

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 091**

51 Int. Cl.:
C07D 279/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2010 PCT/IB2010/002543**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2011 WO11036561**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2010 E 10771180 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2480540**

54 Título: **Pentahidrato de cloruro de metiltioninio, preparación y uso farmacéutico del mismo**

30 Prioridad:
24.09.2009 US 245372 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2018

73 Titular/es:
**WISTA LABORATORIES LTD. (100.0%)
25 Bukit Batok Crescent The Elitist 06-13
Singapore 658066, SG**

72 Inventor/es:
**HILFIKER, ROLF y
RAGER, TIMO**

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 659 091 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

Pentahidrato de cloruro de metiltioninio, preparación y uso farmacéutico del mismo

- 5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de la forma A del pentahidrato de cloruro de metiltioninio sustancialmente puro. También se describe en el presente documento, el uso de la forma A así preparada, preferentemente en composiciones farmacéuticas.
- 10 Se preparó cloruro de metiltioninio (CMT) [azul de metileno: cloruro de 3,7-bisdimetilaminofenazationio, $C_{16}H_{18}ClN_3S$, 319,85 g/mol] por primera vez en 1876 (The Merck Index, 13ª edición, Merck & Co., Inc., 2001, entrada 6085). Se conocen diversos métodos de síntesis y se han resumido recientemente en el documento WO 2006/032879. Esta publicación describe en el ejemplo 16 una recristalización de CMT a partir de una solución acuosa mediante la adición de tetrahidrofurano y el secado del sólido aislado a una temperatura de 100 °C, no adecuada para evitar la deshidratación del pentahidrato de CMT. El documento WO 2006/032879 también indica un número de aplicaciones de azul de metileno, que incluyen el uso como colorante médico, como indicador redox, antiséptico, para el tratamiento y prevención de cálculos renales, el tratamiento del melanoma, la malaria, infecciones virales y la enfermedad de Alzheimer. También se ha usado CMT como agente oxidante y como antídoto en el caso de intoxicación por CO, nitrito y anilina.
- 15
- 20 Se sabe que CMT existe en forma de hidratos. Por ejemplo, el catálogo de Fluka indica en términos muy generales que CMT puede contener hasta un 22 % de agua [*Fluka Catalogue 1997/1998*, Fluka Chemie AG, 1997]. Las estructuras con de una a cinco moléculas de agua han sido formuladas en la literatura [JO Warwicker, J. Chem. Soc. (1955) 2531; GF Davidson, J. Textile Institute 38 (1947) T408-418]. La formación de un trihidrato aparentemente ha encontrado una amplia aceptación [p ej., The Merck Index, 13ª edición, Merck & Co., Inc., 2001, entrada 6085]. Sin embargo, esta reivindicación ya se puso en duda hace más de 80 años y se propuso en cambio la adsorción no específica de agua por CMT [H. Wales, OA Nelson, J. Am. Chem. Soc. 45 (1923) 1657]; CM Martin, JWG Neuhaus, FH Reuter, Analista 71 (1946) 29-31].
- 25
- 30 Hasta la fecha, el único hidrato que se ha caracterizado en detalle es el pentahidrato de CMT [JO Warwicker, J. Chem. Soc. (1955) 2531; HE Marr III, JM Stewart, MF Chiu, Acta Cryst. B29 (1973) 847]. Para este hidrato, incluso los datos de rayos X de un solo cristal están disponibles. Consiste en columnas apiladas π de cationes de metiltioninio que están dispuestos en planos perpendiculares al eje α del cristal. Las moléculas de agua y los iones cloruro se encuentran entre estas capas, por lo que los iones cloruro se concentran en planos casi perpendiculares a los planos de agua y paralelos al eje de las columnas. Los iones cloruro están coordinados con tres enlaces de hidrógeno de 3/2 moléculas de agua.
- 35
- Supuestamente, la misma estructura se atribuyó anteriormente a un tetrahidrato [WH Taylor, Z. Krist. 91 (1935) 450]. Se describió que una transición de fase entre el pentahidrato y una segunda forma polimórfica se producía cerca de los 30 °C en suspensión acuosa [SW Bodman, SP Kodama, PC Pfeil, RE Stevens, J. Chem. Eng. Data 12 (1967) 500]. La segunda forma también se obtuvo por secado al vacío del pentahidrato a temperatura ambiente, y se indicó que su contenido de agua representaba una cantidad de aproximadamente 1 mol/mol.
- 40
- El CMT se obtiene normalmente por recristalización a partir de soluciones acuosas, por lo que se puede añadir NaCl o HCl para disminuir su solubilidad [WH Taylor, Z. Krist. 91 (1935) 450]; JO Warwicker, J. Chem. Soc. (1955) 2531; H.E: Fierz-David, L. Blangey, Fundamental Processes of Dye Chemistry, Interscience, Nueva York, 1949, págs 3111-314]. El producto de la recristalización contiene cantidades evidentes de exceso de agua, que requiere una etapa de secado posterior. Las investigaciones han demostrado que es difícil obtener un producto de estequiometría bien definida, tal como una forma A de pentahidrato de CMT puro, mediante este proceso de purificación.
- 45
- 50 La estabilidad termodinámica de los hidratos es siempre una función de la temperatura y la humedad relativa. La exposición de un hidrato a condiciones de temperatura y humedad relativa fuera de su dominio de estabilidad puede dar como resultado su transformación a otras formas.
- La forma de estado sólido de un compuesto es de gran importancia para aplicaciones farmacéuticas. Puede influir en la estabilidad química y física del compuesto mismo y de sus formulaciones, o puede tener un impacto en la farmacocinética y la biodisponibilidad. En el caso de los hidratos, la composición también tiene una influencia sobre la dosificación correcta del principio farmacéutico activo.
- 55
- La presente invención proporciona un proceso seguro y reproducible para la preparación de la forma A de pentahidrato de cloruro de metiltioninio sustancialmente puro, que se puede aplicar en una fabricación industrial. La presente invención proporciona además un proceso, que da como resultado un contenido de forma A de al menos 95 % en peso, preferentemente al menos 98 %, lo más preferente al menos 99 % basado en el peso total de cloruro de metiltioninio. La presente invención también proporciona un cloruro de metiltioninio estable en almacenamiento que es una forma A de pentahidrato de cloruro de metiltioninio sustancialmente puro y que puede dosificarse fácilmente para un contenido definido en composiciones farmacéuticas. La presente invención también proporciona un cloruro de metiltioninio estable en almacenamiento que tiene un contenido de forma A de al menos 95 % en peso,
- 60
- 65

