

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 539**

51 Int. Cl.:

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2011 E 15202184 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 3029039**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que comprenden formas cristalinas de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo(b)tiofeno-2-carboxamida monohidratado**

30 Prioridad:

17.05.2010 US 345363 P

07.06.2010 US 352092 P

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

12.01.2018

73 Titular/es:

**FORUM PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
225 Second Avenue
Waltham, MA 02451, US**

72 Inventor/es:

**OLIVER-SHAFFER, PATRICIA;
SHAPIRO, GIDEON;
CHESWORTH, RICHARD;
KISHIDA, MUNEKI y
ISHIGE, TAKAYUKI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 649 539 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas que comprenden formas cristalinas de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo(b)tiofeno-2-carboxamida monohidratado

Campo

La presente divulgación se refiere a una formulación farmacéutica que comprende formas cristalinas de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado y a su uso en métodos de tratamientos terapéuticos.

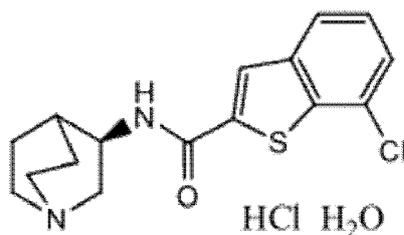
Antecedentes de la invención

El neurotransmisor endógeno acetilcolina (ACh) media en diversas funciones fisiológicas en los sistemas nerviosos periférico y central (SNC) a través de las subclases muscarínica y nicotínica de receptores de acetilcolina (AChR). Los receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChR) son canales iónicos de superficie celular dependientes de ligando que se activan selectivamente mediante el producto natural nicotina. Los diversos subtipos o variantes moleculares de receptor de acetilcolina nicotínico se basan en la estructura pentamérica del receptor. Los subtipos de nAChR se forman a partir de diversas combinaciones pentaméricas de nueve subunidades alfa molecularmente distintas y cuatro subunidades beta molecularmente distintas. Una diana molecular particularmente interesante para la intervención terapéutica es el subtipo de receptor nicotínico alfa-7, que está compuesto por cinco subunidades monoméricas alfa-7. Por tanto, los agonistas que son selectivos para el receptor alfa-7 tienen potencial para tratar una gama de enfermedades. Se espera que los agonistas alfa-7 sean especialmente útiles para el tratamiento de los trastornos del SNC asociados con déficits cognitivos. Esta expectativa se basa en los efectos beneficiosos de la activación del receptor alfa-7 sobre la cognición, el aprendizaje y la memoria. Al mismo tiempo, se espera que los agonistas alfa-7 selectivos provoquen menos efectos secundarios no deseados o efectos secundarios menos graves, por ejemplo náuseas, vómitos, taquicardia, que están mediados por la activación de otros ciertos subtipos de receptor nicotínico, como por ejemplo por el agonista no selectivo nicotina.

Como tal, existe una necesidad de agonistas alfa-7 selectivos adicionales para el tratamiento de trastornos del SNC asociados con déficits cognitivos.

Sumario de la invención

Por consiguiente, la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas novedosas de compuestos cristalinos para su uso en el tratamiento de trastornos del SNC asociados con déficits cognitivos. En particular, la invención proporciona formas cristalinas, es decir, la forma I y la forma II, de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado que tienen la siguiente fórmula.



La invención proporciona además las formulaciones farmacéuticas que comprenden una de las formas cristalinas para su uso en métodos para el tratamiento y/o la profilaxis de un estado en el que puede esperarse que la administración de un agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$ sea terapéutica usando una de las formas cristalinas.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un diagrama de fases para la forma I y la forma II.

La Figura 2 representa un espectro de difracción de polvo de rayos X (XRPD) para la forma X.

La Figura 3 es un gráfico que representa la relación entre la actividad acuosa y la fracción en volumen de agua en sistemas de acetonitrilo/agua a diversas temperaturas.

La Figura 4 representa un diagrama de la forma I y la forma II usando representaciones gráficas de temperatura frente al valor de la actividad acuosa.

La Figura 5 representa un espectro de difracción de polvo de rayos X (XRPD) para la forma I.

La Figura 6 representa un espectro de difracción de polvo de rayos X (XRPD) para la forma II.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se describirá con referencia a las siguientes definiciones que, por conveniencia, se exponen a continuación. A menos que se especifique lo contrario, los términos a continuación usados en el presente documento se definen tal como sigue:

I. Definiciones

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, el término “formas de cristal”, “formas cristalinas” y los términos relacionados en el presente documento se refieren a formas sólidas que son cristalinas. Las formas de cristal incluyen formas de cristal de un solo componente y formas de cristal de múltiples componentes, e incluyen, pero no se limitan a, polimorfos, solvatos, hidratos y/u otros complejos moleculares. En una realización, las formas cristalinas de la invención son monohidratos. En ciertas realizaciones, una forma cristalina es sustancialmente pura, está aislada o enriquecida en una forma cristalina, y/o está sustancialmente libre de formas amorfas y/u otras formas de cristal.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, el término “cristalino” y términos relacionados usados en el presente documento, cuando se usan para describir un compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto, a menos que se especifique lo contrario, significan que el compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto es sustancialmente cristalino tal como se determina mediante difracción de rayos X. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a edición, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, Md. (2005); The United States Pharmacopeia, 23^a ed., 1843-1844 (1995).

Además, las técnicas de caracterizaciones más detalladas para caracterizar formas de cristal y formas amorfas pueden incluir, pero no se limitan a, análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de polvo de rayos X (XRPD), difracción de rayos X de monocristales, espectroscopía vibracional, por ejemplo espectroscopía infrarroja (IR) y de Raman, espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR) en estado sólido y en disolución, microscopía óptica, microscopía óptica de platina caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis granulométrico de partículas (PSA), análisis de área superficial, mediciones de solubilidad, mediciones de disolución, análisis elemental y análisis de Karl Fischer. Pueden determinarse parámetros de células unitarias característicos usando una o más técnicas tales como, pero sin limitarse a, difracción de rayos X y difracción de neutrones, incluyendo difracción de monocristales y difracción de polvo. Las técnicas útiles para analizar datos de difracción de polvo incluyen refinamiento de perfil, tal como refinamiento de Rietveld, que puede usarse, por ejemplo, para analizar picos de difracción asociados con una única fase en una muestra que comprende más de una fase sólida. Otros métodos útiles para analizar datos de difracción de polvo incluyen indexación de células unitarias, que permite a un experto en la técnica determinar parámetros de células unitarias a partir de una muestra que comprende polvo cristalino. Además, el experto habitual en la técnica entenderá que la identificación de un cristal puede hacerse usando una de estas técnicas, por ejemplo difracción de polvo de rayos X, y puede confirmarse usando técnicas de caracterización indicadas adicionales.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, una muestra que comprende una forma de cristal o forma amorfa particular que es “sustancialmente pura”, contiene la forma de cristal o forma amorfa particular en una pureza química y/o física mayor de aproximadamente el 75%, por ejemplo el 80%, por ejemplo el 85%, por ejemplo el 90%, por ejemplo el 91%, por ejemplo el 92%, por ejemplo el 93%, por ejemplo el 94%, por ejemplo el 95%, por ejemplo el 96%, por ejemplo el 97%, por ejemplo el 98%, por ejemplo el 99%, por ejemplo el 99,25%, por ejemplo el 99,50%, por ejemplo el 99,75%, por ejemplo el 99,9%, por ejemplo el 100% de pureza física y/o química. En ciertas realizaciones, la forma de cristal o forma amorfa particular tiene una pureza física y/o química mayor de aproximadamente el 90%, por ejemplo el 91%, por ejemplo el 92%, por ejemplo el 93%, por ejemplo el 94%, por ejemplo el 95%, por ejemplo el 96%, por ejemplo el 97%, por ejemplo el 98%, por ejemplo el 99%, por ejemplo el 99,25%, por ejemplo el 99,50%, por ejemplo el 99,75%, por ejemplo el 99,9%, por ejemplo el 100%. En realizaciones particulares, la forma de cristal o forma amorfa particular tiene una pureza física y/o química mayor de aproximadamente el 95%, por ejemplo el 96%, por ejemplo el 97%, por ejemplo el 98%, por ejemplo el 99%, por ejemplo el 99,25%, por ejemplo el 99,50%, por ejemplo el 99,75%, por ejemplo el 99,9%, por ejemplo el 100%. En realizaciones específicas, la forma de cristal o forma amorfa particular tiene una pureza física y/o química mayor de aproximadamente el 99%, por ejemplo el 99,25%, por ejemplo el 99,50%, por ejemplo el 99,75%, por ejemplo el 99,9%, por ejemplo el 100%.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, una muestra o composición que está “sustancialmente libre” de una o más de otras formas sólidas y/u otros compuestos químicos significa que la composición contiene, en realizaciones particulares, menos de aproximadamente el 25%, por ejemplo el 20%, por ejemplo el 15%, por ejemplo el 10%, por ejemplo el 9%, por ejemplo el 8%, por ejemplo el 7%, por ejemplo el 6%, por ejemplo el 5%, por ejemplo el 4%, por ejemplo el 3%, por ejemplo el 2%, por ejemplo el 1%, por ejemplo el

0,75%, por ejemplo el 0,5%, por ejemplo el 0,25% o por ejemplo el 0,1% por ciento en peso de una o más formas amorfas y/u otras formas de cristal. En ciertas realizaciones, la composición contiene menos del 10%, por ejemplo el 9%, por ejemplo el 8%, por ejemplo el 7%, por ejemplo el 6%, por ejemplo el 5%, por ejemplo el 4%, por ejemplo el 3%, por ejemplo el 2%, por ejemplo el 1%, por ejemplo el 0,75%, por ejemplo el 0,5%, por ejemplo el 0,25% o por ejemplo el 0,1% por ciento en peso de una o más formas amorfas y/u otras formas de cristal. En realizaciones particulares, la composición contiene menos del 5%, por ejemplo el 4%, por ejemplo el 3%, por ejemplo el 2%, por ejemplo el 1%, por ejemplo el 0,75%, por ejemplo el 0,5%, por ejemplo el 0,25% o por ejemplo el 0,1% por ciento en peso de una o más formas amorfas y/u otras formas de cristal. En realizaciones específicas, la composición contiene menos del 1%, por ejemplo el 0,75%, por ejemplo el 0,5%, por ejemplo el 0,25% o por ejemplo el 0,1% por ciento en peso de una o más formas amorfas y/u otras formas de cristal. En ciertas realizaciones, una forma de cristal de una sustancia puede ser físicamente y/o químicamente pura.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, los términos “polimorfos”, “formas polimórficas” y los términos relacionados en el presente documento, se refieren a dos o más formas de cristal que consisten esencialmente en la misma molécula, moléculas y/o iones. Diferentes polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como, por ejemplo, temperatura de fusión, calor de fusión, solubilidad, propiedades de disolución y/o espectros vibracionales, como resultado de la disposición o conformación de las moléculas y/o iones en la red cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas pueden afectar a parámetros farmacéuticos tales como estabilidad en almacenamiento, compresibilidad y densidad (importantes en la formulación y la fabricación del producto), y la velocidad de disolución (un factor importante en la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden resultar de cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación diferencial, de modo que una forma de dosificación cambia de color más rápidamente cuando está compuesta por un polimorfo que cuando está compuesta por otro polimorfo) o cambios mecánicos (por ejemplo, los comprimidos se desmenuzan en almacenamiento ya que un polimorfo cinéticamente preferido se convierte en un polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (por ejemplo, los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a la rotura a una humedad elevada). Como resultado de las diferencias de solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones de estado sólido pueden dar como resultado la ausencia de potencia o, en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas pueden ser importantes en el procesamiento (por ejemplo, puede ser más probable que un polimorfo forme solvatos o puede ser difícil de filtrar y lavar dejándolo libre de impurezas, y la distribución del tamaño y la forma de las partículas puede ser diferente entre polimorfos).

