

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 811**

51 Int. Cl.:

C07D 489/04 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2008 E 17172002 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 3263571**

54 Título: **Forma cristalina de bromuro de (R)-n-metilnaltrexona y sus usos**

30 Prioridad:

29.03.2007 US 921111 P

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

11.06.2020

73 Titular/es:

**PROGENICS PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591, US y
WYETH LLC (FORMERLY KNOWN AS WYETH)
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**SMOLENSKAYA, VALERIYA, N;
AL-SHAREFFI, KADUM A.;
PEREZ, JULIO;
SHAH, SYED M. y
BOYD, THOMAS**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 765 811 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

Forma cristalina de bromuro de (R)-n-metilnaltrexona y sus usos

5 Los opioides se usan ampliamente en pacientes con cánceres avanzados y otras enfermedades terminales para disminuir el sufrimiento. Los opioides son medicamentos narcóticos que activan los receptores opioides localizados en el sistema nervioso central para aliviar el dolor. Los opioides, sin embargo, también reaccionan con receptores fuera del sistema nervioso central, y dan lugar a efectos secundarios como el estreñimiento, náuseas, vómitos, retención urinaria, y una picazón severa. Los más notables son los efectos en el tracto gastrointestinal (GI) donde los opioides inhiben el vaciado
10 gástrico y la actividad motriz propulsora del intestino, y disminuyen así la velocidad de tránsito intestinal y producen estreñimiento. La efectividad de los opioides en el tratamiento del dolor es a menudo limitada debido a los efectos secundarios resultantes, que pueden ser debilitantes y a menudo causan que los pacientes cesen el uso de analgésicos opioides.

15 Además de los efectos secundarios analgésicos inducidos por opioides, estudios sugieren que los receptores y compuestos opioides endógenos también pueden afectar la actividad del tracto gastrointestinal (GI) y pueden participar en la regulación normal de la motilidad intestinal y el transporte de fluidos en la mucosa tanto en animales como en hombres. (Koch, T. R, y otros, Digestive Diseases and Sciences 1991, 36, 712-728; Schuller, A.G.P, y otros, Society of Neuroscience Abstracts 1998, 24, 524., Reisine, T. y Pasternak, G., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of
20 Therapeutics novena edición 1996, 521-555 y Bagnol, D., y otros Regul. Pept. 1993, 47, 259-273) Así, un nivel fisiológico anormal de actividad del receptor y/o compuestos endógenos puede conducir a disfunción del intestino.

Por ejemplo, los pacientes que se sometieron a procedimientos quirúrgicos, especialmente cirugía del abdomen, a menudo sufren de una disfunción particular del intestino, llamada íleo posoperatorio (o posquirúrgico), que puede causarse
25 por fluctuaciones en los niveles naturales de opioides. Similarmente, las mujeres que dieron a luz recientemente comúnmente sufren de íleo posparto, que se piensa que tiene como causa fluctuaciones de opiodes naturales similares como resultado del estrés del parto. La disfunción gastrointestinal asociada con el íleo posoperatorio o posparto puede típicamente durar de 3 a 5 días, con algunos casos graves, que duran más de una semana. La administración de analgésicos opioides a un paciente después de la cirugía, lo cual ahora es una práctica casi universal, puede exacerbar
30 la disfunción del intestino, lo que retrasa de esta manera la recuperación de la función normal del intestino, prolonga las estancias hospitalarias, y aumenta los costos de atención médica.

Los antagonistas de los receptores opioides tales como la naloxona, naltrexona, y nalmefeno, se estudiaron como un
35 medio de antagonizar los efectos periféricos indeseables de los opioides. Sin embargo, estos agentes no solamente actúan sobre los receptores opioides periféricos, sino también sobre sitios del sistema nervioso central, de manera que a veces revierten los efectos analgésicos beneficiosos de los opioides, o causan síntomas de abstinencia de opioides. Los enfoques preferentes para el uso en el control de efectos secundarios inducidos por opioides incluyen la administración de compuestos antagonistas de los receptores opioides periféricos que no cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, el compuesto antagonista del receptor opioide μ periférico metilnaltrexona y compuestos relacionados se
40 divulgaron para usar en la reducción de los efectos secundarios inducidos por opioides en pacientes (por ejemplo, estreñimiento, prurito, náuseas, y/o vómitos). Ver, por ejemplo, las patentes de los EE. UU. núm. 5,972,954, 5,102,887, 4,861,781, y 4,719,215; y Yuan, C. -S. y otros Drug and Alcohol Dependence 1998, 52, 161. Similarmente, los antagonistas de los receptores de opioides piperidin-N-alkilcarboxilato y 3,4-dimetil-4-aril-piperidina selectivos periféricamente se describieron como útiles para el tratamiento de los efectos secundarios inducidos por opiodes estreñimiento, náuseas o
45 vómitos, así como síndrome del intestino irritable y estreñimiento idiopático. Ver, por ejemplo, las patentes de los EE. UU. núm. 5,250,542, 5,434,171, 5,159,081, y 5,270,328.

Sería deseable proporcionar compuestos antagonistas del receptor opioide μ periférico en una forma adecuada para la
50 administración a un paciente que necesita tratamiento para cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente.

La presente invención se define por las reivindicaciones.

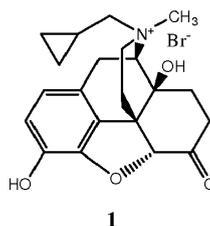
En un aspecto, la invención proporciona una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1.

55 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3.

En un aspecto, la invención proporciona una formulación oral de acuerdo con la reivindicación 4.

60 En la presente descripción se describen formas sólidas del Compuesto 1, un antagonista del receptor opioide μ periférico:

65



5

10 donde el compuesto está en la configuración (R) con respecto al nitrógeno. En la presente descripción se describen formulaciones y composiciones farmacéuticas que comprenden tales formas sólidas. El Compuesto 1, y sus formas sólidas inventivas, son útiles para el tratamiento, prevención, mejora, retraso o reducción de la gravedad y/o incidencia de efectos secundarios asociados con la administración de opioides, tales como, por ejemplo, disfunción gastrointestinal (por ejemplo, inhibición de la motilidad intestinal, estreñimiento, constricción del esfínter GI, náuseas, emesis (vómitos), espasmo biliar, disfunción del intestino por opioide, cólico), disforia, pruritos, retención urinaria, depresión de la respiración, constricción papilar, efectos cardiovasculares, rigidez de la pared torácica y supresión de la tos, depresión de la respuesta al estrés, y supresión inmune asociada con la administración de analgésicos narcóticos, etc., o sus combinaciones. Otros usos del Compuesto 1, y sus formas sólidas inventivas como se describen en la presente descripción, se exponen a continuación.

20

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma A.

25 La Figura 1B representa el patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma A, calculado para datos de un solo cristal recolectados a una temperatura de 150 ± 1 grados K.

La Figura 2 representa la superposición de DSC y TG para la Forma A.

La Figura 3 representa el patrón de difracción de rayos X en polvo para el Compuesto 1 amorfo.

La Figura 4 representa el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma B.

La Figura 5 representa la superposición de DSC y TG para la Forma B.

30 La Figura 6 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma D.

La Figura 7 representa la superposición de DSC y TG para la Forma D.

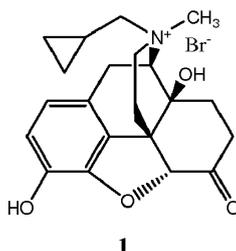
La Figura 8 representa el patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma C, calculado para datos de un solo cristal recolectados a una temperatura de 150 ± 1 grados K.

35 La Figura 9 representa el patrón de difracción de rayos X en polvo para una mezcla de Forma A + Forma C (orientación preferida).

Descripción detallada de la invención

40 El número de publicación de solicitud de patente internacional WO2006/127899 describe el Compuesto 1, bromuro de (R)-N-metilnaltrexona, que tiene la siguiente estructura:

45



50

55 donde el compuesto está en la configuración (R) con respecto al nitrógeno. Como se describe en la presente descripción, al menos aproximadamente 99,6 %, 99,7 %, 99,8 %, 99,85 %, 99,9 % o 99,95 % del Compuesto 1 está en la configuración (R) con respecto al nitrógeno. Los métodos para determinar la cantidad de bromuro de (R)-N-metilnaltrexona, presente en una muestra en comparación con la cantidad de bromuro de (S)-N-metilnaltrexona presente en esa misma muestra, se describen en detalle en el documento núm. WO2006/127899. El Compuesto 1 puede contener 0.15 % o menos de bromuro de (S)-N-metilnaltrexona. El Compuesto 1 puede contener 0.10 % o 0.05 % o menos de bromuro de (S)-N-metilnaltrexona.

60 El Compuesto 1, también conocido como "(R)-MNTX," exhibe actividad antagonista del receptor opioide μ periférico en modelos terapéuticos. En consecuencia, el Compuesto 1 es útil para antagonizar los efectos secundarios indeseables de la actividad opioide, que incluyen los asociados con la terapia con analgésicos opioides (por ejemplo, efectos gastrointestinales (por ejemplo, vaciado gástrico retardado, motilidad alterada del tracto GI), etc.). En ciertas modalidades de la presente invención, el Compuesto 1 es útil para el tratamiento, prevención, mejora, retraso o reducción de la gravedad y/o incidencia de efectos secundarios asociados con la administración de opioides, tales como, por ejemplo, disfunción gastrointestinal (por ejemplo, inhibición de la motilidad intestinal, estreñimiento, constricción del esfínter GI,

65

5 náuseas, emesis (vómitos), espasmo biliar, disfunción del intestino por opiodes, cólico), disforia, pruritos, retención urinaria, depresión de la respiración, constricción papilar, efectos cardiovasculares, rigidez de la pared torácica y supresión de la tos, depresión de la respuesta al estrés, y supresión inmune asociada con administración de analgésicos narcóticos, etc., o sus combinaciones. Otros usos del Compuesto 1, y sus formas como se describe en la presente descripción, se exponen a continuación.

Formas sólidas del Compuesto 1:

10 Se encontró que el Compuesto 1 puede existir en una variedad de formas sólidas. Dichas formas incluyen formas cristalinas puras, conocidas como polimorfos. Dichas formas sólidas también incluyen solvatos, hidratos, y amorfos. Todas esas formas sólidas del Compuesto 1 se contemplan por la presente descripción. Como se describe en la presente descripción, el Compuesto 1 puede ser una mezcla de una o más formas sólidas seleccionadas de polimorfos, solvatos, hidratos, y compuestos amorfos del Compuesto 1.

15 Como se usa en la presente descripción, el término "polimorfo" se refiere a diferentes estructuras cristalinas logradas por una entidad química particular. Específicamente, los polimorfos ocurren cuando un compuesto químico particular puede cristalizar con más de una disposición estructural. Como se usa en la presente descripción, el término "solvato" se refiere a una forma cristalina donde se incorpora una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de solvente, o una mezcla de solventes, en la estructura cristalina. Similarmente, el término "hidrato" se refiere a una forma cristalina donde se
20 incorpora una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua en la estructura cristalina.

El Compuesto 1 puede proporcionarse como un sólido cristalino. El sólido cristalino puede estar sustancialmente libre de Compuesto 1 amorfo. Como se usa en la presente descripción, el término "sustancialmente libre de Compuesto 1 amorfo" significa que el sólido no contiene una cantidad significativa de Compuesto 1 amorfo. Como se usa en la presente
25 descripción, el término "sustancialmente libre de Compuesto 1 amorfo" puede significar que al menos aproximadamente el 95 % en peso del Compuesto 1 en el sólido está en forma cristalina. Como se usa en la presente descripción, el término "sustancialmente libre de Compuesto 1 amorfo" puede significar que al menos aproximadamente el 99 % en peso del Compuesto 1 en el sólido está en forma cristalina.

30 El Compuesto 1 puede proporcionarse en forma de cristal puro y por lo tanto no tiene agua ni solvente incorporado en la estructura cristalina. Se encontró que el Compuesto 1 puede existir en al menos una forma de cristal puro, o polimorfo, denominado en la presente descripción como Forma A.

35 La presente invención proporciona la Forma A del Compuesto 1. Como se usa en la presente descripción, el término "aproximadamente", cuando se usa en referencia a cualquier valor de grado 2-theta mencionado en la presente descripción, se refiere al valor establecido $\pm 0,2$ grados 2-theta.

40 En ciertas modalidades, los valores de grado 2-theta, como se describen en la presente descripción, se informan con dos decimales. En otras modalidades, los valores de grado 2-theta, como se describen en la presente descripción, se informan con un decimal. Aun en otras modalidades, los valores de grado 2-theta, como se describe en la presente descripción, se informan sin lugares decimales. Se entenderá que cuando el término "aproximadamente" se usa en referencia a cualquier valor de grado 2-theta mencionado en la presente descripción, este término se refiere al valor establecido ± 0.2 grados 2-theta de acuerdo con el valor decimal informado del valor.

45 De acuerdo con otra modalidad, la Forma A del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene uno o más picos en su patrón XRPD calculado, para datos de un solo cristal recolectados a una temperatura de 150 ± 1 °K, seleccionados entre aquellos a aproximadamente 13,6, 13,9, 16,85, 17,35, 23, 23,85, 24,7, 26,75 y 34,75 grados 2-theta. En otras modalidades, la Forma A del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene dos o más, o tres o más, picos en su patrón XRPD calculado, para
50 datos de un solo cristal recolectados a una temperatura de 150 ± 1 °K, seleccionados entre aquellos a aproximadamente 13,6, 13,9, 16,85, 17,35, 23, 23,85, 24,7, 26,75 y 34,75 grados 2-theta. En otras modalidades más, la Forma A del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene sustancialmente todos los picos en su patrón XRPD calculado, para datos de un solo cristal recolectados a una temperatura de 150 ± 1 °K, seleccionados entre aquellos a aproximadamente 13,6, 13,9, 16,85, 17,35, 23, 23,85, 24,7, 26,75 y 34,75 grados 2-theta.