preferentemente al menos 98 %, lo más preferente al menos 99 % basado en el peso total de cloruro de metiltioninio.

5 Los presentes inventores han descubierto que el uso de disolventes orgánicos y el control de la humedad durante los tratamientos de cristalización conducen a la formación de la forma A de pentahidrato de CMT, que puede secarse más fácilmente y simultáneamente mantener la forma A de pentahidrato de CMT en condiciones de estabilidad de la forma A de pentahidrato de CMT.

10 Un primer aspecto de la invención es un proceso para la preparación de la forma A de pentahidrato de cloruro de metiltioninio sustancialmente puro, en el que

a) el cloruro de metiltioninio se suspende en un disolvente orgánico con un contenido de agua correspondiente a una actividad acuosa de al menos 0,4 a 25 °C, la suspensión se mantiene a baja temperatura, y el sólido se aísla y se seca para eliminar el disolvente orgánico y cualquier exceso de agua del sólido;

15 b) el cloruro de metiltioninio se disuelve a temperaturas elevadas en un disolvente orgánico con un contenido de agua correspondiente a una actividad acuosa de al menos 0,4 a 25 °C, la solución se enfría, el sólido precipitado se aísla y se seca para eliminar el disolvente y cualquier exceso de agua del sólido o

20 c) el cloruro de metiltioninio se disuelve en un disolvente orgánico con un contenido de agua correspondiente a una actividad acuosa de al menos 0,4 a 25 °C, y el disolvente y cualquier exceso de agua se evapora a sequedad del sólido.

25 “Sustancialmente puro” tal como se usa anteriormente se refiere al cloruro de metiltioninio que tiene un contenido de forma A de al menos 95 % en peso, preferentemente al menos 98 %, lo más preferente al menos 99 % basado en el peso total de cloruro de metiltioninio.

30 El cloruro de metiltioninio puede como material de partida consistir en un CMT sin agua o que contiene agua que comprende, p. ej., de 0,1 a 22 por ciento en peso de agua, basado en el peso total del material de partida. El cloruro de metiltioninio puede estar en forma de un hidrato o una mezcla arbitraria de hidratos. Se puede usar CMT tal como se preparó de acuerdo con el documento WO 2006/032879 (p. ej., el ejemplo 17). Es ventajoso conocer el contenido de agua total del material de partida de modo que pueda tenerse en cuenta para el cálculo de la actividad del agua en la composición del disolvente. El contenido de agua puede determinarse por termogravimetría o titulación Karl Fischer.

35 El progreso de la conversión puede ser seguido por métodos analíticos adecuados tales como termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido, espectroscopía infrarroja o difracción en polvo de rayos X. Un método particularmente adecuado es la difracción en polvo de rayos X, que proporciona señales características para la forma A de pentahidrato de CMT independientemente de la presencia de disolvente orgánico residual.

40 El disolvente orgánico, que incluye una mezcla de al menos dos disolventes orgánicos, posee preferentemente una solubilidad pobre para la forma A de pentahidrato de CMT a la temperatura de aislamiento del producto cristalino, que normalmente está a temperatura ambiente o inferior. La solubilidad para la forma A de pentahidrato de CMT está influenciada por el aumento de la temperatura y/o la presencia de agua. Se prefiere una solubilidad de menos de 20 g/l y, en particular, inferior a 2 g/l a temperatura ambiente para las variantes de proceso a) y b). El disolvente orgánico es preferentemente miscible con agua. La presión de vapor del disolvente orgánico preferentemente excede la de agua. Los disolventes particularmente adecuados incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metil-2-propanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y acetona y mezclas de los mismos. Los disolventes particularmente preferentes para las variantes de proceso a) y b) incluyen 1-propanol, tetrahidrofurano y acetona y mezclas de los mismos. Los disolventes particularmente preferentes para la variante de proceso c) incluyen metanol y etanol y mezclas de los mismos

