(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 639 052**

(51) Int. CI.:

C07D 211/24 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.09.2012 PCT/EP2012/067371**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2013 WO13034622**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2012 E 12755869 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2753603**

(54) Título: **Forma polimórfica de hidrocloruro de pridopidina**

(30) Prioridad:

07.09.2011 DK 201170496
12.09.2011 US 201161533550 P

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

(73) Titular/es:

TEVA PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL GMBH (100.0%)
Schlüsselstrasse 12
8645 Jona, CH

(72) Inventor/es:

SONESSON, CLAS;
PITTELKOW, THOMAS;
FRØSTRUP, BRIAN y
ZIMMERMANN, ANNE

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Forma polimórfica de hidrocloruro de pridopidina

Campo técnico

Esta invención se refiere a una nueva forma cristalina de pridopidina, una substancia farmacéutica actualmente en desarrollo para el tratamiento de la enfermedad de Huntington. Más específicamente, la invención proporciona la Forma II polimórfica de la sal de hidrocloruro de pridopidina, un procedimiento para la preparación de esta forma polimórfica, composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma II polimórfica, y métodos de uso de esta forma polimórfica.

Antecedentes de la técnica

El polimorfismo en ciencia de materiales es la capacidad de un material sólido para existir en más de una forma cristalina, teniendo cada forma diferentes orientaciones y/o conformaciones de las moléculas en la red cristalina. El polimorfismo es importante en el desarrollo de ingredientes farmacéuticos, debido a que cada polimorfo presenta un conjunto único de propiedades quimicofisicas, debido a las diferencias de disposición estructural en los cristales. De este modo, la solubilidad y velocidad de disolución pueden variar entre polimorfos, conduciendo a potenciales diferencias de biodisponibilidad. Además, las propiedades mecánicas tales como fluidez y compactabilidad, que afectan a las propiedades de procesado de un compuesto, pueden ser diferentes. La estabilidad y vida útil de un compuesto también puede depender del polimorfo escogido. Por estas razones, es valioso buscar la existencia de diferentes formas polimórficas y para caracterizar las formas descubiertas. Tener diferentes formas polimórficas para elegir proporciona nuevas oportunidades para mejorar el rendimiento de un producto farmacéutico.

El resultado polimórfico de una síntesis química está determinado por las condiciones de cristalización tales como la elección de disolvente(s), velocidad de adición del disolvente, temperatura, velocidad de agitación, nivel de super-saturación y nivel de impurezas. Por consiguiente, diferentes procedimientos de cristalización pueden dar lugar a diferentes polimorfos. Los polimorfos también tienen diferentes estabilidades y se pueden convertir espontáneamente de una forma a otra.

Los polimorfos se pueden distinguir entre sí por una variedad de técnicas. Los polimorfos exhiben distintas propiedades espectroscópicas y se pueden identificar usando espectroscopia infrarroja, espectroscopia raman, y espectroscopia ^{13}C-RMN. Debido al hecho de que cada forma de cristal difracta los rayos X de diferentes maneras, la difractometría de rayos X de polvo (XRPD) también se puede usar para la identificación. Además, los métodos térmicos tales como la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) pueden proporcionar información única para un polimorfo particular.

La pridopidina, es decir la 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propil-piperidina, es una substancia farmacológica actualmente en desarrollo clínico para el tratamiento de la enfermedad de Huntington. La sal de hidrocloruro de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propilpiperidina y un método para su síntesis se describe en el documento WO 01/46145. En el documento WO 2006/040155 se describe un método alternativo para la síntesis de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propilpiperidina. Cuando se siguen estas rutas de síntesis da como resultado una fase cristalina con un punto de fusión de 199ºC. Esta fase cristalina se denomina Forma I.

La Forma I de hidrocloruro de pridopidina cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico $Pna2_1$, con los parámetros de red a = 10,5 Å, b = 23,1 Å, c = 6,9 Å, α = 90ºC, β = 90ºC, γ = 90ºC y volumen de celda 1682 Å3. La Forma I se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene el espaciado d característico mostrado en la Tabla 1, a continuación, o un difractograma substancialmente como se representa en la Fig. 1; un termograma de DSC substancialmente como se muestra en la figura 2, que tiene una endotema con un inicio de alrededor de199ºC; un espectro de IR substancialmente como se representa en la figura 3; y un termograma TGA substancialmente como se representa en la figura 4.

Tabla 1

Espaciados d, hidrocloruro de pridopidina, Forma I cristalina									
8,6	7,2	6,2	5,8	5,2	4,3	4,0	3,9	3,6	3,2

El perfil de sorción de vapor dinámico (DVS) muestra que la Forma I es no higroscópica por debajo del 80% de HR, pero delicuescente en exceso de 80% de HR (figura 5). La TGA muestra que la Forma I es una forma no solvatada (Figura 4). La Forma I es muy soluble en líquidos acuosos con solubilidad en agua por encima de 200 mg/ml.

Las distribuciones de tamaño y forma de partícula para la Forma I se investigaron usando análisis de imágenes y se presentan en la Tabla 2 a continuación. El D_{50} es 21 mm, y el D_{10} y D_{90} son 9 y 42 µm, respectivamente. La relación de aspecto (AR) se obtiene dividiendo la dimensión más larga de las partículas entre la más corta. Dado que la AR_{50}

es 3,1 las partículas son de forma de aguja.

Tabla 2

Tamaño de partícula (µm)	D_{10}	9
	D_{50}	21
	D_{90}	42
Relación de aspecto	AR_{10}	1,6
	AR_{50}	3,1
	AR_{90}	5,8

La densidad aparente y la densidad compactada de la Forma I son 0,212 g/ml ± 2,2% y 0,264 g/ml ± 1,1%, respectivamente.

Se realizó una búsqueda de polimorfos de hidrocloruro de pridopidina, incluyendo diversos métodos de cristalización tales como la suspensión en disolventes orgánicos, la evaporación de disolvente, la cristalización por enfriamiento, el enfriamiento por choque y la adición de anti-disolvente. Se empleó una amplia selección de disolventes para incrementar la probabilidad de encontrar nuevas formas polimórficas. Sin embargo, no se descubrieron más formas que la Forma I conocida en la búsqueda.

Sumario de la invención

El descubrimiento de nuevas formas polimórficas de una substancia farmacológica proporciona nuevas oportunidades para mejorar las características de rendimiento del fármaco. Los parámetros cruciales tales como el punto de fusión, la higroscopicidad y la cristalinidad son de capital Importancia en la selección de la forma más apropiada del fármaco. Además, las propiedades intensivas tales como tamaño y forma de partícula pueden afectar a la fabricación de un producto farmacéutico.

La pridopidina se está desarrollando en forma de una sal de hidrocloruro, y la presente invención se refiere a la Forma II cristalina de la sal de hidrocloruro. Esta forma cristalina no se descubrió durante el desarrollo de las síntesis descritas en los documentos WO 01/46145 y WO 2006/040155, anteriormente, y no se encontró en una búsqueda de polimorfos que, como se describe anteriormente, se diseñó para facilitar la cristalización de nuevas formas sólidas. De este modo, la existencia de la Forma II no era obvia.

Según la presente invención, se identifica un nuevo polimorfo de la sal de hidrocloruro de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propil-piperidina, y se proporciona un procedimiento para su preparación.

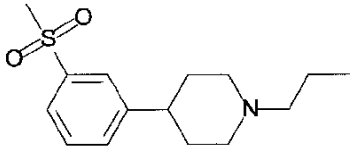
En otro aspecto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal de hidrocloruro de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propil-piperidina según la invención, junto con uno o más adyuvantes, excipientes, vehículos y/o diluyentes.

Visto desde otro aspecto, la invención se refiere al hidrocloruro de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propil-piperidina de la invención para su uso como medicamento.

Otros objetivos de la invención serán evidentes para la persona experta en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada y ejemplos.

Descripción detallada de la invención

La pridopidina es un estabilizante dopaminérgico actualmente en desarrollo para el tratamiento de la enfermedad de Huntington. La substancia farmacológica es una base débil en la forma de una amina terciaria con un valor de pKa calculado de 8,9.



4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propil-piperidina; pridopidina

Se descubrió una nueva forma cristalina de hidrocloruro de pridopidina, Forma II, durante el análisis DSC de la Forma I. Para algunos lotes de la Forma I, el termograma DSC mostraba una endoterma extra con un inicio a alrededor de 210ºC, siguiendo la endoterma de fusión de la Forma I a alrededor de 199ºC (Figura 6). Esto indicaba la existencia de una nueva fase cristalina. Para aislar esta fase cristalina, se calentó una muestra de Forma I a 203ºC, seguido de enfriamiento. La XRPD del sólido resultante mostró que se había formado una nueva forma sólida, y esta forma ha sido denominada Forma II.

Por consiguiente, en su primer aspecto, la invención proporciona una nueva forma cristalina, Forma II, de sal de hidrocloruro de 4-(3-metanosulfonilfenil)-1-propil-piperidina, o uno de sus solvatos, caracterizada porque tiene un diagrama de difracción de rayos X de polvo con reflexiones correspondientes a los valores de espaciado d 8,9, 7,7, 6,7, 6,1, 5,1, 4,9, 4,3, 4,1 y 3,6.

En una realización preferida, la forma II cristalina se proporciona en una forma anhidra.

