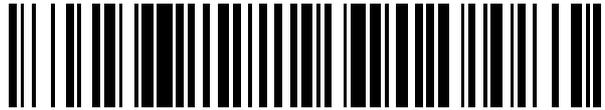


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 541**

51 Int. Cl.:

C07D 211/32 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07C 65/11 (2006.01)
C07C 271/44 (2006.01)
C07C 211/38 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2012 PCT/CN2012/085534**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013 WO13079007**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2012 E 12853328 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 2785691**

54 Título: **Pamoato de donepezilo, método de preparación y su uso**

30 Prioridad:
29.11.2011 WO PCT/CN2011/083117

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.03.2019

73 Titular/es:
GU, ZIQIANG (100.0%)
Floor 2 Building 4 No. 9 Nanxiang Kesheng Road
Jiading District
Shanghai, CN

72 Inventor/es:
GU, ZIQIANG

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 702 541 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

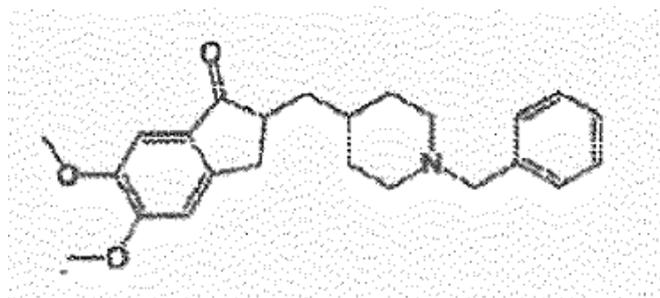
Pamoato de donepezilo, método de preparación y su uso

Campo técnico

5 La invención se refiere a las sales de pamoato de donepezilo, composiciones farmacéuticas que comprenden dichas sales para su uso en el tratamiento de un sujeto que lo necesite, y métodos para preparar dichas sales.

Antecedentes

10 Se han descrito sistemas de liberación prolongada poliméricos para el tratamiento de la demencia del tipo Alzheimer. Sin embargo, dichos dispositivos de liberación prolongada tienden a ser costosos de fabricar y difíciles de producir. Además, se proporcionan típicamente mediante administración oral una vez al día. Por lo tanto, todavía existe la necesidad de métodos mejorados de administración de dichos agentes que maximicen los beneficios médicos del agente activo, se puedan administrar más convenientemente en un intervalo de dosificación mayor a 24 horas, y se puedan producir de una manera más rentable. La estructura química del donepezilo es:



El peso molecular del donepezilo es 379,49, el punto de fusión es 207°C, y el pKa es 9,1.

15 El donepezilo se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la demencia (un trastorno del cerebro que afecta a la capacidad de recordar, pensar con claridad, comunicarse, y realizar actividades diarias y puede causar cambios en el estado de ánimo y la personalidad) asociada con la enfermedad de Alzheimer y actualmente se está comercializando para ese propósito. Tales pacientes con demencia a menudo no son obedientes, lo que dificulta la evaluación de si un paciente ha recibido o no la dosis adecuada de la medicación. Los solicitantes han descubierto que puede ser especialmente deseable formular el donepezilo en una formulación de depósito o como una formulación intramuscular para asegurar una dosis consistente y adecuada de la sustancia farmacológica y para maximizar los beneficios clínicos a través del mejor cumplimiento del paciente.

20 El donepezilo es una base débil orgánica. En solución, existe en forma de base libre a un pH elevado (condiciones alcalinas). La solubilidad acuosa del donepezilo aumenta con la disminución del pH de la solución debido a una fracción creciente del fármaco que está ionizado. A altas concentraciones del fármaco ionizado (amina protonada), se superará el producto de solubilidad de la sal (K_{sp}) y se precipitará en forma de sal. La naturaleza del fármaco y el contraión determinan la K_{sp} y las propiedades asociadas del estado sólido de la sal.

25 El documento de Patente WO9722584 describe un proceso nuevo para la preparación de 1-bencil-4-((5,6-dimetoxi-1-indanon)-2-il)metil piperidina (E2020), y un compuesto de fórmula VII (que corresponde al donepezilo), y un intermedio nuevo utilizado en dicho proceso. Se describen una lista de sales de adición del ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula VII (por ejemplo, pamoato).

30 El documento de Patente WO2005065645 describe una formulación de dosificación que comprende, como agente activo, un donepezilo amorfo o una sal amorfa del mismo farmacéuticamente aceptable; y un vehículo polimérico farmacéuticamente aceptable, en donde el vehículo polimérico mantiene el agente activo en forma sustancialmente amorfa. Se describe una lista de sales farmacéuticamente aceptables que son derivados de los compuestos descritos (por ejemplo, pamoato).

35 Existe una amplia gama de contraiones que se han utilizado para preparar sales de bases utilizando ácidos inorgánicos u orgánicos. El anión más utilizado frecuentemente para formar una sal de un fármaco básico es la forma de clorhidrato. Por ejemplo, Aricept®, un producto comercial del donepezilo para la administración oral, utiliza la sal de clorhidrato. Múltiples sales orgánicas del donepezilo se describen también en la solicitud del documento de Patente U.S. Patent Application Pub. No. 2008/0194628 por Mezei et al. Estas sales se prepararon para mejorar la estabilidad, solubilidad o el aumento de la velocidad de disolución para administración oral. Poseen propiedades deseables para la forma de dosificación de liberación inmediata. Sin embargo, cuando el suministro de liberación prolongada de estas sales se desea para una acción prolongada, la tecnología de liberación prolongada que utiliza polímeros que controlan la velocidad son normalmente requeridos como se describe en la solicitud del documento de Patente U.S. Patent Application Pub. No. 2011/0218216 por Vivek et al y por P. Zhang et al, en Biomaterials

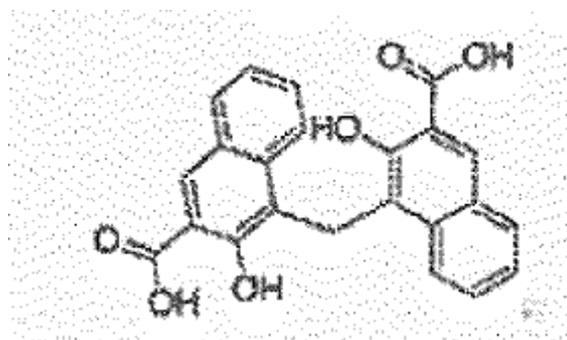
(2007, 28(10): 1882-8). Además, tales dispositivos de liberación prolongada tienden a ser costosos de fabricar y difíciles de producir a escala comercial.

5 El documento de Patente WO2010039381 describe una composición de suministro prolongado transdérmico que comprende una fase de agente activo de donepezilo que se formula para proporcionar el suministro en múltiples días de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente activo de donepezilo a un sujeto cuando la composición se aplica tópicamente al sujeto. El agente activo del donepezilo es una base libre del donepezilo o una sal del mismo, por ejemplo, clorhidrato de donepezilo.

10 El documento de Patente WO9916313 describe una formulación que comprende olanzapina o una sal de pamoato o un solvato de la misma como un ingrediente activo, y uno o más vehículos, tales como un vehículo de microesfera oleaginoso o de colesterol. Dichas sales se describen como útiles para preparar una formulación de liberación sostenida que comprende olanzapina o una sal de pamoato o solvato de la misma como agente activo, uno o más vehículos, en los que la velocidad de liberación es mínimamente dependiente del pH del entorno.

15 Por lo tanto, todavía existe la necesidad de métodos mejorados de administración de dichos agentes que maximicen los beneficios médicos del agente activo, se pueden administrar significativamente menos frecuentemente que el intervalo de dosificación actual de 24 horas y se puede producir de una manera más rentable.

La estructura química del ácido pamoico es:



El peso molecular del ácido pamoico es 388 g/mol, el pK_{a1} es 2,51 y el pK_{a2} es 3,1.

20 Se sabe que el pH del tejido muscular puede variar con el ejercicio, el estrés, y las lesiones que pueden afectar a la solubilidad del fármaco y, por lo tanto, la velocidad de absorción de los fármacos inyectables. Por lo tanto, es deseable encontrar una formulación inyectable de liberación prolongada en la que la velocidad de liberación del ingrediente activo sea mínimamente dependiente del pH.

Compendio

25 La presente invención está dirigida a una composición que comprende una sal de pamoato de donepezilo en donde la relación de donepezilo a ácido pamoico es 1:1 o 2:1, y en donde la sal es cristalina incluyendo, formas anhidra, hidrato o solvato, y sus polimorfos. Además, la presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden dichas sales y un vehículo farmacéuticamente aceptable, métodos para preparar dichas sales, y composiciones farmacéuticas que comprenden dichas sales para su uso en el tratamiento de un sujeto o paciente (tal como un humano) en necesidad de las mismas. La presente invención se refiere también al descubrimiento de que las sales de pamoato de donepezilo proporcionan un perfil deseable de acción prolongada y/o de liberación prolongada.

35 En un aspecto, la descripción proporciona dichas nuevas sales de pamoato de donepezilo, donde la relación de base libre de donepezilo a ácido pamoico es 1:1 (que se menciona en la presente memoria como la sal de mono-pamoato de donepezilo). En algunas realizaciones, la relación de base libre de donepezilo (2) a ácido pamoico (1) es 2:1 (que se menciona en la presente memoria como sal de semi-pamoato de donepezilo). La sal de pamoato de donepezilo es cristalina, incluyendo formas anhidras, hidratos, solvatos y sus polimorfos. Las sales anteriormente descritas son especialmente útiles en la preparación de formulaciones de liberación prolongada (o composición) en las que la velocidad de liberación es mínimamente dependiente del pH del entorno.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende dicha sal de pamoato de donepezilo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde el vehículo es un vehículo acuoso o no-acuoso viscoso.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar dicha sal de pamoato de donepezilo que comprende tratar o mezclar el donepezilo con ácido pamoico o tratar o mezclar una sal de donepezilo con una sal de pamoato en un disolvente.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende dichas sales de pamoato de donepezilo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un sujeto que tiene una demencia asociada con la enfermedad de Alzheimer; en donde dicha composición es para la administración en una cantidad terapéuticamente efectiva a un sujeto que necesita tratamiento de la misma. En algunos aspectos, la composición es para la administración mediante inyección. En algunos aspectos, la composición es para administración de manera intramuscular o subcutánea.

10 Se ha descubierto que una formulación (o composición) que comprende dicha sal de pamoato de donepezilo como un ingrediente activo o un agente activo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, puede abordar la necesidad de una formulación estable y farmacéuticamente elegante con una velocidad de liberación controlable que puede ser útil como una formulación de depósito o para su uso intramuscular o subcutáneo.

Breve descripción de los dibujos

Las Figs. 1A y 1B muestran dos formas de sal del pamoato de donepezilo, a una relación 1:1 y 2:1 de donepezilo a ácido pamoico, respectivamente.

15 La Fig. 2 muestra un espectro de difracción de rayos X en polvo ("XRPD") de pamoato de donepezilo (relación 1:1 de donepezilo a ácido pamoico) obtenido a partir de donepezilo y ácido pamoico en DMSO/agua.

La Fig. 3 muestra un espectro XRPD de pamoato de donepezilo (relación 2:1 de donepezilo a ácido pamoico) obtenido a partir de donepezilo y ácido pamoico en DMSO/agua.

La Fig. 4 muestra un espectro XRPD de pamoato de donepezilo (relación 2:1 de donepezilo a ácido pamoico) obtenido a partir de clorhidrato de donepezilo y pamoato de disodio en agua.

20 La Fig. 5 muestra un espectro XRPD de pamoato de donepezilo (relación 1:1 de donepezilo a ácido pamoico) obtenido a partir de clorhidrato de donepezilo y pamoato de disodio en etanol.

La Fig. 6 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido del pamoato de donepezilo (1:1 y 2:1).

La Fig. 7 muestra los termogramas de análisis termogravimétrico de pamoato de donepezilo (1:1 y 2:1).

25 La Fig. 8 muestra un espectro de NMR del pamoato de donepezilo (relación 1:1 de donepezilo a ácido pamoico) preparado en DMSO/agua.

La Fig. 9 muestra un espectro de NMR del pamoato de donepezilo (relación 2:1 de donepezilo a ácido pamoico) preparado en DMSO/agua.

La Fig. 10 muestra un espectro de NMR del pamoato de donepezilo (relación 1:1 de donepezilo a ácido pamoico) preparado en etanol.

30 La Fig. 11 muestra la concentración plasmática media de donepezilo después de una dosis única (13,5 mg/Kg) de una inyección intramuscular de pamoato de donepezilo (2:1) en suspensión (n=5) y una solución de clorhidrato de donepezilo (n=5) en ratas hembras respectivamente como se muestra en el Ejemplo 7.