50 El contenido de agua se elige de tal manera que la estabilidad termodinámica de la forma A del pentahidrato de CMT se proporciona hasta el final del proceso. La actividad de agua mínima necesaria en solución para la estabilidad termodinámica puede determinarse experimentalmente, por ejemplo determinando el contenido de agua de una solución que está en equilibrio con una mezcla de la forma A de pentahidrato de CMT y el hidrato que es termodinámicamente estable a menor actividad de agua. Para este fin, la composición de una mezcla de agua/disolvente de una suspensión de la forma A de pentahidrato de CMT puede cambiarse hasta que se detecte en el sólido una mezcla de las dos formas polimórficas en cuestión. El contenido de agua en solución se puede determinar entonces, p. ej., por titulación de Karl-Fischer. Basándose en dicho experimento, a 25 °C, la estabilidad termodinámica de la forma A de pentahidrato de CMT se proporciona para una actividad de agua de 0,4 o superior, es decir, hasta 1,0 [correspondiente a al menos 40 % y hasta 100 % de humedad relativa (hr)]. Se requiere un contenido de agua de 5 % en peso en 2-propanol, a 25 °C, para conseguir la actividad mínima de agua de 0,4. La actividad de agua necesaria disminuye con la disminución de la temperatura y aumenta con el aumento de la temperatura. Se requieren diferentes contenidos de agua para otros disolventes orgánicos con el fin de conseguir la misma actividad de agua mínima de 0,4. Los valores pueden tomarse de la literatura (p. ej., DR Lide, HV Kehiaian, CRC manual de datos termofísicos y termoquímicos, CRC press, Boca Raton, 1994; J. Gmehling, U. Onken, W. Arlt, P. Grenzheuser, U. Weidlich, B. Kolbe, J. Rarey-Nies, Vapor-Liquid Equilibrium Data Collection, DECHEMA,

Frankfurt/M., 1978-1992). Aparte de esto, el contenido de agua se elige preferentemente de tal manera que se consigue la solubilidad completa de la forma A de pentahidrato de CMT a la temperatura máxima de la etapa de cristalización y se proporciona una solubilidad suficientemente baja a la temperatura mínima de la etapa de cristalización con el fin de asegurar altos rendimientos de la forma A de pentahidrato de CMT. El contenido de agua de la fase líquida preferentemente no excede el 50 % en peso, basado en la fase líquida, más preferentemente no excede el 20 % en peso, y lo más preferentemente no excede el 10 % en peso.

La baja temperatura en la variante de proceso a) puede significar en el contexto de la invención un intervalo de temperatura de 0 a 35 °C y más preferentemente de 10 a 30 °C. Pueden aplicarse ciclos de temperatura dentro de este intervalo de temperatura durante este proceso de equilibrado de fase.

El proceso de equilibrado de la fase a) y los procesos b) y c) de cristalización se pueden llevar a cabo bajo agitación. La disolución del material de partida en la variante de proceso b) puede llevarse a cabo bajo calentamiento hasta la temperatura de reflujo del disolvente, preferentemente de 40 a 100 °C, lo que significa en el contexto de la invención temperatura elevada. El enfriamiento de la solución caliente se puede llevar a cabo de forma continua o por etapas. La siembra con agentes de nucleación tales como cristales de la forma A de CMT puede ser ventajosa.

La suspensión de acuerdo con la variante de proceso a) debe equilibrarse durante un tiempo suficientemente prolongado para asegurar la conversión completa. Entre otros parámetros, el tiempo requerido dependerá del contenido de sólidos, el tamaño de partícula, la temperatura y la concentración de agua. Normalmente, un tiempo de equilibrado de horas a varios días es suficiente. El progreso de la conversión se puede seguir como se describió anteriormente.

El disolvente orgánico o la mezcla de disolventes usada en la variante de proceso c) debe tener un poder de disolución razonablemente alto para el material de partida, ya sea por sí solo o en combinación con agua. La solubilidad de la forma A del pentahidrato de CMT es preferentemente superior a 20 g/l a temperatura ambiente, especialmente preferente superior a 50 g/l, y lo más preferente superior a 100 g/l. La presión de vapor del disolvente orgánico o de la mezcla de disolventes preferentemente excede a la del agua.

La variante de proceso c) de acuerdo con la invención usa preferentemente materiales de partida que ya tienen una pureza química adecuada, ya que no implica purificación en este proceso c) contrariamente a la recristalización (variante de proceso b) o equilibrado de fase (variante de proceso a).

La actividad acuosa en la variante de proceso c) puede proporcionarse como agua en la fase líquida o por evaporación a una humedad relativa suficientemente alta. La actividad acuosa requerida en solución o la humedad relativa de la fase gaseosa viene dada por los límites de estabilidad termodinámica de la forma A de pentahidrato de CMT. Este límite de estabilidad representa una cantidad de aproximadamente al menos 40 % de hr a 25 °C y aumenta a valores más altos a mayor temperaturas. De acuerdo con la presente invención, se prefiere una temperatura próxima a la temperatura ambiente para el proceso de evaporación con el fin de tener disponible una amplia ventana de estabilidad de la forma A de pentahidrato de CMT.

La evaporación del disolvente de acuerdo con la variante de proceso c) se lleva a cabo preferentemente a baja temperatura tal como de 10 a 30 °C y a una humedad relativa de preferentemente 40 a 80 %. En una realización, la solución se almacena en condiciones ambientales para dejar evaporar lentamente el disolvente. Se puede aplicar un flujo de gas inerte humidificado tal como un flujo de nitrógeno o de un gas noble para acelerar la evaporación del disolvente.

La cantidad inicial de hidratos de cloruro de metilitioninio en las variantes de proceso a), b) o c) de acuerdo con la invención puede oscilar entre 0,1 a 60 % en peso, preferentemente de 1 a 50 % en peso y más preferentemente de 5 a 40 % en peso, basado en el peso total de la suspensión o solución.

El aislamiento de la forma A de pentahidrato de CMT sólido se consigue normalmente por decantación y preferentemente por filtración.