La Forma II cristalina de la invención se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene los espaciados d mostrados en la Tabla 3, a continuación, o un difractograma substancialmente como se representa en la Figura 7.

Tabla 3

Espaciados d, hidrocloruro de pridopidina, Forma II cristalina								
8,9	7,7	6,7	6,1	5,1	4,9	4,3	4,1	3,6

En una realización preferida, la Forma II cristalina de la invención se puede caracterizar por tener un termograma de DSC substancialmente como se muestra en la Fig. 8.

En una realización preferida, la Forma II cristalina de la invención se puede caracterizar por tener una endoterma con un inicio a alrededor de 210ºC, tal como se obtiene con DSC.

En una realización preferida, la Forma II cristalina de la invención se puede caracterizarse por tener un espectro de IR substancialmente como se representa en la figura 9.

En una realización preferida, la Forma II cristalina de la invención se puede caracterizarse por tener un termograma de TGA substancialmente como se representa en la figura 10.

La Forma II cristaliza en el grupo espacial monoclínico $P2_1/c$ con los parámetros de red a = 12,2Å, b = 13,5Å, c = 10,2Å, α = 90ºC, β = 91,1ºC, γ = 90ºC y volumen de celda de 1.685 Å3. El perfil de sorción de vapor dinámico (DVS) muestra que la Forma II es no higroscópica por debajo del 80% de HR, pero delicuescente en exceso de 80% de HR (Fig. 11). La TGA muestra que la Forma II es una forma no solvatada (figura 10) y el análisis de Karl Fisher confirmó la naturaleza anhidra de la sal. La solubilidad de la Forma II a temperatura ambiente no se pudo determinar, ya que la Forma II se transforma rápidamente en la Forma I cuando se expone al disolvente.

Sólo una forma polimórfica es termodinámicamente estable a una temperatura dada. Por lo tanto, es de interés determinar que polimorfo es el más estable a temperatura ambiente, y cómo la relación de estabilidad entre los polimorfos se ve afectada por un cambio de temperatura. La estabilidad a temperatura ambiente se determinó exponiendo ambas formas al disolvente para formar una suspensión. Cuando se expone al disolvente, la Forma II se transforma rápidamente en la Forma I, y de esta forma se concluye que la Forma I es la forma estable a temperatura ambiente.

Se investigó la estabilidad termodinámica relativa de las formas en función de la temperatura basada en datos térmicos. Según la regla del calor de fusión propuesta por Burger & Ramberger (Burger A y Ramberger R: On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals; I. Mikrochim. Acta. II 1979 259-271), los polimorfos están enantiotropicamente relacionados, ya que la Forma II tiene un punto de fusión más alto y un calor de fusión más bajo que la Forma I. La Forma I tiene un punto de fusión de 199ºC y un calor de fusión de 34,8 KJ/mol, mientras que la Forma II tiene un punto de fusión de 210ºC y un calor de fusión de 32,0 KJ/mol, como se determina por DSC.

En una realización preferida, la sal cristalina de hidrocloruro de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propil-piperidina de la invención se caracteriza por tener un termograma de DSC substancialmente como se muestra en la figura 8, y por tener una endoterma con un inicio de alrededor de 210ºC.

Cuando dos formas están enantiotropicamente relacionadas, es de interés determinar la temperatura de transición (Tt) para ser capaces de controlar el resultado de la síntesis y el proceso farmacéutico. Lian Yu (Yu L: Infering thermodynamic stability relationship of polymorphs from melting data; J. Pharm. Sci. 1995 84 966-974) ha propuesto un modelo en el que la Tt se puede calcular en base a puntos de fusión y calores de fusión. Aplicando este método,

se obtuvo una Tt de 127ºC. Para confirmar este hallazgo experimentalmente, se llevó a cabo un experimento de siembra, en el que se suspendieron mezclas de las dos formas en un disolvente orgánico durante 4 horas a varias temperaturas.

Después de la suspensión, la identidad de la fase sólida resultante se determinó mediante XRPD. A temperaturas por debajo de125ºC, el resultado polimórfico era la Forma I, y por encima de 130ºC el resultado era la Forma II. Por consiguiente, el estudio indica que las Formas I y II están enantiotropicamente relacionadas, siendo la Forma I la forma más estable a temperatura ambiente y siendo la Forma II la forma más estable a temperaturas por encima de 127ºC.

Las distribuciones de tamaño y forma de partícula para la Forma II se investigaron usando análisis de imágenes y se presentan en la Tabla 4 a continuación. El D_{50} es 170 mm, y el D_{10} y D_{90} son 49 y 363 mm, respectivamente. La relación de aspecto (AR) se obtiene dividiendo la dimensión más larga de las partículas entre la dimensión más corta. Dado que la AR_{50} para la Forma II es de 1,6 comparado con 3,1 para la Forma I, los cristales de la Forma II son menos en forma de aguja que los cristales de Forma I. Esto puede ser una ventaja en cuanto a procesado farmacéutico, donde se sabe que las partículas en forma de aguja afectan al flujo y a las propiedades de compresión del polvo.

Tabla 4

Tamaño de partícula (µm)	D_{10}	49
	D_{50}	170
	D_{90}	363
Relación de aspecto	AR_{10}	1,1
	AR_{50}	1,6
	AR_{90}	2,9

La densidad aparente y la densidad compactada de la Forma II son 0,382 g/ml ± 0,3% y 0,486 g/ml ± 1,1%, respectivamente, que es mucho mayor que las densidades de la Forma I (véase Tabla 2). Esto puede tener implicación, por ejemplo, durante la formulación de cápsulas, en la que se podrían usar cápsulas de gelatina dura más pequeñas para administrar la misma cantidad de Forma II en comparación con la Forma I.

Métodos de Preparación

La Forma II del hidrocloruro de pridopidina es termodinámicamente estable por encima de 127ºC, y por consiguiente debería ser posible preparar la Forma II por recristalización de la Forma I a temperatura elevada. Sin embargo, los intentos de preparar la Forma II por recristalización de la Forma I a temperaturas por encima de 127ºC sin adición de cristales de siembra de Forma II no tuvieron éxito.

Para preparar con éxito la Forma II era necesario producir cristales de siembra de la Forma II calentando Forma I sólida a 203ºC para permitir la fusión de la Forma I y la recristalización a la Forma II, seguido de enfriamiento. Esto se hizo en un horno de TGA. Los cristales de siembra preparados de esta manera se usaron para preparar la Forma II. La Forma I se disolvió en 1,2-diclorobenceno a 165ºC para formar una disolución transparente. Se añadieron los cristales de siembra de Forma II y la disolución sembrada se dejó cristalizar a 165ºC. La suspensión formada se filtró a 150ºC y los cristales se secaron a vacío.

Actividad biológica

Los documentos WO 01/46145, WO 01/46146, WO 2005/121087, WO 2007/042295 WO 2008/127188 y WO 2008/155357 describen todos 4-fenil-N-alquil-piperazinas y 4-fenil-N-alquil-piperidinas substituidas, que se afirma que son moduladores de neurotransmisión de dopamina, y que son útiles en el tratamiento de síntomas de varios trastornos del sistema nervioso central. La sal de hidrocloruro de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propil-piperidina de la invención se considera útil para las mismas indicaciones médicas que se describen en estas publicaciones.

Las indicaciones neurológicas contempladas según estas publicaciones incluyen el tratamiento de la enfermedad de Huntington y otros trastornos del movimiento, así como trastornos del movimiento inducidos por fármacos.

Por lo tanto, en una realización preferida, la invención se refiere al uso de la sal de hidrocloruro de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propilpiperidina de la invención para uso como un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

Composiciones farmacéuticas

Visto desde otro aspecto, la invención proporciona sal de hidrocloruro de 4-(3-metanosulfonilfenil)-1-propilpiperidina, o uno de sus solvatos, en forma cristalina (Forma II), para uso como medicamentos. Por lo tanto, en otro aspecto, la invención proporciona nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención.

Aunque un compuesto de la invención para uso en terapia se puede administrar en la forma de un compuesto químico en bruto, se prefiere introducir el ingrediente activo, opcionalmente en forma de una sal fisiológicamente aceptable, en una composición farmacéutica junto con uno o más adyuvantes, excipientes, vehículos, tampones, diluyentes y/u otros auxiliares farmacéuticos habituales.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden en particular formular como se describe en el documento WO 01/46145.

Se pueden encontrar más detalles sobre las técnicas para la formulación y administración en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

La dosis administrada, por supuesto, se debe ajustar cuidadosamente a la edad, peso y estado del individuo a tratar, así como la vía de administración, forma de dosificación y régimen, y el resultado deseado, y la dosis exacta, por supuesto, deben ser determinados por el médico.

La dosis real depende de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se está tratando, y está dentro de la discreción del médico, y se puede variar por valoración de la dosis para las circunstancias particulares de esta invención para producir el efecto terapéutico deseado. Sin embargo, actualmente se contempla que las composiciones farmacéuticas que contienen de alrededor de 1 a alrededor de 500 mg de ingrediente activo por dosis individual, preferentemente de alrededor de 10 a alrededor de 100 mg, lo más preferentemente de alrededor de 25 a alrededor de 50 mg, son apropiadas para tratamientos terapéuticos. La dosis diaria se administrará preferentemente en dosis individuales de 1 a 4 veces al día.

