(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 639 019**

(51) Int. CI.:

C07D 277/36 (2006.01)
C07D 277/32 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2009 PCT/US2009/055868**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.03.2010 WO10028132**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2009 E 09812208 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2326632**

(54) Título: **Nuevo cocristal de colina de epalrestat**

(30) Prioridad:

06.09.2008 US 94904 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.10.2017

(73) Titular/es:

BIONEVIA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
1 Nichols Place
Cambridge, MA 02138, US

(72) Inventor/es:

KALOFONOS, ISABEL;
STAHLY, G., PATRICK;
MARTIN-DOYLE, WILLIAM;
KALOFONOS, DIMITRIS;
STULTS, JEFFREY, S. y
HOUSTON, TRAVIS, L.

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

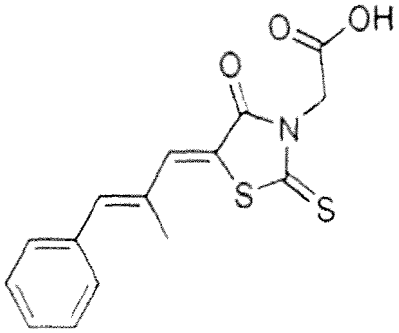
Nuevo cocristal de colina de epalrestat

Campo técnico

La invención se refiere a un nuevo cocristal de colina de ácido 5-[(1Z,2E)-2-metil-3-fenilpropenilideno]-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidineacético, a procedimientos para preparar el nuevo cocristal, a composiciones farmacéuticas que comprenden el nuevo cocristal y a procedimientos de tratamiento y/o prevención de diversas afecciones mediante la administración del nuevo cocristal de colina.

Antecedentes

El compuesto ácido 5-[(1Z,2E)-2-metil-3-fenilpropenilideno)-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidineacetico (mostrado a continuación). referido por su nombre común "epalrestat", es un principio farmacéuticamente activo ("API", del inglés *active pharmaceutical ingredient*) que tiene una actividad terapéutica beneficiosa, por ejemplo, como un inhibidor de la aldosa reductasa:



La preparación y la actividad farmacológica de epalrestat se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 4.831.045. Epalrestat es útil en el tratamiento y o la prevención de diversas afecciones tales como, por ejemplo, complicaciones de la diabetes, además de proporcionar cardioprotección en pacientes no diabéticos. Por ejemplo, epalrestat tiene una indicación positiva para el tratamiento y/o la prevención de neuropatía diabética, y es útil para el tratamiento y/o la prevención de otras diversas complicaciones diabéticas que incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, gastroparesis diabética, microangiopatía diabética y macroangiopatía diabética en mamíferos. Epalrestat es también útil para proporcionar cardioprotección a sujetos que no padezcan diabetes, y como un neuroprotector o tratamiento para trastornos neurológicos o neurodegenerativos. La actividad terapéutica de epalrestat en diversas afecciones se ha demostrado en las referencias médicas, incluyendo pero sin limitación a Machii H. y col., Gendai Iryo, 1996;28:1273; Miyamoto S. y col., Gendai Iryo, 1986; 18 (Número extra III):82; Goto Y. y col., Journal of Clinical and Experimental Medicine, 1990;152:405; Nakano K. y col., Journal of Clinical and Experimental Medicine, 1990; 152:137; Okamoto H. y col., Internal Medicine, 2003;42:655-664; Hamada Y. y col., Diabetes Care 2000;23:1539-44.; Goto Y. y col., Diabet Med 1993:10(supl 2):S39-43; Goto Y. y col., Biomed Pharmacother 1995;49:269-77; Uchida K. y col., Clin Ther 1995;17:460-6; Hotta N. y col., J Diabetes Complications 1996;10:168-72; Hotta N. y col., Diabetes Care 2006;29:1538-44; Matsuoka K. y col., Diabetes Res Clin Pract 2007;77(supl 1):S263-8; Nakayama M. y col., Diabetes Care 2001 ;24:1093-8; Baba M., Journal of the Peripheral Nervous System 2003;8:170; Yasuda H. y col., Diabetes Care 2000;23:705; IkedaT y col., Diabetes Research and Clinical Practice 1999;43:193-198; Katayama M. y col., Electroencophalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control 1995;97:81; y Misawa S. y col., Neurology 2006-66:1545-9.

Aunque la eficacia terapéutica es la preocupación principal para un agente terapéutico, tal como epalrestat, la sal y la forma del estado sólido (por ejemplo, formas cristalinas o formas amorfas) de un candidato de fármaco puede ser importante para sus propiedades farmacológicas y para su desarrollo como un API viable. Por ejemplo, cada sal o cada forma sólida de un candidato de fármaco pueden tener diferentes propiedades (físicas y químicas) del estado sólido. Las diferencias en las propiedades físicas presentadas por una forma sólida particular de un API, tal como un cocristal, sal o polimorfo del compuesto original, puede afectar a los parámetros farmacéuticos del API. Por ejemplo, estabilidad de almacenamiento, compresibilidad y densidad, todas las cuales pueden ser importantes en la formulación y la fabricación del producto, y las tasas de solubilidad y de disolución, que pueden ser factores importantes en la determinación de la biodisponibilidad, pueden verse afectadas. Dado que estas propiedades físicas se ven influenciadas a menudo por la forma del estado sólido del API, pueden afectar significativamente a una serie de factores, incluyendo la selección de un compuesto como un API, la forma de dosificación farmacéutica final, la optimización de los procedimientos de fabricación y la absorción en el cuerpo. Por otra parte, encontrar la forma más adecuada para el posterior desarrollo del fármaco puede reducir el tiempo y el coste de ese desarrollo.

La obtención de formas cristalinas puras, por tanto, es extremadamente útil en el desarrollo de fármacos. Esto puede permitir una mejor caracterización de las propiedades físicas y químicas de los candidatos a fármacos. Por ejemplo,

las formas cristalinas tienen con frecuencia mejoras propiedades químicas y físicas que las formas amorfas. Como ejemplo adicional, una forma cristalina puede poseer una farmacología más favorable que una forma amorfa o puede ser más fácil de procesar. Esta también puede tener una mejor estabilidad al almacenamiento.

Una de tales propiedades físicas que pueden afectar a la procesabilidad es la fluidez del sólido, antes y después de la molienda. La fluidez afecta a la facilidad con la que se maneja el material durante el procesado en una composición farmacéutica. Cuando las partículas del compuesto en polvo no fluyen unas a través de otras con facilidad, un especialista en formulación debe tomar dicho hecho en cuenta en el desarrollo de una formulación en comprimidos o cápsulas, lo que puede requerir el uso de componentes adicionales, tales como sustancias de deslizamiento, incluyendo, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, talco, almidón o fosfato cálcico tribásico.

Otra propiedad del estado sólido de un compuesto farmacéutico que puede ser importante es la tasa de disolución en un fluido acuoso. La tasa de disolución de un principio activo en el fluido estomacal de un paciente puede tener consecuencias terapéuticas puesto que esto puede tener un impacto en la tasa a la cual un ingrediente activo administrado por vía oral puede alcanzar el torrente sanguíneo del paciente.

Otra propiedad del estado sólido de un compuesto farmacéutico que puede ser importante es su comportamiento térmico, incluyendo su punto de fusión. El punto de fusión de la forma sólida de un fármaco es opcionalmente lo suficientemente alto para evitar la fusión o deformación plástica durante operaciones de procesado convencionales, así como la concreción del fármaco mediante deformación plástica al almacenarse (Véase, por ejemplo, Gould. P. L. Int. J. Pharmaceutics 1986 33 201-217). En algunos casos puede ser deseable para una forma sólida que se funda por encima de aproximadamente 100 ºC. Por ejemplo, las categorías de punto de fusión usadas por una compañía farmacéutica son, en orden de preferencia, + (pf > 120 ºC), 0 (pf 80-120 ºC) y - (pf < 80 ºC) (Balbach, S.: Korn, C. Int. J. Pharmaceutics 2004 275 1-12).

Pueden prepararse moléculas de fármaco activo en sales farmacéuticamente aceptables para administración terapéutica al paciente. El documento JP 2004 210703 desvela epalrestat en su forma cristalina de tipo B. El documento JP 2007 099680 se refiere a epalrestat en forma de una sal de amina terciaria cristalina. Las sales cristalinas de un fármaco pueden ofrecer ventajas sobre la forma libre del compuesto, tales como mejorada solubilidad, estabilidad, mejoras en el procesado, etc., y las diferentes formas de sal cristalinas pueden ofrecer mayores o menores ventajas unas sobre otras. No obstante, la formación de una sal cristalina no es predecible, y de hecho no es siempre posible. Por otra parte, no hay manera de predecir las propiedades de una sal cristalina particular de un compuesto hasta que se forma. Como tal, encontrar las condiciones correctas para obtener una forma de sal cristalina particular de un compuesto, con propiedades farmacéuticamente aceptables, puede tomar un tiempo y esfuerzo significativos. El documento US 2005/181041 desvela la preparación de cocristales de fase mixta de agentes activos y enseña de un modo en general en torno a las ventajas proporcionadas por cocristales de agentes farmacéuticamente activos, por ejemplo en términos de estabilidad, solubilidad, propiedades físicas en polvo y tasas de liberación. El procedimiento desvelado en el presente documento podría aplicarse potencialmente a cualquier IFA, incluyendo epalrestat y cloruro de colina, que se mencionan en una larga lista.

También es posible conseguir las propiedades deseadas de un IFA particular formando un cocristal del mismo IFA o de una sal del IFA. Los cocristales son cristales que contienen dos o más moléculas no idénticas. Pueden encontrarse ejemplos de cocristales en la Cambridge Structural Database. También pueden encontrarse ejemplos de cocristales en Etter, M.C., y Adsmond, D.A., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1990 589-591: Etter, M. C., MacDonald, J.C., y Bernstein, J., Acta Crystallogr. Sect. B, Struct. Sci. 1990 B46 256-262; y Etter, M.C., Urbanczyk-Lipkowska. Z., Zia-Ebrahimi, M., y Panunto, T.W., J. Am. Chem. Soc. 1990 112 8415-8426. También se citan los siguientes artículos: Görbotz C.H. y Hersleth, H.P. Acta Cryst. 2000 B56 625-534; y Senthil Kumar, V.S., Nangia, A., Katz, A.K., y Carrell, H.L., Crystal Growth & Design. 2002 2 313-318.

Cocristalizando un IFA o una sal de un IFA con un coformador (el otro componente del cocristal), uno crea una nueva forma de estado sólido del IFA que tiene propiedades únicas en comparación con las formas sólidas existentes del IFA o sus sales. Por ejemplo, un cocristal puede tener unas propiedades de disolución y/o solubilidad diferentes de las del propio agente activo o su sal. Los cocristales que contienen el IFA pueden usarse para liberar terapéuticamente el IFA. Nuevas formulaciones de fármaco que comprenden cocristales de IFA con coformadores farmacéuticamente aceptables pueden, en algunos casos, tener propiedades superiores sobre las formulaciones de fármaco existentes. No obstante, la formación de cocristal no es predecible, y de hecho no es siempre posible. Por otra parte, no hay manera de predecir las propiedades de un cocristal particular de un compuesto hasta que se forma. Como tal, encontrar las condiciones correctas para obtener un cocristal particular de un compuesto, con propiedades farmacéuticamente aceptables, puede tomar un tiempo, esfuerzo y recursos significativos.