El secado de dicha forma A de pentahidrato de cloruro de metilitioninio debe controlarse dentro de sus intervalos de estabilidad de humedad, vacío y temperatura.

El secado está destinado a la eliminación selectiva del exceso de agua y especialmente del disolvente. Puede realizarse pasando un flujo de gas humidificado sobre la muestra o por secado al vacío. La humedad relativa requerida del flujo de gas y la presión mínima adecuada para el secado al vacío dependen de la temperatura y pueden estimarse a partir de experimentos dinámicos de sorción de vapor. En este tipo de experimento, la muestra bajo investigación se expone a un flujo de gas humidificado con una humedad relativa que cambia continuamente a temperatura constante. El peso de la muestra se determina en intervalos de tiempo cortos, lo que permite detectar un cambio en el estado de hidratación. Las curvas dinámicas de sorción de vapor proporcionan una indicación aproximada del dominio de estabilidad cinética de un hidrato. De acuerdo con dichas mediciones, la forma A de pentahidrato de CMT es cinéticamente estable hasta aproximadamente 15 % de humedad relativa a 25 °C y

aproximadamente 30 % de humedad relativa a 40 °C. Estos valores constituyen los límites inferiores de humedad relativa que no deben ser socavados. Teniendo en cuenta la presión de vapor del agua a estas temperaturas (p. ej., DR Lide, CRC manual de química y física, 80ª edición, CRC press, Boca Raton, 1999, págs 6-10), estos valores de humedad relativa se traducen en presiones de aproximadamente 500 pa y 2000 pa, respectivamente, que no se deben socavar a estas temperaturas. De acuerdo con la presente invención, generalmente se prefiere una temperatura cercana o incluso por debajo de la temperatura ambiente con el fin de tener disponible un dominio de estabilidad grande del pentahidrato. En principio, no se da un límite superior a la humedad relativa y a la presión aplicada, respectivamente. Sin embargo, puede producirse el riesgo de condensación de agua en combinación con deliquesencia y tiempos de secado inaceptablemente largos.

Las condiciones preferentes para llevar a cabo las variantes del proceso de acuerdo con la invención son: aislamiento del producto a una temperatura no superior a 40 °C, preferentemente no superior a 30 °C y lo más preferente no superior a 25 °C; eliminación del exceso de disolvente y exceso de agua por secado al vacío o en un flujo de gas inerte húmedo; realizar un secado al vacío a una temperatura no superior a 40 °C y una presión no inferior a 2000 pa, preferentemente a una temperatura no superior a 25 °C y una presión no inferior a 500 pa; realizar el secado con un flujo de gas inerte a una temperatura no superior a 40 °C y a una humedad relativa del gas no inferior al 30 %, preferentemente a una temperatura no superior a 25 °C y a una humedad relativa del gas no inferior a 15 %.

La forma A de pentahidrato de cloruro de metiltioninio sustancialmente pura se obtiene con altos rendimientos y buena cristalinidad. La estabilidad cinética y termodinámica de la forma A sustancialmente pura proporciona una manipulación y procesamiento fáciles y seguros en las condiciones de estabilidad descritas sin conversión a otras formas cristalinas o deshidratación, asegurando la preparación de composiciones bien dosificadas y estables en almacenamiento, preferentemente formulaciones farmacéuticas.

En particular, se cree que la forma A es estable a una humedad relativa elevada de hasta aproximadamente un 35 % de hr o un 40 % de hr. La forma A también es estable a 25 °C.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al secado de la forma A de pentahidrato de CMT para eliminar el exceso de agua y/o de disolvente, por secado al vacío o por secado en un flujo de gas de inserción húmedo, tal como nitrógeno. Las condiciones deben ser tales que la forma A de pentahidrato de CMT no esté deshidratada.

Este secado debe llevarse a cabo a una temperatura no superior a 40 °C. Preferentemente, el secado se lleva a cabo a una temperatura no superior a 30 °C o incluso a 25 °C.

Si el secado se lleva a cabo por secado al vacío, el vacío debe ser mayor o igual a 6000 pa.

Si el secado se lleva a cabo en un flujo de gas de inserción húmedo, la humedad relativa del gas debe ajustarse para no deshidratar la forma A de pentahidrato de CMT. En algunas realizaciones, la humedad relativa no debe ser inferior a 30 %. Sin embargo, en realizaciones adicionales, mientras que si el secado se lleva a cabo a 40 °C, la humedad relativa del gas no debe ser inferior a 30 %, si el secado se lleva a cabo a 25 °C, entonces la humedad relativa del gas puede ser menor, pero no debe ser inferior a 15 %.

También se describe en el presente documento, la forma A de pentahidrato de cloruro de metiltioninio sustancialmente pura que se obtiene por, o se puede obtener por los métodos descritos anteriormente.

Composiciones

También se describe en el presente documento composiciones que comprenden la forma A de pentahidrato de CMT sustancialmente pura que se obtiene mediante, o se puede obtener mediante un método como se describe en el presente documento.

En un ejemplo, la composición comprende además un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Métodos de inactivación de patógenos

También se describe en el presente documento el uso de la forma A del pentahidrato de CMT sustancialmente pura, que se obtiene mediante, o se puede obtener mediante un método como se describe en el presente documento, en un método para inactivar un patógeno en una muestra (por ejemplo, una muestra de sangre o plasma), comprendiendo el método introducir el compuesto en la muestra y exponer la muestra a la luz.

