

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 714**

51 Int. Cl.:

**C07C 231/24** (2006.01)

**C07C 233/43** (2006.01)

**A61K 31/16** (2006.01)

**A61P 11/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2013 PCT/GB2013/050605**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13136061**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2013 E 13711936 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 2825525**

54 Título: **Nueva forma polimórfica de un agonista del adrenorreceptor beta-2 de acción prolongada**

30 Prioridad:

**12.03.2012 US 201261609505 P**

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

**06.08.2018**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS LESVI S.L. (100.0%)  
Avd. Barcelona nº 69  
08970 San Joan Despi (Barcelona), ES**

72 Inventor/es:

**BENET-BUCHHOLZ, JORDI;  
CERÓN BERTRAN, JORDI;  
FREIXAS PASCUAL, GLORIA;  
DALMASES BARJOAN, PERE y  
NAVARRO MUÑOZ, ISABEL**

74 Agente/Representante:

**DURAN-CORRETJER, S.L.P**

ES 2 677 714 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

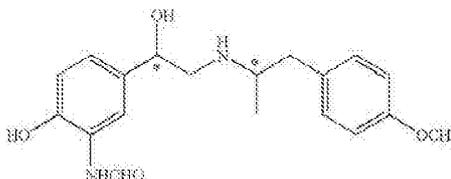
Nueva forma polimórfica de un agonista del adrenergico receptor beta-2 de acción prolongada

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una nueva forma polimórfica de un agonista del adrenergico receptor beta-2 de acción prolongada, tartrato de arformoterol. Además, la presente invención se refiere a compuestos intermedios en la preparación de la nueva forma polimórfica, procedimientos para obtener la nueva forma polimórfica y a composiciones y utilizaciones de los mismos.

## ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCION

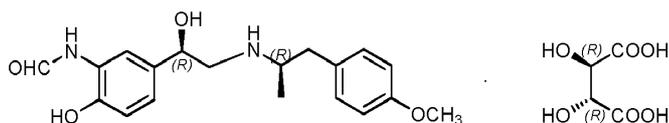
El formoterol, (+/-)N-[2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenil]formamida, es un agonista adrenergico receptor selectivo de  $\beta_2$  altamente potente que tiene un efecto broncodilatador de larga duración cuando se inhala. Está representado por la siguiente fórmula estructural:



El formoterol se dio a conocer por primera vez en la solicitud de patente japonesa 13121 (equivalente al documento US 3.994.974), en el que el formoterol se sintetiza por N-alquilación utilizando un bromuro de fenacilo.

El formoterol tiene dos centros quirales, cada uno de los cuales puede existir en dos configuraciones diferentes. Esto da como resultado cuatro combinaciones diferentes: (R,R), (S,S), (S,R) y (R,S). El formoterol está disponible en el mercado como una mezcla racémica de 2 enantiómeros (R,R) y (S,S) en una relación de 1:1. El nombre genérico formoterol siempre se refiere a su mezcla racémica. Trofast y otros. (Chirality, 1, 443, 1991) informaron sobre la potencia estos isómeros, mostrando una disminución en el orden de (R,R)>(R,S)≥(S,R)>(S,S). El isómero (R,R), también conocido como arformoterol, siendo 1.000 veces más potente que el isómero (S,S).

El arformoterol es comercializado por Sepracor como una sal de tartrato bajo la marca Brovana®. El nombre químico del tartrato de arformoterol es N-[2-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenil]formamida, (2R,3R)-2,3-dihidroxiutanodioato (sal 1:1) y se está representado por la siguiente fórmula estructural:



Diversos procedimientos para la preparación de formoterol, sus enantiómeros, compuestos relacionados y sus sales farmacéuticamente aceptables se dan a conocer en las Patentes de Estados Unidos 3.994.974; 5.434.304; 6.268.533 y 6.472.563; Chem. Pharm. Bull. 26, 1123-1129 (1978); Chirality 3, 443-450 (1991); Drugs of the Future 2006, 31(11), 944-952; y el documento WO 2008/035380A2. El documento US 6.268.533 da a conocer sales de arformoterol y un método para producir las; entre estas sales, se utilizó L-tartrato para producir L-tartrato de R,R-formoterol (en lo sucesivo, tartrato de arformoterol). El documento US 6.268.533 da a conocer además formas polimórficas de tartrato de arformoterol denominadas P1 y P2, caracterizadas mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC). El polimorfo P1 en forma pura exhibe un pico a aproximadamente 193°C en DSC y una solubilidad en agua a 25°C en la medida de 15,4 mg/ml. El polimorfo P2 en forma pura exhibe un pico de transición a aproximadamente 179°C en DSC y una solubilidad en agua a 25°C en la medida de 26,7 mg/ml.

El documento US 6.472.563 da a conocer un polimorfo cristalino adicional de tartrato de arformoterol, designado como "polimorfo C", y que se ha indicado que es útil para la preparación de "forma A" altamente pura de arformoterol. El documento US 6.472.563 renombró los polimorfos P1 y P2 del documento US 6.268.533 como "polimorfo A" (es decir, forma A) y "polimorfo B", respectivamente. Los picos de XRPD y el espectro de FTIR para las formas polimórficas A, B y C también se dan a conocer en el documento US 6.472.563.

Los polimorfos son formas cristalinas diferentes de la misma sustancia pura en la que las moléculas tienen configuraciones espaciales diferentes entre sí en estado sólido. Según los requisitos reglamentarios de EE.UU. y otros países, por ejemplo, los requisitos de las buenas prácticas de fabricación ("GMP") de la FDA, cuando se preparan composiciones farmacéuticas que contienen ingredientes activos para la administración a mamíferos,

5 existe la necesidad de producir formas cristalinas, o polimorfos, que sean tan puros y tan estables como sea posible. Las diferencias en las propiedades químicas y físicas de las formas polimórficas de un ingrediente activo, tales como el punto de fusión, la reactividad química y la solubilidad aparente, pueden tener un efecto directo en la capacidad de procesar y/o fabricar el ingrediente activo y sus composiciones farmacéuticas, así como en su estabilidad, disolución y biodisponibilidad.

10 El tartrato de arformoterol se comercializa como una solución acuosa estéril, transparente e incolora para inhalación. Por lo tanto, es deseable desarrollar una forma polimórfica pura y estable de tartrato de arformoterol, que muestre una forma cristalina uniforme reproducible y una alta solubilidad, lo que da como resultado mejores propiedades para su utilización en preparaciones farmacéuticas, particularmente en la preparación de composiciones farmacéuticas líquidas. La preparación de nuevas formas polimórficas y solvatos de compuestos farmacéuticamente útiles también proporciona una nueva oportunidad para mejorar las características de rendimiento de productos farmacéuticos y amplía el repertorio de materiales que los científicos de formulación tienen disponibles para diseñar, por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica de un medicamento con un perfil de liberación dirigida u otra característica deseada.

### 15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

20 Por lo tanto, en un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una nueva forma polimórfica de tartrato de arformoterol, denominada forma D y definida como en el presente documento.

25 Los inventores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que el tartrato de arformoterol puede existir además en una nueva forma polimórfica, denominada en el presente documento forma D. La nueva forma D muestra alta pureza, buena estabilidad y alta solubilidad en agua, lo que la hace adecuada para la formulación farmacéutica y, en particular, para formulaciones farmacéuticas líquidas

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un nuevo solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol. Esto se puede utilizar como un intermedio en la preparación de tartrato de arformoterol, forma D.

30 Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar el solvato en acetonitrilo del tartrato de arformoterol de la presente invención a partir de otras formas polimórficas del tartrato de arformoterol o mezclas de las mismas.

35 Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar tartrato de arformoterol, forma D, a partir del solvato en acetonitrilo del tartrato de arformoterol de la presente invención.

Un quinto aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar tartrato de arformoterol, forma D, a partir de otras formas polimórficas del tartrato de arformoterol o mezclas de las mismas.

40 Un sexto aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar tartrato de arformoterol, forma D, a partir de la base de arformoterol.

45 Un séptimo aspecto de la presente invención se refiere a la utilización del solvato en acetonitrilo de la presente invención en la preparación de tartrato de arformoterol, forma D.

Un octavo aspecto de la presente invención se refiere a mezclas de forma D y polimorfo A de tartrato de arformoterol.

50 Un noveno aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de mezclas de forma D y polimorfo A de tartrato de arformoterol

55 Un décimo aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende de tartrato de arformoterol, forma D, o una mezcla de forma D y polimorfo A de tartrato de arformoterol, y, como mínimo, un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición puede estar en forma líquida (por ejemplo, una solución o suspensión), o una forma sólida (por ejemplo, polvo para inhalación).

60 En las composiciones, según el décimo aspecto, y que contienen una mezcla de forma D y polimorfo A de tartrato de arformoterol, la composición puede ser tal que el porcentaje en peso de la forma D sea, como mínimo, del 30% (p/p), preferentemente del 40% al 90% (p/p), de la forma más preferente del 50% al 80% (p/p) con relación al peso total de la forma D y el polimorfo A.

65 Un undécimo aspecto de la presente invención se refiere a tartrato de arformoterol, forma D, una mezcla, según el octavo aspecto; o una composición farmacéutica, según el décimo aspecto, para su utilización en terapia. Un duodécimo aspecto se refiere a la forma D, una mezcla, según el octavo aspecto, o una composición farmacéutica, según el décimo aspecto, para su utilización como un broncodilatador.

Un decimotercer aspecto de la presente invención se refiere a un tartrato de formoterol para su utilización en un método para efectuar broncodilatación en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de tartrato de arformoterol, forma D, o una mezcla de la forma D y el polimorfo A del tartrato de arformoterol, o una composición, según el décimo aspecto.

5

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) del polimorfo D de tartrato de arformoterol.

10 La figura 2 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) del solvato en acetonitrilo del tartrato de arformoterol de la presente invención.

La figura 3 muestra los resultados de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) de tartrato de arformoterol, forma D, en una mezcla, que contiene entre el 40 y el 50% del polimorfo A conocido.

15

#### DEFINICIONES

La expresión "distancia interplanar" tal como se utiliza en el presente documento (y denominada "valor d") se refiere a la separación (en Å) entre los planos en la red cristalina de tartrato de arformoterol; "red cristalina" se define como la matriz de disposiciones periódicas y repetitivas de átomos que se encuentran en los sólidos cristalinos.

20

La expresión "presión del aire de entrada" como se utiliza en el presente documento se refiere a la presión ejercida por una corriente de entrada de aire.

25 La expresión "distribución del tamaño de partícula" (o "PSD") como se utiliza en el presente documento se refiere a los porcentajes relativos en volumen de cada una de las fracciones de tamaño diferente de una materia particulada. Las distribuciones de tamaño de partícula de la presente solicitud se pueden medir utilizando un equipo de difracción de luz láser, tal como un Malvern Mastersizer® 2000. El tamaño de partícula se determina midiendo la distribución angular de la luz láser dispersada por una suspensión homogénea de partículas. La distribución del tamaño se determina a partir de los datos de dispersión de la luz utilizando la teoría de la dispersión de la luz desarrollada por Gustav Mie. Otros tipos de equipos también son adecuados para determinar la distribución del tamaño de partícula. Los resultados de difracción de luz láser pueden expresarse mediante los valores  $d_{10}$ ,  $d_{50}$  y/o  $d_{90}$ , que se basan en una distribución de volumen. El término "dx", como se utiliza en el presente documento, significa que el x% de las partículas en una composición (en función del volumen) tienen un diámetro igual o inferior a un valor d especificado. Por ejemplo, un  $d_{50}$  de 100  $\mu\text{m}$  significa que el 50% en volumen de las partículas tiene un diámetro igual o inferior a 100  $\mu\text{m}$ .

30

35

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

40 Según el primer aspecto, la presente invención se refiere a una forma polimórfica de tartrato de arformoterol, denominada forma D, y que se caracteriza por, como mínimo, uno de los siguientes:

- (i) un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) que tiene picos a 6,8, 13,3, 13,6, 13,8, 14,1, 18,2, 18,7, 20,0  $\pm$  0,2 grados dos theta (es decir, ángulo de Bragg); o
- 45 (ii) un termograma de DSC que muestra un pico endotérmico con un inicio a 119-120°C, y un máximo a 129-131°C, seguido de un pico exotérmico con un máximo a 137-138°C; en el que el termograma de DSC de la forma D tiene un pico endotérmico adicional con un inicio a 168-170°C.

La forma D de tartrato de arformoterol, de la presente invención se puede obtener en ee 100% (pureza enantiomérica). La forma D de tartrato de arformoterol de la presente invención muestra una alta pureza química, que contiene tan solo el 0,3% de las impurezas totales, según se determina mediante HPLC. Además, la forma D de tartrato de arformoterol, de la presente invención contiene una cantidad de la impureza de degradación (R)-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-[[1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etanol igual o menor que el 0,2%, según se determina mediante HPLC. Dicha forma de arformoterol D permanece estable y no muestra variación de color a temperaturas entre 5 y 30°C y presiones atmosféricas, de vacío o inertes. Dicha forma D de tartrato de arformoterol también permanece polimórfica y químicamente estable y no muestra variación de color después de, como mínimo, 6 meses de almacenamiento al vacío a 25°C  $\pm$  2°C de temperatura y un 60%  $\pm$  5% de humedad relativa (HR), y/o a una temperatura de 40°C  $\pm$  2°C y un 75%  $\pm$  5% de humedad relativa (HR). Los inventores de la presente invención también han descubierto que la forma D de tartrato de arformoterol no muestra cambios polimórficos cuando se somete a trituración.