Una forma cristalina de un compuesto, una sal cristalina del compuesto o un cocristal que contiene el compuesto o su forma de sal posee generalmente propiedades cristalográficas y espectroscópicas distintas cuando se compara con otras formas cristalinas que tienen la misma composición química. Las propiedades cristalográficas y espectroscópicas de una forma particular pueden medirse mediante XRPD, cristalografía de rayos X de un solo cristal, espectroscopía de RMN de estado sólido, por ejemplo, RMN CP/MAS de ^{13}C o espectrometría de Raman, entre otras técnicas. Una forma cristalina particular de un compuesto, o su sal, o de un cocristal, habitualmente también exhibe un comportamiento térmico distinto. El comportamiento térmico puede medirse en el laboratorio

mediante técnicas como, por ejemplo, punto de fusión capilar, TGA y DSC.

En la siguiente descripción, se harán evidentes diversos aspectos y realizaciones de la invención. Objetos adicionales y ventajas de la invención se expondrán en parte en la siguiente descripción y en parte serán obvios a partir de la descripción o pueden aprenderse poniendo en práctica la invención. Los objetos y ventajas de la invención se realizarán y conseguirán por medio de los elementos y combinaciones señalados particularmente en las reivindicaciones adjuntas.

Sumario

De acuerdo con diversas realizaciones de la invención y después de una extensa experimentación, los inventores han descubierto un nuevo cocristal de colina de epalrestat, colina hidrógeno diepalrestat.

La invención en diversas realizaciones también se refiere un procedimiento de preparación del nuevo cocristal de colina de epalrestat, composiciones farmacéuticas que contienen el nuevo cocristal de colina de epalrestat y composiciones farmacéuticas que contienen el nuevo cocristal de colina de epalrestat para su uso en el tratamiento y/o prevención de diversas afecciones, tales como complicaciones diabéticas, y también para su uso para proporcionar cardioprotección en pacientes que pueden no ser diabéticos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "XRPD" se refiere a difracción de polvo de rayos X. Los datos de XRPD desvelados en el presente documento se obtuvieron usando un difractómetro Inel XRG-3000 equipado con un detector CPS (Posición Curvada Sensible) con un intervalo 2θ de 120º. Se recogieron datos en tiempo real usando radiación de Cu-Kα a una resolución de 0,03º 2θ. El voltaje y el amperaje del tubo se ajustaron a 40 kV y 30 mA, respectivamente. La rendija del monocromador se ajustó a 5 mm en 160 µm. Las muestras se prepararon para el análisis empaquetándolas en capilares de vidrio de paredes finas. Cada capilar se montó en una cabeza de goniómetro que se supervisa para que permita el giro del capilar durante la adquisición de datos. La calibración del instrumento se realizó usando un patrón de referencia de silicio.

Tal como se usa en el presente documento, el término "DSC" se refiere a calorimetría de exploración diferencial. Los datos de DSC desvelados en el presente documento se obtuvieron usando un calorímetro de exploración diferencial Q2000 de TA Instruments. La muestra se puso en una bandeja DSC de aluminio y se registró el peso de forma precisa. La bandeja se dobló y los contenidos se calentaron en las condiciones dadas en las figuras. Se usó metal de indio como patrón de calibración.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "RMN ^{1}H " se refiere a espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón. Los datos de RMN ^{1}H de solución desvelados en el presente documento se adquirieron en un espectrómetro Varian ^{UNITY}INOVA-400 (Frecuencia de Larmor de ^{1}H = 399,8 MHz). Los parámetros específicos de cada espectro se proporcionan en las figuras adjuntas.

Como se muestra más adelante (Ejemplo 3), los datos de solubilidad se recogieron en agua a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas usando un agitador orbital. Las muestras se recogieron a aproximadamente 1, 3, 6 y 24 horas, y se analizaron por espectrofotometría de UV usando un espectrómetro SpectraMax M2 UV-VIS. La calibración de longitud de onda y precisión fotométrica se realizaron usando el software SpectraMax Pro 5 como una calibración interna del instrumento. El detector se puso a cero con un pocillo de referencia en una microplaca cargada con agua en la que se obtuvieron los datos, y esos datos se sustrajeron de los datos recogidos. Las muestras se analizaron en el intervalo de UV a temperatura ambiente en los pocillos de una placa de cuarzo de 96 pocillos.

Como se usa en el presente documento con respecto a las diversas técnicas analíticas descritas en el presente documento y los datos generados a partir de las mismas, el término "sustancialmente" igual o similar a está destinado a transmitir que un conjunto particular de datos analíticos es, dentro de límites científicos adecuados, suficientemente similar al desvelado en el presente documento por lo que un experto en la materia apreciaría que la forma del compuesto es la misma que la de la presente invención. Un experto en la materia apreciaría que determinadas técnicas analíticas, tales como, por ejemplo, XRPD, RMN ^{1}H y DSC, no producirán exactamente los mismos resultados cada vez debido a, por ejemplo, variación instrumental, preparación de la muestra, error científico, etc. A modo únicamente de ejemplo, los resultados de XRPD (es decir situaciones, intensidades y/o presencia de picos) pueden variar ligeramente de una muestra a otra, a pesar del hecho de que las muestras sean, dentro de principios científicos aceptados, la misma forma, y esto puede deberse a, por ejemplo, orientación preferida o variación de contenido de disolvente o agua. Está también comprendido dentro de la habilidad de los expertos en la materia, observar los datos en su conjunto, para apreciar si tales diferencias indican una forma diferente, y por tanto determinar si los datos analíticos que se están comparando con los desvelados en el presente documento son sustancialmente similares. A este respecto, y como se practica comúnmente dentro de la comunidad científica, no se pretende que los datos analíticos experimentales del nuevo colina hidrógeno diepalrestat desvelado en el presente documento se reúnan literalmente para determinar si los datos comparativos representan la misma forma que la desvelada y reivindicada en el presente documento, tal como, por ejemplo, si todos y cada uno de los picos del patrón de XRPD ejemplar desvelado en el presente documento están presentes en los datos comparativos, en la misma situación y/o son de la misma intensidad. En su lugar, como se ha analizado anteriormente, se pretende

que los expertos en la materia, usando principios científicos aceptados, hagan una determinación basada en los datos como un conjunto respecto a si los datos analíticos comparativos representan la misma forma o una forma diferente del nuevo colina hidrógeno diepalrestat desvelado en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "colina hidrógeno diepalrestat" y "cocristal de diácido de hidrógeno de colina de epalrestat", incluyendo variaciones que usan el nombre químico "ácido 5-[(1Z,2E)-2-metil-3-fenilpropenilideno]-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidinaacético" en lugar del nombre común "epalrestat", se usan de un modo intercambiable para referirse al nuevo cocristal de colina de epalrestat descrito en el presente documento.

Debe apreciarse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son ejemplares y explicativas.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 es un patrón de XRPD ejemplar de un cocristal de diácido de hidrógeno de colina de epalrestat, de acuerdo con una realización de la invención de la invención;
La FIG. 2 es un termograma DSC ejemplar de un cocristal de diácido de hidrógeno de colina de epalrestat, de acuerdo con una realización de la invención de la invención;
La FIG. 3A es un espectro de RMN ^{1}H completo ejemplar de un cocristal de diácido de hidrógeno de colina de epalrestat, de acuerdo con una realización de la invención de la invención;
La FIG. 3B es un espectro de RMN ^{1}H ejemplar de 7,9 a 7,0 ppm de un cocristal de diácido de hidrógeno de colina de epalrestat, de acuerdo con una realización de la invención de la invención;
La FIG. 3C es un espectro de RMN ^{1}H ejemplar de 4,8 a 2,2 ppm de un cocristal de diácido de hidrógeno de colina de epalrestat, de acuerdo con una realización de la invención de la invención;
La FIG. 3D es un espectro de RMN ^{1}H ejemplar de 2,11 a 2,00 ppm de un cocristal de diácido de hidrógeno de colina de epalrestat, de acuerdo con una realización de la invención de la invención;
La FIG. 4 es un patrón de XRPD de un producto intermedio útil en un procedimiento de preparación ejemplar de un cocristal de diácido de hidrógeno de colina de epalrestat de acuerdo con una realización de la invención;
La FIG. 5A es un espectro de RMN ^{1}H completo de un producto intermedio útil en un procedimiento de preparación ejemplar de un cocristal de diácido de hidrógeno de colina de epalrestat de acuerdo con una realización de la invención;
La FIG. 5B es un espectro de RMN ^{1}H de 8,0 a 5,4 ppm de un producto intermedio útil en un procedimiento de preparación ejemplar de un cocristal de diácido de hidrógeno de colina de epalrestat de acuerdo con una realización de la invención;
La FIG. 5C es un espectro de RMN ^{1}H de 4,6 a 2,2 ppm de un producto intermedio útil en un procedimiento de preparación ejemplar de un cocristal de diácido de hidrógeno de colina de epalrestat de acuerdo con una realización de la invención; y
Las FIGS. 6A-6B muestran los datos de solubilidad para un cocristal de colina de epalrestat, de acuerdo con una realización ejemplar de la invención.

Descripción de realización ejemplar

La invención se refiere a un nuevo cocristal de colina de epalrestat. Específicamente, el nuevo cocristal que se ha descubierto es un cocristal de diácido de hidrógeno de colina de epalrestat que tiene dos moles de epalrestat y un mol de colina. En una realización, el nuevo cocristal es anhidro. Al menos un procedimiento de preparación ejemplar del nuevo cocristal de colina de epalrestat de acuerdo con la invención se describe más adelante en los ejemplos.

El nuevo cocristal descrito en el presente documento se obtiene en una forma de sólido cristalino, como se ve mediante el alto grado de cristalinidad representado en el patrón de XRPD proporcionado en la FIG. 1. Se muestra que el cocristal tiene propiedades fisicoquímicas distintas. El cocristal de epalrestat descrito en el presente documento es particularmente adecuado para la preparación de preparaciones farmacéuticas estables.

El nuevo cocristal de colina de epalrestat se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 1, un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 2, un espectro de RMN ^{1}H sustancialmente como se muestra en las FIGS. 3A-3D y un perfil de solubilidad sustancialmente como se muestra en la FIG. 6A. Un listado ejemplar de picos de XRPD representativos del nuevo cocristal de colina de epalrestat de acuerdo con una realización de la invención puede encontrarse en la Tabla 1. Un listado ejemplar de datos de RMN representativos puede encontrarse en la Tabla 2.