Los términos “hidrato” e “hidratado” se refieren a un solvato, en el que el disolvente comprende agua. “Polimorfos de solvatos” se refiere a la existencia de más de una forma de cristal para una composición de solvato particular. De manera similar, “polimorfos de hidratos” se refiere a la existencia de más de una forma de cristal para una composición de hidrato particular.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, el término “amorfo”, “forma amorfa”, y los términos relacionados usados en el presente documento, describen que la sustancia, componente o producto en cuestión no es sustancialmente cristalino tal como se determina mediante difracción de rayos X. En particular, el término “forma amorfa” describe una forma sólida desordenada, es decir, una forma sólida que carece de orden cristalino de largo alcance. En ciertas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede estar sustancialmente libre de otras formas amorfas y/o formas de cristal. En otras realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede contener menos de aproximadamente el 1%, el 2%, el 3%, el 4%, el 5%, el 10%, el 15%, el 20%, el 25%, el 30%, el 35%, el 40%, el 45% o el 50% de una o más de otras formas amorfas y/o formas de cristal en una base en peso. En ciertas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede ser físicamente y/o químicamente pura. En ciertas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede ser físicamente y/o químicamente pura a aproximadamente el 99%, el 98%, el 97%, el 96%, el 95%, el 94%, el 93%, el 92%, el 91% o el 90%.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, el término “aproximadamente”, cuando se usa en relación con un valor numérico o un intervalo de valores que se proporciona para caracterizar una forma sólida particular, por ejemplo una temperatura específica o un intervalo de temperaturas, tal como, por ejemplo, la que describe un acontecimiento térmico de DSC o TGA, incluyendo, por ejemplo, acontecimientos de fusión, deshidratación, desolvatación o transición vítrea; un cambio de masa, tal como, por ejemplo, un cambio de masa en función de la temperatura o humedad; un contenido en disolvente o agua, en términos de, por ejemplo, masa o un porcentaje; o una posición de pico, tal como, por ejemplo, en un análisis mediante espectroscopía IR o de Raman o XRPD; indican que el valor o intervalo de valores puede desviarse en un grado considerado razonable para un experto habitual en la técnica, al tiempo que todavía describe la forma sólida particular. Por ejemplo, en realizaciones particulares, el término “aproximadamente”, cuando se usa en este contexto y a menos que se especifique lo contrario, indica que el valor numérico o intervalo de valores puede variar dentro del 25%, del 20%, del 15%, del 10%, del 9%, del 8%, del 7%, del 6%, del 5%, del 4%, del 3%, del 2%, del 1,5%, del 1%, del 0,5% o del 0,25% del valor o intervalo de valores citado.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento” se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o un trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno. En ciertas realizaciones, los términos se refieren a minimizar el avance o empeoramiento de la enfermedad o el trastorno que resulta de la administración de un compuesto de la

invención a un paciente con tal enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los términos se refieren a la administración de un compuesto proporcionado en el presente documento, con o sin otros agentes activos adicionales, tras la aparición de síntomas de la enfermedad particular. Los términos “que trata”, “tratamiento” o similares, tal como se usan en el presente documento abarcan el tratamiento de un estado patológico en un sujeto, por ejemplo, un mamífero, e incluyen al menos uno de: (i) inhibir el estado patológico, es decir, detener parcial o completamente su desarrollo; (ii) aliviar el estado patológico, es decir, provocar la regresión de los síntomas del estado patológico, o mejorar un síntoma de la enfermedad; y (iii) inversión o regresión del estado patológico, preferiblemente eliminar o curar la enfermedad. En una realización particular, los términos “que trata”, “tratamiento” o similares abarcan el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, por ejemplo un primate, por ejemplo un ser humano, e incluyen al menos uno de (i), (ii) y (iii) anteriores. Tal como se conoce en la técnica, pueden ser necesarios ajustes para una administración sistémica frente a localizada, edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, interacción farmacológica y la gravedad del estado, y podrán dilucidarse con experimentación rutinaria por parte de un experto habitual en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos “prevenir”, “que previene” y “prevención” se refieren a la prevención de la aparición, recurrencia o propagación de una enfermedad o un trastorno, o de uno o más síntomas del mismo. En ciertas realizaciones, los términos se refieren a la administración de un compuesto proporcionado en el presente documento a un sujeto, con o sin otro compuesto activo adicional, antes de la aparición de síntomas, particularmente a pacientes que corren el riesgo de padecer enfermedades o trastornos proporcionados en el presente documento. Los términos abarcan la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los sujetos con un historial familiar de una enfermedad en particular son candidatos para los regímenes de prevención en ciertas realizaciones. Además, los sujetos que tienen un historial de síntomas recurrentes también son candidatos potenciales para la prevención. A este respecto, el término “prevención” puede usarse de manera intercambiable con el término “tratamiento profiláctico”. En ciertas realizaciones, la prevención se consigue mediante la administración de una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o la gestión de una enfermedad o un trastorno, o para retardar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o la gestión de la enfermedad o el trastorno. El término “cantidad terapéuticamente eficaz” puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de la enfermedad o del trastorno, o potencia la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

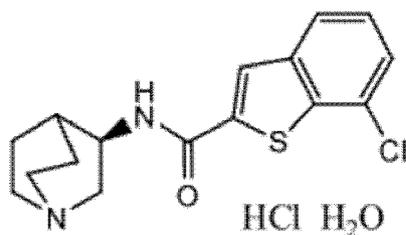
Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos “gestionar”, “que gestiona” y “gestión” se refieren a prevenir o ralentizar el progreso, la propagación o el empeoramiento de una enfermedad o un trastorno, o de uno o más síntomas del mismo. A menudo, los efectos beneficiosos que un sujeto obtiene de un agente profiláctico y/o terapéutico no dan como resultado una cura de la enfermedad o del trastorno. A este respecto, el término “que gestiona” abarca tratar a un sujeto que ha sufrido la enfermedad particular en un intento por prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, una “cantidad profilácticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o un trastorno, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término “cantidad profilácticamente eficaz” puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis global o potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

El término “composición” tal como se usa en el presente documento pretende abarcar un producto que comprende los componentes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indican), así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas. El término “composición farmacéutica” abarca composiciones que contienen un compuesto de la invención, por ejemplo la forma de cristal I o II, y un portador farmacéuticamente aceptable. Un “portador farmacéuticamente aceptable” es un diluyente, excipiente o portador que es compatible con los otros componentes de la formulación y no es perjudicial para el receptor del mismo.

II. Compuestos de la invención

En una realización, la invención proporciona una formulación farmacéutica de la forma I y la forma II cristalinas de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado que tiene la siguiente fórmula.



Para una mayor claridad, el compuesto agonista de receptor alfa-7 clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida se dio a conocer en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US 2005-0119325. Sin embargo, a diferencia de la presente invención, tal divulgación no dio a conocer ni sugirió la presente invención, clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado, ni dio a conocer ninguna forma de cristal de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado. Estas formas cristalinas comprendidas en las formulaciones farmacéuticas inventivas se definen a continuación.

En una realización, la invención proporciona una forma cristalina I de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos expresados como 2θ en uno o ambos de 17,48 y 20,58 \pm 0,20 grados cuando se mide frente a un patrón de silicio interno.

En otra realización, la invención proporciona la forma cristalina I tal como se definió anteriormente, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene además al menos un pico expresado como 2θ a 4,50, 9,04, 14,60, 15,14, 15,80, 16,60, 18,16, 18,44, 19,48, 21,74 y 25,46 \pm 0,20 grados cuando se mide frente a un patrón de silicio interno.

En otra realización, la invención incluye la forma cristalina I tal como se definió anteriormente, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene además al menos dos picos expresados como 2θ a 4,50, 9,04, 14,60, 15,14, 15,80, 16,60, 18,16, 18,44, 19,48, 21,74 y 25,46 \pm 0,20 grados cuando se mide frente a un patrón de silicio interno.

En aún otra realización, la invención proporciona la forma cristalina I tal como se definió anteriormente, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene además al menos cuatro picos expresados como 2θ a 4,50, 9,04, 14,60, 15,14, 15,80, 16,60, 18,16, 18,44, 19,48, 21,74 y 25,46 \pm 0,20 grados cuando se mide frente a un patrón de silicio interno.

La invención incluye además la forma cristalina I tal como se definió anteriormente, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene además al menos seis picos expresados como 2θ a 4,50, 9,04, 14,60, 15,14, 15,80, 16,60, 18,16, 18,44, 19,48, 21,74 y 25,46 \pm 0,20 grados cuando se mide frente a un patrón de silicio interno.

La invención incluye además la forma cristalina I tal como se definió anteriormente, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene además al menos ocho picos expresados como 2θ a 4,50, 9,04, 14,60, 15,14, 15,80, 16,60, 18,16, 18,44, 19,48, 21,74 y 25,46 \pm 0,20 grados cuando se mide frente a un patrón de silicio interno.

La invención proporciona además la forma cristalina I tal como se definió anteriormente, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene además picos expresados como 2θ a 4,50, 9,04, 14,60, 15,14, 15,80, 16,60, 18,16, 18,44, 19,48, 21,74 y 25,46 \pm 0,20 grados cuando se mide frente a un patrón de silicio interno.

En otra realización, la presente invención proporciona una forma cristalina II de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos expresados como 2θ en uno o ambos de 21,16 y 21,38 \pm 0,20 grados cuando se mide frente a un patrón de silicio interno.

En otra realización, la presente invención proporciona la forma cristalina II tal como se definió anteriormente, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene además al menos un pico expresado como 2θ a 4,48, 9,00, 13,58, 15,62, 16,48, 19,02, 19,44, 22,46 y 25,00 \pm 0,20 grados cuando se mide frente a un patrón de silicio interno.

En aún otra realización, en el presente documento se proporciona la forma cristalina II tal como se definió anteriormente, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene además al menos dos picos expresados como 2θ a 4,48, 9,00, 13,58, 15,62, 16,48, 19,02, 19,44, 22,46 y 25,00 \pm 0,2 grados cuando se mide frente a un patrón de silicio interno.

5 En otra realización, la presente invención incluye la forma cristalina II tal como se definió anteriormente, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene además al menos cuatro picos expresados como 2θ a 4,48, 9,00, 13,58, 15,62, 16,48, 19,02, 19,44, 22,46 y $25,00 \pm 0,2$ grados cuando se mide frente a un patrón de silicio interno.

