

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 678 020**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2014 PCT/JP2014/002819**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2014 WO14192294**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2014 E 14804859 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 3004100**

54 Título: **Formas polimórficas**

30 Prioridad:

28.05.2013 US 201361827958 P

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

08.08.2018

73 Titular/es:

**RAQUALIA PHARMA INC. (100.0%)
1-21-19, Meieki Minami, Nakamura-ku, Nagoya-shi
Aichi 450-0003, JP**

72 Inventor/es:

**SUDO, MASAKI;
SHIMADA, KAORU;
WAKABAYASHI, HIROAKI y
NUMATA, TOYOHARU**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 678 020 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

Formas polimórficas

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a formas de cristal novedosas de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida.

10 Más particularmente, la invención se refiere a formas polimórficas de la sal de L-tartrato del compuesto y a procesos para la preparación de, composiciones que contienen, y a usos de, tales polimorfos.

Técnica antecedente

15 El compuesto 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida se desvela en el documento WO97/024369 como un secretagogo de la hormona de crecimiento y una actividad agonista del receptor de ghrelina. El compuesto se denomina capromorelina y se ha desarrollado en las etapas clínicas. El proceso sintético del compuesto también se desvela en el documento EP-1031575.

20 Sin embargo, ni un cristal ni una mezcla de otras formas de cristal de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c] piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida han sido conocidos por el público.

25 Lista de citas**Bibliografía de patente**

{PL 1} WO97/024369.
30 {PL 2} EP-1031575.

Sumario de la invención**Problema técnico**

35 Tal como saben bien los expertos en la materia, un objetivo deseable ha sido hallar o preparar un producto cristalino o una forma cristalina en el desarrollo de fármacos desde los diversos puntos de vista que incluyen la formulación y la fabricación de los fármacos (véase Byrn S. R. et al., Solid-State Chemistry of Drugs 2ª ed., págs. 3-43 y 461-503, 1999, SSCI, Inc.).

40 De acuerdo con la línea, se han realizado grandes esfuerzos por hallar o preparar un producto cristalino o una forma cristalina de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida, puesto que dicho compuesto se desveló en 1997 (WO97/024369) por Pfizer Inc.

45 A pesar de tales grandes esfuerzos, aún no se ha identificado ninguna forma cristalina farmacéuticamente adecuada de dicho compuesto.

50 Después de un estudio exhaustivo y cuidadoso, los inventores de la presente invención han logrado descubrir una condición para la preparación del producto cristalino, que puede proporcionar la tan esperada forma cristalina (Forma polimórfica I) de dicho compuesto como sal de L-tartrato.

Tal como se desvela en el ejemplo de trabajo de la presente invención, se ha identificado la Forma polimórfica I.

55 Un objetivo de la presente invención es proporcionar formas cristalinas farmacéuticamente adecuadas de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida, que puedan prepararse fácil, económica y reproduciblemente para su uso en una formulación farmacéutica que tenga características de rendimiento consistentes, que sean inesperadamente excelentes en, por ejemplo, filtrabilidad, facilidad de manipulación, facilidad en el control de la pureza, estabilidad y no higroscopicidad. Un objetivo de la presente invención también es proporcionar procesos para la preparación de, composiciones que
60 contienen, y usos de, tales formas polimórficas.

Solución al problema

Por tanto, la invención proporciona:

65

[1] Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida, que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) obtenido mediante la irradiación con la radiación Cu-Kalfa (Cu-Ka) que incluye los picos principales a 4,4, 10,2, 12,5, 13,2, 13,7, 16,4, 16,6, 18,5, 19,3 y 21,7 +/- 0,2 °2-Theta;

[2] Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida, tal como se describe en [1], que se caracteriza, adicionalmente, por una calorimetría diferencial de barrido (DSC) en la que esta presenta un evento endotérmico a aproximadamente 177 °C;

[3] Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida, tal como se describe en [1] o [2], que se caracteriza, adicionalmente, por un espectro de infrarrojos (IR) (KBr) que muestra bandas de absorción a 3349, 3107, 3036, 2983, 2870, 2770, 2526, 1705, 1662, 1625, 1531, 1454, 1442, 1220, 1132, 1109, 1089 y 704 +/- 2 cm⁻¹;

[4] una composición farmacéutica en forma sólida que comprende la Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida, tal como se describe en una cualquiera de [1] a [3], junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

[5] Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida, tal como se describe en una cualquiera de [1] a [3], para su uso como medicamento;

[6] el uso de la Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida, tal como se describe en una cualquiera de [1] a [3], o una composición farmacéutica, tal como se describe en [4], en la preparación de un medicamento para el tratamiento curativo, paliativo o profiláctico de enfermedades o afecciones medidas por una actividad agonista del receptor de ghrelina;

[7] una Forma polimórfica (I), tal como se describe en [1] a [3], o una composición farmacéutica, tal como se describe en [4], para su uso en un método para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por una actividad del receptor de ghrelina;