Tabla 1

°2θ	espacio *d* (Å)	Intensidad (%)
6,1 ± 0,2	14,51 ± 0,48	100
12,4 ± 0,2	7,11 ± 0,11	47
12,7 ± 0,2	6,99 ± 0,11	41
13,3 ± 0,2	6,66 ± 0,10	35
14,1 ± 0,2	6,28 ± 0,09	31
15,3 ± 0,2	5,80 ± 0,08	46

continuación

°2θ	espacio *d* (Å)	Intensidad (%)
15,8 ± 0,2	5,60 ± 0,07	16
16,6 ± 0,2	5,33 ± 0,06	17
17,2 ± 0,2	5,14 ± 0,06	50
18,2 ± 0,2	4,86 ± 0,05	13
18,8 ± 0,2	4,72 ± 0,05	19
20,0 ± 0,2	4,43 ± 0,04	13
20,2 ± 0,2	4,39 ± 0,04	9
21,3 ± 0,2	4,18 ± 0,04	72
21,6 ± 0,2	4,11 ± 0,04	78
22,9 ± 0,2	3,89 ± 0,03	23
24,6 ± 0,2	3,62 ± 0,03	31
25,0 ± 0,2	3,56 ± 0,03	50
25,8 ± 0,2	3,45 ± 0,03	67
27,0 ± 0,2	3,31 ± 0,02	37
28,4 ± 0,2	3,15 ± 0,02	9

Tabla 2

protones	posición de pico (ppm)	multiplicidad	constante de acoplamiento (Hz)	número de protones
impureza	2,06	multiplete	-	baja intensidad
impureza	2,09	singlete	-	baja intensidad
CH_3	2,22	doblete	0,9	3
CH_3 (colina)	3,10	singlete	-	4,5, parcialmente oscurecido por agua
CH_2 (colina)	3,38-3,40	multiplete	-	oscurecido por agua
CH_2 (colina)	3,81-3,85	multiplete	-	1
CH_2	4,50	singlete	-	2
olefínico/aromático	7,35-7,40	multiplete	-	2
olefínico/aromático	7,43-7,49	multiplete	-	4
olefina	7,57	doblete	0,8	1

Composiciones farmacéuticas y procedimiento de tratamiento y/o prevención

El nuevo cocristal de colina de epalrestat descrito en el presente documento posee la misma actividad farmacológica general que el ácido libre de epalrestat, y es útil para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones diabéticas tales como las tratadas anteriormente, incluyendo, por ejemplo, neuropatía diabética, retinopatía diabética y nefropatía diabética. Con el uso del término "tratar", o "mitigar" se entiende disminuir los síntomas, marcadores o cualquier efecto negativo de una afección en cualquier grado apreciable en un paciente que actualmente tiene la afección, y por "prevenir" se entiende prevenir por completo o prevenir en algún grado, tal como, por ejemplo, retrasando la aparición o disminuyendo el grado en el que un paciente desarrolla la afección.

Por consiguiente, diversas realizaciones de la invención incluyen un nuevo cocristal de colina de epalrestat tal como se describe en el presente documento para su uso en la prevención y/o el tratamiento de isquemia del tejido cardíaco en un mamífero. Diversas realizaciones de la invención también incluyen una composición farmacéutica que comprende un nuevo cocristal de colina de epalrestat y un vehículo farmacéuticamente aceptable, transportador y/o diluyente para su uso en el tratamiento y/o prevención de isquemia del tejido cardíaco en un mamífero. En procedimientos ejemplares, dicho mamífero puede estar padeciendo isquemia del tejido cardíaco o puede estar en riesgo de padecer isquemia del tejido cardíaco. Por ejemplo, un mamífero en riesgo puede estar esperando o someterse a una cirugía cardíaca, cardiovascular u otra cirugía mayor. Por lo tanto, diversas realizaciones de la invención incluyen un cocristal de una composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento para su uso, proporcionando protección del miocardio durante la cirugía o protección del miocardio en pacientes que presenten eventos isquémicos persistentes o cardioprotección crónica en pacientes diagnosticados de, o en riesgo de, cardiopatía coronaria, disfunción cardíaca o miocardio aturdido. Tal como se usa en el presente documento, "mamífero" pretende incluir a los seres humanos.

Diversas realizaciones de la invención incluyen un nuevo cocristal de colina de epalrestat tal como se describe en el presente documento para su uso en la inhibición de aldosa reductasa en un mamífero que necesite la inhibición de aldosa reductasa. Diversas realizaciones de la invención también incluyen una composición farmacéutica que comprende un nuevo cocristal de colina de epalrestat tal como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable, transportador y/o diluyente para su uso en la inhibición de aldosa reductasa en un mamífero que necesite la inhibición de aldosa reductasa.

Las realizaciones adicionales de la invención incluyen un nuevo cocristal de colina de epalrestat tal como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una o más complicaciones diabéticas en un mamífero que padece una o más complicaciones diabéticas. Las complicaciones diabéticas que se

pueden tratar y/o prevenir mediante usos ejemplares de la invención incluyen, pero no se limitan a, neuropatía diabética, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, retinopatía diabética, gastroparesis diabética, cataratas, úlceras en los pies, macroangiopatía diabética y microangiopatía diabética. Diversas realizaciones de la invención también se dirigen a una composición farmacéutica tal como se establece en el presente documento para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una o más complicaciones diabéticas en un mamífero que padece una o más complicaciones diabéticas.

Las realizaciones adicionales de la invención contemplan un nuevo cocristal de colina de epalrestat o una composición y/o formulación que comprende una cantidad eficaz de un nuevo cocristal de colina de epalrestat, tal como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento y/o prevención de homocistinuria y/o la reducción de los niveles de homocisteína en el suero sanguíneo, por ejemplo en un paciente con diabetes. *In vivo,* la colina se convierte en betaína, también conocida como trimetilglicina o glicina betaína. Tanto la colina como la betaína son moléculas de origen natural que se encuentran en las fuentes dietéticas (Olthof MR, Curr Drug Metab 2005;6:15-22). En los sistemas biológicos, la betaína es importante en el metabolismo de la homocisteína, y funciona como un donante de metilo. La betaína, por tanto, se usa de manera terapéutica para reducir altas concentraciones de homocisteína (van Guldener C y col., Expert Opinion on Pharmacotherapy 2001;2:1449-1460), y está aprobado su uso en los Estados Unidos y en Europa como un agente terapéutico para tratar la homocistinuria por causas genéticas (Información de prescripción de Cystadane, FDA; información del producto Cystadane, EMEA). En estudios animales, también se ha demostrado que la carencia de colina en la dieta lleva a un aumento de homocisteína (Setoue M y col., J Nutr Sci Vitaminol 2008; 54:483-90), y se ha demostrado que los suplementos con colina reducen los niveles elevados de homocisteína (Setoue M y col, Biosci Biotechnol Biochem 2008;72:1696-703). En seres humanos, los estudios epidemiológicos han demostrado que la población general tiene niveles de ingesta de colina por debajo de los niveles adecuados de ingesta de colina recomendados (Bidulescu A y col., Nutr J 2009; 8:14), y en estudios preliminares, el suplemento de colina ha disminuido los niveles elevados de homocisteína (Olthof MR y col., Am J Clin Nutr 2005;82:111-7). El aumento en homocisteína se asocia con la enfermedad cardiovascular tanto en grupos con diabetes de tipo 2 (Hoogeveen EK y col., Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:133-138) como en grupos no diabéticos (Bostom AG y col., Arch Intern Med 1999; 159:1077-1080). La homocisteína es también elevada en pacientes con diversas complicaciones diabéticas no cardiovasculares, incluyendo nefropatía diabética (Bostom AG y col., Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:2554-2558), retinopatía diabética (Brazionis L y col., Diabetes Care 2008;31:50-56), y neuropatía diabética (Ambrosch A y col., Diabetic Medicine 2001;18:185-192). La administración de un nuevo cocristal de colina de epalrestat puede, por tanto, tener un efecto terapéutico beneficioso adicional para el tratamiento de estas afecciones.

Diversas realizaciones adicionales de la invención incluyen inhibidores de aldosa reductasa para su uso en la paliación de trastornos neurológicos y el retraso del desarrollo de trastornos neurológicos usando, con el fin de modular la actividad asociada al factor neurotrófico, especialmente los niveles y actividad asociados a CNTF, por ejemplo tal como se desvela en la Patente de Estados Unidos N.º 6.696.407. Estas realizaciones son útiles, por ejemplo, para una afección o circunstancia en la que se muestra actividad asociada al factor neurotrófico, tal como trastornos neurológicos, incluyendo trastornos neurodegenerativos. Un "trastorno neurológico" tal como se usa en el presente documento significa una anomalía de la actividad de las neuronas clínicamente normales (es decir, una actividad neuronal comprometida) e incluye, solo a modo de ejemplo, enfermedad neurodegenerativa (del SNC y/o SNP), neuropatías asociadas con toxicidad (neurotoxicidad) tales como quimioterapia (es decir, neuropatía motora inducida por vincristina o cisplatino) y consumo de alcohol, enfermedades neurológicas mediadas por el sistema inmunitario tales como esclerosis múltiple (MS) y el síndrome de Guillain-Barre, neuropatías hereditarias tales como las neuropatías de Charcot-Marie-Tooth [véase Levo y col. (1992) Am. J. Hum. Genet. 50:42-55], lesión debida a un traumatismo y función comprometida debido a la senescencia. Los ejemplos trastornos neurodegenerativos incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y síndrome de Shy-Drager. Los procedimientos también pueden ser útiles para retrasar el desarrollo de un trastorno neurológico y, por tanto, se pueden usar en individuos que no presenten signos evidentes de enfermedad pero estén, por ejemplo, en riesgo de desarrollar la enfermedad.

Tal como se trata, las realizaciones adicionales de la invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier cantidad, tal como una cantidad terapéuticamente eficaz, de un nuevo cocristal de colina de epalrestat tal como se describe en el presente documento y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El nuevo cocristal de colina de epalrestat de acuerdo con la invención tiene la misma actividad o similar que se ha documentado para el ácido libre de epalrestat. Las composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o prevención de estas afecciones o trastornos pueden contener alguna cantidad, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz, de un nuevo cocristal de colina de epalrestat descrito en el presente documento, según sea apropiado, por ejemplo para el tratamiento de un paciente con la afección o trastorno particular. Como ejemplo adicional, la cantidad del cocristal en las composiciones farmacéuticas pueden ser igualmente menores que una cantidad terapéuticamente eficaz y pueden, por ejemplo, estar en la composición junto con otro compuesto o forma de epalrestat que, cuando se combinan, están presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se refiere en el presente documento, se refiere a una cantidad de un agente terapéutico suficiente como para tratar, aliviar y/o prevenir una afección que se puede tratar y/o prevenir mediante la administración de una composición de la invención, en cualquier grado. Esa cantidad puede ser una cantidad suficiente como para presentar un efecto terapéutico, preventivo o de mejora detectable y se puede determinar

mediante la experimentación habitual de los expertos en la materia. El efecto puede incluir, por ejemplo, tratamiento, mitigación y/o prevención de las afecciones enumeradas en el presente documento. La cantidad real requerida, por ejemplo para el tratamiento de cualquier paciente particular, dependerá de una variedad de factores, incluyendo el trastorno que se está tratando y/o previniendo; su gravedad; la composición farmacéutica específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género y la dieta del paciente; el modo de administración; el tiempo de administración; la vía de administración; la tasa de eliminación de epalrestat; la duración del tratamiento; cualquier fármaco usado en combinación o coincidiendo con el compuesto específico empleado; y otros factores de este tipo bien conocidos en las técnicas médicas. Estos factores se tratan en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", de Goodman y Gilman, Décima edición, A. Gilman, J.Hardman y L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001.

Una composición farmacéutica de acuerdo con diversas realizaciones de la invención puede ser cualquier forma farmacéutica que contiene un nuevo cocristal de colina de epalrestat tal como se describe en el presente documento. Dependiendo del tipo de composición farmacéutica, el vehículo farmacéuticamente aceptable se puede elegir de uno cualquiera o una combinación de vehículos conocidos en la materia. La elección del vehículo farmacéuticamente aceptable depende de la forma farmacéutica y el procedimiento de administración deseado que se va a usar. Para una composición farmacéutica de acuerdo con diversas realizaciones de la invención, que es una que tiene un nuevo cocristal de colina de epalrestat tal como se describe en el presente documento, se puede elegir un vehículo que mantiene la forma de cocristal. En otras palabras, el vehículo, en algunas realizaciones, no alterará de manera sustancial a la forma de cocristal de epalrestat tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el vehículo no será de otro modo incompatible con el propio epalrestat, por ejemplo produciendo cualquier efecto biológico indeseable o de otro modo interactuando de manera deletérea con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con diversas realizaciones de la invención se formulan de manera opcional en formas de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. Una "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta de agente terapéutico apropiada para el paciente que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que la dosificación diaria total de un nuevo cocristal de colina de epalrestat descrito en el presente documento y las composiciones farmacéuticas del mismo las decidirá el médico de cabecera dentro del alcance de un juicio médico acertado usando procedimientos conocidos.