Métodos de Terapia

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de la Forma II cristalina de hidrocloruro de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propilpiperidina para el tratamiento, prevención o alivio de un trastorno mediado por dopamina del cuerpo de un animal vivo, incluyendo un ser humano, cuyo uso comprende la etapa de administrar a dicho cuerpo de animal vivo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal de hidrocloruro de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propil-piperidina de la invención.

En una realización preferida, el trastorno mediado por la dopamina es la enfermedad de Huntington.

Breve descripción de los dibujos

La presente invención se ilustra adicionalmente con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Fig. 1 muestra un diagrama de difracción de rayos X de polvo característico de la Forma I de hidrocloruro de pridopidina cristalina;

La Fig. 2 muestra un termograma de DSC característico de la Forma I de hidrocloruro de pridopidina cristalina;

La Fig. 3 muestra un espectro de FT-IR característico de la Forma I de hidrocloruro de pridopidina cristalina;

La Fig. 4 muestra un termograma de TGA característico de la Forma I de hidrocloruro de pridopidina cristalina;

La Fig. 5 muestra un perfil característico de sorción de vapor dinámico (DVS) de la Forma I de hidrocloruro de pridopidina cristalina en el intervalo de humedad relativa 0-95%;

La Fig. 6 muestra un termograma de DSC de la Forma I de hidrocloruro de pridopidina cristalina, en el que están presentes las endotermas características de la Forma I (199ºC) y de la Forma II (210ºC);

La Fig. 7 muestra un diagrama de difracción de rayos X de polvo característico de la Forma II de hidrocloruro de pridopidina cristalina;

La Fig. 8 muestra un termograma de DSC característico de la Forma II de hidrocloruro de pridopidina cristalina;

La Fig. 9 muestra un espectro de FT-IR característico de la Forma II de hidrocloruro de pridopidina cristalina;

La Fig. 10 muestra un termograma de TGA característico de la Forma II de hidrocloruro de pridopidina cristalina; y

La figura 11 muestra un perfil característico de sorción de vapor dinámico (DVS) de la forma II de hidrocloruro de pridopidina cristalina en el intervalo de humedad relativa 0-95%.

Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación de la Forma II de pridopidina

Para preparar la Forma II a una escala más grande (gramos) era necesario producir primero cristales de siembra de la Forma II a escala de mg. Esto se realizó calentando la Forma I sólida a 203ºC para permitir la fusión de la Forma I y la subsecuente recristalización a la Forma II, seguido de enfriamiento. Esto tuvo lugar en un horno de TGA. De este modo, se prepararon aproximadamente 10 mg de la Forma II. Para preparar la Forma II, se disolvieron 15 g de la Forma I de pridopidina en 375 ml de 1,2-diclorobenceno con calentamiento a reflujo a alrededor de 180ºC. Se formó una disolución transparente a alrededor de 165ºC. La disolución se transfirió a un baño de aceite de 165ºC y se añadieron cristales de semilla de la Forma II de pridopidina. La agitación se inició tan pronto como los cristales iniciales comenzaron a crecer. En 30 minutos, la temperatura se redujo a 150ºC. Después de otros 30 minutos, la suspensión se filtró a 150ºC, seguido de lavado con heptano. Los cristales se secaron a vacío: p.f. 210ºC. Los resultados de un análisis de CHN se presentan en la Tabla 5, a continuación.

1H RMN (DMSO-d_6): 0,93 (3H, t), 1,73-1,79 (2H, m), 2,00-2,13 (4H, m), 2,96-3,06 (5H, m), 3,23 (3H, s), 3,54-3,57 (2H, m), 7,61-7,67 (2H, m), 7,79-7,84 (2H, m), 10,52 (1H, bs)

Tabla 5

Análisis elemental	Resultado % peso/peso (n=2)		
Elemento	C	H	N
Contenido teórico. Pridopidina anhidra	56,68	7,61	4,41
Medido	56,30	7,61	4,30

Ejemplo 2

Búsqueda de polimorfos de pridopidina

Se realizó una búsqueda de polimorfos de pridopidina para ver si se podían formar formas sólidas alternativas a la Forma I por varios métodos de cristalización usando varios disolventes. Se aplicaron los siguientes disolventes y mezclas de disolventes.

Etanol
Etanol:agua 90:10
Acetona
Acetona:agua 90:10
Sulfóxido de dimetilo (DMSO)
N,N-dimetilacetamida (DMA)
N-metilpirrolidona (NMP)
1-butanol
2-propanol
Tolueno
Tetrahidrofurano (THF)
Acetonitrilo
Acetonitrilo:agua 90:10
Acetato de etilo

A continuación se da una descripción de cada experimento

Suspensión en disolventes

Se añadió una cantidad de partida de la pridopidina a viales de plástico Eppendorf pequeños y transparentes. Se añadió el disolvente/mezcla disolvente apropiado y el vial se puso en un rotamixer durante la noche. Si se podía observar una disolución transparente en ese momento, se añadió más compuesto y se volvió a colocar el vial en el rotamixer. Esto se continuó hasta que se podía observar una disolución que contiene pridopidina sólida en todos los viales. El tiempo de equilibrio total era de 7 días. El precipitado seco se examinó por XRPD.

Evaporación de disolvente

Los sobrenadantes generados durante los experimentos de suspensión se cubrieron con parafilm perforado y se dejaron a temperatura ambiente en la oscuridad. Los disolventes de alto punto de ebullición se evaporaron en un horno de vacío a 40ºC. Los precipitados secos se analizaron por XRPD.

Cristalización por enfriamiento

Se prepararon disoluciones saturadas de pridopidina en buenos disolventes a 50ºC usando un baño de agua. Las disoluciones se cubrieron y dejaron en el refrigerador durante una semana. Los precipitados secos se analizaron por XRPD.

Enfriamiento de choque

Las disoluciones saturadas de pridopidina se prepararon en buen disolvente a 50ºC usando un baño de agua. Las disoluciones se enfriaron bruscamente colocándolas en una mezcla de sal-hielo seco durante unos pocos minutos. Si la precipitación no ocurrió instantáneamente, las disoluciones se mantuvieron en el congelador hasta el día siguiente. El sobrenadante se retiró y se analizó el material seco por XRPD.

Precipitación con no disolvente

Se prepararon disoluciones saturadas de pridopidina en buenos disolventes a 50ºC usando un baño de agua. A estas disoluciones, se añadieron gota a gota no disolventes fríos (temperatura ambiente) hasta que se duplicó el volumen de la disolución. El sobrenadante se retiró y el material seco se analizó por XRPD.

Compresión

Se llenó polvo de pridopidina en el molde de una prensa hidráulica para IR. El molde se colocó en la prensa y el polvo se comprimió durante 24 horas a 10 T. El material comprimido se analizó por XRPD.

Los análisis de XRPD mostraron que todo el material formado era la Forma I.

Ejemplo 3

Métodos analíticos

Difracción de rayos X de polvo

Los experimentos de difracción de rayos X de polvo (XRPD) se realizaron usando un difractómetro Bruker D8 Advance configurado como se indica a continuación:

Goniómetro	Teta-teta
Geometría	Geometría Bragg-Brentano
Rendija primaria	Rendija soller de 1,0 mm y 2,5º
Colimador secundario	Rendija soller de 1,0 mm y 2,5º
Rendija del detector	0,1 mm
Monocromador	Filtro de Ni
Detector	Contador de centelleo
Intervalo de barrido	3-30º, 2 teta
Velocidad de barrido	5 s/paso, 0,020º 2Teta/paso

Radiación	CuK
Generador	40 kV, 40 mA
Platina	9 posiciones, modo de giro

La muestra se colocó sobre un portamuestras de monocristal de silicio de fondo cero en una película delgada de vaselina. Los difractogramas se adquirieron usando el Bruker "XRD Commander", ver. 2.6.1, y se evaluó utilizando "Bruker Evaluation", ver. 11,0,0,3.

Siguiendo este procedimiento se obtuvieron los espaciados d mostrados en la Tabla 3, y el difractograma mostrado en la Fig. 7.

Calorimetría diferencial de barrido

Se realizaron experimentos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) en un calorímetro diferencial de barrido Mettler Toledo DSC 821e, usando el paquete de software Mettler-Toledo StarE ver. 9.2. La muestra (aproximadamente 3 mg) se calentó en una bandeja de aluminio agujereada de 30ºC a 300ºC a 10ºC/min. El DSC se purgó continuamente con nitrógeno seco, y se calibró rutinariamente con indio y zinc.

Siguiendo este procedimiento se obtuvo el termograma de DSC mostrado en la Fig.8.

Análisis termogravimétrico

Los experimentos de análisis termogravimétrico (TGA) se realizaron en un Mettler Toledo TGA/SDTA 851e. La muestra (aproximadamente 10 mg) se calentó en un crisol de Al abierto de 30ºC a 300ºC a 10ºC/min. El TGA se purgó continuamente con nitrógeno seco y se calibró rutinariamente con indio y aluminio. Los datos se evaluaron usando el paquete de software Mettler-Toledo StarE ver. 9.2.

Siguiendo este procedimiento se obtuvo el termograma de TGA mostrado en la Fig. 10.

Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier

Los experimentos de espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) se realizaron en un instrumento de FTIR Perkin-Elmer Spectrum One equipado con una unidad de reflexión total atenuada (ATR) Goldengate suministrada por Specac. El sistema se controló usando software Spectrum Ver. 5.0.1. Las muestras (aproximadamente 1-2 mg) se colocaron directamente sobre la superficie de diamante de la unidad ATR y el yunque presionado firmemente contra la muestra. Las muestras se analizaron en la región de números de onda 4000-600 cm^{-1}. El instrumento se calibró rutinariamente con filtros internos de poliestireno.