55 La Forma A del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene sustancialmente todos los picos en su patrón XRPD enumerados en la Tabla 1A, a continuación.

Tabla 1A. Picos de XRPD para la Forma A

60

65

Forma A ($^{\circ}2\theta$)
11,56
13,44
13,98
15,52
16,4
17,3
19,42
20,06
20,82
21,9
22,3
23,34
24,42
24,84
26,38
27
27,64
28,62
29,16
29,7

35 Aun en otras modalidades, la Forma A del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene sustancialmente todos los picos en su patrón XRPD enumerados en la Tabla 1B, a continuación.

Tabla 1B. Picos de XRPD para la Forma A

40

Pico núm.	$^{\circ}2\theta$
1	9,42
2	11,56
3	13,44
4	13,98
5	15,52
6	16,4
7	17,3
8	17,78
9	19,42
10	20,06
11	20,82
12	21,9
13	22,3
14	23,34
15	24,42
16	24,84

Pico núm.	$^{\circ}2\theta$
17	25,82
18	26,38
19	27
20	27,64
21	28,62
22	29,16
23	29,7
24	30,04
25	30,5
26	31,1
27	31,5
28	32,28
29	32,96
30	34,34
31	35,1
32	36
33	36,88
34	38,16
35	39,04
36	39,48

35 En ciertas modalidades de la presente invención, la Forma A del Compuesto 1 se caracteriza porque tiene sustancialmente todos los picos en su patrón XRPD, calculados a partir de datos de un solo cristal recolectados a una temperatura de 150 ± 1 °K, enumerados en la Tabla 1C, a continuación.

Tabla 1C. Picos XRPD calculados para un solo cristal de la Forma A a 150 ± 1 °K

40

Pico núm.	$^{\circ}2\theta$
1	9,5
2	11,35
3	11,75
4	13,3
5	13,6
6	13,9
7	15,3
8	16,85
9	17,35
10	17,95
11	19,5
12	20,3
13	20,65
14	21,15
15	21,8
16	22,75

Pico núm.	$^{\circ}2\theta$
17	23
18	23,3
19	23,65
20	23,85
21	24,7
22	24,95
23	26,05
24	26,35
25	26,75
26	27,2
27	28,35
28	29,25
29	29,65
30	30,1
31	31,1
32	31,25
33	31,8
34	32,05
35	32,55
36	33,4
37	34,3
38	34,75

De acuerdo con un aspecto, la Forma A del Compuesto 1 tiene un patrón XRPD sustancialmente similar al representado en la Figura 1A. Como se usa en la presente descripción, la frase "sustancialmente todos los picos" significa que el compuesto exhibe, en su XRPD, al menos aproximadamente el 80 % de los picos enumerados. Como se usa en la presente descripción, la frase "sustancialmente todos los picos" también puede significar que el compuesto exhibe, en su XRPD, al menos aproximadamente 85, 90, 95, 97, 98, o 99 % de los picos enumerados. De acuerdo con otras modalidades, la Forma A del Compuesto 1, tiene un patrón XRPD, calculado a partir de datos de un solo cristal recolectados a una temperatura de 150 ± 1 °K, sustancialmente similar a la representada en la Figura 1B. En otras modalidades, la Forma A se caracteriza porque tiene un patrón DSC sustancialmente similar al representado en la Figura 2.

La Forma A puede caracterizarse por picos representativos en la difracción de rayos X en polvo, cuyos picos se determinan mediante la comparación de los resultados del patrón de difracción de rayos X para preparaciones estándar de la Forma B, Forma C y Forma D. La Forma A puede caracterizarse por picos representativos en la difracción de rayos X en polvo, cuyos picos están dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 grados 2-theta, determinado por comparación de los resultados del patrón de difracción de rayos X para preparaciones estándar de la Forma B, Forma C, y Forma D. Los métodos para preparar la Forma A del Compuesto 1 se describen en la sección de Ejemplos, a continuación.

En la presente descripción se describe el Compuesto 1 como un sólido amorfo. El patrón de difracción de rayos X en polvo del Compuesto amorfo 1 se representa en la Figura 3. Los sólidos amorfos son bien conocidos por un experto en la materia y se preparan típicamente por métodos tales como liofilización, fusión, y precipitación a partir de fluido supercrítico, entre otros. Los métodos de preparación del Compuesto 1 amorfo se describen en la sección de Ejemplos, a continuación.

El Compuesto 1 amorfo puede estar sustancialmente libre de Compuesto 1 cristalino. Como se usa en la presente descripción, el término "sustancialmente libre de Compuesto 1 cristalino" significa que el compuesto no contiene una cantidad significativa de Compuesto 1 cristalino. El Compuesto 1 cristalino incluye formas cristalinas puras, solvatos e hidratos como se describe en la presente descripción u otras formas cristalinas de Compuesto 1 que puede resultar de la preparación de, y/o aislamiento del, Compuesto 1 amorfo. Al menos aproximadamente el 95 % en peso de Compuesto 1

presente puede ser Compuesto 1 amorfo. Al menos aproximadamente 99 % en peso del Compuesto 1 presente puede ser Compuesto 1 amorfo.

5 En la presente descripción se describe una composición que comprende Compuesto 1 amorfo y al menos una forma cristalina de Compuesto 1. Tales formas cristalinas del Compuesto 1 incluyen formas cristalinas puras, solvatos e hidratos como se describe en la presente descripción u otras formas cristalinas del Compuesto 1 que pueden resultar de la preparación de, y/o aislamiento del, Compuesto 1 amorfo. En la presente descripción se describe una composición que comprende Compuesto 1 amorfo y al menos una forma cristalina de Compuesto 1 como se describe en la presente descripción. En la presente descripción se describe una composición que comprende Compuesto 1 amorfo y al menos una forma cristalina del Compuesto 1 seleccionada de la Forma A, Forma B, Forma C, o Forma D.

Se encontró que el Compuesto 1 puede existir en al menos dos formas de hidrato o formas mixtas de hidrato-solvato. Dos de dichas formas se denominan en la presente descripción como Forma B y Forma D.

15 En la presente descripción se describe la Forma B del Compuesto 1. La Forma B del Compuesto 1 puede estar sustancialmente libre de otras formas de Compuesto 1. La Forma B puede ser una mezcla de hidrato-metanolato del Compuesto 1. La Forma B puede caracterizarse porque tiene uno o más picos en su patrón XRPD seleccionados entre aquellos a aproximadamente 7,9, 8,18, 20,3, 21,44, 24,11, y 25,12 grados 2-theta. La Forma B puede caracterizarse porque tiene dos o más, o tres o más, picos en su patrón XRPD seleccionados entre aquellos a aproximadamente 7,9, 20
8,18, 20,3, 21,44, 24,11, y 25,12 grados 2-theta. La Forma B puede caracterizarse porque tiene sustancialmente todos los picos en su patrón XRPD seleccionados entre aquellos a aproximadamente 7,9, 8,18, 20,3, 21,44, 24,11, y 25,12 grados 2-theta.

25 La Forma B del Compuesto 1 puede caracterizarse porque tiene sustancialmente todos los picos en su patrón XRPD enumerados en la Tabla 2A, a continuación.

Tabla 2A. Picos de XRPD para la Forma B

30

Forma B (°2θ)
7,9
8,18
10,64
11,57
12,68
13,44
13,89
14,38
15,42
16,01
16,39
17,18
19,89
20,79
21,44
21,9
23,35
24,49
24,87
25,53
29,17

65 La Forma B del Compuesto 1 puede caracterizarse porque tiene sustancialmente todos los picos en su patrón XRPD enumerados en la Tabla 2B, a continuación.

Tabla 2B. Picos de XRPD para la Forma B

Pico núm.	$^{\circ}2\theta$
1	7,9
2	8,18
3	10,64
4	11,57
5	12,68
6	13,44
7	13,89
8	14,38
9	15,42
10	16,01

Pico núm.	$^{\circ}2\theta$
11	16,39
12	17,18
13	17,74
14	18,12
15	18,47
16	19,37
17	19,89
18	20,3
19	20,79
20	21,44

Pico núm.	$^{\circ}2\theta$
21	21,9
22	22,31
23	23,35
24	24,11
25	24,49
26	24,87
27	25,12
28	25,53
29	26,33
30	26,78

Pico núm.	$^{\circ}2\theta$
31	27,51
32	28,1
33	29,17
34	29,69
35	30,07
36	30,76
37	31,04
38	32,18
39	32,88
40	34,33

La Forma B del Compuesto 1 puede tener un patrón XRPD sustancialmente similar al representado en la Figura 4. La Forma B de Compuesto 1 puede tener un patrón DSC sustancialmente similar al representado en la Figura 5.

La Forma B puede caracterizarse por picos representativos en la difracción de rayos X en polvo, cuyos picos se determinan mediante la comparación de los resultados del patrón de difracción de rayos X para preparaciones estándar de la Forma A, Forma C, y Forma D. La Forma B puede caracterizarse por picos representativos en difracción de rayos X en polvo, cuyos picos están dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 grados 2-theta, determinado por comparación de los resultados del patrón de difracción de rayos X para preparaciones estándar de la Forma A, Forma C y Forma D. Los métodos preparar la Forma B del Compuesto 1 se describen en la sección de Ejemplos, a continuación.

En la presente descripción se describe la Forma D del Compuesto 1. La Forma D del Compuesto 1 puede estar sustancialmente libre de otras formas del Compuesto 1. La Forma D puede caracterizarse porque tiene uno o más picos en su patrón XRPD seleccionados entre aquellos a aproximadamente 7,66, 8,42, 14,79 y 21,06 grados 2-theta. La Forma D puede caracterizarse porque tiene dos o más, o tres o más, picos en su patrón XRPD seleccionados de aquellos a aproximadamente 7,66, 8,42, 14,79 y 21,06 grados 2-theta. La Forma D puede caracterizarse porque tiene sustancialmente todos los picos en su patrón XRPD seleccionados entre aquellos a aproximadamente 7,66, 8,42, 14,79 y 21,06 grados 2-theta.

La Forma D del Compuesto 1 puede caracterizarse porque tiene sustancialmente todos los picos en su patrón XRPD enumerados en la Tabla 3A, a continuación.

Tabla 3A. Picos de XRPD para la Forma D

ES 2 765 811 T3

Forma D ($^{\circ}2\theta$)
7,66
8,42
12,85
13,48
16,11
17,53
18,67
19,61
21,06
21,79
22,07
23,25
24,53
26,23

25

La Forma D del Compuesto 1 puede caracterizarse porque tiene sustancialmente todos los picos en su patrón XRPD enumerados en la Tabla 3B, a continuación.

30

Tabla 3B. Picos de XRPD para la Forma D

Pico núm.	$^{\circ}2\theta$
1	7,66
2	8,42
3	9,43
4	10,6
5	11,57
6	12,85
7	13,48
8	13,89
9	14,17
10	14,38
11	14,79
12	15,38
13	16,11
14	17,22
15	17,53
16	18,67
17	19,61
18	20,79
19	21,06
20	21,79
21	22,07
22	23,25

Pico núm.	$^{\circ}2\theta$
23	24,53
24	25,43
25	25,91
26	26,23
27	27,2
28	27,71
29	28,06
30	28,55
31	29,03
32	29,86
33	30,56
34	31,11
35	32,22
36	32,7
37	34,12
38	34,89
39	35,82
40	37
41	37,86
42	38,11
43	38,63
44	39,46

35

La Forma D del Compuesto 1 puede tener un patrón XRPD sustancialmente similar al representado en la Figura 6. La Forma D del Compuesto 1 puede tener un patrón DSC sustancialmente similar al representado en la Figura 7.

40

La Forma D puede caracterizarse por picos representativos en la difracción de rayos X en polvo, cuyos picos se determinan mediante la comparación de los resultados del patrón de difracción de rayos X para preparaciones estándar de la Forma A, Forma B, y Forma C. La Forma D puede caracterizarse por picos representativos en difracción de rayos X en polvo, cuyos picos están dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 grados 2-theta, determinado por comparación de los resultados del patrón de difracción de rayos X para preparaciones estándar de la Forma A, Forma B, y Forma C. Los métodos para preparar la Forma D del Compuesto 1 se describen en la sección de Ejemplos, a continuación.

45

Se encontró que el Compuesto 1 puede existir en formas cristalinas solvatadas. En la presente descripción se describe un n-propanolato cristalino del Compuesto 1, denominado en la presente descripción Forma C. La Forma C del Compuesto 1 puede estar sustancialmente libre de otras formas del Compuesto 1. La Forma C del Compuesto 1 puede caracterizarse porque tiene uno o más picos en su patrón XRPD calculado, para datos de un solo cristal recolectados a una temperatura de 150 ± 1 °K, seleccionados de aquellos a aproximadamente 10,8, 12,8, 14,8, 15,9, 16,25, 18,5, 19,15, 22, 23,6, 24,25, 25,7, 27,5, 28,1, 28,9, 31,5 y 31,75 grados 2-theta. La Forma C del Compuesto 1 puede caracterizarse porque tiene dos o más, o tres o más, picos en su patrón XRPD calculado, para datos de un solo cristal recolectados a una temperatura de 150 ± 1 °K, seleccionados de aquellos a aproximadamente 10,8, 12,8, 14,8, 15,9, 16,25, 18,5, 19,15, 22, 23,6, 24,25, 25,7, 27,5, 28,1, 28,9, 31,5 y 31,75 grados 2-theta. La Forma C del Compuesto 1 puede caracterizarse porque tiene sustancialmente todos los picos en su patrón XRPD calculado, para datos de un solo cristal recolectados a una temperatura de 150 ± 1 °K, seleccionados entre aquellos a aproximadamente 10,8, 12,8, 14,8, 15,9, 16,25, 18,5, 19,15, 22, 23,6, 24,25, 25,7, 27,5, 28,1, 28,9, 31,5 y 31,75 grados 2-theta.