[8] un proceso para la preparación de la Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida, tal como se describe en [1] a [3], que comprende la etapa de exponer la 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida en un disolvente orgánico, preferentemente acetato de etilo con la condición de ácido L-tartárico en alcohol, preferentemente alcohol de metilo, alcohol de etilo y alcohol de isopropilo, más preferentemente alcohol de metilo y alcohol de isopropilo;

[9] un proceso para la preparación de la Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida, tal como se describe en una cualquiera de [1] a [3], que comprende la etapa de exponer la 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida en acetato de etilo con la condición de ácido L-tartárico en metanol o alcohol de isopropilo;

[10] un proceso para la preparación de la Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida, tal como se describe en una cualquiera de [1] a [3], que comprende la etapa de exponer la 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida a un alcohol seleccionado entre alcohol de metilo, alcohol de etilo y alcohol de isopropilo;

[11] el proceso para la preparación de la Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida, tal como se describe en [10], que comprende la etapa de exponer la 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida a metanol o isopropanol.

Efectos ventajosos de la invención

Tal como se ha mencionado anteriormente, un objetivo de la presente invención es hallar o preparar un producto cristalino o una forma cristalina que tenga características fisicoquímicas inesperadamente excelentes para el desarrollo de fármacos desde los diversos puntos de vista que incluyen la formulación y la fabricación de los fármacos. Actualmente, se ha hallado sorprendentemente que este objetivo se ha logrado mediante la presente invención, que proporciona formas polimórficas cristalinas de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida denominadas como Forma polimórfica I.

A pesar de los grandes esfuerzos de aquellos expertos en la materia, no se ha identificado ninguna forma cristalina farmacéuticamente adecuada de dicho compuesto.

Todos los polimorfos de la presente invención tienen una ventaja excelente e inesperada con respecto al sólido de color blanco desvelado en el documento WO97/024369 de la técnica anterior. Se ha hallado que la Forma polimórfica I es más estable que el sólido desvelado en el documento WO97/024369 de la técnica anterior.

Además, se ha hallado que las formas polimórficas de la presente invención se pueden aplicar a una síntesis a gran escala. Estas tienen propiedades en estado sólido aceptables para el desarrollo de formas de dosificación sólidas.

Breve descripción de los dibujos

5 [fig.1] La Figura 1 muestra el patrón de PXRD de la Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida.

Descripción de las realizaciones

10 Por consiguiente, la presente invención proporciona una Forma polimórfica I cristalina de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida, que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) obtenido mediante la irradiación con la radiación Cu-Ka que incluye los picos principales a 4,4, 10,2, 12,5, 13,2, 13,7, 16,4, 16,6, 18,5, 19,3 y 21,7 +/- 0,2 °2-Theta;

15 una Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida, tal como se ha descrito anteriormente, que se caracteriza, adicionalmente, por una calorimetría diferencial de barrido (DSC) en la que esta presenta un evento térmico endotérmico a aproximadamente 177 °C;

20 una Forma polimórfica I, tal como se ha descrito anteriormente, que se caracteriza aún más por un espectro de infrarrojos (IR) (KBr) que muestra bandas de absorción a 3349, 3107, 3036, 2983, 2870, 2770, 2526, 1705, 1662, 1625, 1531, 1454, 1442, 1220, 1132, 1109, 1089 y 704 +/- 2 cm⁻¹.

25 Como aspecto adicional de la invención, se proporciona la Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida de la presente invención para su uso como medicamento.

30 Como otro aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de la Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier enfermedad para la que se indica un agonista del receptor de ghrelina, particularmente para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de 1) un trastorno gastrointestinal, 2) un trastorno caracterizado por la falta de apetito, la supresión de apetito, o que da como resultado una disminución en la ingesta de alimentos, y 3) una enfermedad en la que está implicada una alta secreción de ácido gástrico.

35 El trastorno gastrointestinal puede seleccionarse entre el grupo que consiste en íleo postoperatorio, gastroparesia, disfunción intestinal inducida por opioides, pseudo-obstrucción intestinal crónica, pseudo-obstrucción colónica aguda (síndrome de Ogilvie), dismotilidad entérica, síndrome del intestino corto, emesis, síndrome del intestino irritable (SII) con estreñimiento predominante, estreñimiento crónico, dispepsia funcional, síndrome de dispepsia asociada a cáncer, enfermedad de injerto frente a huésped, retraso en el vaciado gástrico, disfunción gastrointestinal o retraso en el vaciado gástrico que se producen junto con otros estados de enfermedad, dismotilidad gastrointestinal o retraso en el vaciado gástrico que se producen en situaciones de cuidados críticos, disfunción gastrointestinal o retraso en el vaciado gástrico como resultado del tratamiento con agentes farmacéuticos, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), úlceras gástricas, gastroenteritis y enfermedad de Crohn.

45 El trastorno caracterizado por la falta de apetito, la supresión de apetito o que da como resultado una disminución en la ingesta de alimentos puede ser la caquexia, en el que la caquexia es inducida por cáncer, insuficiencia cardíaca crónica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedad renal, distrofias musculares o envejecimiento.