Dado que el nuevo cocristal de colina de epalrestat tal como se describe en el presente documento se mantiene más fácilmente durante la preparación, las formas de dosificación sólidas son una forma preferida para la composición farmacéutica de la invención. Las formas de dosificación sólidas para la administración oral pueden incluir, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En una realización ejemplar, la forma de dosificación sólida es un comprimido. El principio activo puede estar contenido en una formulación de forma de dosificación que proporciona una liberación rápida, una liberación sostenida o una liberación retardada tras la administración al paciente. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un vehículo inerte y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, citrato sódico o fosfato dicálcico. La forma de dosificación sólida también puede incluir uno o más de diversos ingredientes adicionales, incluyendo, por ejemplo: a) materiales de relleno o diluyentes tales como, por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes tales como, por ejemplo, glicerol; d) agentes disgregantes tales como, por ejemplo, agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; e) agentes retardantes de la disolución tales como, por ejemplo, parafina; f) aceleradores de la absorción tales como, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como, por ejemplo, arcilla de caolín y bentonita; y i) lubricantes tales como, por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos y lauril sulfato de sodio. Las formas de dosificación sólidas también pueden comprender agentes tamponadores. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en la que liberan solo el(los) principio(s) activo(s), o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Pharmaceutical Sciences, de Remington, Decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) desvela diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Las formas de dosificación sólidas de composiciones farmacéuticas de acuerdo con diversas realizaciones de la invención también pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como los recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

El nuevo cocristal de colina de epalrestat descrito en el presente documento puede ser, en una realización ejemplar, administrado en una forma sólida microencapsulada con uno o más vehículos como los tratados anteriormente. Las formas microencapsuladas también se pueden usar en cápsulas de gelatina blanda y dura con vehículos tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

El nuevo cocristal de colina de epalrestat tal como se describe en el presente documento también se puede usar en la preparación de formulaciones no sólidas, por ejemplo, inyectables y parches, de epalrestat. Tales formulaciones no sólidas se conocen en la materia. En una formulación no sólida, la forma de cocristal puede, en determinadas realizaciones ejemplares, no mantenerse. Por ejemplo, el cocristal puede disolverse en un vehículo líquido. En este

caso, el nuevo cocristal de epalrestat descrito en el presente documento puede representar formas intermediarias de epalrestat usadas en la preparación de la formulación no sólida. El nuevo cocristal de colina de epalrestat descrito en el presente documento puede proporcionar ventajas en el manejo, la estabilidad y la pureza al procedimiento de preparación de tales formulaciones.

La invención también se refiere a un cocristal o a una composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos asociados a diabetes tales como los tratados anteriormente. La invención proporciona un nuevo cocristal de colina de epalrestat tal como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica que contiene al mismo, en una cantidad suficiente como para tratar y/o prevenir una afección que se puede tratar y/o prevenir mediante la administración de una composición de la invención para su uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos asociados a diabetes. Esta cantidad es la cantidad suficiente para presentar cualquier efecto terapéutico y/o preventivo o mitigante detectable. El efecto puede incluir, por ejemplo, el tratamiento y/o la prevención de las afecciones enumeradas en el presente documento. El nuevo cocristal de colina de epalrestat y las composiciones farmacéuticas que lo contienen pueden, de acuerdo con diversas realizaciones de la invención, administrarse usando cualquier cantidad, cualquier forma de composición farmacéutica y cualquier vía de administración eficaz, por ejemplo para el tratamiento, todas las cuales se determinan fácilmente por los expertos en la materia mediante experimentación habitual. Tras la formulación con un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado en una dosificación deseada, tal como se conoce por los expertos en la materia, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar a seres humanos y a otros mamíferos mediante cualquier procedimiento conocido, tal como, por ejemplo, por vía oral, por vía rectal o por vía tópica (tal como mediante polvos u otras formulaciones tópicas basadas en forma sólida). En ciertas realizaciones, el nuevo cocristal de colina de epalrestat de acuerdo con la invención se puede administrar a niveles de dosificación que oscilan desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg, desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 25 mg/kg, o desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso de sujeto corporal por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado. También se apreciará que as dosificaciones más pequeñas que aproximadamente 0,001 mg/kg o mayores que aproximadamente 50 mg/kg (por ejemplo, las que oscilan desde aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg) también se pueden administrar a un sujeto para su uso en determinadas realizaciones de la invención. Tal como se ha tratado anteriormente, la cantidad requerida para un paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y/o previniendo; su gravedad; la composición farmacéutica específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género y la dieta del paciente; el modo de administración; el tiempo de administración; la vía de administración; la tasa de eliminación de epalrestat; la duración del tratamiento; cualquier fármaco usado en combinación o coincidiendo con el compuesto específico empleado; y otros factores de este tipo bien conocidos en las técnicas médicas. Y, como se ha tratado también, las composiciones farmacéuticas que comprenden un nuevo cocristal de colina de epalrestat tal como se describen en el presente documento se pueden administrar como una forma de dosificación unitaria.

Por otro lado, otras realizaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva y de la práctica de la invención desvelada en el presente documento. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos sean considerados solo como ejemplares, con un alcance y un espíritu que se indican en las reivindicaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación del producto intermedio

Una suspensión de 265 mg (0,83 mmol) de ácido libre de epalrestat y 20 ml de etanol absoluto se trató con 0,187 ml de hidróxido de colina acuoso al 50 % (0,187 ml con una densidad de 1,073 g/ml = 201 mg de hidróxido de colina al 50 % en peso = 101 mg, 0,83 mmol de hidróxido de colina). Durante la adición, todo el sólido se disolvió. La solución resultante se vertió en 400 ml de éter dietílico y los sólidos precipitados por filtración para dar 282 mg de producto. Los sólidos se secaron en un horno de vacío una presión de 0,13-0,67 kPa (1-5 torr) y temperatura ambiente durante una noche. Los sólidos se recogieron y se obtuvieron datos analíticos en el producto intermedio: el patrón de XRPD fue como se muestra en la FIG. 4 y el espectro de RMN ^{1}H fue como se muestra en las FIGS. 5A-5C.

Ejemplo 2 - Preparación de un cocristal de diácido de hidrógeno de colina de epalrestat

Una mezcla de 209 mg de ácido libre de epalrestat y 11 ml de acetona se sometió brevemente a ultrasonidos y se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 micrómetros. El filtrado se trató con 39 mg del producto intermedio del Ejemplo 1 para dar una suspensión. La suspensión se agitó poniéndola en un vial tapado en una rueda giratoria durante aproximadamente 4 días. La filtración proporcionó 56 mg de colina hidrógeno diepalrestat sólido. Se obtuvieron datos analíticos sobre el producto: el patrón de XRPD se muestra en la FIG. 1, el termograma DSC se muestra en la FIG. 2 y el espectro de RMN ^{1}H se muestra en las FIGS. 3A-3D. El análisis elemental fue de la siguiente manera:

	% de C	% de H	% de N	% de S
Experimental (1B)	54,13	4,48	5,40	17,11
Teórico	56,66	5,30	5,66	17,29

Ejemplo 3 - Preparación de un cocristal de diácido de hidrógeno de colina de epalrestat

Una mezcla de 85 mg de ácido libre de epalrestat y 20 ml de etanol absoluto se sometió brevemente a ultrasonidos y se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 micrómetros. El filtrado se trató con 26 mg del producto intermedio del Ejemplo 1 con ultrasonidos para dar una suspensión. La suspensión se agitó poniéndola en un vial tapado en una rueda giratoria durante aproximadamente 4 días. La filtración proporcionó 36 mg de colina hidrógeno diepalrestat sólido. Se obtuvieron datos analíticos sobre el producto: el patrón de XRPD fue sustancialmente como se muestra en la FIG. 1. Se obtuvieron datos de solubilidad en agua en el producto final y el perfil de solubilidad se muestra en la FIG. 6A. Como puede verse en la FIG. 6A, la concentración de epalrestat disuelto aumentó a lo largo del tiempo a 249 µg/ml después de aproximadamente 24 horas. Como puede verse en la FIG. 6B, parece que el cocristal de diácido de hidrógeno de colina de epalrestat tiene una solubilidad mayor en agua que el ácido libre.

REIVINDICACIONES

1. Un cocristal de diácido de hidrógeno de colina de ácido 5-[(1Z,2E)-2-metil-3-fenilpropenilideno]-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidinaacético.

2. Un cocristal de diácido de hidrógeno de colina de ácido 5-[(1Z,2E)-2-metil-3-fenilpropenilideno]-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidinaacético que tiene sustancialmente el mismo patrón de XRPD que en la FIG. 1.

3. Una composición farmacéutica que comprende el cocristal de diácido de hidrógeno de colina de ácido 5-[(1Z,2E)-2-metil-3-fenilpropenilideno]-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidinaacético de acuerdo con la reivindicación 1.

4. Una composición farmacéutica que comprende el cocristal de diácido de hidrógeno de colina de ácido 5-[(1Z,2E)-2-metil-3-fenilpropenilideno]-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidinaacético de acuerdo con la reivindicación 2.

5. Una composición farmacéutica que comprende el cocristal de diácido de hidrógeno de colina de ácido 5-[(1Z,2E)-2-metil-3-fenilpropenilideno]-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidineacético de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento y/o prevención de cualquiera de las siguientes afecciones: isquemia de tejido cardíaco, neuropatía diabética, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, retinopatía diabética, gastroparesis diabética, cataratas, úlceras en los pies, macroangiopatía diabética y microangiopatía diabética.

6. Una composición farmacéutica que comprende el cocristal de diácido de hidrógeno de colina de ácido 5-[(1Z,2E)-2-metil-3-fenilpropenilideno]-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidineacético de acuerdo con la reivindicación 2, para su uso en el tratamiento y/o prevención de cualquiera de las siguientes afecciones: isquemia de tejido cardíaco, neuropatía diabética, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, retinopatía diabética, gastroparesis diabética, cataratas, úlceras en los pies, macroangiopatía diabética y microangiopatía diabética.

7. Una composición farmacéutica que comprende el cocristal de diácido de hidrógeno de colina de ácido 5-[(1Z,2E)-2-metil-3-fenilpropenilideno]-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidineacético de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento, prevención y/o retraso del desarrollo de trastornos neurológicos o neurodegenerativos.

8. Una composición farmacéutica que comprende el cocristal de diácido de hidrógeno de colina de ácido 5-[(1Z,2E)-2-metil-3-fenilpropenilideno]-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidineacético de acuerdo con la reivindicación 2, para su uso en el tratamiento, prevención y/o retraso del desarrollo de trastornos neurológicos o neurodegenerativos.

9. Una composición farmacéutica que comprende el cocristal de diácido de hidrógeno de colina de ácido 5-[(1Z,2E)-2-metil-3-fenilpropenilideno]-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidineacético de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en la inhibición de aldosa reductasa en un mamífero que lo necesite.

10. Una composición farmacéutica que comprende el cocristal de diácido de hidrógeno de colina de ácido 5-[(1Z,2E)-2-metil-3-fenilpropenilideno]-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidineacético de acuerdo con la reivindicación 2, para su uso en la inhibición de aldosa reductasa en un mamífero que lo necesite.

