

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 862**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2013 PCT/US2013/037159**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13158874**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2013 E 13719344 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2838892**

54 Título: **Forma sólida aislada de monoclóhidrato de anamorelina con una relación molar de cloruro:anamorelina baja y un contenido de disolventes orgánicos residuales bajo**

30 Prioridad:

20.04.2012 US 201261636108 P

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

12.03.2018

73 Titular/es:

**HELSINN HEALTHCARE SA (100.0%)
Via Pian Scairolo 9
6912 Lugano- Pazzallo, CH**

72 Inventor/es:

**KUWABE, SHIN-ITSU;
YANAGIMACHI, TAKEHIKO;
YOSHIYAMA, HIDEYUKI;
DE GROOT, ELEANOR;
GARCIA RUBIO, SILVINA;
MANINI, PETER y
PINES, SEEMON**

74 Agente/Representante:

ARIZTI ACHA, Monica

ES 2 658 862 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).

Forma sólida aislada de monoclóhidrato de anamorelina con una relación molar de cloruro:anamorelina baja y un contenido de disolventes orgánicos residuales bajo

DESCRIPCIÓN

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a formas mejoradas de clorhidrato de anamorelina con impurezas reducidas y un contenido de cloruro controlado, y procesos mejorados de fabricación y uso de clorhidrato de anamorelina.

10

Antecedentes de la invención

La hormona del crecimiento es un participante importante en el control de varios procesos fisiológicos complejos, incluidos el crecimiento y el metabolismo. Se sabe que la hormona del crecimiento tiene una serie de efectos en los procesos metabólicos, tales como la estimulación de la síntesis de proteínas y la movilización de ácidos grasos libres, y la provocación de un cambio en el metabolismo energético del metabolismo de los carbohidratos al de los ácidos grasos. Las deficiencias en la hormona del crecimiento pueden dar lugar a enanismo y a otros trastornos médicos graves.

15

20

La liberación de la hormona del crecimiento de la glándula pituitaria está controlada directa e indirectamente por varias hormonas y neurotransmisores. La liberación de la hormona del crecimiento puede ser estimulada por la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (HLHC) e inhibida por la somatostatina.

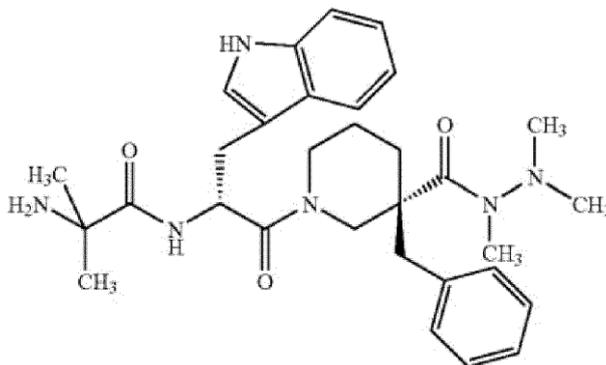
25

El uso de ciertos compuestos para aumentar los niveles de la hormona del crecimiento en mamíferos se ha propuesto anteriormente. La anamorelina es uno de esos compuestos. La anamorelina es un compuesto sintético oralmente activo sintetizado originalmente en la década de 1990 como secretagogo de la hormona del crecimiento para el tratamiento de la caquexia relacionada con cáncer. La base libre de anamorelina se define químicamente como:

30

- (3R)1-(2-metilalanil-D-triptófilo)-3-(fenilmetil)-3-ácido piperidinacarboxílico 1,2,2 trimetilhidrazida,
- 3-((2R)-3-((3R)-3-bencil-3-((trimetilhidrazino)carbonil)piperidin-1-il)-2-[(2-metilalanil)amino]-3-oxopropil)-1H-indol,
- 2-amino-N-[(1R)-2-[(3R)-3-bencil-3-(N,N',N'-trimetilhidrazino-carbonil)piperidin-1-il]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-oxoetil]-2-metilpropionamida y tiene la siguiente estructura química:

35



40

La patente de Estados Unidos n.º 6.576.648 correspondiente a Ankersón notifica un proceso de preparación de anamorelina como la sal de fumarato, con la sal de clorhidrato producida como un producto intermedio en la Etapa (j) del Ejemplo 1. La patente de Estados Unidos n.º 7.825.138 correspondiente a Lorimer describe un proceso de preparación de formas cristalinas de la base libre de anamorelina.

45

El documento WO2010/099522 describe el uso de la familia general del compuesto mimético grelina, entre otros, un compuesto definido como clorhidrato de anamorelina, en el tratamiento de las migrañas. El documento WO2008/100448 describe el uso de la familia general del secretagogo de la hormona del crecimiento, entre otros, un compuesto definido como anamorelina, en el tratamiento de trastornos proliferativos celulares.

50

Existe la necesidad de desarrollar monoclóhidrato de anamorelina como ingrediente farmacéutico activo con impurezas reducidas y estabilidad mejorada con respecto a las formas de clorhidrato de anamorelina de la técnica anterior, tales como las descritas en la patente de Estados Unidos n.º 6.576.648, que tienen buena solubilidad, biodisponibilidad y procesabilidad. También existe la necesidad de desarrollar métodos de producción de formas farmacéuticamente aceptables de monoclóhidrato de anamorelina que tengan un rendimiento mejorado con

respecto a los procesos de la técnica anterior, una reducción en disolventes residuales y una distribución controlada del contenido de cloruro.

Sumario de la invención

5 Se ha descubierto inesperadamente que el proceso de preparación de la sal de clorhidrato de anamorelina descrito en la Etapa (j) de la patente de Estados Unidos n.º 6.576.648 puede dar como resultado niveles excesivos de cloruro en el producto final, y que este exceso de cloruro conduce a la inestabilidad a largo plazo del producto final debido, al menos parcialmente, a un aumento en la cantidad de la sal de diclorhidrato de anamorelina menos estable. Por el contrario, debido a que la base libre de anamorelina es menos soluble en agua que la sal de clorhidrato, el contenido deficiente de cloruro en el producto final puede conducir a una menor solubilidad de la molécula. El proceso descrito en la patente de Estados Unidos n.º 6.576.648 también produce un producto final que contiene más de 5.000 ppm (0,5 %) de disolventes residuales, lo que hace que el producto sea menos deseable desde el punto de vista farmacéutico, como se describe en la Directriz Tripartita Armonizada ICH. Véase Impurezas: Directriz para disolventes residuales Q3C (R3). Para superar estos problemas, se han desarrollado métodos que, por primera vez, permiten el control eficaz y preciso de la reacción entre la base libre de anamorelina y el ácido clorhídrico *in situ*, aumentando así el rendimiento del monoclóhidrato de anamorelina de la reacción y reduciendo la incidencia de diclorhidrato de anamorelina no deseado. De acuerdo con el método, la base libre de anamorelina se disuelve en un disolvente orgánico y se combina con agua y ácido clorhídrico, con la relación molar de anamorelina y cloruro estrictamente controlados para evitar un exceso de cloruro en el producto final. El agua y el ácido clorhídrico pueden añadirse secuencialmente o al mismo tiempo siempre que se formen dos fases separadas. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que a medida que la base libre de anamorelina en la fase orgánica sea protonada por el ácido clorhídrico, ésta migra a la fase acuosa. La relación controlada de la base libre de anamorelina y el ácido clorhídrico y la distribución homogénea en la fase acuosa permiten la formación controlada de la sal de monoclóhidrato sobre el diclorhidrato y la distribución controlada de los niveles de cloruro resultantes en lotes individuales y entre múltiples lotes de monoclóhidrato de anamorelina.

