminar el 20 % de la cantidad de suspensión durante 2 horas, y se enfría luego a una temperatura interna de 20 °C durante 1 hora. Por último, la forma A de la sal hemifumarato se aísla mediante filtración y se lava con ALANP antes de secarla a una temperatura de camisa de 40 °C al vacío durante la noche.

Análisis de la forma cristalina A:

5 El análisis por XRPD indicaba que los productos del Método 1 a 8 eran la forma cristalina A de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I), que tiene los picos enumerados en la Tabla 1 anterior y un trazo de XRPD que es el mismo, o esencialmente el mismo, que el trazo representativo mostrado en la Figura 1. La forma cristalina A producida por los métodos 1 a 8 proporciona también un espectro de FT-Raman que es el mismo, o esencialmente el mismo, que el trazo representativo mostrado en la Figura 5.

Las mediciones de sorción dinámica de vapor indicaban que la forma cristalina A tiene una baja higroscopicidad.

10 La forma cristalina A también se ensayó para determinar su estabilidad a la presión exponiendo unos pocos miligramos de esta forma a una presión de 10 toneladas durante 5 minutos. Las muestras inicial y resultante se analizaron en un microscopio Raman, no se observó ningún cambio en la forma.

Ejemplo 3 - Preparación de la forma cristalina B de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I)

15 Se disolvieron 49,7 mg de la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I en 10 ml de EtOH y la solución transparente incolora se filtró a través de un filtro de PTFE de 0,2 µm y se dejó evaporar en condiciones ambientales en un cristizador de 9 cm de diámetro. Al cabo de 2 días se observó un residuo incoloro y se desprendió mediante raspado del cristizador. El polvo blanco fino resultante se obtuvo y se analizó.

Análisis de la forma cristalina B:

20 El análisis por XRPD indicaba que el producto era la forma cristalina B de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I), que tiene un pico único a 2,7° (2-theta) y un trazo de XRPD como el mostrado en la Figura 2. Se encontró también que la forma cristalina B tenía un espectro Raman-TF como el mostrado en la Figura 6.

Ejemplo 4 - Preparación de la forma cristalina C de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I)25 Método 1

Se disolvieron 103,9 mg de la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I en 2 ml de acetona / agua 1:1 a 70 °C y la solución transparente incolora se almacenó directamente en el refrigerador. Al cabo de 1 día de almacenamiento en el refrigerador, el precipitado blanco se filtró sobre un filtro de vidrio P4 y se aspiró aire a través de la muestra durante aproximadamente 3 minutos.

30 Método 2

Se disolvieron 35,0 mg de la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I en 1 ml de 2PrOH a 75 °C y la solución transparente incolora formada se almacenó directamente en el refrigerador. Al cabo de 1 día de almacenamiento, el precipitado blanco se filtró sobre un filtro de vidrio P4 y se aspiró aire a través de la muestra durante aproximadamente 3 minutos. El polvo blanco fino resultante se analizó mediante espectroscopía FT-Raman y XRPD.

35 Método 3

Una suspensión de 30,0 g del Compuesto I en solución y 20 g de ácido fumárico (5 % de conc.) en etanol absoluto (> 99,9 %) se calentó a una temperatura de camisa de 40 °C. La temperatura de 40 °C se mantiene durante 1 h a una velocidad de agitación de 200 r.p.m. Tras esto, la solución se enfría hasta 30 °C y la solución de etanol se destila a 20 kPa (200 mbar) hasta que precipita la solución. Los cristales se recogen filtrando directamente la suspensión, después se secan durante 8 h a 40 °C y 1 kPa (10 mbar). Se obtiene un rendimiento del 80 % (es decir, 5,5 g).

Análisis de la forma cristalina C:

45 El análisis por XRPD realizado sobre los sólidos blancos obtenidos mediante los métodos 1 y 2 anteriores indicaba que el producto era la forma cristalina C de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I), que tiene los picos enumerados en la Tabla 2 anterior y un trazo de XRPD que es el mismo, o esencialmente el mismo, que el trazo representativo mostrado en

la Figura 3. Se encontró también que la forma cristalina C tenía un espectro de FT-Raman que era el mismo, o esencialmente el mismo, que el mostrado en la Figura 7.

Las mediciones de sorción dinámica de vapor indicaban que la forma cristalina C no era higroscópica.

5 **Ejemplo 5 - Preparación de la forma cristalina D de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I)**

10 Se disolvieron 100,6 mg de la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I en 4,5 ml de THF y se obtuvo una solución transparente incolora. Se añadió agua como antisolvente (5,1 ml:8,2 ml) y se obtuvo un tipo de emulsión. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se añadieron 2,5 ml de agua, y la solución se almacenó en el refrigerador. Al cabo de 2 días se formó un precipitado blanco que se aisló sobre un filtro de vidrio P4. La solución no se filtró bien. Se aspiró aire a través de la muestra durante aproximadamente 2 minutos y el sólido blanco se analizó mediante espectroscopía FT-Raman y XRPD. Al cabo de 6 días la muestra se secó durante 15 minutos adicionales al vacío y se analizó mediante espectroscopía FT-Raman y XRPD.

Análisis de la forma cristalina D:

15 El análisis por XRPD realizado sobre el precipitado blanco indicaba que el producto era la forma cristalina D de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I), que tiene los picos enumerados en la Tabla 2 anterior y un trazo de XRPD como el mostrado en la Figura 4.

Se encontró también que la forma cristalina D tenía un espectro de FT-Raman que era el mismo, o esencialmente el mismo, que el mostrado en la Figura 8.