11. Una composición farmacéutica que comprende el cocristal de diácido de hidrógeno de colina de ácido 5-[(1Z,2E)-2-metil-3-fenilpropenilideno]-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidineacético de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento y/o prevención de homocistinuria y/o en la reducción de niveles de homocisteína en suero sanguíneo, en un mamífero que lo necesite.

12. Una composición farmacéutica que comprende el cocristal de diácido de hidrógeno de colina de ácido 5-[(1Z,2E)-2-metil-3-fenilpropenilideno]-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidineacético de acuerdo con la reivindicación 2, para su uso en el tratamiento y/o prevención de homocistinuria y/o en la reducción de niveles de homocisteína en suero sanguíneo, en un mamífero que lo necesite.

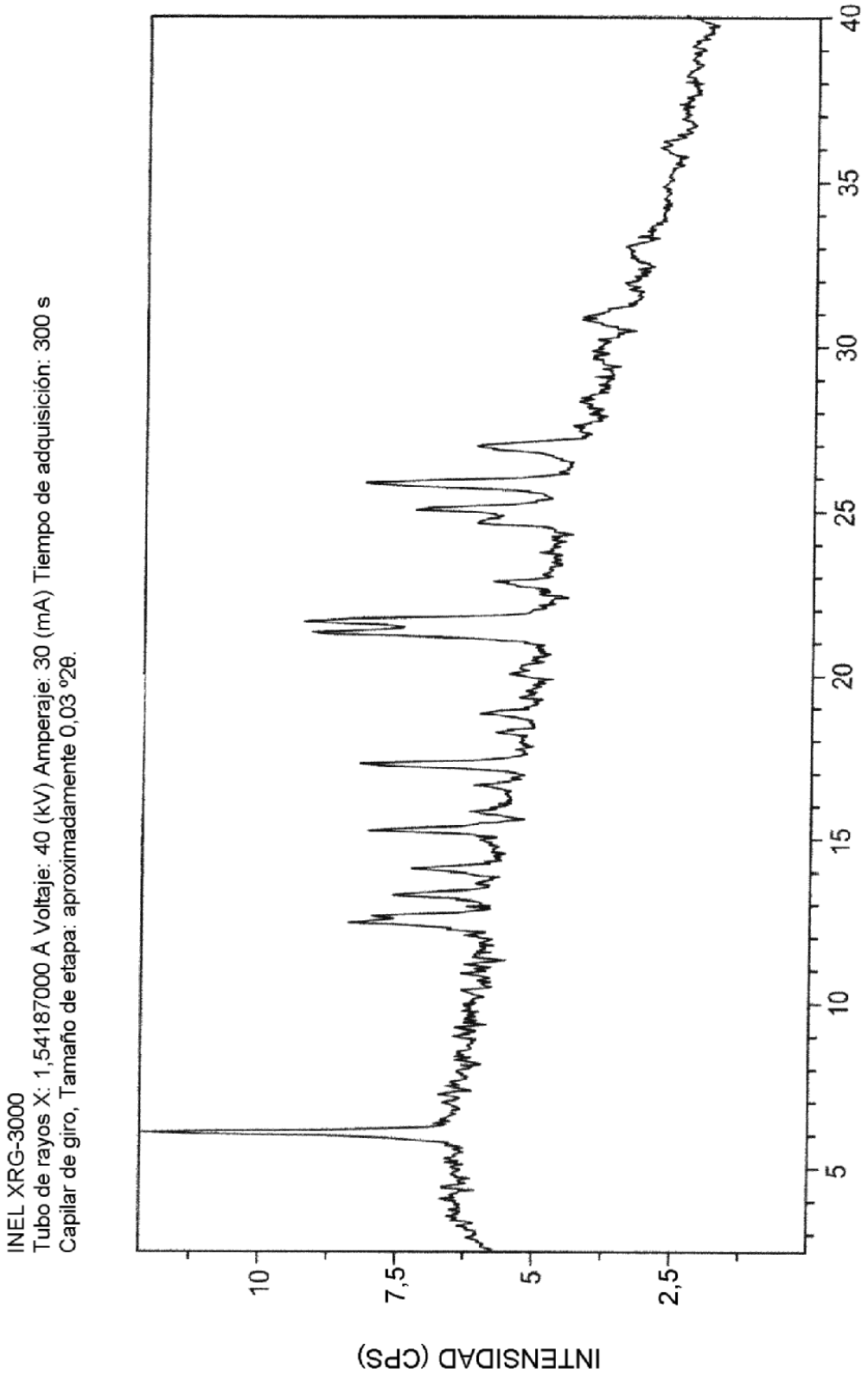

INEL XRG-3000
Tubo de rayos X: 1,54187000 Å Voltaje: 40 (kV) Amperaje: 30 (mA) Tiempo de adquisición: 300 s
Capilar de giro, Tamaño de etapa: aproximadamente 0,03 º2θ.
INTENSIDAD (CPS)
2,5
5
7,5
10
5
10
15
20
25
30
35
40
θ-2θ (grad.)

FIGURA 1

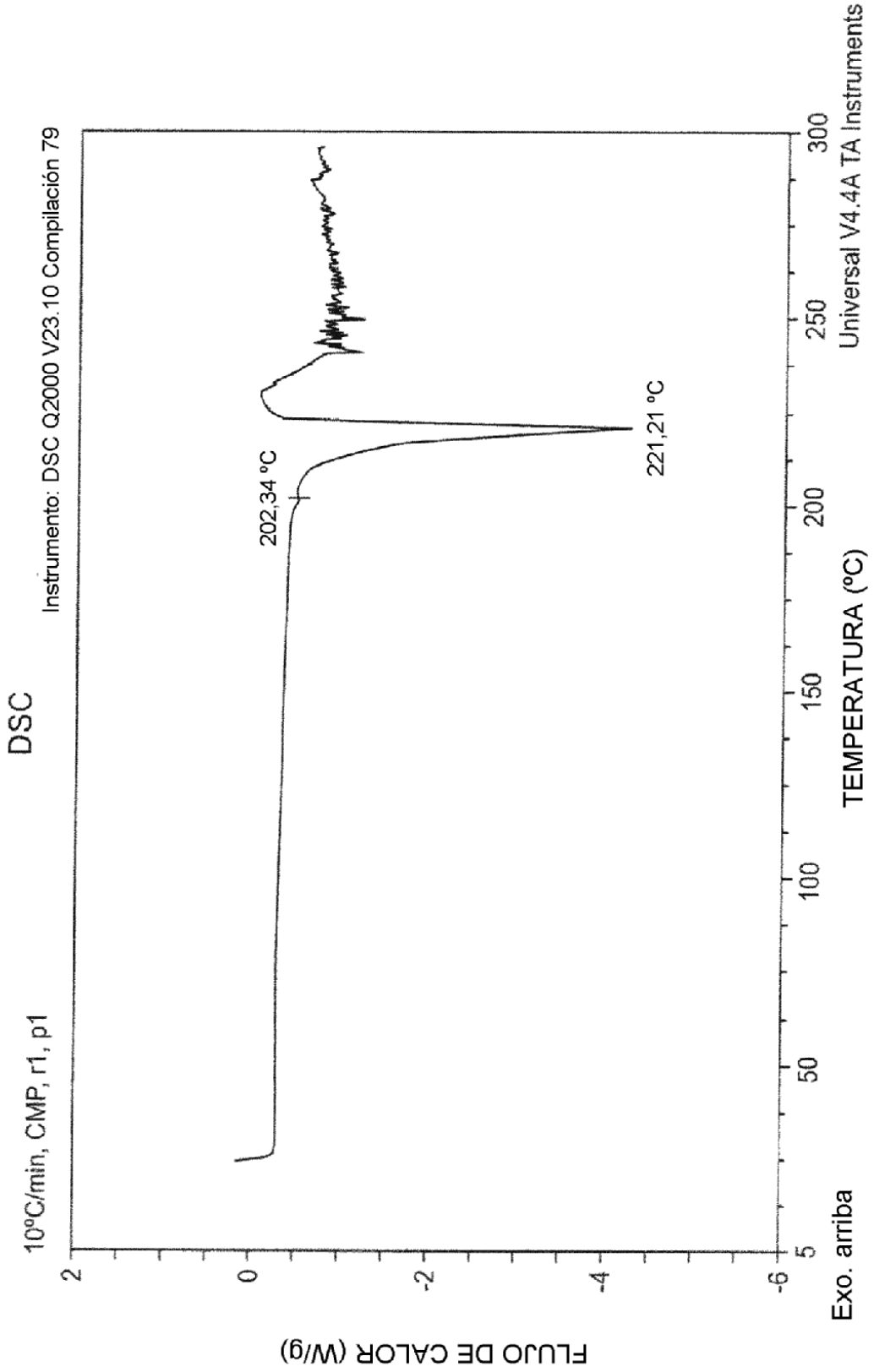

DSC
Instrumento: DSC Q2000 V23.10 Compilación 79
10°C/min, CMP, r1, p1
202,34 °C
221,21 °C
FLUJO DE CALOR (W/g)
TEMPERATURA (°C)
Exo. arriba
Universal V4.4A TA Instruments
2
0
-2
-4
-6
5
50
100
150
200
250
300

FIGURA 2

INOVA-400 "nmr2.aptuit.net"
VNMR6.1; rev 08/03/2004; parche all205
SO: Solaris 9

Disolvente: DMSO
Temperatura ambiente
Velocidad de giro: 20 Hz
Secuencia de pulso: s2pul
Retraso de rel.: 5,000 seg
Ancho de pulso: 8,1 seg (90,0 grad.)
Tiempo de adq.; 2,500 seg
Ancho espectral: 6400,0 Hz (16,008 ppm)
40 exploraciones
Puntos adquiridos: 32000
Núcleos observados: H1 (399,7957232 MHz)
PROCESADO DE DATOS
Ensanchamiento de línea: 0,2 Hz
tamaño de PT: 131072