Métodos de tratamiento médico

También se describe en el presente documento la forma A de pentahidrato de CMT sustancialmente pura, que se obtiene mediante, o se puede obtener mediante un método como se describe en el presente documento, para su uso

en un método de tratamiento (p. ej., de una patología) del ser humano o el cuerpo animal por terapia.
También se describe en el presente documento el uso de la forma A del pentahidrato de CMT sustancialmente pura, que se obtiene mediante, o se puede obtener mediante un método como se describe en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una patología.

5 También se describe en el presente documento el uso de la forma A del pentahidrato de CMT sustancialmente pura, que se obtiene mediante, o se puede obtener mediante un método como se describe en el presente documento, en el tratamiento de una patología.

10 También se describe en el presente documento un método de tratamiento de una patología en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma A de pentahidrato de CMT sustancialmente pura, que se obtiene mediante, o se puede obtener mediante un método como se describe en el presente documento.

15 Patologías

En un ejemplo, la enfermedad es una tauopatía.

Una "tauopatía" es una afección en la que la proteína tau (y la función aberrante o el procesamiento de la misma) desempeña un papel. La enfermedad de Alzheimer es un ejemplo de tauopatía. La patogénesis de trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Pick y la parálisis supranuclear progresiva (PSP) parece correlacionarse con una acumulación de agregados de tau truncados patológicos en el giro dentado y las células piramidales estrelladas de la neocorteza, respectivamente. Otras demencias incluyen demencia fronto-temporal (DFT); parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (DFTP-17); complejo desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia (CDDPA); degeneración palido-ponto-nigral (DPPN); síndrome de Guam-ALS; degeneración palido-nigroluisiana (DPNL); degeneración corticobasal (DCB) y otros (véase, p. ej., Wischik, CM, Theuring, F. & Harrington, CR (2000). La base molecular de la patología de la proteína tau en la enfermedad de Alzheimer y las demencias neurodegenerativas relacionadas. En *Neurobiology of Alzheimer's Disease* (Eds. D. Dawbarn y SJ Allen) Oxford University Press, Oxford, 103-206, especialmente la Tabla 5.1 en este documento). Cada una de estas enfermedades, que se caracteriza primaria o parcialmente por una agregación tau anormal, se denomina en el presente documento "tauopatía".

En un ejemplo, la patología es la enfermedad de Alzheimer (EA).

En un ejemplo, la patología es cáncer de piel.

35 En un ejemplo, la patología es melanoma.

En un ejemplo, la patología es viral, bacteriana o protozoaria.

40 En un ejemplo, la patología protozoaria es malaria. En la presente realización, el tratamiento puede ser en combinación con otro agente antimicrobiano, p. ej., en combinación con cloroquina o atovacuona.

En un ejemplo, la patología viral es causada por hepatitis C, VIH o virus del Nilo Occidente.

45 Tratamiento

El término "tratamiento", cuando se usan en el contexto del tratamiento de una afección, se refiere generalmente al tratamiento y terapia, ya sea de un ser humano o un animal (p. ej., en aplicaciones veterinarias), en el que se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la afección, e incluye una reducción en la velocidad de progreso, un alto en la velocidad de progreso, la regresión de la afección, la mejora de la afección y la cura de la afección. El tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis, prevención) también se incluye.

50 El término "cantidad terapéuticamente efectiva", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto activo, o un material, composición o dosificación que comprende un compuesto activo, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, proporcionado con una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen de tratamiento deseado.

60 El término «tratamiento» incluye tratamientos combinados y terapias, en las que se combinan dos o más tratamientos o terapias, por ejemplo, de forma secuencial o simultánea.

Ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero sin limitación, quimioterapia (la administración de agentes activos, que incluyen, p. ej., fármacos, anticuerpos (p. ej., como en la inmunoterapia), profármacos (p. ej., como en la terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirugía; radioterapia y terapia génica.

65 Vías de administración

La forma A de pentahidrato de CMT sustancialmente pura, o la composición farmacéutica que la comprende, se puede administrar a un sujeto/paciente mediante cualquier vía conveniente de administración, ya sea sistémica/periféricamente o tópicamente (es decir, en el sitio de la acción deseada).

5 Las vías de administración incluyen, pero sin limitación, oral (p. ej., por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (que incluye, p. ej., por un parche, una escayola, etc.); transmucosal (que incluye, p. ej., por un parche, una escayola, etc.); intranasal (p. ej., por pulverización nasal); ocular (p. ej., con gotas para los ojos); pulmonar (p. ej., por terapia de inhalación o insuflación usando, p. ej., a través de un aerosol, p. ej., a través de la boca o la nariz); rectal (p. ej., por supositorio o enema); vaginal (p. ej., por pesario); parenteral, por ejemplo, por inyección, que incluye vía
10 subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal (que incluye, p. ej., inyección intracatenaria en el cerebro); por implante de un depósito o un reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

15 El sujeto/paciente

El sujeto/paciente puede ser un animal, mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (p. ej., canguro, wombat), un monotrema (p. ej., un ornitorrinco de pico de pato), un roedor (p. ej., una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (p. ej., un ratón), un lagomorfo (p. ej., un conejo), aviar (p. ej., un pájaro), canino (p. ej., un perro), felino (p. ej., un gato), equino (p. ej., un caballo), porcino (p. ej., un cerdo), ovino (p. ej., una oveja), bovino (p. ej., una vaca), un primate, simio (p. ej., un mono o macaco), un mono (p. ej., mono tití, babuino), un macaco (p. ej., gorila, chimpancé, orangután, gibón) o un ser humano.