50

55

La Forma C del Compuesto 1 puede caracterizarse porque tiene sustancialmente todos los picos en su patrón XRPD, calculado a partir de datos de un solo cristal recolectados a una temperatura de 150 ± 1 °K, enumerados en la Tabla 4A, a continuación.

60

65

Tabla 4A. Picos de XRPD calculados para un solo cristal de la Forma C a 150 ± 1

Pico núm.	$^{\circ}2\theta$
1	9,1
2	10,8

Pico núm.	$^{\circ}2\theta$
3	11,4
4	11,6

Pico núm.	$^{\circ}2\theta$
5	12,8
6	14,35
7	14,8
8	15,5
9	15,9
10	16,25
11	18,25
12	18,5
13	18,85
14	19,15
15	19,7
16	20,85
17	21,2
18	21,65
19	21,85
20	22
21	22,65
22	22,95

Pico núm.	$^{\circ}2\theta$
23	23,3
24	23,6
25	24,25
26	25,05
27	25,3
28	25,7
29	26
30	27,05
31	27,5
32	28,1
33	28,9
34	29,5
35	29,9
36	30,45
37	30,75
38	31,5
39	31,75
40	32,15

En la presente descripción se describe una composición que comprende una mezcla de las Formas A y C del Compuesto 1. El patrón XRPD de la mezcla de Formas A y C (orientación preferida) del Compuesto 1 puede tener uno o ambos picos a aproximadamente 10,58 y 22,74 grados 2-theta. Un experto en la materia reconocerá que la designación de "orientación preferida" se refiere a un fenómeno que ocurre cuando los cristales tienden a alinearse durante el proceso de recopilación de datos de XRPD. Este fenómeno a menudo da como resultado la formación de picos más grandes en el patrón XRPD, como reconocería un profesional experto. El patrón XRPD de la mezcla de Formas A y C (orientación preferida) del Compuesto 1 puede tener sustancialmente todos los picos a aproximadamente 10,58, 11,56, 13,88, 15,42, 20,82, 21,86, 22,74, 23,2, 24,74 y 26,96 grados 2-theta.

El patrón XRPD de la mezcla de Formas A y C (orientación preferida) del Compuesto 1 puede tener sustancialmente todos los picos en su patrón XRPD enumerados en la Tabla 4B, a continuación.

Tabla 4B. Picos de XRPD para las Formas A y C (orientación preferida)

Pico núm.	$^{\circ}2\theta$
1	10,58
2	11,56
3	13,44
4	13,88
5	15,42

Pico núm.	$^{\circ}2\theta$
6	16,4
7	18,88
8	19,34
9	19,9
10	20,82

Pico núm.	°2θ
11	21,88
12	22,22
13	22,74
14	23,2
15	23,84
16	24,74
17	25,7
18	26,96
19	28,7

Pico núm.	°2θ
20	29,14
21	29,64
22	34,02
23	34,66
24	35,08
25	35,98
26	37,14
27	38,32
28	39,24

15 La Forma C del Compuesto 1 puede tener un patrón XRPD, calculado a partir de datos de un solo cristal recolectados a una temperatura de 150 ± 1 °K, sustancialmente similar al representado en la Figura 8. Una mezcla de las formas A y C (orientación preferida) del Compuesto 1 puede tener un patrón XRPD sustancialmente similar al representado en la Figura 9.

20 La Forma C puede caracterizarse por picos representativos en la difracción de rayos X en polvo, cuyos picos se determinan mediante la comparación de los resultados del patrón de difracción de rayos X para preparaciones estándar de la Forma A, Forma B, y Forma D. En algunas modalidades, la Forma C se caracteriza por picos representativos en la difracción de rayos X en polvo, cuyos picos están dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 grados 2-theta, determinados por comparación de los resultados del patrón de difracción de rayos X para preparaciones estándar de Forma A, Forma B, y Forma D. Los métodos para preparar la Forma C del Compuesto 1 se describen en la sección de Ejemplos, a continuación.

30 En la presente descripción se describe la Forma A del Compuesto 1 que comprende una o más formas sólidas adicionales de Compuesto 1. En la presente descripción se describe la Forma A del Compuesto 1 que comprende uno o más de un hidrato del Compuesto 1, un solvato del Compuesto 1, o Compuesto 2 amorfo. En la presente descripción se describe la Forma A del Compuesto 1 que comprende uno o más de la Forma C, Forma D, o amorfa, y opcionalmente la Forma B. Así, se describe en la presente descripción una composición del Compuesto 1.

35 Como se usa en la presente descripción, el término "composición del Compuesto 1" se refiere a una composición que comprende al menos dos de la Forma A, Forma C, Forma D, y Compuesto 1 amorfo, y opcionalmente la Forma B. La composición del Compuesto 1 puede comprender al menos dos de la Forma B, Forma C, Forma D, y Compuesto 1 amorfo. La composición del Compuesto 1 puede comprender la Forma A del Compuesto 1 y Forma D. La composición del Compuesto 1 puede comprender la Forma A y el Compuesto 1 amorfo.

40 Composiciones farmacéuticamente aceptables

45 Como se discutió anteriormente, la presente divulgación proporciona nuevas formas del Compuesto 1, que es útil como antagonista del receptor de opioides mu periférico y muestra utilidad en modelos clínicamente relevantes para el tratamiento de los efectos secundarios inducidos por opioides. También se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, que comprenden una forma inventiva del Compuesto 1, o una composición del Compuesto 1, como se describe en la presente descripción, y que opcionalmente comprende un portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones farmacéuticamente aceptables opcionalmente comprenden además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

50 Como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden comprender adicionalmente un portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptables, los cuales, como se usan en la presente descripción, incluyen cualquiera y todos los solventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, ayudantes de dispersión o suspensión, agentes activos de superficie, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe varios portadores usados para formular las composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para su preparación. Excepto en el caso en que cualquier medio portador convencional sea incompatible con una forma inventiva del Compuesto 1, o la composición del Compuesto 1, tal como al producir cualquier efecto biológico indeseable o de otra manera interactuar de manera perjudicial con cualquier otro(s) componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, se considera que su uso se contempla dentro del alcance de esta divulgación. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxiopropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y

sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como etilcelulosa, acetato de celulosa y carboximetilcelulosa de sodio; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón; aceite de girasol; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; soluciones tamponantes de alcohol etílico, y fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presente en la composición, según el criterio del formulador.

Definiciones

Tal como se usa en la presente descripción, una "cantidad efectiva" de un compuesto o composición farmacéuticamente aceptable puede lograr un efecto terapéutico deseado y/o profiláctico. Una "cantidad efectiva" es al menos una cantidad mínima de un compuesto, o composición que contiene un compuesto, que es suficiente para prevenir, mejorar, reducir, retrasar o disminuir la gravedad de uno o más síntomas de un trastorno asociado con la modulación de los receptores opioides μ periféricos, y/o para prevenir, mejorar, retrasar o disminuir la gravedad de los efectos secundarios asociados con la terapia con analgésicos opioides (por ejemplo, disfunción gastrointestinal (por ejemplo, estreñimiento por dismotilidad, etc.), náuseas, emesis (por ejemplo, náuseas), etc.) Una "cantidad efectiva" de un compuesto, o composición que contiene un compuesto, es suficiente para prevenir, mejorar, reducir, retrasar o disminuir los síntomas asociados con, una enfermedad asociada con actividad del receptor opioide μ u opioide periférico endógeno (por ejemplo, estreñimiento idiopático, ileo, etc.)

El término "formulación" se refiere a una preparación que incluye una forma inventiva del Compuesto 1, o composición del Compuesto 1, en combinación con uno o más excipientes para la administración a un sujeto. En general, se seleccionan aditivos farmacéuticos particulares con el objetivo de permitir una liberación, distribución y desarrollo óptimos de la actividad de una forma inventiva del Compuesto 1, o composición del Compuesto 1, para las respectivas aplicaciones.

El término "sujeto", como se usa en la presente descripción, significa un mamífero e incluye sujetos humanos y animales, tales como animales domésticos (por ejemplo, caballos, perros, gatos, etc).

La expresión "unidad de dosificación" como se usa en la presente descripción se refiere a una unidad física discreta del agente apropiado para el paciente a tratar.

Una forma inventiva del Compuesto 1, o composición del Compuesto 1, como se describe en la presente descripción, puede administrarse mediante el uso de cualquier cantidad y cualquier ruta de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno asociado con la modulación de los receptores opioides μ periféricos. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de una forma inventiva del Compuesto 1, o la composición del Compuesto 1, será decidido por el médico tratante dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis efectivo para cualquier paciente particular u organismo dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración, y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o concordante con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en el campo médico.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en la presente descripción pueden administrarse a los seres humanos y otros animales oralmente, nasalmente, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, tópicamente (como polvos, ungüentos, o gotas), bucalmente, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se trata. Una forma inventiva del Compuesto 1, o la composición del Compuesto 1, puede administrarse oralmente o parenteralmente a niveles de dosificación de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y, preferentemente, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral o nasal incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, aerosoles, geles, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de una forma inventiva del Compuesto 1, o la composición del Compuesto 1, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la materia tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de sorbitán de ácidos grasos, y sus mezclas. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes de emulsificación y suspensión, agentes endulzantes,

saborizantes, y perfumantes. Las formulaciones en aerosol típicamente comprenden una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un solvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable y usualmente se presentan en cantidades individuales o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede tomar la forma de un cartucho o rellenarse para usarse con un dispositivo atomizador. Alternativamente el recipiente sellado puede ser un dispositivo dispensador unitario tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora que se destina a la eliminación una vez que se agota el contenido del recipiente. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propelente farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tomar la forma de un atomizador de bomba.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones estériles inyectables acuosas u oleaginosas pueden formularse de acuerdo con la materia conocida mediante el uso de agentes humectantes o dispersantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una suspensión, solución o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo suave se puede emplear incluyendo los mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oléico se usan en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través del filtro de retención de bacterias, o por la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Ventajosamente, el Compuesto 1 amorfo, como se describe en la presente descripción, tiene una solubilidad en agua mejorada. En consecuencia, el Compuesto 1 amorfo es útil para la entrega intravascular e intramuscular. En la presente descripción se describe una formulación inyectable para la entrega intravascular o intramuscular.

Para prolongar el efecto de una forma inventiva del Compuesto 1, o la composición del Compuesto 1, a menudo es deseable retrasar la absorción del compuesto a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con pobre solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de una forma del compuesto administrada parenteralmente se realiza disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices de microencapsulación del compuesto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicolida. Dependiendo de la relación del compuesto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito se preparan también encerrando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión del compuesto en un portador acuoso estéril o no acuoso o aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de arachis o aceite de sésamo. Alternativamente, la solución puede liofilizarse y entonces reconstituirse con un solvente adecuado justo antes de la administración.

Las composiciones para administración rectal o vaginal están convenientemente en forma de supositorios, pesarios, lengüetas vaginales, espumas, o enemas. Las composiciones para administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios que pueden prepararse mediante la mezcla de una forma inventiva del Compuesto 1, o composición del Compuesto 1, con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como mantequilla de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, una forma inventiva del Compuesto 1, o composición del Compuesto 1, se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o cargas tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes de desintegración tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido alginico, algunos silicatos, y carbonato sódico, e) agentes retardadores en solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como sales de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y sus mezclas. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes tamponantes.

Las composiciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen tabletas, grageas y pastillas, en donde el ingrediente activo se formula con un portador como azúcar y acacia, tragacanto, o gelatina y glicerina.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de las tabletas, confites, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y capas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la materia de la formulación farmacéutica. Estos pueden contener, opcionalmente, agentes opacificadores y también pueden ser de una composición que libere el(los) ingrediente(s) activo(s) solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, en una manera retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Una forma inventiva del Compuesto 1, o composición del Compuesto 1, también puede estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de las tabletas, confites, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y capas tales como revestimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la materia de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas una forma inventiva del Compuesto 1, o composición del Compuesto 1, puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Esas formas de dosificación pueden comprender también, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricante para tableteo y otros ayudantes del tableteo tales como estearato magnésico y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes tampones. Estos pueden contener, opcionalmente, agentes opacificadores y también pueden ser de una composición que libere el(los) ingrediente(s) activo(s) solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, en una manera retardada. Los ejemplos de composiciones incluidas que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las composiciones para administración oral pueden diseñarse para proteger el ingrediente activo contra la degradación a medida que pasa a través del tracto alimentario, por ejemplo, mediante un revestimiento externo de la formulación en una tableta o cápsula.

En otra modalidad, una forma inventiva del Compuesto 1 o composición del Compuesto 1, se proporciona en una composición de liberación extendida (o "retardada" o "sostenida"). Esta composición de liberación retardada comprende una forma inventiva del Compuesto 1 o composición del Compuesto 1, en combinación con un componente de liberación retardada. Esta composición permite la liberación dirigida de una forma inventiva del Compuesto 1, o composición del Compuesto 1, en el tracto gastrointestinal inferior; por ejemplo en el intestino delgado, el intestino grueso, el colon y/o el recto. En ciertas modalidades, la composición de liberación retardada que comprende una forma inventiva del Compuesto 1, o composición del Compuesto 1, comprende además un revestimiento entérico o dependiente del pH tal como ftalatos de acetato de celulosa y otros ftalatos (por ejemplo, ftalato de acetato de polivinilo, metacrilatos (Eudragits)). Alternativamente, la composición de liberación retardada proporciona una liberación controlada al intestino delgado y/o colon mediante la provisión de revestimientos de metacrilato sensibles al pH, microesferas poliméricas sensibles al pH, o polímeros que sufren degradación por hidrólisis. La composición de liberación retardada puede formularse con excipientes o revestimientos hidrofóbicos o gelificantes. La entrega al colon puede proporcionarse adicionalmente mediante revestimientos que son digeridos por enzimas bacterianas tales como amilosa o pectina, por polímeros dependientes de pH, por tapones de hidrogel que se hinchan con el tiempo (Pulsincap), por revestimientos de hidrogel dependientes del tiempo y/o por ácido acrílico unido a revestimientos con enlaces azoaromáticos.