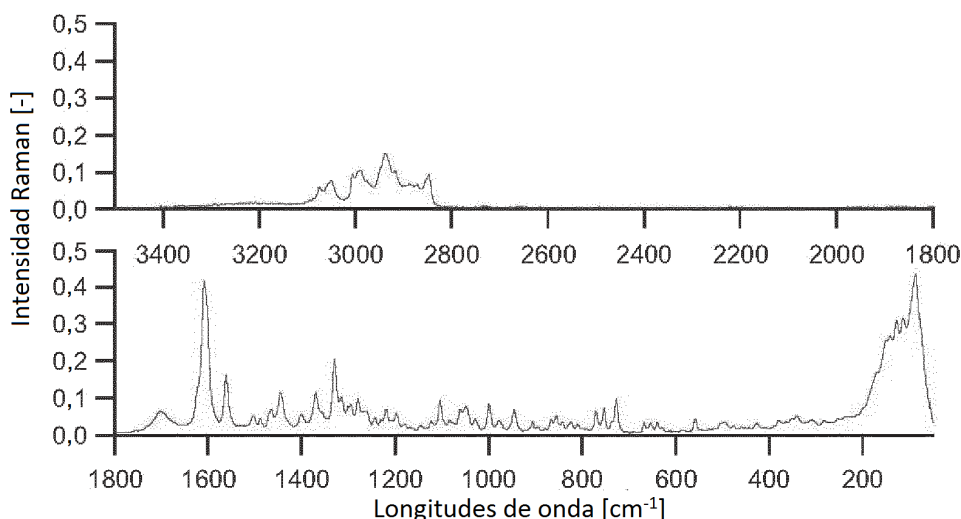
20 **Ejemplo 6 - Preparación de la forma cristalina E de la sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico (Compuesto I)**

25 Se suspendieron 100,8 mg de la forma cristalina A de la sal hemifumarato del Compuesto I en 1 ml de THF /agua 1:1 y se filtró a través de un filtro de PTFE de 0,2 µm, y se obtuvo una solución transparente ligeramente amarillenta. Se añadió 1 ml de n-hexano como antisolvente y apareció un precipitado blanco. Seguidamente, la mezcla se agitó durante 5 minutos adicionales y se filtró después a través de un filtro de centrifuga PTFE de 0,45 µm y todo el sólido pasó a través del filtro. La suspensión se volvió a filtrar sobre un filtro de centrifuga PTFE de 0,45 µm durante un tiempo más corto y el sobrenadante se decantó para permitir el aislamiento del polvo blanco. La torta húmeda se analizó mediante espectroscopía FT-Raman y mostró el patrón de la forma cristalina B de la sal hemifumarato del Compuesto I.

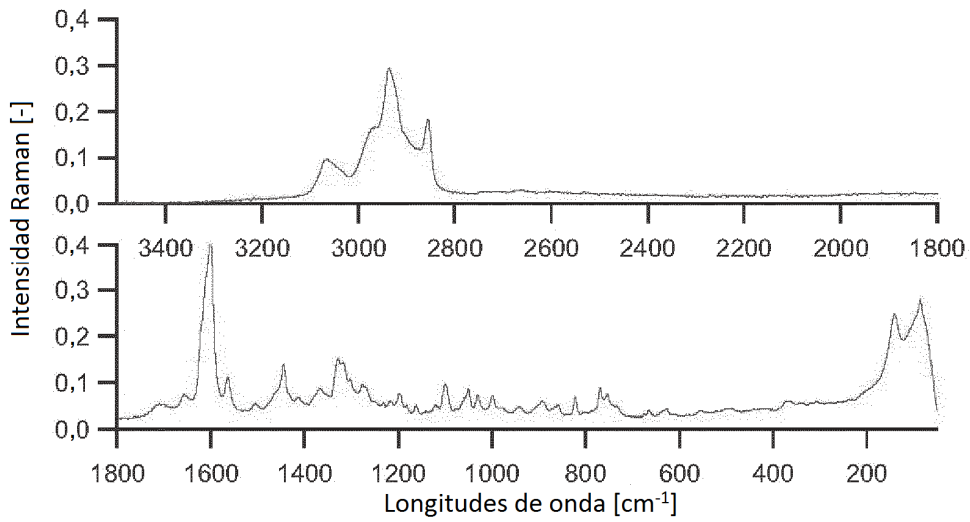
30 Después el sólido se dejó secar en condiciones ambientales en el soporte de muestras de FT-Raman. La muestra se analizó posteriormente mediante espectroscopía FT-Raman y mostró el espectro de la forma cristalina E, que se muestra en la Figura 9.