Siguiendo este procedimiento se obtuvo el espectro de FT-IR de la Forma II de hidrocloruro de pridopidina cristalina mostrada en la Fig. 9.

Valoración de Karl Fischer

Las determinaciones de agua usando las valoraciones de Karl Fischer (KF) se realizaron usando un Metrohm KF 756 KF Coulometer equipado con un electrodo generador sin diafragma. El valorador estaba equipado con un horno Metrohm 832 KF Thermoprep. La muestra se pesó en pequeños viales de vidrio de HPLC, se selló y se introdujo en el horno (130ºC). Aquí se usó una aguja para perforar el septo de caucho del vial de HPLC y se usó un gas portador seco (N_2) para transportar el agua liberada vía la tubería caliente a la cámara de valoración.

Antes de la valoración de la muestra, se valoraron una serie de blancos para determinar el nivel del blanco. Los resultados se corrigieron automáticamente con el valor del blanco. El instrumento se controló rutinariamente usando estándares sólidos con contenido de agua certificado.

Medidas de la Sorción de Vapor dinámica

Las medidas de sorción de vapor dinámica (DVS) se llevaron a cabo usando un Q5000 SA de TA instruments.

Los experimentos se realizaron en dos ciclos de sorción/desorción entre 0% HR y 95% HR. Antes del primer ciclo de sorción, la muestra se equilibró a 20% de HR y se registró el peso inicial. Las muestras se analizaron en una bandeja de aluminio. La humedad se redujo hasta 0% de HR y la muestra se secó hasta que el peso se había estabilizado dentro de un límite dado. La temperatura se mantuvo constante a 25ºC. El tiempo máximo de paso era de 720 min. El flujo de gas era de 200 cm^3/min.

Siguiendo este procedimiento se obtuvieron los perfiles de DVS mostrados en la Fig. 11.

Mediciones de CHN

Las mediciones de CHN se realizaron en el Mikroanalytisk Laboratorium, Kemisk Institut, Universidad de Copenhague, usando un analizador Flash EA 1112.

Se pesaron aproximadamente dos miligramos de compuesto en un vaso pequeño de estaño y se insertaron en la cámara de combustión. Los gases resultantes se recogieron en una columna y se analizaron por cromatografía de gases. Los análisis se realizaron por duplicado.

Análisis de imágenes

El análisis microscópico se llevó a cabo usando un microscopio Zeiss Axiolab (Carl Zeiss, Göttingen, Alemania).

Se captaron fotomicrografías usando una cámara digital DeltaPix y la versión 1.6 del software Deltapix (Maaloev, Dinamarca). Se usó un objetivo de ampliación 5x (1,626 µm/píxel) sin aceite de inmersión y un objetivo de ampliación 40x (0,208 µm/píxel) con parafina líquida como aceite de inmersión. El tamaño de partícula se determinó usando software Motic Image Plus 2.0 (Motic Group Inc, China), calibrado con imágenes de escalas de referencia tomadas con los objetivos usados. La distribución de tamaño de partícula y la distribución de la relación de aspecto se calcularon usando Matlab versión 2009b (Mathworks Inc., EE.UU.).

Densidad aparente y densidad compactada

Las determinaciones de densidad se realizaron como se describe en Ph. Eur. 2.9.34. El método se modificó ya que la cantidad de muestra colocada en el cilindro de vidrio volumétrico de 250 ml era de 50,0 g y se realizaron 2.500 compactaciones a 100 compactaciones/minuto. Las medidas se realizaron por triplicado.

REIVINDICACIONES

1. La sal de hidrocloruro de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propil-piperidina, o uno de sus solvatos, en forma cristalina, en la que la forma cristalina es la Forma II cristalina caracterizada por un diagrama de difracción de rayos X de polvo con reflexiones que corresponden a los valores de espaciado d 8,9, 7,7, 6,7, 6,1, 5,1, 4,9, 4,3, 4,1, 3,6.

2. La sal de hidrocloruro de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propil-piperidina según la reivindicación 1, en la que la forma cristalina es anhidra.

3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal de hidrocloruro de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propil-piperidina, o su solvato, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, junto con uno o más adyuvantes, excipientes, vehículos y/o diluyentes.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que la cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propil-piperidina es de 1 mg a 500 mg.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que la cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propil-piperidina es de 10 mg a 100 mg.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que la cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propil-piperidina es de 25 mg a 50 mg.

7. La sal de hidrocloruro de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propil-piperidina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6 para uso en el alivio de un síntoma, el tratamiento o la prevención, de un trastorno mediado por dopamina.

8. La sal de hidrocloruro de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propil-piperidina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6 para uso en el alivio de un síntoma, o el tratamiento, de la enfermedad de Huntington.

9. El uso de la sal de hidrocloruro de 4-(3-metanosulfonil-fenil)-1-propil-piperidina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, para la fabricación de un medicamento para el alivio de un síntoma, el tratamiento o la prevención de un trastorno mediado por dopamina

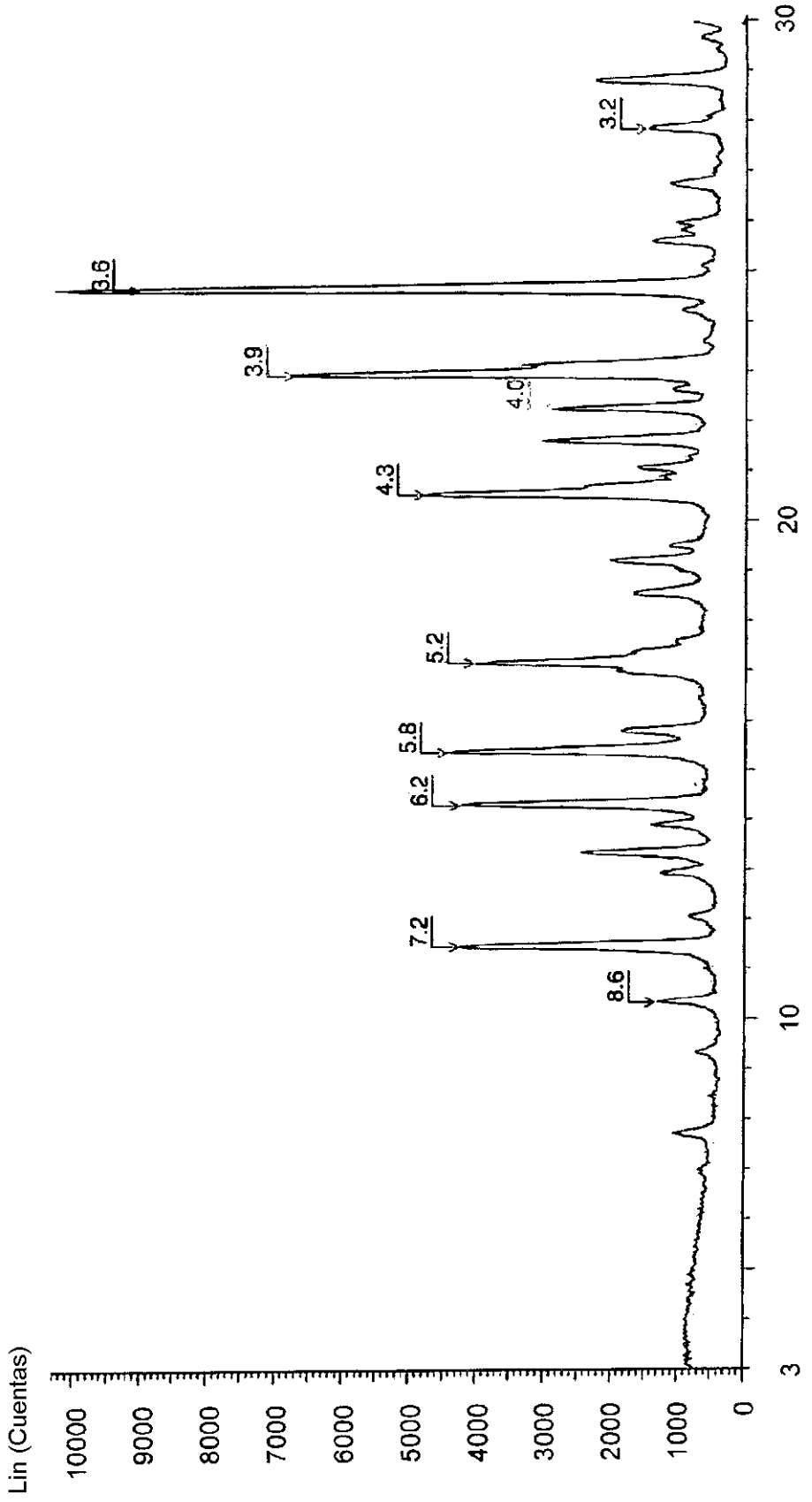

Lin (Cuentas)
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
3
10
20
30
Escala 2-Teta
3.6
3.9
4.0
4.3
5.2
5.8
6.2
7.2
8.6
3.2