En ciertas modalidades, las composiciones de liberación retardada de la presente invención comprenden hipromelosa, celulosa microcristalina, y un lubricante. La mezcla de una forma inventiva de Compuesto 1, o composición del Compuesto 1, hipromelosa y celulosa microcristalina puede formularse en una tableta o cápsula para administración oral. En ciertas modalidades, la mezcla se granula y se prensa en tabletas.

En otras modalidades, las composiciones de liberación retardada de la presente invención se proporcionan en una formulación multiparticulada. Una mezcla de una forma inventiva de Compuesto 1, o composición del Compuesto 1, y un polímero adecuado se granula para formar gránulos que se revisten. En ciertas modalidades, los gránulos se sellan revestidos con un revestimiento no funcional. En otras modalidades, los gránulos se revisten primero con un revestimiento no funcional y entonces se revisten con un revestimiento funcional.

Como se usa en la presente descripción el término "revestimiento no funcional" es un revestimiento que no afecta la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de un revestimiento no funcional incluyen hidroxipropilcelulosa, hipromelosa o alcohol polivinílico. En ciertas modalidades, el revestimiento no funcional es Opadry® Clear, que contiene, hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol.

Como se usa en la presente descripción, el término "revestimiento funcional" es un revestimiento que afecta la velocidad de liberación del fármaco de la forma de dosificación. Los ejemplos de un revestimiento funcional incluyen derivados de etilcelulosa y polimetacrilato (Eudragits).

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se administra bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesarios como puede ser requerido. La formulación oftálmica, gotas para los oídos, y gotas para los ojos se contemplan también dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, los que tienen la ventaja adicional de proporcionar la entrega controlada de un compuesto al cuerpo. Esas formas de dosificación pueden prepararse al disolver o dispensar el compuesto en el medio adecuado. Los potenciadores de absorción pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una tasa de membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

Las composiciones pueden contener de 0,1 % a 99 % (p/p), preferentemente, de 0,1-60 % (p/p), con mayor preferencia 0,2-20 % en peso y con la máxima preferencia de 0,25 a 12 % (p/p) de una forma inventiva del Compuesto 1, o composición del Compuesto 1, dependiendo el método de administración.

Combinación de productos y administración combinada

En ciertas modalidades, una forma inventiva del Compuesto 1 o composición del Compuesto 1, puede administrarse sola para tratar uno o más trastornos como se describe en la presente descripción, o alternativamente puede administrarse en combinación con (ya sea simultánea o secuencialmente) uno o más agentes activos útiles para tratar uno o más trastornos como se describe en la presente descripción. Así, una composición inventiva, o su formulación, puede administrarse simultáneamente con, antes de, o después de, uno o más agentes activos.

En ciertas modalidades, las composiciones inventivas incluyen uno o más agentes activos adicionales además de una forma inventiva del Compuesto 1, o composición del Compuesto 1, que no es una forma inventiva del Compuesto 1, o composición del Compuesto 1. En ciertas modalidades, la presente invención proporciona una formulación que entrega una forma inventiva del Compuesto 1, o composición del Compuesto 1, y al menos un agente activo adicional.

En algunas modalidades, las formulaciones inventivas comprenden un opioide y una forma inventiva del Compuesto 1, o composición del Compuesto 1. Dichos productos de combinación, que contienen un opioide y una forma inventiva del Compuesto 1, o composición del Compuesto 1, permitiría el alivio simultáneo del dolor y la minimización de los efectos secundarios asociados con los opioides (por ejemplo, efectos gastrointestinales (por ejemplo, vaciado gástrico retardado, motilidad del tracto GI alterada), etc.).

Los opioides útiles en el tratamiento de la analgesia son conocidos en la materia. Por ejemplo, los compuestos opioides incluyen, pero no se limitan a, alfentanilo, anileridina, asimadolina, bremazocina, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), dihidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de levometadilol, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glucoronido, nalbufina, nalorfina, nicomorfina, opio, oxicondon, oximorfon, papaveretum, pentazocina, propiram, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, trimebutina, y tramadol. En algunas modalidades de la presente invención el opioide es, al menos, un opioide seleccionado a partir de alfentanilo, el buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, nicomorfina, oxicondon, oximorfon, papaveretum, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo y/o tramadol. En ciertas modalidades de la presente invención, el opioide es seleccionado a partir de morfina, codeína, oxicondon, hidrocodona, dihidrocodeína, propoxifeno, fentanilo, tramadol, y sus mezclas. En una modalidad particular, el opioide es loperamida. En otras modalidades, el opioide es un agonista mixto como el butorfanol. En algunas modalidades, a los sujetos se les administra más de un opioide, por ejemplo, morfina y heroína o metadona y heroína.

La cantidad de agente(s) activo(s) adicional(es) presente(s) en las composiciones combinadas de esta invención típicamente no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente activo como el único agente terapéutico. En ciertas modalidades de la presente invención, la cantidad de agente activo adicional variará de aproximadamente 50 % a 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese compuesto como el único agente terapéutico.

En ciertas modalidades, las formulaciones de la invención también pueden usarse junto con y/o en combinación con terapias convencionales para la disfunción gastrointestinal para ayudar a mejorar el estreñimiento y la disfunción intestinal. Por ejemplo, las terapias convencionales incluyen, pero no se limitan a, la estimulación funcional del tracto intestinal, agentes suavizantes de heces, laxantes (por ejemplo, laxantes de difenilmetano, laxantes catárticos, laxantes osmóticos, laxantes salinos, etc.), agentes formadores de masa y laxantes, lubricantes, hidratación intravenosa, y descompresión nasogástrica.

Usos y kits de formulaciones inventivas

Como se discutió anteriormente, la presente invención proporciona formas inventivas del Compuesto 1, o composiciones del Compuesto 1, y composiciones farmacéuticamente aceptables y sus formulaciones, útiles para antagonizar los efectos secundarios indeseables de la terapia con analgésicos opioides (por ejemplo, efectos gastrointestinales (por ejemplo,

5 vaciado gástrico retardado, motilidad alterada del tracto GI), etc.). Además, las formas inventivas del Compuesto 1, o una composición del Compuesto 1, y sus composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables, pueden usarse para tratar sujetos que tienen estados de enfermedad que se mejoran mediante la unión a receptores opioides μ , o en cualquier tratamiento en donde se desee la supresión temporal del sistema del receptor opioide μ (por ejemplo, íleo, etc.). Los métodos de uso de las formulaciones descritas en la presente descripción pueden ser en sujetos humanos.

10 Por consiguiente, la administración de una forma inventiva del Compuesto 1, o una composición del Compuesto 1, o una composición farmacéuticamente aceptable o su formulación, puede ser ventajosa para el tratamiento, prevención, mejora, retraso o reducción de los efectos secundarios del uso de opioides, tal como, por ejemplo, disfunción gastrointestinal (por ejemplo, inhibición de la motilidad intestinal, estreñimiento, constricción del esfínter GI, náuseas, emesis (vómitos), espasmo biliar, disfunción intestinal con opioides, cólico, disforia, pruritos, retención urinaria, depresión de la respiración, constricción papilar, efectos cardiovasculares, rigidez de la pared torácica y supresión de la tos, depresión de la respuesta al estrés y supresión inmune asociada con el uso de analgésicos narcóticos, etc., o sus combinaciones. El uso de una forma inventiva del Compuesto 1, o una composición del Compuesto 1, o una composición farmacéuticamente aceptable o su formulación, puede ser beneficioso desde el punto de vista de la calidad de vida para los sujetos que reciben opioides, así como para reducir las complicaciones derivadas del estreñimiento crónico, como hemorroides, supresión del apetito, descomposición de la mucosa, sepsis, riesgo de cáncer de colon, e infarto de miocardio.

20 En algunas modalidades, formas inventivas del Compuesto 1, o composiciones del Compuesto 1, y sus composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables, son útiles para la administración a un sujeto que recibe administración aguda de opioides. En otras modalidades, las formulaciones proporcionadas son útiles para su administración a pacientes que padecen disfunciones y trastornos gastrointestinales posoperatorios.

25 En otras modalidades, las formas inventivas del Compuesto 1, o composiciones del Compuesto 1, y composiciones farmacéuticamente aceptables y sus formulaciones, también son útiles para la administración a sujetos que reciben administración crónica de opioides (por ejemplo, pacientes con enfermedades terminales que reciben terapia con opioides tal como un paciente con SIDA, un paciente con cáncer, un paciente cardiovascular; sujetos que reciben terapia crónica con opioides para el tratamiento del dolor; sujetos que reciben terapia con opioides para mantener la abstinencia de opioides). En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto que usa opioides para el tratamiento del dolor crónico. En algunas modalidades, el sujeto es un paciente enfermo terminal. En otras modalidades, el sujeto es una persona que recibe terapia de mantenimiento de abstinencia de opioides.

35 Usos alternativos o adicionales para formas inventivas del Compuesto 1, o composiciones del Compuesto 1, y sus composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables, descritas en la presente descripción pueden ser para tratar, reducir, inhibir, o prevenir los efectos del uso de opioides que incluyen, por ejemplo, migración o proliferación aberrante de células endoteliales (por ejemplo, células endoteliales vasculares), aumento de la angiogénesis y aumento de la producción de factor letal a partir de agentes infecciosos oportunistas (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*). Los usos ventajosos adicionales de las formas inventivas del Compuesto 1, o composiciones del Compuesto 1, y sus composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables, incluyen el tratamiento de la supresión inmune inducida por opioides, inhibición de la angiogénesis, inhibición de proliferación vascular, tratamiento del dolor, tratamiento de afecciones inflamatorias como el síndrome inflamatorio intestinal, tratamiento de enfermedades infecciosas y enfermedades del sistema musculoesquelético tales como osteoporosis, artritis, osteítis, periostitis, miopatías, y tratamiento de enfermedades autoinmunes.

45 En ciertas modalidades, las formas inventivas del Compuesto 1, o composiciones del Compuesto 1, y sus composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables, de la invención pueden usarse en métodos para prevenir, inhibir, reducir, retrasar, disminuir o tratar la disfunción gastrointestinal, que incluyen, pero no se limitan a, síndrome del intestino irritable, disfunción intestinal inducida por opioides, colitis, íleo posoperatorio o posparto, náuseas y/o vómitos, disminución de la motilidad y vaciado gástrico, inhibición del estómago, y propulsión del intestino delgado y/o grueso, aumento de la amplitud de las contracciones segmentarias no propulsivas, constricción del esfínter de Oddi, aumento del tono del esfínter anal, relajación refleja alterada con distensión rectal, disminución de las secreciones gástricas, biliares, pancreáticas o intestinales, aumento de la absorción de agua del contenido intestinal, reflujo gastroesofágico, gastroparesia, calambres, hinchazón, dolor e incomodidad abdominal o epigástrica, estreñimiento, estreñimiento idiopático, disfunción gastrointestinal posoperatoria después de una cirugía abdominal (por ejemplo, colectomía (por ejemplo, hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía transversal, extracción de colectomía, resección anterior baja)), y absorción retardada de medicamentos o sustancias nutritivas administrados oralmente.

60 Las formas proporcionadas del Compuesto 1, o composiciones del Compuesto 1, y las composiciones farmacéuticamente aceptables y sus formulaciones, también son útiles en el tratamiento de afecciones que incluyen cánceres que implican angiogénesis, supresión inmune, anemia falciforme, heridas vasculares, y retinopatía, tratamiento de trastornos asociados a la inflamación (por ejemplo, síndrome del intestino irritable), inmunosupresión, inflamación crónica.

65 En otras modalidades adicionales, se proporcionan aplicaciones veterinarias (por ejemplo, tratamiento de animales domésticos, por ejemplo, caballos, perros, gatos, etc.) del uso de formas inventivas del Compuesto 1, o composiciones del Compuesto 1, y composiciones farmacéuticamente aceptables y sus formulaciones. Así, se contempla el uso de las formulaciones proporcionadas en aplicaciones veterinarias análogas a las discutidas anteriormente para los sujetos

humanos. Por ejemplo, la inhibición de la motilidad gastrointestinal equina, como cólicos y estreñimiento, puede ser fatal para un caballo. El dolor resultante que sufre el caballo con cólico puede resultar en un shock que induce a la muerte, mientras que un caso a largo plazo de estreñimiento también puede causar la muerte de un caballo. El tratamiento de equinos con antagonistas del receptor opioide periférico se describió, por ejemplo, en la publicación de patente de los EE. UU. núm. 20050124657 publicada el 20 de enero de 2005.

También se apreciará que las formas inventivas del Compuesto 1, o composición del Compuesto 1, y sus composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en terapias combinadas, es decir, formas inventivas del Compuesto 1, o composiciones del Compuesto 1, y sus composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o después de, uno o más de otros procedimientos terapéuticos o médicos deseados. Las terapias de combinación particulares (productos terapéuticos o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrán en cuenta la compatibilidad de los productos terapéuticos deseados y/o los procedimientos así como el efecto terapéutico deseado a lograr. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, una formulación puede administrarse concurrentemente con otro compuesto utilizado para tratar el mismo trastorno), o pueden lograr efectos diferentes (por ejemplo, control de efectos adversos). Como se emplea en la presente descripción, los compuestos terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad particular, o afección, son conocidos como "apropiados para la enfermedad, o afección, a tratar".