En consecuencia, un primer objeto de la presente invención es una forma sólida aislada de monoclóhidrato de anamorelina, en la que dicho monoclóhidrato de anamorelina tiene una relación molar cloruro:anamorelina de 0,9 a 0,99, que comprende un contenido residual de disolvente orgánico que es inferior a 5.000 ppm (por ejemplo inferior a 3.000 ppm o inferior a 1.000 ppm).

Un segundo objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz del monoclóhidrato de anamorelina descrito anteriormente, y (b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un tercer objeto de la presente invención es un método de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende: (a) la combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del monoclóhidrato de anamorelina descrito anteriormente, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla y (c) el procesamiento de dicha mezcla para obtener una forma de dosificación acabada.

Los métodos se describen en la presente memoria para preparar una composición que comprende dicho monoclóhidrato de anamorelina que comprende: (a) disolver la base libre de anamorelina en un disolvente orgánico para formar una solución; (b) mezclar dicha solución con agua y ácido clorhídrico durante un tiempo suficiente para: (i) hacer reaccionar dicha base libre de anamorelina con dicho ácido clorhídrico, y (ii) formar una fase orgánica y una fase acuosa; (c) separar la fase acuosa de la fase orgánica; y (d) aislar el monoclóhidrato de anamorelina de la fase acuosa.

La relación molar de anamorelina a ácido clorhídrico usada en el proceso es de 0,90 a 0,99, p. ej., de 0,93 a 0,97.

La composición que comprende monoclóhidrato de anamorelina se aísla de la fase acuosa mediante secado por pulverización, preferentemente precedido por destilación. Esta técnica ha demostrado ser especialmente útil en la fabricación de una composición que comprende monoclóhidrato de anamorelina debido a la excelente reducción en los niveles de disolvente observados, y la producción de una forma amorfa estable de una composición que comprende monoclóhidrato de anamorelina.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de una composición que comprende monoclóhidrato de anamorelina amorfo preparado de acuerdo con los métodos de la presente invención.

La FIG. 2 es un espectro de infrarrojos en KBr de una composición que comprende monoclóhidrato de anamorelina amorfo preparado de acuerdo con los métodos de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se puede entender más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de las

realizaciones preferentes de la invención y los Ejemplos incluidos en la misma.

Definiciones y uso de términos

5 "Un", "una" y "el", "la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a "un ingrediente" incluye mezclas de ingredientes, la referencia a "un agente farmacéutico activo" incluye más de un agente farmacéutico activo, y similares.

10 "Compuesto", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entenderán por implicar la inclusión de un elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas especificados, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas.

15 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no indeseable biológicamente ni desde otro punto de vista, e incluye ser aceptable para un uso veterinario, así como para un uso farmacéutico humano.

Todos los porcentajes y partes (es decir, ppm) expresados en la presente memoria se expresan en peso, a menos que se indique específicamente lo contrario.

20 A menos que se especifique lo contrario en la presente memoria, se entenderá que todos los valores numéricos e intervalos podrían calificarse con el término "alrededor de" o "aproximadamente" para acomodar el grado de imprecisión o variabilidad permitido en la industria farmacéutica para la imprecisión de la fabricación, la degradación con el tiempo y la equivalencia genérica. A menos que se indique lo contrario, la variabilidad de +/10 % está permitida y tiene por objeto cualquier cifra o intervalo numérico dado en la presente solicitud, y se entiende por el
25 término "alrededor de" o "aproximadamente".

"Impureza" se refiere a cualquier sustancia química en un ingrediente farmacéutico distinto del monoclóhidrato de anamorelina como el ingrediente mismo y agua. De este modo, las impurezas incluyen subproductos de reacción, contaminantes, productos de degradación y disolventes residuales, tales como impurezas volátiles orgánicas.
30

"Disolvente residual" se refiere a cualquier disolvente orgánico que se usa en la preparación de monoclóhidrato de anamorelina.

35 "Aislado" se refiere a un estado adecuado para su uso como un ingrediente farmacéutico activo en forma sólida, antes de mezclarse con cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable. De este modo, el término requiere generalmente que el ingrediente indicado esté presente como un material sólido aislado para la exclusión de cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable, y que preferentemente tenga menos de 10, 5, 3, 1 o 0,5 % de impurezas.

40 "Monoclóhidrato de anamorelina" se refiere a la forma de sal de anamorelina que comprende una relación precisa estequiométrica 1:1 de anamorelina y HCl (es decir, 6,08 % en peso de Cl⁻). Sin embargo, el monoclóhidrato de anamorelina puede estar presente en una composición que no tenga una relación precisa 1:1 de anamorelina y HCl debido a que, por ejemplo, la composición puede contener pequeñas cantidades de base libre de anamorelina y/o clorhidrato de anamorelina (p. ej., diclorhidrato de anamorelina) distintas del monoclóhidrato de anamorelina que no afectan sustancialmente a la estabilidad de la composición. Así, expresado como porcentaje en peso de contenido de cloruro, "monoclóhidrato de anamorelina" o "una composición que comprende monoclóhidrato de anamorelina" puede comprender 5,6 a 6,3 % en peso, y preferentemente 5,8 a 6,2 % en peso, más preferentemente 5,9 o 6,0 a 6,1 % en peso de cloruro. El contenido de cloruro en la composición se calcula mediante la fórmula descrita en el Ejemplo 1. "Anamorelina" se usa en la presente memoria para referirse a la sal de clorhidrato de anamorelina así como a la base libre, y no debe entenderse como la base libre a menos que se indique de otro modo.
50

"Una composición que comprende monoclóhidrato de anamorelina" se refiere al ingrediente farmacéutico activo que comprende monoclóhidrato de anamorelina y no incluye ningún excipiente farmacéuticamente aceptable.