10 En el presente documento se proporciona además la forma cristalina II tal como se definió anteriormente, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene además al menos seis picos expresados como 2θ a 4,48, 9,00, 13,58, 15,62, 16,48, 19,02, 19,44, 22,46 y $25,00 \pm 0,2$ grados cuando se mide frente a un patrón de silicio interno.

15 En este caso también se proporciona la forma cristalina II tal como se definió anteriormente, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene además al menos ocho picos expresados como 2θ a 4,48, 9,00, 13,58, 15,62, 16,48, 19,02, 19,44, 22,46 y $25,00 \pm 0,2$ grados cuando se mide frente a un patrón de silicio interno.

20 En otra realización, en el presente documento se proporciona la forma cristalina II tal como se definió anteriormente, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene además picos expresados como 2θ a 4,48, 9,00, 13,58, 15,62, 16,48, 19,02, 19,44, 22,46 y $25,00 \pm 0,2$ grados cuando se mide frente a un patrón de silicio interno.

20 *III. Métodos de la invención*

25 *A. Formulación farmacéutica para su uso en métodos de tratamiento*

25 En una realización, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica de la forma cristalina I para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad que puede tratarse o prevenirse mediante la activación del receptor alfa-7. En otra realización, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica de la forma cristalina II para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad que puede tratarse o prevenirse mediante la activación del receptor alfa-7.

30 En otra realización, la presente invención proporciona la formulación farmacéutica inventiva para su uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad que puede tratarse o prevenirse mediante la activación del receptor alfa-7 que comprende administrar a un sujeto la formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina I. En otra realización, la presente invención proporciona la formulación farmacéutica inventiva para su uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad que puede tratarse o prevenirse mediante la activación del receptor alfa-7 que comprende administrar a un sujeto la formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina II.

40 En otra realización, la presente invención proporciona la formulación farmacéutica inventiva para su uso en un método para mejorar la cognición o tratar la pérdida cognitiva en un sujeto que comprende administrar a un sujeto la formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina I. En otra realización, la presente invención proporciona la formulación farmacéutica inventiva para su uso en un método para mejorar la cognición o tratar la pérdida cognitiva administrando a un sujeto la formulación farmacéutica de la forma cristalina I, en la que el sujeto sufre un trastorno seleccionado de: trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y enfermedad de Parkinson. En otra realización, la presente invención proporciona la formulación farmacéutica inventiva para su uso en un método para mejorar la cognición o tratar la pérdida cognitiva administrando la formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina I, en la que el sujeto sufre un trastorno seleccionado de enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia.

50 En otra realización, la presente invención proporciona la formulación farmacéutica inventiva para su uso en un método de tratamiento de un trastorno seleccionado de trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia, comprendiendo el método administrar a un sujeto la formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina I. En otra realización, la presente invención incluye la formulación farmacéutica inventiva para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que corre el riesgo de desarrollar un trastorno seleccionado de: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia, comprendiendo el método administrar al sujeto la formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina I. En aún otra realización, la presente invención incluye la formulación farmacéutica inventiva para su uso en un método de tratamiento de un sujeto de más de 60 años de edad, que comprende administrar al sujeto la formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina I. En una realización adicional, la presente invención incluye la formulación farmacéutica inventiva para su uso en un método de tratamiento de un sujeto para la pérdida de memoria relacionada con la edad, que comprende administrar al sujeto la formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina I. En otra realización la presente invención incluye la formulación farmacéutica inventiva para su uso en un método de tratamiento de un sujeto para la pérdida de memoria relacionada con la edad, que comprende administrar al sujeto la formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina I, en la que el sujeto tiene más de 60 años de edad.

En otra realización, la presente invención proporciona la formulación farmacéutica inventiva para su uso en un método para mejorar la cognición o tratar la pérdida cognitiva en un sujeto que comprende administrar a un sujeto la formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina II. En otra realización, la presente invención proporciona la formulación farmacéutica inventiva para su uso en un método para mejorar la cognición o tratar la pérdida cognitiva administrando la formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina II a un sujeto, en la que el sujeto sufre un trastorno seleccionado de: trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y enfermedad de Parkinson. En otra realización, la presente invención proporciona la formulación farmacéutica inventiva para su uso en un método para mejorar la cognición o tratar la pérdida cognitiva administrando la formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina II a un sujeto, en la que el sujeto sufre un trastorno seleccionado de enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia.

En otra realización, la presente invención proporciona la formulación farmacéutica inventiva para su uso en un método de tratamiento de un trastorno seleccionado de trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia, comprendiendo el método administrar a un sujeto la formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina II. En otra realización, la presente invención incluye la formulación farmacéutica inventiva para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que corre el riesgo de desarrollar un trastorno seleccionado de: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia, comprendiendo el método administrar al sujeto la formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina II. En aún otra realización, la presente invención incluye la formulación farmacéutica inventiva para su uso en un método de tratamiento de un sujeto de más de 60 años de edad, que comprende administrar al sujeto la formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina II. En una realización adicional, la presente invención incluye la formulación farmacéutica inventiva para su uso en un método de tratamiento de un sujeto para la pérdida de memoria relacionada con la edad, que comprende administrar al sujeto la formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina II. En otra realización la presente invención incluye la formulación farmacéutica inventiva para su uso en un método de tratamiento de un sujeto para la pérdida de memoria relacionada con la edad, que comprende administrar al sujeto la formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina II, en la que el sujeto tiene más de 60 años de edad.

B. Métodos de preparación

Sería beneficioso proporcionar clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado en una forma cristalina estable. Tras estudios extensos, se identificaron dos tipos de formas cristalinas estables: la forma I y la forma II. Una forma cristalina no se convierte en la otra fácilmente en estado sólido, porque cada una de las dos formas cristalinas es estable. Por otro lado, se encontró que cuando se disolvió una forma cristalina en un disolvente acuoso y la cristalización se llevó a cabo a partir de la disolución, era difícil predecir qué forma cristalina se producía preferentemente. Además, una forma puede convertirse en la otra o una mezcla de dos formas bastante fácilmente en la disolución en ciertas condiciones. Por tanto, el mecanismo de cristalización no estaba claro, y era difícil diseñar métodos para producir cada forma a una alta pureza. Tras una investigación extensa, los inventores llegaron a los métodos para fabricar selectivamente cada forma cristalina pura. Los métodos pueden llevarse a cabo usando una variedad de diferentes disolventes.

Una forma de cristal de un compuesto se obtiene habitualmente: 1) disolviendo el compuesto en un disolvente a una temperatura alta, a la que la solubilidad del producto es alta, 2) reduciendo la temperatura de la disolución para provocar la cristalización del compuesto, y 3) aislando los cristales resultantes.

Sin embargo, investigaciones en estado sólido revelaron que hay dos formas cristalinas enantiotrópicas de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado, y los presentes inventores descubrieron que el procedimiento de cristalización habitual es apto para producir una mezcla de las dos formas de cristal del compuesto. Esto se debe a que a temperaturas superiores, una forma de cristal del compuesto es un poco más estable en un sistema de disolvente, mientras que a temperaturas inferiores, la otra forma de cristal del compuesto es un poco más estable en el mismo sistema de disolvente. Este efecto puede verse en los ejemplos 5, 6, 7 y 8. Además, se encontró que la temperatura límite para la conversión de una forma a la otra varía dependiendo del sistema de disolvente en el que está disuelto el compuesto.

Los inventores investigaron extensamente las formas de cristal estables a diversas temperaturas y en diversos sistemas de disolvente y reconocieron que la forma I y la forma II de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado pueden prepararse por separado basándose en la relación de la temperatura y la actividad acuosa del disolvente independientemente del disolvente orgánico particular. Este reconocimiento condujo a la creación de métodos novedosos para fabricar por separado la forma pura I y la forma pura II.

En el presente documento se describe un método para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo el método combinar la forma cristalina I con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. El método puede incluir además combinar la forma cristalina I con un líquido. El método puede incluir llenar una cápsula con una composición que comprende la forma cristalina I.

En el presente documento se describe un método para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar la forma cristalina II con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. El método puede incluir además combinar la forma cristalina II con un líquido. El método puede incluir llenar una cápsula con una composición que comprende la forma cristalina II.

Un método de fabricación de una forma cristalina I comprende: (1) agitar clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (a continuación en el presente documento, "clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida" incluye cualquier forma de anhidrato, hidrato y solvato, preferiblemente anhidrato e hidrato) en un disolvente orgánico acuoso dentro del intervalo de temperatura-actividad acuosa I, si se requiere reduciendo la temperatura y/o actividad acuosa del mismo, para formar una forma cristalina sustancialmente pura I; y (2) aislar la forma cristalina resultante I, en el que el intervalo de temperatura-actividad acuosa I se define mediante la siguiente relación de la temperatura y la actividad acuosa del disolvente orgánico acuoso, la actividad acuosa (x) del disolvente orgánico acuoso es de desde 0,16 hasta 0,73; y la temperatura (T) del disolvente orgánico acuoso es superior a $(183x - 64,2)$ e inferior a la temperatura de ebullición del disolvente orgánico acuoso.

El método de fabricación de la forma cristalina I puede incluir un método en el que, en la etapa (1) el estado inicial del clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida en un disolvente orgánico acuoso es una disolución, y la disolución se agita dentro del intervalo de temperatura-actividad acuosa I reduciendo la temperatura y/o actividad acuosa del mismo. El método de fabricación de la forma cristalina I puede incluir un método en el que en la etapa (1) el estado inicial del clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida en un disolvente orgánico acuoso es una suspensión, y la suspensión se agita dentro del intervalo de temperatura-actividad acuosa I, si se requiere reduciendo la temperatura y/o actividad acuosa del mismo. El método de fabricación de la forma cristalina I puede incluir un método en el que en la etapa (1) los cristales de simiente de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida se añaden a la disolución. El método de fabricación de la forma cristalina I también puede incluir un método en el que los cristales de simiente son la forma I de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado.

Tal como se describe en el presente documento, el método de fabricación de la forma cristalina I puede incluir un método en el que la actividad acuosa es de desde 0,29 hasta 0,59. El método de fabricación de la forma cristalina I puede incluir un método en el que la temperatura es de entre -10°C y 60°C y superior a la siguiente T: $T = 183x - 57,6$; donde x es la actividad acuosa del disolvente orgánico acuoso y T es una temperatura ($^{\circ}\text{C}$). El método de fabricación de la forma cristalina I también puede incluir un método en el que la temperatura final en la etapa (1) es de entre 0°C y 35°C .

Tal como se describe en el presente documento, el método de fabricación de la forma cristalina I puede incluir un método en el que el disolvente orgánico acuoso es una mezcla de agua y uno o más de disolventes orgánicos que son miscibles con agua y se seleccionan de alcoholes, cetonas, nitrilos y éteres. El método de fabricación de la forma cristalina I puede incluir un método en el que el disolvente orgánico acuoso es una mezcla de agua y uno o más de disolventes orgánicos que son miscibles con agua y se seleccionan de propanol, butanol, butanona y acetonitrilo.