Fig. 1

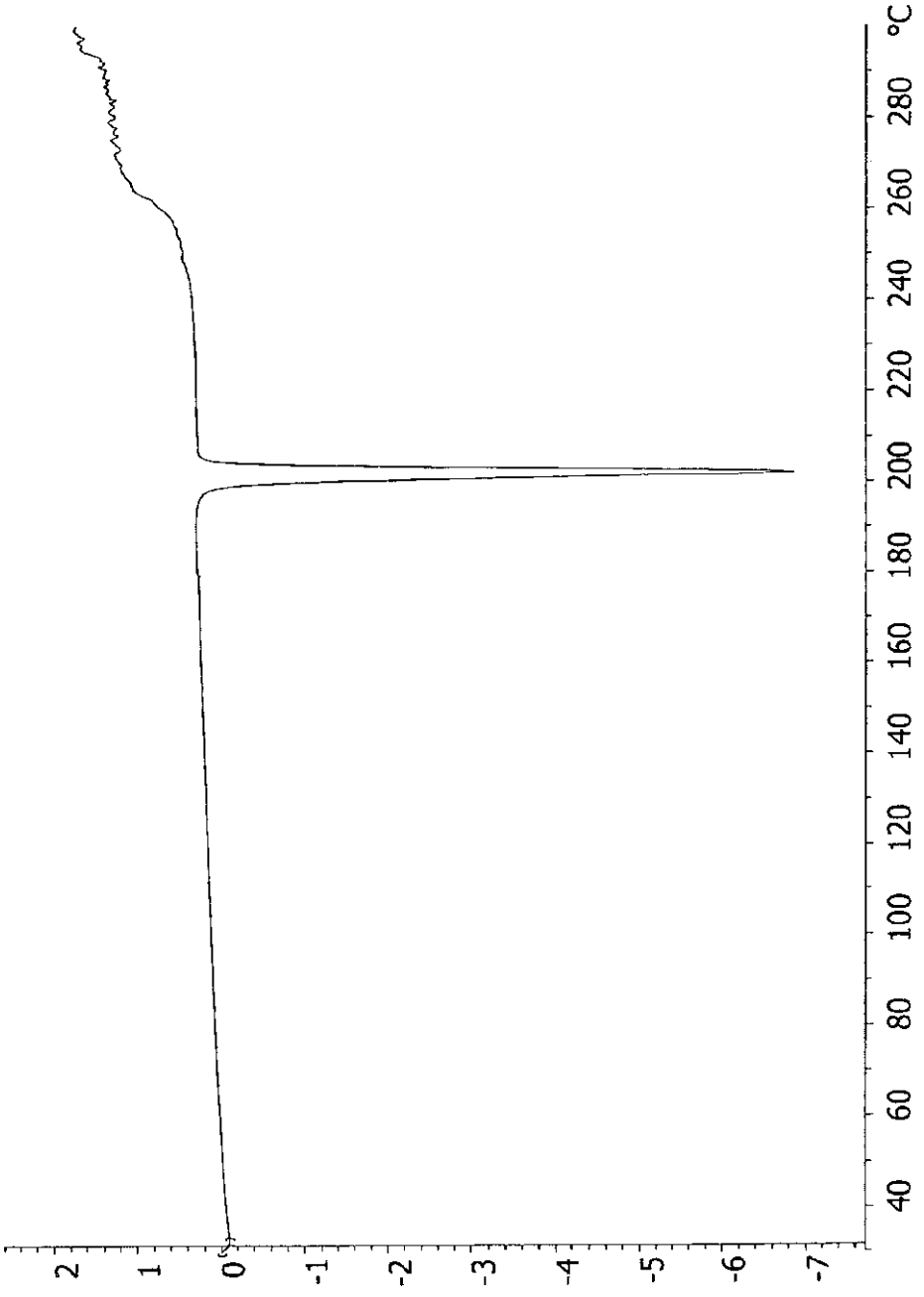


Fig. 2

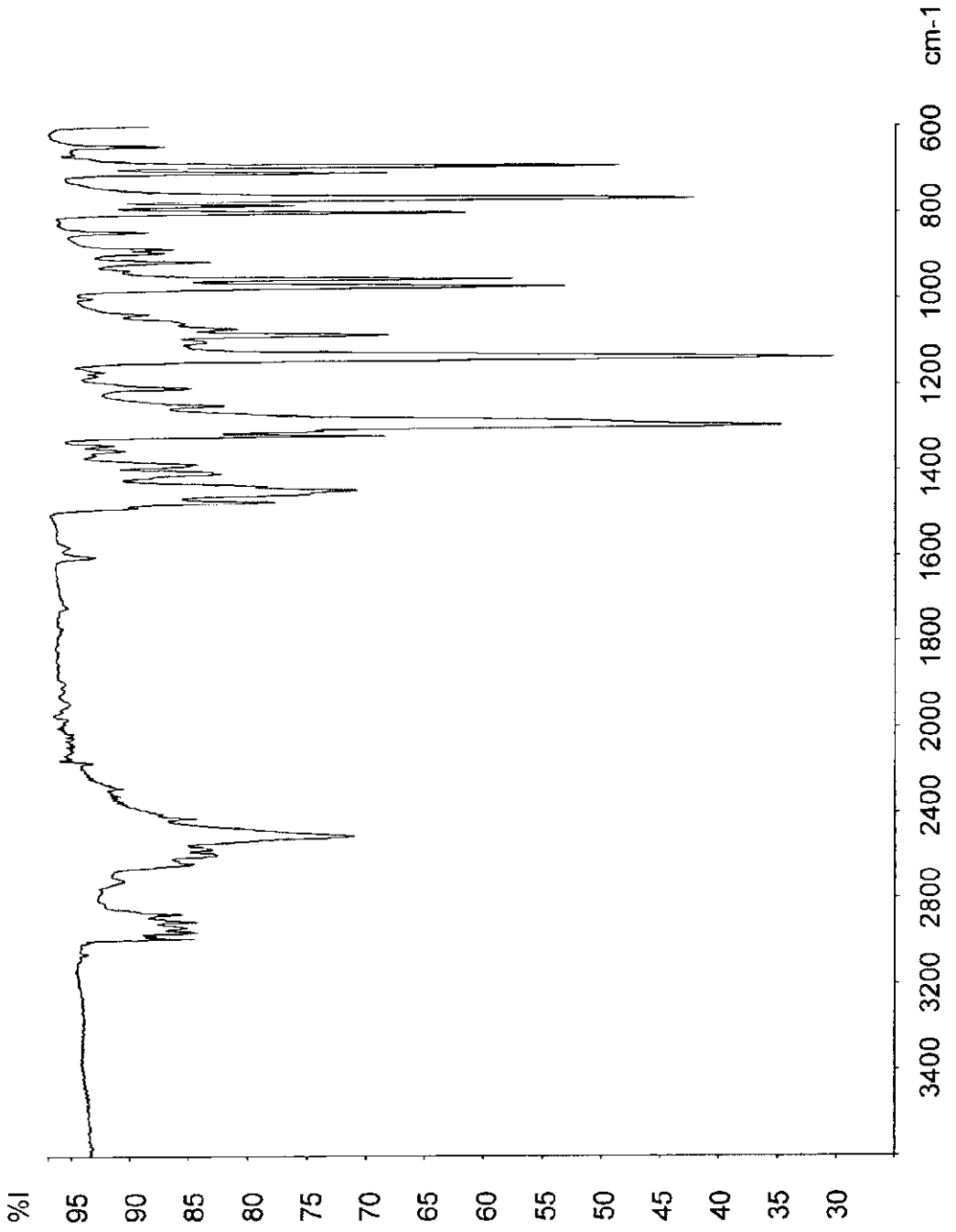

%I
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
3400
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
cm-1

Fig. 3

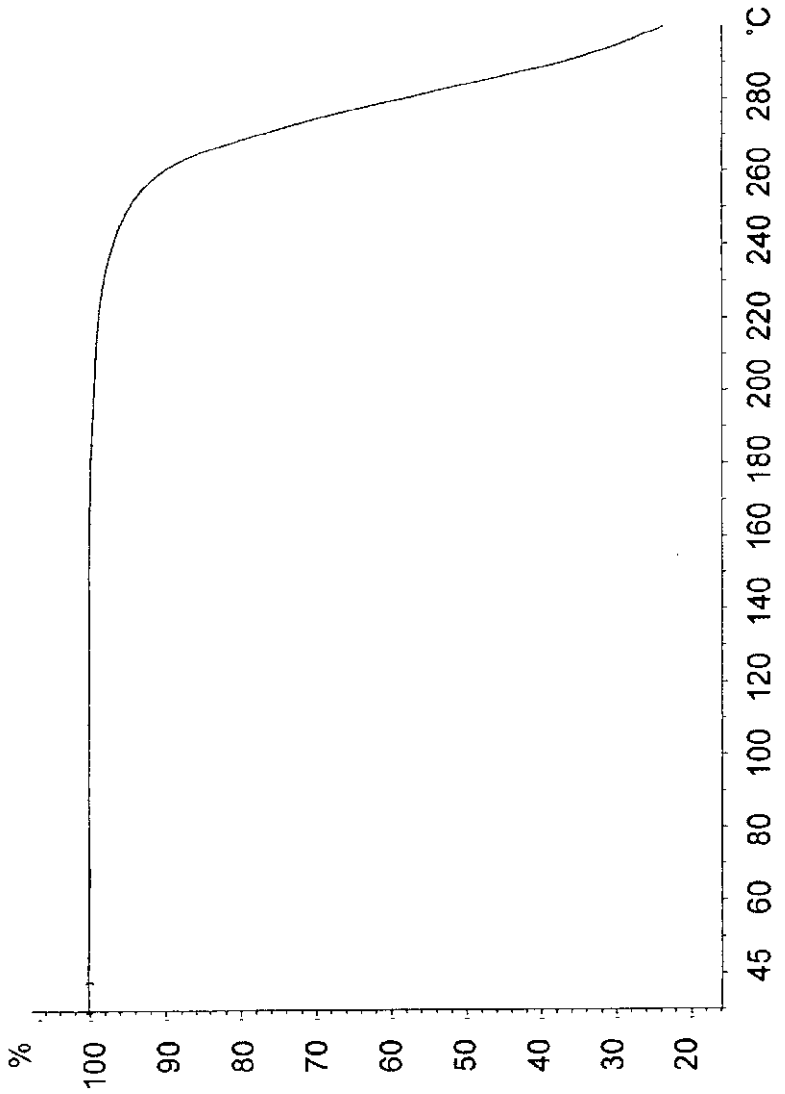

%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
45
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
°C