La Fig. 12 muestra el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma hidratada del pamoato de donepezilo como se describe en el Ejemplo 9.

35 La Fig. 13 muestra el espectro de difracción de rayos X en polvo de la forma anhidra del pamoato de donepezilo como se describe en el Ejemplo 9.

La Fig. 14 muestra el espectro de difracción de rayos X en polvo de la sal de pamoato de ofrivastigmina como se describe en el Ejemplo 10.

40 La Fig. 15 muestra el diagrama de calorimetría diferencial para la sal de pamoato de rivastigmina como se describe en el Ejemplo 10.

La Fig. 16 muestra el espectro de NMR de la sal de pamoato de ofrivastigmina como se describe en el Ejemplo 10.

La Fig. 17 muestra el espectro de difracción de rayos X en polvo de la sal de pamoato de memantina como se describe en el Ejemplo 11.

45 La Fig. 18 muestra el diagrama de calorimetría diferencial para la sal de pamoato de memantina como se describe en el Ejemplo 11.

La Fig. 19 muestra el espectro de NMR de la sal de pamoato de memantina como se describe en el Ejemplo 11.

Descripción detallada

La presente invención se refiere a un estado sólido o formas sólidas de las sales de donepezilo, en donde la sal es una sal de pamoato. Entre otras ventajas, las sales de pamoato de donepezilo proporcionan un perfil de liberación prolongada y/o de acción deseada. Dichas sales de pamoato de donepezilo se pueden utilizar para tratar pacientes que sufren de demencia, incluyendo, los pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer.

5 Antes de una explicación detallada de los diversos aspectos de la invención, debe entenderse que la invención no está limitada en su aplicación a los detalles de construcción y la disposición de los componentes expuestos en la siguiente descripción. La invención es capaz de otras realizaciones y de ser practicada o llevada a cabo de varias maneras.

10 También se entiende específicamente que cualquier valor numérico indicado aquí incluye todos los valores desde el valor más bajo hasta el valor más alto, es decir, todas las posibles combinaciones de valores numéricos desde el valor más bajo y el valor más alto enumerado deben considerarse expresamente declaradas en esta solicitud.

15 En un aspecto, la invención incluye composiciones de una sal de pamoato de donepezilo y composiciones y formulaciones que contienen dichas sales de pamoato, en donde la sal de pamoato se caracteriza por una relación de donepezilo a ácido pamoico de 1:1 o 2:1, y en donde la sal de pamoato es cristalina, incluyendo formas anhidras, hidratadas, o solvatadas, y sus polimorfos.

20 En otro aspecto, la invención se refiere a dichas sales de pamoato de donepezilo cristalinas que tienen o se caracterizan por uno o más de las siguientes propiedades: (1) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos principales expresados como 2-theta a aproximadamente 21,1, 22,4, y $24,5 \pm 0,2$ grados 2-theta; (2) un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura 2; (3) una relación molar de donepezilo a ácido pamoico de 1:1; y (4) combinaciones de (1), (2) o (3).

Además, las sales de pamoato de donepezilo cristalinas pueden tener además o caracterizarse por el patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Tabla 1.

25 En otro aspecto más, la invención se refiere a dichas sales de pamoato de donepezilo cristalinas que tienen o se caracterizan por una o más de las siguientes propiedades: (1) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos principales expresados como 2-theta a aproximadamente 12,2, 19,2, 22,3 y $23,3 \pm 0,2$ grados 2-theta; (2) un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura: (3) una relación molar de donepezilo a ácido pamoico de 2:1; y (4) combinaciones de (1), (2) o (3). Además, las sales de pamoato de donepezilo cristalinas pueden tener además o caracterizarse por el patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Tabla 2.

30 En otro aspecto más, la invención se refiere a dichas sales de pamoato de donepezilo cristalinas que tienen o se caracterizan por una o más de las siguientes propiedades: (1) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos principales expresados como 2-theta a aproximadamente 9,4, 14,8, y 17,8, 22,0 y $22,3 \pm 0,2$ grados 2-theta; (2) una relación molar de donepezilo a ácido pamoico de 1:1; y (3) combinaciones de (1) o (2). Además, las sales de pamoato de donepezilo cristalinas pueden tener además o caracterizarse por el patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Tabla 3.

35 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una forma de dicha sal de pamoato de donepezilo seleccionada del grupo que consiste en: (1) la Forma A de la sal de pamoato de donepezilo (también conocida como "Forma Hidratada") que tiene o se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos principales expresados como 2-theta a aproximadamente 11,6, 12,3, 18,8, 19,3, 23,3, 24,6 y $27,3 \pm 0,2$ grados 2-theta; y (2) la Forma B de la sal de pamoato de donepezilo (también conocida como "Forma Anhidra") que tiene o se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos principales expresados como 2-theta a aproximadamente 6,3, 11,9, 14,0, 16,2, 20,4, 21,1 y $23,7 \pm 0,2$ grados 2-theta.

45 En otro aspecto, la presente invención se refiere a la Forma A de la sal de pamoato de donepezilo que tiene o se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos principales expresados como 2-theta a aproximadamente 11,6, 12,3, 18,8, 19,3, 23,3, 24,6 y $27,3 \pm 0,2$ grados 2-theta y se caracteriza además por un patrón de difracción de rayos X sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura 12. Además, la Forma A de la sal de pamoato de donepezilo (también conocida como "Forma Hidratada") puede tener además o caracterizarse por el patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Tabla 5.

50 En otro aspecto, la presente invención se refiere a dicha Forma B de la sal de pamoato de donepezilo (también conocida como "Forma Anhidra") que tiene o se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos principales expresados como 2-theta a aproximadamente 6,3, 11,9, 14,0, 16,2, 20,4, 21,1 y $23,7 \pm 0,2$ grados 2-theta y se caracteriza además por un patrón de difracción de rayos X sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura 13. Además, la Forma A de la sal de pamoato de donepezilo puede tener además o caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Tabla 6.

55 La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende las sales de pamoato de donepezilo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida la composición

5 farmacéutica es una formulación de liberación prolongada que comprende las sales de pamoato de donepezilo y un polímero. En otra realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un fluido acuoso o no acuoso viscoso. En una realización preferida, la composición farmacéutica libera una cantidad efectiva del agente activo (la sal de pamoato de donepezilo) durante un periodo de al menos aproximadamente 24 horas o al menos aproximadamente 48 horas. En otra realización preferida, el agente activo en la composición farmacéutica tiene una duración de la eficacia de al menos aproximadamente 7 días o al menos aproximadamente 14 días.

10 La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende dicha sal de pamoato de donepezilo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un sujeto, tal como un mamífero de sangre caliente (tal como un paciente o sujeto humano), que necesita su tratamiento; para la administración en una cantidad terapéuticamente efectiva.

Con respecto a la estructura química del ácido pamoico, ambos contraiones carboxílicos pueden formar una sal con la amina terciaria del donepezilo, dando como resultado una relación de donepezilo a ácido pamoico de 1:1 o 2:1, tal como se describe en la Figura 1.

15 Se ha descubierto que las sales farmacéuticamente aceptables de donepezilo formadas utilizando ácido pamoico como un contraión muestran sorprendentemente muy baja solubilidad (K_{sp}). Esta baja solubilidad es altamente deseable cuando se utiliza en una composición farmacéutica para proporcionar una liberación prolongada de la sal de pamoato de donepezilo cuando se administra de manera intramuscular o subcutánea. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen varias formas de dosificación farmacéutica para fines de administración a un sujeto (tal como un mamífero de sangre caliente, tal como un humano) en necesidad de su tratamiento. Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad farmacéuticamente efectiva de una o más sales de pamoato de donepezilo (como el ingrediente activo o el agente activo) se combinan con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados no son críticos, son bien conocidos en la técnica, y pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada para la administración.

20 La administración de las composiciones de la presente invención puede ser parenteralmente, tal como mediante inyección o implantación subcutánea o intramuscular. Para la administración, las sales de pamoato de donepezilo se puede suspender en un disolvente acuoso, que puede comprender además un agente humectante, tal como los derivados de polioxietileno de ésteres de sorbitan, por ejemplo polisorbato 80 (Tween® 80) y polisorbato 20 (Tween® 20), lecitina, éteres de polioxietileno y polioxipropileno, desoxicolato de sodio, y similares; un agente de suspensión tal como un derivado de celulosa, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio e hidroxipropil metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginatos, chitosan, dextrano, gelatina, polietilenglicoles, éteres de polioxietileno y polioxipropileno y similares; un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, y similares; una base, por ejemplo, hidróxido de sodio, y similares; un tampón que comprende una mezcla de cantidades apropiadas de un ácido tal como el ácido fosfórico, succínico, tartárico, láctico, acético, maleico o cítrico, y una base, en particular hidróxido de sodio o hidrógeno fosfato de disodio; un conservante, por ejemplo, ácido benzoico, alcohol bencílico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, clorbutol, un galato, un hidroxibenzoato, EDTA, fenol, clorocresol, metacresol, cloruro de benzotonio, cloruro de miristil-y-picolinio, acetato de fenilmercurio, timerosal y similares; un agente de ajuste de la tonicidad, por ejemplo, cloruro de sodio, dextrosa, manitol, sorbitol, lactosa, sulfato de sodio, y similares. Alternativamente, las sales de pamoato de donepezilo se pueden formular en uno o más aceites.

45 Los aceites apropiados que pueden utilizarse incluyen aceites fijos, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de cártamo, aceite de ricino, etiloleato, aceite de soja, ésteres de glicerol sintético de ácidos grasos de cadena larga o ácidos grasos de cadena media y mezclas de éstos y otros aceites. También, pueden añadirse agentes espesantes a la composición, por ejemplo, monoestearato de aluminio, etilcelulosa, triglicéridos, aceite de ricino hidrogenado, y similares.

50 En vista de la utilidad de las sales de pamoato de donepezilo en el tratamiento de la demencia de enfermedades del tipo Alzheimer, es evidente que la composición farmacéuticamente aceptable que comprende al menos una de las sales de pamoato de donepezilo (también referido más generalmente como "agente activo" en la presente memoria) con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables es adecuada para su uso en el tratamiento de mamíferos de sangre caliente (tales como seres humanos), que padecen de la enfermedad de Alzheimer para la administración en una cantidad terapéuticamente efectiva.

La composición farmacéuticamente aceptable se puede administrar a un sujeto que necesite tratamiento de la misma como una composición de acción prolongada. En un aspecto, el agente activo se libera de la composición durante un periodo de al menos aproximadamente 24 horas, preferiblemente aproximadamente 48 horas.

55 El agente activo puede también administrarse en una composición de liberación prolongada. En un aspecto, la composición de liberación prolongada libera el agente activo durante un periodo de al menos aproximadamente 7 días, preferiblemente al menos aproximadamente 14 días, alternativamente durante al menos 2, 3, 4, 6 o 8 semanas. La composición se puede administrar mediante inyección, tal como de manera intramuscular o subcutánea. En un aspecto, las composiciones pueden administrarse como una dosis única o sola. Sin embargo, las

composiciones descritas en la presente memoria son particularmente beneficiosas para aquellos sujetos que necesitan un tratamiento de las mismas que requieren terapia constante o crónica, tal como aquellos sujetos que reciben dosis repetidas durante varias semanas o meses o más. En dichos regímenes de dosificación, el método puede comprender las etapas de: (1) administrar como primera dosis una primera composición de liberación prolongada que contiene las sales de pamoato de donepezilo como se describe en la presente memoria seguida de (2) administrar como una segunda dosis (y como dosis de subsecuencia si es necesario), una segunda composición de liberación prolongada. La segunda composición de liberación prolongada puede ser la misma, sustancialmente la misma o diferente que la primera composición de liberación prolongada. Específicamente, la segunda composición de liberación prolongada puede incluir como el agente activo las sales de pamoato de donepezilo como se describe en la presente memoria o un agente activo que es diferente de las sales de pamoato de donepezilo como se describe en la presente memoria. La segunda composición se puede administrar en aproximadamente 7 días, o más, tal como al menos aproximadamente 14 días, o al menos aproximadamente 17 días, después de la primera administración de la primera composición de liberación prolongada, donde la primera administración da como resultado la liberación del agente activo durante un periodo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 días, o más.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "individuo", "sujeto" o "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente que padece un estado de enfermedad particular. Los animales de sangre caliente incluyen mamíferos, tal como los seres humanos.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se define como una cantidad que resulta en la mejora de cualquier parámetro o síntoma clínico. La dosis real puede variar con cada paciente y no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad.

Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto utilizado en los métodos descritos en la presente memoria se puede determinar fácilmente por un experto en la técnica, tal como un médico de cabecera, observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas y utilizando técnicas convencionales. Al determinar la dosis terapéuticamente efectiva, el médico de cabecera considera una serie de factores, incluyendo, pero no limitado a: las especies de mamíferos; su tamaño, edad, y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de afectación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; la biodisponibilidad característica de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Las cantidades preferidas y los modos de administración pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el estado de la enfermedad a tratar, la etapa de la enfermedad, y otras circunstancias relevantes utilizando la tecnología de formulación conocida en la técnica, descrito por ejemplo en Remington's Pharmaceutical Sciences, última edición, Mack Publishing Co.

Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar utilizando técnicas de rutina conocidas en la técnica. Típicamente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto (sal) se combinará con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar parenteralmente. Por ejemplo, se pueden administrar por inyección. Los métodos preferidos de administración parenteral incluyen inyección intramuscular y subcutánea.

Para la administración parenteral, los compuestos (sal) se pueden disolver en un vehículo farmacéutico fisiológicamente aceptable y administrar tanto en solución como en suspensión. Se prefieren vehículos inyectables viscosos, que tienen por ejemplo, una viscosidad de al menos 20 cp a 20°C. En otras realizaciones, la fase fluida de la suspensión tiene una viscosidad a 20°C de al menos aproximadamente 30 cp, 40 cp, 50 cp, y 60 cp. La composición puede comprender también un agente potenciador de la viscosidad, un agente potenciador de la densidad, un agente potenciador de la tonicidad, y/o un agente humectante. Vehículos farmacéuticamente adecuados incluyen agua, solución salina, soluciones de dextrosa, soluciones de fructosa, etanol, o aceites de origen animal, vegetal o sintético. El vehículo farmacéutico puede contener también conservantes, y tampones como se conocen en la técnica.

Cuando la composición se utiliza como material inyectable, incluyendo, pero no limitado a, la inyección sin aguja, se puede formular en un vehículo inyectable convencional. Vehículos adecuados incluyen soluciones, emulsiones o suspensiones biocompatibles y farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la formulación puede implantarse quirúrgicamente. Dichas formulaciones pueden incluir cualquiera de los vehículos biodegradables y bioerosionables bien conocidos, tales como polilactidas, poli-lactida-co-glicólidos y formulaciones de colágeno. Dichos materiales pueden estar en forma de implantes sólidos, esponjas o similares. En cualquier caso, para uso local de los materiales, los ingredientes activos están generalmente presentes en el vehículo o excipiente en una relación en peso de aproximadamente 1:1000 a 1:20000, pero no limitado a relaciones dentro de este intervalo.

La presente invención también se refiere a métodos para preparar dichas sales de pamoato de donepezilo. Específicamente, las sales de pamoato de donepezilo se pueden preparar de varias maneras diferentes. Por ejemplo, en un aspecto, las sales de pamoato de donepezilo se pueden preparar directamente por tratamiento o mezcla del donepezilo (tal como una base libre) con ácido pamoico en un disolvente (tal como agua, etanol, o DMSO). En otro aspecto, las sales de pamoato de donepezil se pueden preparar por tratamiento o mezcla de una sal de donepezil (tal como una sal de clorhidrato) con una sal de pamoato (tal como pamoato de disodio) en uno o más disolventes. Por ejemplo, el pamoato de donepezil se puede preparar por adición de una solución de pamoato de disodio, u otra sal de pamoato en un disolvente apropiado, tal como agua, a una solución de clorhidrato de donepezilo y dejando agitar la solución durante un periodo de tiempo, tal como, por ejemplo, aproximadamente 3 horas, hasta que se produce la precipitación. Alternativamente, otros métodos tales como evaporación, suspensión, anti-disolvente, enfriamiento e hidratación se pueden utilizar también para precipitar la sal.

Los siguientes ejemplos son con intención de ilustrar la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de pamoato de donepezilo a una relación molar 1:1 de donepezilo a ácido pamoico a partir de DMSO/agua (sal de mono-pamoato de donepezilo)

796 mg de la base libre de donepezilo y 776 mg de ácido pamoico se disolvieron en 6 ml de DMSO y se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 30 ml de agua para precipitar los sólidos. Los sólidos se filtraron y se secaron a 40-60°C para dar pamoato de donepezilo a una relación molar 1:1 de donepezilo a ácido pamoico.

Los patrones de difracción de rayos X en polvo ("XRPD") de los sólidos anteriores se obtuvieron utilizando un difractómetro de rayos X en polvo Bruker D8 Advance con radiación de cobre $K\alpha$ a una longitud de onda de 1,5406Å. Las condiciones instrumentales incluyeron un tamaño de etapa de 0,02º/etapa, una velocidad de escaneo de 0,2 segundos/etapa, un intervalo 2-theta de 3 a 40 grados, un voltaje de 40 kV, una corriente de 40 mA, y un detector Lynxeye. Las muestras se empaquetaron en soportes de muestra empotrados para su análisis. Un ejemplo típico de un patrón de difracción de rayos X para una sal del Ejemplo 1 se muestra en la Fig. 2. La Tabla 1 muestra los datos de difracción de rayos X en donde d(A) representa el espaciado interplanar e I% representa las intensidades relativas típicas. Los picos clave están en negrita y subrayados en la Tabla 1.

Tabla 1

2-Theta	d(A)	I%	2-Theta	d(A)	I%
5,859	15,0711	33,2	<u>21,079</u>	<u>4,2112</u>	<u>47,6</u>
6,322	13,968	12,1	21,993	4,0383	16,9
9,601	9,2045	63,1	<u>22,394</u>	<u>3,9667</u>	<u>100</u>
11,123	7,9479	26,8	23,274	3,8188	39,4
11,582	7,6338	22,6	23,577	3,7703	17,5
11,809	7,4881	30,4	<u>24,455</u>	<u>3,6369</u>	<u>85,6</u>
12,231	7,2302	11,8	25,237	3,526	12,9
13,109	6,7483	27,5	25,733	3,4592	26,9
14,538	6,088	33,1	27,277	3,2668	11
15,262	5,8006	23	27,619	3,227	9,2
16,218	5,4609	7,8	28,417	3,1382	6,1
16,843	5,2597	6,1	28,879	3,0891	6,5
17,305	5,12	35,4	29,793	2,9963	11,2
17,871	4,9593	14,4	30,405	2,9375	14,1
19,191	4,6211	25,7	30,674	2,9122	7,3
19,459	4,558	10,3	31,108	2,8726	12,7

20,125	4,4087	34,4	37,959	2,3684	7
20,698	4,2879	37,7			

Ejemplo 2: Preparación de pamoato de donepezilo a una relación molar 2:1 de donepezilo a ácido pamoico a partir de un sistema DMSO/agua (sal de semi-pamoato de donepezilo)

- 5 1554 mg de la base libre de donepezilo y 776 mg de ácido pamoico se disolvieron en 6 ml de DMSO y se agitaron durante 5 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 30 ml de agua para precipitar los sólidos. Los sólidos se filtraron y se secaron a 40-50°C para dar pamoato de donepezilo en una relación molar 2:1 de donepezilo a ácido pamoico. Un ejemplo típico de patrón de difracción de rayos X para una sal del Ejemplo 2 se muestra en la Fig. 3 y el espaciado interplanar y las intensidades relativas típicas se exponen en la Tabla 2. Los picos clave están en negrita y subrayados en la Tabla 2.

10 Tabla 2

2-Theta	d(A)	I%	2-Theta	d(A)	I%
6,13	14,4053	20,8	18,201	4,87	9
8,53	10,3574	18,9	18,81	4,7138	24,8
9,371	9,4302	5,4	<u>19,209</u>	<u>4,6168</u>	<u>63,5</u>
9,656	9,1518	6,2	19,973	4,4418	36,2
10,341	8,5469	6,5	20,334	4,3638	14,9
11,562	7,647	100	<u>21,25</u>	<u>4,1777</u>	<u>48,3</u>
<u>12,209</u>	<u>7,2432</u>	<u>57,8</u>	21,728	4,0868	15,2
13,298	6,6524	18,3	22,431	3,9604	9,9
13,754	6,4329	25,7	<u>23,25</u>	<u>3,8226</u>	<u>49,7</u>
15,206	5,822	28,8	23,52	3,7793	22
15,74	5,6255	21,8	24,169	3,6793	12,8
16,269	5,4436	28,8	24,531	3,6259	24,5
16,865	5,2527	25,6	27,221	3,2733	18,9
17,132	5,1714	14,3	27,601	3,2292	36,7
17,913	4,9478	18,3			

Ejemplo 3: preparación del pamoato de donepezilo a una relación molar 1:1 de donepezilo a ácido pamoico a partir de clorhidrato de donepezilo y pamoato de disodio en agua. (Sal de semi-pamoato de donepezilo)

- 15 23,2 mg de clorhidrato de donepezilo se disolvieron en 0,8 ml de agua. 22,5 mg de pamoato de disodio se disolvieron en 2 ml de agua. La disolución de pamoato de disodio se añadió gota a gota a la disolución de clorhidrato de donepezilo. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos se secaron a vacío a 50°C para dar pamoato de donepezilo a una relación molar 1:1 de donepezilo a ácido pamoico.

El patrón de XRPD de una sal del Ejemplo 3 se muestra en la Fig. 4.

- 20 Ejemplo 4: preparación de pamoato de donepezilo a una relación molar 2:1 de donepezilo a ácido pamoico a partir de clorhidrato de donepezilo y pamoato de disodio en agua (sal de semi-pamoato de donepezilo)

2081 mg de clorhidrato de donepezilo se disolvieron en 30 ml de agua. 1075 mg de pamoato de disodio se disolvieron en 6 ml de agua. La disolución de pamoato de disodio se añadió gota a gota a la disolución de clorhidrato de donepezilo y se añadieron 40 ml de agua a la disolución de la mezcla. La mezcla resultante se agitó durante 3

horas a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos se secaron a vacío a 50°C para dar pamoato de donepezilo a una relación molar 2:1 de donepezilo a ácido pamoico.

Ejemplo 5: preparación de pamoato de donepezilo a una relación molar 1:1 de donepezilo a ácido pamoico a partir de clorhidrato de donepezilo y pamoato de disodio en etanol (sal de mono-pamoato de donepezilo)

- 5 23,02 mg de la sal de clorhidrato de donepezilo se disolvieron en 0,8 ml de etanol; 22,98 mg de pamoato de disodio se disolvieron en 2 ml de etanol. Las dos disoluciones de etanol se combinaron, se agitaron durante la noche, se filtraron y se secaron a vacío a 50°C para dar pamoato de donepezilo 1:1.

- 10 El patrón de XRPD de una sal del Ejemplo 5 se muestra en la Fig. 5. Es diferente de los patrones XRPD mostrados en la Fig. 2 y la Fig. 3. El espaciado interplanar y la intensidad representa las intensidades relativas típicas como se expone en la Tabla 3. Se encontró que los sólidos obtenidos a partir de este proceso se convirtieron en sólidos con el mismo patrón de XRPD en la Fig.3 después del cambio de una suspensión en agua. Los picos clave están en negrita y subrayados en la Tabla 3.

Tabla 3

2-Theta	d(A)	I%	2-Theta	d(A)	I%
6,625	13,3308	43	23,061	3,8535	74,4
7,497	11,7824	32,5	23,994	3,7057	5,9
7,993	11,0526	70,7	24,261	3,6656	9,2
<u>9,371</u>	<u>9,43</u>	<u>100</u>	24,664	3,6066	23,1
9,993	8,844	17,1	25,083	3,5473	16,3
11,981	7,3807	24,6	26,497	3,3611	10,9
12,231	7,2306	25,5	27,048	3,2939	23,5
13,338	6,6326	11	27,447	3,2469	20,2
13,64	6,4864	26	29,296	3,046	24
<u>14,826</u>	<u>5,9703</u>	<u>99,1</u>	29,987	2,9774	6,8
15,683	5,646	27,5	30,769	2,9035	9,7
16,121	5,4934	68,8	31,759	2,8152	12,5
16,767	5,2831	33,5	32,537	2,7497	5,3
<u>17,818</u>	<u>4,9739</u>	<u>79,9</u>	33,855	2,6455	7,9
18,274	4,8509	22,5	35,721	2,5115	5,6
19,019	4,6623	76,3	36,587	2,454	4,8
19,895	4,459	35,5	37,309	2,4082	6,3
21,118	4,2035	63,3	37,996	2,3662	5,7
<u>21,994</u>	<u>4,0379</u>	<u>85,9</u>	39,024	2,3062	8,8
<u>22,261</u>	<u>3,9902</u>	<u>71,6</u>			

- 15 Ejemplo 6: Caracterización de pamoatos de donepezilo mediante Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), Análisis Termogravimétrico (TGA) y Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (NMR)

Los pamoatos de donepezilo (1:1 y 2:1) se analizaron utilizando DSC, TGA y NMR. Los termogramas de DSC y TGA se muestran en las Fig. 6 y Fig. 7, respectivamente, indicando la existencia de hidratos o solvatos y la presencia de diferentes formas cristalinas (Forma A polimórfica y Forma B polimórfica).