Además, el sujeto/paciente puede ser cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, un feto.

25 En un ejemplo preferente, el sujeto/paciente es un ser humano.

Formulaciones

30 Si bien es posible usar la forma A de pentahidrato de CMT sustancialmente pura (p. ej., administrada) sola, a menudo es preferente presentarla como una composición o formulación.

En un ejemplo, la composición es una composición farmacéutica (p. ej., Una formulación, preparación, medicamento) que comprende la forma A de pentahidrato de CMT sustancialmente pura, como se describe en el
35 presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un ejemplo, la composición es una composición farmacéutica que comprende al menos una forma A de pentahidrato de CMT sustancialmente pura, como se describe en el presente documento, junto con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, pero sin
40 limitación, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (p. ej., agentes humectantes), agentes enmascarantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables.

En un ejemplo, la composición comprende además otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o
45 profilácticos.

Los vehículos, diluyentes, excipientes, etc. adecuados se pueden encontrar en textos farmacéuticos convencionales. Véase, por ejemplo, Handbook of Pharmaceutical Additives, 2ª edición (editores M. Ash y I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, Nueva York, EE. UU.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000 y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª edición, 1994.

También se describe en el presente documento métodos de preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar la forma A de pentahidrato de CMT sustancialmente pura radiomarcada con [¹¹C], tal como se define en el presente documento, junto con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica, p. ej., vehículos, diluyentes, excipientes, etc. si se formulan como unidades discretas (p. ej, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosificación) del compuesto activo.

El término "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc., que están dentro del alcance de un juicio médico sólido, adecuados para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (p. ej., un ser humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcionado con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc. también debe ser «aceptable» en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

65 Las formulaciones se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con un vehículo que constituye uno o más

ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el principio activo con vehículos (p. ej., vehículos líquidos, vehículo sólido finamente dividido, etc.), y luego dando forma al producto, si es necesario.

- 5 La formulación puede prepararse para proporcionar una liberación rápida o lenta; liberación inmediata, retrasada, temporalizada o sostenida o una combinación de las mismas.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (p. ej., por inyección), incluyen líquidos estériles, acuosos o no acuosos, isotónicos, libres de pirógenos, (p. ej., soluciones, suspensiones), en los que el principio activo se disuelve, suspende o proporciona de otro modo (p. ej., en un liposoma u otra micropartícula). Dichos líquidos pueden contener adicionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos, agentes de suspensión, agentes espesantes y solutos que presentan la formulación isotónica con la sangre (u otro fluido corporal relevante) del recipiente deseado. Ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en dichas formulaciones incluyen inyección de cloruro de sodio, solución de Ringer o inyección de Ringer lactato. Normalmente, la concentración del principio activo en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden almacenar en un estado deshidratado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección improvisadas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Ejemplos de formulaciones preferentes

25 También se describe en el presente documento una unidad de dosificación (p. ej., un comprimido o cápsula farmacéutica) que comprende 20 a 300 mg de la forma A de pentahidrato de la forma A de pentahidrato de CMT sustancialmente pura, obtenida mediante, o que se puede obtener mediante, un proceso como se describe en el presente documento y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 En un ejemplo, la unidad de dosificación es un comprimido.
En un ejemplo, la unidad de dosificación es una cápsula.

35 En un ejemplo, la cantidad es de 20 a 200 mg.
En un ejemplo, la cantidad es de aproximadamente 20 mg.
En un ejemplo, la cantidad es de aproximadamente 60 mg.
En un ejemplo, la cantidad es de aproximadamente 100 mg.
En un ejemplo, la cantidad es de aproximadamente 150 mg.
En un ejemplo, la cantidad es de aproximadamente 200 mg.

40 En un ejemplo, el vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable es o comprende uno o un glicérido (p. ej., Gelucire 44/14®; glicéridos lauroil macrogol-32 PhEur, USP) y dióxido de silicio coloidal (p. ej., 2 % Aerosil 200®; dióxido de silicio coloidal PhEur, USP).

45 Dosificaciones

Se apreciará por un experto en la técnica que las dosificaciones adecuadas de la forma A de pentahidrato de CMT sustancialmente pura y las composiciones que comprenden la forma A de pentahidrato de CMT sustancialmente pura, pueden variar de paciente a paciente. La determinación de la dosificación óptima generalmente implicará el equilibrio del nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efectos secundarios perjudiciales. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores que incluyen, pero sin limitación, la actividad del compuesto especial, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación, la gravedad de la afección y la especie, el sexo, la edad, el peso, la condición, la salud en general y el historial médico previo del paciente. La cantidad de compuesto y la vía de administración será en última instancia a discreción del médico, veterinario, o clínico, aunque se seleccionará generalmente la dosificación para conseguir concentraciones locales en el sitio de acción que consiguen el efecto deseado sin causar efectos secundarios dañinos o perjudiciales considerables.

60 La administración puede efectuarse en una dosis, continua o intermitentemente (p. ej., en dosis divididas a intervalos adecuados) durante el transcurso del tratamiento. Los métodos para determinar los medios y dosificaciones de administración más eficaces son bien conocidos para los expertos en la técnica y variarán con la formulación usada para la terapia, la finalidad de la terapia, la célula o células diana a tratar y el sujeto que se va a tratar. Las administraciones únicas o múltiples pueden llevarse a cabo con el nivel de dosis y el patrón a seleccionar por el tratamiento médico, veterinario o clínico.