55

60

La forma D de tartrato de arformoterol de la presente invención tiene una distribución de tamaño de partícula  $d_{50}$  igual o menor que 100  $\mu\text{m}$ , preferentemente menor que 50  $\mu\text{m}$ , más preferentemente menor que 20  $\mu\text{m}$ , aún más preferentemente menor que 10  $\mu\text{m}$  y de la forma más preferente menor que 5  $\mu\text{m}$ .

65

En una realización particular del primer aspecto, la forma D de tartrato de arformoterol tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende, además, uno o más picos adicionales a 7,4, 15,9, 25,1 y  $25,8 \pm 0,2$  grados dos theta.

- 5 En una realización del primer aspecto, la forma D de tartrato de arformoterol tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, caracterizado por los valores de distancia interplanar que se muestran a continuación:

Ángulo $2\theta$ ( $^\circ$ ) ( $\pm 0,2$ )	valor d ( $\text{Å}$ )
6,8	13,01
13,3	6,65
13,6	6,49
13,8	6,40
14,1	6,27
18,2	4,87
18,7	4,73
20,0	4,44

- 10 En una realización particular del primer aspecto, la forma D de tartrato de arformoterol tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende, además, uno o más valores de distancia interplanar adicionales que se muestran a continuación:

Ángulo $2\theta$ ( $^\circ$ ) ( $\pm 0,2$ )	valor d ( $\text{Å}$ )
7,4	11,99
15,9	5,58
25,1	3,54
25,8	3,45

- 15 En un ejemplo del primer aspecto, el patrón de PXRD de la forma D de tartrato de arformoterol se puede representar sustancialmente como en la figura 1.

En una realización particular del primer aspecto, la forma D de tartrato de arformoterol de la presente invención no muestra sustancialmente pérdida de peso antes de la descomposición. La descomposición se observa a temperaturas superiores a  $167^\circ\text{C}$ .

- 20 En otra realización particular del primer aspecto, la forma D de tartrato de arformoterol de la presente invención puede contener acetonitrilo residual no solvatado en una cantidad igual o menor que el 1% (p/p), preferentemente en una cantidad igual o menor que el 0,5% (p/p), de la forma más preferente en una cantidad igual o menor que el 0,2% (p/p), incluso de la forma más preferente en una cantidad igual o menor que el 0,1% (p/p).

- 25 La forma D de tartrato de arformoterol, de la presente invención puede exhibir una solubilidad en agua, medida a 25 grados C, entre 38 y 83 mg/ml.

- 30 Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol, caracterizado por, como mínimo, uno de los siguientes:

- 35 (i) un patrón de difracción de rayos X de polvo que muestra los siguientes picos a 6,5, 13,7, 17,9, 18,4, 20,3, 21,6, 24,6 y  $24,8 \pm 0,2$  grados dos theta; o  
 (ii) un termograma de DSC que muestra un pico endotérmico con un inicio a  $124\text{-}125^\circ\text{C}$ , y un máximo a  $134\text{-}136^\circ\text{C}$ , seguido de un pico exotérmico con un máximo a  $140\text{-}141^\circ\text{C}$ ; en el que el termograma de DSC de la forma D tiene un pico endotérmico adicional con un inicio a  $170\text{-}172^\circ\text{C}$ .

- 40 El solvato del segundo aspecto se puede utilizar como un intermedio en la preparación de la forma D de tartrato de arformoterol,

En una realización particular del segundo aspecto, el solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende, además, uno o más picos adicionales a 13,2, 16,6, 19,2, 23,3, y  $25,1 \pm 0,2$  grados dos theta.

En una realización del segundo aspecto, el solvato en acetonitrilo del tartrato de arformoterol tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, caracterizado por los valores de distancia interplanar que se muestran a continuación:

5

Ángulo $2\theta$ ( $^{\circ}$ ) ( $\pm 0,2$ )	valor d ( $\text{\AA}$ )
6,5	13,66
13,7	6,46
17,9	4,95
18,4	4,81
20,3	4,37
21,6	4,10
24,6	3,62
24,8	3,59

En una realización particular del segundo aspecto, el solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende, además, uno o más valores de distancia interplanar adicionales que se muestran a continuación:

10

Angulo $2\theta$ ( $^{\circ}$ ) ( $\pm 0,2$ )	valor d ( $\text{\AA}$ )
13,2	6,72
16,6	5,32
19,2	4,62
23,3	3,82
25,1	3,54

En una realización preferente del segundo aspecto, el solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol contiene acetonitrilo solvatado en una cantidad entre el 0,2 y el 5% (p/p), preferentemente en una cantidad entre el 1,6 y el 4,1% (p/p), de la forma más preferente en una cantidad entre el 2 y el 4% (p/p). El solvato en acetonitrilo del tartrato de arformoterol puede contener acetonitrilo residual no solvatado en una cantidad igual o inferior al 1% (p/p), preferentemente en una cantidad igual o inferior al 0,5% (p/p), de la forma más preferente en una cantidad igual o inferior al 0,2% (p/p), incluso de la forma más preferente en una cantidad igual o inferior al 0,1% (p/p).

15

En un ejemplo del segundo aspecto, el patrón de PXRD del solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol se puede representar sustancialmente como en la figura 2.

20

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar el solvato en acetonitrilo del tartrato de arformoterol del segundo aspecto a partir de otras formas polimórficas del tartrato de arformoterol o mezclas de las mismas, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

25

- a) proporcionar una mezcla de tartrato de arformoterol y un disolvente seleccionado de un alcohol, agua y mezclas de las mismas, a una temperatura entre 60 y 70°C;
- b) enfriar la mezcla obtenida en la etapa (a) a una temperatura entre 50 y 55°C;
- c) añadir acetonitrilo a la mezcla obtenida en la etapa (b) hasta que se obtiene una suspensión;
- d) enfriar la suspensión obtenida en la etapa (c) mientras se agita a una temperatura entre 10 y 30°C para obtener un sólido; y
- e) recoger los cristales obtenidos en la etapa (d) y secar los cristales al vacío a una presión entre 100 y 5.333 Pa (0,75 y 40 mmHg) y a una temperatura entre 20 y 45°C; o secar los cristales bajo presión de aire de entrada y a una temperatura entre 20 y 45°C, para producir solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol;

35

en el que, cuando el disolvente utilizado en la etapa (a) es una mezcla de alcohol y agua, la relación de alcohol/agua está entre 1:1 y 1:9, preferentemente entre 1:1 y 1:5, de la forma más preferente entre 1:2 y 1:4.

En una realización preferente, el alcohol utilizado en la etapa (a) se selecciona de metanol, etanol e isopropanol. En una realización más preferente, el alcohol es metanol o etanol.

40

En una realización del tercer aspecto, el tartrato de arformoterol proporcionado en la etapa (a) puede comprender otras formas polimórficas (es decir, distintas de la forma D) de tartrato de arformoterol y mezclas de las mismas.

En otra realización preferente del tercer aspecto, la temperatura de la mezcla de la etapa (a) está entre 60 y 65°C.

5 En una realización preferente del tercer aspecto, la relación entre el disolvente utilizado en la etapa (a) el acetonitrilo utilizado en la etapa (c) es, como mínimo, 1:1, preferentemente entre 1:1 y 1:5, más preferentemente entre 1:2 y 1:4. La relación entre el disolvente en la etapa (a) y el acetonitrilo no es crítica, aunque es preferente que la cantidad de acetonitrilo sea mayor que la cantidad de disolvente.

10 En una realización preferente del tercer aspecto, las etapas (a) a (d) se realizan en atmósfera inerte, tal como en atmósfera de nitrógeno o argón. Preferentemente, se realizan en atmósfera de nitrógeno.

15 En una realización particular del tercer aspecto, el secado de la etapa (e) se lleva a cabo a una presión que oscila entre 100 y 5.333 (0,75 y 40 mmHg), preferentemente entre 100 y 2.666 Pa (0,75 y 20 mmHg), de la forma más preferente entre 100 y 399 Pa (0,75 y 3 mmHg), de la forma más preferente entre 199 y 299 Pa (1,5 y 2,25 mmHg), y a una temperatura controlada entre 20 y 45°C, preferentemente entre 25 y 40°C, de la forma más preferente entre 30 y 40°C. En otra realización, el secado de la etapa (e) se lleva a cabo bajo presión de aire de entrada (presión atmosférica); y a una temperatura controlada entre 20 y 45°C, preferentemente entre 25 y 40°C, de la forma más preferente entre 30 y 40°C.

20 En una realización más preferente del tercer aspecto de la presente invención, el procedimiento para preparar el solvato en acetonitrilo del tartrato de arformoterol del segundo aspecto a partir de otras formas polimórficas del tartrato de arformoterol o mezclas de las mismas comprende las etapas de:

- 25 a) proporcionar una mezcla de tartrato de arformoterol y un alcohol, a una temperatura entre 60 y 70°C;  
 b) enfriar la mezcla obtenida en la etapa (a) a una temperatura entre 50 y 55°C;  
 c) añadir acetonitrilo a la mezcla obtenida en la etapa (b) hasta que se obtiene una suspensión;  
 d) enfriar la suspensión obtenida en la etapa (c) mientras se agita a una temperatura entre 10 y 30°C para obtener un sólido; y  
 30 e) recoger los cristales obtenidos en la etapa (d) y secar los cristales al vacío a una presión entre 100 y 5.333 Pa (0,75 y 40 mmHg) y a una temperatura entre 20 y 45°C; o secar los cristales bajo presión de aire de entrada y a una temperatura entre 20 y 45°C, para producir solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol;

35 en el que el alcohol utilizado en la etapa (a) se selecciona de metanol, etanol e isopropanol, preferentemente metanol o etanol

40 El método, según el tercer aspecto de la presente invención, es simple y permite obtener un solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol, que puede utilizarse como un intermedio en la preparación de la nueva forma D de tartrato de arformoterol. Dicha forma D muestra una alta pureza química (el nivel de impurezas totales es de tan solo el 0,3%, según lo determinado por HPLC), se mantiene estable y no muestra variación de color a temperaturas entre 5 y 30°C y presiones atmosféricas, de vacío o inertes. Dicha forma D de tartrato de arformoterol también permanece polimórfica y químicamente estable y no muestra variación de color después de, como mínimo, 6 meses de almacenamiento al vacío a 25°C ± 2°C de temperatura y 60% ± 5% de humedad relativa (HR), y/o a una temperatura de 40°C ± 2°C y un 75% ± 5% de humedad relativa (HR).

45 Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar la forma D de tartrato de arformoterol del primer aspecto, a partir del solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol del segundo aspecto, que comprende la etapa de secado de los cristales de solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol, obtenidos por ejemplo como se da a conocer en el tercer aspecto de la presente invención, bajo presión de aire de entrada (presión atmosférica) o bajo vacío a una presión entre 100 y 5.333 Pa (0,75 y 40 mmHg), y a una temperatura entre 50 y 90°C.

55 Como se da a conocer en el tercer aspecto, la relación de alcohol/agua utilizada en la etapa (a) de la misma, cuando el disolvente utilizado en dicha etapa es una mezcla de alcohol y agua, está entre 1:1 y 1:9, preferentemente entre 1:1 y 1:5, de la forma más preferente entre 1:2 y 1:4. La relación de alcohol/agua entre 1:1 y 1:9 conduce a la formación de la forma D. A medida que la relación de alcohol a agua aumenta por encima de 1:1 (es decir, la cantidad de alcohol es mayor que la cantidad de agua), se obtienen las mezclas de la forma D y la forma A.

60 En una realización particular del cuarto aspecto, la presión aplicada durante el secado oscila entre 100 y 5.333 Pa (0,75 y 40 mmHg), preferentemente entre 100 y 2.666 Pa (0,75 y 20 mmHg), de la forma más preferente entre 100 y 399 Pa (0,75 y 3 mmHg), de la forma más preferente entre 199 y 299 Pa (1,5 y 2,24 mmHg). En otra realización, el secado de la etapa (e) se lleva a cabo bajo presión de aire de entrada (presión atmosférica).

65 En una realización preferente del cuarto aspecto, el secado se lleva a cabo a una temperatura entre 60 y 80°C. En una realización más preferente, la temperatura es 80°C.

El método, según el cuarto aspecto de la presente invención, es simple y permite que el producto final (forma D de tartrato de arformoterol) se obtenga con una alta pureza química (el nivel de impurezas totales es de tan solo el 0,3%, según lo determinado por HPLC). Además, la forma D de tartrato de arformoterol obtenida según el cuarto aspecto de la presente invención contiene una cantidad de la impureza de degradación (R)-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etanol] igual o menor que el 0,2%, según se determina mediante HPLC. Dicha forma D de tartrato de arformoterol permanece estable y no muestra variación de color a temperaturas entre 5 y 30°C y presiones atmosféricas, de vacío o inertes. Los inventores de la presente invención también han descubierto que la forma D de tartrato de arformoterol no muestra cambios polimórficos cuando se somete a trituración. Dicha forma D de tartrato de arformoterol también permanece polimórfica y químicamente estable y no muestra variación de color después de, como mínimo, 6 meses de almacenamiento al vacío a 25°C ± 2°C de temperatura y un 60% ± 5% de humedad relativa (HR), y/o a una temperatura de 40°C ± 2°C y un 75% ± 5% de humedad relativa (HR).