En otras modalidades, las formas inventivas del Compuesto 1, o composiciones del Compuesto 1, y sus composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables, y las formas de dosis unitarias son útiles en la preparación de medicamentos, que incluyen, pero no se limitan a medicamentos útiles en el tratamiento de los efectos secundarios del uso de opioides (por ejemplo, efectos secundarios gastrointestinales (por ejemplo, inhibición de la motilidad intestinal, constricción del esfínter GI, estreñimiento), náuseas, emesis, vómitos, disforia, pruritos, etc.) o una de sus combinaciones. Las formas inventivas del Compuesto 1, o composiciones del Compuesto 1, y sus composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables, son útiles para preparaciones de medicamentos, útiles en el tratamiento de pacientes que reciben terapia aguda con opioides (por ejemplo, pacientes que sufren disfunción gastrointestinal posoperatoria que reciben administración aguda de opioides) o sujetos que usan opioides crónicamente (por ejemplo, pacientes con enfermedades terminales que reciben terapia con opioides, tal como un paciente con SIDA, un paciente con cáncer, un paciente cardiovascular; sujetos que reciben terapia crónica con opioides para el tratamiento del dolor; o sujetos que reciben terapia con opioides para el mantenimiento de la abstinencia de opioides). Aún más, a la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento de dolor, tratamiento de afecciones inflamatorias tales como el síndrome de inflamación intestinal, tratamiento de enfermedades infecciosas, tratamiento de enfermedades del sistema músculo-esquelético tales como osteoporosis, artritis, osteítis, periostitis, miopatías, tratamiento de enfermedades autoinmunes e inmunosupresión, terapia de disfunción gastrointestinal posoperatoria después de cirugía abdominal (por ejemplo, colectomía (por ejemplo, hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, hemicolectomía transversa, cierre de colectomía, resección anterior baja), histerectomía), estreñimiento idiopático, e íleo (por ejemplo, íleo posoperatorio, íleo posparto), y tratamiento de trastornos como cánceres que involucran angiogénesis, inflamación crónica y/o dolor crónico, ciclemia, heridas vasculares, y retinopatía.

Aún más se abarcan por la invención los paquetes y/o kits farmacéuticos que comprenden una forma inventiva del Compuesto 1, o composición del Compuesto 1, o una composición farmacéuticamente aceptable y su formulación, y un contenedor (por ejemplo, un paquete de papel de aluminio o plástico, u otro contenedor adecuado). Opcionalmente las instrucciones para el uso se proporcionan adicionalmente en dichos kits.

Con el propósito de que la invención descrita en la presente descripción pueda entenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Se debe entender que estos ejemplos son únicamente para propósitos de ilustración y no se constituyen de ninguna manera en limitantes para esta invención.

Todas las características de cada uno de los aspectos de la invención aplican para todos los otros aspectos *mutatis mutandis*.

Ejemplificación

Procedimientos Generales

El Compuesto 1 se prepara de acuerdo con los métodos descritos en detalle en la publicación de la solicitud de Patente Internacional número WO2006/127899.

Difracción de rayos x en polvo (XRPD): Los análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se realizaron mediante el uso de un difractómetro de rayos X en polvo Shimadzu XRD-6000 mediante el uso de radiación Cu K α . El instrumento está equipado con un tubo de rayos X de enfoque fino largo. El voltaje del tubo y el amperaje se ajustaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las ranuras de divergencia y dispersión se establecieron a 1° y la ranura de recepción se estableció a 0,15 mm. La radiación difractada se detectó por un detector de centelleo NaI. Se usó una exploración continua de θ -2 θ a 3°/min (0,4 segundos/paso de 0,02°) de 2,5 a 40° 2 θ . Se analizó un estándar de silicio para verificar la alineación del

instrumento. Los datos se recolectaron y analizaron mediante el uso de XRD-6100/7000 v. 5.0. Las muestras se prepararon para el análisis mediante su colocación en un soporte de aluminio con inserto de silicio.

5 Análisis de patrones XRPD: Los análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se realizaron mediante el uso de un difractómetro Inel XRG-3000 equipado con un detector CPS (sensibilidad de posición curva) con un intervalo 2θ de 120° . Los datos en tiempo real se recolectaron mediante el uso de radiación Cu-K α a una resolución de $0.03^\circ 2\theta$. El voltaje del tubo y el amperaje se ajustaron a 40 kV y 30 mA, respectivamente. La ranura del monocromador se ajustó a 5 mm por 160 μm o a 2 mm por 160 μm . El patrón se muestra desde $2.5\text{-}40^\circ 2\theta$. Las muestras se prepararon para el análisis mediante su empaquetamiento en capilares de vidrio de paredes delgadas. Cada capilar se montó en un cabezal de goniómetro que está motorizado para permitir el giro del capilar durante la adquisición de datos. Las muestras se analizaron durante 5 min o 10 min. La calibración del instrumento se realizó mediante el uso de un estándar de referencia de silicio.

15 Colección de patrones XRPD: Los patrones de XRPD se recolectaron con un difractómetro Bruker D-8 Discover y el sistema Bruker's General Area Diffraction Detection System (GADDS, v. 4.1.20). Se produjo un haz incidente de radiación Cu K α mediante el uso de un tubo de enfoque fino (40 kV, 40 mA), un espejo Göbel, y un colimador de doble orificio de 0,5 mm. Un espécimen de la muestra se empaquetó en un capilar y se aseguró a una etapa de traducción. Se usaron una cámara de video y un láser para colocar el área de interés para intersectar el haz incidente en la geometría de transmisión. El rayo incidente se escaneó para optimizar las estadísticas de orientación. Se usó una parada de haz para minimizar la dispersión de aire del haz incidente a ángulos bajos. Los patrones de difracción se recolectaron mediante el uso de un detector de área Hi-Star ubicado a 15 cm de la muestra y se procesaron mediante el uso de GADDS. La intensidad en la imagen GADDS del patrón de difracción se integró mediante el uso de un tamaño de paso de $0.04^\circ 2\theta$. Los patrones integrados muestran la intensidad de difracción en función de 2θ . Antes del análisis, se analizó un estándar de silicio para verificar la posición del pico de Si 111. Las listas de picos XRPD se generaron mediante el uso del software Pattern Match, versión 2.1.1.

20 Calorimetría diferencial de barrido ("DSC"): La calorimetría diferencial de barrido se realizó mediante el uso de un calorímetro de exploración diferencial TA Instruments 2920. La muestra se colocó en una bandeja de DSC de aluminio y el peso se registró con precisión. La bandeja se cubrió con una tapa y se dejó intacta. La celda de muestra se calentó bajo una purga de nitrógeno a una velocidad de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, hasta una temperatura final de 250 o 300°C . Se usó indio metal como patrón de calibración. Las temperaturas reportadas están en los máximos de transición.

30 Termogravimetría ("TG"): Los análisis termogravimétricos se realizaron mediante el uso de un analizador termogravimétrico TA Instruments 2950. Cada muestra se colocó en una bandeja de muestra de aluminio y se insertó en el horno de TG. El horno se calentó bajo nitrógeno a una velocidad de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, hasta una temperatura final de 350°C . Se usaron níquel y Alumel® como patrones de calibración.

35 Espectroscopía de RMN de ^1H ID en solución: Los espectros de RMN de ^1H en solución se adquirieron a temperatura ambiente con un espectrofotómetro Varian UNIDAD INOVA-400 a una frecuencia ^1H Larmor de 399,796 MHz. La muestra se disolvió en DMSO- d_6 . El espectro se adquirió con un ancho de pulso de ^1H de 8,2 μs , un tiempo de adquisición de 2,50 segundos, un retraso de 5 segundos entre escaneos, un ancho espectral de 6.400 Hz con 32.000 puntos de datos, y 40 escaneos adicionales conjuntamente. La caída libre de la inducción (FID) se procesó mediante el uso del software Varian VNMR 6.1C con 131.072 puntos y un factor de ampliación de línea exponencial de 0,2 Hz para mejorar la relación señal/ruido. El pico residual de DMSO incompletamente deuterado está a aproximadamente 2,50 ppm. El pico relativamente amplio a aproximadamente 3,3 ppm se debe al agua. El espectro se referenció a tetrametilsilano interno (TMS) a 0,0 ppm.

Ejemplo 1

50 Preparación de la Forma A

El Compuesto 1 (54,7 mg) se disolvió en 2,2,2-trifluoroetanol (2 mL), y la solución se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 μm en un vial de 20 mL. El vial de 20 mL se colocó dentro de un frasco de vidrio de 100 mL que contenía 5 mL de acetato de etilo. El vial de 20 mL se dejó sin tapar y el frasco se tapó para permitir que se produzca la difusión del vapor. Después de cuatro días, se observaron cristales individuales en solución.

60 Los parámetros de la célula monoclinica y el volumen calculado a 150°K son: $a = 7,9013(3)\text{Å}$, $b = 12,7337(9)\text{Å}$, $c = 9,4247(7)\text{Å}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 98,868(4)^\circ$, $\gamma = 90,00^\circ$, $V = 936,91(10)\text{Å}^3$, en donde cada valor es $\pm 1,5$. Para el Compuesto 1, Forma A, el peso de la fórmula es 435,35 g/mol con $Z = 2$ lo que resulta en una densidad calculada de $1,543\text{ g cm}^{-3}$. Se determinó que el grupo espacial era P21 (núm. 4), este es un grupo espacial quiral. Un solo cristal de Forma A del Compuesto 1 se indexó a temperatura ambiente y los parámetros de la celda unitaria se resumen en la Tabla 5, a continuación.

Tabla 5. Datos de celda unitaria para la Forma A

65

	Forma A	Forma A
	Datos a 150 °K	Datos a RT
grupo espacial	P2 ₁ (núm. 4)	P2 ₁ (núm. 4)
a, Å	7,9013(3)	7,752(2)
b, Å	12,7337(9)	13,038(12)
c, Å	9,4247(7)	9,493(3)
α , grado	90	90
β , grado	98,868(4)	97,98(2)
γ , grado	90	90
V, Å ³	936,91(10)	945,7
Z	2	2
temp K	150	298

20

Ejemplo 2 (Referencia)

Preparación de la Forma B

25

El Compuesto 1 (52,8 mg) se disolvió en metanol (35 mL) con sonicación para obtener una solución transparente. La solución se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 μm (Whatman) y se evaporó mediante el uso de un evaporador rotatorio (se usó un baño a temperatura ambiente). La muestra se dejó en el evaporador rotatorio durante aproximadamente 1 hora después de que la muestra estuviera visualmente seca. Resultó un sólido blanco que contiene esferulitas birrefringentes de agujas y cuchillas. Se observó un patrón XRPD de picos de la Forma A + cuando la evaporación se llevó a cabo a aprox. 45 °C.

30

Ejemplo 3 (Referencia)

Preparación de la Forma C

35

El Compuesto 1 (321,5 mg) se disolvió en TFE (4,28 mL) con sonicación. Se obtuvo una solución clara. La solución se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 μm (Whatman) en un vial limpio de 20 mL. Se dispensó una alícuota de 500 μL de la solución filtrada en un vial de 1 dram. En este vial, se dispensaron alícuotas (500 μL) de 1-propanol con agitación hasta que se adicionaron un total de 3 mL. Se obtuvo una solución clara. La solución se dejó reposar en condiciones ambientales durante aproximadamente 1 hora. Se descubrió que la muestra contenía una cantidad muy pequeña de precipitado blanco suspendido en solución. Entonces se colocó en un refrigerador. Una solución transparente que contiene manchas incoloras de sólido resultó después de 5 días. La solución se extrajo con una pipeta y se desechó, y el sólido se dejó secar al aire en condiciones ambientales durante la noche. La muestra que contenía placas pentagonales birrefringentes se sometió a un análisis de rayos X de cristal único.

40

45

Los parámetros de la célula monoclinica y el volumen calculado son: $a = 7,7724(6)$ Å, $b = 15,2539(6)$ Å, $c = 9,7329(6)$ Å, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 91,899(3)^\circ$, $\gamma = 90,00^\circ$, $V = 1153,29(12)$ Å³, en donde cada valor es $\pm 1,5$. Para el Compuesto 1 el peso de la fórmula es 496,45 g/mol con $Z = 2$, la densidad calculada resultante de la estructura cristalina es 1,430 g cm⁻³. Se determinó que el grupo espacial era P2₁ (núm. 4), este es un grupo espacial quiral. Los parámetros de celda unitaria para la Forma C se resumen en la Tabla 6, a continuación.

50

Tabla 6. Datos de la celda unitaria para la Forma C

55

	Forma C
	Datos a 150 °K
grupo espacial	P2 ₁ (núm. 4)
a, Å	7,7724(6)
b, Å	15,2539(6)
c, Å	9,7329(6)
b, grado	91,899(3)
V, Å ³	1153,29(12)
Z	2
dimensiones del cristal, mm	0,50 x 0,48 x 0,25
temp K	150

20 Ejemplo 4 (Referencia)

Preparación de la Forma D

25 El Compuesto 1 amorfo se disolvió en metanol (concentración aproximadamente 5 mg/ml) con sonicación. Se obtuvo una solución clara. La solución se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 µm (Whatman). La rápida adición de acetato de etilo a una relación de 4:1 de acetato de etilo: metanol hizo que precipitara la Forma D. El sólido blanco resultante parecía no ser birrefringente y de morfología desconocida. Los experimentos en los que se adicionó acetato de etilo más lentamente a la misma proporción de solvente dieron como resultado una solución transparente. La evaporación lenta de la solución dio como resultado un sólido blanco que contenía esferulitas birrefringentes de agujas delgadas. Un

30 experimento de evaporación rápida en el que el tolueno reemplazó al acetato de etilo también dio como resultado un sólido blanco que contenía agujas birrefringentes grandes.

Ejemplo 5 (Referencia)

35 Preparación del Compuesto 1 amorfo

El Compuesto 1 amorfo se preparó por liofilización a partir de una solución acuosa. Se realizó un experimento de DSC de ciclo en el Compuesto 1 amorfo y se determinó que la temperatura de transición vítrea era de aproximadamente 23 °C.

40 Ejemplo 6

Cribado de polimorfo del Compuesto 1

45 Las formas del Compuesto 1, como se describe en la presente descripción, se identificaron mediante una selección polimórfica. En esta selección, el Compuesto 1 se sometió a una variedad de solventes y condiciones para efectuar la cristalización o precipitación. Los resultados de esta selección se resumen en las Tablas de la 7 a la 13, a continuación. Estas tablas indican el solvente y las condiciones utilizadas, la forma obtenida (según lo determinado por XRPD), y una descripción del hábito cristalino. En estas tablas, las condiciones se designan como suspensión, FE, SC, FD, CP, RE, o SE. Cada uno de estos términos se define en detalle a continuación.