En general, una dosis adecuada de la forma A de pentahidrato de CMT sustancialmente pura está en el intervalo de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 25 mg (más normalmente de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto por día.

5 En un ejemplo, la forma A de pentahidrato de CMT sustancialmente pura se administra a un paciente humano de acuerdo con la siguiente posología: aproximadamente 100 mg, 3 veces al día.

En un ejemplo, la forma A de pentahidrato de CMT sustancialmente pura se administra a un paciente humano de acuerdo con la siguiente posología: aproximadamente 150 mg, 2 veces al día.

10 En un ejemplo, la forma A de pentahidrato de CMT sustancialmente pura se administra a un paciente humano de acuerdo con la siguiente posología: aproximadamente 200 mg, 2 veces al día.

15 A menos que se especifique otra cosa, la temperatura ambiente corresponde a 25 °C y las condiciones ambientales corresponden a la temperatura ambiente y una presión de 100 kpa.

Los siguientes ejemplos explican la invención con más detalle. Los materiales de partida se preparan de acuerdo con los ejemplos descritos en el documento WO 2006/032879 que tiene diversos contenidos de agua correspondientes a un contenido de agua menor que el pentahidrato de cloruro de metiltioninio.

20 La difracción de rayos X en polvo (DRXP) se realizó en un difractor de rayos X en polvo Bruker D8 Advance usando radiación CuKα. Los espaciados D se calculan a partir de los valores de 2θ usando la longitud de onda de 1,54180 Å. Generalmente, los valores 2θ están dentro de un error de ± 0,1-0,2°. Por lo tanto, el error experimental en los valores de espaciado depende de la ubicación de los máximos.

25 Los máximos característicos en 2θ con los correspondientes valores d (Å) se proporcionan en la Tabla 1 para la forma A del pentahidrato de cloruro de metiltioninio.

Tabla 1: Espaciados d para la forma A cristalina

30

Ángulo [° 2θ]	Espaciado d [Å]	Intensidad (cualitativa)
5,7	15,5	mf
9,2	9,6	mf
9,6	9,2	mf
10,8	8,2	f
11,3	7,8	m
18,7	4,75	mf
19,3	4,60	f
20,4	4,35	m
21,7	4,10	m
21,9	4,06	m
24,6	3,62	m
25,6	3,48	mf
26,0	3,43	f
26,2	3,40	mf
26,4	3,38	mf
27,3	3,27	f
28,0	3,19	f
28,4	3,14	f
29,2	3,06	m

Las abreviaturas entre paréntesis significan: (mf) = intensidad muy fuerte; (f) = intensidad fuerte; (m) = intensidad media y (d) = intensidad débil.

35 La forma A de pentahidrato de cloruro de metiltioninio muestra los siguientes valores 2θ característicos (± 0,1°): 5,7, 9,2, 9,6, 18,7, 25,6, 26,2 y 26,4.

La forma A de pentahidrato de cloruro de metiltioninio muestra preferentemente los siguientes valores de 2θ característicos (± 0,1°): 5,7, 9,2, 9,6, 10,8, 18,7, 19,3, 25,6, 26,0, 26,2, 26,4, 27,3, 28,0 y 28,4.

40 La forma A de pentahidrato de cloruro de metiltioninio muestra los siguientes valores de 2θ característicos (± 0,1°): 5,7, 9,2, 9,6, 10,8, 11,3, 18,7, 19,3, 20,4, 21,7, 21,9, 24,6, 25,6, 26,0, 26,2, 26,4, 27,3, 28,0, 28,4 y 29,2.

Ejemplos**Ejemplo 1:**

- 5 Una suspensión de 181 mg de una mezcla que contiene hidratos de cloruro de metiltioninio en 2 ml de acetona/agua (1:1) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El sólido se retiró por filtración y se secó a temperatura ambiente y de 500 a 1000 pa durante 15 minutos. Se obtienen 150 mg de la forma A de pentahidrato de CMT pura como se confirma por difracción en polvo de rayos X.

Ejemplo 2:

- 10 Se suspendieron 100 mg de una mezcla de hidratos de cloruro de metiltioninio en 2 ml de 2-propanol y 0,1 ml de agua (que corresponde a aproximadamente 46 % de humedad relativa). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 6 días. El sólido se retiró por filtración y se secó a temperatura ambiente y de 500 a 1000 pa durante 5 minutos. Se obtiene una muestra de la forma A de pentahidrato de CMT pura como se confirma por difracción en polvo de rayos X.

Ejemplo 3:

- 20 Se disolvieron 113 mg de la forma A de cloruro de metiltioninio en 6 ml de tetrahidrofurano/agua 2: 1 en ebullición. Largas agujas cristalizan al volver a enfriar a temperatura ambiente. Éstas se retiraron por filtración y se secaron en condiciones ambientales. La difracción en polvo de rayos X confirma la forma A de pentahidrato de CMT pura.

Ejemplo 4:

- 25 Se disolvieron 103 mg de la forma A de cloruro de metiltioninio en 5 ml de 2-propanol y agua (4:1) en ebullición. La cristalización comienza poco después de volver a enfriar a temperatura ambiente. El sólido se retiró por filtración y se secó en condiciones ambientales. La difracción en polvo de rayos X confirma la forma A de pentahidrato de CMT pura.

30

Ejemplo 5:

- 35 Se disolvieron 105 mg de una mezcla de hidratos de cloruro de metiltioninio en 2 ml de metanol. La solución se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 µm y se dejó en un vial de vidrio abierto para la evaporación hasta sequedad en condiciones ambientales con una humedad relativa por encima de 40 %. La difracción en polvo de rayos X confirma la forma A de pentahidrato de CMT pura en el residuo.