De manera similar al cuarto aspecto, la forma D de tartrato de arformoterol de la presente invención se puede obtener a partir de otros solvatos de tartrato de arformoterol tales como solvato en acetato de etilo, acetona, diclorometano, tetrahidrofurano, metilsulfóxido, dimetilformamida o tolueno; preferentemente solvato en acetato de etilo o solvato en tetrahidrofurano. Dichos solvatos de tartrato de arformoterol se pueden preparar siguiendo el procedimiento descrito en el tercer aspecto de la presente invención, con la única diferencia de que se añade acetato de etilo o tetrahidrofurano en la etapa (c) en lugar de acetonitrilo.

Un quinto aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar la forma D del tartrato de arformoterol del primer aspecto a partir de otras formas polimórficas del tartrato de arformoterol o mezclas de las mismas, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

- a) proporcionar una mezcla de tartrato de arformoterol y un disolvente seleccionado de un alcohol, agua y mezclas de los mismos, a una temperatura entre 60 y 70°C;
- b) enfriar la mezcla obtenida en la etapa (a) a una temperatura entre 50 y 55°C;
- c) añadir acetonitrilo a la mezcla obtenida en la etapa (b) hasta que se obtiene una suspensión;
- d) enfriar la suspensión obtenida en la etapa (c) mientras se agita a una temperatura entre 10 y 30°C para obtener un sólido; y
- e) recoger los cristales obtenidos en la etapa (d), y secar los cristales al vacío a una presión entre 100 y 5.333 Pa (0,75 y 40 mmHg) y a una temperatura entre 50 y 90°C, para producir forma D de tartrato de arformoterol;

en el que, cuando el disolvente utilizado en la etapa (a) es una mezcla de alcohol y agua, la relación de alcohol/agua está entre 1:1 y 1:9, preferentemente entre 1:1 y 1:5, de la forma más preferente entre 1:2 y 1:4.

La relación de alcohol/agua entre 1:1 y 1:9 conduce a la formación de la forma D. A medida que la relación de alcohol a agua aumenta por encima de 1:1 (es decir, la cantidad de alcohol es mayor que la cantidad de agua), se obtienen las mezclas de la forma D y la forma A. En una realización preferente, el alcohol utilizado en la etapa (a) se selecciona de metanol, etanol e isopropanol. En una realización más preferente, el alcohol es metanol o etanol.

En una realización del quinto aspecto, el tartrato de arformoterol proporcionado en la etapa (a) puede comprender otras formas polimórficas (es decir, distintas de la forma D) de tartrato de arformoterol y mezclas de las mismas.

En otra realización preferente del quinto aspecto, la temperatura de la mezcla de la etapa (a) está entre 60 y 65°C.

En una realización preferente del quinto aspecto, la relación entre el disolvente utilizado en la etapa (a) y el acetonitrilo utilizado en la etapa (c) es, como mínimo, 1:1, preferentemente entre 1:1 y 1:5, más preferentemente entre 1:2 y 1:4. La relación entre el disolvente en la etapa (a) y el acetonitrilo de la etapa (c) no es crítica, aunque es preferente que la cantidad de acetonitrilo sea mayor que la cantidad de disolvente, ya que permite la obtención de la forma D de tartrato de arformoterol, que tiene mejores rendimientos.

En otra realización preferente del quinto aspecto, la mezcla de la etapa (b) se siembra con forma D de tartrato de arformoterol una vez que se ha añadido el acetonitrilo de la etapa (c).

En una realización preferente del quinto aspecto, las etapas (a) a (d) se realizan en atmósfera inerte, tal como en atmósfera de nitrógeno o argón. Preferentemente, se realizan en atmósfera de nitrógeno.

En una realización particular del quinto aspecto, los cristales obtenidos en la etapa (d) pueden purificarse además, antes del secado de la etapa (e). En una realización preferente, la purificación se lleva a cabo mediante cristalización a partir de un único disolvente o una combinación de disolventes, seleccionados de metanol, etanol e isopropanol; preferentemente metanol y/o etanol; de la forma más preferente metanol. La cristalización puede llevarse a cabo más de una vez, si es necesario. Dicha cristalización puede realizarse preferentemente en atmósfera inerte, tal como en atmósfera de nitrógeno o argón.

En una realización particular, el secado de la etapa (e) se lleva a cabo a una presión que oscila entre 100 y 5.333 Pa (0,75 y 40 mmHg) preferentemente entre 100 y 2.666 Pa (0,75 y 20 mmHg), de la forma más preferente entre 100 y 399 Pa (0,75 y 3 mmHg), de la forma más preferente entre 199 y 299 Pa (1,5 y 2,25 mmHg) y a una temperatura controlada entre 50 y 90°C, preferentemente entre 60 y 80°C, más preferentemente a 80°C.

5 En una realización más preferente del quinto aspecto de la presente invención, el procedimiento para preparar el solvato en acetonitrilo del tartrato de arformoterol del segundo aspecto a partir de otras formas polimórficas del tartrato de arformoterol o mezclas de las mismas comprende las etapas de:

- 10 a) proporcionar una mezcla de tartrato de arformoterol y un alcohol, a una temperatura entre 60 y 70°C;
- b) enfriar la mezcla obtenida en la etapa (a) a una temperatura entre 50 y 55°C;
- c) añadir acetonitrilo a la mezcla obtenida en la etapa (b) hasta que se obtiene una suspensión;
- d) enfriar la suspensión obtenida en la etapa (c) mientras se agita a una temperatura entre 10 y 30°C para obtener un sólido; y
- 15 e) recoger los cristales obtenidos en la etapa (d), y secar los cristales al vacío a una presión entre 100 y 5.333 Pa (0,75 y 40 mmHg) y a una temperatura entre 50 y 90°C, para producir forma D de tartrato de arformoterol;

en el que el alcohol utilizado en la etapa (a) se selecciona de metanol, etanol e isopropanol, preferentemente metanol o etanol.

20 El método, según el quinto aspecto de la presente invención, es simple y permite que el producto final (forma D de tartrato de arformoterol) se obtenga con una alta pureza química (el nivel de impurezas totales es de tan solo el 0,3%, según lo determinado por HPLC). Además, de tartrato de arformoterol, forma D, obtenida, según el quinto aspecto de la presente invención, contiene una cantidad de la impureza de degradación (R)-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-[[1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etanol igual o menor que el 0,2%, según se determina mediante HPLC. Dicha forma D de tartrato de arformoterol permanece estable y no muestra variación de color en condiciones ambientales a temperaturas entre 5 y 30°C y presiones atmosféricas, de vacío o inertes. Los inventores de la presente invención también han descubierto que la forma D de tartrato de arformoterol no muestra cambios polimórficos cuando se tritura. Dicha forma D de tartrato de arformoterol también permanece polimórfica y químicamente estable y no muestra variación de color después de, como mínimo, 6 meses de almacenamiento al vacío a 25°C ± 2°C de temperatura y un 60% ± 5% de humedad relativa (HR), y/o a una temperatura de 40°C ± 2°C y un 75% ± 5% de humedad relativa (HR).

35 Un sexto aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar la forma D del tartrato de arformoterol del primer aspecto a partir de base de arformoterol, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

- a) proporcionar una mezcla de base de arformoterol con un alcohol o con una combinación de acetonitrilo y un alcohol, a una temperatura entre 15 y 60°C;
- 40 b) añadir una solución de ácido L-tartárico en un disolvente seleccionado de un alcohol, agua y mezclas de los mismos, a la mezcla obtenida en la etapa (a);
- c) enfriar la mezcla de la etapa (b), cuando sea necesario, a una temperatura entre 30 y 15°C, seguido de agitación para obtener un sólido;
- d) enfriar además la mezcla de la etapa (c) a una temperatura entre 0 y 10°C; y
- 45 e) recoger los cristales obtenidos en la etapa (d), y secar los cristales bajo presión de aire de entrada y a una temperatura entre 30 y 50°C para producir forma D de tartrato de arformoterol.

En una realización preferente, el alcohol utilizado en las etapas (a) y (b) es el mismo y se selecciona de metanol, etanol e isopropanol. En una realización más preferente, el alcohol es metanol o etanol. En la realización más preferente, el alcohol es metanol.

50 En otra realización preferente del sexto aspecto, la mezcla proporcionada en la etapa (a) es una mezcla de base de arformoterol con un alcohol y la solución utilizada en la etapa (b) es una solución de ácido L-tartárico en un alcohol. En una realización más preferente, dicho alcohol utilizado en las etapas (a) y (b) es el mismo y se selecciona de metanol, etanol e isopropanol, preferentemente de metanol o etanol, de la forma más preferente es metanol. La utilización de alcohol en las etapas (a) y (b) permite obtener forma D de tartrato de arformoterol que tiene buen rendimiento y pureza por HPLC sin la necesidad de utilizar acetonitrilo.

La relación de alcohol/acetonitrilo utilizada en la etapa (a), cuando se utiliza una combinación de un alcohol y acetonitrilo, está, preferentemente, entre 1:0,1 y 1:5, de la forma más preferente entre 1:1 y 1:4.

60 En otra realización preferente, la mezcla de la etapa (a) está, preferentemente, a una temperatura entre 20 y 60°C.

En otra realización preferente del sexto aspecto, la mezcla de la etapa (b) se siembra con forma D de tartrato de arformoterol una vez que se ha añadido el acetonitrilo de la etapa (c).

65

En otra realización preferente del sexto aspecto, la temperatura del enfriamiento llevado a cabo en la etapa (d) está, preferentemente, entre 0 y 5°C.

5 En una realización preferente del sexto aspecto, las etapas (a) a (d) se realizan en atmósfera inerte, tal como en atmósfera de nitrógeno o argón. Preferentemente, se realizan en atmósfera de nitrógeno.

10 En una realización particular del sexto aspecto, los cristales obtenidos en la etapa (d) pueden purificarse además, antes del secado de la etapa (e). En una realización preferente, la purificación se lleva a cabo mediante cristalización a partir de un único disolvente o una combinación de disolventes, seleccionados de metanol, etanol e isopropanol; preferentemente metanol y/o etanol; más preferentemente metanol. La cristalización puede llevarse a cabo más de una vez, si es necesario. Dicha cristalización puede realizarse, preferentemente, en atmósfera inerte, tal como en atmósfera de nitrógeno o argón.

15 En una realización preferente del sexto aspecto, el secado de la etapa (e) se lleva a cabo bajo presión de aire de entrada (presión atmosférica); y a una temperatura controlada entre 30 y 50°C, preferentemente entre 35 y 45°C, de la forma más preferente a 40°C. En otra realización, el secado de la etapa (e) se realiza a una presión entre 0,75 y 40 mm de Hg, sin la utilización de presión de aire de entrada; y a una temperatura controlada entre 30 y 50°C, preferentemente entre 35 y 45°C, de la forma más preferente a 40°C.

20 En una realización más preferente del sexto aspecto de la presente invención, el procedimiento para preparar la forma D del tartrato de arformoterol del primer aspecto a partir de base de arformoterol, comprende las etapas de:

- a) proporcionar una mezcla de base de arformoterol con un alcohol, a una temperatura entre 15 y 60°C;
- b) añadir una solución de ácido L-tartárico en un alcohol a la mezcla obtenida en la etapa (a);
- 25 c) enfriar la mezcla de la etapa (b) a una temperatura entre 30 y 15°C, cuando sea necesario, seguido de agitación para obtener un sólido;
- d) enfriar además la mezcla de la etapa (c) a una temperatura entre 0 y 10°C; y
- e) recoger los cristales obtenidos en la etapa (d), y secar los cristales bajo presión de aire de entrada y a una temperatura entre 30 y 50°C para producir la forma D de tartrato de arformoterol;

30 en el que el alcohol utilizado en la etapa (a) y (b) se selecciona de metanol, etanol o isopropanol, preferentemente metanol o etanol, de la forma más preferente metanol.

35 En una realización más preferente del sexto aspecto de la presente invención, el procedimiento para preparar la forma D del tartrato de arformoterol del primer aspecto a partir de base de arformoterol, comprende las etapas de:

- a) proporcionar una mezcla de base de arformoterol con un alcohol, a una temperatura entre 15 y 60°C;
- b) añadir una solución de ácido L-tartárico en un alcohol a la mezcla obtenida en la etapa (a);
- 40 c) enfriar la mezcla de la etapa (b), cuando sea necesario, a una temperatura entre 30 y 15°C, seguido de agitación para obtener un sólido;
- d) enfriar además la mezcla de la etapa (c) a una temperatura entre 0 y 5°C; y
- e) recoger los cristales obtenidos en la etapa (d), y secar los cristales bajo presión de aire de entrada y a una temperatura entre 30 y 50°C para producir la forma D de tartrato de arformoterol;

45 en el que el alcohol utilizado en la etapa (a) y (b) se selecciona de metanol, etanol o isopropanol, preferentemente metanol o etanol, de la forma más preferente metanol; y las etapas (a) a (d) se realizan en atmósfera inerte, tal como en atmósfera de nitrógeno o argón.

50 El método, según el sexto aspecto de la presente invención, es simple, y permite que el producto final (forma D de tartrato de arformoterol) se obtenga con una elevada pureza química (el nivel de impurezas totales es de tan solo el 0,3%). Además, la forma D de tartrato de arformoterol obtenida, según el sexto aspecto de la presente invención, contiene una cantidad de la impureza de degradación (R)-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etanol igual o menor que 0,2%, según se determina por HPLC. Dicha forma D de tartrato de arformoterol permanece estable y no muestra variación de color a temperaturas entre 5 y 30°C y presiones atmosféricas, de vacío o inertes. Los inventores de la presente invención también han descubierto que la forma D de tartrato de arformoterol no muestra cambios polimórficos cuando se tritura. Dicha forma D de tartrato de arformoterol también permanece polimórfica y químicamente estable y no muestra variación de color después de, como mínimo, 6 meses de almacenamiento al vacío a 25°C ± 2°C de temperatura y un 60% ± 5% de humedad relativa (HR), y/o a una temperatura de 40°C ± 2°C y un 75% ± 5% de humedad relativa (HR).