En el presente documento también se describe un método de fabricación de una forma cristalina II; que comprende: (1) agitar clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida en un disolvente orgánico acuoso dentro del intervalo de temperatura-actividad acuosa II, si se requiere reduciendo la temperatura y/o actividad acuosa del mismo, para formar una forma cristalina II, y (2) aislar la forma cristalina resultante II, en donde el intervalo de temperatura-actividad acuosa II se define mediante la siguiente relación de la temperatura y la actividad acuosa del disolvente orgánico acuoso, la actividad acuosa (x) del disolvente orgánico acuoso es de desde 0,16 hasta 0,73; y la temperatura (T) del disolvente orgánico acuoso es inferior a $(183x - 64,2)$ y superior a la temperatura de congelación del disolvente orgánico acuoso.

El método de fabricación de la forma cristalina II puede incluir el método en el que en la etapa (1) el estado inicial del clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida en un disolvente orgánico acuoso es una disolución, y la disolución se agita dentro del intervalo de temperatura-actividad acuosa II reduciendo la temperatura y/o actividad acuosa del mismo. El método de fabricación de la forma cristalina II puede incluir un método en el que en la etapa (1) el estado inicial del clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida en un disolvente orgánico acuoso es una suspensión, y la suspensión se agita dentro del intervalo de temperatura-actividad acuosa II, reduciendo opcionalmente la temperatura y/o actividad acuosa del mismo.

Tal como se describe en el presente documento, el método de fabricación de la forma cristalina II puede incluir un método en el que en la etapa (1) los cristales de simiente de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida se añaden a la disolución. El método de fabricación de la forma cristalina II puede incluir un método en el que los cristales de simiente son la forma II de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado. El método de fabricación de la forma cristalina II puede incluir un método en el que la actividad acuosa es de desde 0,29 hasta 0,59. El método de fabricación de la forma cristalina II también puede incluir un método en el que la temperatura es de entre -10°C y 60°C e inferior a la siguiente T: $T =$

183x - 70,8; donde x es la actividad acuosa del disolvente orgánico acuoso y T es una temperatura (°C). El método de fabricación de la forma cristalina II puede incluir un método en el que la temperatura final en la etapa (1) es de entre 0°C y 35°C. El método de fabricación de la forma cristalina II puede incluir un método en el que el disolvente orgánico acuoso es una mezcla de agua y uno o más de disolventes orgánicos que son miscibles con agua y se seleccionan de alcoholes, cetonas, nitrilos y éteres.

Tal como se describe en el presente documento, el método de fabricación de la forma cristalina II puede incluir un método en el que el disolvente orgánico acuoso es una mezcla de agua y de uno o más disolventes orgánicos que son miscibles con agua y se seleccionan de propanol, butanol, butanona y acetonitrilo.

En el presente documento también se describe otro método para preparar la forma cristalina I, que comprende: (a) calentar el 10 - 30% en peso de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida en acetonitrilo o un acetonitrilo acuoso hasta entre 60°C y el punto de ebullición de la disolución, (b) añadir opcionalmente agua a la mezcla para disolver totalmente el clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida; (c) enfriar la disolución hasta que los cristales son apenas visibles; (d) si el contenido en agua es mayor del 3% volumen/volumen cuando los cristales son apenas visibles, añadir acetonitrilo a la mezcla de modo que el contenido en agua sea menos del 3% volumen/volumen; (e) enfriar la mezcla resultante hasta por debajo de 15°C; y (f) aislar el clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado cristalino.

El método de preparación de la forma cristalina I puede incluir el método definido en las etapas (a) a (f) anteriores, en el que el agua añadida en la etapa (a) no lleva el contenido en agua de la mezcla a más del 30% volumen/volumen. El método de preparación de la forma cristalina I puede incluir el método definido en las etapas (a) a (f) anteriores, en el que el clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida está presente al 15-25% en peso en la etapa (a). El método de preparación de la forma cristalina I puede incluir el método definido en las etapas (a) a (f) anteriores, en el que el clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida está presente al 16-20% en peso en la etapa (a). El método de preparación de la forma cristalina I puede incluir el método definido en las etapas (a) a (f) anteriores, en el que el clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida está presente al 17-19% en peso en la etapa (a). El método de preparación de la forma cristalina I puede incluir el método definido en las etapas (a) a (f) anteriores, que comprende además añadir la forma I de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado a la mezcla después de que los cristales sean apenas visibles.

Tal como se describe en el presente documento, el método de preparación de la forma cristalina I puede incluir el método definido en las etapas (a) a (f) anteriores, en el que la etapa (c) comprende enfriar la disolución hasta por debajo de 55°C. El método de preparación de la forma cristalina I puede incluir el método definido en las etapas (a) a (f) anteriores, en el que la etapa (c) comprende enfriar la disolución hasta por debajo de 50°C.

En el presente documento también se describe un método para preparar la forma cristalina II, comprendiendo el método: (a) calentar el 5 - 15% en peso de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida en 2-butanol o un 2-butanol acuoso hasta entre 60°C y el punto de ebullición de la disolución; (b) si el contenido en agua es menor del 5% volumen/volumen, añadir agua a la mezcla de modo que el contenido en agua no sea menor del 5% volumen/volumen; (c) enfriar la disolución hasta por debajo de 10°C; (d) mantener la mezcla resultante a por debajo de 10°C; y (e) aislar el clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado cristalino.

En el presente documento se describe además un método para preparar la forma cristalina II, comprendiendo el método: (a) añadir clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida a (i) acetonitrilo o (ii) acetonitrilo acuoso para crear una composición que tiene el 10-20% en peso de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida; (b) añadir opcionalmente agua a la composición para hacer que el contenido en agua sea del 6-10%; (c) enfriar opcionalmente la disolución a menos de 10°C; (d) permitir que se formen cristales; y (e) aislar el clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado cristalino.

Las formas cristalinas I y II son muy estables en muchos aspectos. Ambas formas son estables en condiciones de almacenamiento. No se detectó ningún producto de degradación de ninguna forma en las condiciones de almacenamiento: el 11% de HR a 40°C, el 75% de HR a 40°C, el 11% de HR a 60°C y el 75% de HR a 60°C tras 2 semanas, y no se detectó ningún producto de degradación de ninguna forma en las condiciones luminosas de almacenamiento: exposición a la luz (lámpara D65) de 1,2 millones de lux-horas a 25°C. Ambas formas también son estables bajo estrés físico. Las gráficas de XRD de ambas formas no cambiaron tras experimentos de compresión con un mortero plano (1000 kgf/cm²).

Las formas cristalinas puras I y II pueden fabricarse mediante los métodos especiales, que se describen en el presente documento.

La forma cristalina pura I puede fabricarse mediante un método que comprende: (1) agitar el clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida en un disolvente orgánico acuoso dentro del intervalo de temperatura-actividad acuosa I (tal como se representa en la Figura 4), si se requiere reduciendo la temperatura y/o actividad acuosa del mismo, para formar una forma cristalina sustancialmente pura I, y (2) aislar la forma cristalina resultante I.

La forma cristalina pura II puede fabricarse mediante el método que comprende: (1) agitar el clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida en un disolvente orgánico acuoso dentro del intervalo de temperatura-actividad acuosa II (tal como se representa en la Figura 4), si se requiere reduciendo la temperatura y/o actividad acuosa del mismo, para formar una forma cristalina II, y (2) aislar la forma cristalina resultante II.

La actividad acuosa es un coeficiente termofísico usado para representar el estado de energía del agua en un sistema y se define como la presión de vapor de agua por encima de una muestra dividida entre la del agua pura a la misma temperatura. Puede medirse con un higrómetro capacitivo o un higrómetro de punto de rocío. También puede predecirse mediante el método COSMO-RS (Fluid Phase Equilibria, 172 (2000) 43-72).

El clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida se preparó, por ejemplo, mediante el método descrito en el documento WO03/55878. Se hizo reaccionar ácido 7-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico con carbonildiimidazol para dar 7-cloro-2-imidazolil-carbonilbenzo[b]tiofeno, seguido de la reacción con diclorhidrato de (R)-3-aminoquinuclidina para dar clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida.

El clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida usado para los métodos de fabricación anteriores puede ser, por ejemplo, cristales (por ejemplo, las formas I, II, y mezclas de las mismas), productos amorfos, un aceite o una disolución, y preferiblemente una disolución. La cristalización puede realizarse en el mismo recipiente tras la hidroclocación. Un disolvente orgánico acuoso es una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos. Los disolventes orgánicos preferibles son disolventes orgánicos miscibles con agua, y más preferibles son, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, alcanol C₁₋₆ tal como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, y alcanodiol C₂₋₆ tal como etilenglicol, propilenglicol), cetonas (por ejemplo, alcanona C₃₋₆ tal como acetona, butanona), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propanonitrilo) y éteres (por ejemplo dimetoxietano, tetrahidrofurano). Disolventes preferibles son alcoholes, nitrilos y cetonas, y más preferibles son propanoles, butanoles, butanona y acetonitrilo.

En la presente invención la disolución se sobresatura antes de la formación de cristales. El límite entre los intervalos de temperatura-actividad acuosa para las formas I y II se muestra en la Figura 4 como una línea que divide los dominios de las formas I y II.

Las formas de cristal pueden monitorizarse durante el método de producción. Puede usarse cualquier método analítico para la monitorización siempre que pueda distinguir las formas de cristal, y XRD es uno de los métodos más preferibles. Con el fin de fabricar una forma pura, se continúa agitando la mezcla hasta que la forma no deseada se convierte completamente en la forma deseada.

En el método para fabricar la forma I, la forma X, que es diferente de ambas formas I y II, puede aparecer temporalmente, pero la forma X puede convertirse en la forma I y desaparece si se continúa agitando la mezcla.

IV. Formulaciones farmacéuticas de la invención

Tal como se proporciona en el presente documento, la presente invención es una formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina I. En el presente documento también se proporciona una formulación farmacéutica que comprende la forma cristalina II.

Las formas cristalinas I y II pueden usarse para preparar un medicamento para tratar una enfermedad o un estado en un mamífero que lo necesite, recibiendo el mamífero alivio sintomático a partir de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina I o II. Las formas cristalinas I y II pueden administrarse en combinación con otros medicamentos para un beneficio terapéutico aditivo o sinérgico para una enfermedad dada. Las enfermedades incluyen, pero no se limitan a, las descritas a continuación. Los medicamentos incluyen, pero no se limitan a, fármacos que están aprobados para una indicación dada, por ejemplo inhibidores de la acetilcolinesterasa para la enfermedad de Alzheimer.

Dado que la forma I es muy estable y puede almacenarse durante un periodo de tiempo considerable antes de su uso en la preparación de un producto farmacológico, la forma I es útil en la fabricación de un producto farmacológico incluso cuando el proceso de fabricación, es decir, la formulación del principio activo, provoca que algo o toda la forma I se convierta en otra forma.