REIVINDICACIONES

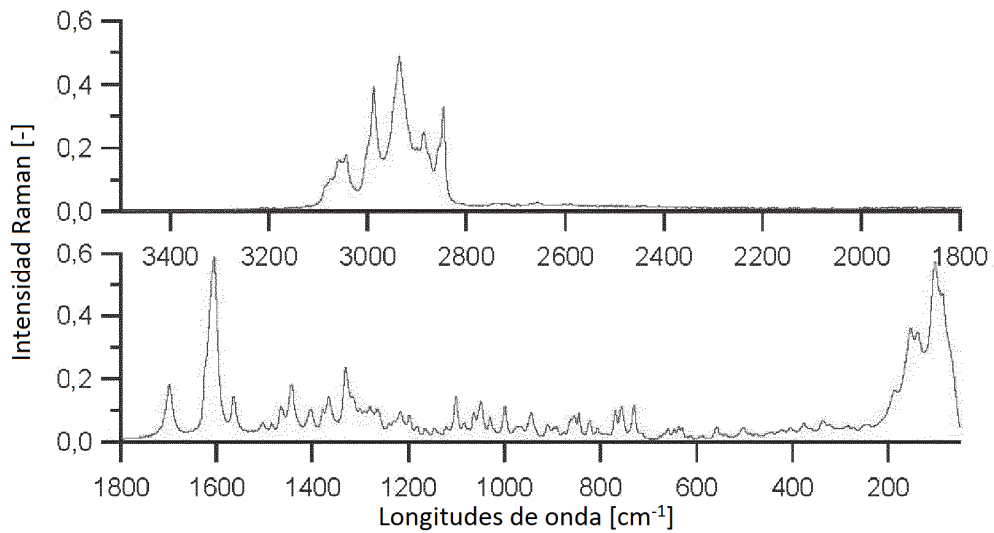
1. Una sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos mediados por interacciones linfocíticas, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona entre el rechazo crónico o agudo de aloinjertos o xenoinjertos de células, tejidos u órganos o función retrasada del injerto, enfermedad de injerto contra huésped; artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados a las mismas, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveitis, psoriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata; enfermedades alérgicas, preferentemente asma alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis/rinitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica; enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes, preferentemente enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, asma intrínseca, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis de contacto irritativa y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente, enfermedad inflamatoria ocular, queratoconjuntivitis, miopatía inflamatoria; miocarditis o hepatitis; lesión por isquemia/reperfusión, preferentemente infarto del miocardio, apoplejía, isquemia intestinal, insuficiencia renal o choque hemorrágico, choque traumático; linfomas de células T o leucemias de células T; enfermedades infecciosas, preferentemente choque tóxico, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria en adultos o infecciones víricas, por ejemplo SIDA, hepatitis vírica, infección bacteriana crónica; enfermedades musculares, preferentemente polimiositis; o demencia senil; cáncer, preferentemente cáncer de mama, o como agente antiangiogénico; neuropatías periféricas, particularmente neuropatías desmielinizantes agudas o crónicas tales como síndrome de Guillain-Barré (GBS), polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción (MMN), y neuropatía periférica desmielinizante paraproteínica (PDN).
2. Una sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos mediados por interacciones linfocíticas de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la enfermedad o trastorno es la polimiositis.
3. Una sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 a 2, en el que dicha sal tiene un grado de cristalinidad superior a aproximadamente un 20 %, preferentemente superior a aproximadamente un 90 %.
4. Una sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha sal comprende una forma cristalina A, teniendo la forma cristalina A un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-}\theta = 6,9^\circ, 10,1^\circ, 10,6^\circ, 12,1^\circ, 17,5^\circ, 18,1^\circ$ o $20,7^\circ$.
5. Una sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha sal comprende una forma cristalina A, teniendo la forma cristalina A el siguiente espectro de FT-Raman:



6. Una sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha sal comprende una forma cristalina B, teniendo la forma cristalina B el siguiente espectro de FT-Raman:

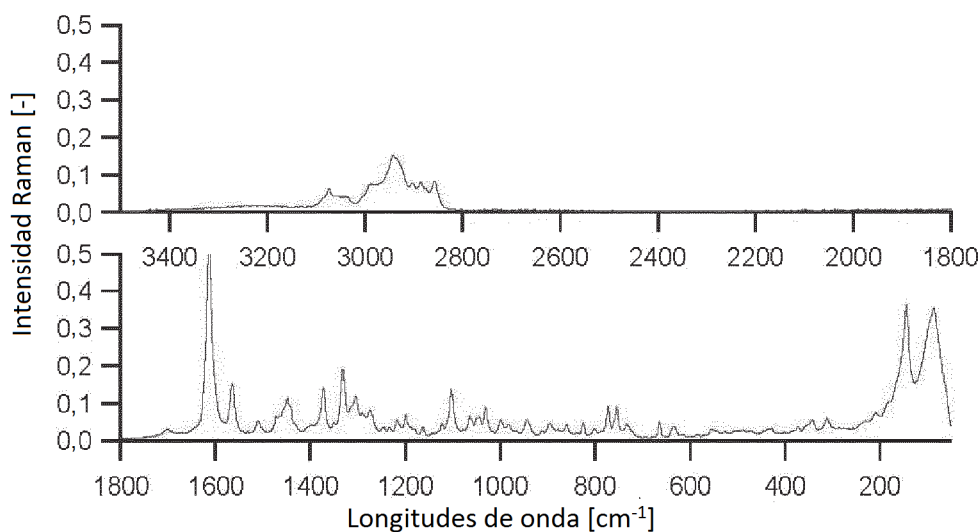


7. Una sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha sal comprende una forma cristalina C, teniendo la forma cristalina C el siguiente espectro de FT-Raman:

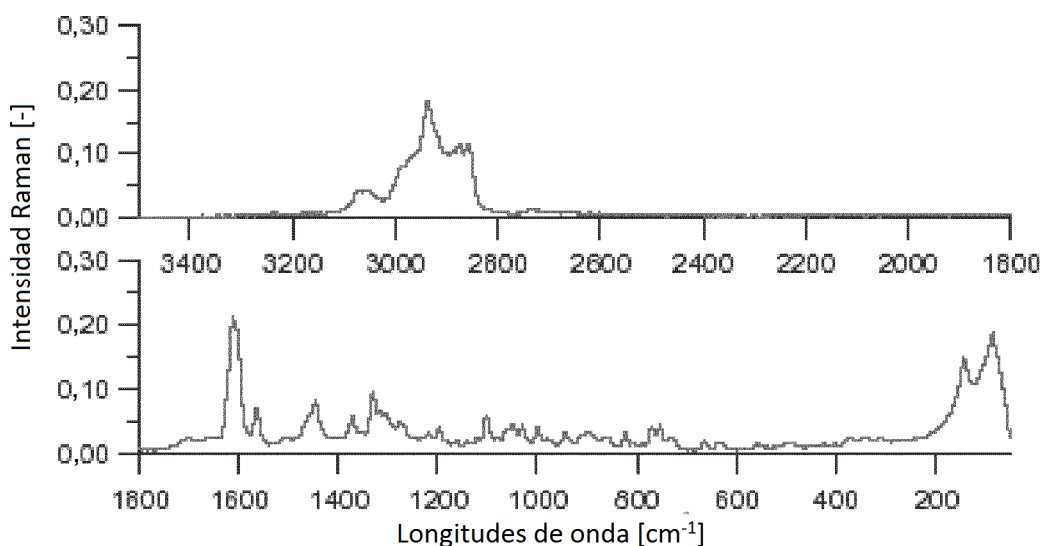


5

8. Una sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha sal comprende una forma cristalina D, teniendo la forma cristalina D el siguiente espectro de FT-Raman:



9. Una sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha sal comprende una forma cristalina E, teniendo la forma cristalina E el siguiente espectro de FT-Raman:



5

10. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos mediados por interacciones linfocíticas de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico mezclada con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 11. Una combinación farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos mediados por interacciones linfocíticas de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una sal hemifumarato del ácido 1-(4-{1-[(E)-4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino]-etil}-2-etil-bencil)-azetidina-3-carboxílico en combinación con un agente inmunosupresor, un agente inmunomodulador, u otros agentes antiinflamatorios.

15 12. Una combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en combinaciones con uno o más de:

i. un inhibidor de la aromatasa,

ii. un antiestrógeno, un antiandrógeno (especialmente en el caso de cáncer de próstata) o un agonista de la gonadorelina,

iii. un inhibidor de la topoisomerasa I o un inhibidor de la topoisomerasa II,

iv. un agente activo de microtúbulos, un agente alquilante, un antimetabolito antineoplásico o un compuesto de platino,

v. un compuesto que dirige/disminuye una actividad de la proteína o lípido quinasa o una actividad de la proteína o lípido fosfatasa, un compuesto antiangiogénico adicional o un compuesto que induce procesos de diferenciación celular,

vi. un receptor de la bradiquinina I o un antagonista de la angiotensina II,

vii. un inhibidor de la ciclooxigenasa, un bisfosfonato, un inhibidor de la histona desacetilasa, un inhibidor de la heparanasa, preferentemente PI-88, un modificador de la respuesta biológica, preferentemente una linfoquina o interferones, preferentemente interferón γ , un inhibidor de la ubiquitinación, o un inhibidor que bloquea las rutas anti-apoptóticas,

iii. un inhibidor de isoformas oncogénicas Ras, preferentemente H-Ras, K-Ras o N-Ras, o un inhibidor de la farnesil transferasa, preferentemente L-744,832 o DK8G557,

ix. un inhibidor de la telomerasa, preferentemente telomestatin,

x. un inhibidor de la proteasa, un inhibidor de la metaloproteínasa de la matriz, un inhibidor de la metionina aminopeptidasa, preferentemente bengamida o un derivado de la misma, o un inhibidor del proteosoma, preferentemente PS- 341, y/o

xi. un inhibidor de mTOR.

13. Una combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, que comprende uno o más de:

un inhibidor de la calcineurina, preferentemente ciclosporina A o FK 506; un inhibidor de mTOR, preferentemente rapamicina, 40-O-(2-hidroxiethyl)-rapamicina, CCI779, ABT578 o AP23573; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, preferentemente ABT-281, ASM981; corticoesteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato de mofetilo; 15-desoxispergualina o un homólogo inmunosupresor, análogo o derivado del mismo; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, preferentemente anticuerpos monoclonales para los receptores de leucocitos, preferentemente MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86 o ligandos de los mismos; otros compuestos inmunomoduladores, preferentemente una molécula de enlace recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma, preferentemente una porción de CTLA4 al menos extracelular o un mutante de la misma unida a una secuencia de proteína no CTLA4, preferentemente CTLA4lg o un mutante de la misma, preferentemente LEA29Y; inhibidores de la molécula de adhesión, preferentemente antagonistas de LF A-1, antagonistas de ICAM-1 o -3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas de VLA-4; esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente amino glutetimida, rogletimida, piroglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol; tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno; bicalutamida; abarelix, goserelina y acetato de goserelina; topotecán, irinotecán, 9-nitrocampotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148; las antraciclinas tales como doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorrubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido; taxanos, preferentemente paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, preferentemente vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas y epotilonas y derivados de las mismas, preferentemente epotilona B o un derivado de la misma; busulfán, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea; 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, citarabina, fludarabina, tioguanina, metotrexato y edatrexato; carboplatino, cis-platino y oxaliplatino; inhibidores de la proteína tirosina quinasa y/o serina y/o treonina quinasa o inhibidores de la lípido quinasa, preferentemente los compuestos que dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del factor de crecimiento epidérmico de la familia de receptores tirosinas quinasa (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homodímeros o heterodímeros), la familia del factor de crecimiento endotelial vascular del receptor de tirosina quinasa (VEGFR), los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-IR), la familia del receptor de tirosina quinasa Trk, la familia del receptor de tirosina quinasa Axl, el receptor de tirosina quinasa Ret, el receptor de tirosina quinasa Kit/SCFR, miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, preferentemente BCR-Abl, miembros de la familia de la proteína quinasa C (PKC) y de la familia Raf de serina/treonina quinasa, miembros de la familia quinasa MEK, SRC, JAK, FAK, PDK o PI(3), o de la familia quinasa PI(3)-quinasa-relacionada, y/o miembros de la familia quinasa dependiente de la ciclina (CDK) y compuestos antiangiogénicos que tienen otro mecanismo para su actividad, preferentemente no relacionado con la inhibición de la proteína o lípido quinasa; 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un derivado amida del ácido N-aril(tio)antranílico, preferentemente 2-[(4-piridil)metil]amino-N-[3-metoxi-5-