55 "Pureza" se refiere al valor convertido en base libre de anamorelina en la muestra cuando el monoclóhidrato de anamorelina o una composición que comprende monoclóhidrato de anamorelina preparada mediante los métodos de la presente invención se mide por HPLC en las condiciones descritas en el Ejemplo 3.

Métodos de producción

60 Como se ha discutido anteriormente, la presente invención proporciona métodos de producción de monoclóhidrato de anamorelina de alta calidad como un ingrediente farmacéutico activo, así como también el producto producido por tales métodos. El clorhidrato de anamorelina resultante, incluso si se refiere simplemente como clorhidrato de anamorelina, es una composición que comprende monoclóhidrato de anamorelina, debido a la presencia de

impurezas y productos de degradación.

De este modo, en una realización de la presente invención, se describen métodos para preparar una composición que comprende monoclóhidrato de anamorelina que tiene un contenido controlado y una distribución de cloruro que comprende: (a) disolver la base libre de anamorelina en un disolvente orgánico para formar una solución; (b) mezclar dicha solución con agua y ácido clorhídrico durante un tiempo suficiente para: (i) hacer reaccionar dicha base libre de anamorelina con dicho ácido clorhídrico; y (ii) formar una fase orgánica y una fase acuosa; (c) separar la fase acuosa de la fase orgánica; y (d) aislar el monoclóhidrato de anamorelina de la fase acuosa.

El disolvente orgánico usado para preparar la solución inicial es preferentemente uno en el que (i) la base libre de anamorelina es más soluble que en agua (ii) el monoclóhidrato de anamorelina es menos soluble que en agua, (iii) el disolvente orgánico tiene una miscibilidad con agua limitada, y (iv) el disolvente orgánico forma un azeótropo con agua o tiene un punto de ebullición más bajo que el agua. Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados para la base libre de anamorelina incluyen, entre otros, acetato de butilo, acetato de propilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de metilo, metiletilcetona, metilisobutilcetona y 2-metiltetrahydrofurano, preferentemente acetato de isopropilo.

La concentración de la solución de ácido clorhídrico se rige principalmente por la relación molar deseada de anamorelina y cloruro en la composición final, que determinará el número de moles de ácido clorhídrico en la fase acuosa. En una realización preferente, la molaridad de la solución de ácido clorhídrico varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 13 o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10, y el volumen de la solución se determina por la molaridad de la solución y la cantidad de anamorelina a reaccionar. Una vez que se completa la reacción de anamorelina con ácido clorhídrico, la fase orgánica puede separarse de la fase acuosa mediante cualquier técnica de extracción de fase adecuada, incluida la extracción física de una fase de la mezcla o destilación. La destilación se puede realizar usando diversos medios, tales como destilación simple, destilación fraccionada, destilación al vacío y preferentemente destilación azeotrópica. La temperatura de destilación se determina en base al punto de ebullición del (de los) disolvente (s) orgánico (s) particular (es) que tiene(n) por objeto eliminarse.

Una vez que la fase acuosa se haya separado de la fase orgánica, el monoclóhidrato de anamorelina o una composición que comprende monoclóhidrato de anamorelina se puede aislar de la fase acuosa mediante técnicas conocidas, que incluyen decantación, sedimentación y concentración. La concentración es el método preferente, particularmente la concentración mediante secado por pulverización, opcionalmente en presencia de un gas inerte.

El secado por pulverización es un método de producción de un polvo seco a partir de un líquido o sustancia viscosa por medio del secado rápido con un gas caliente. Es muy adecuado para la producción continua de sólidos secos en forma de polvo, granulado o aglomerado a partir de materias primas líquidas como soluciones, emulsiones y suspensiones bombeables. El secado por pulverización es un proceso ideal en el que el producto final debe cumplir con las normas de calidad precisas con respecto a la distribución del tamaño de partículas, contenido de humedad residual, densidad aparente y/o forma de partículas.

El secado por pulverización implica la atomización de una materia prima líquida en una pulverización de gotas y el contacto de las gotas con aire caliente en una cámara de secado. La pulverización se produce mediante un atomizador rotativo (rueda) o con boquilla. La evaporación de la humedad de las gotas y la formación de partículas secas se producen bajo condiciones controladas de temperatura y flujo de aire. El polvo se descarga continuamente desde la cámara de secado. Las condiciones operativas y el diseño del secador se seleccionan de acuerdo con las características de secado del producto y las especificaciones del polvo.

Un secador de pulverización es un dispositivo usado en el secado por pulverización. Toma una corriente líquida y separa el soluto o suspensión de una fase líquida mediante la evaporación del disolvente. El sólido se recoge habitualmente en un tambor o ciclón. La corriente de entrada de líquido se pulveriza a través de una boquilla en una corriente de vapor caliente y se vaporiza. Los sólidos se forman cuando la humedad deja rápidamente las gotas. Generalmente, se usa una boquilla para hacer que las gotas sean lo más pequeñas posible, lo que maximiza la transferencia térmica y la tasa de vaporización del agua. Un secador de pulverización representativo comprende una bomba de alimentación, un atomizador, un calentador de aire, un dispersor de aire, una cámara de secado y sistemas para la limpieza del aire de salida y la recuperación del polvo. La selección del atomizador, el patrón de flujo de aire más adecuado y el diseño de la cámara de secado están determinados por las características de secado y los requisitos de calidad para el producto en particular.

El contacto inicial entre las gotas de pulverización y el aire de secado controla las tasas de evaporación y las temperaturas del producto en el secador. Existen tres modos de contacto: 1) co-corriente: el aire de secado y las partículas se mueven a través de la cámara de secado en la misma dirección; 2) contracorriente: el aire de secado y las partículas se mueven a través de la cámara de secado en direcciones opuestas; y 3) flujo mixto: el movimiento de las partículas a través de la cámara de secado experimenta ambas fases de co-corriente y contracorriente.

Se pueden usar numerosos secadores de pulverización disponibles comercialmente en la etapa de secado por pulverización de acuerdo con la presente invención. Un ejemplo representativo es el *Mini-Spray Dryer* (Modelo: Buchi 190, Suiza), que funciona en modo co-corriente, es decir, el producto pulverizado y el gas de secado fluyen en la misma dirección. Otros secadores de pulverización adecuados incluyen el *Niro Mobile Minor* (marca registrada, GEA Process Engineering Inc.), *Niro QSD-3.6* (marca registrada, GEA Process Engineering Inc.), *L-8i* (Ohkawara Kakoki Co., Ltd.), etc. El gas de secado puede ser aire o gases inertes, tales como nitrógeno, argón y dióxido de carbono. El secado por pulverización se lleva a cabo preferentemente con la temperatura del gas de entrada en el intervalo comprendido entre aproximadamente 180 y aproximadamente 200 °C y la temperatura del gas de salida en el intervalo comprendido entre aproximadamente 80 y aproximadamente 100 °C. Los métodos preferentes de secado por pulverización de clorhidrato de anamorelina se proporcionan en los ejemplos de la misma.