Las formas cristalinas I y II pueden formularse como disoluciones o suspensiones, en forma de comprimidos, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación prolongada y de liberación sostenida), pastillas, aceites, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes, emulsiones, microemulsiones o con excipientes. Del

mismo modo, también pueden administrarse mediante cualquier vía convencional, por ejemplo en una forma intravenosa (tanto bolo como infusión), intraperitoneal, intraocular, subcutánea, intramuscular, por vía enteral, preferiblemente por vía oral (por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas), o en una forma nasal, bucal, sublingual, transdérmica o de supositorio, usando formulaciones ampliamente conocidas para los expertos habituales en la técnica farmacéutica. Además, las formas cristalinas I y II pueden administrarse en forma de liposomas o similares. Los disgregadores incluyen, sin limitación, sistemas de administración tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, las formas cristalinas I y II pueden combinarse con un portador inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes adecuados usados en estas formas de dosificación incluyen, por ejemplo, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Agentes disgregantes adecuados son, por ejemplo, almidones, carboximetilalmidón sódico, croscarmelosa sódica y similares. Ejemplos de los agentes colorantes adecuados son sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, amaranto, eritrosina, tartrazina, amarillo crepúsculo FCF y similares.

El régimen de dosificación para las formulaciones farmacéuticas que comprenden formas cristalinas I y II se selecciona según una variedad de factores que incluyen el tipo, especie, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la gravedad de la afección que debe tratarse; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente. Un médico o veterinario con experiencia habitual en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

En una realización se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales a una dosificación diaria de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 600 mg o desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal del animal.

Las dosificaciones intravenosas, subcutáneas o intramusculares inyectadas de las formas cristalinas I y II, cuando se usan para los efectos indicados, oscilarán entre aproximadamente 0,001 y 1,0 mg/kg. Además, las formas cristalinas I y II pueden administrarse en una forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de vías transdérmicas, usando aquellas formas de parches cutáneos transdérmicos ampliamente conocidas para los expertos habituales en la técnica. Para su administración en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosificación puede ser continua en vez de intermitente a lo largo de todo el régimen de dosificación. La administración transdérmica también puede conseguirse usando enfoques conocidos para los expertos en la técnica.

Las enfermedades que pueden tratarse usando las formulaciones farmacéuticas que comprenden las formas cristalinas I y II incluyen, pero no se limitan a: síntomas de déficit de atención y afección cognitiva de la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, demencia presenil (deterioro cognitivo leve), demencia senil, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con psicosis, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos del estado de ánimo y afectivos, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno límite de la personalidad, lesión cerebral traumática, problemas de comportamiento y cognitivos asociados con tumores cerebrales, complejo de demencia asociado al SIDA, demencia asociada con el síndrome de Down, demencia asociada con cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, depresión, trastorno de ansiedad general, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, enfermedad de Pick, trastorno por estrés postraumático, trastornos de la ingesta de comida incluyendo bulimia y anorexia nerviosa, síntomas de abstinencia asociados con la interrupción del tabaquismo y la interrupción de la dependencia a fármacos, síndrome de Gilles de la Tourette, glaucoma, neurodegeneración asociada con glaucoma o síntomas asociados con dolor o es el tratamiento y/o la profilaxis para la mejora de la percepción, la concentración, el aprendizaje y/o la memoria.

Ejemplos

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitativos de ninguna manera.

Ejemplo 1

Preparación de la forma cristalina I

Se sintetizó clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida mediante el procedimiento descrito en el documento US 2005-0119325. Para preparar la forma I se disolvieron 1,0 kg del compuesto en

5 acetoniitrilo (5 l) y se calentó hasta 72 - 78°C. Una vez a esta temperatura, se añadió agua (0,5 l). Se enfrió la mezcla hasta 50 - 60°C, siendo apenas visibles cristales y sembrándose con cristales de simiente de la forma I. Se mantuvo la mezcla durante un mínimo de 2 horas, y entonces se añadió acetoniitrilo (20 l) al tiempo que se mantenía una temperatura interna de 50 - 60°C. Se enfrió el material hasta 5 - 10°C. Se aislaron cristales mediante filtración a vacío y se lavó con acetoniitrilo (2 l). Se secó el material a 40°C en un horno de vacío con control de humedad para proporcionar 0,8 kg de la forma pura I.

Ejemplo 2

10 *Preparación de la forma cristalina I*

15 Se mezclaron acetoniitrilo (90 ml) y agua (10 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron 1,0 ml de esta disolución a 100,7 mg de la forma cristalina I de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado. Se agitó esta suspensión a 80°C hasta que se disolvió el componente sólido, entonces se redujo la temperatura hasta 40°C durante 80 minutos. Durante el enfriamiento se observó cristalización espontánea en torno a los 52°C. A la suspensión se le añadieron gota a gota lentamente 2,40 ml de acetoniitrilo, y entonces se redujo la temperatura hasta 10°C durante 60 minutos. Se agitó la suspensión a la misma temperatura durante 15 horas, y entonces se filtró el sólido y se lavó con 0,20 ml de acetoniitrilo. Tras secar a vacío se recuperaron 81,1 mg de la forma cristalina I.

20

Ejemplo 3

Preparación de la forma cristalina II

25 Se mezclaron acetoniitrilo (90 ml) y agua (10 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron 1,0 ml de esta disolución a 100,9 mg de la forma cristalina I de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado. Se agitó esta suspensión a 80°C hasta que se disolvió el componente sólido, entonces se redujo la temperatura hasta 10°C durante 140 minutos. Durante el enfriamiento se observó cristalización espontánea en torno a los 51°C. Se agitó la suspensión a la misma temperatura durante 15 horas, entonces se filtró el sólido y se lavó con 0,20 ml de acetoniitrilo. Tras secar a vacío se recuperaron 48,7 mg de la forma cristalina II.

30

Ejemplo 4

Preparación de la forma cristalina II

35 Se trituró clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado (462 g) en 2308,5 ml de acetoniitrilo y 230,85 ml de agua a temperatura ambiental durante 4,75 horas. Se aisló el producto mediante filtración y se secó para proporcionar 314 g de la forma pura aislada II.

40 Ejemplo 5

Diagrama de fases en acetoniitrilo acuoso

45 (1) Mediciones de solubilidad de las formas I y II

Se midió la solubilidad de las formas I y II a diversas temperaturas entre 5°C y 45°C en acetoniitrilo acuoso, en el que la concentración de agua era de desde el 0 hasta el 10% v/v respectivamente.

50 Se midió la solubilidad según el siguiente procedimiento. Se añadieron cristales de la forma I o II y un acetoniitrilo acuoso a un recipiente de vidrio. Se agitó la mezcla con una barra de agitación magnética recubierta con teflón a una temperatura definida controlada con un bloque de aluminio. Se tomaron muestras de la fase líquida periódicamente y se midió la concentración del compuesto con cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC). También se recogió el material sólido al mismo tiempo para identificar la forma de cristal usando XRPD. Al analizar el transcurso temporal del cambio de concentración, esa zona de meseta se identificó como estado en equilibrio, y el valor medio de estas concentraciones se definió como la "solubilidad" en ese estado. La solubilidad medida se resume en la tabla 1.

55

Tabla 1 Resultados de la medición de solubilidad

Condiciones		Solubilidad			Forma estable (estimada a partir de la solubilidad)
Concentración de agua [% v/v]	Temp. [°C]	Forma I	Forma II	Forma X	
0	5	1,0	*	**	I
	25	1,3	*	**	I
2	5	2,4	2,6	**	I
	25	4,1	4,7	**	I
	45	8,7	*	9,1	I
3,5	12,5	5,4	5,7	**	I
	37,5	10,0	*	10,3	I
6	5	12,8	11,2	**	II
	25	17,1	16,7	**	II
	45	27,2	29,6	**	I
8,5	12,5	27,6	25,1	**	II
	37,5	44,4	44,4	**	I y II
10	5	*	29,7	**	II
	25	47,5	44,6	**	II
	45	71,6	74,5	**	I

* No pudo medirse
 ** No se llevó a cabo

5 (2) Se modelaron ecuaciones de solubilidad usando JMP 6 (SAS Institute). Con el método de superficie de respuesta, los valores de solubilidad medidos se aplicaron a la ecuación (1) para obtener modelos de solubilidad en función de la temperatura y la concentración de agua. W' y T' se definieron como las ecuaciones (2) y (3) respectivamente. En este caso, C^*_x , W y T significan la solubilidad de una cierta forma de cristal, la concentración de agua en acetonitrilo acuoso (% v/v) y la temperatura (°C) respectivamente. Se determinaron valores constantes de a , b , c , d y f aplicando valores de solubilidad medidos con el método de ajuste de mínimos cuadrados dentro del intervalo del 2 al 10% v/v de concentración de agua y dentro del intervalo de 5 a 45°C. Desde el punto de vista de los defectos o la precisión, se excluyen los valores de solubilidad medidos al 2% - 45°C de ambas formas, al 3,5% - 37,5°C de la forma II y al 10% - 10,0°C de la forma I para crear las fórmulas matemáticas.

$$C^*_x = \text{Exp}(a + b W' + c T' + d W' T' + e W'^2 + f T'^2) \quad (1)$$

$$W' = (W - 6) / 4 \quad (2)$$

$$T' = (T - 25) / 20 \quad (3)$$

20 Los resultados de ajuste mostraron que las constantes se determinaron satisfactoriamente, y estos modelos pueden describir la solubilidad dentro del intervalo con sólo una desviación menor. Las ecuaciones de solubilidad obtenidas de las formas I y II se muestran en la ecuación (4) y (5) respectivamente.

$$C^*_I = \text{Exp}(2,8448 + 1,2517 W' + 0,4185 T' - 0,1086 W' T' - 0,2249 W'^2 + 0,0681 T'^2) \quad (4)$$

$$C^*_{II} = \text{Exp}(2,8389 + 1,1503 W' + 0,5101 T' - 0,0638 W' T' - 0,1888 W'^2 + 0,0488 T'^2) \quad (5)$$

25 (3) Desarrollo del diagrama de fases

30 La relación termodinámica entre las fases de cristal polimórficas es consistente con la solubilidad. Basándose en los resultados de las mediciones de solubilidad, resulta evidente que la relación termodinámica entre los cristales de formas I y II es enantiotropía. El límite de la forma de cristal estable debe existir en el intervalo en el que se llevó a cabo la medición de solubilidad. En el estado límite, la solubilidad de las formas I y II debe ser la misma. Por tanto, la condición de límite puede inducirse a partir de la ecuación (4) y (5) y simplificarse tal como se describe en la ecuación (6).

$$0,0059 + 0,1014 W' - 0,0916 T' - 0,0448 W' T' - 0,0361 W'^2 + 0,0193 T'^2 = 0 \quad (6)$$

35 Resolviendo la ecuación de límite (6) puede determinarse la condición de límite. Los valores resueltos se muestran en la tabla 2. Representando gráficamente los resultados, el diagrama de fases se describe en la Figura 1. Por motivos de conveniencia, esta línea de límite que se obtuvo de la ecuación (6) se ajustó mediante una ecuación de cuarto grado de concentración de agua. Esta fórmula de aproximación y sus valores resueltos se muestran en la ecuación (7) y la tabla 2 respectivamente.

$$T = 0,0056W^4 - 0,1305W^3 + 0,2831W^2 + 11,3942W - 31,3235 \quad (7)$$

Tabla 2 Valores resueltos de las ecuaciones de límite

Concentración de agua [%v/v]	Temperatura [°C]	
	Ecuación (6)	Ecuación (7)
3,0	2,34	2,34
3,5	7,26	7,27
4,0	11,86	11,86
4,5	16,08	16,09
5,0	19,91	19,91
5,5	23,33	23,32
6,0	26,31	26,30
6,5	28,85	28,86
7,0	30,97	30,99
7,5	32,69	32,72
8,0	34,03	34,07
8,5	35,03	35,07
9,0	35,73	35,76
9,5	36,16	36,20
10,0	36,35	36,43

5 Ejemplo 6*Pruebas de interconversión*

10 También se llevaron a cabo pruebas de interconversión con el fin de confirmar la fiabilidad del diagrama de fases obtenido del ejemplo 5 (Figura 1).