El espectro de NMR se proporciona en las Figs. 8-10. La Fig. 8 es el espectro de NMR de la sal 1:1 preparada en DMSO/agua (el patrón de XRPD con espaciado d como se muestra en la Tabla 1). La relación molar de donepezilo a pamoato fue aproximadamente 1:1 medido a partir de la integración de protones del espectro de $^1\text{H-NMR}$. Los desplazamientos químicos de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) se recogieron a (todos los valores en ppm) 8,34 (s, 2H), 8,18 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,25 (t, 2H), 7,11 (t, 3H), 7,04 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,97-1,30 (m, 9H). La Figura 9 es el espectro de NMR de la sal 2:1 preparada en DMSO/agua (el patrón de XRPD con espaciado d como se muestra en la Tabla 2). La relación molar de donepezilo a pamoato fue aproximadamente 2:1 medido a partir de la integración de protones del espectro de $^1\text{H-NMR}$. Los desplazamientos químicos de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) se recogieron a (en ppm) 8,21 (m, 4H), 7,67 (d, 2H), 7,75-7,44 (m, 10H), 7,15 (t, 2H), 7,02 (m, 6H), 4,71 (s, 2H), 4,21 (s, 4H), 3,85 (s, 6H), 3,78 (s, 6H), 3,21 (m, 2H), 2,81 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 1,94-1,30 (m, 18H). La Figura 10 es el espectro de NMR de la sal 1:1 preparada en etanol (el patrón de XRPD con espaciado d como se muestra en la Tabla 3). La relación molar de donepezilo a pamoato fue aproximadamente 1:1 a partir de la integración de protones del espectro de $^1\text{H-NMR}$. Los desplazamientos químicos de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) se recogieron a (en ppm) 8,21 (m, 4H), 7,65 (d, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,14 (t, 2H), 7,03 (m, 4H), 4,70 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,93-1,27 (m, 9H).

Ejemplo 7: Una comparación de la absorción *in vivo* del pamoato de donepezilo en ratas después de una dosis intramuscular única con pamoato de donepezilo (2:1).

Los estudios de caracterización fisicoquímica han demostrado que el pamoato de donepezilo (2:1) es la forma más estable de la sal de pamoato de donepezilo. Por lo tanto, se realizó un estudio farmacocinético en un modelo de rata para evaluar *in vivo* las características de absorción del pamoato de donepezilo (2:1) después de una administración intramuscular de dosis única utilizando una disolución de clorhidrato de donepezilo como referencia. Diez (10) ratas hembras que pesaban 300 ± 30 gramos se dividieron aleatoriamente en 2 grupos de 5 ratas cada uno. La suspensión de pamoato de donepezilo (2:1) y la disolución de clorhidrato de donepezilo se administraron a cada grupo, respectivamente, mediante inyección intramuscular (IM) en las patas traseras a una dosis de 13,5 mg/Kg (en donepezilo). En el estudio farmacocinético, la disolución de clorhidrato de donepezilo se preparó utilizando una disolución salina, el pamoato de donepezilo (2:1) se suspende utilizando el diluyente que se compone de carboximetilcelulosa de sodio, manitol, polisorbato 80, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para el ajuste del pH, y agua para la inyección. Las muestras de sangre se recogieron y transfirieron a tubos que contenían anticoagulante, heparina. Las muestras de plasma se separan en tubos etiquetados y se almacenan congeladas a -20°C hasta que se analizaron utilizando un método de HPLC-MS. Se extrajeron 500 μl de sangre por cada punto de tiempo. Los intervalos de tiempo seleccionados para obtener las muestras de plasma fueron 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 90 minutos, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas, 24 horas y 48 horas, para la inyección de la disolución de clorhidrato de donepezilo y 30 minutos, 90 minutos, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 24 horas, 48 horas, 56 horas, 72 horas, 144 horas, 192 horas, 288 horas y 336 horas para la inyección de la suspensión de pamoato de donepezilo (2:1), respectivamente.

Los resultados se muestran en la Fig. 11. Específicamente, la Fig. 11 demuestra que la disolución de la sal de clorhidrato de donepezilo se absorbe rápidamente y luego se elimina después de una inyección intramuscular única. En contraste, después de una inyección intramuscular única de pamoato de donepezilo (2:1), se mantuvo un nivel sostenido de concentraciones plasmáticas de donepezilo después de una absorción inicial más rápida dentro de la primera hora, demostrando así que se logró una liberación prolongada de donepezilo utilizando pamoato de donepezilo.

Ejemplo 8: Compendio de la detección de la sal de pamoato de donepezilo con diferentes sistemas de disolventes

Este ejemplo proporciona un compendio de las detecciones de la sal de pamoato de donepezilo descritas en los ejemplos anteriores. Los inventores encontraron que el disolvente para preparar la sal era importante ya que muchas sales no funcionaban para la formación de la sal.

Cuando el etanol (la cantidad de etanol que se puede utilizar es la suficiente para disolver la base libre del donepezilo; de hecho, la relación de base libre a etanol puede ser tan alta como 5:1 de base libre a etanol) y ácido pamoico (la relación de ácido a etanol puede ser tan alta como 10:1 de ácido pamoico a etanol), se utilizan como sistema de disolvente para la formación de la sal, se obtiene una sal de mono-pamoato de donepezilo exclusivamente sin importar la relación de la base libre del donepezilo y ácido pamoico utilizada.

Cuando se utiliza DMSO y agua como sistema de disolventes para la formación de la sal, se obtiene una sal de mono-pamoato si se utiliza una relación 1:1 de la base libre del donepezilo y ácido pamoico y se obtiene una sal de semi-pamoato del producto si se utiliza una relación 2:1 de la base libre del donepezilo y ácido pamoico.

Cuando se utiliza agua (la relación de base libre a agua que se puede utilizar es 70:1 y la relación del ácido a agua es aproximadamente 180:1) como sistema de disolvente para la formación de la sal, una sal de semi-pamoato de donepezilo es el único producto obtenido cuando se utiliza una relación 1:1 o 2:1 de la base libre de donepezilo y ácido pamoico.

La Tabla 4, a continuación, describe los diversos disolventes que se pueden utilizar para obtener las sales de pamoato de donepezilo.

Tabla 4

Disolvente	Relación de base libre de donepezilo a ácido pamoico	Sal obtenida
Etanol	1:1 y 2:1	Solo se obtiene mono-pamoato
DMSO y agua	1:1	Mono-pamoato de donepezilo
DMSO y agua	2:1	Semi-pamoato de donepezilo
Solo agua	1:1 y 2:1	Se obtiene solo la sal de semi-pamoato de donepezilo

5 Todas las sales de pamoato obtenidas utilizando los sistemas de disolventes anteriores contienen aproximadamente 4-9% (en peso) de contenido de agua basado en la pérdida en estudios en seco. La sal de pamoato de donepezilo (hidratado, relación 2:1) es la sal más estable. Cuando esta sal hidratada se calienta a una temperatura elevada (tal como hasta 120°C) se convertirá en la forma anhidra que no es estable. En este punto, la forma anhidra absorberá la humedad de la atmósfera y se volverá gradualmente a la forma de hidrato.

10 Ejemplo 9: Estudios polimorfos

Se pesan 2080 mg de donepezilo HCl y se disuelven en 30 mL de agua mientras se agita para proporcionar la Solución A. Se pesan 1075 mg de pamoato de disodio y se disuelven en 6 mL de agua mientras se agita para proporcionar la Solución B. Se añade la Solución A en la Solución B para el cual se añaden 40 mL de agua. La solución resultante se agitó durante al menos 3 horas antes de filtrarla. El material sólido obtenido de la filtración se seca bajo vacío para dar la sal de pamoato de donepezilo. La difracción de rayos X en polvo, el análisis termogravimétrico/la calorimetría diferencial de barrido y los estudios de H de esta sal identificaron esta sal como "Forma Hidratada". La sal hidratada se puede convertir en otra forma polimórfica (designada como "Forma anhidra") cuando se secó a 120°C. Los datos de difracción de rayos X en polvo para las Formas Hidratada (también referida como "Forma A" en la presente memoria) y Anhidra (también referida como "Forma B" en la presente memoria) se muestran en las Figuras 12 y 13. La Forma Hidratada se caracteriza con difracción de rayos X en polvo como se muestra en la Fig. 12. Los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran también a continuación en la Tabla 5. Los picos clave están en negrita y subrayados en la Tabla 5.

Tabla 5

2-Theta	d	Peso	I%	Área	I%
6,183	14,2818	605	16,9	9294	15,6
8,606	10,266	682	19,1	8941	15
9,446	9,3545	197	5,5	3498	5,9
9,706	9,1052	223	6,2	3479	5,8
10,425	8,4786	207	5,8	2887	4,9
<u>11,592</u>	<u>7,6278</u>	<u>3574</u>	<u>100</u>	<u>50863</u>	<u>85,5</u>
<u>12,271</u>	<u>7,2072</u>	<u>2337</u>	<u>65,4</u>	<u>34990</u>	<u>58,8</u>
13,354	6,625	797	22,3	15340	25,8
13,812	6,4059	1112	31,1	19587	32,9
15,274	5,7961	1110	31,1	12662	21,3
15,814	5,5992	810	22,7	11667	19,6
16,296	5,4348	1198	33,5	15006	25,2

ES 2 702 541 T3

16,936	5,2308	971	27,2	19618	33
17,216	5,1464	578	16,2	12703	21,3
17,978	4,9301	694	19,4	9583	16,1
<u>18,84</u>	<u>4,7063</u>	<u>1053</u>	<u>29,5</u>	<u>34003</u>	<u>57,1</u>
<u>19,259</u>	<u>4,6049</u>	<u>2644</u>	<u>74</u>	<u>43674</u>	<u>73,4</u>
20,041	4,4269	1512	42,3	30683	51,6
21,301	4,1677	2375	66,5	44297	74,4
21,802	4,0732	647	18,1	13745	23,1
22,503	3,9478	504	14,1	8412	14,1
<u>23,304</u>	<u>3,8138</u>	<u>2350</u>	<u>65,8</u>	<u>43783</u>	<u>73,6</u>
23,583	3,7694	1098	30,7	34544	58
24,246	3,6678	612	17,1	16323	27,4
<u>24,644</u>	<u>3,6094</u>	<u>1403</u>	<u>39,3</u>	<u>34239</u>	<u>57,5</u>
25,308	3,5162	292	8,2	5300	8,9
26,426	3,3699	261	7,3	2243	3,8
<u>27,31</u>	<u>3,2628</u>	<u>1058</u>	<u>29,6</u>	<u>50410</u>	<u>84,7</u>
27,67	3,2213	2016	56,4	59519	100
29,152	3,0607	193	5,4	5352	9
29,772	2,9984	173	4,8	3892	6,5
30,675	2,9122	176	4,9	3910	6,6
31,133	2,8704	237	6,6	4714	7,9
31,955	2,7984	204	5,7	5324	8,9
32,378	2,7628	133	3,7	4691	7,9
32,949	2,7162	84	2,4	566	1
33,458	2,676	216	6	3508	5,9
34,601	2,5902	171	4,8	3235	5,4
36,138	2,4835	296	8,3	6286	10,6
37,426	2,4009	101	2,8	860	1,4
38,329	2,3464	98	2,7	1792	3

La Forma anhidra se caracteriza con difracción de rayos X en polvo como se muestra en la Fig. 13. Los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran también a continuación en la Tabla 6. Los picos clave están en negrita y subrayados en la Tabla 6.