60 El tartrato de arformoterol sólido cristalino obtenido u obtenible, según cualquiera de los procedimientos descritos en el cuarto, quinto o sexto aspecto, es un tartrato de arformoterol altamente puro caracterizado por que contiene menos del 0,5% de las impurezas químicas totales, basado en el peso total del sólido cristalino. Además, el tartrato de arformoterol sólido cristalino obtenido u obtenible, según cualquiera de los procedimientos descritos en el cuarto, quinto o sexto aspecto, es un tartrato de arformoterol altamente puro caracterizado por que contiene menos de igual o menos del 0,2% de la impureza de degradación (R)-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etanol) basándose en el peso total del sólido cristalino. Dicha forma D de tartrato de arformoterol

65

- crystalino también se caracteriza por tener una alta estabilidad polimórfica y química a lo largo del tiempo, permaneciendo, como mínimo, un 95%, preferentemente más de un 97%, más preferentemente más de un 99%, en la forma D polimórfica; y manteniendo los niveles de impurezas químicas totales por debajo del 0,5% (que contienen una cantidad de la impureza de degradación (R)-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etanol igual o menor que el 0,2%), después de, como mínimo, 6 meses de almacenamiento bajo vacío a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  de temperatura y un  $60\% \pm 5\%$  de humedad relativa (HR), y/o a  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  de temperatura y un  $75\% \pm 5\%$  de humedad relativa (HR).
- 5
- Un séptimo aspecto de la presente invención se refiere a la utilización del solvato en acetonitrilo del segundo aspecto, en la preparación de forma D de tartrato de arformoterol del primer aspecto.
- 10
- Un octavo aspecto de la presente invención se refiere a una mezcla de forma D y polimorfo A de tartrato de arformoterol.
- 15
- En una realización preferente del octavo aspecto, las mezclas de la presente invención comprenden polimorfo A y forma D en cantidades tales que el porcentaje en peso de la forma D es, como mínimo, el 30% (p/p), preferentemente del 40% al 90% (p/p), más preferentemente del 50% al 80% (p/p), con respecto al peso total de la forma D y el polimorfo A.
- 20
- En una realización del octavo aspecto, dichas mezclas de la forma D de tartrato de arformoterol y el polimorfo A conocido de tartrato de arformoterol se caracterizan por un termograma de DSC que muestra un primer pico endotérmico con un inicio a aproximadamente  $123\text{-}125^{\circ}\text{C}$  y un máximo aproximadamente  $130\text{-}131^{\circ}\text{C}$ ; seguido por un pico exotérmico con un máximo de aproximadamente  $137\text{-}138^{\circ}\text{C}$ ; y un segundo pico endotérmico con un máximo a aproximadamente  $191\text{-}192^{\circ}\text{C}$ , una característica del polimorfo A conocido.
- 25
- En un ejemplo del octavo aspecto, los resultados de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) de las mezclas de forma D de tartrato de arformoterol que tienen entre el 40 y el 50% del polimorfo A conocido, pueden representarse sustancialmente como en la figura 3.
- 30
- Las propiedades físicas de los dos polimorfos separados (forma D y forma A) se compararon con las propiedades físicas de las mezclas de la presente invención. Se descubrió que las mezclas polimórficas con diferentes composiciones polimórficas tienen propiedades físicas prácticamente invariables, en particular características térmicas, en comparación con los polimorfos separados (forma A y forma D). Por lo tanto, incluso si hay una transformación polimórfica, las características térmicas de la mezcla polimórfica pueden permanecer sustancialmente iguales, lo que es ideal para la formulación.
- 35
- Un noveno aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de mezclas de la forma D y el polimorfo A del tartrato de arformoterol del octavo aspecto, que comprende las etapas de:
- 40
- a) proporcionar una mezcla de tartrato de arformoterol y un disolvente que es una mezcla de un alcohol y agua, a una temperatura entre  $60$  y  $70^{\circ}\text{C}$ ;
  - b) enfriar la mezcla obtenida en la etapa (a) a una temperatura entre  $50$  y  $55^{\circ}\text{C}$ ;
  - c) añadir acetonitrilo a la mezcla obtenida en la etapa (b) hasta que se obtiene una suspensión;
  - d) enfriar la suspensión obtenida en la etapa (c) mientras se agita a una temperatura entre  $10$  y  $30^{\circ}\text{C}$  para obtener un sólido; y
  - e) recoger los cristales obtenidos en la etapa (d) y secar los cristales al vacío a una presión entre  $0,75$  y  $40$  mm Hg y a una temperatura entre  $50$  y  $90^{\circ}\text{C}$ ;
- 45
- en el que la relación de alcohol:agua utilizada en la etapa (a) es superior a 1:1 y hasta 5:1, preferentemente entre 2:1 y 4:1, más preferentemente 3:1 y 4:1. Como se describió previamente para el tercer aspecto, la relación de alcohol/agua entre 1:1 y 1:9 conduce a la formación de la forma D en lugar de la forma A. A medida que la relación de alcohol a agua aumenta por encima de 1:1, se obtienen las mezclas de forma D y forma A. En una realización preferente, el alcohol utilizado en la etapa (a) se selecciona de metanol y etanol.
- 50
- 55
- En una realización del noveno aspecto, el tartrato de arformoterol de la etapa (a) se puede cristalizar a partir de otras formas polimórficas de tartrato de arformoterol (es decir, distintas de la forma D) y mezclas de las mismas.
- En otra realización preferente del noveno aspecto, la temperatura de la mezcla de la etapa (a) está entre  $60$  y  $65^{\circ}\text{C}$ .
- 60
- En una realización preferente del noveno aspecto, la relación del disolvente utilizado en la etapa (a) y el acetonitrilo utilizado en la etapa (c) es, como mínimo, 1:1, preferentemente entre 1:1 y 1:5, más preferentemente entre 1:1 y 1:4, de la forma más preferente entre 1:2 y 1:3. La relación de disolvente en la etapa (a) a acetonitrilo de la etapa (c) no es crítica, aunque es preferente que, cuando se utilice, la cantidad de acetonitrilo sea mayor que la cantidad de disolvente, ya que permite obtener mezclas de la forma D y polimorfo A de tartrato de arformoterol que tiene buenos rendimientos.
- 65

En una realización preferente del noveno aspecto, las etapas (a) a (d) se realizan en atmósfera inerte, tal como en atmósfera de nitrógeno o argón. Preferentemente, se realizan en atmósfera de nitrógeno.

5 En una realización particular del noveno aspecto, los cristales obtenidos en la etapa (d) pueden purificarse además, antes del secado de la etapa (e). En una realización preferente, la purificación se lleva a cabo mediante cristalización a partir de un único disolvente o una combinación de disolventes, seleccionados de metanol, etanol e isopropanol; preferentemente metanol y/o etanol; más preferentemente metanol. La cristalización puede llevarse a cabo más de una vez, si es necesario. Dicha cristalización puede realizarse, preferentemente, en atmósfera inerte, tal como en atmósfera de nitrógeno o argón.

10 En una realización particular, el secado de la etapa (e) se lleva a cabo a una presión que oscila entre 100 y 5.333 Pa (0,75 y 40 mmHg), preferentemente entre 100 y 2.666 Pa (0,75 y 20 mmHg), más preferentemente entre 100 y 399 Pa (0,75 y 3 mmHg); y a una temperatura controlada entre 50 y 90°C, preferentemente entre 60 y 80°C.

15 El método, según el noveno aspecto de la presente invención, es simple, y permite obtener mezclas de la forma D y el polimorfo A conocido de tartrato de arformoterol en una alta pureza química (el nivel de impurezas totales es de tan solo el 0,3%, según se determina por HPLC).

20 El tartrato de arformoterol obtenido u obtenible, según cualquiera de los procedimientos descritos en el cuarto, quinto, sexto o noveno aspecto, tiene una distribución de tamaño de partícula  $d_{50}$  igual o menor que 100  $\mu\text{m}$ , preferentemente menor que 50  $\mu\text{m}$ , más preferentemente menor que 20  $\mu\text{m}$ , aún más preferentemente menor que 10  $\mu\text{m}$  y de la forma más preferente menor que 5  $\mu\text{m}$ .

25 Un décimo aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende forma D de tartrato de arformoterol, o una mezcla de forma D y polimorfo A de tartrato de arformoterol, y, como mínimo, un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición puede estar en forma líquida (por ejemplo, una solución o suspensión), o una forma sólida (por ejemplo, polvo para inhalación).

30 En composiciones, según el décimo aspecto y que contienen una mezcla de forma D y polimorfo A de tartrato de arformoterol, la composición puede ser tal que el porcentaje en peso de la forma D sea, como mínimo, el 30% (p/p), preferentemente del 40% al 90% (p/p), de la forma más preferente del 50% al 80% (p/p) con relación al peso total de la forma D y el polimorfo A.

35 Un undécimo aspecto de la presente invención se refiere a forma D de tartrato de arformoterol, una mezcla, según el octavo aspecto, o una composición farmacéutica, según el décimo aspecto, para utilización en terapia.

Un duodécimo aspecto se refiere a la forma D, una mezcla, según el octavo aspecto, o una composición farmacéutica, según el décimo aspecto, para utilización como un broncodilatador.

40 Un decimotercer aspecto de la presente invención se refiere a un método para efectuar broncodilatación en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de forma D de tartrato de arformoterol, o una mezcla de forma D y polimorfo A de tartrato de arformoterol, o una composición farmacéutica, según el décimo aspecto.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en forma líquida o en forma sólida. El arformoterol se comercializa como una solución para inhalación empaquetada en viales de dosis unitarias de polietileno de baja densidad (LDPE) de dosis unitarias de 2,1 ml. Cada vial de dosis unitaria contiene 15 mcg de arformoterol (equivalente a 22 mcg de tartrato de arformoterol) en una solución salina isotónica estéril, y excipientes adicionales de una naturaleza estándar para tales composiciones.

50 Las composiciones farmacéuticas sólidas pueden ser típicamente apropiadas cuando se combina tartrato de arformoterol con otros ingredientes activos, tales como un corticosteroide inhalado, tal como ciclesonida. La forma D de tartrato de arformoterol o las mezclas de forma D/polimorfo A (como se describió anteriormente) también son útiles para la preparación de tales composiciones farmacéuticas sólidas.

55 Debe entenderse que, cuando las características preferentes se presentan anteriormente en relación con un aspecto particular de la presente invención, esas características también pueden ser preferentes en otros aspectos de la presente invención, según sea apropiado.

Otros aspectos/realizaciones de la presente invención se pueden encontrar en las siguientes cláusulas:

60 1. Una forma polimórfica de tartrato de arformoterol, designada como forma D, que se caracteriza por, como mínimo, uno de los siguientes:

65 (i) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 6,8, 13,3, 13,6, 13,8, 14,1, 18,2, 18,7, 20,0  $\pm$  0,2 grados dos theta; o

(ii) un termograma de DSC que muestra un pico endotérmico con un inicio a 119-120°C, y un máximo a 129-131°C, seguido de un pico exotérmico con un máximo a 137-138°C;

en el que el termograma de DSC de la forma D tiene un pico endotérmico adicional con un inicio a 168-170°C.

5 **2.** El polimorfo de tartrato de arformoterol, según la cláusula 1, en el que el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende valores de distancia interplanar a 13,01, 6,65, 6,49, 6,40, 6,27, 4,87, 4,73 y 4,44 Å.

10 **3.** El polimorfo de tartrato de arformoterol, según cualquiera de las cláusulas anteriores, en el que el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende, además, uno o más picos adicionales a 7,4, 15,9, 25,1 y  $25,8 \pm 0,2$  grados dos theta.

15 **4.** El polimorfo de tartrato de arformoterol, según cualquiera de las cláusulas anteriores, en el que el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende, además, uno o más valores de distancia interplanar a 11,99, 5,58, 3,54 y 3,45 Å.

**5.** El polimorfo de tartrato de arformoterol, según cualquiera de las cláusulas anteriores, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo según la figura 1.

20 **6.** El polimorfo de tartrato de arformoterol, según cualquiera de las cláusulas anteriores, que no muestra pérdida de peso antes de la descomposición que se observa a temperaturas superiores a 167°C.

**7.** El polimorfo de tartrato de arformoterol, según cualquiera de las cláusulas anteriores, caracterizado por que contiene menos del 0,5% de las impurezas químicas totales basándose en el peso total del compuesto.

25 **8.** El polimorfo de tartrato de arformoterol, según cualquiera de las cláusulas anteriores, caracterizado por que contiene igual o menos del 0,2% de la impureza de degradación (R)-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-[[[(1R))-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etanol) basado en el peso total del compuesto.

30 **9.** Un solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol, caracterizado por, como mínimo, uno de los siguientes:

(i) un patrón de difracción de rayos X de polvo que muestra los siguientes picos a 6,5, 13,7, 17,9, 18,4, 20,3, 21,6, 24,6 y  $24,8 \pm 0,2$  grados dos theta; o

35 (ii) un termograma de DSC que muestra un pico endotérmico con un inicio a 124-125°C, y un máximo a 134-136°C, seguido de un pico exotérmico con un máximo a aproximadamente 140-141°C;

en el que el termograma de DSC de la forma D tiene un pico endotérmico adicional con un inicio a 170-172°C.