15 Se añadió disolvente a un recipiente de vidrio y se controló la temperatura con un bloque de aluminio. Se añadieron cantidades idénticas de los cristales de formas I y II al recipiente. Se agitaron las disoluciones durante de 13 a 40 h con una barra de agitación magnética recubierta con teflón. Se tomaron muestras del componente sólido y se analizaron con XRPD para determinar su forma de cristal.

Se resumen los resultados en la tabla 3. Estos resultados eran congruentes con el diagrama de fases del ejemplo 5.

Tabla 3 Resultados experimentales de las pruebas de interconversión

serie	Temperatura [°C]	Concentración de agua [% v/v]	Resultados
1	10	3,0	I
2		3,5	I
3		4,0	II
4		4,5	II
5	20	4,0	I
6		4,5	I
7		5,0	I
8		5,5	II
9	30	6,0	II
10		5,5	I
11		6,0	I
12		6,5	I
13		7,0	I
14	7,5	II	

20

Ejemplo 7*Comportamiento de cristalización en acetonitrilo acuoso*

25 (1) Forma X

Se encontró la forma X como otra forma sólida en el estudio de solubilidad. Se muestra un patrón de XRPD típico de la forma X en la Figura 2.

30 (2) Comportamiento de cristalización en acetonitrilo acuoso al 98% v/v

5 Se añadieron cristales de la forma I a acetonitrilo acuoso al 98% v/v en un recipiente de vidrio. A continuación se añadió acetonitrilo acuoso al 98% v/v para hacer que la mezcla fuese 40 veces v/p en relación con el cristal de la forma I. Se agitó la mezcla con una barra de agitación magnética recubierta con teflón y se calentó hasta 80°C con un bloque de aluminio. Tras disolver los cristales, se enfrió la mezcla hasta una temperatura determinada a la velocidad de 30°C por hora. Tras un tiempo de retención determinado, se añadieron los cristales de la forma I como cristales de simiente según el objeto de un experimento. Se tomaron muestras de precipitados periódicamente y se analizaron mediante XRPD.

10 Los precipitados iniciales en el sistema de acetonitrilo acuoso al 98% v/v se confirmaron como la forma X. No se observó una transformación espontánea de la forma X a la forma I en el plazo de 16 horas. A partir de los resultados de los experimentos con simiente, se estimó que la forma I es más estable que la forma X independientemente de la temperatura. La forma X pudo recuperarse con un rendimiento del 84,7%.

15 Tabla 4 Resultados de los experimentos de cristalización en acetonitrilo acuoso al 98% v/v

Serie	Temperatura [°C]	Tiempo de retención [h]	Forma de cristal	
1	60	0	X	
	40	0	X	
	10	0	0	X
		15	0	X
		Simiente*		
		2	0	X
		8	0	X
27	0	X(I)**		
2	60	0	X	
	40	0	X	
		16	X	
		Simiente*		
		2	0	I+X
		8	0	I
27	0	I		
3	60	0	X	
	40	0	X	
	10	0	X	
		15	X	
		-	X	

* Aproximadamente el 4% p/p de cristales de la forma I

** Se detectó una ligera cantidad de la forma I

20 (3) Comportamiento de transformación en acetonitrilo acuoso al 98% v/v

25 Se añadieron cristales de la forma I y un volumen de 40 veces v/p de acetonitrilo acuoso al 98% v/v a un recipiente de vidrio. Se agitó la mezcla con una barra de agitación magnética recubierta con teflón y se calentó hasta 80°C con un bloque de aluminio. Tras haberse disuelto, se enfrió la disolución hasta 5°C a la velocidad de 30°C por hora. A la suspensión de la forma X se le añadió un 10% p/p de cristales de la forma I como cristales de simiente a 5°C, entonces se controló hasta una cierta temperatura. Se analizaron muestras de material sólido mediante XRPD en una base periódica.

30 Se observó una transformación de la forma X a la forma I por encima de la temperatura ambiental. También se observó esta tendencia a la transformación a 5°C. En un sistema de acetonitrilo acuoso al 98% v/v, se estimó que la forma I es más estable que la forma X independientemente de la temperatura aunque la cinética de transformación era extremadamente lenta a temperatura baja.

Tabla 5 Resultados de los experimentos de transformación en acetonitrilo acuoso al 98% v/v

Serie	Temperatura [°C]	Tiempo [h]	Forma de cristal
1	5	0*	X
		16	X
		40	X(I)**
2	25	0*	X
		16	I+X
		40	I
3	40	0*	X
		16	I
		40	I

* Directamente después de la siembra a 5°C

** Se detectó una ligera cantidad de la forma I

5 (4) Comportamiento de transformación en acetonitrilo acuoso al 97% v/v

Se añadieron cristales de la forma X y acetonitrilo acuoso al 97% v/v a un recipiente de vidrio. Se agitó la mezcla con una barra de agitación magnética recubierta con teflón a la temperatura controlada con un bloque de aluminio. Se tomaron muestras del componente sólido periódicamente y se analizaron mediante XRPD para determinar la forma de cristal.

Se observó una transformación espontánea de la forma X a la forma I en todos los experimentos. Se estimó que la forma I es más estable que la forma X independientemente de la temperatura en acetonitrilo acuoso al 97% v/v.

15 Tabla 6 Resultados de los experimentos de transformación en acetonitrilo acuoso al 97% v/v

Serie	Temperatura [°C]	Tiempo [h]	Forma de cristal
1	10	1	X
		3	X
		21	I
2	20	1	X
		3	X
		21	I
3	30	1	X
		3	I
		21	I
4	40	1	X
		3	I
		21	I
5	50	1	I
		3	I
		21	I

Ejemplo 8*Pruebas de interconversión en diversos disolventes*

Se agitó una mezcla de las formas cristalinas I y II (25 mg/25 mg) en 0,5 ml de cada disolvente orgánico/agua mostrado en la tabla 7 durante 3 días a 5, 25, 40 y 60°C, respectivamente, y se filtraron los precipitados, entonces se confirmaron las formas de cristal mediante XRPD. Se muestran los resultados en la tabla 7.

25

Tabla 7 Resultados de las pruebas de interconversión en diversos disolventes

Disolvente	Concentración de agua [v/v%]	Temperatura [°C]			
		5	25	40	60
2-Propanol	0	I(II)	I(II)	I(II)	I
2-Propanol	2	I(II)	I	I	X
2-Propanol	5	I	I	I	I
2-Propanol	10	II	I	I	disol.
1-Propanol	0	I/X	I/X	I/II	I/II
1-Propanol	2	I	X	I	disol.
1-Propanol	5	I	I	I(II)	disol.
1-Propanol	10	II	disol.	disol.	disol.
Acetona	0	I	I/II	I/X	-
Acetona	2	I	I	I	-
Acetona	5	I	I	I	-
Acetona	10	II	I	I	-
1-Butanol	0	I	I	I	I
1-Butanol	2	I	I	I	I
1-Butanol	5	II	I	I	I
1-Butanol	10	II	disol.	disol.	disol.
2-Butanol	0	I	I	I	I
2-Butanol	2	I	I	I	I
2-Butanol	5	II	I	I	I
2-Butanol	10	II	II	II	disol.
Acetonitrilo	0	I/II	I	I	I
Acetonitrilo	2	I/II	I	I	I
Acetonitrilo	5	II	I	I	I
Acetonitrilo	10	II	II	I/II	disol.
2-Butanona	0	I	I/X	I/X	I/X
2-Butanona	2	II	I	I	I
2-Butanona	5	II	II	II	I
2-Butanona	10	II	disol.	disol.	disol.

I: forma I
 II: forma II
 I/II: forma I (pequeña cantidad de la forma II)
 I/II: mezcla de formas I/II
 I/X: mezcla de forma I/X
 Disol.: disolución

Ejemplo 9

5 *Relación entre las concentraciones de agua y los valores de actividad acuosa a diversas temperaturas*

Los valores de la actividad acuosa de diversas concentraciones de agua (es decir, el 0, el 1, el 2, el 3, el 4, el 5, el 6, el 7, el 8, el 9, el 10 y el 20% v/v) en diversos disolventes orgánicos (es decir, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, acetona, 2-butanona y acetonitrilo) a diversas temperaturas (es decir, 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 y 60°C), respectivamente, se calcularon usando COSMOTHERME versión 2,1 basándose en el método Cosmo-RS.

Los valores de las concentraciones de agua (% v/v) se calcularon en la línea de límite (ecuación (6)) entre la forma I y la forma II a diversas temperaturas (es decir, 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30 y 35°C), y se convirtieron en los valores de la actividad acuosa usando una curva de regresión de la ecuación cúbica para representaciones gráficas de los valores de actividad acuosa frente a las concentraciones de agua a diversas temperaturas (Figura 3). La tabla 8 indica la relación entre los contenidos en agua (% v/v) y los valores de actividad acuosa en la línea de límite del diagrama de fases. Los valores de actividad acuosa y las correspondientes temperaturas se ajustaron mediante la ecuación (7) con una buena correlación (coeficiente de correlación: 0,997).

20

$$T=183X-64,2 \quad (7)$$

Tabla 8 Relación entre las concentraciones de agua (% v/v) y los valores de actividad acuosa a diversas temperaturas

Temperatura [°C]	Concentración de agua [V/V %]	Actividad acuosa
0	2,77	0,349
5	3,27	0,382
10	3,79	0,411
15	4,37	0,437
20	5,01	0,460
25	5,77	0,483
30	6,76	0,509
35	8,48	0,551

5 Los resultados de las pruebas de interconversión se representaron gráficamente y la línea de límite mediante la ecuación (7) se dibujó en el diagrama de fases de la forma I y la forma II tal como se muestra en la Figura 4. La línea de límite separó aproximadamente la forma I y la forma II en todos los sistemas de disolvente experimentados.

Ejemplo 10

10 *Cristalización de la forma cristalina I*

(1) 1-Propanol

15 La forma cristalina I (100,1 mg) se disolvió en 1 ml de 1-propanol/agua (9:1 (v/v)) a 70°C. Se enfrió la mezcla gradualmente hasta 60°C durante 20 minutos y se añadió 1 ml de 1-propanol a la misma. Se enfrió la mezcla de nuevo gradualmente hasta 5°C durante 110 minutos con agitación. Entonces se añadieron 3 ml de 1-propanol a la misma y se agitó la mezcla a 5°C durante la noche. Se aislaron los cristales mediante filtración a vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina I (11,1 mg).

20 (2) 2-Propanol

25 La forma cristalina I (100,1 mg) se disolvió en 1 ml de 2-propanol/agua (9:1 (v/v)) a 90°C. Se enfrió la mezcla gradualmente hasta 25°C durante 130 minutos y se añadió 1 ml de 2-propanol a la misma. Se enfrió la mezcla de nuevo gradualmente hasta 5°C y se añadieron 3 ml de 2-propanol. Se agitó la mezcla a 5°C durante 4 días. Se aislaron los cristales mediante filtración a vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina I (48,9 mg).