5 Tabla 6

2-Theta	d	Peso	I%	Área	I%
<u>6,309</u>	<u>13,9981</u>	<u>398</u>	<u>35,3</u>	<u>4702</u>	<u>25,4</u>

ES 2 702 541 T3

8,484	10,4131	264	23,4	3600	19,5
9,23	9,5737	246	21,8	2083	11,3
9,851	8,9711	138	12,3	2478	13,4
10,386	8,51	215	19,1	3508	19
<u>11,912</u>	<u>7,4232</u>	<u>1126</u>	<u>100</u>	<u>18504</u>	<u>100</u>
12,724	6,9512	112	9,9	891	4,8
<u>13,97</u>	<u>6,3342</u>	<u>328</u>	<u>29,1</u>	<u>5955</u>	<u>32,2</u>
14,211	6,227	209	18,6	6470	35
14,833	5,9675	201	17,9	1980	10,7
15,452	5,7297	175	15,5	1302	7
<u>16,157</u>	<u>5,4814</u>	<u>356</u>	<u>31,6</u>	<u>5170</u>	<u>27,9</u>
16,811	5,2695	138	12,3	621	3,4
17,196	5,1523	169	15	3960	21,4
17,638	5,0242	158	14	3390	18,3
18,225	4,8637	88	7,8	1884	10,2
18,479	4,7975	96	8,5	1878	10,1
19,716	4,499	373	33,1	4130	22,3
<u>20,362</u>	<u>4,3577</u>	<u>364</u>	<u>32,3</u>	<u>6536</u>	<u>35,3</u>
<u>21,082</u>	<u>4,2107</u>	<u>403</u>	<u>35,8</u>	<u>5197</u>	<u>28,1</u>
22,226	3,9964	123	10,9	2750	14,9
22,583	3,9339	126	11,2	2755	14,9
<u>23,704</u>	<u>3,7504</u>	<u>431</u>	<u>38,3</u>	<u>7905</u>	<u>42,7</u>
24,185	3,677	211	18,7	5368	29
24,907	3,572	157	13,9	1194	6,5
25,93	3,4333	86	7,6	1507	8,1
27,99	3,1851	125	11,1	3291	17,8
28,593	3,1194	108	9,6	756	4,1

Ejemplo 10: Preparación de la sal de pamoato de rivastigmina

Una solución de 20 mg de tartrato de rivastigmina en 0,25 mL de etanol se añadió a una disolución de 20 mg de la sal de pamoato de disodio en 0,25 mL de etanol. La disolución resultante se agitó durante 4 horas y después se centrifugó. El producto húmedo se secó a 60°C bajo vacío para dar una sal de pamoato de rivastigmina (relación 1:1). La sal se caracteriza con difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido y NMR como se muestra en las Figs. 14-16. Los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran también a continuación en la Tabla 7. Los picos clave están en negrita y subrayados en la Tabla 7.

5

10

ES 2 702 541 T3

Tabla 7

2-Theta	d	Peso	I%	Área	I%
4,756	18,5639	239	7,8	2036	9,1
<u>9,847</u>	<u>8,9754</u>	<u>3046</u>	<u>100</u>	<u>22438</u>	<u>100</u>
11,965	7,3906	220	7,2	1489	6,6
14,334	6,1738	302	9,9	2384	10,6
15,546	5,6952	873	28,7	6489	28,9
<u>18,946</u>	<u>4,6803</u>	<u>828</u>	<u>27,2</u>	<u>7948</u>	<u>35,4</u>
19,707	4,5011	821	27	7558	33,7
20,773	4,2724	637	20,9	5831	26
22,221	3,9972	103	3,4	1046	4,7
<u>22,947</u>	<u>3,8724</u>	<u>2461</u>	<u>80,8</u>	<u>21213</u>	<u>94,5</u>
23,939	3,7142	118	3,9	1898	8,5
24,168	3,6795	82	2,7	2194	9,8
24,55	3,6231	705	23,1	6215	27,7
25,563	3,4818	428	14,1	6626	29,5
25,907	3,4363	383	12,6	4060	18,1
26,396	3,3738	81	2,7	658	2,9
26,725	3,3329	536	17,6	4835	21,5
28,841	3,093	283	9,3	3277	14,6
29,697	3,0058	77	2,5	958	4,3
29,91	2,9849	177	5,8	2675	11,9
30,179	2,9589	345	11,3	3663	16,3
31,28	2,8572	697	22,9	5959	26,6
32,007	2,7939	840	27,6	7422	33,1
33,384	2,6818	132	4,3	1242	5,5
33,607	2,6645	186	6,1	3699	16,5
34,143	2,6239	285	9,4	4799	21,4
34,849	2,5723	115	3,8	963	4,3
35,426	2,5317	75	2,5	716	3,2
36,278	2,4742	503	16,5	6085	27,1
<u>36,847</u>	<u>2,4373</u>	<u>349</u>	<u>11,5</u>	<u>8055</u>	<u>35,9</u>
<u>37,042</u>	<u>2,4249</u>	<u>699</u>	<u>22,9</u>	<u>8699</u>	<u>38,8</u>
37,442	2,3999	70	2,3	292	1,3
38,396	2,3425	90	3	870	3,9
38,889	2,3139	427	14	6105	27,2

ES 2 702 541 T3

39,279	2,2918	155	5,1	1435	6,4
39,901	2,2575	23	0,8	-230	-1

Ejemplo 11: Preparación de la sal de pamoato de memantina

5 Una disolución de 22 mg de clorhidrato de memantina en 0,25 mL de etanol se añadió a una disolución de 39 mg de sal de pamoato de disodio en 0,25 mL de etanol. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se centrifugó. El producto húmedo obtenido se secó a 60°C bajo vacío para dar la sal de pamoato de memantina (relación 1:1). La sal se caracteriza con difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido y NMR como se muestra en las Figs. 17-19. Los datos de difracción de rayos X en polvo se muestran también a continuación en la Tabla 8. Los picos clave están en negrita y subrayados en la Tabla 8.

Tabla 8

2-Theta	d	Peso	I%	Área	I%
5,217	16,9248	117	2,3	1668	4,2
<u>7.559</u>	<u>11,6862</u>	<u>4673</u>	<u>93,3</u>	<u>37155</u>	<u>92,6</u>
8,381	10,5414	370	7,4	2170	5,4
11,066	7,9886	1360	27,2	9847	24,5
11,836	7,4705	310	6,2	2013	5
<u>12,743</u>	<u>6,941</u>	<u>4358</u>	<u>87,1</u>	<u>36773</u>	<u>91,6</u>
<u>13,243</u>	<u>6,6801</u>	<u>4129</u>	<u>82,5</u>	<u>32226</u>	<u>80,3</u>
14,043	6,3013	728	14,5	4119	10,3
15,222	5,8156	689	13,8	5442	13,6
16,232	5,4562	417	8,3	3323	8,3
16,768	5,2828	2267	45,3	19323	48,1
<u>18,37</u>	<u>4,8256</u>	<u>5006</u>	<u>100</u>	<u>40141</u>	<u>100</u>
<u>19,306</u>	<u>4,5937</u>	<u>2896</u>	<u>57,9</u>	<u>23722</u>	<u>59,1</u>
19,627	4,5194	720	14,4	5871	14,6
20,135	4,4064	161	3,2	1233	3,1
20,506	4,3275	708	14,1	5723	14,3
20,973	4,2321	81	1,6	195	0,5
21,388	4,1511	357	7,1	2768	6,9
22,151	4,0098	518	10,3	4298	10,7
22,681	3,9172	1087	21,7	9862	24,6
22,966	3,8693	701	14	6183	15,4
23,427	3,7942	57	1,1	-227	-0,6
24,138	3,684	249	5	1989	5
24,952	3,5656	279	5,6	2774	6,9
25,595	3,4774	190	3,8	1716	4,3

ES 2 702 541 T3

25,884	3,4393	61	1,2	600	1,5
26,305	3,3852	107	2,1	1193	3
26,588	3,3497	523	10,4	6016	15
26,99	3,3008	461	9,2	5102	12,7
27,45	3,2466	245	4,9	2441	6,1
28,219	3,1598	100	2	1313	3,3
28,834	3,0938	53	1,1	194	0,5
29,473	3,0281	108	2,2	1179	2,9
29,828	2,993	118	2,4	936	2,3
30,142	2,9624	140	2,8	2145	5,3
30,367	2,941	82	1,6	1452	3,6
30,976	2,8846	204	4,1	1994	5
<u>31,797</u>	<u>2,8119</u>	<u>2387</u>	<u>47,7</u>	<u>26003</u>	<u>64,8</u>
33,553	2,6686	162	3,2	1657	4,1
35,213	2,5466	98	2	1279	3,2
35,648	2,5165	89	1,8	1048	2,6
37,691	2,3846	129	2,6	1962	4,9
39,205	2,2959	63	1,3	513	1,3
39,683	2,2694	71	1,4	508	1,3

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una sal de pamoato de donepezilo, en donde la relación de donepezilo a ácido pamoico es 1:1 o 2:1, y en donde la sal es cristalina incluyendo formas anhidras, hidratos o solvatos, y sus polimorfos.
- 5 2. Una composición farmacéutica para su uso como un medicamento que comprende la composición de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en donde la composición es una formulación de liberación prolongada que comprende además un polímero.
- 10 4. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en donde la composición libera una cantidad efectiva de agente activo durante un periodo de al menos 24 horas o al menos 48 horas.
5. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en donde la duración de la eficacia del agente activo es al menos 7 días o al menos 14 días.
- 15 6. Un método para preparar una sal de pamoato de donepezilo que tiene una relación de donepezilo a ácido pamoico de 1:1 o 2:1, en donde la sal es cristalina incluyendo formas anhidras, hidratos o solvatos, y sus polimorfos, que comprende el tratamiento del donepezilo con ácido pamoico o el tratamiento de una sal de donepezilo con una sal de pamoato en un disolvente.
- 20 7. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un individuo que tiene demencia asociada con la enfermedad de Alzheimer en donde la composición farmacéutica comprende una sal de pamoato de donepezilo, en donde la relación de donepezilo a ácido pamoico es 1:1 o 2:1, y en donde la sal es cristalina incluyendo formas anhidras, hidratos o solvatos, y sus polimorfos.
8. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en donde la composición se administra mediante inyección.
9. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en donde la composición libera una cantidad efectiva del agente activo durante un periodo de al menos 24 horas o al menos 48 horas.
- 25 10. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en donde la duración de la eficacia del agente activo es al menos aproximadamente 7 días o al menos aproximadamente 14 días.
11. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en donde la composición comprende además un vehículo acuoso o no acuoso viscoso.
- 30 12. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en donde la composición es una formulación de liberación prolongada que comprende además un polímero.
13. La composición que comprende una sal de pamoato de donepezilo según la reivindicación 1, en donde la sal es o:
una sal de pamoato de donepezilo cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos expresados como 2-theta a 21,1, 22,4, y 24,5±0,2 grados 2-theta; o
- 35 una sal de pamoato de donepezilo cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos expresados como 2-theta a 9,4, 14,8, y 17,8, 22,0 y 22,3±0,2 grados 2-theta.
14. La composición que comprende una sal de pamoato de donepezilo según la reivindicación 1, en donde la sal es una sal de pamoato de donepezilo cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos expresados como 2-theta a aproximadamente 12,2, 19,2, 21,3 y 23,3±0,2 grados 2-theta.
- 40 15. La composición que comprende una sal de pamoato de donepezilo según la reivindicación 1, en donde la sal es una sal de pamoato de o:
la Forma A del donepezilo caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos expresados como 2-theta a aproximadamente 11,6, 12,3, 18,8, 19,3, 23,3, 24,6 y 27,3±0,2 grados 2-theta o
la Forma B del donepezilo caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos expresados
- 45 como 2-theta a aproximadamente 6,3, 11,9, 14,0, 16,2, 20,4, 21,1 y 23,7±0,2 grados 2-theta.