40 **10.** El solvato en acetonitrilo del tartrato de arformoterol, según la cláusula 9, en el que el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende valores de distancia interplanar a 13,66, 6,46, 4,95, 4,81, 4,37, 4,10, 3,62 y 3,59 Å.

45 **11.** El solvato en acetonitrilo del tartrato de arformoterol, según cualquiera de las cláusulas 9 a 10, en el que el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende, además, uno o más picos adicionales a 13,2, 16,6, 19,2, 23,3 y  $25,1 \pm 0,2$  grados dos theta.

**12.** El solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol, según cualquiera de las cláusulas 9 a 11, en el que el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende, además, uno o más valores de distancia interplanar a 6,72, 5,32, 4,62, 3,82 y 3,54 Å.

50 **13.** El solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol, según cualquiera de las cláusulas 9 a 12, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo, según la figura 2.

55 **14.** El solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol, según cualquiera de las cláusulas 9 a 13, que contiene una cantidad de acetonitrilo en un intervalo entre el 0,2 y el 5% (p/p), preferentemente en una cantidad entre el 1,6 y el 4,1% (p/p), más preferentemente en una cantidad entre el 2 y el 4% (p/p).

**15.** Utilización del solvato en acetonitrilo de arformoterol, según cualquiera de las cláusulas 9 a 14, como intermedio en la preparación de la forma D de tartrato de arformoterol de las cláusulas 1 a 6.

60 **16.** Un procedimiento para preparar solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol, como se define en cualquiera de las cláusulas 9 a 14, a partir de otras formas polimórficas de tartrato de arformoterol que comprende las etapas de:

a) proporcionar una mezcla de tartrato de arformoterol y un disolvente seleccionado de un alcohol, agua y mezclas de los mismos, a una temperatura entre 60 y 70°C;

65 b) enfriar la mezcla obtenida en la etapa (a) a una temperatura entre 50 y 55°C;

- c) añadir acetonitrilo a la mezcla obtenida en la etapa (b) hasta que se obtiene una suspensión;  
 d) enfriar la suspensión obtenida en la etapa (c) mientras se agita a una temperatura entre 10 y 30°C para obtener un sólido; y  
 e) recoger los cristales obtenidos en la etapa (d) y secar los cristales al vacío a una presión de entre 100 y 5.333 Pa (0,75 y 40 mmHg); y a una temperatura entre 20 y 45°C para producir solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol;

en el que, cuando el disolvente utilizado en la etapa (a), es una mezcla de alcohol y agua, la relación de alcohol:agua está entre 1:1 y 1:9.

**17.** El procedimiento, según la cláusula 16, en el que el alcohol utilizado en la etapa (a) se selecciona preferentemente de metanol, etanol e isopropanol.

**18.** El procedimiento, según la cláusula anterior, en el que el alcohol preferente utilizado en la etapa (a) es metanol o etanol.

**19.** El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 16 a 18, en el que el disolvente de la etapa (a) es una mezcla de alcohol/agua en una relación entre 1:1 y 1:5.

**20.** El procedimiento, según la cláusula anterior, en el que la relación de la mezcla de alcohol/agua está, preferentemente, entre 1:1 y 1:4.

**21.** El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 16 a 20, en el que la temperatura de la mezcla de la etapa (a) está, preferentemente, entre 60 y 65°C.

**22.** El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 16 a 21, en el que la relación del disolvente utilizado en la etapa (a) y el acetonitrilo utilizado en la etapa (c) es de, como mínimo, 1:1, preferentemente entre 1:1 y 1:5.

**23.** El procedimiento, según la cláusula anterior, en el que la relación del disolvente utilizado en la etapa (a) y el acetonitrilo utilizado en la etapa (c) está, preferentemente, entre 1:2 y 1:4.

**24.** El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 16 a 23, en el que el secado llevado a cabo en la etapa (e) se realiza a una presión entre 100 y 5.333 Pa (0,75 y 40 mmHg), preferentemente entre 100 y 2.666 Pa (0,75 y 20 mmHg), más preferentemente entre 100 y 399 Pa (0,75 y 3 mm Hg), de la forma más preferente entre 199 y 299 Pa (1,5 y 2,25 mmHg).

**25.** El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 16 a 24, en el que el secado llevado a cabo en la etapa (e) se realiza, preferentemente, a una temperatura entre 25 y 40°C, de la forma más preferente entre 30 y 40°C.

**26.** Un procedimiento para preparar la forma D de tartrato de arformoterol, como se define en cualquiera de las cláusulas 1 a 6, que comprende la etapa de secado de cristales de solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol, como se define en cualquiera de las cláusulas 9 a 14, bajo vacío a una presión entre 100 y 5.333 Pa (0,75 y 40 mmHg); y a una temperatura entre 50 y 90°C.

**27.** El procedimiento, según la cláusula 26, en el que el secado se realiza, preferentemente, a una presión entre 100 y 2.666 Pa (0,75 y 20 mmHg), más preferentemente entre 100 y 399 Pa (0,75 y 3 mmHg), de la forma más preferente entre 199 y 299 Pa (1,5 y 2,25 mmHg).

**28.** El procedimiento, según cualquiera de las dos cláusulas anteriores, en el que el secado se realiza, preferentemente, a una temperatura entre 60 y 80°C, de la forma más preferente a 80°C.

**29.** Un procedimiento para preparar la forma D de tartrato de arformoterol, como se define en cualquiera de las cláusulas 1 a 8, a partir de otras formas polimórficas de tartrato de arformoterol, que comprende las etapas de:

- a) proporcionar una mezcla de tartrato de arformoterol y un disolvente seleccionado de un alcohol, agua y mezclas de los mismos, a una temperatura entre 60 y 70°C;  
 b) enfriar la mezcla obtenida en la etapa (a) a una temperatura entre 50 y 55°C;  
 c) añadir acetonitrilo a la mezcla obtenida en la etapa (b) hasta que se obtiene una suspensión;  
 d) enfriar la suspensión obtenida en la etapa (c) mientras se agita a una temperatura entre 10 y 30°C para obtener un sólido; y  
 e) recoger los cristales obtenidos en la etapa (d) y secar los cristales al vacío a una presión entre 100 y 5.333 Pa (0,75 y 40 mmHg) y a una temperatura entre 50 y 90°C para producir forma D de tartrato de arformoterol;

en el que, cuando el disolvente utilizado en la etapa (a) es una mezcla de alcohol y agua, la relación de alcohol:agua está entre 1:1 y 1:9.

30. El procedimiento, según la cláusula 29, en el que el alcohol utilizado en la etapa (a) se selecciona, preferentemente, de metanol, etanol e isopropanol.
- 5 31. El procedimiento, según la cláusula anterior, en el que el alcohol preferente utilizado en la etapa (a) es metanol o etanol.
32. El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 29 a 31, en el que el disolvente de la etapa (a) es una mezcla de alcohol/agua en una relación entre 1:1 y 1:5.
- 10 33. El procedimiento, según la cláusula anterior, en el que la relación de la mezcla de alcohol/agua está, preferentemente, entre 1:1 y 1:4.
34. El procedimiento, según las cláusulas 29 a 33, en el que la temperatura de la mezcla de la etapa (a) está, preferentemente, entre 60 y 65°C.
- 15 35. El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 29 a 34, en el que la relación del disolvente utilizado en la etapa (a) y el acetonitrilo utilizado en la etapa (c) es, como mínimo, 1:1, preferentemente entre 1:1 y 1:5.
- 20 36. El procedimiento, según la cláusula anterior, en el que la relación del disolvente utilizado en la etapa (a) y el acetonitrilo utilizado en la etapa (c) está, preferentemente, entre 1:2 y 1:4.
37. El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 29 a 36, en el que el secado llevado a cabo en la etapa (e) se realiza, preferentemente, a una presión entre 100 y 2.666 Pa (0,75 y 20 mmHg), más preferentemente entre 100 y 399 Pa (0,75 y 3 mmHg) de la forma más preferente entre 199 y 299 Pa (1,5 y 2,25 mmHg).
- 25 38. El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 29 a 37, en el que el secado se realiza, preferentemente, a una presión entre 100 y 2.666 Pa (0,75 y 20 mmHg), más preferentemente entre y 399 Pa (0,75 y 3 mmHg). de la forma más preferente entre 199 y 299 Pa (1,5 y 2,25 mmHg).
- 30 39. El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 29 a 38, en el que el secado llevado a cabo en la etapa (e) se realiza, preferentemente, a una temperatura entre 60 y 80°C, más preferentemente a 80°C.
40. Un procedimiento para preparar la forma D de tartrato de arformoterol, como se define en cualquiera de las cláusulas 1 a 8, a partir de la base de arformoterol, que comprende las etapas de:
- 35 a) proporcionar una mezcla de base de arformoterol con un alcohol o con una combinación de acetonitrilo y un alcohol a una temperatura entre 15 y 60°C;
- 40 b) añadir una solución de ácido L-tartárico en un disolvente seleccionado de un alcohol, agua y mezclas de los mismos, a la mezcla obtenida en la etapa (a);
- c) enfriar la mezcla de la etapa (b) a una temperatura entre 30 y 15°C, cuando sea necesario, seguido de agitación para obtener un sólido;
- d) enfriar adicionalmente la mezcla de la etapa (c) a una temperatura entre 0 y 10°C; y
- 45 e) recoger los cristales obtenidos en la etapa (d) y secar los cristales bajo presión de aire de entrada y a una temperatura entre 30 y 50°C para producir de tartrato de arformoterol, forma D;
41. El procedimiento, según la cláusula 40, en el que la mezcla proporcionada en la etapa (a) es una mezcla de base de arformoterol con un alcohol, seleccionado de metanol, etanol o isopropanol; preferentemente metanol o etanol; más preferentemente metanol.
- 50 42. El procedimiento, según la cláusula 40, en el que la solución utilizada en la etapa (b) es una solución de ácido L-tartárico en un alcohol, seleccionado de metanol, etanol o isopropanol; preferentemente metanol o etanol; de la forma más preferente metanol.
- 55 43. El procedimiento, según la cláusula 40, en el que el alcohol utilizado en las etapas (a) y (b) es el mismo.
44. El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 40 a 43, en el que el alcohol de las etapas (a) y (b) se selecciona de metanol, etanol e isopropanol.
- 60 45. El procedimiento, según la cláusula anterior, en el que el alcohol preferente utilizado en la etapa (a) y/o la etapa (b) es metanol o etanol.
- 65 46. El procedimiento, según la cláusula anterior, en el que el alcohol más preferente utilizado en la etapa (a) y/o la etapa (b) es metanol

47. El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 40 a 46, en el que la relación del alcohol/acetonitrilo utilizada en la etapa (a) es de, como mínimo, 1:0,1, preferentemente entre 1:1 y 1:5
- 5 48. El procedimiento, según la cláusula anterior, en el que la relación del alcohol/acetonitrilo está, preferentemente, entre 1:1 y 1:4.
49. El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 40 a 48, en el que la mezcla de la etapa (a) está, preferentemente, a una temperatura entre 20 y 60°C.
- 10 50. El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 40 a 49, en el que la temperatura del enfriamiento llevado a cabo en la etapa (d) está, preferentemente, entre 0 y 5°C.
- 15 51. El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 40 a 50, en el que las etapas (a) a (d) se realizan en atmósfera inerte, tal como en atmósfera de nitrógeno o argón; preferentemente, en atmósfera de nitrógeno.
52. El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 40 a 51, en el que el secado llevado a cabo en la etapa (e) se realiza a una presión de 0,1 MPa (760 mmHg).
- 20 53. El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 40 a 52, en el que el secado llevado a cabo en la etapa (e) se realiza a una presión entre 100 a 5.333 Pa (0,75 a 40 mmHg), sin la utilización de presión de aire de entrada.
- 25 54. El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 40 a 53, en el que la temperatura del secado llevado a cabo en la etapa (e) está, preferentemente, entre 35 y 45°C, más preferentemente a 40°C.
55. La forma D de tartrato de arformoterol, como se define en cualquiera de las cláusulas 1 a 8, que tiene, como mínimo, el 30% (p/p) de forma D, preferentemente del 40% al 90% (p/p), más preferentemente del 50% al 80 % (p/p) con relación al peso total de la forma D y el polimorfo A.
- 30 56. La forma D de tartrato de arformoterol de la cláusula 55, que tiene entre el 40 y el 50% del polimorfo A conocido.
- 35 57. La forma D de tartrato de arformoterol de cualquiera de las dos cláusulas anteriores, caracterizada por un termograma de DSC que muestra un primer pico endotérmico con un inicio a 124-125°C y un máximo a 130-131°C; seguido por un pico exotérmico con un máximo de 137-138°C, y un segundo pico endotérmico con un máximo a 191-192°C.
- 40 58. La forma D de tartrato de arformoterol de cualquiera de las tres cláusulas anteriores, que tiene una calorimetría diferencial de barrido (DSC) y un análisis termogravimétrico (TGA) según la figura 3.
59. Un procedimiento para preparar la forma D de tartrato de arformoterol de cualquiera de las tres cláusulas anteriores, a partir de otras formas polimórficas de tartrato de arformoterol, que comprende las etapas de:
- 45 a) proporcionar una mezcla de tartrato de arformoterol y un disolvente seleccionado de un alcohol, agua y mezclas de los mismos, a una temperatura entre 60 y 70°C;
- b) enfriar la mezcla obtenida en la etapa (a) a una temperatura entre 50 y 55°C;
- c) añadir acetonitrilo a la mezcla obtenida en la etapa (b) hasta que se obtiene una suspensión;
- d) enfriar la suspensión obtenida en la etapa (c) mientras se agita a una temperatura entre 10 y 30°C para obtener un sólido; y
- 50 e) recoger los cristales obtenidos en la etapa (d) y secar los cristales al vacío a una presión de 100 y 5.333 Pa (0,75 y 40 mmHg) y a una temperatura entre 50 y 90°C;
- en el que la relación de alcohol:agua utilizada en la etapa (a) es superior a 1:1 y hasta 5:1
- 55 60. El procedimiento, según la cláusula 59, en el que el alcohol utilizado en la etapa (a) se selecciona, preferentemente, de metanol y etanol.
- 60 61. El procedimiento, según la cláusula anterior, en el que el alcohol preferente utilizado en la etapa (a) es etanol.
62. El procedimiento, según las cláusulas 59 a 61, en el que la relación de la mezcla de alcohol/agua de la etapa (a) está, preferentemente, entre 3:1 y 4:1, más preferentemente 4:1.
- 65 63. El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 59 a 62, en el que la temperatura de la mezcla de la etapa (a) está, preferentemente, entre 60 y 65°C.