(3) 1-Butanol

30 La forma cristalina I (100,0 mg) se disolvió en 1 ml de 1-butanol/agua (9:1 (v/v)) a 60°C y se añadió 1 ml de 1-butanol a la misma. Se enfrió la mezcla gradualmente hasta 25°C durante 70 minutos y se añadieron 3 ml de 1-butanol a la misma. Se enfrió la mezcla de nuevo gradualmente hasta 5°C y se agitó a 5°C durante la noche. Se aislaron los cristales mediante filtración a vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina I (29,0 mg).

35 (4) 2-Butanol

40 La forma cristalina I (100,0 mg) se disolvió en 1 ml de 2-butanol/agua (9:1 (v/v)) a 90°C. Se enfrió la mezcla gradualmente hasta 60°C durante 60 minutos y se añadió 1 ml de 2-butanol a la mezcla. Se enfrió la mezcla gradualmente hasta 25°C durante 70 minutos y se añadieron 3 ml de 2-butanol a la misma. Se enfrió la mezcla de nuevo gradualmente hasta 5°C y se agitó a 5°C durante la noche. Se aislaron los cristales mediante filtración a vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina I (52,1 mg).

(5) Acetona

45 La forma cristalina I (100,2 mg) se disolvió en 1,3 ml de acetona/agua (9:1(v/v)) a reflujo. Se enfrió la mezcla gradualmente hasta 25°C durante 70 minutos y se añadieron 1,3 ml de acetona a la misma. Se enfrió la mezcla gradualmente hasta 5°C y se añadieron 3,9 ml de acetona a la misma. Se agitó la mezcla durante 4 días a 5°C. Se aislaron los cristales mediante filtración a vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente, para dar la forma cristalina I (74,5 mg).

50 (6) 2-Butanona

55 La forma cristalina I (100,3 mg) se disolvió en 1 ml de 2-butanona/agua (9:1 (v/v)) a 60°C. Se añadieron 4 ml de 2-butanona a la misma. Se enfrió la mezcla gradualmente hasta 25°C durante 70 minutos y se agitó la mezcla a

temperatura ambiente durante 4 días. Se aislaron los cristales mediante filtración a vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina I (70,0 mg).

Ejemplo 11

5 *Cristalización de la forma cristalina II*

(1) 1-Propanol

10 La forma cristalina I (100,0 mg) se disolvió en 1 ml de 1-propanol/agua (9:1 (v/v)) a 60°C. Se enfrió la mezcla gradualmente hasta 5°C durante 110 minutos y se agitó durante 4 días a 5°C. Se aislaron los cristales mediante filtración a vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina II (11,0 mg).

15 (2) 2-Propanol

La forma cristalina I (100,3 mg) se disolvió en 1 ml de 2-propanol/agua (9:1 (v/v)) a 90°C. Se enfrió la mezcla gradualmente hasta 5°C durante 170 minutos y se agitó durante 5 días a 5°C. Se aislaron los cristales mediante filtración a vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina II (40,2 mg).

20 (3) 1-Butanol

La forma cristalina I (100,1 mg) se disolvió en 1 ml de 1-butanol/agua (9:1 (v/v)) a 70°C. Se enfrió la mezcla gradualmente hasta 5°C durante 130 minutos y se añadió 1 ml de 1-butanol a la misma. Se agitó la mezcla durante 4 días a 5°C. Se aislaron los cristales mediante filtración a vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina II (31,6 mg).

25 (4) 2-Butanol

La forma cristalina I (100,2 mg) se disolvió en 1 ml de 2-butanol/agua (9:1 (v/v)) a 90°C. Se enfrió la mezcla gradualmente hasta 5°C durante 170 minutos y se añadió 1 ml de 2-butanol a la misma. Se agitó la mezcla durante 4 días a 5°C. Se aislaron los cristales mediante filtración a vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina II (54,7 mg).

35 (5) Acetona

La forma cristalina I (100,3 mg) se disolvió en 1,2 ml de acetona/agua (9:1(v/v)) a reflujo. Se enfrió la mezcla gradualmente hasta 5°C 110 minutos y se añadió 1 ml de acetona a la misma. Se agitó la mezcla durante 4 días a 5°C. Se aislaron los cristales mediante filtración a vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina II (36,4 mg).

40 (6) 2-Butanona

La forma cristalina I (100,2 mg) se disolvió en 1 ml de 2-butanona/agua (9:1 (v/v)) a 60°C. Se enfrió la mezcla hasta 5°C durante 110 minutos. A continuación se añadieron 4 ml de 2-butanona a la misma. Se agitó la mezcla durante 4 días a 5°C. Se aislaron los cristales mediante filtración a vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente para dar la forma cristalina II (76,7 mg).

Ejemplo 12

50 *Datos físicos de las formas I y II*

(1) Difracción de rayos X (XRD) de polvo

55 Se tomaron patrones de difracción a temperatura ambiente y humedad usando un difractómetro Rigaku RINT-TTRIII con radiación K α de Cu. Se hizo un barrido del ángulo de difracción, 2 θ , de 3 a 40 a una velocidad de 2°/minuto a un tamaño de escalón de 0,02°. Los resultados de este análisis se muestran en las Figuras 5 y 6, que son los mismos que los medidos frente a un patrón de silicio interno.

60 (2) Solubilidad

La cantidad en exceso de las muestras, formas I y II, se suspendieron en agua, y se equilibraron agitando durante 20 minutos a 25°C o 37°C, respectivamente. Las cantidades disueltas del compuesto se determinaron usando un sistema de HPLC alliance 2695 de Waters, detectadas mediante UV 210 nm. Los resultados de este análisis se muestran en la tabla 9.

65

Tabla 9 Solubilidad en agua de las formas cristalinas I y II

Temperatura	Forma I	Forma II
25°C	39 mg/ml	30 mg/ml
37°C	90 mg/ml	54 mg/ml

(3) Higroscopicidad

5 La higroscopicidad de las formas I y II se investigaron usando un sistema de medición Surface, DVS-1, entre el 10% de HR y el 90% de HR a 25°C. No había higroscopicidad en la forma I. Por otro lado, había higroscopicidad en la forma II, y el valor de agua de aproximadamente el 4% aumentó y disminuyó entre el 10% de HR y el 90% de HR mediante la absorción y desorción de aproximadamente 1 mol de agua de canalización.

10 Equivalentes

Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán dilucidar usando no más que experimentación de rutina, numerosos equivalentes a los procedimientos específicos descritos en el presente documento. Se considera que tales equivalentes están dentro del alcance de esta invención y están cubiertos por las siguientes reivindicaciones.

15 Además, se pretende que cualquier intervalo numérico o alfabético proporcionado en el presente documento incluya el valor tanto superior como inferior de estos intervalos. Además, se pretende que cualquier listado o agrupamiento, al menos en una realización, represente una manera abreviada o conveniente de listar realizaciones independientes; como tal, cada elemento de la lista debe considerarse una realización separada.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Una formulación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina I de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado, en la que la formulación farmacéutica es un comprimido o una cápsula, en la que la forma cristalina I de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos expresados como 2θ en uno o ambos de 17,48 y $20,58 \pm 0,20$ grados cuando se mide frente a un patrón de silicio interno y caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene además al menos cuatro picos, seis picos, ocho picos o todos los picos expresados como 2θ a 4,50, 9,04, 14,60, 15,14, 15,80, 16,60, 18,16, 18,44, 19,48, 21,74 y $25,46 \pm 0,20$ grados cuando se mide frente a un patrón de silicio interno.
- 15 2.- Una formulación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina II de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado, en la que la formulación farmacéutica es un comprimido o una cápsula, en la que la forma cristalina II de clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida monohidratado se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos expresados como 2θ en uno o ambos de 21,16 y $21,38 \pm 0,20$ grados cuando se mide frente a un patrón de silicio interno y caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene además al menos cuatro picos, seis picos, ocho picos o todos los picos expresados como 2θ a 4,48, 9,00, 13,58, 15,62, 16,48, 19,02, 19,44, 22,46 y $25,00 \pm 0,20$ grados cuando se mide frente a un patrón de silicio interno.
- 20 3.- La formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que la formulación farmacéutica es una formulación de comprimido.
- 25 4.- La formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que la formulación farmacéutica es una formulación de cápsula.
- 5.- La formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 3-4, en la que la formulación farmacéutica es una formulación de liberación prolongada.
- 30 6.- La formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 3-4, en la que la formulación farmacéutica es una formulación de liberación sostenida.
- 35 7.- La formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para su uso en un método de tratamiento de la pérdida de memoria relacionada con la edad en un sujeto que lo necesita.
- 8.- La formulación farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que el sujeto tiene más de 60 años de edad.
- 40 9.- La formulación farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7-8, en la que el sujeto sufre enfermedad de Alzheimer.
- 10.- La formulación farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7-8, en la que el sujeto sufre esquizofrenia.
- 45 11.- La formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para su uso en un método de tratamiento de demencia presenil (deterioro cognitivo leve).
- 50 12.- La formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para su uso en un método de tratamiento de enfermedad de Alzheimer, en donde el método comprende además administrar conjuntamente una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la acetilcolinesterasa.