Monoclorhidrato de anamorelina

Las presentes composiciones que comprenden monoclorhidrato de anamorelina tienen un contenido de cloruro uniformemente controlado entre lotes, p. ej., un contenido de cloruro entre lotes (es decir, lote a lote) que varía en no más del 7 %, 5 %, 3 % o incluso 2 %, por ejemplo, un contenido de cloruro entre lotes que oscila entre 5,8 y 6,2 %, 5,9 a 6,2 %, 5,9 a 6,1 %, o 6,0 a 6,1 %.

Las presentes composiciones que comprenden monoclorhidrato de anamorelina tienen una relación molar de cloruro a anamorelina de 0,9 a 0,99, por ejemplo 0,92 o 0,95. Esta relación puede existir en un lote entero, como un promedio de muestras tomadas del lote, o como una o más muestras en un lote.

Las presentes composiciones comprenden monoclorhidrato de anamorelina en un estado amorfo. El estado amorfo puede representarse mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo esencialmente como se representa en la Figura 1 o, alternativamente, o además, mediante el espectro de resonancia infrarroja representado en la Figura 2.

La presente composición que comprende monoclorhidrato de anamorelina es preferentemente muy soluble en agua. Por ejemplo, la solubilidad en agua es preferentemente superior a aproximadamente 100 mg/ml.

De acuerdo con la presente invención, la presente composición que comprende monoclorhidrato de anamorelina tiene un contenido de disolvente residual bajo, es decir, inferior a 5.000 ppm, por ejemplo, inferior a 3.000 ppm, o incluso inferior a 1.000 ppm.

La presente composición que comprende monoclorhidrato de anamorelina se encuentra en una forma farmacéuticamente aceptable que tiene una pureza superior al 97 %, 98 % o incluso 99 %.

Usos médicos

Debido a que la composición que comprende monoclorhidrato de anamorelina de la presente invención tiene actividad de secretagogos de la hormona del crecimiento, ésta es útil para prevenir y/o tratar afecciones que requieren niveles aumentados de la hormona del crecimiento en plasma, como en seres humanos con deficiencia de hormona del crecimiento, pacientes ancianos y ganado. La composición que comprende monoclorhidrato de anamorelina se encuentra particularmente útil en el tratamiento de la caquexia relacionada con cáncer.

Formas de dosificación farmacéutica

La composición que comprende monoclorhidrato de anamorelina de la presente invención puede estar presente en un estado aislado o, alternativamente, puede formularse en una forma de dosificación farmacéutica (es decir, composición farmacéutica) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Como se usa en la presente memoria, la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes de tonicidad, tampones, antioxidantes, conservantes, agentes de retardo de la absorción y similares, compatibles con la administración farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas se pueden incluir en un recipiente, paquete o dispensador junto con instrucciones para su administración.

Una composición farmacéutica se formula para ser compatible con su vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral, oral, transmucosal y rectal. Los compuestos para su uso en el método de la invención se pueden formular para administración por cualquier vía adecuada, tal como administración oral o parenteral, por ejemplo, transmucosal (p. ej., sublingual, lingual, (trans)bucal, nasal, (trans)dérmica, y (trans)rectal).

Las composiciones y formas de dosificación adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, cápsulas en gel, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, jarabes, gránulos, perlas, geles, polvos,

granulados, magmas, pastillas, discos, supositorios, pulverizaciones líquidas o polvos secos.

Se prefiere que la composición que comprende monoclóhidrato de anamorelina se administre por vía oral. Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas o comprimidos oblongos preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de unión (p. ej., polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); materiales de relleno (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (p. ej., almidón glicolato sódico); y/o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato de sodio). Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse, p. ej., para facilitar la deglución o para proporcionar una liberación retardada de los principios activos, usando métodos adecuados. Los comprimidos se forman normalmente por métodos de compresión, mientras que las cápsulas se forman al rellenar una mezcla seca en una capa externa dura.

Las preparaciones líquidas pueden encontrarse en forma de soluciones, jarabes o suspensiones, y se preparan mezclando los excipientes junto con el clorhidrato de anamorelina en un medio líquido adecuado tal como agua o alcohol. Las preparaciones líquidas (p. ej., soluciones, suspensiones y jarabes) adecuadas para la administración oral se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o acacia); vehículos no acuosos (p. ej., aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (p. ej., metil o propil hidroxibenzoatos o ácido sórbico).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y descripción completas de cómo se elaboran y evalúan los compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y/o métodos reivindicados en la presente memoria. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números (p. ej., cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C o está a temperatura ambiente, y la presión se encuentra en presión atmosférica o cerca de la presión atmosférica.

30 EJEMPLO 1. PREPARACIÓN DE CLORHIDRATO DE ANAMORELINA

Se han desarrollado varios métodos para preparar la sal de ácido clorhídrico de anamorelina, con resultados diferentes.

35 En un primer método, que es el método preferente de la presente invención, la base libre de anamorelina se midió cuidadosamente y se disolvió en acetato de isopropilo. La base libre de anamorelina se preparó de acuerdo con un método conocido (p. ej., patente de Estados Unidos n.º 6.576.648). Posteriormente, se combinó un volumen fijo de HCl en agua que contenía diversas relaciones molares (0,80, 0,95, 1,00 o 1,05) de HCl con respecto a la base libre de anamorelina con la solución de anamorelina/acetato de isopropilo, para formar una mezcla que tiene una fase orgánica y una acuosa. La fase acuosa de la mezcla se separó de la fase orgánica y la fase acuosa resultante se concentró por secado por pulverización para obtener los lotes de monoclóhidrato de anamorelina (o una composición que comprende monoclóhidrato de anamorelina) mostrados en la Tabla 1A.