50 La enfermedad en la que está implicada una alta secreción de ácido gástrico puede ser la aclorhidria.

55 Como aspecto alternativo, se proporciona una Forma polimórfica (I), tal como se reivindica, para su uso en un método para el tratamiento de cualquier enfermedad para la que se indica un agonista del receptor de ghrelina, particularmente para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de 1) un trastorno gastrointestinal, 2) un trastorno caracterizado por la falta de apetito, la supresión de apetito, o que da como resultado una disminución en la ingesta de alimentos, y 3) una enfermedad en la que está implicada una alta secreción de ácido gástrico.

60 La Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida de la presente invención es útil para el tratamiento general de enfermedades o afecciones mediadas por la actividad agonista del receptor de ghrelina.

65 La Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida de la presente invención también puede ser útil para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionadas entre el grupo que consiste en 1) un trastorno gastrointestinal, 2) un trastorno caracterizado por la falta de apetito, la supresión de apetito, o que da como resultado una disminución en la ingesta de alimentos, y 3) una enfermedad en la que está implicada una alta secreción de ácido gástrico.

Las rutas sintéticas para la preparación de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida se describen en el documento WO97/024369 y en la sección de ejemplos más adelante.

5 La forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida puede prepararse mediante cristalización a partir de una solución de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida en un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, mediante la adición de un alcohol, tal como una solución de alcohol de metilo de L-tartrato.

10 Los disolventes orgánicos que incluyen éster carboxílico, tal como acetato de etilo, y alcohol, tal como alcohol de metilo, alcohol de etilo y alcohol de isopropilo, pueden usarse para la cristalización de la Forma polimórfica I.

15 La Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida de la presente invención puede administrarse sola o en combinación con uno o más fármacos diferentes (o como cualquier combinación de los mismos). En general, se pueden administrar como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término 'excipiente' se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto al compuesto de la invención. La elección del excipiente dependerá, en gran medida, de factores, tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

20 Por tanto, como aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica en forma sólida que comprende la Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida y uno o más excipientes adecuados. La composición es adecuada para el tratamiento de enfermedades o afecciones medidas por una actividad del receptor de ghrelina.

30 La pureza en peso de la Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida de la presente invención no está limitada, pero preferentemente puede usarse una forma polimórfica esencialmente pura para las realizaciones específicas de la presente invención.

35 Para disipar cualquier duda, la expresión 'esencialmente pura', cuando se usa en el presente documento, significa al menos el 90 % en peso de pureza. Más preferentemente, 'esencialmente pura' significa al menos el 95 % en peso de pureza y lo más preferentemente significa al menos el 98 % en peso de pureza. Las referencias en el presente documento a "tratamiento" incluyen referencias al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

40 En cuanto a la administración de animales no humanos, el término 'farmacéutico/a', tal como se usa en el presente documento, puede reemplazarse por 'veterinario/a'.

45 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de la forma polimórfica de la invención y los métodos para la preparación resultarán fácilmente evidentes para aquellos expertos en la materia. Tales composiciones y métodos para la preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995); Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry por Rolf Hilfiker (John Wiley & Sons, 2006).

ADMINISTRACIÓN ORAL

50 La Forma polimórfica I de la invención puede administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de tal manera que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, y/o la administración bucal, lingual o sublingual mediante la que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

55 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos, tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen múltiples partículas o nanopartículas, líquidos o polvos; grageas (incluyendo las que están cargadas de líquido); masticables; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizaciones; y parches bucales o mucoadhesivos.

60 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en las cápsulas blandas o duras (preparadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y, normalmente, comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobrecito.

65

La Forma polimórfica I de la invención también puede usarse en formas de dosificación de disolución rápida, de desintegración rápida, tales como aquellas descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986, por Liang and Chen (2001).

5 En cuanto a las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir del 1 % en peso al 80 % en peso de la forma de dosificación, más normalmente del 5 % en peso al 60 % en peso de la forma de dosificación, además del fármaco, los comprimidos contienen, generalmente, un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En general, el disgregante comprenderá del 1 % en peso al 25 % en peso, preferentemente del 5 % en peso al 20 % en peso de la forma de dosificación.

15 Los aglutinantes se usan, generalmente, para conferir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato de calcio dibásico.

20 Los comprimidos también pueden comprender, opcionalmente, agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato de sodio y polisorbato 80, y agentes de deslizamiento, tales como dióxido de silicio y talco. En caso de que estén presentes, los tensioactivos pueden estar contenidos del 0,2 % en peso al 5 % en peso del comprimido y los agentes deslizantes pueden estar contenidos del 0,2 % en peso al 1 % en peso del comprimido.

25 Los comprimidos también contienen, generalmente, lubricantes, tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, fumarato de estearilo de sodio y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes comprenden, generalmente, del 0,25 % en peso al 10 % en peso, preferentemente del 0,5 % en peso al 3 % en peso del comprimido.