FIGURA 1

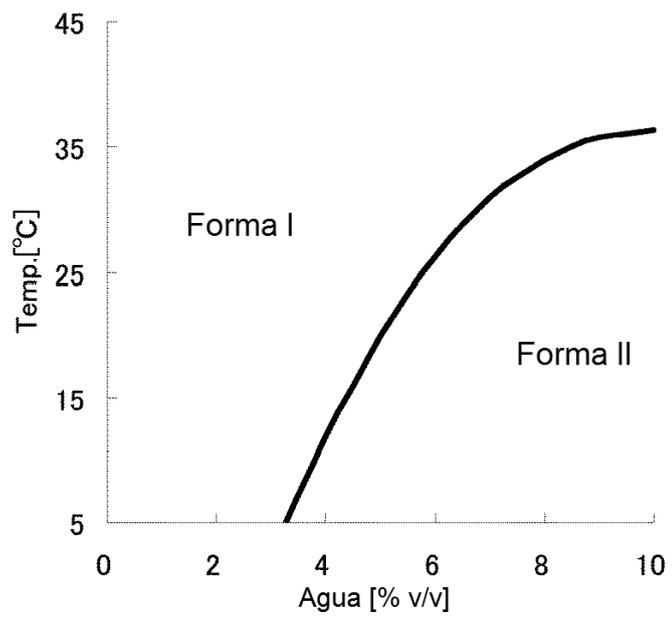


FIGURA 2

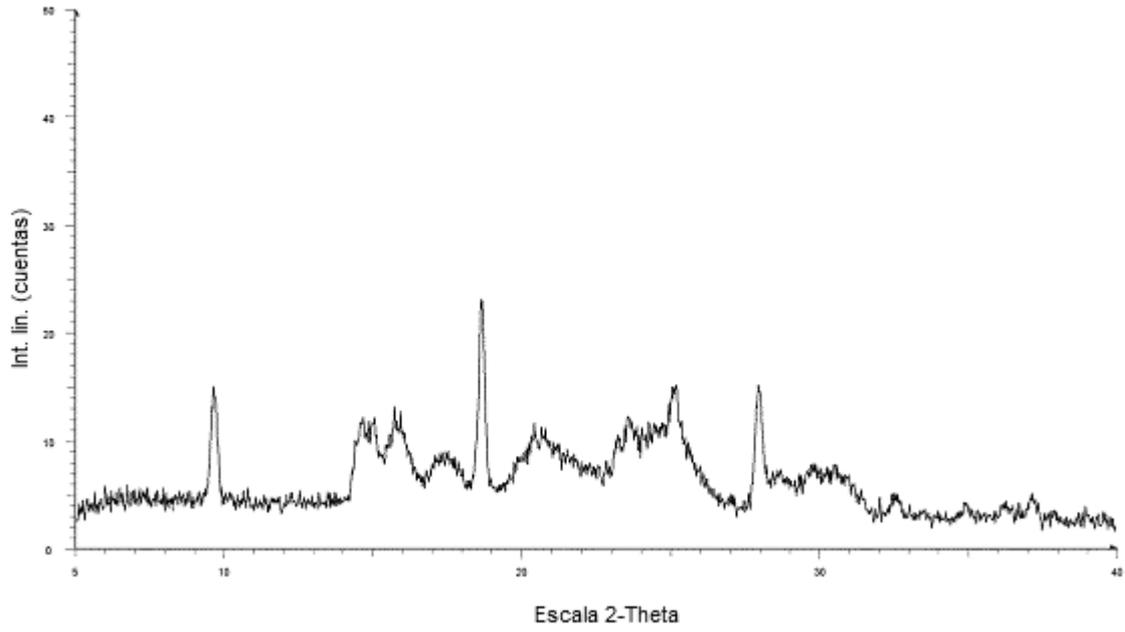


Figura 3

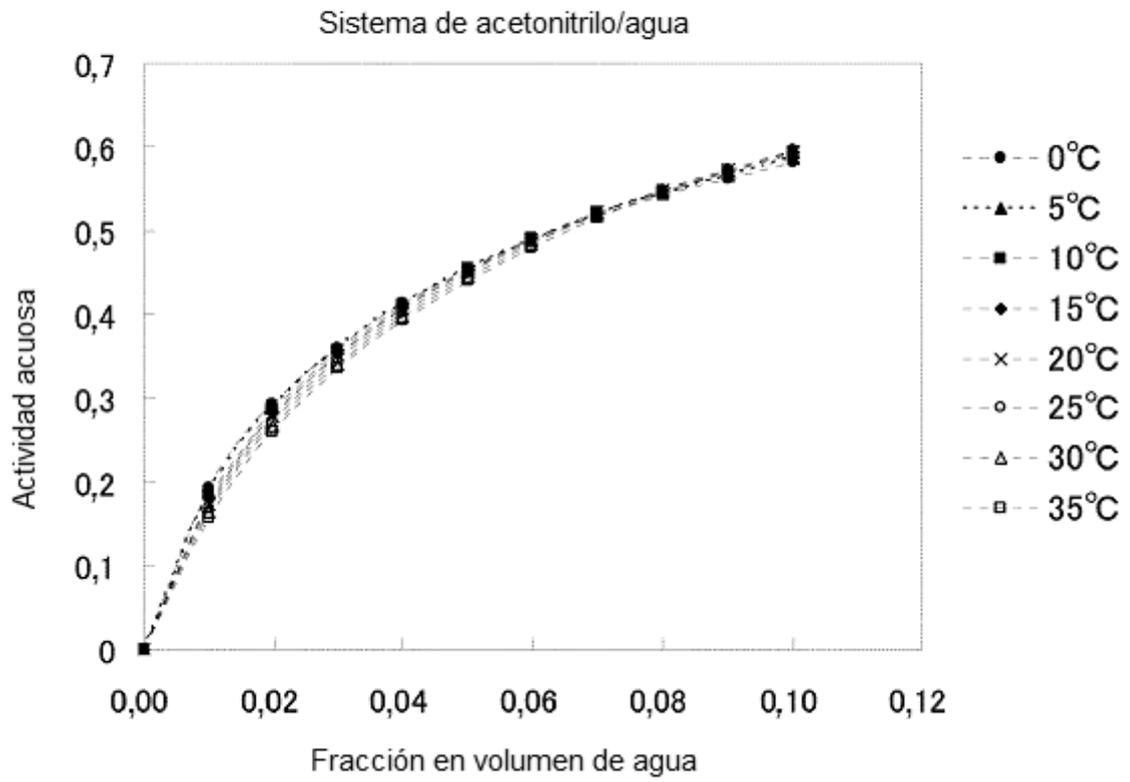


FIGURA 4

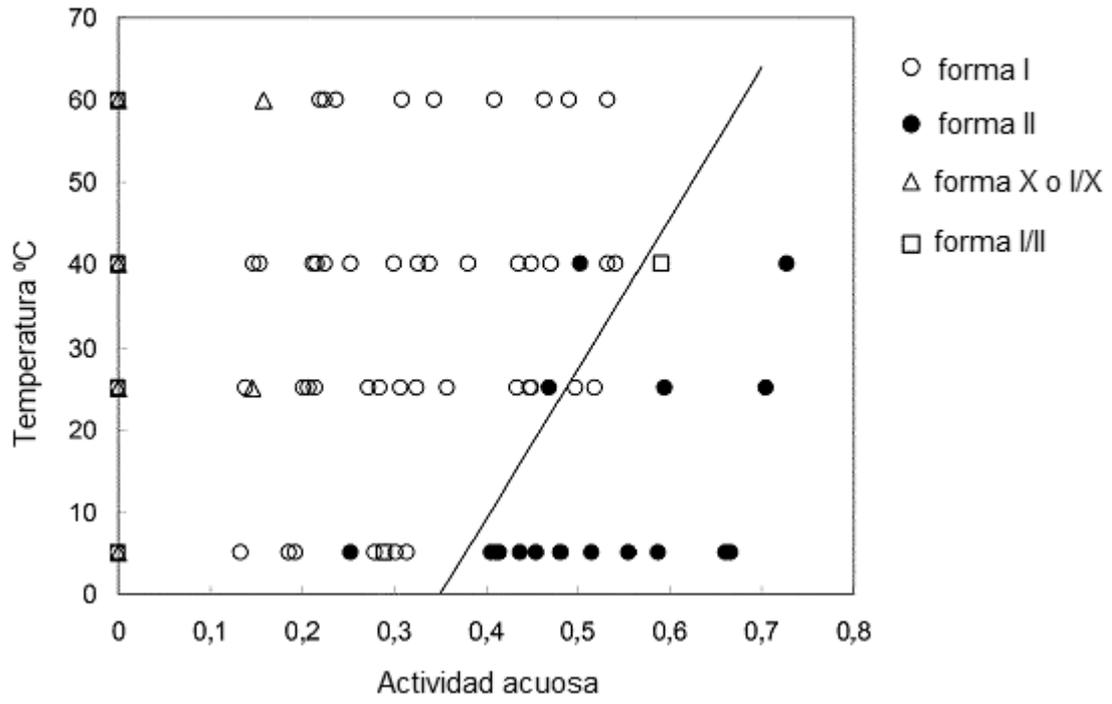


FIGURA 5 (forma cristalina I)

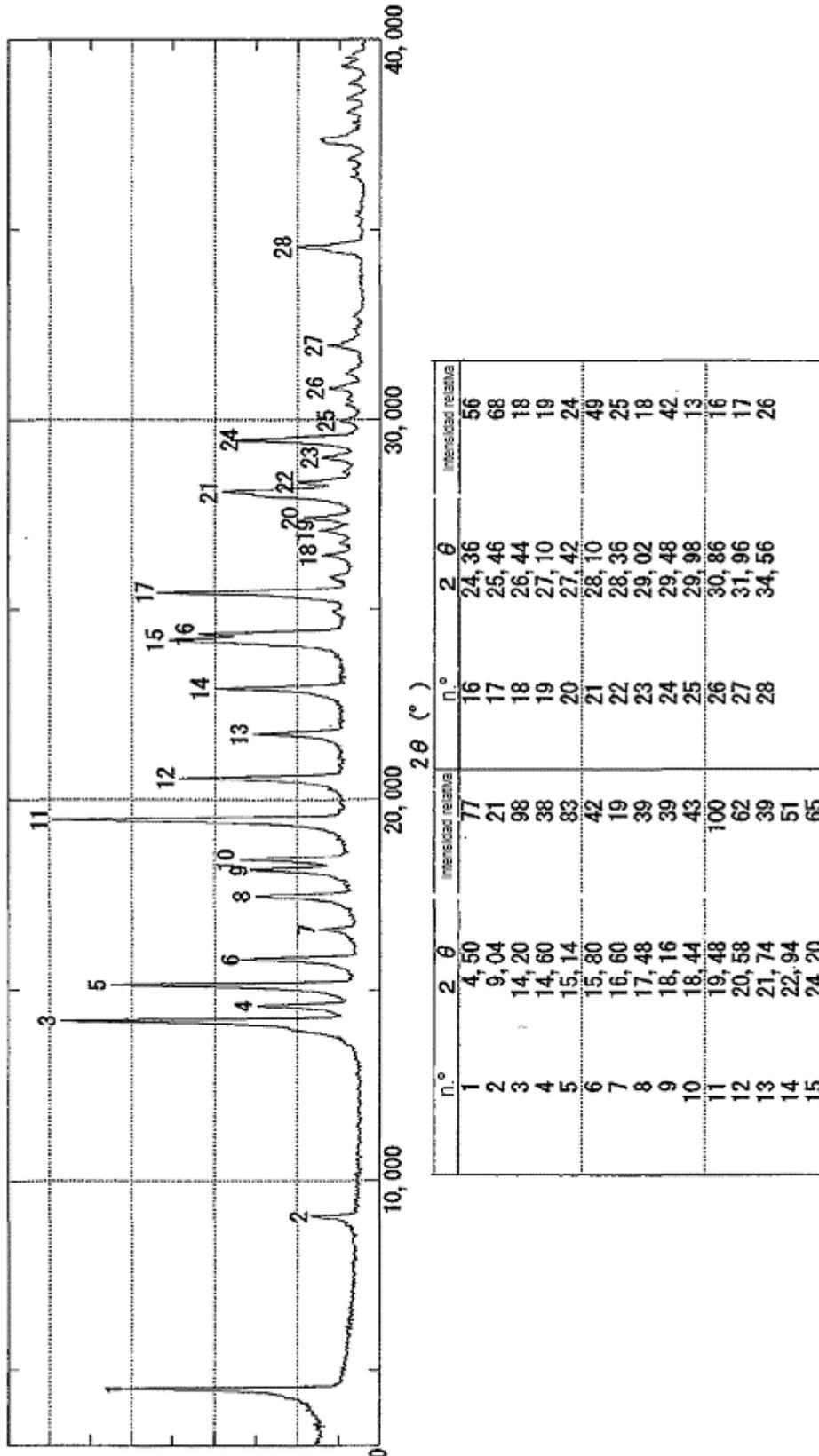


FIGURA 6 (forma cristalina II)