45 Aproximadamente 150 mg de la muestra de monoclóhidrato de anamorelina secada por pulverización resultante (o composición que comprende monoclóhidrato de anamorelina) se pesaron con precisión y se disolvieron en metanol (50 ml). Se añadieron ácido acético (5 ml) y agua destilada (5 ml) a la mezcla. La mezcla resultante se valoró potenciométricamente usando nitrato de plata 0,01 N y se determinó el criterio de evaluación. También se realizó una determinación en blanco y se efectuó una corrección, en caso necesario. El contenido de cloruro en la muestra se calculó mediante la siguiente fórmula. Este método de medición del contenido de cloruro se realizó sin ningún catión aparte de protón (H⁺).

$$\text{Contenido de cloruro (\%)} = \frac{V \times N \times 35,453 \times 100 \times 100}{P \times [100 - (\text{contenido de agua} (\%)) - (\text{disolvente residual} (\%))]}$$

V: volumen del criterio de valoración (ml)

55 N: normalidad real de 0,01 mol/l de nitrato de plata

35,453: peso atómico del cloro

P: peso de la muestra (mg)

60

TABLA 1A

| HCl (equivalente) | Contenido de cloruro (% en peso) |
|-------------------|----------------------------------|
| 0,80 | 5,7 |
| 0,95 | 5,9 |
| 1,00 | 6,0 |
| 1,05 | 6,3 |

Estos datos mostraron que el monoclóhidrato de anamorelina producido por un volumen fijo de HCl en agua que contenía 0,80 o 1,05 equivalentes molares de HCl con relación a la base libre de anamorelina tenía niveles de cloruro que eran indeseables y estaban asociados con la inestabilidad del producto como se muestra en el Ejemplo 3.

Alternativamente, se usó un volumen fijo de HCl en agua que contenía 0,95 moles de HCl con relación a la base libre de anamorelina para preparar monoclóhidrato de anamorelina (es decir, una composición que comprende monoclóhidrato de anamorelina) según se indica. Se mezclaron la base libre de anamorelina (18,8 g, 34,4 mmol) y acetato de isopropilo (341,8 g) en un matraz de 1.000 ml. La mezcla se calentó a 40 ± 5 °C para confirmar la disolución de los cristales y luego se enfrió a 25 ± 5 °C. Se añadieron al matraz agua destilada (22,3 g) y ácido clorhídrico diluido al 3,6 % (33,1 g, 32,7 mmol, 0,95 equivalentes) y se lavó con agua destilada. Después de 30 minutos de agitación, la reacción fue estática durante más de 15 minutos y la capa inferior (capa acuosa) se transfirió a un matraz de 250 ml distinto. Se añadió agua destilada al matraz y se concentró a una presión de 50 ± 5 °C. La solución acuosa resultante se filtró posteriormente y el producto se aisló mediante secado por pulverización para proporcionar monoclóhidrato de anamorelina A (la presente invención).

Las propiedades físicas del monoclóhidrato de anamorelina A se compararon con las de monoclóhidrato de anamorelina producido por un método comparativo tradicional ("monoclóhidrato de anamorelina B") (ejemplo comparativo). El monoclóhidrato de anamorelina B en el ejemplo comparativo se produjo burbujeando gas de HCl en acetato de isopropilo para producir una solución de HCl 2 M y haciendo reaccionar 0,95 equivalentes molares del HCl 2 M en acetato de isopropilo con base libre de anamorelina. Las propiedades físicas del monoclóhidrato de anamorelina B se notifican en la Tabla 1B. Estos datos muestran que cuando se añaden 0,95 equivalentes de HCl a la base libre de anamorelina, el contenido de cloruro (o la cantidad de diclorhidrato de anamorelina) aumenta, incluso cuando se usa una relación estequiométrica de clorhidrato a anamorelina inferior a 1,0, posiblemente debido a la precipitación incontrolada. Además, estos datos muestran que la concentración de disolventes residuales en el monoclóhidrato de anamorelina B fue mayor que la concentración en el monoclóhidrato de anamorelina A.

TABLA 1B

| Sal de HCl de anamorelina/propiedades | HCl | Contenido de cloruro (% en peso) | Concentración de disolvente residual (ppm) |
|---------------------------------------|------|----------------------------------|--------------------------------------------|
| A | mono | 5,9 | < 1.000 |
| B | mono | 6,3 | 30.000-50.000 |

Se observó una disminución similar en la concentración de disolvente residual cuando se usó 2-metiltetrahidrofurano como disolvente de dilución para la base libre de anamorelina en lugar de acetato de isopropilo en el proceso de preparación de monoclóhidrato de anamorelina secado por pulverización (datos no notificados).

La concentración del disolvente residual (impurezas volátiles orgánicas) (específicamente acetato de isopropilo) del monoclóhidrato de anamorelina en la TABLA 1B se midió usando cromatografía de gases (GC-2010, Shimadzu Corporation) de acuerdo con las condiciones mostradas en la Tabla 1C.

TABLA 1C

| CONDICIONES DE CROMATOGRAFÍA DE GASES | |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Detector | Detector de ionización de llamas |
| Columna | DB624 (longitud 30 m, i.d.0.32 mm, espesor de película 1,8 μ m, J&W) o equivalente |
| Gas portador | Helio |
| Caudal | 39 cm/s (aproximadamente 2,5 ml/min) |
| Temperatura de la columna | 40 °C (0-6 min) a (10 °C/min) a 80 °C a (50 °C/min) a 250 °C (13,425 min) |
| Temperatura de inyección | 150 °C |
| Temperatura del detector | 260 °C |
| Gas de reposición | Nitrógeno 40 ml/min |
| Duración de la ejecución | 11 min |
| CONDICIONES DEL ESPACIO DEL CABEZAL | |
| Temperatura del horno | 80 °C |
| Temperatura de aguja | 130 °C |

| | |
|------------------------------|----------|
| Temperatura de transferencia | 140 °C |
| Tiempo de equilibrio | 20 min |
| Tiempo presurizado | 1,0 min |
| Tiempo de extracción | 1,0 min |
| Presión del gas portador | 159 kPa |
| Tiempo de inyección | 0,08 min |

EJEMPLO 2. MÉTODOS DE SECADO POR PULVERIZACIÓN

5 Se han desarrollado varios métodos de secado por pulverización variando el tipo de boquilla, las condiciones en la boquilla, las temperaturas de entrada y salida, la temperatura del condensador y la tasa de suministro. La cantidad de monoclorhidrato de anamorelina (es decir, una composición que comprende monoclorhidrato de anamorelina) producida, el rendimiento de cada proceso y los parámetros de proceso representativos de acuerdo con la presente invención usando Niro QSD-3.6 (marca registrada, GEA process engineering Inc.) se notifican en la Tabla 2A.