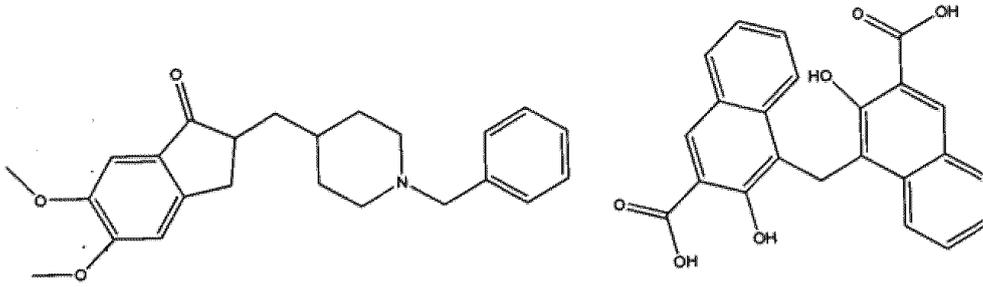


FIG. 1A

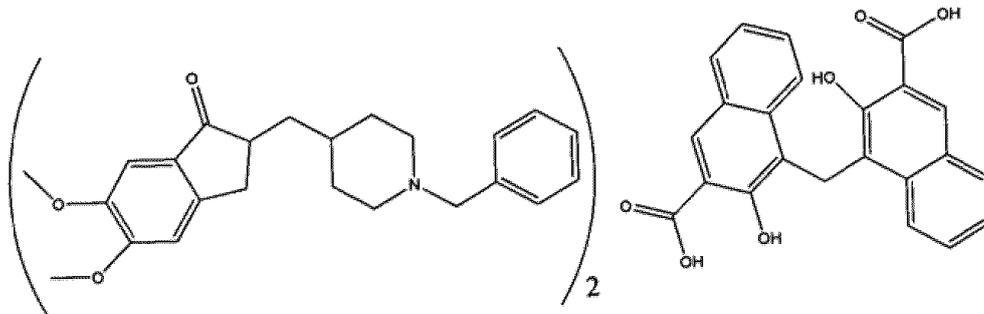


FIG. 1B

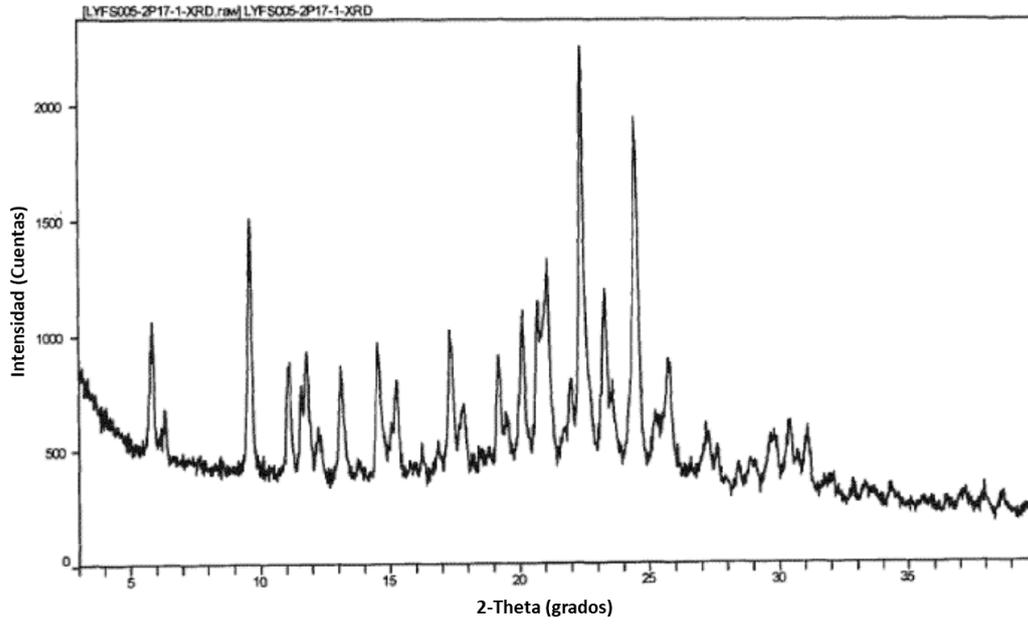


FIG. 2

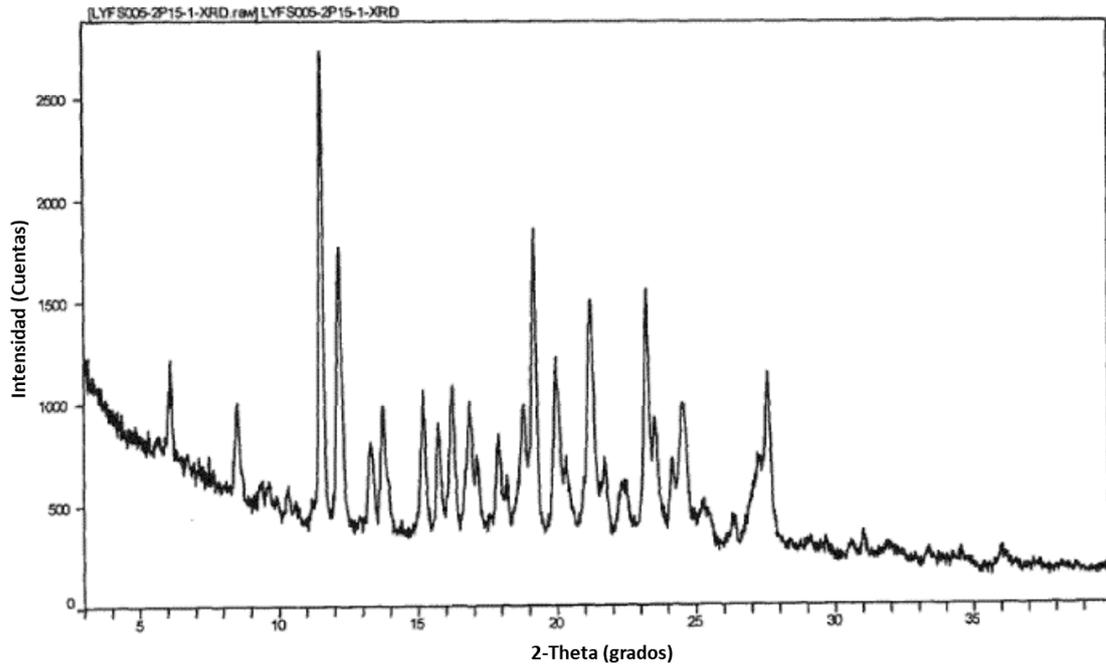


FIG. 3

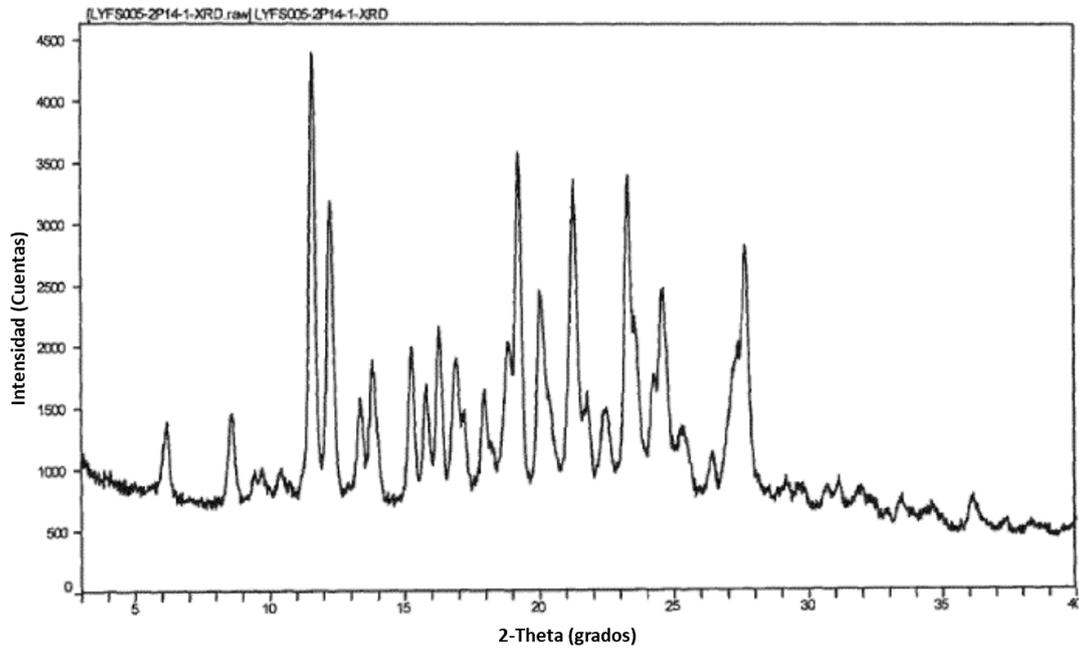


Fig. 4

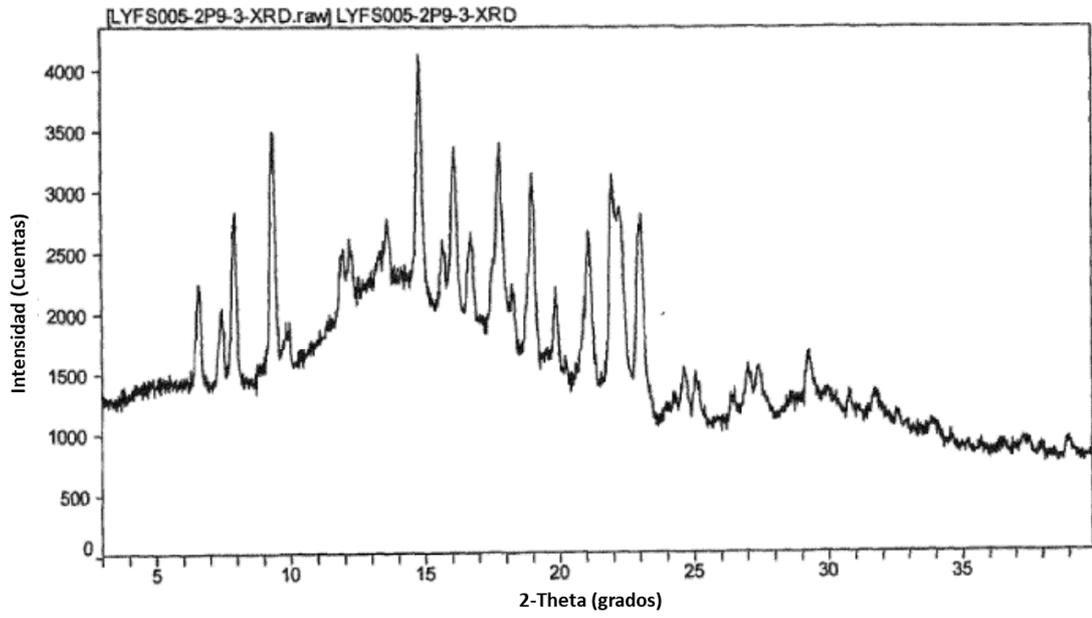


FIG. 5