30 Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes saporíferos, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

35 Los comprimidos a modo de ejemplo contienen hasta aproximadamente el 80 % de fármaco, de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0 % en peso a aproximadamente el 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de disgregante y de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de lubricante.

40 Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante un rodillo hasta formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o las porciones de mezclas, como alternativa, pueden granularse en estado húmedo, seco o fundido, coagularse en estado fundido o extruirse antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar revestida o no revestida; esta puede estar incluso encapsulada.

45 La formulación de comprimidos se analiza en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, por H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Tercera Edición, Volumen 2: Rational Design and Formulation, por Larry F. Augsburger and Hoag W. Stephen (Informa Healthcare, publicado en junio de 2008).

50 Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son, normalmente, formas de dosificación moldeables de película delgada solubles en agua o hinchables en agua que pueden disolverse rápidamente o ser mucoadhesivas y comprenden, normalmente, una forma polimórfica de acuerdo con la invención, un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o un emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

60 La Forma polimórfica I de la invención puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua, normalmente, puede estar contenido del 1 % en peso al 80 % en peso, más normalmente del 20 % en peso al 50 % en peso, de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden estar contenidos en una proporción mayor de la composición, normalmente hasta el 88 % en peso de los solutos. Como alternativa, la Forma polimórfica I de la invención puede estar en la forma de perlas de multipartículas.

65 El polímero formador de película puede seleccionarse entre polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y está presente, normalmente, en el intervalo del 0,01 al 99 % en peso, más normalmente en el intervalo del 30 al 80 % en peso.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes saporíferos y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes salivales, agentes de enfriamiento, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes formadores de volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascaradores del sabor.

5 Las películas de acuerdo con la invención se preparan, normalmente, mediante el secado por evaporación de películas acuosas revestidas sobre un soporte o papel de refuerzo pelable.

10 Esto puede realizarse en un horno o túnel de secado, normalmente un secador-revestidor combinado, o mediante liofilización o aspiración.

15 Las formulaciones sólidas para la administración oral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

20 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la patente estadounidense n.º 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas se encuentran en Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, por Verma et al. (2001). El uso de goma de mascar para lograr una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

25 La Forma polimórfica I de la invención también puede administrarse directamente al torrente sanguíneo, al músculo o a un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosos, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores libres de aguja y técnicas de infusión.

30 Las formulaciones parenterales son, normalmente, soluciones acuosas que pueden contener excipientes, tales como sales, carbohidratos y agentes tamponadores (preferentemente hasta un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, estas pueden formularse más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca a usar en conjunción con un vehículo adecuado, tal como agua libre de pirógeno estéril.

35 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede lograrse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por aquellos expertos en la materia.

40 Las formulaciones para la administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por tanto, la Forma polimórfica I de la invención puede formularse como una suspensión o como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para su administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis revestidas con fármaco y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de poli(ácido láctico-ácido coglicólico) (PLGA) cargadas con fármaco.

ADMINISTRACIÓN TÓPICA

50 La Forma polimórfica I de la invención también puede administrarse por vía tópica, (intra)dérmica o transdérmica a la piel o la mucosa. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos finos, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de penetración, véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, por Linnin and Morgan (octubre de 1999).

60 Otros medios de administración tópica incluyen suministro por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o libre de aguja (por ejemplo, Powderject (marca comercial), Bioject (marca comercial), etc.). La administración tópica también puede lograrse usando un parche, tal como un parche iontoforético transdérmico.

65 Las formulaciones para la administración tópica pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

La Forma polimórfica I de la invención también puede administrarse por vía intranasal o mediante inhalación, normalmente en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco, o como un pulverizador en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. En cuanto al uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión de una forma polimórfica de acuerdo con la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para la dispersión, solubilización o prolongación de la liberación del agente activo, (un propulsor(es) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de usarse en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto de fármaco se microniza hasta dar un tamaño adecuado para su suministro mediante inhalación (normalmente de menos de 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier método de trituración adecuado, tal como molienda con chorro en espiral, molienda con chorro en lecho fluido, procesamiento en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (preparadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón, y un modificador del rendimiento, tal como *l*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en la forma del monohidrato, preferentemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para su uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender una forma polimórfica de acuerdo con la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Los aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, pueden añadirse a aquellas formulaciones de la invención previstas para administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para la administración inhalada/intranasal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PLGA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

En el caso de los aerosoles e inhaladores de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen, normalmente, para administrar una dosis medida o una "inhalación" que contiene de 1 µg a 20 mg de la Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida. La dosis diaria global se encontrará, normalmente, en el intervalo de 1 µg a 100 mg, que pueden administrarse en una dosis unitaria o, más comúnmente, como dosis divididas a lo largo del día.