Fig. 4

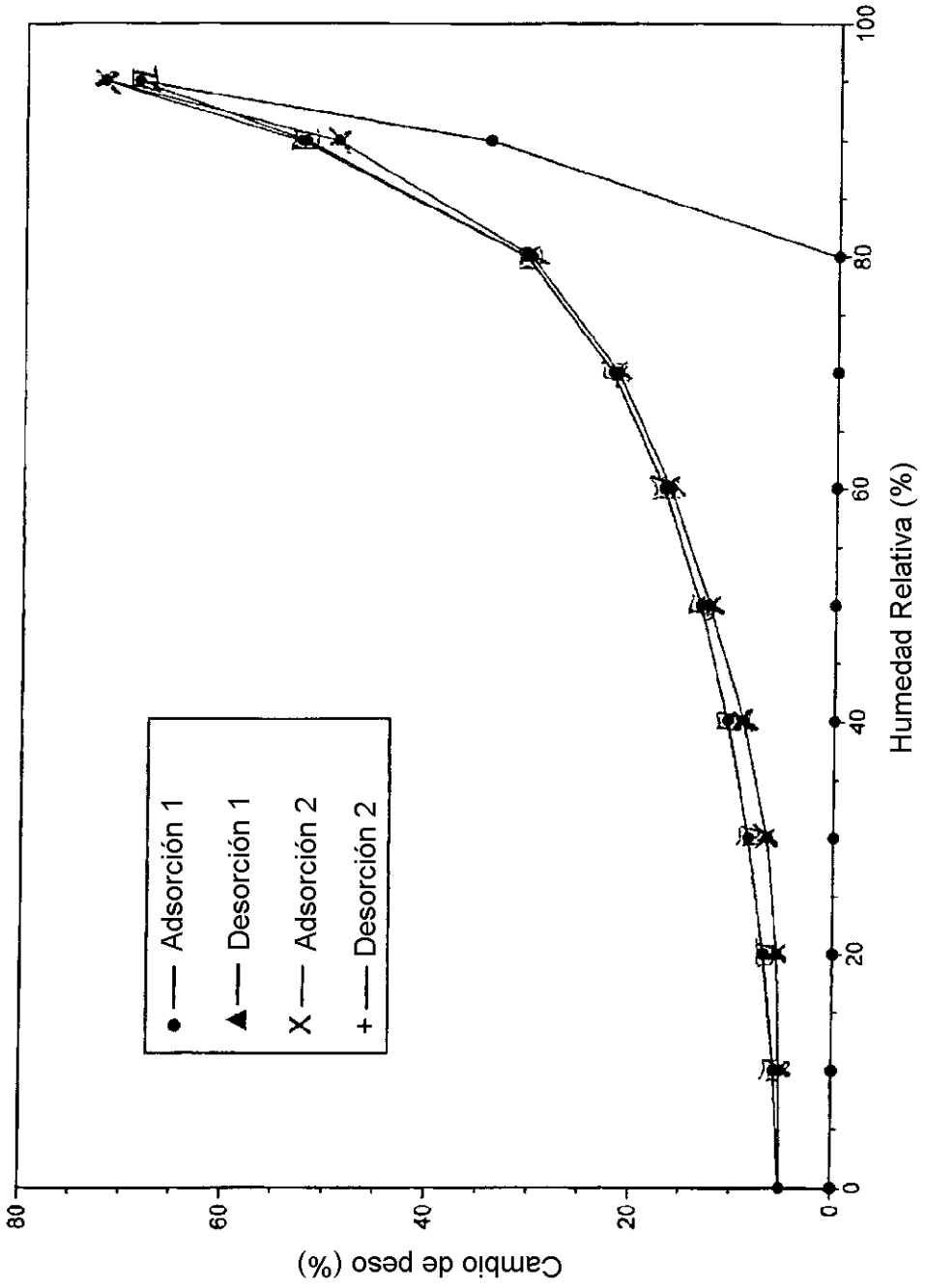

Cambio de peso (%)
0
20
40
60
80
Humedad Relativa (%)
0
20
40
60
80
100
Adsorción 1
Desorción 1
Adsorción 2
Desorción 2