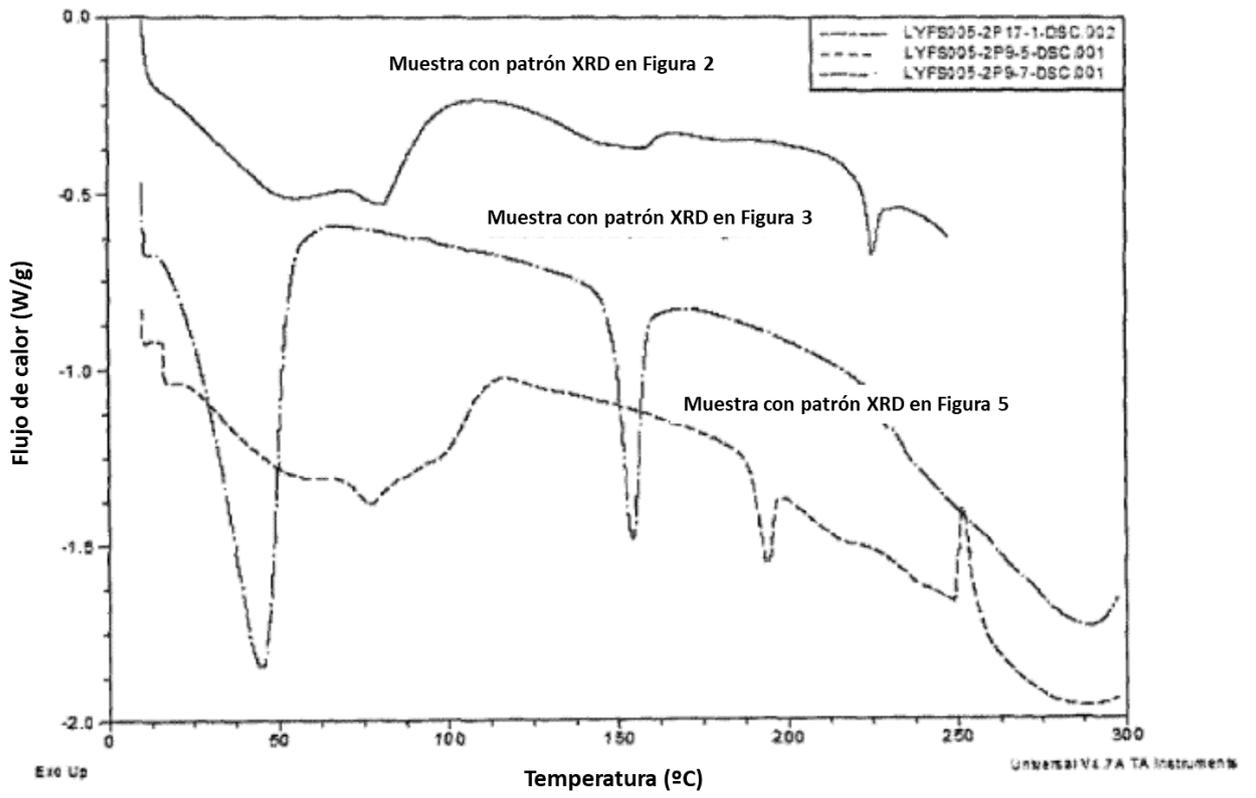


FIG. 6

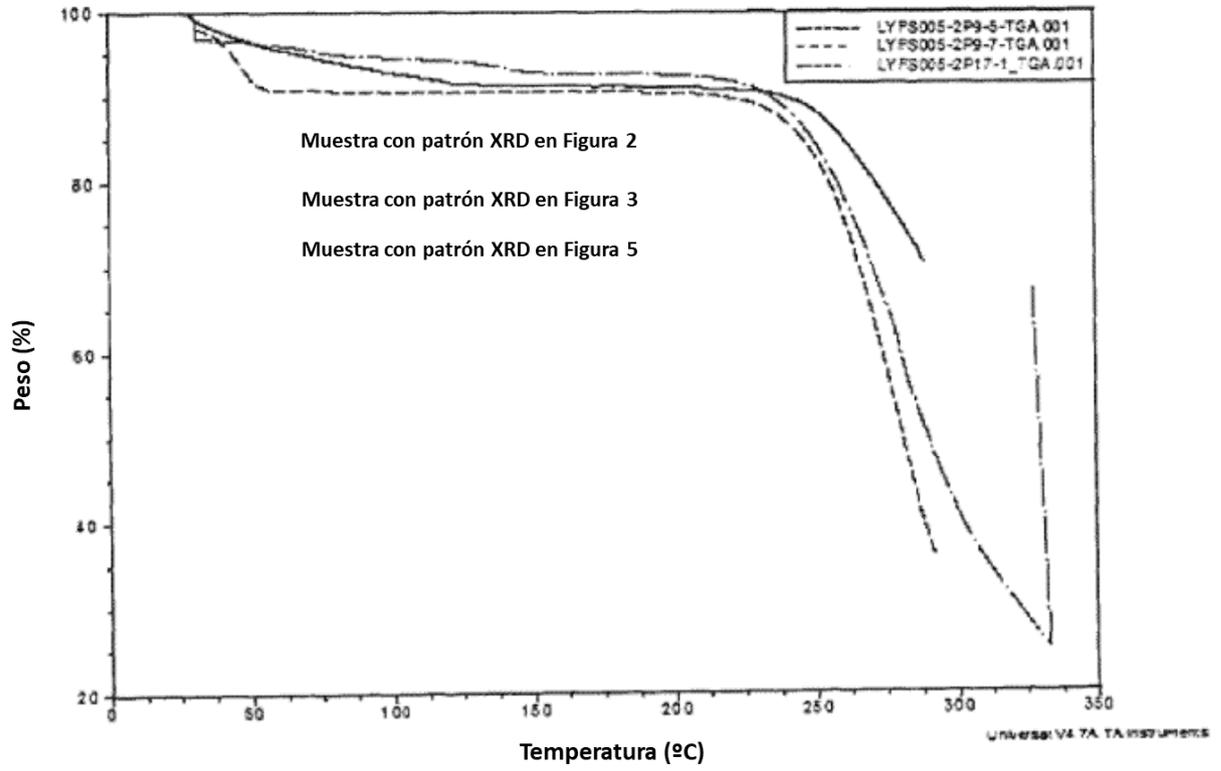


FIG. 7

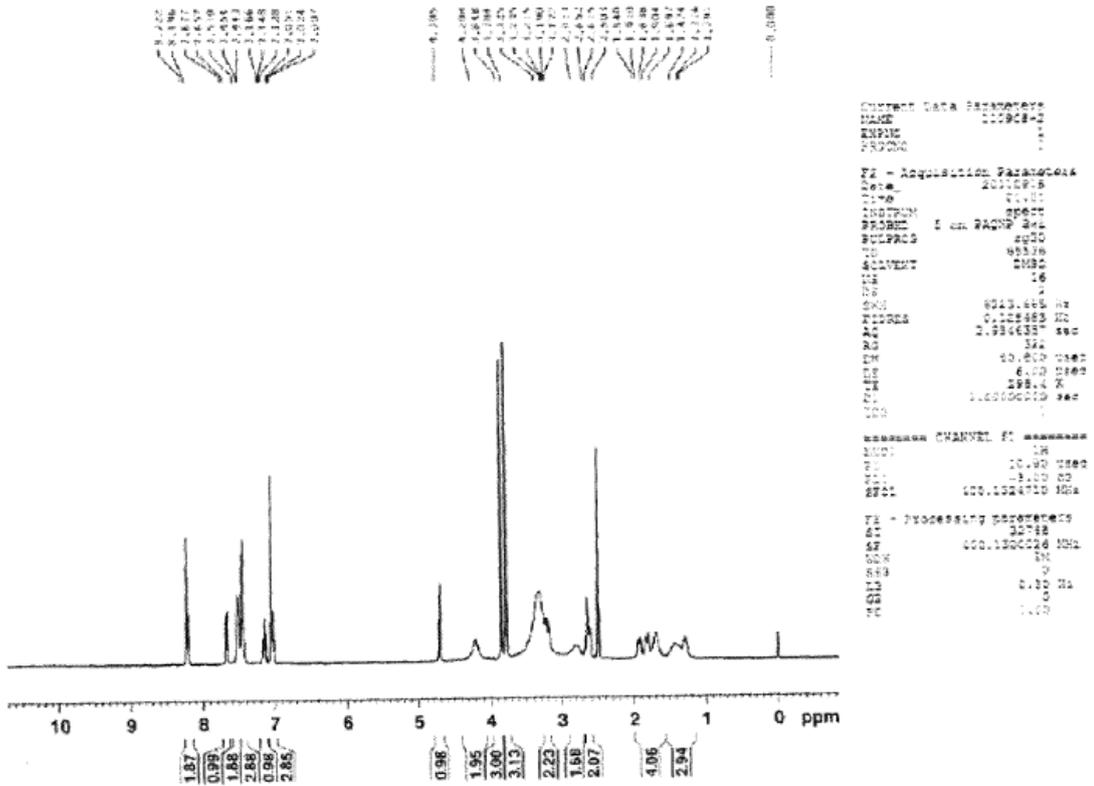


FIG. 9

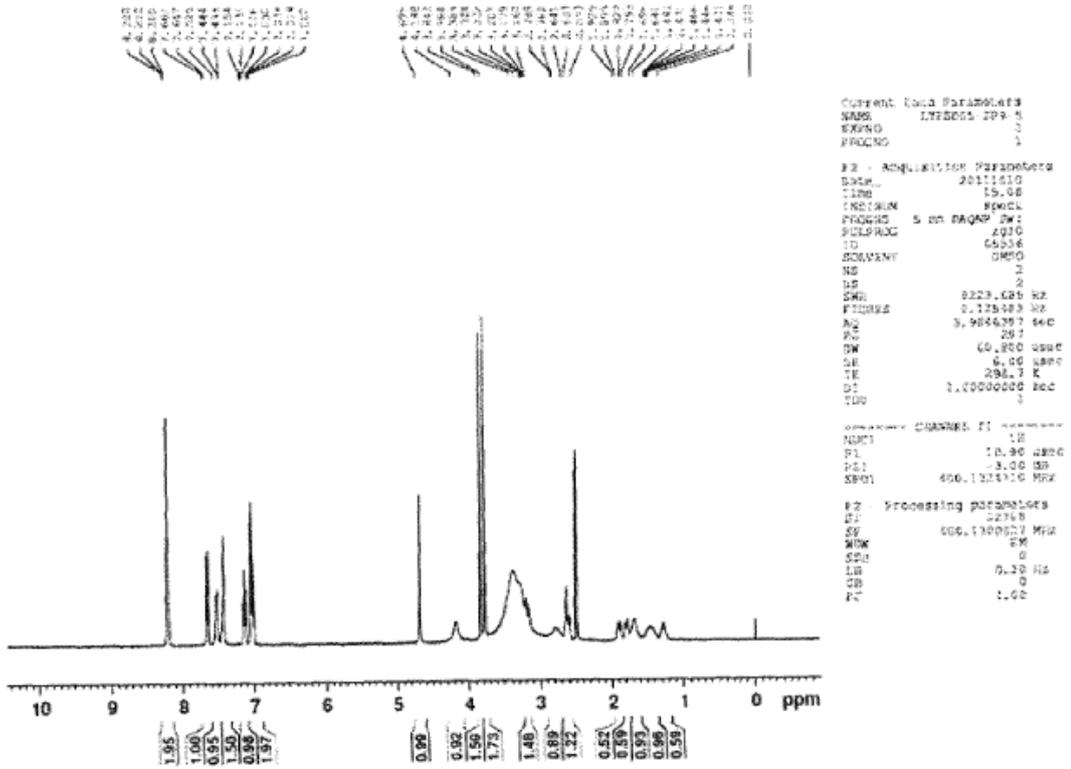


FIG. 10

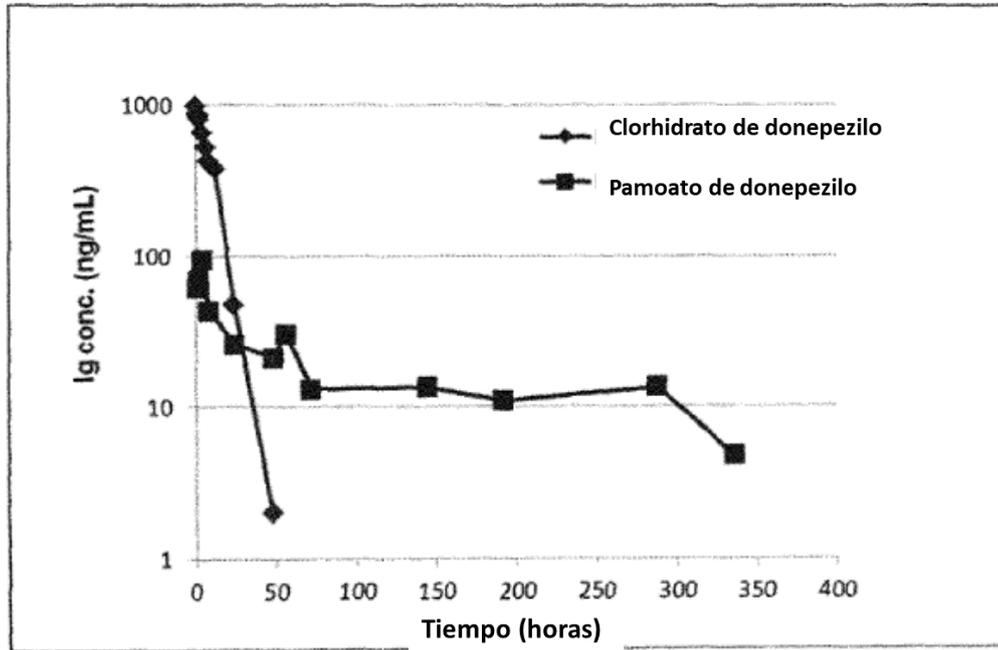


FIG. 11

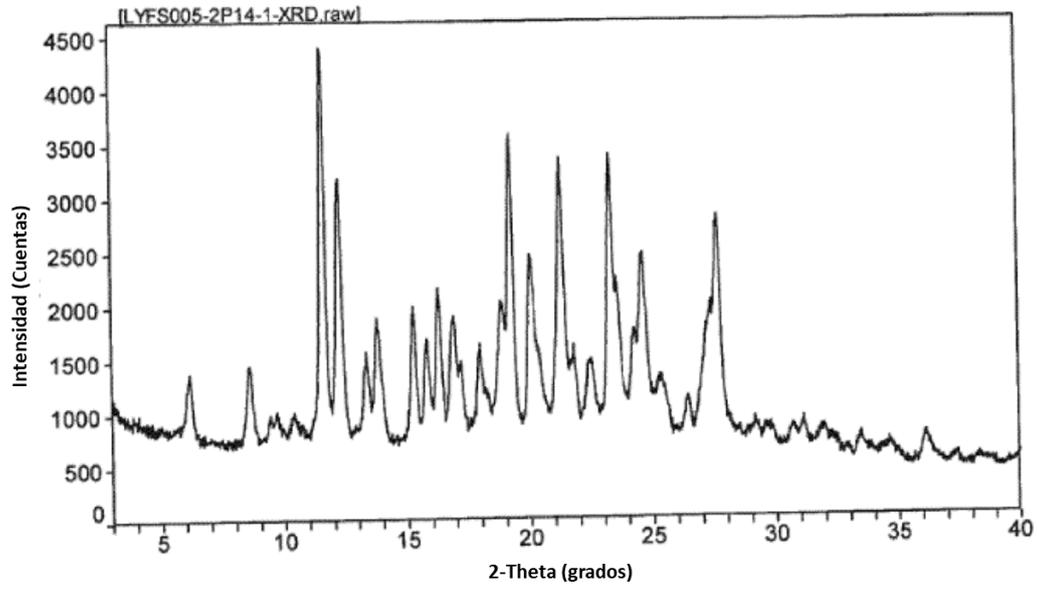


FIG. 12