- (trifluorometil)fenil]benzamida o 2-[(1-oxido-4-piridil)metil]amino-N-[3-trifluoro-metilfenil]benzamida, Angiostatin; Endostatin; amidas del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos del anti-receptor de VEGF, preferentemente RhuMab; anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos siempre que muestren la actividad biológica deseada; compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia del receptor de tirosina quinasa EGF, preferentemente el receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o que se unen a EGF o ligandos relacionados con EGF, o que tienen un efecto de inhibición doble en el receptor de ErbB y VEGF quinasa y son preferentemente trastuzumab, cetuximab, Iressa, OS1-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3; un derivado N-fenil-2-pirimidina-amina, preferentemente imatinib; un derivado N-fenil-2-pirimidina-amina, preferentemente imatinib; PD180970; AG957; o NSC 680410; derivados de la estaurosporina, preferentemente midostaurina; UCN-OI, safingol, BAY 43-9006, Bryostatin 1, Perifosina; Ilmofosina RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; o LY333531/LY379196; talidomida y TNP-470; inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, PTEN o CDC25, preferentemente ácido okadaico o un derivado del mismo; ácido retinoico, α -, γ - o δ -tocoferol o α -, γ - o δ -tocotrienol; celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alkil-2-amilaminofenilacético, preferentemente ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético; MS-275, SAHA, piroxamida, FR-901228 o ácido valproico; ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico; inhibidores de colágeno peptidomiméticos y no peptidomiméticos, derivados de tetraciclina, preferentemente el inhibidor de hidroxamato peptidomimético batimastat y su análogo oralmente biodisponible marimastat, prinomastat, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211 o AAJ996; rapamicina (sirolimus) o un derivado de la misma, preferentemente 32-deoxo-rapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32-deoxo-rapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32(S)-dihidro-rapamicina, 16-pent-2-iniloxi-32(S)-dihidro-40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina y, más preferentemente, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina; CI779 o 40-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato]-rapamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, ABT578 o 40-(tetrazolil)-rapamicina, particularmente 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina, o rapálogos.
14. Una combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en la que la combinación es una combinación fija que se administra como una dosificación individual.