10 **TABLA 2A**

| Lote | Boquilla co-corriente | | T entrada [°C] | T salida [°C] | T condensador [°C] | Tasa de suministro [kg/h] | Cantidad de producto [kg] | Rendimiento |
|------|-----------------------|----------------------|----------------|---------------|--------------------|---------------------------|---------------------------|-------------|
| | Ø [mm] | Flujo [kg/h]/P [bar] | | | | | | |
| 1 | 2 | 25 1,6 | 190 | 95 | 2 | 13,5 | 6,15 | 92,5 % |
| A | 2 | 25 1,5 | 190 | 95 | 2 | 25 | 49,85 | 94,6 % |
| B | 2 | 25 1,6 | 190 | 95 | 2 | 25 | 130,4 | 98,6 % |
| Lote | Boquilla rotativa | | T entrada | T salida | T condensador | Tasa de suministro | Cantidad de producto | Rendimiento |
| | P [bar] | Flujo [kg/h] | | | | | | |
| 2 | 3,3 | 10,1 | 190 | 95 | 2 | 13,5 | 6,12 | 98,5 % |
| 3 | 4,4 | 13,6 | 190 | 95 | 2 | 13,5 | 5,97 | 99,2 % |
| 4 | 5,0 | 15,6 | 190 | 95 | 2 | 13,5 | 6,39 | 97,8 % |

Diversas propiedades físicas del monoclorhidrato de anamorelina (es decir, una composición que comprende monoclorhidrato de anamorelina) preparado de acuerdo con los ejemplos anteriores se evaluaron y se notificaron a continuación en la Tabla 2B.

15 **TABLA 2B**

| Lote | KF [%] | Tamaño de partículas [µm] | | | Densidad aparente [g/ml] | Pureza % | Cl% | IVO (ppm) |
|------|--------|---------------------------|------|------|--------------------------|----------|-----|-----------|
| | | D10 | D50 | D90 | | | | |
| 1 | 2,0 | 3,0 | 17,0 | 43,0 | 0,29 | 99,9 | 6,0 | <1.000 |
| A | 2,0 | 4,2 | 16,0 | 40,6 | 0,29 | 100,0 | 6,0 | <1.000 |
| B | 2,1 | 4,4 | 17,0 | 40,4 | 0,27 | 100,0 | 5,9 | <1.000 |
| 2 | 2,1 | 1,6 | 22,3 | 52,4 | 0,32 | 99,9 | 6,0 | <1.000 |
| 3 | 2,2 | 2,9 | 21,8 | 47,6 | 0,31 | 99,9 | 6,0 | <1.000 |
| 4 | 2,2 | 4,4 | 24,7 | 52,5 | 0,32 | 99,9 | 6,0 | <1.000 |

* Pureza determinada por HPLC, e incluye sólo compuestos relacionados.
 ** IVO: Impurezas volátiles orgánicas.

20 De manera similar, la cantidad de monoclorhidrato de anamorelina (es decir, una composición que comprende monoclorhidrato de anamorelina) producida, el rendimiento de cada proceso y los parámetros de proceso representativos de acuerdo la presente invención usando Niro Mobile Minor (marca registrada, GEA process engineering Inc.) se notificaron en las Tablas 2C y 2D.

TABLA 2C

| Lote | Boquilla rotativa | | T entrada [°C] | T salida [°C] | Tasa de suministro [kg/h] | Cantidad de producto [kg] | Rendimiento |
|------|-------------------|--------------|----------------|---------------|---------------------------|---------------------------|-------------|
| | P [bar] | Flujo [kg/h] | | | | | |
| 1 | 2,8 | 80 | 188-192 | 83-87 | 3,3 | 26,0 | 98,6 % |
| 2 | 2,8 | 80 | 188-192 | 83-87 | 3,3 | 23,0 | 98,4 % |

25

TABLA 2D

| Lote | KF [%] | Tamaño de partículas [µm] | | | Pureza % | Cl % | IVO (ppm) |
|------|--------|---------------------------|------|------|----------|------|--------------|
| | | D10 | D50 | D90 | | | |
| 1 | 2,4 | 6,4 | 16,8 | 33,6 | 99,9 | 6,1 | 173 |
| 2 | 2,5 | 7,3 | 19,8 | 38,6 | 100,0 | 6,0 | sin detectar |

- 5 Como puede apreciarse, el monoclóhidrato de anamorelina (es decir, una composición que comprende monoclóhidrato de anamorelina) preparado por el método de la presente invención tenía un contenido de cloruro deseable, un disolvente residual reducido y una pureza elevada cuando se producía en un intervalo de condiciones de secado por pulverización.

EJEMPLO 3. ENSAYO DE ESTABILIDAD

- 10 La estabilidad del monoclóhidrato de anamorelina (es decir, una composición que comprende monoclóhidrato de anamorelina) preparado de acuerdo con los ejemplos anteriores se evaluó a 25 °C/75 % de humedad relativa y a 40 °C/75 % de humedad relativa durante uno, tres y seis meses. La pureza del monoclóhidrato de anamorelina (es decir, una composición que comprende monoclóhidrato de anamorelina) se midió usando una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (Hewlett-Packard HP 1100 HPLC System, Agilent Technologies Inc.). La solución acuosa concentrada de monoclóhidrato de anamorelina A del ejemplo 1 se concentró mediante secado por pulverización usando Niro QSD-3.6 (marca registrada, GEA process engineering Inc.) para proporcionar monoclóhidrato de anamorelina denominado como Lote A en las Tablas 2A y 2B) en estado amorfo. El producto amorfo resultante se disolvió en acetonitrilo:agua (1:1) y se midió en las condiciones notificadas en la Tabla 3A. Los resultados se presentan a continuación en la Tabla 3B. TRR se refiere al tiempo de retención relativa de las impurezas frente a la anamorelina. Además, la pureza se convirtió en la cantidad de base libre de anamorelina en una muestra sin ningún otro disolvente orgánico ya que el monoclóhidrato de anamorelina (es decir, una composición que comprende monoclóhidrato de anamorelina) se disolvió en el disolvente para medirse por medio de las condiciones de HPLC.