50 ADMINISTRACIÓN RECTAL/INTRAVAGINAL

La Forma polimórfica I de la invención puede administrarse por vía rectal o por vía vaginal, por ejemplo, en la forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, aunque pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones para la administración rectal/vaginal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

60 ADMINISTRACIÓN OCULAR/AURAL

La Forma polimórfica I de la invención también puede administrarse directamente al ojo o el oído, normalmente en la forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y aural incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero, tal como ácido poliacrílico

reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelano, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también se pueden suministrar mediante iontoforesis.

5 Las formulaciones para la administración ocular/aural pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida o programada.

10 OTRAS TECNOLOGÍAS

La Forma polimórfica I de la invención puede combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

15 Se ha hallado que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son, generalmente, útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la formación de complejos directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo adyuvante, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizador. Las más comúnmente usadas para estos fines son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional n.º WO 91/11172, WO 94/02518, WO 98/55148 y Evrard, B., et al., Journal of Controlled Release 96 (3), págs. 403-410, 2004.

25 DOSIFICACIÓN

Para el tratamiento o la prevención de las enfermedades o afecciones mediadas por una actividad del receptor de ghrelina, un nivel de dosificación adecuado de la Forma polimórfica I de la presente invención es de aproximadamente 0,0001 a 1000 mg al día, preferentemente de aproximadamente 0,001 a 100 mg al día y más preferentemente de aproximadamente 0,005 a 50 mg al día y lo más preferentemente de 1 a 50 mg al día del compuesto activo. Los compuestos pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces al día. En algunos casos, sin embargo, puede usarse una dosis fuera de estos límites.

35 Estas dosis se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso se desvíe de este intervalo, tales como niños y ancianos. Para disipar cualquier duda, las referencias en el presente documento a "tratamiento" incluyen referencias al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

La Forma polimórfica I de la presente invención también puede combinarse, opcionalmente, con otro compuesto farmacológicamente activo o con dos o más compuestos farmacológicamente activos diferentes, particularmente para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por una actividad del receptor de ghrelina. Por ejemplo, la Forma polimórfica I de la presente invención, tal como se ha definido anteriormente, puede administrarse de manera simultánea, secuencial o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados entre;

- 45 - un analgésico opiáceo, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levofanol, levorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflusinal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina o zomepirac;
- 50 - un sedante barbitúrico, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- una benzodiazepina que tenga acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- 55 - un antagonista de H1 que tenga acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirlamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- un sedante, tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- un relajante musculoesquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
- 60 - un antagonista del receptor NMDA, por ejemplo, dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina, quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex (marca comercial registrada), una formulación combinada de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel, incluyendo un antagonista de NR2B,
- 65 por ejemplo, ifenprodilo, taxoprodilo o

- (-)-(R)-6-(2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona; un alfa-adrenérgico, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmedetomidina, modafinilo o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- 5 - un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- un antagonista de taquikinina (NK), particularmente, un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, alfaR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridin-6-13-diona (TAK-637), (el símbolo "α" se escribe "alfa" en el presente documento en la memoria descriptiva), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- 10 - un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- 15 - un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib o lumiracoxib;
- un analgésico de alquitrán de hulla, en particular, paracetamol;
- un neuroléptico, tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion (marca comercial registrada) o sarizotan;
- 20 - un agonista (por ejemplo, resiniferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazepina) del receptor vainilloide;
- un agonista o antagonista de un subtipo de canales de cationes del receptor de potencial transitorio (V1, V2, V3, V4, M8, A1);
- 25 - un beta-adrenérgico, tal como propanolol;
- un anestésico local, tal como mexiletina;
- un corticoesteroide, tal como dexametasona;
- un agonista o antagonista del receptor de 5-HT, especialmente un agonista de 5-HT1B/1D, tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- 30 - un antagonista del receptor 5-HT2A, tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletíl)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);
- un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- 35 - Tramadol (marca comercial registrada);
- un inhibidor de PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil),
- 40 (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxi-fenil)pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafilo), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo),
- 45 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona,
- 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida,
- 50 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- un ligando de alfa-2-delta, tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1alfa,3alfa,5alfa)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5 metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorofenoxi)prolina,
- 55 ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclo-pentil)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico,
- 60 ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;
- un cannabinoide;
- un antagonista del receptor de glutamato metabotrópico de subtipo 1 (mGluR1);
- un inhibidor de la recaptación de serotonina, tal como sertralina, el metabolito de sertralina, demetilsertalina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilado de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, el metabolito de citalopram, desmetilcitalopram, escitalopram, d,1-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina,
- 65

- cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazapina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, el metabolito del bupropión, hidroxibupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan (marca comercial registrada)), especialmente, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
- un inhibidor dual de la recaptación de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, el metabolito de venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, el metabolito de clomipramina, desmetilclomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;
- un inhibidor de la sintasa inducible por óxido nítrico (iNOS), tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridincarbonitrilo]; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridincarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofen-2-carboxamidina o guanidinoetildisulfuro;
- un inhibidor de acetilcolinesterasa, tal como donepezilo;
- un antagonista de prostaglandina E2 de subtipo 4 (EP4), tal como N-[[{(2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil)amino)-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico;
- un antagonista de leucotrieno B4; tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870,
- un inhibidor de 5-lipoxigenasa, tal como zileutón, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il]fenoxi-metil)-1-metil-2-quinolona (ZD-2138) o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil),1,4-benzoquinona (CV-6504);
- un bloqueante de los canales de sodio, tal como lidocaína;
- un bloqueante de los canales de calcio, tal como ziconotida, zonisamida, mibefradilo;
- un antagonista de 5-HT3, tal como ondansetrón;
- un fármaco quimioterapéutico, tal como oxaliplatino, 5-fluorouracilo, leucovorina, paclitaxel;
- un antagonista del péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP);
- un antagonista de bradiquinina (BK1 y BK2);
- un bloqueante de los canales dependientes de sodio activados por voltaje (Na_{v1.3}, Na_{v1.7}, Na_{v1.8});
- un bloqueante de los canales de calcio dependientes de voltaje (de tipo N, tipo T);
- un antagonista de P2X (receptor de ATP de tipo canal de iones);
- un antagonista de canales de iones sensibles a ácidos (ASIC1a, ASIC3);
- un antagonista de angiotensina AT2;
- un antagonista del receptor CCR2B de quimiocina;
- un inhibidor de catepsina (B, S, K);
- un agonista o antagonista del receptor Sigma 1;

40 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Tales combinaciones ofrecen ventajas significativas, incluyendo actividad sinérgica, en la terapia.

45 FÁRMACO COMBINADO Y KIT

Una realización de la presente invención es una combinación de la forma polimórfica de la presente invención y un fármaco para enfermedades, que es diferente de la forma polimórfica de la presente invención. Una "combinación" de acuerdo con la presente invención puede estar presente como una "combinación fija" o como un "kit de combinación de partes". Una "combinación fija" se define como una combinación en la que el (i) al menos un fármaco para enfermedades, que es diferente de la Forma polimórfica I de la presente invención, y (ii) la Forma polimórfica I está presente en una unidad. Un "kit de combinación de partes" se define como una combinación en la que el (i) al menos un fármaco para enfermedades, que es diferente de la forma polimórfica de la presente invención, y (ii) la Forma polimórfica I está presente en más de una unidad. Los componentes del "kit de combinación de partes" puede administrarse de manera simultánea, secuencial o por separado. La relación molar del fármaco, que es diferente de la forma polimórfica de la presente invención, respecto a la forma polimórfica usada de acuerdo con la invención se encuentra dentro del intervalo de 1:100 a 100:1, tal como de 1:50 a 50:1 o de 1:20 a 20:1 o de 1:10 a 10:1. Los dos fármacos pueden administrarse por separado en la misma relación.

60 La presente invención se extiende a una combinación que comprende la Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida y uno o más agentes terapéuticos, tales como aquellos desglosados anteriormente, para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de enfermedades o afecciones mediadas por una actividad del receptor de ghrelina.

65

Ejemplos

El siguiente ejemplo es únicamente de referencia.

5 ANÁLISIS

Difracción de polvo de rayos X (PXRD)

Los análisis de PXRD se realizan usando un difractómetro de polvo de rayos X RINT-TTR de Rigaku usando radiación Cu-K α . Las muestras también pueden medirse en la condición de temperatura alta/baja mediante el uso del accesorio del soporte de muestra de temperatura variable. El instrumento está equipado de un tubo de rayos X de enfoque fino. El voltaje y el amperaje del tubo se ajustan a 50 kV y 300 mA respectivamente. Las ranuras de divergencia y dispersión se ajustan a 0,5 ° y la ranura de recepción se ajusta a 0,15 mm. La radiación difractada se detecta mediante un detector de centelleo NaI. Se usa una exploración continua de theta-dos theta a 4 °/min (tamaño de la etapa 0,02 °) de 3 a 40 ° 2-Theta. Se analiza un patrón de silicio para controlar la alineación de la máquina. Los datos se recogen y se analizan usando un sistema de rayos X de Rigaku. Las muestras se preparan para el análisis mediante su colocación en un soporte de muestras de aluminio que rota horizontalmente a 60 rpm durante la adquisición de datos.

20 Termogravimetría/análisis térmico diferencial (TG/DTA)

El TG/DTA se realiza usando un sistema Seiko 6200R. La muestra se coloca en un recipiente de TG/DTA de aluminio. Cada muestra se calienta con una purga de nitrógeno a una velocidad de 5 °C/min, hasta una temperatura final de 300 °C. El metal de indio se usa como el patrón de calibración. Los valores indicados están redondeados y deben, por lo tanto, considerarse como aproximados.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

El análisis de DSC se realiza usando un Mettler Toledo DSC822. La muestra se coloca en un recipiente de DSC de aluminio y el peso se registra con precisión. El recipiente se cubre con una tapa con un orificio y, después, se engarza. Cada muestra se calienta con una purga de nitrógeno a una velocidad de 5 °C/min, hasta una temperatura final de 220 °C. El metal de indio se usa como el patrón de calibración. Los valores indicados están redondeados y deben, por lo tanto, considerarse como aproximados.