50 Como se usa en la presente descripción, el término "precipitación brusca" ("CP") se refiere a un método donde las soluciones saturadas del Compuesto 1 se prepararon en varios solventes y se filtraron a través de un filtro de nailon de 0,2 µm en un vial abierto. Se dispensaron alícuotas de diversos antisolventes con agitación hasta que se produjo la precipitación. En algunos casos, las muestras se colocaron en el refrigerador o congelador para facilitar la precipitación.

55 Los sólidos se recolectaron mediante la extracción del solvente con una pipeta y al permitir que los sólidos se secan al aire en condiciones ambientales antes del análisis.

60 Como se usa en la presente descripción, el término "liofilización" ("FD") se refiere a un método donde una solución saturada del Compuesto 1 se preparó en agua y la solución se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 µm en un vial abierto. La solución se congeló en una capa delgada en las paredes del vial al rotarlo en un baño de nitrógeno líquido o hielo seco y lavarlo con isopropanol. El vial que contenía la muestra congelada se colocó en un recipiente de liofilización que entonces se unió a un liofilizador Flexi-Dry durante de uno a tres días. La temperatura se mantuvo a -50 a -60 °C durante la duración del experimento.

65 El término "evaporación rápida" ("FE") se refiere a un método donde las soluciones del Compuesto 1 se prepararon en varios solventes en los cuales las muestras se sonicaron entre adiciones de alícuotas. Una vez que la mezcla alcanzó la

disolución completa, según se juzgó por observación visual, la solución se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 µm. La solución filtrada se dejó evaporar en condiciones ambientales en un vial abierto. Los sólidos se aislaron y analizaron.

5 El término "evaporación rotatoria" ("RE") se refiere a un método donde las soluciones concentradas de compuesto 1 o Compuesto 1 amorfo se prepararon en varios solventes orgánicos y se filtraron a través de un filtro de nailon de 0,2 µm en un vial o matraz abierto. En algunos casos, se dispensaron alícuotas de 4 - 5 mL de la solución filtrada en un vial limpio. El vial se unió a un evaporador rotatorio y el solvente se evaporó a sequedad. El baño de agua estaba normalmente a temperatura ambiente, pero en algunos casos, el baño de agua se calentó a aproximadamente 50 °C para facilitar la evaporación. Si la muestra no estaba completamente seca después de la evaporación rotatoria, el vial se colocó en un
10 horno de vacío a 25 °C durante 18 horas. Los sólidos se aislaron y analizaron.

15 Como se usa en la presente descripción, el término "enfriamiento lento" ("SC") se refiere a un método donde las soluciones saturadas del Compuesto 1 se prepararon en diversos solventes a una temperatura elevada y se filtraron tibias a través de un filtro de nailon de 0,2 µm en un vial tibio. El vial se tapó y se dejó en la placa caliente, y la placa caliente se apagó para permitir que la muestra se enfriara lentamente hasta temperatura ambiente.

20 El término "evaporación lenta" ("SE") se refiere a un método donde se prepararon soluciones del Compuesto 1 en varios solventes en los que las muestras se sonicaron entre adiciones de alícuotas. Una vez que la mezcla alcanzó la disolución completa, según se juzgó por observación visual, la solución se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 µm. En algunos casos, se adicionaron alícuotas de antidisolvente a la solución filtrada con agitación. La solución se dejó evaporar en condiciones ambientales en un vial cubierto con papel de aluminio perforado con poros. Los sólidos se aislaron y analizaron.

25 El término "experimentos de suspensión" se refiere a un método donde las suspensiones del Compuesto 1 se prepararon mediante la adición de suficientes sólidos a un solvente dado en condiciones ambientales o temperatura elevada para que los sólidos no disueltos estuvieran presentes. La mezcla se cargó entonces en un agitador de órbita en un vial sellado a temperatura ambiente o elevada durante 7 días. Los sólidos se aislaron por filtración al vacío o mediante la extracción de la fase líquida con una pipeta y se permitió que los sólidos se secaran al aire en condiciones ambientales antes del análisis.
30

35 Como se usa en la presente descripción, el término "experimentos de difusión de vapor" se refiere a un método donde las soluciones concentradas del Compuesto 1 se prepararon en varios solventes y se filtraron a través de un filtro de nailon de 0,2 µm. La solución filtrada se dispensó en un vial de 1 copita, que entonces se colocó dentro de un vial de 20 mL que contenía aproximadamente 2 mL de antidisolvente. El vial de 1 copita se dejó sin tapar y el vial de 20 mL se tapó para permitir que se produzca la difusión de vapor. Los sólidos se recolectaron por filtración al vacío y se analizaron.

40 El término "técnicas de cristalización capilar" se refiere a un método donde se realizó una selección polimórfica capilar sobre el Compuesto 1. Se emplearon diversas técnicas de cristalización. Estas técnicas se describen a continuación. Se usaron capilares de calidad de difracción de rayos X en polvo. Una vez que se observaron los sólidos de los intentos de cristalización, se examinaron bajo un microscopio en busca de birrefringencia y morfología. Se observó cualquier forma cristalina, pero a veces el sólido exhibió una morfología desconocida, en algunos casos debido al empaquetamiento en el capilar o al pequeño tamaño de partícula. Cuando fue suficiente, las muestras sólidas se analizaron por XRPD, y los patrones cristalinos se compararon entre sí para identificar nuevas formas cristalinas.

45 El término "cristalizaciones CentriVap" ("CentriVap") se refiere a un método donde una solución del Compuesto 1 en un determinado solvente o mezcla de solventes se preparó y filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 µm. Se llenó un capilar con 45 µL de solución mediante una jeringa. El capilar se centrifugó. El solvente se evaporó en un evaporador centrífugo Labconco CentriVap® bajo presión reducida mediante el uso de una bomba de vacío mecánica. La temperatura del evaporador se mantuvo a temperatura ambiente.
50

55 El término "evaporación en capilar" ("CE") se refiere a un método donde una solución del Compuesto 1 en un determinado solvente o mezcla de solventes se preparó y filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 µm. Se llenó un capilar con 45 µL de solución mediante una jeringa. El capilar se centrifugó. Las evaporaciones se realizaron en capilares abiertos a temperatura ambiente y elevada.

60 El término "cristalizaciones de solvente/antidisolvente en capilar" se refiere a un método donde una solución del Compuesto 1 en un solvente dado se preparó y se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 µm. Se llenó un capilar con 15 µL de solución y se centrifugó. Entonces se adicionaron 30 µL de un antidisolvente. El capilar se centrifugó. Si resultaba una solución clara, el capilar se dejaba en condiciones ambientales para permitir que los solventes se evaporaran, o la evaporación se realizaba en un evaporador centrífugo Labconco Centrivap a presión reducida mediante el uso de una bomba mecánica en condiciones ambientales.

65 El término "difusión de vapor en sólido o estrés por vapor" ("VS") se refiere a un método donde los capilares se empacaron con aproximadamente 1 cm de Compuesto 1. Los sólidos se expusieron a vapores de solventes mediante la colocación de los capilares en viales altos que contenían aproximadamente 5 mL de diversos disolventes. Los capilares se eliminaron después de aproximadamente 14 días.

Tabla 7. Selección de polimorfo del Compuesto 1

Solvente	Condiciones	Hábito/Descripción	Resultado de XRPD
acetona	suspensión, 7 días secado al aire, 1 día	pequeñas placas blancas, birrefringentes	A
acetonitrilo	suspensión, 7 días secado al aire, 1 día	blanco, morfología desconocida, birrefringente	A
2-butanona	suspensión, 7 días secado al aire, 1 día	blanco, morfología desconocida, birrefringente	A
t-butil metiléter	suspensión, 7 días secado al aire, 3 días	cuchillas blancas, birrefringentes	A
cloruro de metileno	suspensión, 7 días secado al aire, 1 día	blanco, morfología desconocida, birrefringente	A
diisopropil éter	suspensión, 7 días secado al aire, 1 día	blanco, morfología desconocida, birrefringente	A
1,4-dioxano	suspensión, 7 días secado al aire, 3 días	placas blancas, birrefringentes	A
etanol	suspensión, 4 días	solución clara	-
	FE, secado al aire, 3 días	película vítrea naranja, no birrefringente; morfología desconocida, birrefringente	amorfa
	SC	solución amarilla clara	-
	SE	solución amarilla clara	-
	RE	película vítrea amarilla, no birrefringente; amarillo, morfología desconocida, birrefringente	amorfa
acetato de etilo	suspensión, 7 días secado al aire, 3 días	placas y cuchillas blancas, birrefringentes	A
heptano	suspensión, 7 días secado al aire, 3 días	blanco, morfología desconocida, birrefringente	A
hexafluoroisopropanol	FE	película vítrea clara, no birrefringente	-
	SE	película vítrea clara, no birrefringente	-
	CP con acetonitrilo	blanco, morfología desconocida, birrefringente	A
	CP con 2-butanona	blanco, morfología desconocida, birrefringente	A
	CP con éter isopropílico	esferulitas blancas de agujas y morfología desconocida, birrefringente	A
	CP con 1,4-dioxano	placas naranjas y morfología desconocida, birrefringente; morfología desconocida, no birrefringente	Pico uno A menos
	CP con acetato de etilo	pequeñas esferulitas blancas de cuchillas, birrefringentes	A
	CP con isopropanol	blanco, morfología desconocida, birrefringente	amorfa
	CP con n-propanol	cuchillas blancas, birrefringentes	A
	RE	blanco, sólido burbujeante	amorfa
isopropanol	suspensión, 7 días	placas y cuchillas blancas, birrefringentes	A

Solvente	Condiciones	Hábito/Descripción	Resultado de XRPD
Metanol	FE	pequeñas cuchillas blancas, birrefringentes	A
	SE	película aceitosa de color ámbar, no birrefringente; placas y morfología desconocidas, birrefringentes	A
	sc	solución clara	-
	RE	esferulitas blancas de agujas, birrefringente	B
	RE (escalar)	esferulitas blancas de agujas y cuchillas, birrefringente	B
		blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente; fibras birrefringentes	B
	RE a 45 °C hasta temperatura ambiente	blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	picos A +
nitrometano	suspensión, 7 días secado al aire, 3 días	blanco, morfología desconocida, birrefringente	A
	FE (fase líquida de la suspensión 2454-01-12)	placas pentagonales grandes, de color ámbar, birrefringentes	A
nitrometano: hexafluoroisopropanol 10:1	SE	vidrio agrietado blanco, birrefringente	A
nitrometano: 2,2,2-trifluoroetano I 6:1	SE	placas blancas y agujas dendrídicas, birrefringentes	A
1-propanol	suspensión, 7 días secado al aire, 3 días	blanco, morfología desconocida, birrefringente	A
tetrahidrofurano	suspensión, 7 días secado al aire, 3 días	placas y cuchillas blancas, birrefringentes	A
tolueno	suspensión, 7 días secado al aire, 3 días	placas y cuchillas blancas	A
tolueno: hexafluoroisopropanol 10:1	SE	película vítrea texturizada, no birrefringente; blanquecino, morfología desconocida, no birrefringente; agujas blanquecinas, birrefringentes	A
tolueno: 2,2,2-trifluoroetanol 6:1	SE	película vítrea translúcida amarilla, no birrefringente	-
2,2,2-trifluoroetanol	FE	película vítrea clara, no birrefringente	-
	SE	película de textura vítrea clara, no birrefringente	-
	CP con acetonitrilo	placas blancas, birrefringentes	A
	CP con 2-butanona	cuchillas blancas, birrefringentes	A
	CP con 1,4-dioxano	blanco, morfología desconocida, birrefringente	A
	CP con acetato de etilo	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	A
	CP con isopropanol	agujas y cuchillas blancas, birrefringentes	A
	CP con n-propanol	blanco, placas pentagonales, birrefringente	A + C
	RE	blanco, sólido burbujeante; agujas dendrídicas, birrefringentes	amorfa

Solvente	Condiciones	Hábito/Descripción	Resultado de XRPD
agua	FE	película vítrea amarilla, no birrefringente	-
	SE	película vítrea de color amarillo claro, no birrefringente	-
acetona: agua 50:50	FE	película vítrea clara, no birrefringente	-
	SE	película vítrea clara, no birrefringente	-
acetona: agua 99:1	suspensión, 7 días	placas y cuchillas blancas, birrefringentes	A
acetonitrilo: agua 80:20	FE	película vítrea transparente, no birrefringente; incoloro, morfología desconocida, birrefringente	amorfa
	SE	película vítrea transparente, no birrefringente; incoloro, morfología desconocida, birrefringente	amorfa
acetonitrilo: agua 99:1	suspensión, 7 días	placas y cuchillas blancas, birrefringentes	A
isopropanol: agua 50:50	FE	película vítrea clara, no birrefringente	
	SE	blanquecino, morfología desconocida, birrefringente	A
isopropanol: agua 99:1	suspensión, 7 días	pequeñas placas blancas, birrefringentes	A
acetona	suspensión, 7 días	blanco, morfología desconocida, birrefringente	A
acetonitrilo	suspensión, 7 días	blanco, morfología desconocida, birrefringente	A
	FE (fase líquida de la suspensión 2454-20-02)	película vítrea con textura incolora, no birrefringente	-
tetrahidrofurano	suspensión, 7 días	blanco, morfología desconocida, birrefringente	A

Tabla 8. Experimentos de difusión de vapor

Solvente	Antidisolvente	Tiempo	Hábito/Descripción	Resultado de XRPD
hexafluoroisopropanol	acetona	6 días	blanco, morfología desconocida, birrefringente	A
	diclorometano	14 días	solución clara	-
2,2,2-trifluoroetanol	acetona	10 días	translúcido, morfología desconocida, no birrefringente; placas blancas, birrefringentes	A
	diclorometano	14 días	solución clara	-