64. El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 59 a 63, en el que la relación del disolvente utilizado en la etapa (a) y el acetonitrilo utilizado en la etapa (c) es, como mínimo, 1:1, preferentemente entre 1:1 y 1:4.

65. El procedimiento, según la cláusula anterior, en el que la relación del disolvente utilizado en la etapa (a) y el acetonitrilo utilizado en la etapa (c) está, preferentemente, entre 1:2 y 1:3.

66. El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 59 a 65, en el que el secado llevado a cabo en la etapa (e) se realiza, preferentemente, a una presión entre 100 y 2.666 Pa (0,75 y 40 mmHg), más preferentemente entre 100 y 399 (0,75 y 3 mmHg), de la forma más preferente entre 199 y 299 Pa (1,5 y 2,25 mmHg).

67. El procedimiento, según cualquiera de las cláusulas 59 a 66, en el que el secado llevado a cabo en la etapa (e) se realiza, preferentemente, a una temperatura entre 60 y 80°C.

68. El tartrato de arformoterol, como se define en cualquiera de las cláusulas 1 a 8 o 55 a 58, obtenido u obtenible, según el procedimiento descrito en cualquiera de las cláusulas 26 a 54 o 59 a 67.

69. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del tartrato de arformoterol obtenido, según cualquiera de las cláusulas 26 a 67, y, como mínimo, un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

70. Composición farmacéutica que contiene tartrato de arformoterol obtenido mezclando la forma D de tartrato de arformoterol, según cualquiera de las cláusulas 1 a 8, y, como mínimo, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y su utilización como broncodilatador.

71. Composición farmacéutica del tartrato de arformoterol obtenido mezclando la forma D, según cualquiera de las cláusulas 1-8, y el polimorfo A en una relación peso/peso tal que la forma D esté presente en una cantidad de, como mínimo, el 30% (p/p), preferentemente del 40% al 90% (p/p), más preferentemente del 50% al 80% (p/p) con relación al peso total de la forma D y el polimorfo A, y, como mínimo, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y su utilización como broncodilatador.

72. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del tartrato de arformoterol, según cualquiera de las cláusulas 1 a 8 y 55 a 58 y, como mínimo, un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

73. La forma D de tartrato de arformoterol, según cualquiera de las cláusulas 1-8, para utilización como broncodilatador.

74. El tartrato de arformoterol, según cualquiera de las cláusulas 55 a 58, para utilización como broncodilatador.

75. El tartrato de arformoterol, según cualquiera de las cláusulas 1 a 8, o 55 a 58, para utilización como medicamento.

76. La utilización de tartrato de arformoterol, según cualquiera de las cláusulas 1 a 8, o 55 a 58, como broncodilatador.

77. Un método para efectuar broncodilatación, comprendiendo el método la administración, a un sujeto que necesita dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de tartrato de arformoterol, según cualquiera de las cláusulas 1 a 6, o 53 a 56, o una composición farmacéutica, según cualquiera de las cláusulas 67 a 70.

La presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos. En ningún caso deben interpretarse como una limitación del alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones.

## EJEMPLOS

### Métodos generales

Los patrones de difracción de rayos X en polvo (PXR) se adquirieron en un sistema de difracción de polvo D8 Advance Series 2Theta/Theta utilizando  $\text{Cu}_{K\alpha 1}$ -radiación (1,54060 Ångström) en geometría de transmisión. El sistema estaba equipado con un PSD de recuento de fotones individuales VANTEC-1, un monocromador de germanio, una plataforma de muestreo de cambiador automático de noventa posiciones, ranuras de divergencia fijas y soldaduras radiales. Las muestras se prepararon y se colocaron en portamuestras estándar utilizando dos láminas de poliacetato. Se realizaron barridos de una hora en un intervalo de 4° a 40° en 2θ.

Programas utilizados: recopilación de datos con DIFFRAC plus XRD Commander V.2.5.1 y evaluación con EVA V.12.0.

El análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se registró en un calorímetro Mettler Toledo DSC822e. Condiciones experimentales: crisoles de aluminio de 40 µl; atmósfera de nitrógeno seco a un caudal de 50 ml/min; velocidad de calentamiento de 10°C/min entre 30 y 300°C. La recopilación y evaluación de datos se realizó con el software STARe.

5 El análisis termogravimétrico (TGA) se registró en una termobalanza Mettler Toledo SDTA851e. Condiciones experimentales: crisoles de aluminio de 40 µl; atmósfera de nitrógeno seco a un caudal de 80 ml/min; velocidad de calentamiento de 10°C/min entre 30 y 300°C. La recopilación y evaluación de datos se realizó con el software STARe.

#### 10 **Ejemplo 1. Síntesis de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

Se añadió una solución que contenía 3,9 g (26 mmol) de ácido L-tartárico y 36 ml de metanol a una solución de 9 g (26 mmol) de base de arformoterol y 144 ml de metanol a 23°C. Posteriormente, la mezcla resultante se sembró con la forma D y se agitó a 23°C durante 1 hora. Luego se enfrió más a 0-5°C durante 1 hora y el producto se recogió por filtración y se secó bajo aire de entrada (presión atmosférica) durante 16 horas para proporcionar 11,1 g (86% de rendimiento) (99,7% de pureza química, que contenía 0,14% de la impureza de degradación (R)-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etanol] de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol, como un polvo blanquecino. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 1,03 (d, 3H); 2,50-2,67 (m, 5H); 3,72 (s, 3H); 3,99 (s, 2H); 4,65-4,85 (m, 1H); 6,82-7,15 (m, 5H); 8,02 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 9,60 (s, NH). No se detectó disolvente residual (1H-RMN). PSD: d<sub>50</sub> = 2,3 µm.

#### **Ejemplo 2. Síntesis de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

25 Se añadió una solución de 4,2 g (28 mmol) de ácido L-tartárico y 36 ml de metanol a una solución de 9,7 g (28 mmol) de base de arformoterol, 41 ml de metanol y 117 ml de acetonitrilo a 23°C. Posteriormente, la mezcla resultante se sembró con la forma D y se agitó a 23°C durante 1 hora. Luego se enfrió más a 0-5°C durante 1 hora y el producto se recogió por filtración y se secó bajo aire de entrada (presión atmosférica) a 40°C durante 16 horas para proporcionar 12,6 g (91% de rendimiento) (99,5% de pureza química) de la forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol, como un polvo blanquecino. 1H-RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 1,03 (d, 3H); 2,50-2,67 (m, 5H); 3,72 (s, 3H); 3,99 (s, 2H); 4,65-4,85 (m, 1H); 6,82-7,15 (m, 5H); 8,02 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 9,60 (s, NH). Se detectó acetonitrilo residual al 0,2% (es decir, no solvatado) (1H-RMN).

#### 35 **Ejemplo 3. Síntesis de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

Se añadió una solución de 4,2 g (28 mmol) de ácido L-tartárico y 36 ml de etanol a una solución de 9,7 g (28 mmol) de base de arformoterol, 41 ml de etanol y 117 ml de acetonitrilo a 23°C. Posteriormente, la mezcla resultante se agitó a 23°C durante 1 hora. Luego se enfrió más a 0-5°C durante 1 hora y el producto se recogió por filtración. El producto se secó bajo aire de entrada (presión atmosférica) a 40°C durante 16 horas para proporcionar 12,4 g (89% de rendimiento) (99% de pureza química) de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol, como un polvo blanquecino. 1H-RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 1,03 (d, 3H); 2,50-2,67 (m, 5H); 3,72 (s, 3H); 3,99 (s, 2H); 4,65-4,85 (m, 1H); 6,82-7,15 (m, 5H); 8,02 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 9,60 (s, NH).

#### 45 **Ejemplo 4. Síntesis de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

Se añadió una solución de 4,2 g (28 mmol) de ácido L-tartárico y 46 ml de etanol a una solución de 9,6 g (28 mmol) de base arformoterol, 31 ml de etanol y 117 ml de acetonitrilo a 60°C. Posteriormente, la mezcla resultante se enfrió a 23°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Luego se enfrió más a 0-5°C durante 1 hora y el producto se recogió por filtración y se secó bajo aire de entrada (presión atmosférica) a 40°C durante 16 horas para proporcionar 12,2 g (89% de rendimiento) (99,6% de pureza química) de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol, como un polvo blanquecino. 1H-RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 1,03 (d, 3H); 2,50-2,67 (m, 5H); 3,72 (s, 3H); 3,99 (s, 2H); 4,65-4,85 (m, 1H); 6,82-7,15 (m, 5H); 8,02 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 9,60 (s, NH). No se detectó disolvente residual (1H-RMN).

#### 55 **Ejemplo 5. Síntesis de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

Se añadió una solución de 4,2 g (28 mmol) de ácido L-tartárico y 21 ml de agua a una solución de 9,7 g (28 mmol) de base de arformoterol, 70 ml de metanol y 105 ml de acetonitrilo a 23°C. Posteriormente, la mezcla resultante se sembró con la forma D y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Luego se enfrió más a 0-5°C durante 1 hora y el producto se recogió por filtración y se secó bajo aire de entrada (presión atmosférica) a 40°C durante 16 horas para proporcionar 11,5 g (83% de rendimiento) (99,9% de pureza química) de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol, como un polvo blanquecino. 1H-RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 1,03 (d, 3H); 2,50-2,67 (m, 5H); 3,72 (s, 3H); 3,99 (s, 2H); 4,65-4,85 (m, 1H); 6,82-7,15 (m, 5H); 8,02 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 9,60 (s, NH). Se detectó acetonitrilo residual al 0,2% (es decir, no solvatado) (1H-RMN).

**Ejemplo 6. Síntesis de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

Una suspensión de 9 g (18 mmol) de la forma B de L-tartrato de arformoterol y 270 ml de metanol se calentó a 60°C hasta la solución. Posteriormente, a la mezcla resultante se le añadieron 360 ml de acetonitrilo hasta que se obtuvo una suspensión. La suspensión se enfrió a 23°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Luego se enfrió más a 0-5°C durante 1 hora y el producto se recogió por filtración y aire de entrada seco (presión atmosférica) a 40°C durante 16 horas para proporcionar 8,1 g (90% de rendimiento) (99,8% de pureza química) de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol, como un polvo blanquecino. 1H-RMN (200 MHz, d6-DMSO) δ: 1,03 (d, 3H); 2,50-2,67 (m, 5H); 3,72 (s, 3H); 3,99 (s, 2H); 4,65-4,85 (m, 1H); 6,82-7,15 (m, 5H); 8,02 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 9,60 (s, NH).

**Ejemplo 7. Síntesis de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

Una suspensión de 1,073 g (2,16 mmol) de la forma B de tartrato de (R,R)-arformoterol en 30 ml de metanol se calentó a la temperatura de reflujo del disolvente durante 15 minutos hasta que se obtuvo una solución clara de color amarillo-naranja. Posteriormente, se enfrió a aproximadamente 60-50°C y seguido de la adición de alícuotas de 10 ml de acetonitrilo (total de 40 ml) a la misma temperatura hasta que se obtuvo una suspensión. La suspensión se enfrió además a 10-40°C y se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. El producto se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó al vacío (2 mbar, equivalente a 1,5 mm de Hg) a 80°C durante 15 horas para proporcionar 773 mg (73% de rendimiento) de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol, que no contenía disolvente detectado por análisis de 1H-RMN o TGA.

**Ejemplo 8. Síntesis de solvato en acetonitrilo de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

Una suspensión de 348,8 mg (0,70 mmol) de forma B de tartrato de (R,R)-arformoterol en 15 ml de metanol se calentó a la temperatura de reflujo del disolvente durante 15 minutos o hasta que se obtuvo una solución amarilla clara. Posteriormente, se enfrió a aproximadamente 60-50°C y luego se añadieron alícuotas de 5 ml de acetonitrilo (total de 45 ml) a la misma temperatura hasta que se obtuvo una suspensión. La suspensión se enfrió además a 10-40°C y se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. El producto se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó al vacío (2 mbar, equivalente a 1,5 mm de Hg) a 40°C durante 12 horas para proporcionar 262,4 mg (75% de rendimiento) de solvato en acetonitrilo de L-tartrato de (R,R)-formoterol, que contenía acetonitrilo en un intervalo entre el 2 y el 4% (p/p), según se determinó por análisis de 1H-NMR o TGA.