35 Espectroscopía de FT-IR

Los espectros de infrarrojos se adquieren en un espectrofotómetro (FT-IR) Shimadzu IRPrestage-21 equipado con una fuente de haz de alambre calentado revestido de negro, un divisor de haces con revestimiento de germanio sobre bromuro de potasio (KBr) y un detector piroeléctrico de alta sensibilidad (DLATGS). Cada espectro representa 40 exploraciones añadidas en conjunto a una resolución espectral de 4 cm⁻¹. La preparación de la muestra consistió en colocar el disco de KBr, preparado a partir de la muestra y KBr. Se adquiere un conjunto de datos de referencia con un disco en blanco de KBr sin muestras. Un espectro Log MR (R = reflectancia) se adquiere mediante la adopción de una relación de estos dos conjuntos de datos entre sí. La calibración de la longitud de onda se realiza usando poliestireno. Los valores indicados están redondeados y deben, por lo tanto, considerarse como aproximados.

Estudio de higroscopicidad mediante análisis de sorción dinámica de vapor (DVS)

El estudio de higroscopicidad se realiza usando un Surface Measurement Systems DVS-1. La muestra se coloca en una microbalanza en el instrumento y se controla el cambio de peso durante el ciclo de sorción/desorción a 25 °C. Uno de los programas de sorción/desorción consiste en una exploración de sorción del 0 al 95 % de humedad relativa (HR) y una exploración de desorción del 95 al 10 % de HR. El otro consiste en una exploración de sorción del 40 al 95 % de HR y una exploración de desorción del 95 al 0 % de HR, seguida de una segunda exploración de sorción del 0 al 40 % de HR. Ambos programas se llevan a cabo a incrementos del 5 % de HR y la muestra se deja que se equilibre durante 360 minutos o hasta que se haya alcanzado el equilibrio en cada etapa. Al final del experimento de DVS, la muestra se mide mediante PXRD.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los datos de RMN se determinan a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 270) o 300 MHz (JEOL JNM-LA300) usando cloroformo deuterado (D al 99,8 %) o dimetilsulfóxido (D al 99,9 %) como disolvente, a menos que se indique lo contrario, en relación al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete, a = ancho, etc.

65

Medición de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC)

Los datos de HPLC se obtienen mediante un sistema de HPLC Waters Alliance 2695 con un detector 2996 PDA usando las siguientes condiciones;

- 5 columna: Inertsil ODS-3 (3 μ m, 4,6 x 150 mm),
 eluyente: acetonitrilo/acetato de amonio 10 mM = 32:68,
 detección: UV a 215 nm,
 caudal: 1 ml/min y
 temperatura de columna: 40 °C.

10 El procesamiento de datos se realiza con el software Empower 2 suministrado a través de Waters Corporation.

Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; M (mol(es) por litro), l (litro(s)), ml (mililitro(s)), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (moles), mmol (milimoles).

15 EJEMPLO 1

Preparación de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida

20 Este compuesto se sintetiza de acuerdo con el proceso convencional descrito en el documento WO97/024369.

EJEMPLO 2

25 Preparación de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida

Este compuesto se sintetiza de acuerdo con el proceso convencional descrito en el documento EP-1031575.

30 EJEMPLO 3

Preparación la Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida

35 Una mezcla de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida obtenida de acuerdo con el método del EJEMPLO 1 (1,0 equivalente molar) se disuelve en acetato de etilo. La capa orgánica se extrae con agua purificada y/o se filtra. Una solución de ácido L-tartárico (1,0 equivalente molar) en metanol se añade y se mezcla. La solución se calienta y el metanol/acetato de etilo se retira mediante destilación. Se añade isopropanol y la solución se calienta a reflujo hasta obtener la conversión de polimorfo deseada. Los sólidos se aíslan, se lavan y se secan al vacío para producir la sal del compuesto del título.

45 Mediante el uso de una solución de ácido L-tartárico en isopropanol en lugar de metanol se obtiene el mismo cristal caracterizado más adelante. p.f. (inicio de DSC): 177 °C.

Cristalinidad mediante PXRD: Cristal (Figura 1). Principales picos a 2θ : 4,4, 10,2, 12,5, 13,2, 13,7, 16,4, 16,6, 18,5, 19,3 y 21,7. Cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2.

MS (FAB) m/z: 506 (M+H)⁺ con picos adicionales observados a m/z 421, 263 y 244.

50 IR (KBr): 3349, 3107, 3036, 2983, 2870, 2770, 2526, 1705, 1662, 1625, 1531, 1454, 1442, 1220, 1132, 1109, 1089 y 704 cm^{-1} .

Anal. Calcd para C₂₈H₃₅N₅O₄ C₄H₆O₆: C, 58,6; H, 6,3; N, 10,7. Observado: C, 58,6; H, 6,4; N, 10,8.