Tabla 9. Selección de polimorfo en capilar del Compuesto 1

Solvente	Método	Hábito/Descripción	Resultado de XRPD
hexafluoroisopropanol	EC, ambiente	solución clara	-
	EC, 40 °C	sólido vidrioso claro, no birrefringente	-
	CentriVap	sólido blanquecino, vítreo, no birrefringente y líquido viscoso	-
2,2,2-trifluoroetanol	EC, ambiente	formaciones dendríticas blanquecinas, birrefringentes	IS
	EC, 40 °C	sólido vidrioso amarillo claro, no birrefringente	-
	CentriVap	blanquecino, morfología desconocida, birrefringente	A
agua	EC, ambiente	solución amarillenta clara	-
	EC, 40 °C	líquido viscoso amarillo claro	-
	CentriVap	claro vidrioso, no birrefringente	-
acetona: agua 50:50	EC, ambiente	solución amarillenta clara	-
	EC, 40 °C	sustancia pegajosa amarillenta clara	-
	CentriVap	blanquecino, morfología desconocida, birrefringente	A (pequeña cantidad de material)
acetonitrilo: agua 50:50	EC, ambiente	líquido viscoso amarillento	-
	EC, 40 °C	sólido vidrioso amarillo claro, no birrefringente	-
	CentriVap	blanquecino, morfología desconocida, birrefringente	A (pequeña cantidad de material)
isopropanol: agua 50:50	EC, ambiente	solución amarillenta clara	-
	EC, 40 °C	Sólido vidrioso naranja claro, no birrefringente	-
	CentriVap	blanquecino, morfología desconocida, birrefringente	A

Tabla 10. Selección de polimorfo en capilar del Compuesto 1 por cristalización solvente/antidisolvente

Solvente	Antidisolvente	Método	Hábito/Descripción	Resultado de XRPD
HFIPA	acetonitrilo	EC	Placas, cuchillas y varillas blanquecinas, birrefringentes	IS
	acetonitrilo	CentriVap	sólido vidrioso claro y amarillo, no birrefringente	-
	2-butanona	precipitación	sólido vidrioso claro, no birrefringente	-
	acetato de etilo	precipitación	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	A
	éter isopropílico	precipitación	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	A
	isopropanol	EC	sólido vidrioso claro, no birrefringente	-
	isopropanol	CentriVap	sólido vidrioso claro, no birrefringente	-
	n-propanol	EC	líquido viscoso claro	-
	n-propanol	CentriVap	sólido vidrioso claro y blanquecino, no birrefringente	-
	tolueno	EC	líquido viscoso amarillento claro	-
	tolueno	CentriVap	sólido vidrioso claro y amarillo, no birrefringente	-
	nitrometano	EC	blanquecino, morfología desconocida, no birrefringente y agujas, birrefringente	A
	nitrometano	CentriVap	sólido vidrioso claro y amarillo, no birrefringente	-
	TFE	acetonitrilo	EC	sustancia pegajosa clara
acetonitrilo		CentriVap	blanquecino, formaciones dendríticas, birrefringentes	A
2-butanona		EC	líquido viscoso claro	-
2-butanona		CentriVap	blanco, formaciones dendríticas, birrefringentes	A
acetato de etilo		precipitación	blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	A
éter isopropílico		precipitación	blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	A
isopropanol		EC	líquido viscoso amarillento	-
isopropanol		CentriVap	blanquecino, formaciones dendríticas, birrefringentes	A (grandes cristales presentes)
n-propanol		EC	solución clara	-
n-propanol		CentriVap	blanco, formaciones dendríticas, birrefringentes	A
tolueno		EC	blanquecino, formaciones dendríticas, birrefringentes	IS
tolueno		CentriVap	blanquecino, formaciones dendríticas, birrefringentes	A
nitrometano		EC	blanquecino, morfología desconocida, no birrefringente	IS
nitrometano		CentriVap	sólido vidrioso claro, no birrefringente	-

Tabla 11. Selección de polimorfo en capilar del Compuesto 1 por estrés por vapor

Solvente	Hábito/Descripción	Resultado de XRPD
acetona	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	A
acetonitrilo	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	A
2-butanona (MEK)	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	A
t-butil metil éter (MTBE)	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	A
etanol	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	A
acetato de etilo	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	A
isopropanol	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	A
Metanol	blanquecino, morfología desconocida, no birrefringente	B
tolueno	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	A
RH 95 %	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	A

Tabla 12. Selección de polimorfo abreviada de Compuesto 1 amorfo

Solvente	Condiciones	Hábito/Descripción	Resultado de XRPD
acetona	suspensión, 7 días	blanco, morfología desconocida, birrefringente	A
acetonitrilo	suspensión, 7 días	blanco, morfología desconocida, birrefringente	Pico uno A menos
acetonitrilo: hexafluoroisopropanol 9:1	FE	película vítrea transparente, no birrefringente; claro, morfología desconocida, birrefringente	A, l.c.
acetonitrilo: metanol 4:1	SE	solución clara	-
	FE	película vítrea amarilla, no birrefringente	-
2-butanona	suspensión, 7 días	blanco, placas pequeñas, birrefringentes	A
2-butanona: hexafluoroisopropanol 9:1	FE	película vítrea transparente, no birrefringente; placas claras y morfología desconocida, birrefringente	IS
2-butanona: metanol 4:1	SE	solución amarilla ligera clara	-
	FE	película aceitosa clara, no birrefringente; agujas y cuchillas incoloras, birrefringentes	IS
etanol	FE	película vítrea transparente, no birrefringente; incoloro, morfología desconocida, birrefringente	amorfa
	RE	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	amorfa
acetato de etilo	suspensión, 7 días	blanco, morfología desconocida, birrefringente	Pico uno A menos

Solvente	Condiciones	Hábito/Descripción	Resultado de XRPD
acetato de etilo: metanol 4:1	SE	esferulitas blancas de agujas finas, birrefringentes	D
	SE, escalado	agujas amarillas, birrefringentes	D + B
		agujas largas, calidad monocristal	B
		unas pocas agujas + película sólida delgada incolora	
	2410-52-01 + mezcla de solvente	agujas largas	-
	SE, escalado	solución clara	-
	SE, escalado	solución clara	-
	SE, escalado	agujas blancas largas	-
	Porción de 2482-09-03	blanca, agujas largas, birrefringentes	B
SE, escalado	agujas	-	
hexafluoroisopropanol	FE	película vítrea clara, no birrefringente	-
	CP con acetonitrilo	solución transparente con una pequeña cantidad de sólido translúcido	-
	CP con 2-butanona	solución transparente con una pequeña cantidad de sólido translúcido	-
	CP con acetato de etilo	cuchillas blancas, birrefringentes	A
	CP con isopropanol	solución clara, muy pequeña cantidad de sólido translúcido	-
isopropanol	suspensión, 7 días	placas y cuchillas blancas, birrefringentes; morfología desconocida, no birrefringente	A
isopropanol: hexafluoroisopropanol 9:1	SE	película vítrea transparente, no birrefringente; incoloro, morfología desconocida, birrefringente	IS
isopropanol: metanol 4:1	SE	solución amarilla ligera clara	-
	FE	película vítrea naranja, no birrefringente; incoloro, morfología desconocida, birrefringente	A, l.c.
éter isopropílico	suspensión, 7 días	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	A

Solvente	Condiciones	Hábito/Descripción	Resultado de XRPD
Metanol	FE	película vítrea transparente, no birrefringente; incoloro, morfología desconocida, birrefringente	amorfa,
	RE	película vidriosa blanca y agrietada, no birrefringente	amorfa
	CP con éter isopropílico	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	B + A
	CP con acetato de etilo	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	D
		precipitado blanco	D
		blanco, morfología desconocida, no birrefringente	B
		agujas blancas, delgadas, parcialmente birrefringentes	picos B menos
		blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	picos B menos
		blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	picos B menos
		sólido blanco	picos D + B menos
sólido blanco	picos D + B menos		
nitrometano	FE	película vítrea transparente, no birrefringente; cuchillas blancas, birrefringentes	A
tetrahidrofurano	suspensión, 7 días	blanquecino, morfología desconocida, birrefringente	A
tolueno	suspensión, 7 días	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	A
tolueno: hexafluoroisopropanol 9:1	SE	solución clara	-
	FE	película vítrea translúcida, no birrefringente; naranja, morfología desconocida, no birrefringente	amorfa
tolueno: metanol 4:1	SE	solución transparente, pequeña cantidad de agujas blancas y aceite amarillo.	-
	FE	película vítrea amarilla, no birrefringente; blancas, agujas grandes, birrefringentes	D
2,2,2-trifluoroetanol	FE	película vítrea translúcida, no birrefringente	-
agua	FE	película vítrea agrietada de color amarillo claro, no birrefringente; fibras amarillas claras, birrefringentes	IS
acetona: agua 99:1	suspensión, 7 días	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	A
acetonitrilo: agua 99:1	suspensión, 7 días	agujas blancas y morfología desconocida, birrefringente; morfología desconocida, parcialmente birrefringente	A
isopropanol: agua 99:1	suspensión, 7 días	blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	A

Tabla 13. Experimentos de difusión de vapor en el Compuesto 1 amorfo

Solvente	Antidisolvente	Tiempo	Hábito/Descripción	Resultado de XRPD
hexafluoroisopropanol	acetona	11 días	blanco, morfología desconocida, parcialmente birrefringente	IS
	tetrahidrofurano	7 días	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	-
2,2,2-trifluoroetanol	acetona	11 días	blanco, morfología desconocida, birrefringente	IS
	tetrahidrofurano	7 días	blanco, morfología desconocida, no birrefringente	A

15 Ejemplo 7

Las solubilidades de equilibrio de la Forma A en diversos solventes a temperatura ambiente se enumeran en la Tabla 14, a continuación. En cada caso, la solubilidad de equilibrio de la Forma A a temperatura ambiente se midió mediante la colocación del compuesto en exceso en diferentes solventes y mediante su agitación durante la noche a temperatura ambiente, protegido de la luz. La solubilidad en los siguientes solventes y tampones acuosos se evaluó a temperatura ambiente: metanol, etanol, alcohol bencílico, dimetilsulfóxido, agua para inyección, agua bacteriostática (que contiene 0,9 % de alcohol bencílico), 5 % de dextrosa, solución salina normal (0,9 % NaCl), pH 1,1 (glicina HCl), pH 4,2 (glicina HCl), pH 7,1 (tampón fosfato) y pH 9,1 (glicina). Las solubilidades se informan al mg/mL más cercano a menos que se indique lo contrario.

25

Se preparó un conjunto adicional de muestras de solubilidad en condiciones que simulan el tracto GI humano (pH 1, HCl 0,1 N, tampón acetato de pH 4,5, tampón fosfato pH 7,1, tampón borato pH 9,0). Todas las soluciones se almacenaron durante la noche en un horno a 37 °C y entonces se filtraron a través de un filtro de jeringa de nailon Whatman de 0,45 µm para eliminar el material insoluble. El filtrado se analizó por HPLC para determinar la resistencia y los resultados se resumen en la Tabla 14.

30

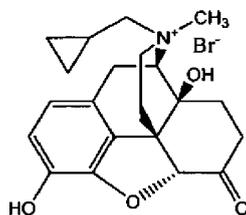
Tabla 14. Solubilidades aproximadas de la Forma A, a temperatura ambiente

	Solvente	Solubilidad a R.T. (mg/mL)	Solubilidad a 37 °C (mg/mL)
35	Metanol	2,5	N/T
	Etanol	6,1	N/T
	Alcohol bencílico	85,5	N/T
40	Dimetilsulfóxido	>170	N/T
	Agua para inyección	73,5	N/T
	Agua bacteriostática (0,9 % de alcohol bencílico)	86,5	N/T
	5 % de dextrosa	61,3	N/T
45	Solución salina normal (0,9 % de NaCl)	59,7	N/T
	0,1 N de HCl	76,6	100,8
	pH 1,1 (tampón glicina HCl)	70,1	N/T
50	pH 4,2 (tampón glicina HCl)	73,8	N/T
	pH 4,5 (tampón acetato)	N/T	99,97
	pH 7,1 (tampón fosfato)	74,9	N/T
	pH 9,1 (tampón glicina)	71,1	N/T
55	pH 9,0 (tampón borato)	N/T	100,6
	pH 6,8 (tampón fosfato)	N/T	100,7
N/T = "no probado"			

60

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del Compuesto 1:



1

- 5
- 10
- 15 en donde el compuesto está en la configuración (R) con respecto al nitrógeno, y en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende picos de difracción de rayos X en polvo en 11,56, 13,44, 13,98, 15,52, 16,4, 17,3, 19,42, 20,06, 20,82, 21,9, 22,3, 23,34, 24,42, 24,84, 26,38, 27, 27,64, 28,62, 29,16 y $29,7 \pm 0,2$ grados 2-theta.
- 20 2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina tiene un patrón XRPD que comprende picos de difracción de rayos X en polvo en 9,42, 11,56, 13,44, 13,98, 15,52, 16,4, 17,3, 17,78, 19,42, 20,06, 20,82, 21,9, 22,3, 23,34, 24,42, 24,84, 25,82, 26,38, 27, 27,64, 28,62, 29,16, 29,7, 30,04, 30,5, 31,1, 31,5, 32,28, 32,96, 34,34, 35,1, 36, 36,88, 38,16, 39,04 y $39,48 \pm 0,2$ grados 2-theta.
- 25 3. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina del Compuesto 1 como se define por cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, y opcionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. Una formulación oral que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3.
- 30 5. La formulación oral de la reivindicación 4, que es una forma de dosificación sólida y además comprende:
- rellenos o extendedores;
 - aglutinantes;
 - humectantes;
 - agentes desintegrantes;
 - agentes retardantes de la solución;
 - aceleradores de absorción;
 - agentes humectantes;
 - absorbentes; y/o
 - lubricantes.
- 35
- 40 6. La formulación oral de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, que es una tableta.
7. La forma cristalina de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, la composición farmacéutica de la reivindicación 3 o la formulación oral de una cualquiera de las reivindicaciones de la 4 a la 6 para usar en el tratamiento, prevención, mejora, retraso o reducción de un efecto secundario del uso de opioides.
- 45
8. La forma cristalina, la composición farmacéutica o la formulación oral para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el efecto secundario se selecciona del grupo que consiste en disfunción gastrointestinal, tal como inhibición de la motilidad intestinal, estreñimiento, constricción del esfínter GI, náuseas, emesis (vómitos), espasmo biliar, disfunción intestinal por opioides; cólico; disforia; pruritos; retención urinaria; depresión de la respiración; constricción papilar; efectos cardiovasculares; rigidez de la pared torácica y supresión de la tos; depresión de la respuesta al estrés; supresión inmune asociada con el uso de analgésicos narcóticos; o sus combinaciones.
- 50
9. La forma cristalina, la composición farmacéutica o la formulación oral para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el sujeto es un paciente que recibe administración de opioides aguda o un paciente que recibe administración de opioides crónica.
- 55
10. La forma cristalina, la composición farmacéutica o la formulación oral para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el efecto secundario es estreñimiento.
- 60