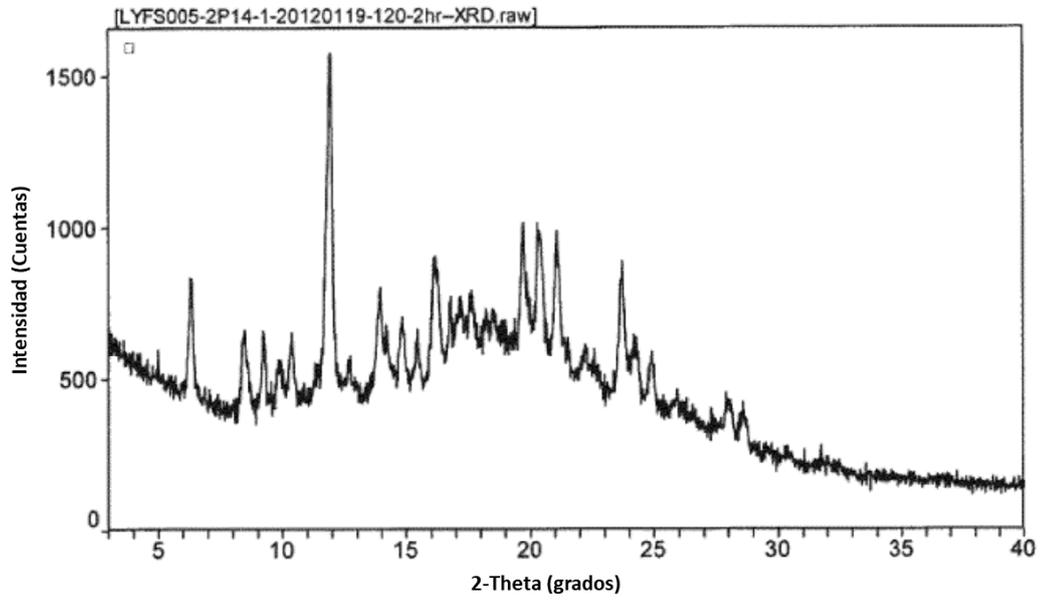


FIG. 13

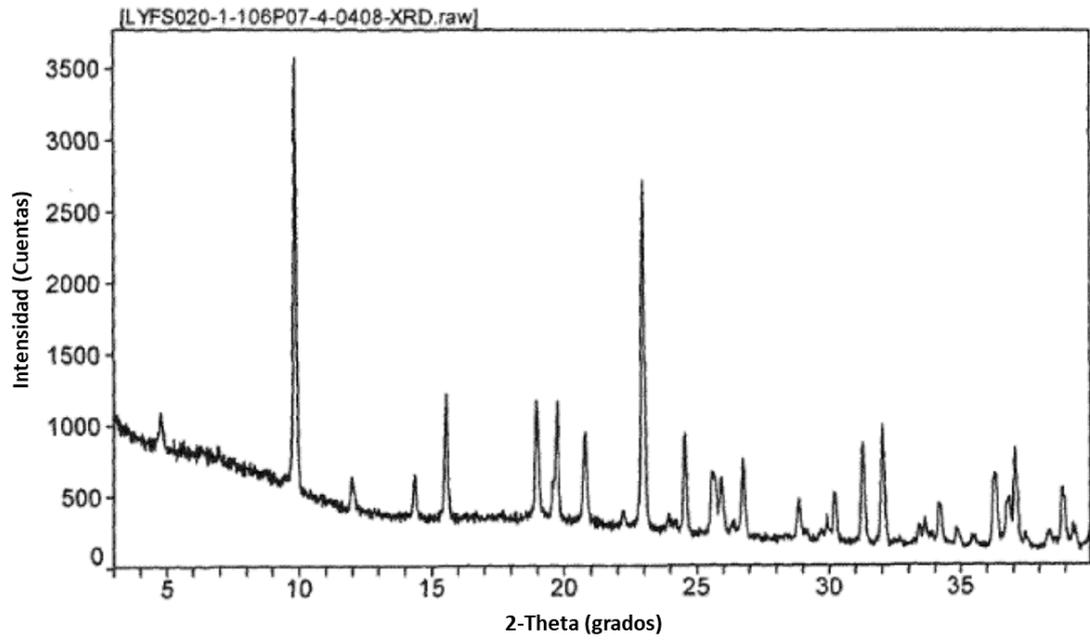


FIG 14

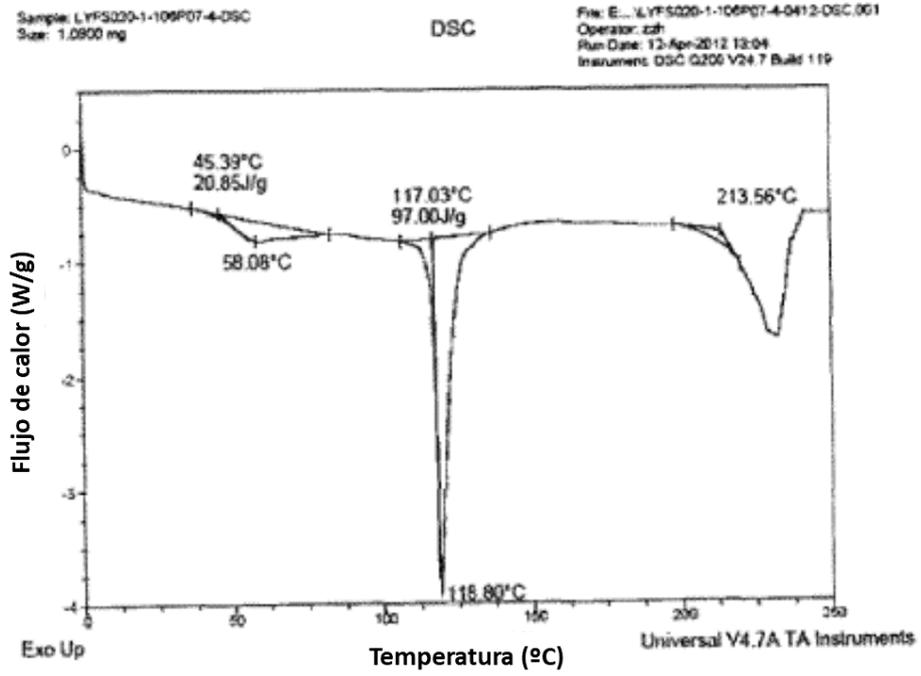


FIG. 15

LYPSO20 : 109197-4 DM30

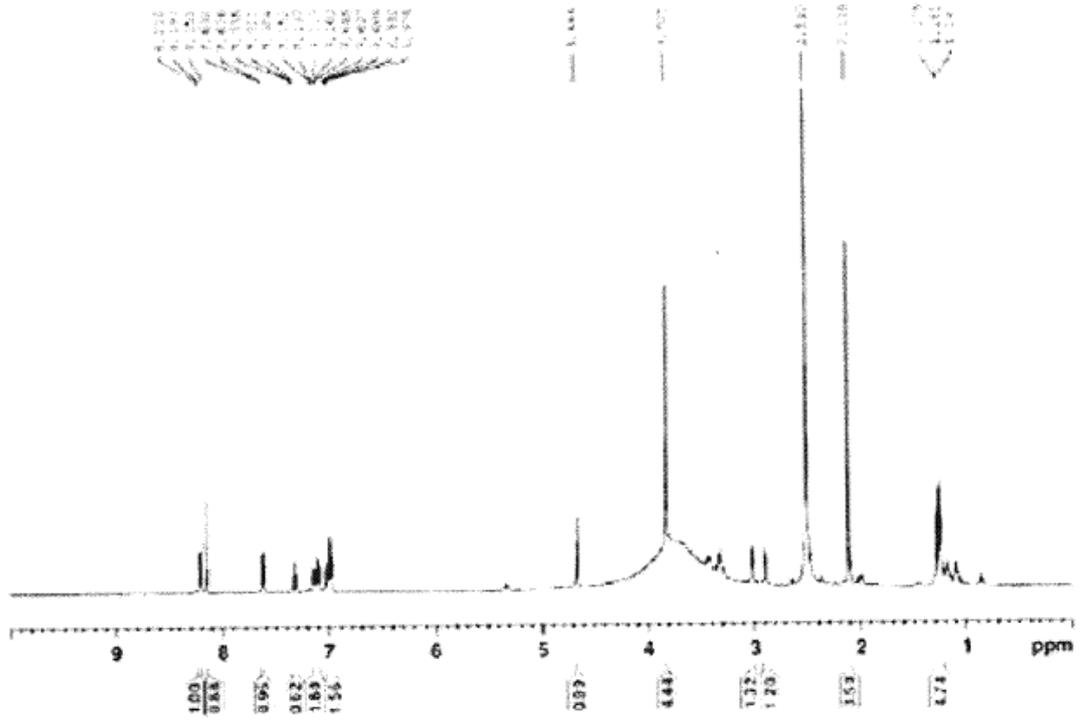


FIG. 16

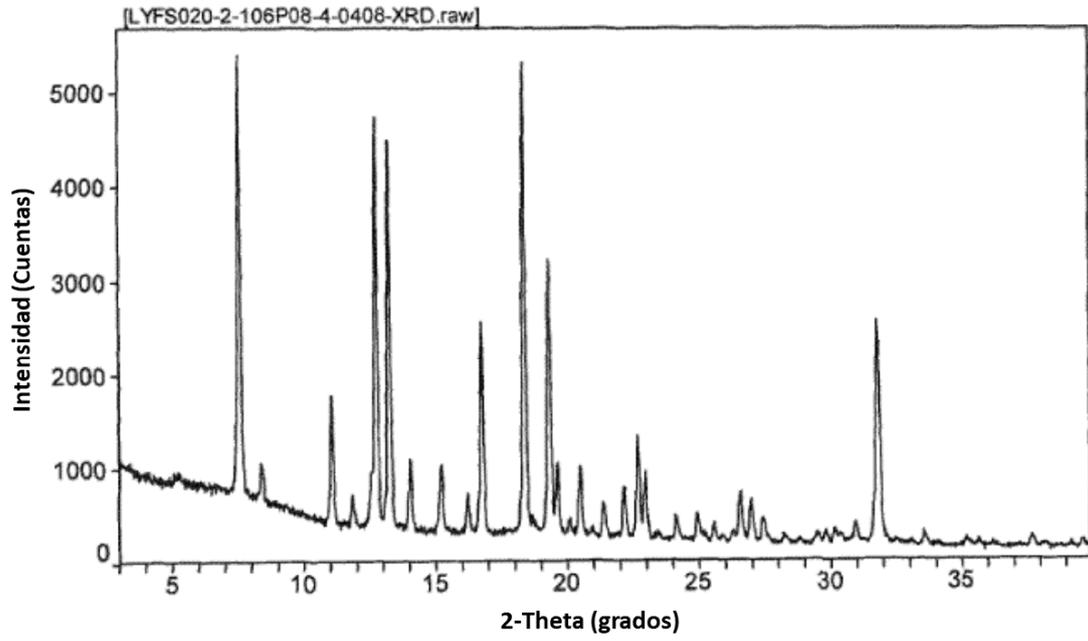


FIG. 17

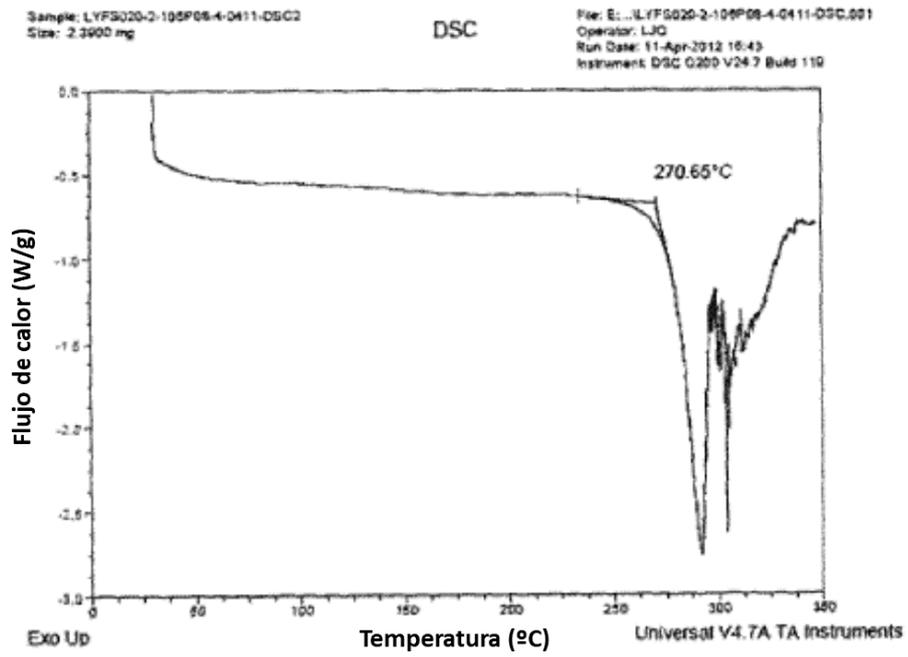


FIG. 18