**Ejemplo 9. Síntesis de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

El solvato en acetonitrilo de L-tartrato de (R,R)-formoterol preparado según el ejemplo 8, se secó al vacío (2 mbar, equivalente a 1,5 mm de Hg) a 80°C durante 16 horas para obtener la forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol, que no contenía disolvente detectado por análisis de 1H-RMN o TGA.

**Ejemplo 10. Síntesis de solvato en acetonitrilo de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

Una suspensión de 135 mg (0,27 mmol) de forma A de L-tartrato de (R,R)-arformoterol y 7,5 ml de metanol se calentó a la temperatura de reflujo del disolvente durante 10 minutos. A continuación, la solución obtenida se dejó enfriar a aproximadamente 50-60°C, seguido de la adición de 19 ml de acetonitrilo a la misma temperatura. Posteriormente, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El producto se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó al vacío (2-3 mbar, equivalente a 1,5-2,25 mm de Hg) a 25°C durante 1 hora para proporcionar solvato en acetonitrilo de L-tartrato de (R,R)-formoterol, que contenía aproximadamente el 2,5% (p/p) de acetonitrilo, según se determinó por análisis de 1H-RMN.

**Ejemplo 11. Síntesis de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

El solvato en acetonitrilo de L-tartrato de (R,R)-formoterol preparado según el ejemplo 10 se secó al vacío (2-3 mbar, equivalente a 1,5-2,25 mm de Hg) a 80°C durante 1 hora para obtener forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol, que no contenía disolvente detectado por análisis de TGA.

**Ejemplo 13. Síntesis de solvato en acetonitrilo de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

Una suspensión de 407,3 mg (0,82 mmol) de forma B de tartrato de (R,R)-arformoterol y 15 ml de metanol se calentó a la temperatura de reflujo del disolvente durante 15 minutos. A continuación, la solución obtenida se dejó enfriar a aproximadamente 50-60°C, seguido de la adición de 45 ml de acetonitrilo a la misma temperatura. Posteriormente, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. El producto se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó al vacío (2-3 mbar, equivalente a 1,5-2,25 mm de Hg) a 60°C durante 2 horas para proporcionar 345,5 mg (85% de rendimiento) de solvato en acetonitrilo de L-tartrato de (R,R)-formoterol, que contenía aproximadamente un 1,6% (p/p) de acetonitrilo, según se determinó por análisis de TGA.

**Ejemplo 14. Síntesis de solvato en acetonitrilo de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

Una suspensión de 1,007 g (2 mmol) de forma A de tartrato de (R,R)-arformoterol y 65 ml de metanol se calentó a la temperatura de reflujo del disolvente durante 30 minutos. Luego, la solución obtenida se enfrió a 50°C en 30 minutos, seguido de la adición de 90 ml de acetonitrilo a la misma temperatura durante 10 minutos. Posteriormente, la solución se enfrió a 30°C en 30 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó al vacío (2-3 mbar, equivalente a 1,5-2,25 mm de Hg) a 40°C durante 17 horas para proporcionar solvato en acetonitrilo de L-tartrato de (R,R)-formoterol, que contenía aproximadamente un 2,7% (p/p) de acetonitrilo, según se determinó por análisis de TGA.

**Ejemplo 15. Síntesis de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

El solvato en acetonitrilo de L-tartrato de (R,R)-formoterol preparado según el ejemplo 14 se secó al vacío (2-3 mbar, equivalente a 1,5-2,25 mm de Hg) a 60°C durante 2 horas para obtener forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol (55% de rendimiento) (99,9% de pureza química), que no contenía disolvente detectado por análisis de TGA.

**Ejemplo 16. Síntesis de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

Se suspendieron 216,7 mg (0,44 mmol) de forma A de tartrato de (R,R)-arformoterol en 1 ml de una mezcla de metanol/agua (relación 1:1) y se calentaron a una temperatura entre 60 y 70°C durante 10 minutos. A continuación, la solución obtenida se dejó enfriar a aproximadamente 50-60°C, seguido de la adición de 4 ml de acetonitrilo a la misma temperatura. Posteriormente, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El producto se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó al vacío (2-3 mbar, equivalente a 1,5-2,25 mm Hg) a 80°C durante 2 horas para proporcionar 150,5 mg (69% de rendimiento) (99,92% de pureza química) de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol, que no contenía disolvente detectado por análisis de <sup>1</sup>H-RMN o TGA.

**Ejemplo 17. Síntesis de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

Se suspendieron 262 mg (0,53 mmol) de forma A de tartrato de (R,R)-arformoterol en 1 ml de una mezcla de etanol/agua (relación 1:1) y se calentaron a una temperatura entre 60 y 70°C durante 10 minutos. A continuación, la solución obtenida se dejó enfriar a aproximadamente 50-60°C, seguido de la adición de 3 ml de acetonitrilo a la misma temperatura. Posteriormente, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El producto se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó al vacío (2-3 mbar, equivalente a 1,5-2,25 mm de Hg) a 80°C durante 2 horas para proporcionar 193,3 mg (74% de rendimiento) (99,94% de pureza química) de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol, que no contenía disolvente detectado por análisis de <sup>1</sup>H-RMN o TGA.

**Ejemplo 18. Síntesis de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

Se suspendieron 323,2 mg (0,65 mmol) de forma A de tartrato de (R,R)-arformoterol en 1 ml de una mezcla de etanol/agua (relación 1:4) y se calentaron a una temperatura entre 60 y 70°C durante 10 minutos. A continuación, la solución obtenida se dejó enfriar a aproximadamente 50-60°C, seguido de la adición de 3 ml de acetonitrilo a la misma temperatura. Posteriormente, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El producto se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó al vacío (2-3 mbar, equivalente a 1,5-2,25 mm de Hg) a 80°C durante 2 horas para proporcionar 233 mg (72% de rendimiento) (99,94% de pureza química) de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol, que no contenía disolvente detectado por análisis de <sup>1</sup>H-RMN o TGA.

**Ejemplo 19. Síntesis de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

Se suspendieron 215,5 mg (0,44 mmol) de forma A de tartrato de (R,R)-arformoterol en 1 ml de una mezcla de isopropanol/agua (relación 1:1) y se calentaron a una temperatura entre 60 y 70°C durante 10 minutos. A continuación, la solución obtenida se dejó enfriar a aproximadamente 50-60°C, seguido de la adición de 3 ml de acetonitrilo a la misma temperatura. Posteriormente, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El producto se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó al vacío (2-3 mbar, equivalente a 1,5-2,25 mm de Hg) a 80°C durante 2 horas para proporcionar 130 mg (60% de rendimiento) de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol, que no contenía disolvente detectado por análisis de <sup>1</sup>H-RMN o TGA.

**Ejemplo 20. Síntesis de la forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol, utilizando base de arformoterol como material de partida**

Se añadió una solución de 4,2 g (28 mmol) de ácido L-tartárico y 21 ml de agua a una solución de 9,7 g (28 mmol) de base de arformoterol, 70 ml de etanol y 105 ml de acetonitrilo a 60°C. Posteriormente, la mezcla resultante se sembró con la forma D enfriada a 23°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Luego se enfrió más a 0-5°C durante 1 hora y el producto se recogió por filtración y se secó bajo aire de entrada (presión atmosférica) a 40°C durante 16 horas para proporcionar 12,2 g (88% de rendimiento) (99,9% de pureza química), que contiene el 0,05% de la impureza de degradación (R)-1-(3-amino-4-hidroxifenil)-2-[[1(R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etanol de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol, como un polvo blanquecino, que contiene menos del 1% de polimorfo A.

1H-RMN (200 MHz, d6-DMSO)  $\delta$ : 1,03 (d, 3H); 2,50-2,67 (m, 5H); 3,72 (s, 3H); 3,99 (s, 2H); 4,65-4,85 (m, 1H); 6,82-7,15 (m, 5H); 8,02 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 9,60 (s, NH).

**Ejemplo 21. Síntesis de una mezcla de la forma D y el polimorfo A de L-tartrato de (R,R)-formoterol, utilizando polimorfo A de tartrato de arformoterol como material de partida**

Se suspendieron 318,4 mg (0,64 mmol) de forma A de tartrato de (R,R)-arformoterol en 1 ml de una mezcla de metanol/agua (relación 4:1) y se calentó a una temperatura entre 60 y 70°C durante 10 minutos. A continuación, la solución obtenida se dejó enfriar a aproximadamente 50-60°C, seguido de la adición de 3 ml de acetonitrilo a la misma temperatura. Posteriormente, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El producto se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó al vacío (2-3 mbar, equivalente a 1,5-2,25 mm Hg) a 80°C durante 2 horas para proporcionar 278,8 mg (88% de rendimiento) (99,65% de pureza química) de una mezcla de la forma D y el polimorfo A de L-tartrato de (R,R)-formoterol, que no contenía disolvente detectado por análisis de 1H-RMN o TGA.

**Ejemplos de caracterización:**

**Solubilidad de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

Diferentes cantidades de las formas A, B, C o D de L-tartrato de (R,R)-formoterol y una mezcla de las formas A y D, se pesaron por separado y se añadieron 0,5 ml de agua milliQ. Las suspensiones obtenidas se agitaron a 25°C durante 1 hora en un equipo Crystal 16, que incluía un sistema de detección de turbidez que permitía determinar si un soluto se había disuelto por completo. Los resultados obtenidos mostraron un intervalo de concentración, en el que el valor menor indicaba la concentración más alta a la cual el soluto se disolvía por completo, y el valor mayor indicaba la concentración más baja a la que el soluto no se disolvía por completo. Los resultados se resumen en la tabla 1. Dependiendo de los métodos exactos mediante los cuales se prepararon los diversos polimorfos de tartrato de arformoterol, se observó un intervalo de tamaños de partícula y grados de cristalinidad. El tamaño de partícula (valor  $d_{50}$ ; es decir, el diámetro medio) generalmente se descubrió que variaba de 1 a 100  $\mu\text{m}$ . Sin embargo, como resultado de la variación en el tamaño de partícula y el grado de cristalinidad, se observó un intervalo de diferentes solubilidades para cada polimorfo dado, como se notifica a continuación.

De acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos, 24<sup>a</sup> ed., se puede definir que la forma A y la forma B son escasamente solubles en agua, mientras que, significativamente, la nueva forma D es soluble en agua.

Tabla 1. Ensayos de solubilidad de diferentes formas polimórficas de L-tartrato de (R,R)-formoterol

Forma polimórfica de L-tartrato de (R,R)-formoterol	Intervalo de solubilidad (mg/ml)	Solubilidad como se da a conocer en el documento de EE.UU. 6.268.533 (mg/ml)
forma A	14-17	15,4
forma B	24-32	26,7
forma C	12-18	
forma D	38-83	
Mezcla forma A/forma D	14-17	

**Estabilidad de la forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol y solvato en acetonitrilo de L-tartrato de (R,R)-formoterol**

Los ensayos de estabilidad de forma D de L-tartrato de (R,R)-formoterol y un solvato en acetonitrilo de L-tartrato de (R,R)-formoterol obtenidos como se describió anteriormente se realizaron en diferentes condiciones de temperatura ( $T = 5-7^\circ\text{C}$  y temperatura ambiente) después de 7, 18, 30 y 90 días. Las muestras se colocaron en un vial a presión atmosférica, bajo vacío y en atmósfera inerte. Los resultados se muestran en la tabla 2 y demuestran que la forma D es estable.

Tabla 2. Ensayos de estabilidad de L-tartrato de (R,R)-formoterol de forma D y solvato en acetonitrilo de L-tartrato de (R,R)-formoterol

		Condiciones de prueba de estabilidad									
Ejemplo	Presión atmosférica, Temp. = 5-7°C	Presión atmosférica a temperatura ambiente			Atmósfera inerte a temperatura ambiente			Vacío a temperatura ambiente			
		después de 7 días	después de 30 días	después de 90 días	después de 18 días	después de 30 días	después de 90 días	después de 30 días	después de 90 días	después de 30 días	después de 90 días
15	forma D	forma D	forma D	forma D	forma D	forma D	forma D	forma D	forma D	forma D	forma D
13	solvato en acetonitrilo	Solvato en acetonitrilo	Solvato en acetonitrilo	forma D	forma D	forma D	forma D	forma D	forma D	forma D	forma D

## REIVINDICACIONES

1. Forma polimórfica de tartrato de arformoterol, designado como forma D, que es **caracterizado por** como mínimo uno de los siguientes:

5 (i) un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 6,8, 13,3, 13,6, 13,8, 14,1, 18,2, 18,7, 20,0 ± 0,2 grados dos theta; o

10 (ii) un termograma de DSC que muestra un pico endotérmico con un inicio a 119-120°C, y un máximo a 129-131°C, seguido de un pico exotérmico con un máximo a 137-138°C; en el que el termograma de DSC de la forma D tiene un pico endotérmico adicional con un inicio a 168-170°C.

2. Forma D de tartrato de arformoterol, según la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende, además, uno o más picos adicionales a 7,4, 15,9, 25,1 y 25,8 ± 0,2 grados dos theta.

15 3. Solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol, **caracterizado por**, como mínimo, uno de los siguientes:

(i) un patrón de difracción de rayos X de polvo que muestra los siguientes picos a 6,5, 13,7, 17,9, 18,4, 20,3, 21,6, 24,6 y 24,8 ± 0,2 grados dos theta; o

20 (ii) un termograma de DSC que muestra un pico endotérmico con un inicio a 124-125°C, y un máximo a 134-136°C, seguido de un pico exotérmico con un máximo a 140-141°C; en el que el termograma de DSC tiene un pico endotérmico adicional con un inicio a 170-172°C.