TABLA 3A

| Detector | UV 280 nm | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--|--|--------------|------------|------------|---|----|----|----|----|----|----|------|------|----|------|------|----|----|----|----|---|----|----|---|----|------|----|----|----|----|----|
| Columna | Zorbax Bonus RP (4,6 mm x 250 mm, 3,5 µm, Agilent) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Temperatura de columna | 55 °C | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fase móvil | Fase móvil A: solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,1 % Fase móvil B: solución de acetonitrilo y ácido trifluoroacético al 0,1 % | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Gradiente</th> </tr> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Fase A (%)</th> <th>Fase B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>84</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>74</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>26</td> <td>69,5</td> <td>30,5</td> </tr> <tr> <td>29</td> <td>69,5</td> <td>30,5</td> </tr> <tr> <td>41</td> <td>64</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>7</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>54</td> <td>7</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>54,1</td> <td>84</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>62</td> <td>84</td> <td>16</td> </tr> </tbody> </table> | Gradiente | | | Tiempo (min) | Fase A (%) | Fase B (%) | 0 | 84 | 16 | 12 | 74 | 26 | 26 | 69,5 | 30,5 | 29 | 69,5 | 30,5 | 41 | 64 | 36 | 50 | 7 | 93 | 54 | 7 | 93 | 54,1 | 84 | 16 | 62 | 84 | 16 |
| Gradiente | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tiempo (min) | Fase A (%) | Fase B (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 84 | 16 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 | 74 | 26 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 26 | 69,5 | 30,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 29 | 69,5 | 30,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 41 | 64 | 36 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 50 | 7 | 93 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 54 | 7 | 93 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 54,1 | 84 | 16 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 62 | 84 | 16 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Flujo | 0,85 ml/min (tiempo de retención de anamorelina: 32 min) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duración de la ejecución | 62 min | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Volumen de inyección | 10 µl | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

TABLA 3B

| Mes | Anamorelina | Impureza 1 | Impureza 2 | Impureza 3 | Impureza 4 | Impureza 5 | Impureza 6 | Impureza 7 |
|---------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Inicial | 100,0 % | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| 1 | 100,0 % | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| 3 | 100,0 % | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| 6 | 100,0 % | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| 1 | 100,0 % | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| 3 | 100,0 % | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| 6 | 100,0 % | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |

Como puede apreciarse, la estabilidad del monoclórhidrato de anamorelina (es decir, la composición que comprende monoclórhidrato de anamorelina) preparado de acuerdo con la presente invención casi no se modificó, y se mantuvo una alta pureza durante seis meses en cada conjunto de condiciones.

- 5 Se evaluó la estabilidad a largo plazo de tres lotes separados de monoclórhidrato de anamorelina (es decir, una composición que comprende monoclórhidrato de anamorelina) con diferentes contenidos de cloruro para la estabilidad a 25 °C/60 % de humedad relativa durante uno, dos y tres años, y a 40 °C/75 % de humedad relativa durante uno, tres y seis meses. Los resultados se presentan a continuación en la Tabla 3C. El % de aumento en la Tabla 3C se calculó mediante la siguiente fórmula.

10

$$\% \text{ de aumento} = (M - I) / I \times 100$$

I: impureza total inicial (%)

M: impureza total medida (%) en un momento específico (p. ej., 3 meses, 6 meses, etc.)

15

TABLA 3C

| Contenido inicial de cloruro (% en peso) | % de aumento en las impurezas totales a 25 °C/60 % de HR | | |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------|-------|
| | 1 A | 2 A | 3 A |
| 6,2 % | 85 % | 114 % | 100 % |
| 6,3 % | 200 % | 340 % | 360 % |
| 5,6 % | 10 % | 48 % | 29 % |
| 5,9 % | 0 % | 20 % | 20 % |
| | % de aumento de las impurezas totales a 40 °C/75 % de HR | | |
| | 1 M | 3 M | 6 M |
| 6,2 % | 107 % | 100 % | 171 % |
| 6,3 % | 140 % | 400 % | 500 % |
| 5,9 % | 0 % | 21 % | 17 % |

20

Como puede apreciarse, la estabilidad a largo plazo del monoclórhidrato de anamorelina (es decir, la composición que comprende monoclórhidrato de anamorelina) (del 5,3 % al 6,3 % de contenido de cloruro) preparado de acuerdo con la presente invención permaneció casi sin cambios, y se mantuvo una alta pureza durante tres años en condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente (25 °C/60 % de HR).

25

El ensayo de estabilidad para el diclorhidrato de anamorelina con respecto al monoclórhidrato y la base libre de anamorelina a 40 °C/75 % de humedad relativa se presenta a continuación en la Tabla 3D. Para la preparación de diclorhidrato de anamorelina, se disolvió la base libre de anamorelina en acetato de etilo y se añadió un exceso molar de ácido clorhídrico en acetato de etilo a la mezcla para precipitar el diclorhidrato de anamorelina. El diclorhidrato de anamorelina resultante se filtró y se secó (contenido de cloruro aproximadamente 12,2 %). El % de área de HPLC en la Tabla 3D se refiere a la cantidad de valor convertido de base libre de anamorelina en muestras.

30

Como puede apreciarse, la estabilidad a largo plazo del diclorhidrato de anamorelina fue fácil de cambiar con respecto al monoclórhidrato. Por lo tanto, cuando aumenta el contenido de diclorhidrato de anamorelina en la composición, la composición resulta menos estable.

TABLA 3D

| | Base libre de anamorelina | | | Mono-HCl de anamorelina | | | Di-HCl de anamorelina | | |
|----------------|---------------------------|--------|--------|-------------------------|--------|--------|-----------------------|--------|--------|
| | I.T. | 1 M | 3 M | I.T. | 1 M | 3 M | I.T. | 1 M | 3 M |
| Área de HPLC % | 99,7 % | 99,9 % | 99,7 % | 99,9 % | 99,3 % | 99,2 % | 98,9 % | 98,2 % | 97,1 % |

35

EJEMPLO 4 ENSAYO DE SOLUBILIDAD

40

Se preparó una solución de curva convencional a 356 µmol/l diluyendo la sustancia convencional (base libre de anamorelina (valor cuantitativo: 93,90 %), 86,6 mmol/l, solución de acetato de isopropilo) con acetonitrilo. Además, se preparó una solución de muestra de acuerdo con el proceso del compuesto de ensayo (aproximadamente 100 mg) añadido a agua destilada (10,00 g), la solución se mezcló durante 10 minutos a 50 °C y luego se colocó durante la noche, la suspensión obtenida se filtró por jeringa con filtro (0,2 µm) y el filtrado (48,93 mg) se diluyó con acetonitrilo (10 ml). Se determinaron una solución de curva convencional y una solución de muestra (cada 5 µl) mediante inyección en HPLC (sistema de GULLIVER1500 HPLC, JASCO Corporation). Dado que el monoclórhidrato de anamorelina se disolvió completamente en la solución al 25 % de monoclórhidrato de anamorelina (es decir, el monoclórhidrato de anamorelina (1 g) se disolvió en agua destilada (3 ml), la solubilidad del monoclórhidrato de anamorelina fue > 333 mg/ml.

45

TABLA 4

| Análisis | | Disolvente | mg/ml |
|----------|--------------------------------|-------------------------------|-------|
| 1 | Monoclorhidrato de anamorelina | Agua destilada (pH inicial 7) | >333 |
| 2 | Base libre de anamorelina | Agua destilada (pH inicial 7) | 0,04 |

5 Como puede apreciarse, la solubilidad del monoclorhidrato de anamorelina es superior a la de la base libre de anamorelina en agua destilada, ilustrando que una reducción del contenido de cloruro en monoclorhidrato de anamorelina (es decir, la composición que comprende monoclorhidrato de anamorelina) puede conducir a una menor solubilidad.