Fig. 5

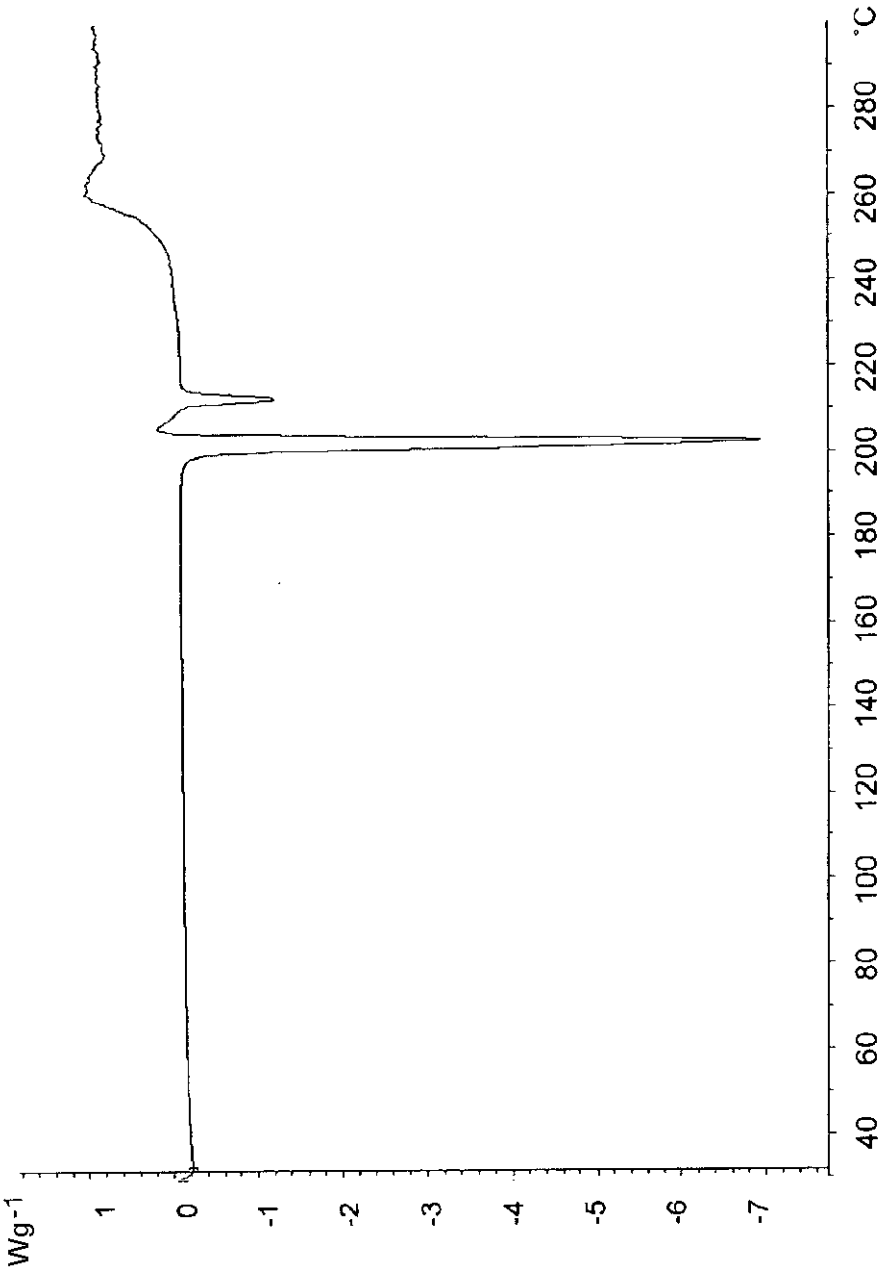


Fig. 6

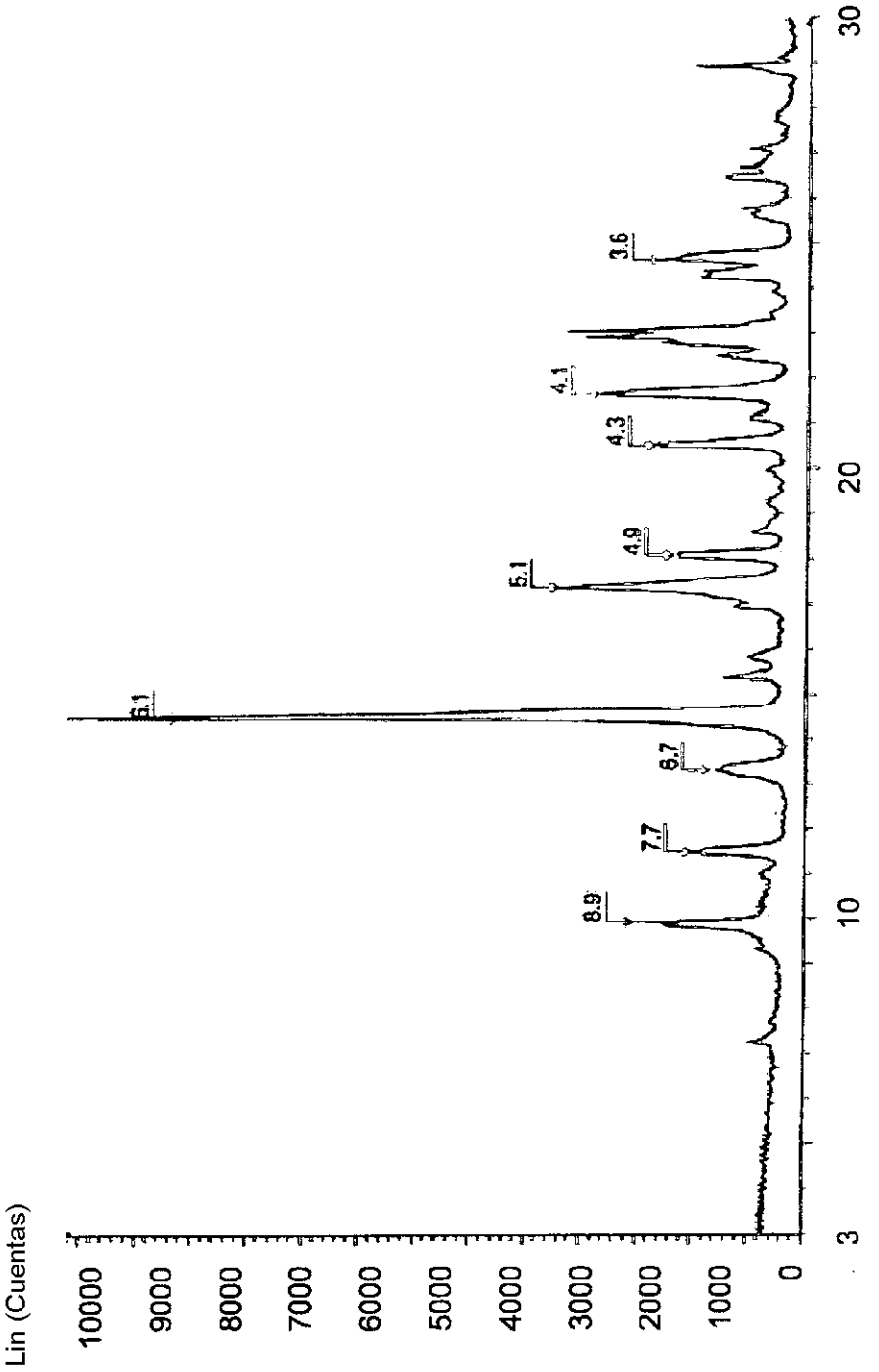

Lin (Cuentas)
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
3
10
20
30
Escala 2-Teta
6.1
8.9
7.7
6.7
5.1
4.9
4.3
4.1
3.6