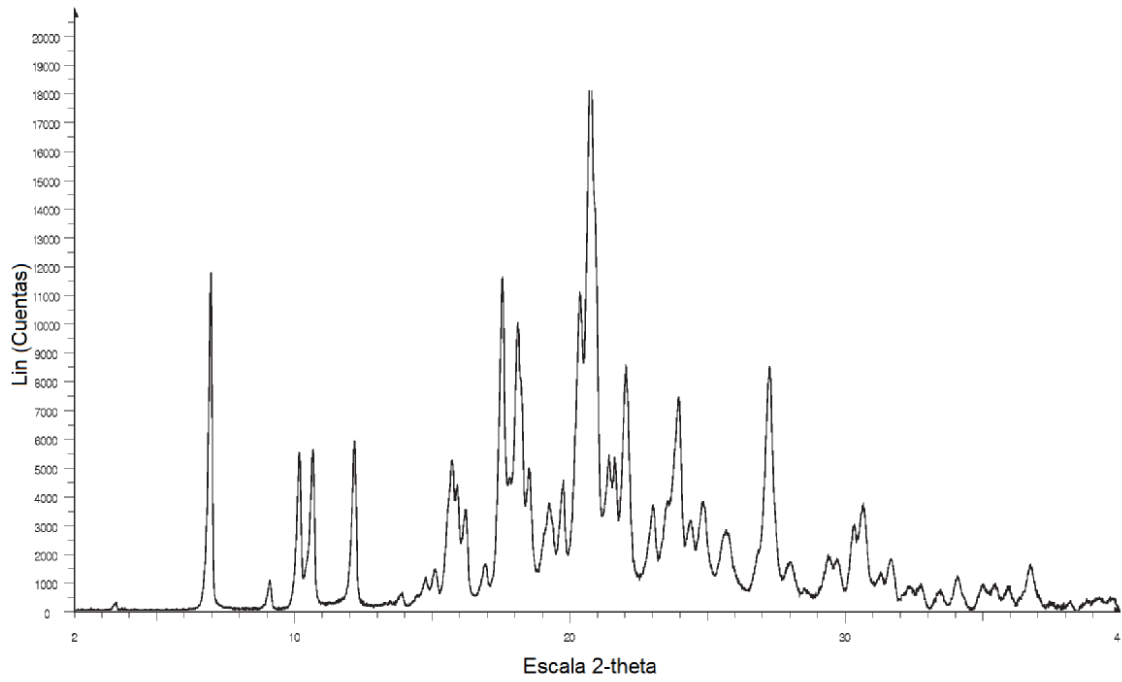


Fig. 1

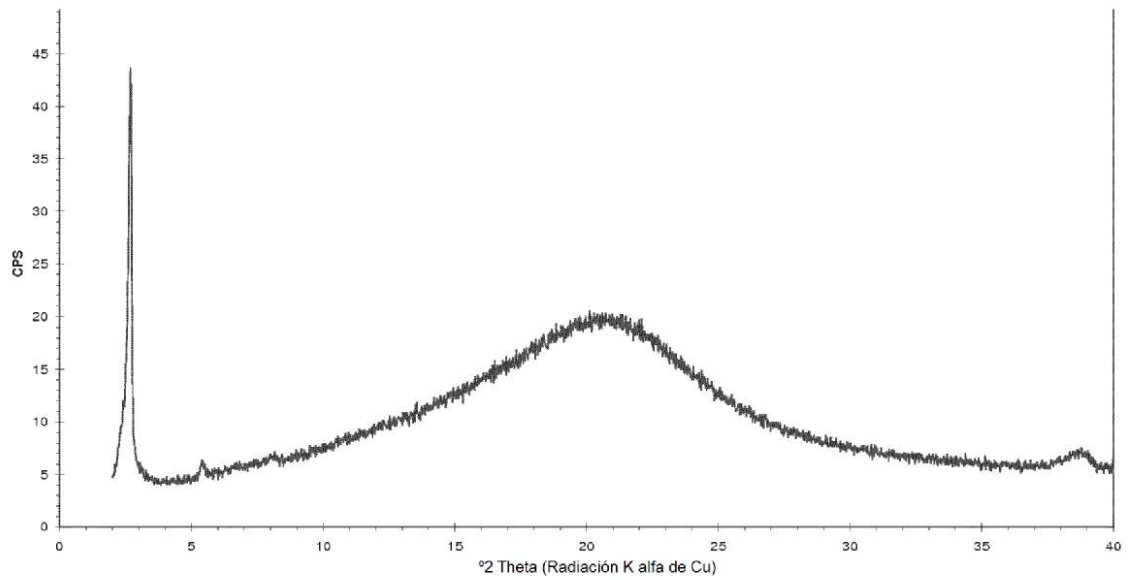


Fig. 2

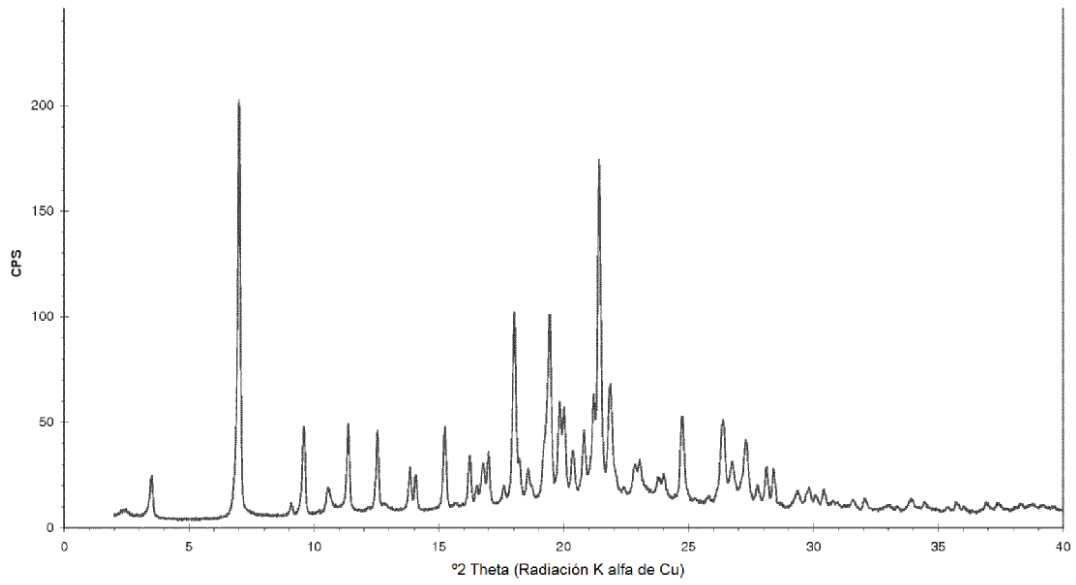


Fig. 3