10 EJEMPLO 5. CARACTERIZACIÓN FÍSICA

La forma amorfa del monoclorhidrato de anamorelina (es decir, la composición que comprende monoclorhidrato de anamorelina) producida mediante secado por pulverización se evaluó usando difracción de rayos X en polvo y resonancia infrarroja en las siguientes condiciones de medición. Los espectros de DRXP y los espectros de IR observados se representan en las Figuras 1 y 2.

15 Aparato de espectros de difracción de rayos X en polvo: BRUKER D8 DISCOVER con GADDS fabricado por BRUKER axs

20 Objetivo: Cu,
Filtro: Ninguno
Voltaje: 40 kV,
Corriente: 40 mA,
Exposición a la luz: 5 min

25 Espectro de resonancia infrarroja

Aparato: FTIR-660 Plus producido por JASCO Corporation DURASCOPE producido por SENSIR Método de medición: se añadió bromuro de potasio a la máquina formadora de comprimidos y se presionó con la mano para preparar la película fina. Esta muestra se midió como fondo. Posteriormente, la muestra amorfa (1 mg) y el bromuro de potasio (100 mg) se combinaron y la mezcla se añadió a la máquina formadora de comprimidos para preparar la película fina y a continuación se midió.

30 Rendimiento de disolución: 2 cm^{-1}
Número de veces de escaneado: 16 veces

35 A lo largo de la presente solicitud, se hace referencia a varias publicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma sólida aislada de monoclóhidrato de anamorelina, en la que dicho monoclóhidrato de anamorelina tiene una relación molar cloruro:anamorelina de 0,9 a 0,99, que comprende un contenido residual de disolvente orgánico que es inferior a 5.000 ppm.
2. La forma aislada de monoclóhidrato de anamorelina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el contenido residual de disolvente orgánico es inferior a 3.000 ppm.
- 10 3. La forma aislada de monoclóhidrato de anamorelina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el contenido residual de disolvente orgánico es inferior a 1.000 ppm.
4. Una composición farmacéutica que comprende:
- 15 a) una cantidad terapéuticamente eficaz del monoclóhidrato de anamorelina de las reivindicaciones 1, 2 o 3; y
b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
5. Un método de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende:
- 20 a) la combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del monoclóhidrato de anamorelina de las reivindicaciones 1, 2 o 3 con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla; y
c) el procesamiento de dicha mezcla para obtener una forma de dosificación acabada.

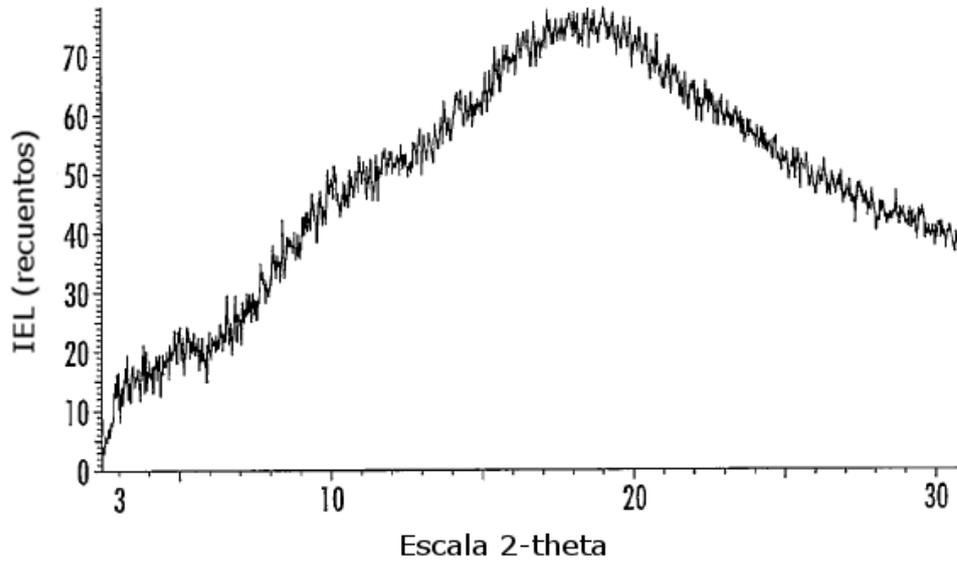


FIG 1/2

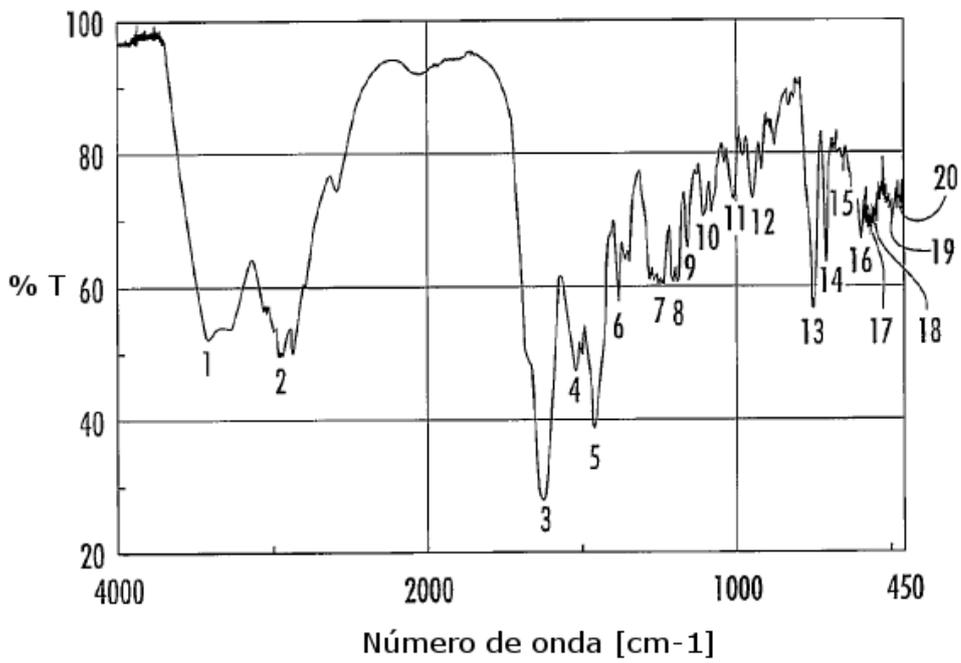


FIG 2/2