25 4. Solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol, según la reivindicación 3, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende, además, uno o más picos adicionales a 13,2, 16,6, 19,2, 23,3 y 25,1 ± 0,2 grados dos theta.

30 5. Solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol, según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, que contiene una cantidad de acetonitrilo en un intervalo entre el 0,2 y el 5% (p/p), preferentemente en una cantidad entre el 1,6 y el 4,1% (p/p), más preferentemente en una cantidad entre el 2 y el 4% (p/p).

6. Utilización del solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol, según cualquiera de las reivindicaciones 3-5, como intermedio en la preparación de la forma D de tartrato de arformoterol, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2.

35 7. Procedimiento para preparar el solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol, según cualquiera de las reivindicaciones 3-5, opcionalmente a partir de otras formas polimórficas de tartrato de arformoterol, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

40 a) proporcionar una mezcla de tartrato de arformoterol y un disolvente seleccionado de un alcohol, agua y mezclas de los mismos, a una temperatura entre 60 y 70°C;

b) enfriar la mezcla obtenida en la etapa (a) a una temperatura entre 50 y 55°C;

c) añadir acetonitrilo a la mezcla obtenida en la etapa (b) hasta que se obtiene una suspensión;

45 d) enfriar la suspensión obtenida en la etapa (c) mientras se agita a una temperatura entre 10 y 30°C para obtener un sólido; y

e) recoger los cristales obtenidos en la etapa (d) y secar los cristales al vacío a una presión entre 100 Pa (0,75 mmHg) y 5.333 Pa (40 mmHg) y a una temperatura entre 20 y 45°C; o secar los cristales bajo presión de aire de entrada y a una temperatura entre 20 y 45°C, para producir solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol;

50 en el que, cuando el disolvente utilizado en la etapa (a) es una mezcla de alcohol y agua, la relación de alcohol:agua es de 1:1 a 1:9.

55 8. Procedimiento para preparar la forma D de tartrato de arformoterol, según se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende la etapa de secado de cristales de solvato en acetonitrilo de tartrato de arformoterol, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 3-5, bajo presión de entrada o bajo vacío en una presión entre 100 Pa (0,75 mmHg) y 5.333 Pa (40 mmHg), y a una temperatura entre 50 y 90°C.

60 9. Procedimiento para preparar la forma D de tartrato de arformoterol, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, opcionalmente a partir de otras formas polimórficas de tartrato de arformoterol o mezclas de las mismas, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

a) proporcionar una mezcla de tartrato de arformoterol y un disolvente seleccionado de un alcohol, agua y mezclas de los mismos, a una temperatura entre 60 y 70°C;

b) enfriar la mezcla obtenida en la etapa (a) a una temperatura entre 50 y 55°C;

c) añadir acetonitrilo a la mezcla obtenida en la etapa (b) hasta que se obtiene una suspensión;

65 d) enfriar la suspensión obtenida en la etapa (c) mientras se agita a una temperatura entre 10 y 30°C para obtener un sólido; y

e) recoger los cristales obtenidos en la etapa (d), y secar los cristales al vacío a una presión entre 100 Pa (0,75 mmHg) y 5.333 Pa (40 mmHg) a una temperatura entre 50 y 90°C, para producir forma D de tartrato de arformoterol;

5 en el que, cuando el disolvente utilizado en la etapa (a) es una mezcla de alcohol y agua, la relación de alcohol:agua está entre 1:1 y 1:9.

10. Procedimiento para preparar la forma D de tartrato de arformoterol, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, a partir de la base de arformoterol, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

10 a) proporcionar una mezcla de base de arformoterol con un alcohol o con una combinación de acetonitrilo y un alcohol, a una temperatura entre 15 y 60°C;

b) añadir una solución de ácido L-tartárico en un disolvente seleccionado de un alcohol, agua y mezclas de los mismos, a la mezcla obtenida en la etapa(a);

15 c) enfriar la mezcla de la etapa (b), a una temperatura entre 30 y 15°C, seguido de agitación para obtener un sólido;

d) enfriar además la mezcla de la etapa (c) a una temperatura entre 0 y 10°C; y

e) recoger los cristales obtenidos en la etapa (d), y secar los cristales bajo presión de aire de entrada y a una temperatura entre 30 y 50°C para producir forma D de tartrato de arformoterol.

20 11. Mezcla de forma D y polimorfo A de tartrato de arformoterol.

25 12. Mezcla, según la reivindicación 11, en la que el porcentaje en peso de la forma D es, como mínimo, el 30% (p/p), preferentemente del 40% al 90% (p/p), más preferentemente del 50% al 80% (p/p) con respecto al peso total de la forma D y el polimorfo A.

30 13. Procedimiento para la preparación de mezclas de la forma D y el polimorfo A de tartrato de arformoterol, según la reivindicación 11 o 12, opcionalmente de otras formas polimórficas de tartrato de arformoterol, y que comprende las etapas de:

a) proporcionar una mezcla de tartrato de arformoterol y un disolvente que es una mezcla de un alcohol y agua a una temperatura entre 60 y 70°C;

b) enfriar la mezcla obtenida en la etapa (a) a una temperatura entre 50 y 55°C;

c) añadir acetonitrilo a la mezcla obtenida en la etapa (b) hasta que se obtiene una suspensión;

35 d) enfriar la suspensión obtenida en la etapa (c) mientras se agita a una temperatura entre 10 y 30°C para obtener un sólido; y

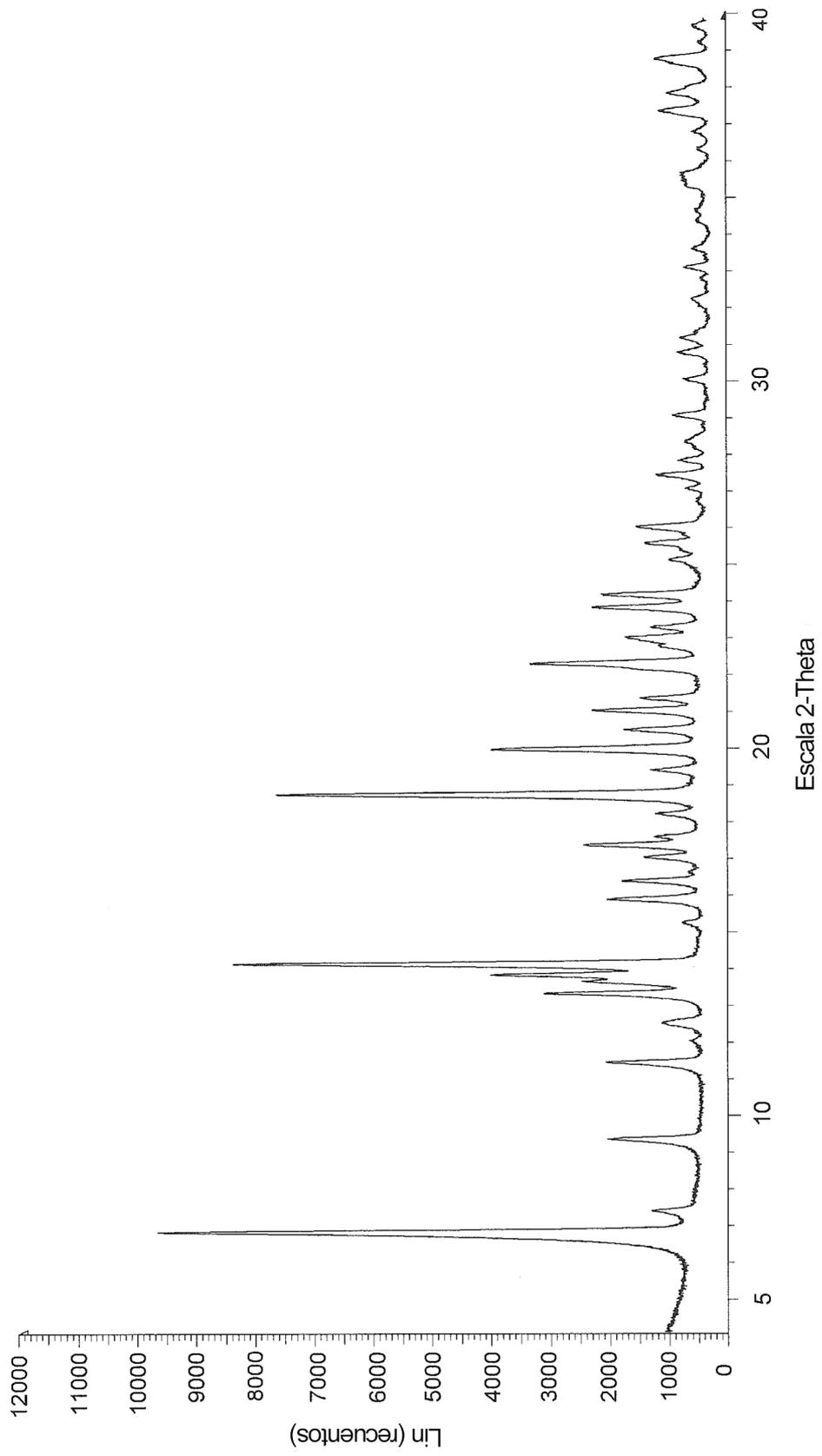
e) recoger los cristales obtenidos en la etapa (d), y secar los cristales al vacío a una presión entre 100 Pa (0,75 mmHg) y 5.333 Pa (40 mmHg) a una temperatura entre 50 y 90°C;

40 en el que la relación de alcohol:agua utilizada en la etapa (a) es superior a 1:1 y hasta 5:1.

14. Composición farmacéutica que comprende el tartrato de arformoterol, según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 11 o 12 y, como mínimo, un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 15. Tartrato de arformoterol, según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 11 o 12, para su utilización como broncodilatador.

FIGURA 1



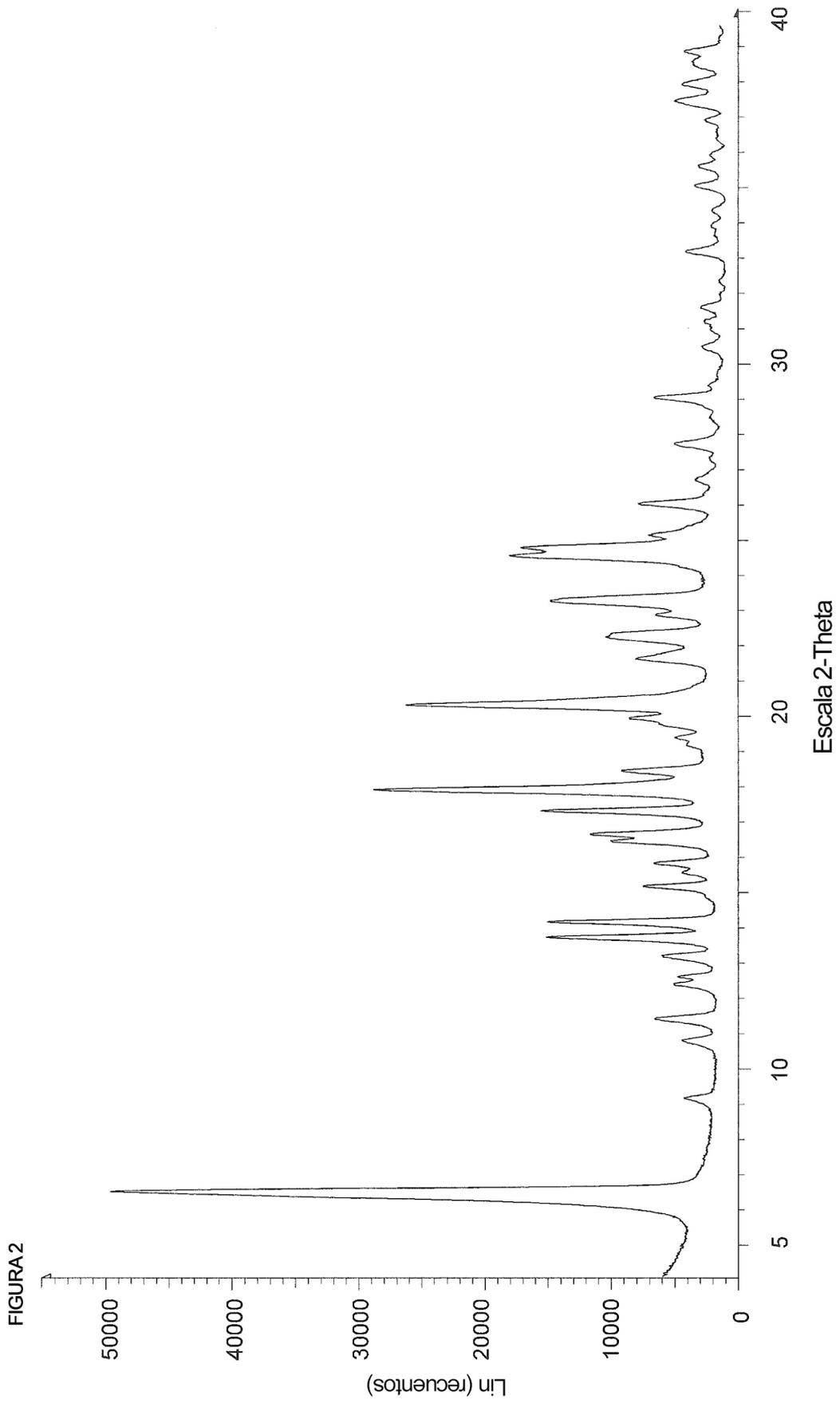


FIGURA 3