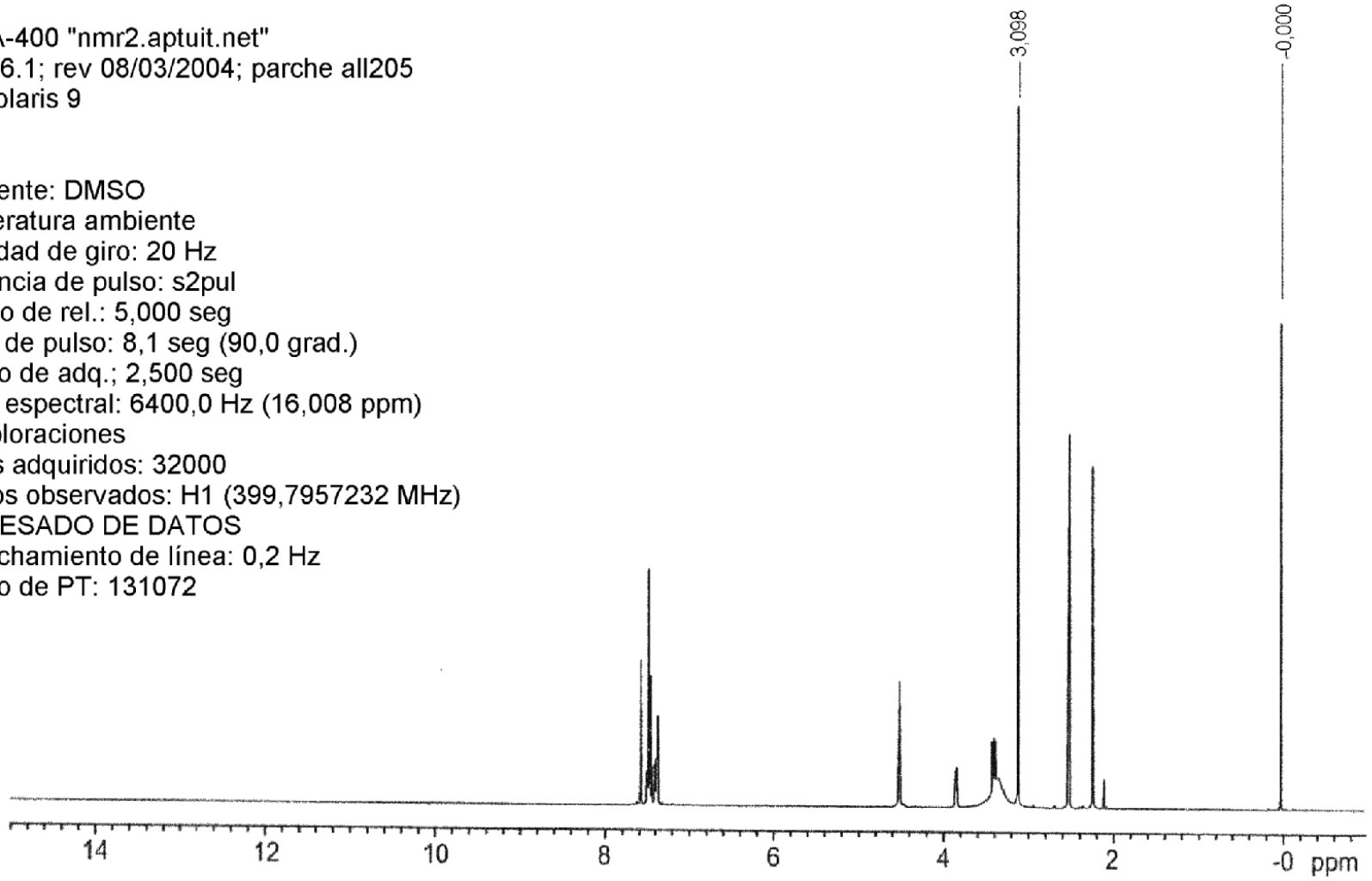


FIGURA 3A

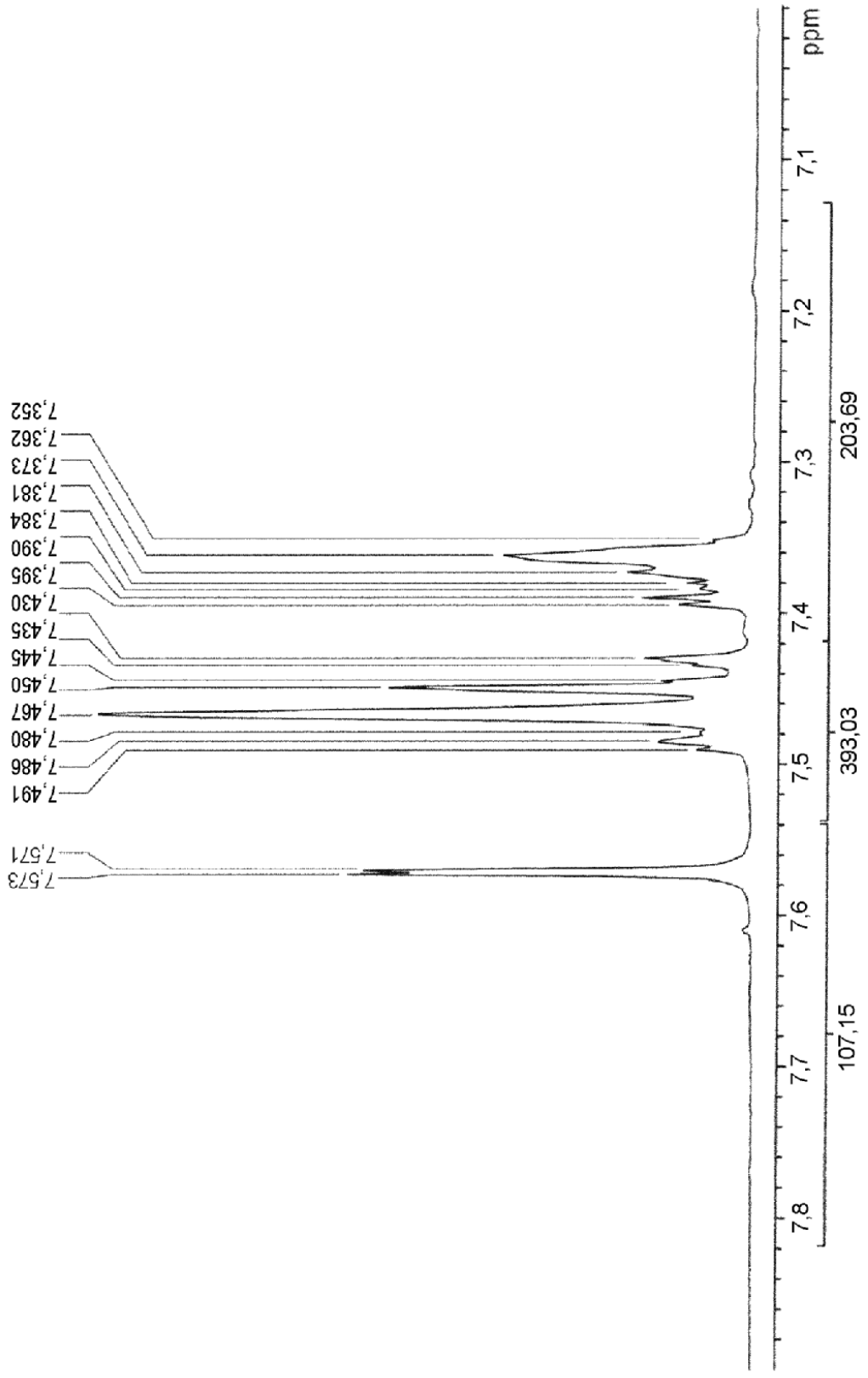

7,352
7,362
7,373
7,381
7,384
7,390
7,395
7,430
7,435
7,445
7,450
7,467
7,480
7,486
7,491
7,571
7,573
ppm
7,1
7,2
7,3
7,4
7,5
7,6
7,7
7,8
203,69
393,03
107,15

FIGURA 3B

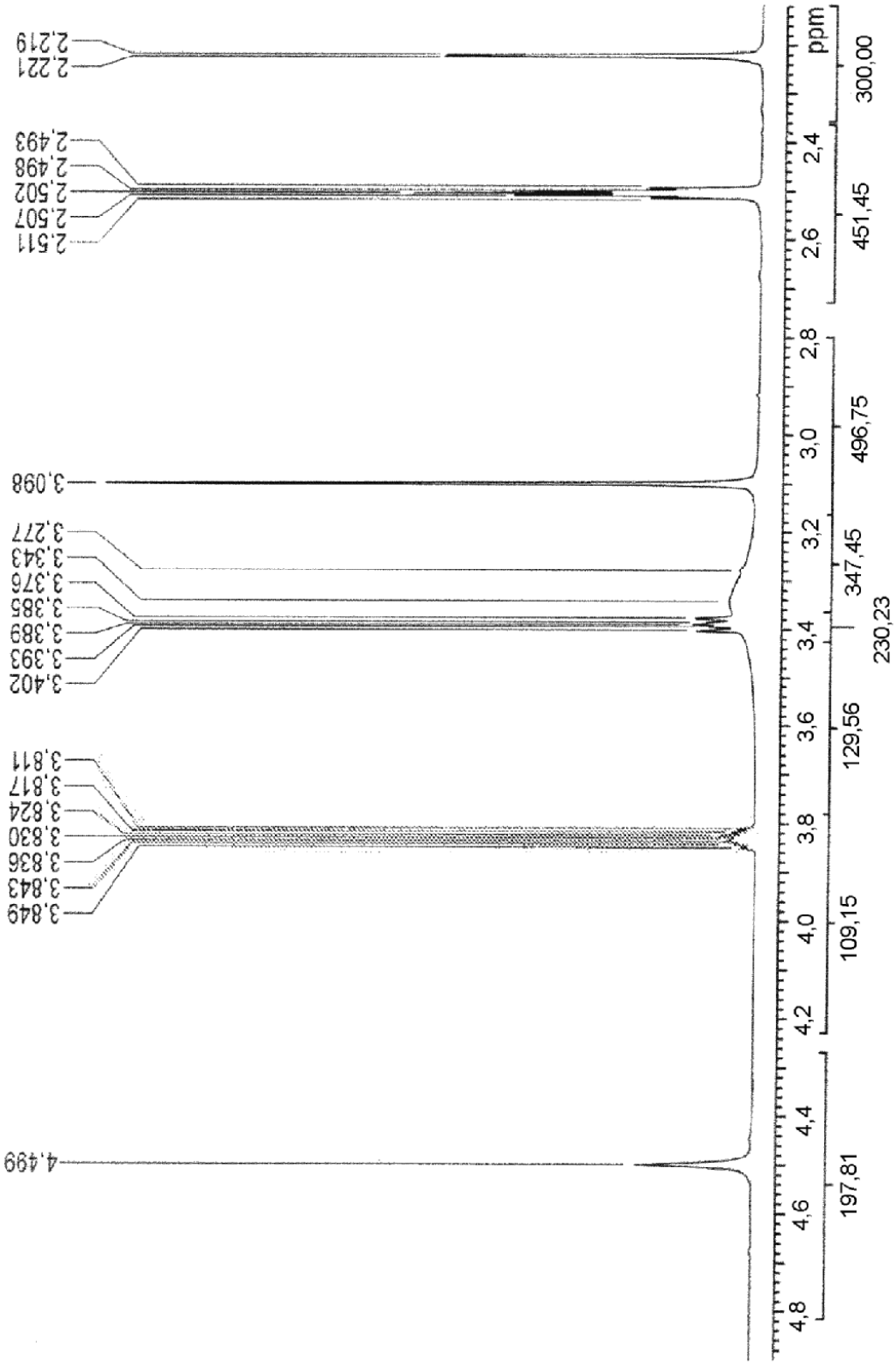

2,219
2,221
2,493
2,498
2,502
2,507
2,511
3,098
3,277
3,343
3,376
3,385
3,389
3,393
3,402
3,811
3,817
3,824
3,830
3,836
3,843
3,849
4,499
4,8
4,6
4,4
4,2
4,0
3,8
3,6
3,4
3,2
3,0
2,8
2,6
2,4
ppm
197,81
109,15
129,56
230,23
347,45
496,75
451,45
300,00