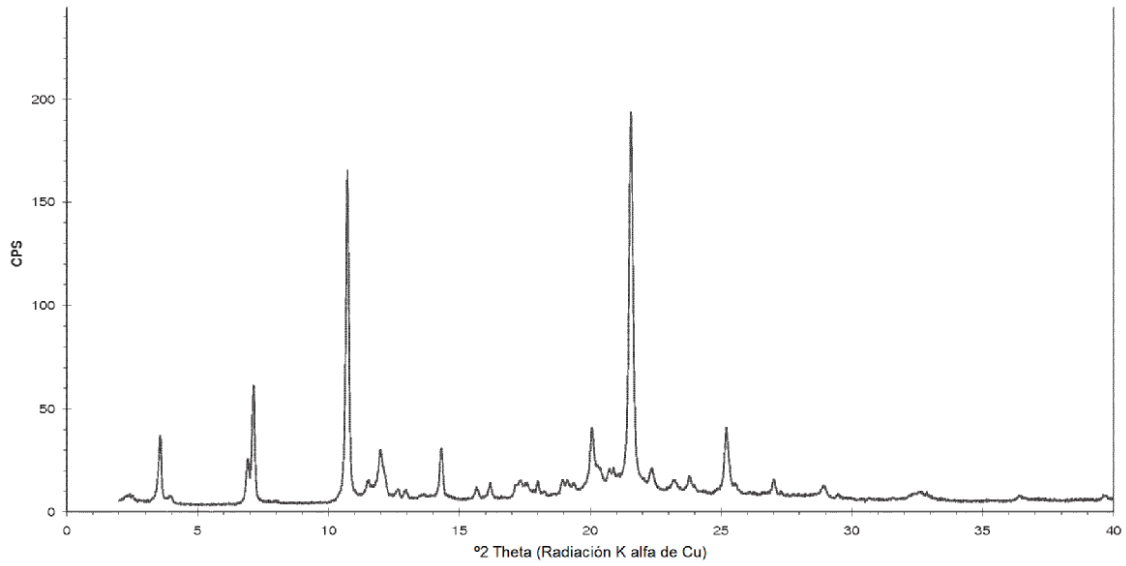


Fig. 4

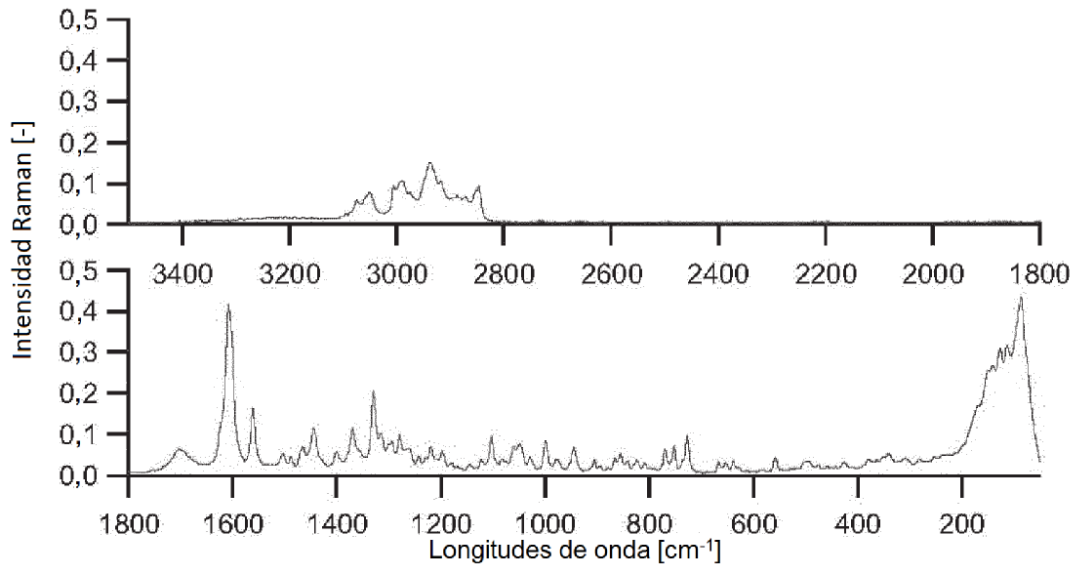


Fig. 5

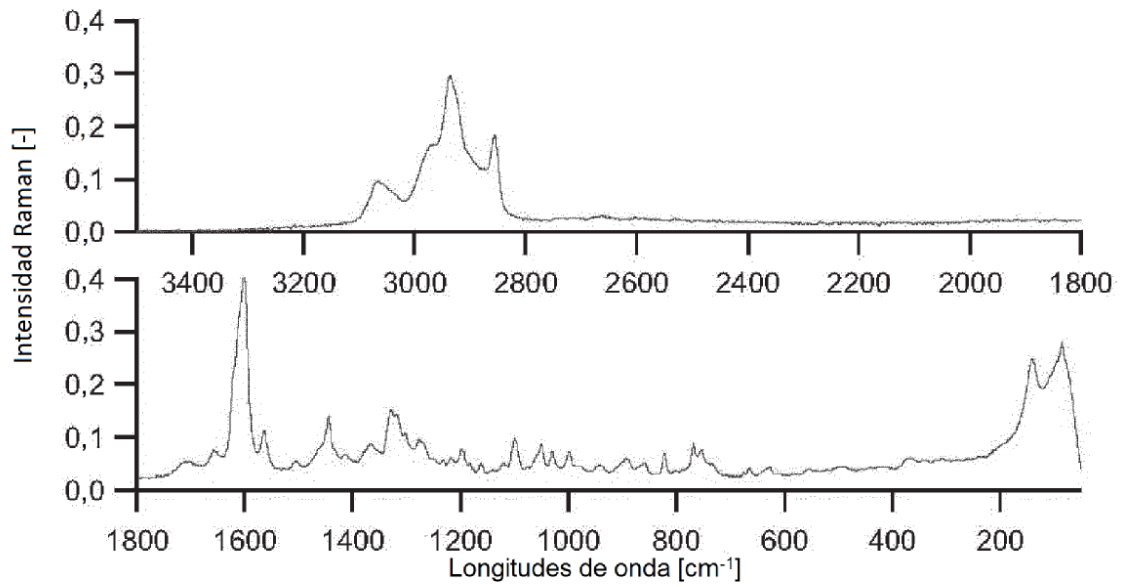


Fig.6