EJEMPLO 4

55 [Estudio de higroscopicidad]

En el estudio de higroscopicidad mediante análisis de sorción dinámica de vapor (DVS), la Forma polimórfica I muestra buenos resultados (<2 %) frente a la ganancia de humedad en el 40 %, 80 % y 90 % de humedad relativa (HR) a 25 °C, en comparación con el compuesto preparado en el EJEMPLO 2.

60 EJEMPLO 5

[Estudio de estabilidad]

65 El estudio de estabilidad en estado sólido se realiza usando una cámara de control de humedad/temperatura constante de Nagano Science LH-20-11M, LH-21-11M, LTL-200D3CJ-14 o LTX-01. La muestra se coloca en la

cámara y se expone a 25 °C/60 % de HR, 40 °C/75 % de HR y/o se irradia con una lámpara de xenón. La forma cristalina, el comportamiento térmico, la pureza y/o el cambio de peso de la muestra resultante después de la exposición o la irradiación se evalúan mediante XRPD, TG/DTA o DSC, HPLC, microbalanza, respectivamente.

- 5 Se ha encontrado que la Forma polimórfica I es estable, en comparación con el compuesto preparado en el EJEMPLO 2.

EJEMPLO 6

- 10 [Estudio de solubilidad]

La Forma polimórfica I muestra una buena estabilidad (>300 mg/ml) en tampones acuosos por debajo de pH 5.

EJEMPLO 7

- 15 [Estudio de fotoestabilidad]

20 Las muestras de fotoestabilidad se almacenan en platos abiertos con cubiertas de vidrio de cuarzo y un segundo conjunto de muestras de 25 °C/60 % de HR y de 40 °C/75 % de HR se almacena en botellas de vidrio de color ámbar redondas abiertas cubiertas con gasa.

En resumen, al almacenar la Forma polimórfica I durante 3 meses, no se encuentran cambios significativos en la apariencia, los patrones de difracción de rayos X y los espectros de IR. No se observa ninguna pérdida significativa de potencia en ninguna de las muestras de estabilidad durante 3 meses.

25

REIVINDICACIONES

1. Una Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida, que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (PXR) obtenido mediante la irradiación con la radiación Cu-Ka que tiene los picos principales a 4,4, 10,2, 12,5, 13,2, 13,7, 16,4, 16,6, 18,5, 19,3 y 21,7 +/- 0,2 2-Theta.
2. La Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida de acuerdo con la reivindicación 1, que, adicionalmente, se **caracteriza por** una calorimetría diferencial de barrido (DSC) en la que esta presenta un evento endotérmico a aproximadamente 177 °C.
3. La Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que, adicionalmente se **caracteriza por** un espectro de infrarrojos (IR) (KBr) que tiene bandas de absorción a 3349, 3107, 3036, 2983, 2870, 2770, 2526, 1705, 1662, 1625, 1531, 1454, 1442, 1220, 1132, 1109, 1089 y 704 +/- 2 cm⁻¹.
4. Una composición farmacéutica en forma sólida que comprende la Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
5. La Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por una actividad del receptor de ghrelina en donde la enfermedad o la afección son al menos una seleccionada entre el grupo que consiste en íleo postoperatorio, gastroparesia, disfunción intestinal inducida por opioides, pseudo-obstrucción intestinal crónica, pseudo-obstrucción colónica aguda (síndrome de Ogilvie), dismotilidad entérica, síndrome del intestino corto, emesis, síndrome del intestino irritable (SII) con estreñimiento predominante, estreñimiento crónico, dispepsia funcional, síndrome de dispepsia asociada a cáncer, enfermedad de injerto frente a huésped, retraso en el vaciado gástrico, disfunción gastrointestinal, dismotilidad gastrointestinal, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), úlceras gástricas, gastroenteritis, enfermedad de Crohn, caquexia y aclorhidria.
6. Un proceso para la preparación de la Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende disolver la 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida en un disolvente orgánico y mezclar con ácido L-tartárico en un alcohol.
7. El proceso para la preparación de la Forma polimórfica I de L-tartrato de 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el disolvente orgánico es acetato de etilo y el alcohol se selecciona entre el grupo que consiste en alcohol de metilo, alcohol de etilo y alcohol de isopropilo.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por una actividad del receptor de ghrelina en donde la enfermedad o la afección son al menos una seleccionada entre el grupo que consiste en íleo postoperatorio, gastroparesia, disfunción intestinal inducida por opioides, pseudo-obstrucción intestinal crónica, pseudo-obstrucción colónica aguda (síndrome de Ogilvie), dismotilidad entérica, síndrome del intestino corto, emesis, síndrome del intestino irritable (SII) con estreñimiento predominante, estreñimiento crónico, dispepsia funcional, síndrome de dispepsia asociada a cáncer, enfermedad de injerto frente a huésped, retraso en el vaciado gástrico, disfunción gastrointestinal, dismotilidad gastrointestinal, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), úlceras gástricas, gastroenteritis, enfermedad de Crohn, caquexia y aclorhidria.

[Fig. 1]