FIGURA 3C

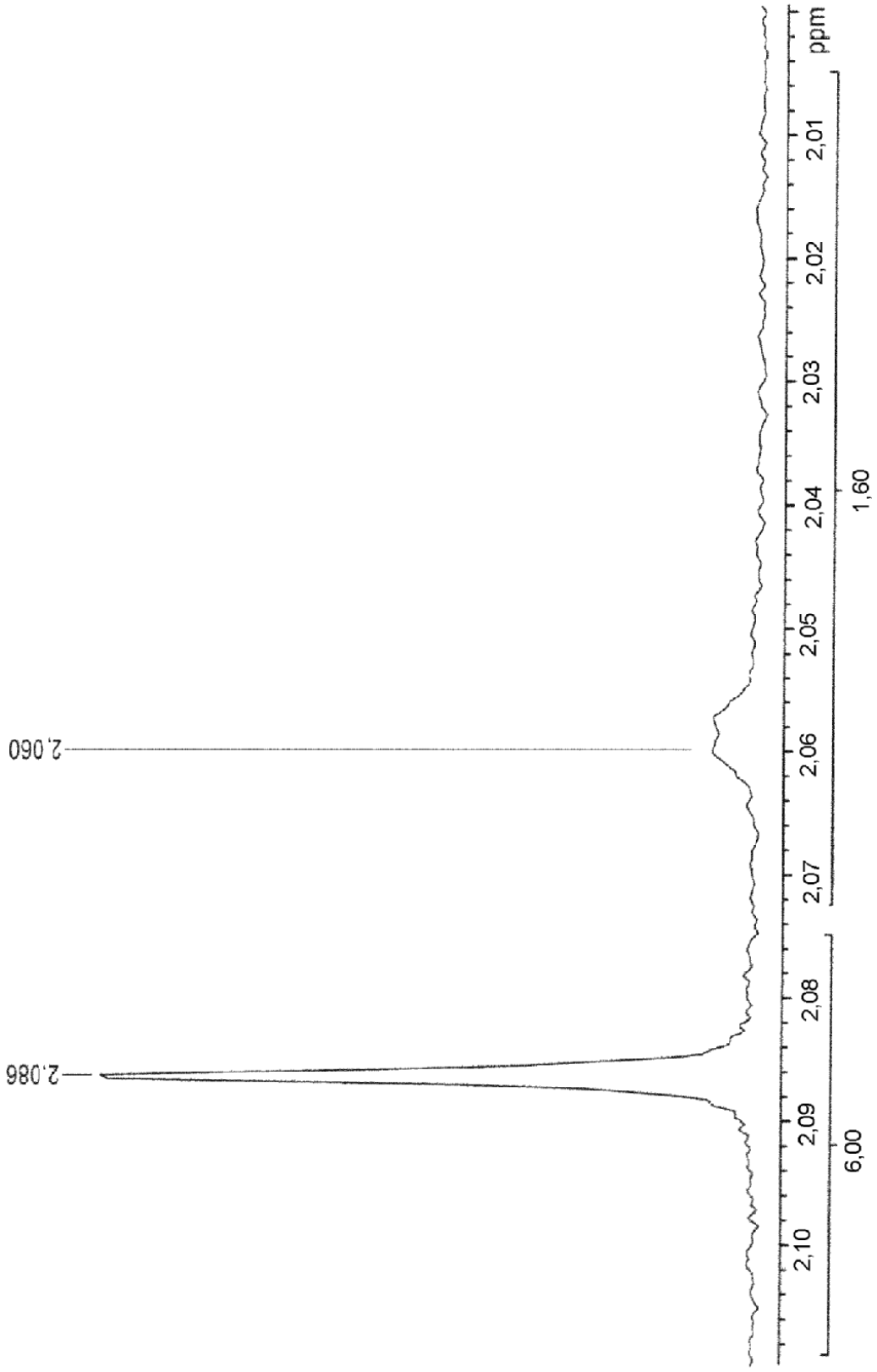


FIGURA 3D

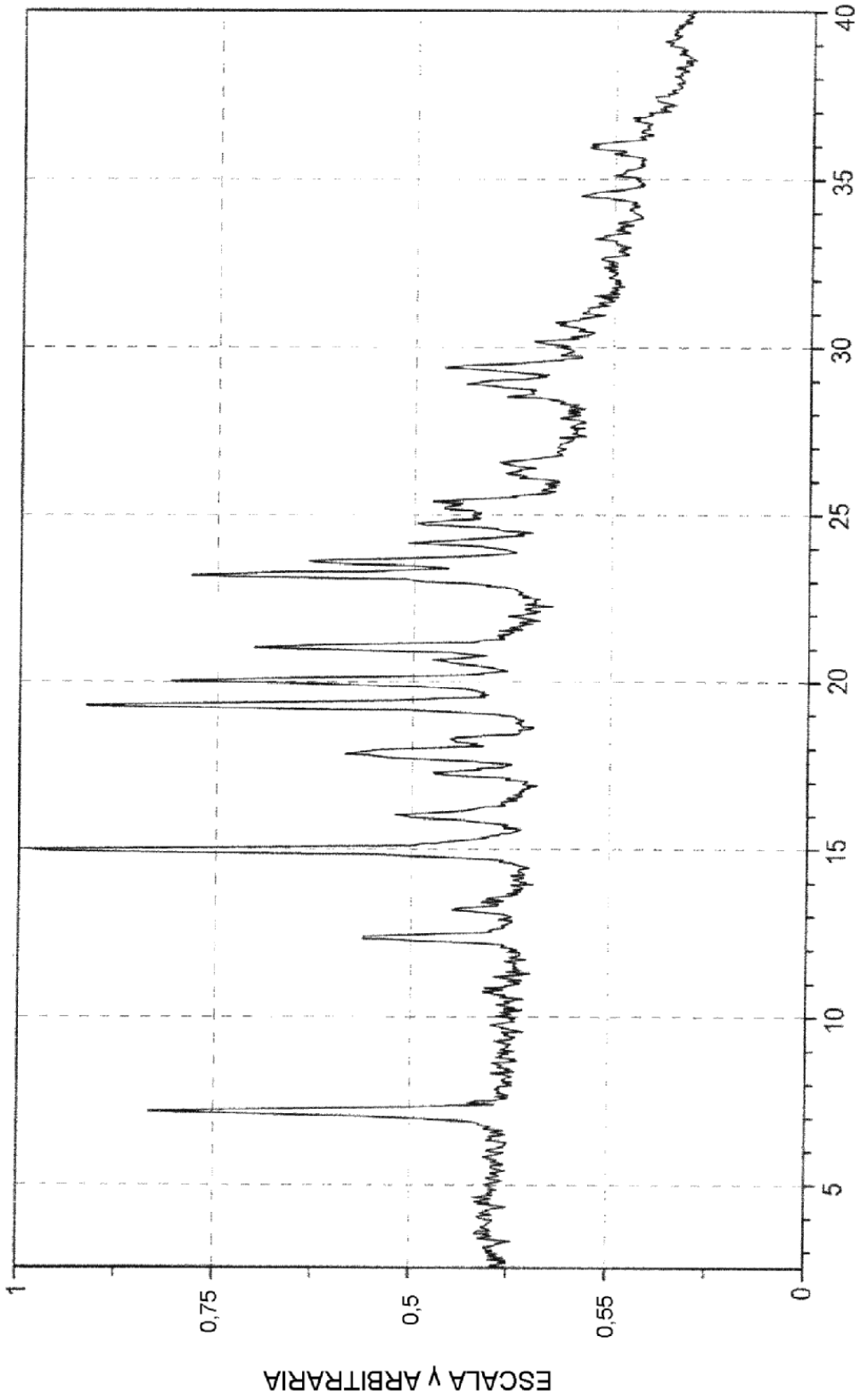


FIGURA 4

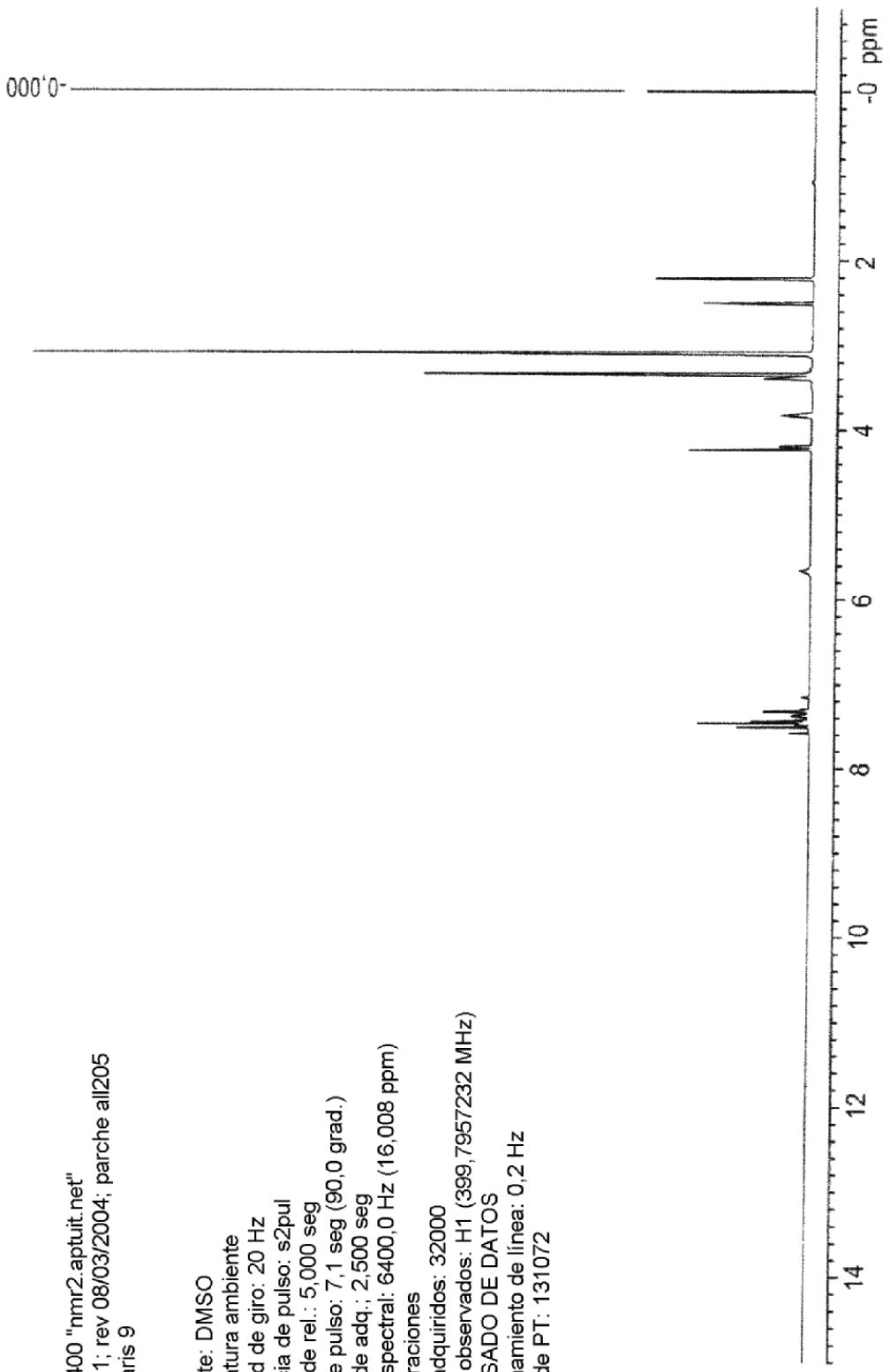

INOVA-400 "nmr2.aptuit.net"
VNMR6.1; rev 08/03/2004; parche all205
SO: Solaris 9
Disolvente: DMSO
Temperatura ambiente
Velocidad de giro: 20 Hz
Secuencia de pulso: s2pul
Retraso de rel.: 5,000 seg
Ancho de pulso: 7,1 seg (90,0 grad.)
Tiempo de adq.: 2,500 seg
Ancho espectral: 6400,0 Hz (16,008 ppm)
40 exploraciones
Puntos adquiridos: 32000
Núcleos observados: H1 (399,7957232 MHz)
PROCESADO DE DATOS
Ensanchamiento de línea: 0,2 Hz
tamaño de PT: 131072
0,000
14
12
10
8
6
4
2
-0 ppm