Ejemplo 6:

- 40 Se disolvieron 100 mg de una mezcla de hidratos de cloruro de metiltioninio en 3 ml de metanol/agua (2:1). La solución se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 µm y se dejó en un vial de vidrio abierto para la evaporación en condiciones ambientales con una humedad relativa por encima de 40 %. La difracción en polvo de rayos X confirma la forma A de pentahidrato de CMT pura en el residuo.

Ejemplo 7:

- 45 Se disolvieron 106 mg de una mezcla de hidratos de cloruro de metiltioninio en 2 ml de metanol/etanol (1:1). La solución se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 µm y se dejó en un vial de vidrio abierto para la evaporación en condiciones ambientales con una humedad relativa por encima de 40 %. La difracción en polvo de rayos X confirma la forma A de pentahidrato de CMT pura en el residuo.

50

Ejemplo 8:

- 55 Se disolvieron 101 mg de una mezcla de hidratos de cloruro de metiltioninio en 2 ml de metanol/2-propanol (1:1). La solución se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 µm y se dejó en un vial de vidrio abierto para la evaporación en condiciones ambientales con una humedad relativa por encima de 40 %. La difracción en polvo de rayos X confirma la forma A de pentahidrato de CMT pura en el residuo.

Ejemplo 9:

- 60 Se disolvieron 130 mg de una mezcla de hidratos de cloruro de metiltioninio en 1 ml de metanol. La solución se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 µm y se añadió a 10 ml de acetonitrilo. No se produce la precipitación y la solución se deja para la evaporación en un vial de vidrio abierto en condiciones ambientales con una humedad relativa por encima de 40 %. La difracción en polvo de rayos X confirma la forma A de pentahidrato de CMT pura en el residuo.

65

Ejemplo 10:

5 Se disolvieron 130 mg de una mezcla de hidratos de cloruro de metiltioninio en 1 ml de metanol. La solución se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 μm y se añadió a 10 ml de 2-propanol. No se produce la precipitación y la solución se deja para la evaporación en condiciones ambientales con una humedad relativa por encima de 40 %. La difracción en polvo de rayos X confirma la forma A de pentahidrato de CMT pura en el residuo.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de la forma A de pentahidrato de cloruro de metiltioninio puro, en el que
 - 5 a) el cloruro de metiltioninio se suspende en un disolvente orgánico con un contenido de agua correspondiente a una actividad acuosa de al menos 0,4 a 25 °C, la suspensión se mantiene a baja temperatura, y el sólido se aísla y se seca para eliminar el disolvente orgánico y cualquier exceso de agua del sólido;
 - 10 b) el cloruro de metiltioninio se disuelve a temperaturas elevadas en un disolvente orgánico con un contenido de agua correspondiente a una actividad acuosa de al menos 0,4 a 25 °C, la solución se enfría, el sólido precipitado se aísla y se seca para eliminar el disolvente orgánico y cualquier exceso de agua del sólido o
 - c) el cloruro de metiltioninio se disuelve en un disolvente orgánico con un contenido de agua correspondiente a una actividad acuosa de al menos 0,4 a 25 °C y el disolvente y cualquier exceso de agua se evapora a sequedad del sólido
- 15 en el que el secado de dicha forma A de pentahidrato de cloruro de metiltioninio para eliminar el exceso de agua y/o de disolvente se realiza por secado en un flujo de gas inerte húmedo, en donde las condiciones de secado son de tal manera que la forma A de pentahidrato de CMT no está deshidratada y en donde la forma A de pentahidrato de cloruro de metiltioninio secado tiene un contenido de forma A de al menos el 95 % basado en el peso total de cloruro de metiltioninio.
- 20 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico es miscible con agua.
3. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que la presión de vapor del disolvente orgánico excede la presión de vapor de agua.
- 25 4. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el disolvente orgánico usado en las variantes de proceso a) o b) tiene un poder de disolución de menos de 20 g/l para la forma A de pentahidrato de cloruro de metiltioninio a temperatura ambiente y en donde el disolvente orgánico usado en la variante de proceso c) tiene un poder de disolución de más de 20 g/l para la forma A de pentahidrato de cloruro de metiltioninio a temperatura ambiente.
- 30 5. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el aislamiento del producto en las variantes de proceso a) o b) se produce a una temperatura no superior a 40 °C.
- 35 6. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metil-2-propanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y mezclas de los mismos.
7. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el contenido de agua de la fase líquida no excede el 50 % en peso, más preferentemente el 20 % en peso, basado en el peso total de la fase líquida.
- 40 8. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho secado en el flujo gaseoso se realiza preferentemente a una temperatura no superior a 40 °C y a una humedad relativa del gas no inferior al 30 %.
- 45 9. Un método de secado de la forma A de pentahidrato de CMT para eliminar el exceso de agua y/o el disolvente por secado en un flujo de gas inerte húmedo, en donde las condiciones de secado son de tal manera que la forma A de pentahidrato de CMT no está deshidratada y en donde la forma A de pentahidrato de cloruro de metiltioninio secado tiene un contenido de forma A de al menos el 95 % basado en el peso total de cloruro de metiltioninio.
- 50 10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el secado se lleva a cabo a una temperatura no superior a 40 °C, o a una temperatura no superior a 30 °C o a una temperatura no superior a 25 °C.
- 55 11. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, en el que la humedad relativa del gas no es inferior a 30 %.