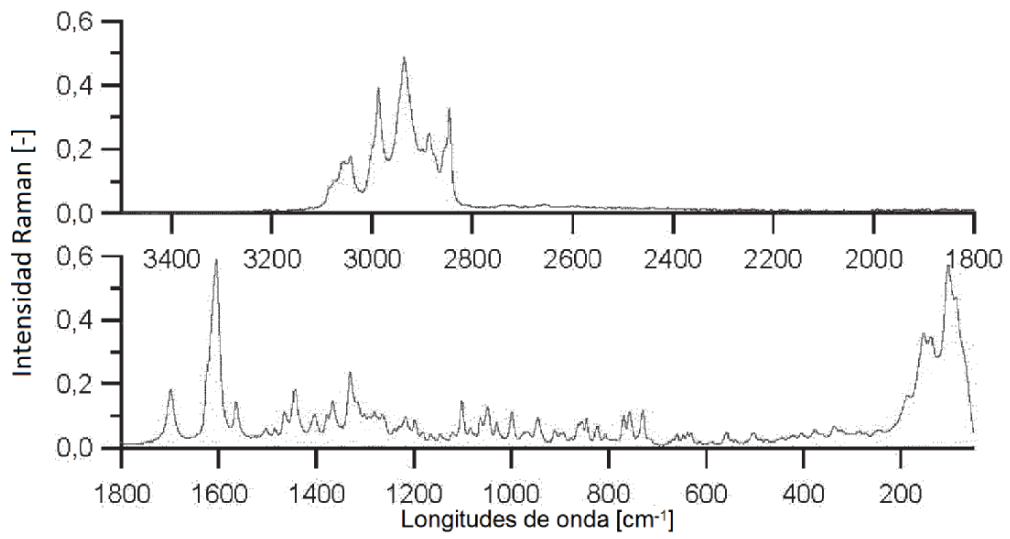


Fig. 7

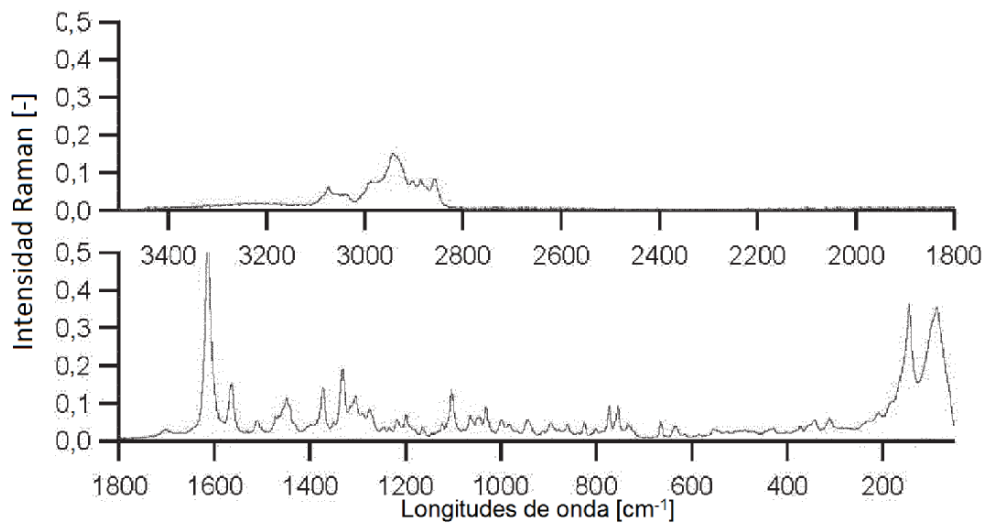


Fig. 8

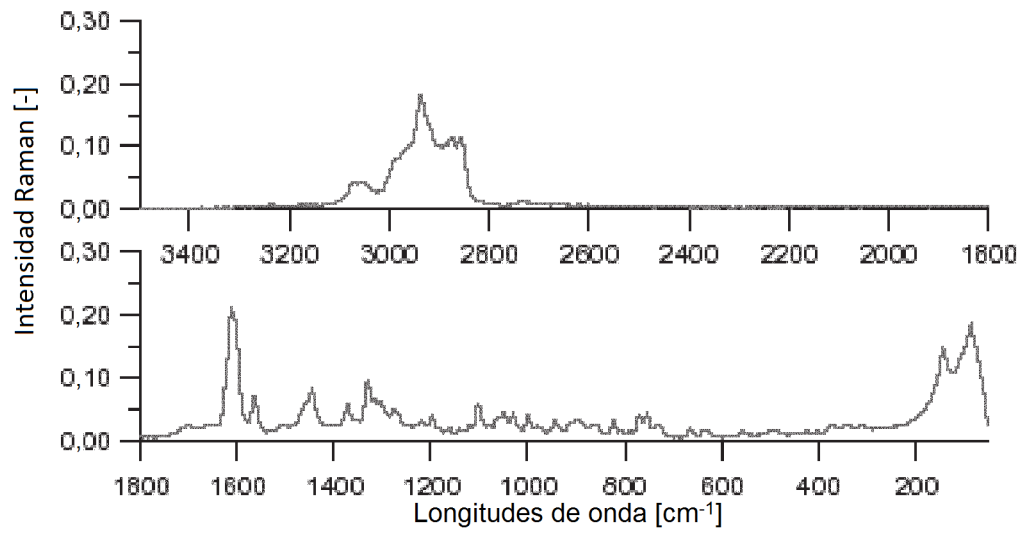


Fig. 9