FIGURA 5A

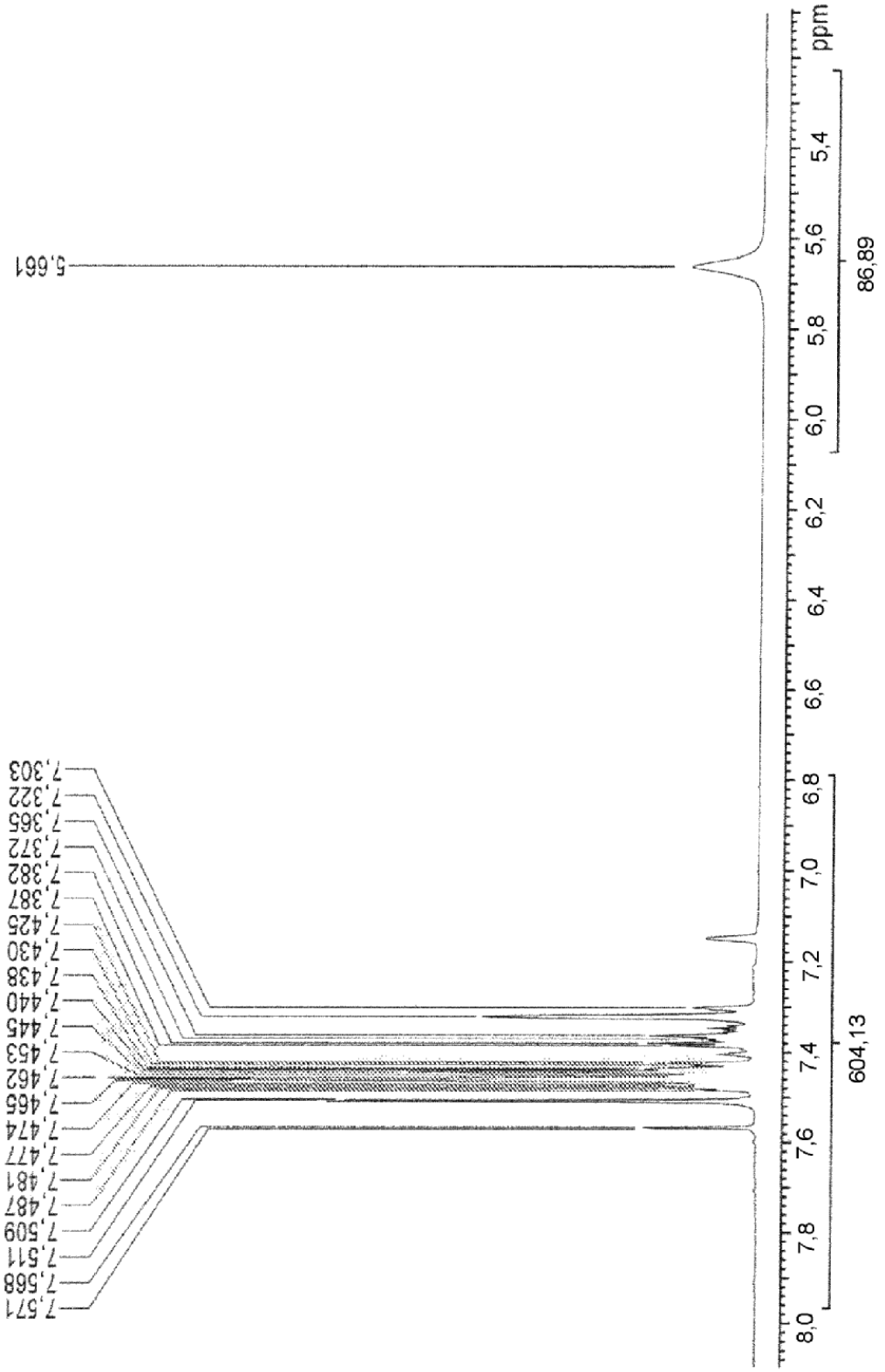

5,661
7,303
7,322
7,365
7,372
7,382
7,387
7,425
7,430
7,438
7,440
7,445
7,453
7,462
7,465
7,474
7,477
7,481
7,487
7,509
7,511
7,568
7,571
8,0
7,8
7,6
7,4
7,2
7,0
6,8
6,6
6,4
6,2
6,0
5,8
5,6
5,4
ppm
604,13
86,89

FIGURA 5B

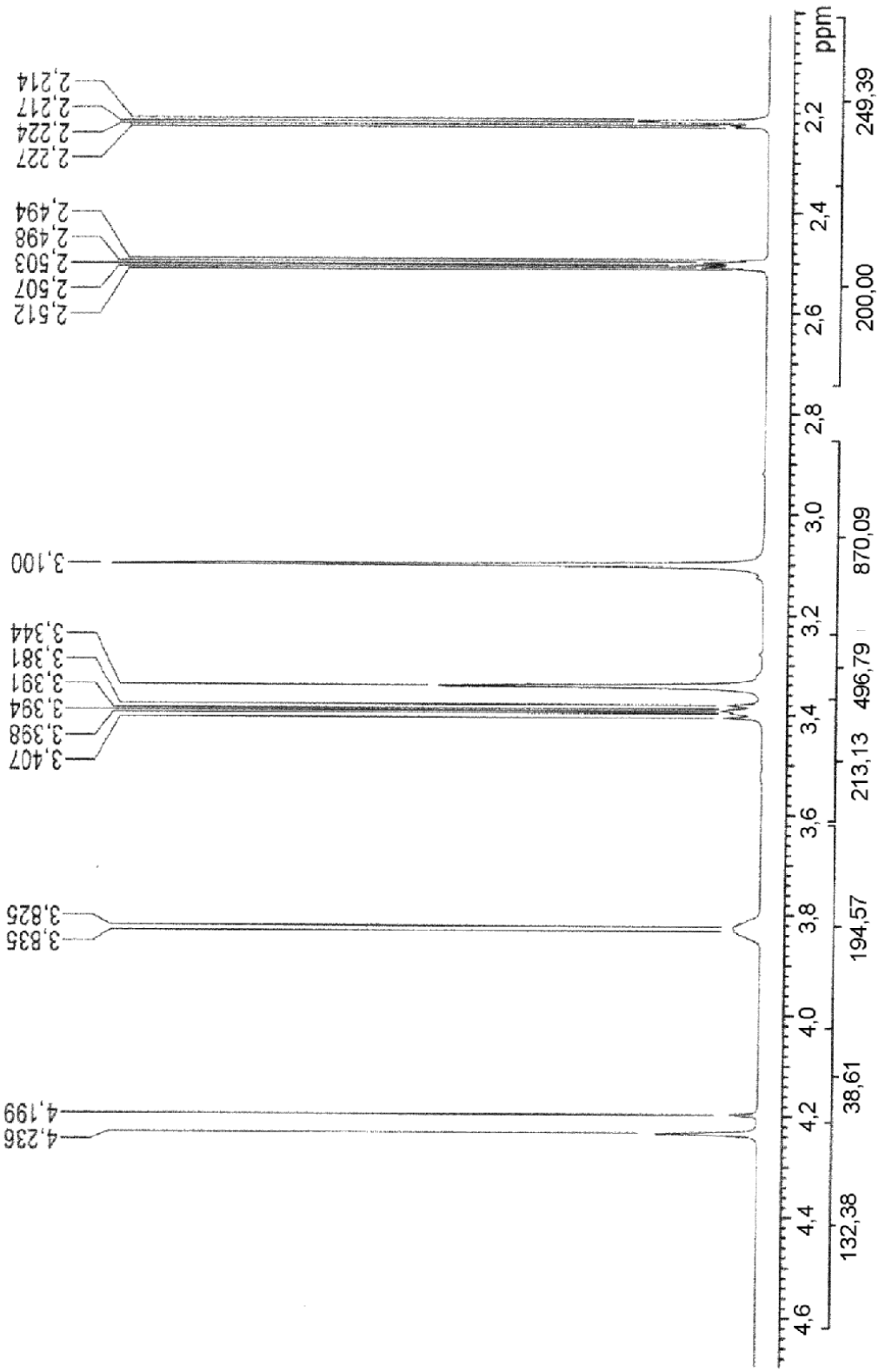

2,214
2,217
2,224
2,227
2,494
2,498
2,503
2,507
2,512
3,100
3,344
3,381
3,391
3,394
3,398
3,407
3,825
3,835
4,199
4,236
ppm
4,6
4,4
4,2
4,0
3,8
3,6
3,4
3,2
3,0
2,8
2,6
2,4
2,2
132,38
38,61
194,57
213,13
496,79
870,09
200,00
249,39

FIGURA 5C

SOLUBILIDAD DE COCRISTAL DE DIÁCIDO DE HIDRÓGENO DE COLINA DE EPALRESTAT

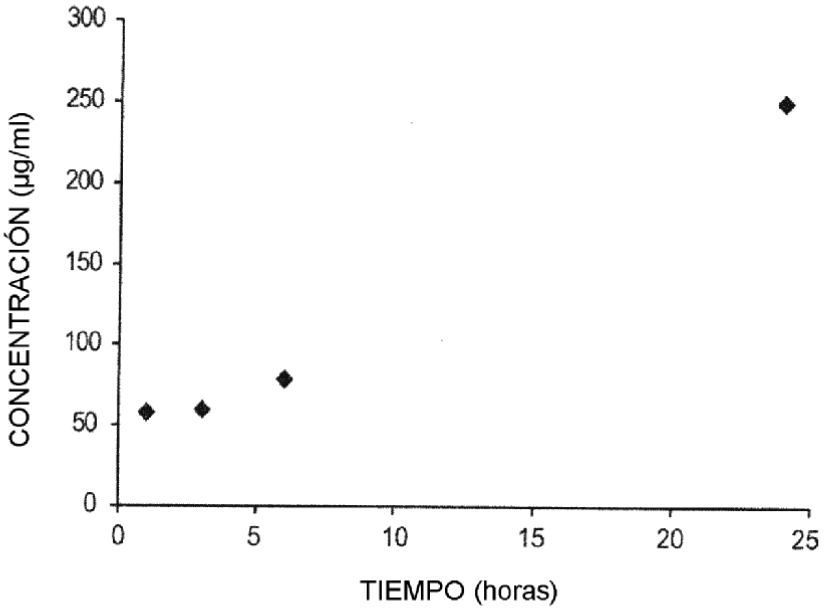


FIGURA 6A

SOLUBILIDAD DE EPALRESTAT Y COCRISTAL DE COLINA DE EPALRESTAT

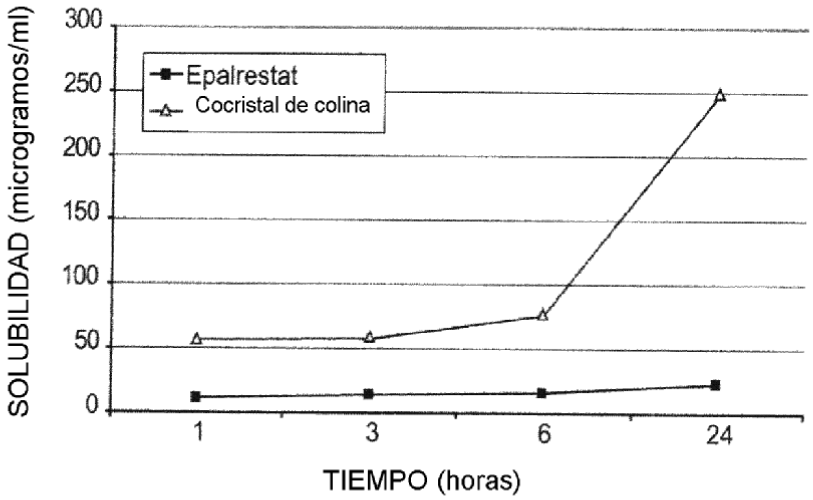


FIGURA 6B