Fig. 7

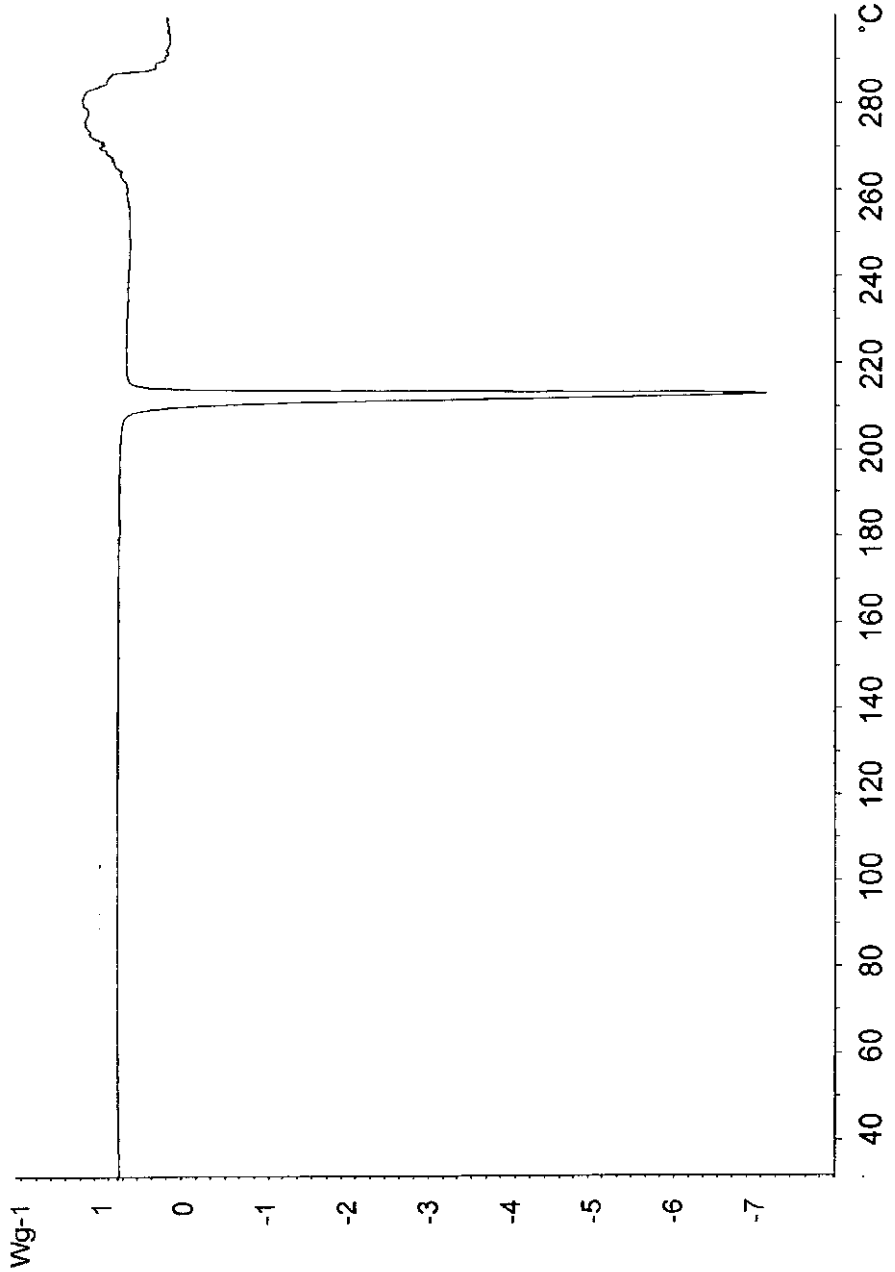


Fig. 8

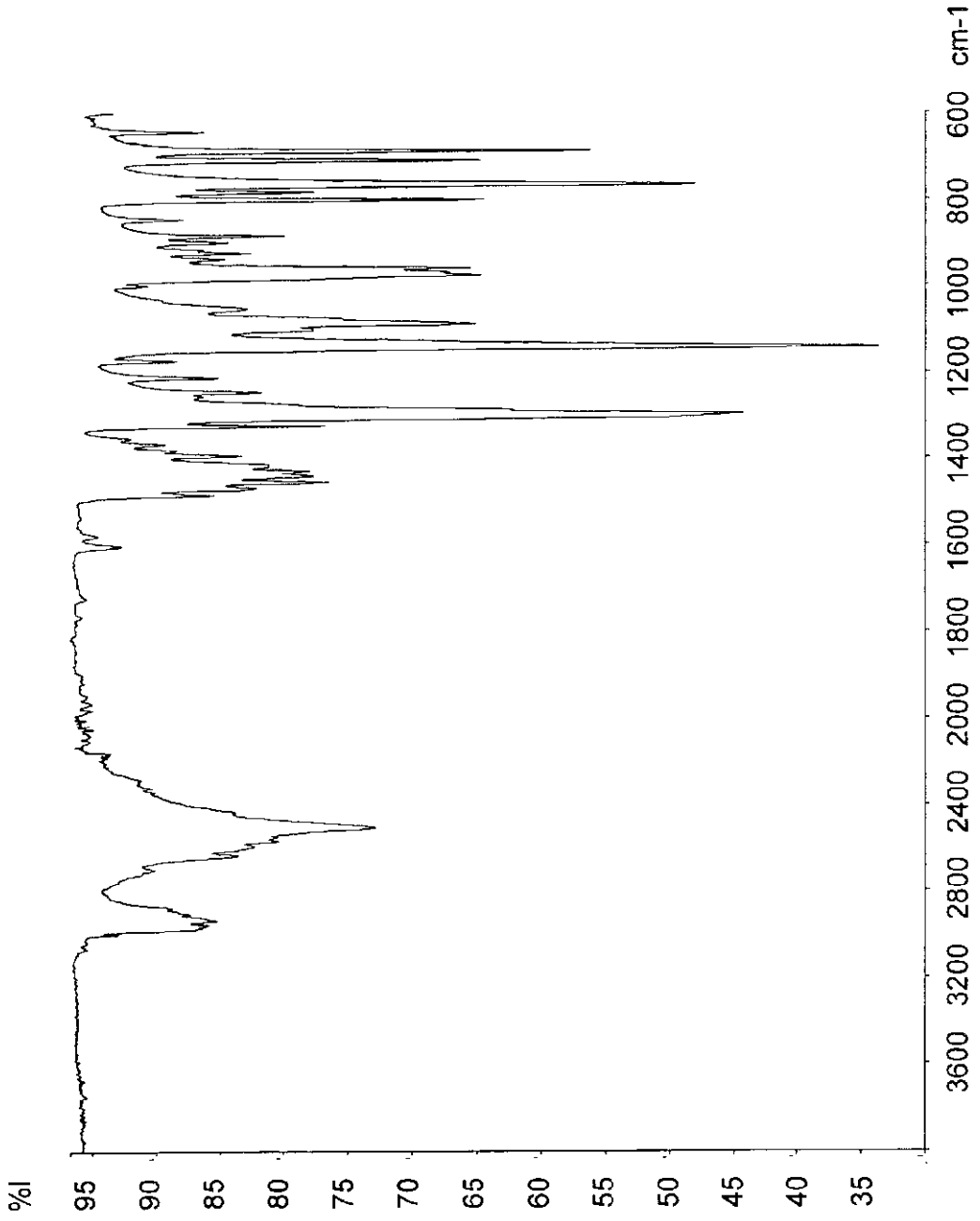

%I
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
cm-1

Fig. 9

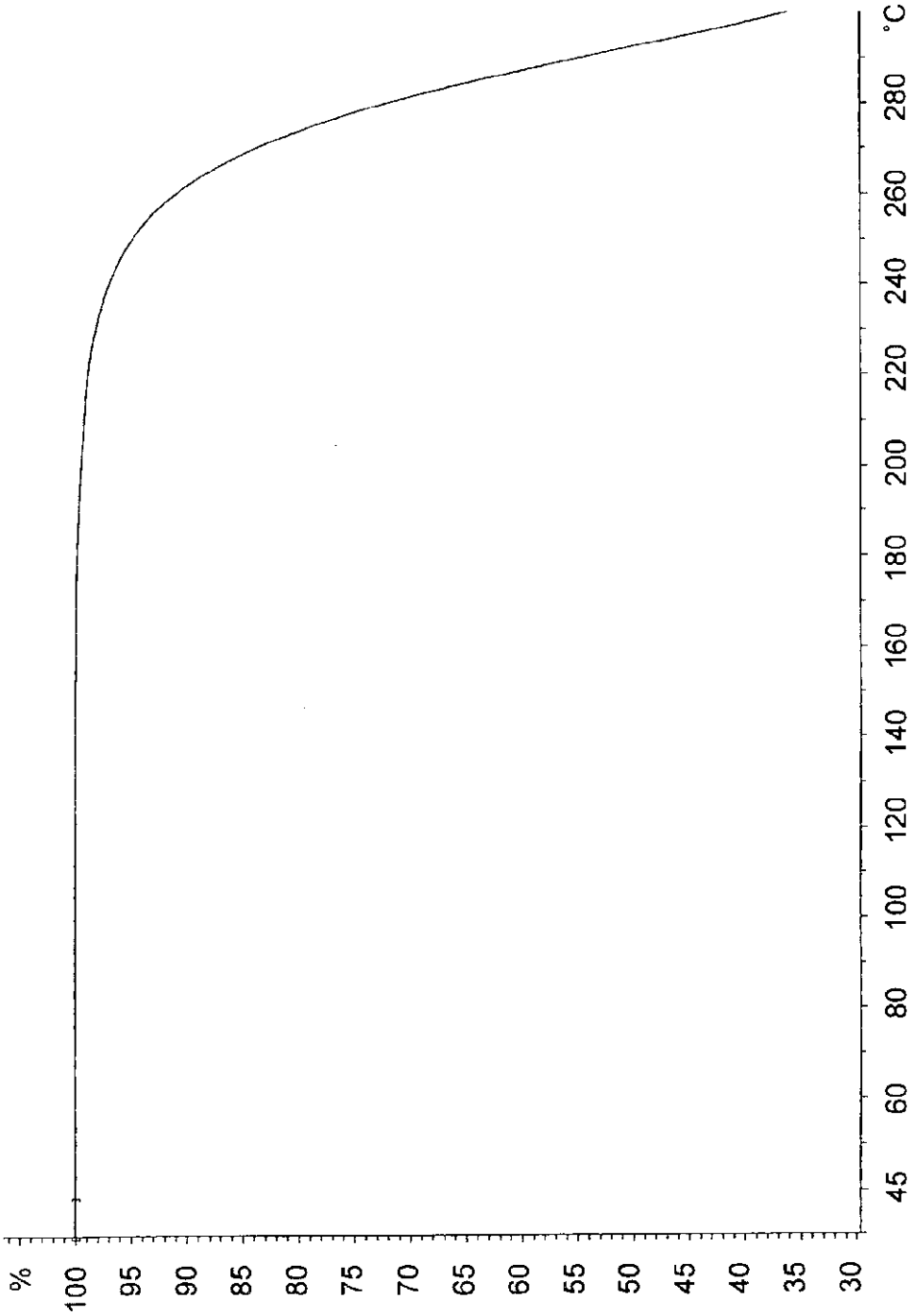

%
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
45
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
°C

Fig. 10

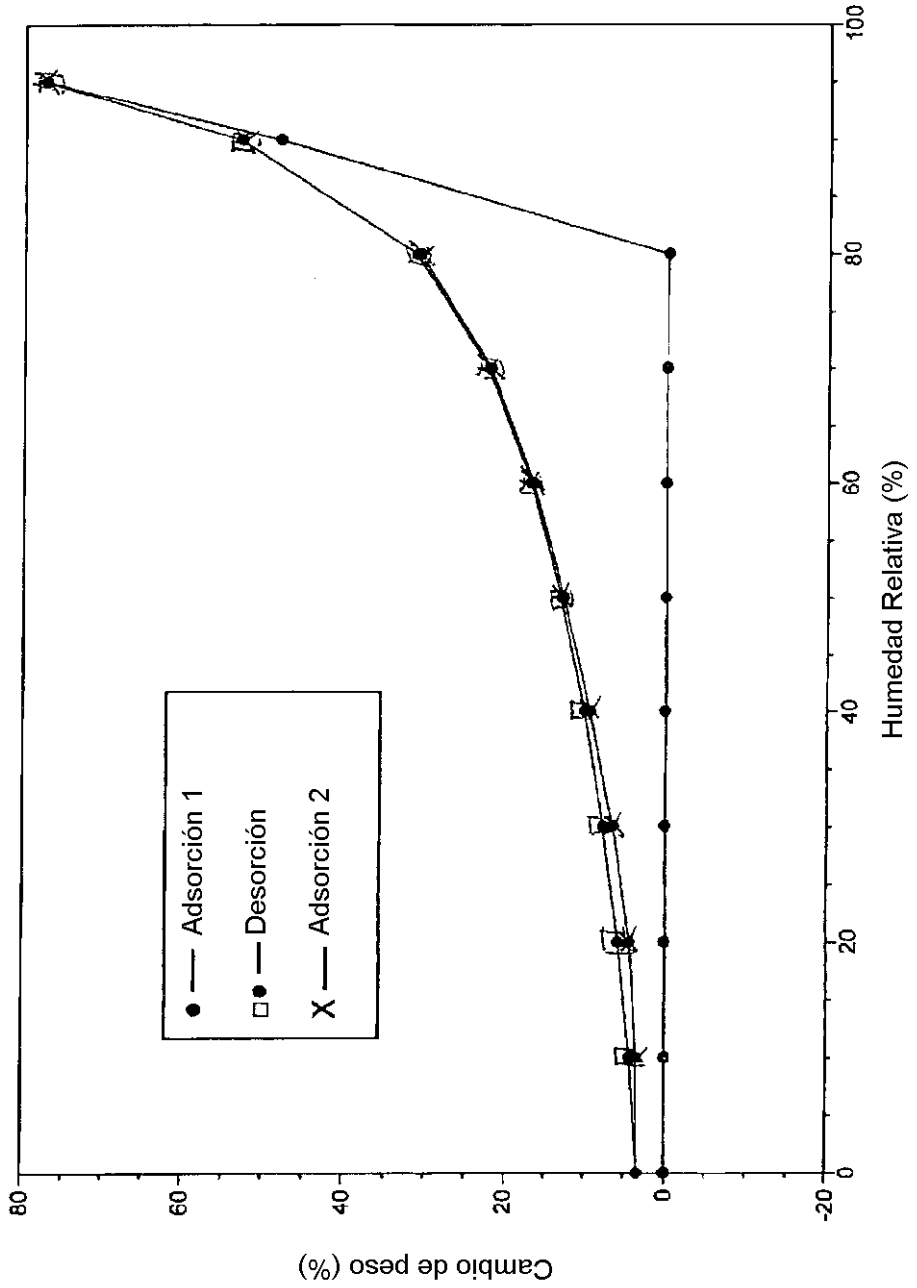

Cambio de peso (%)
80
60
40
20
0
-20
Humedad Relativa (%)
0
20
40
60
80
100
Adsorción 1
Desorción
Adsorción 2

Fig. 11