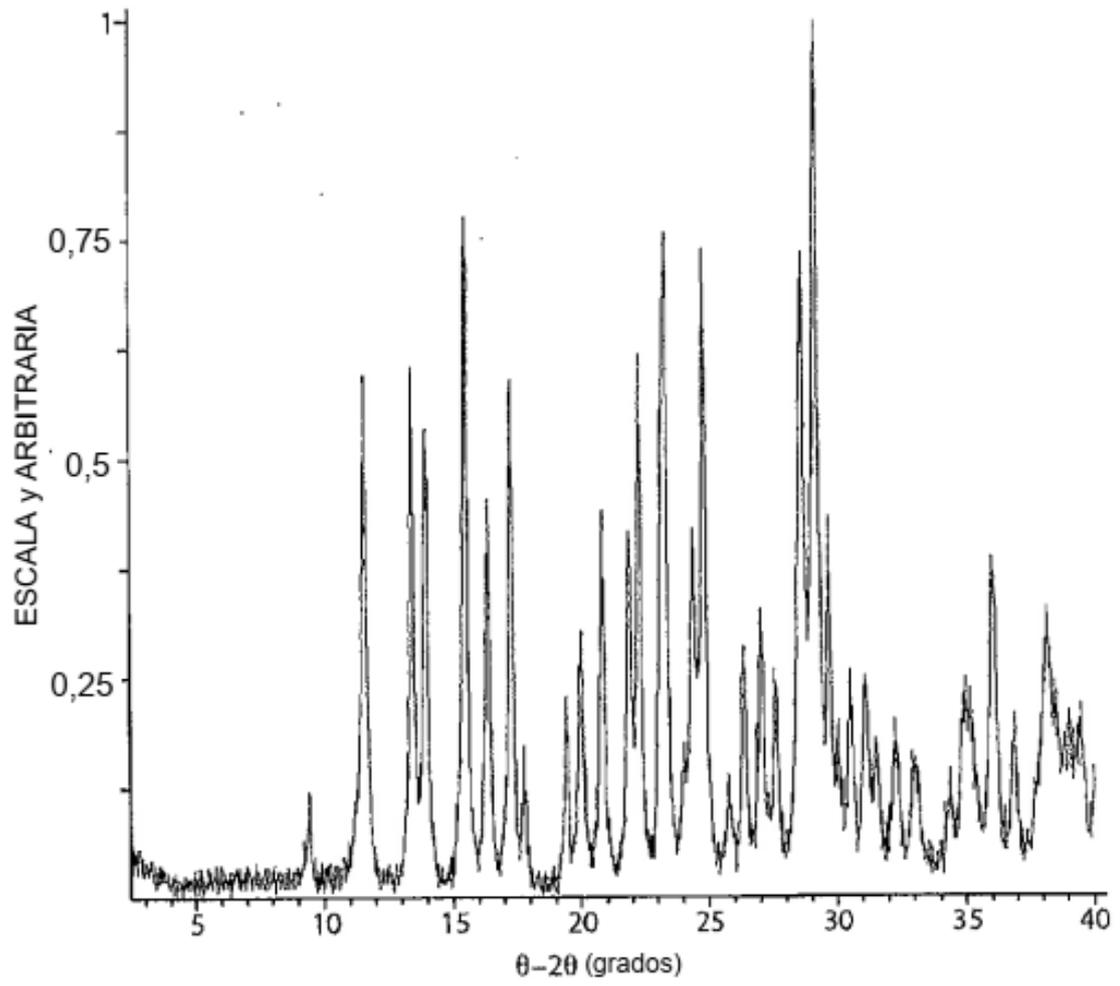


Figura 1A

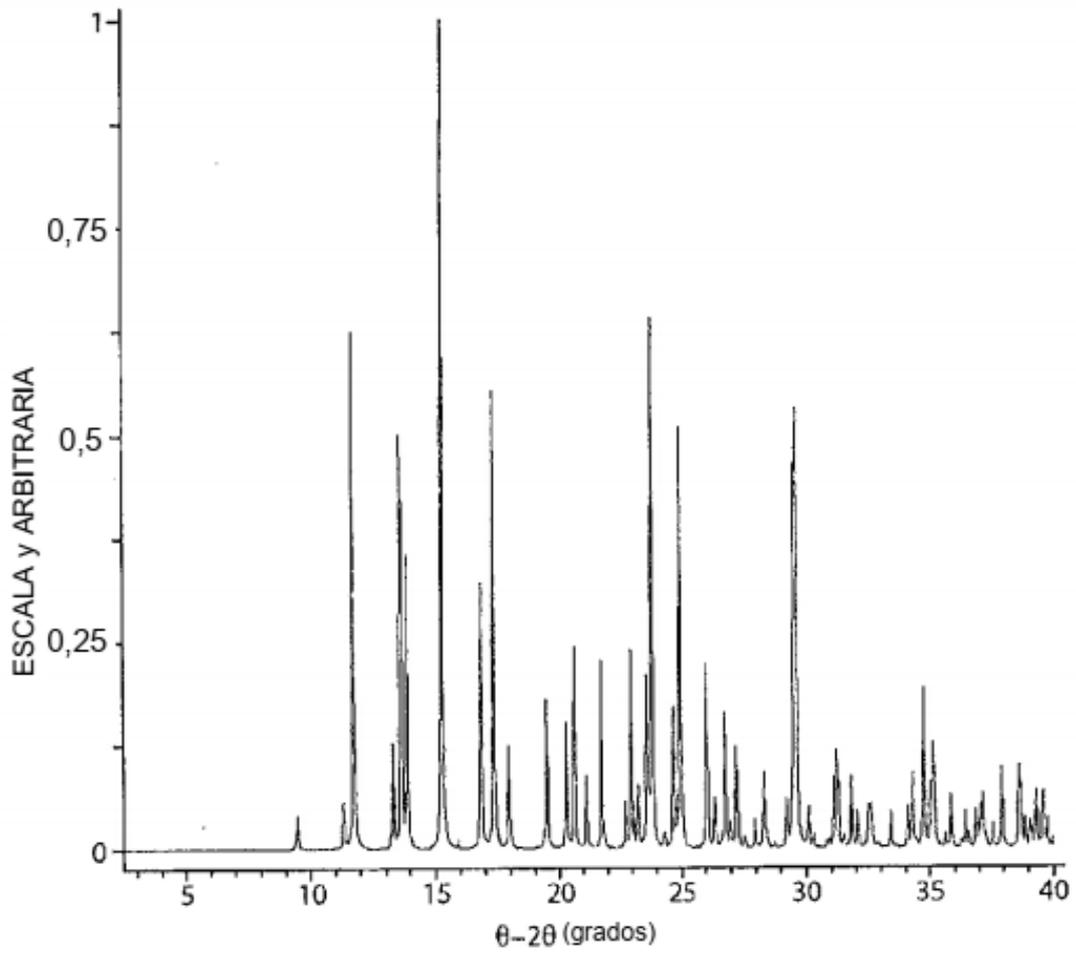


Figura 1B

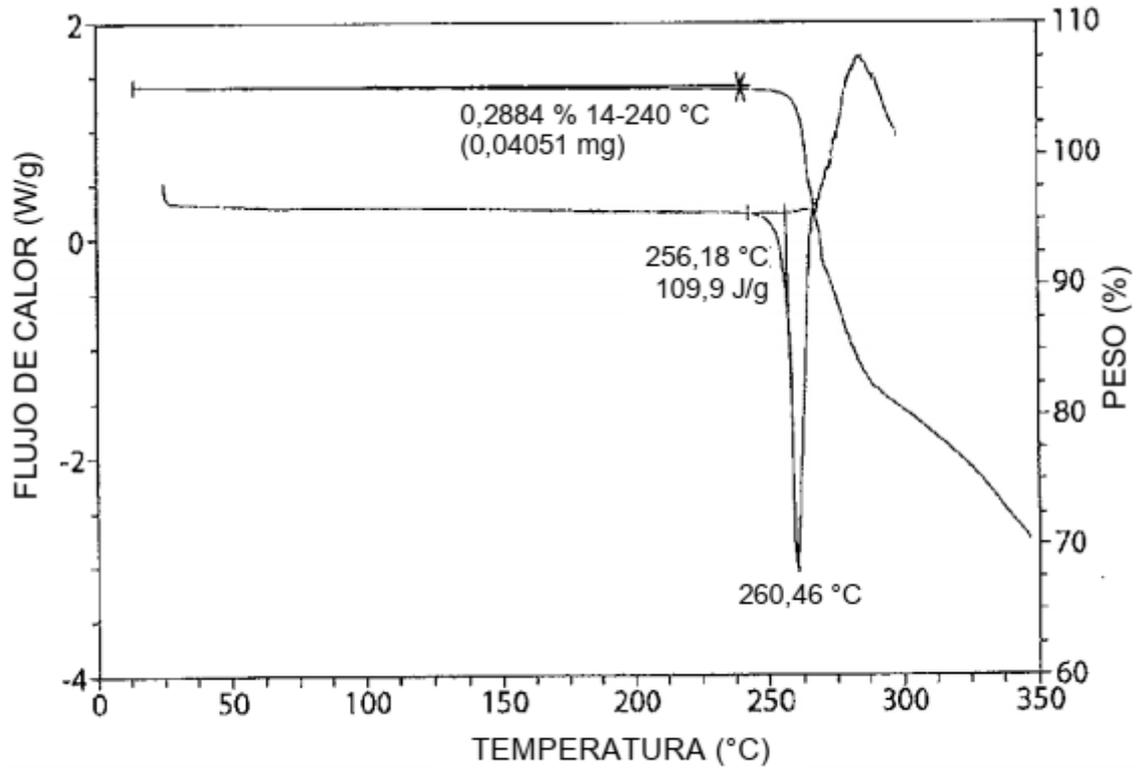


Figura 2

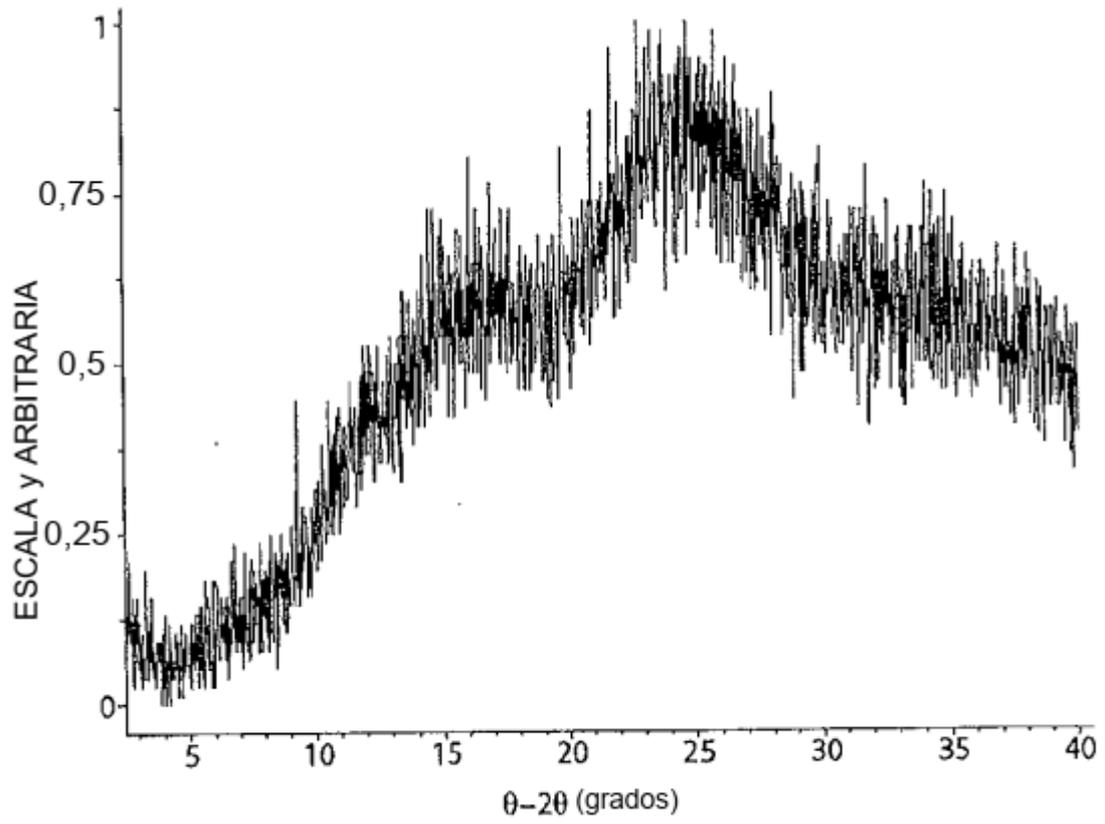


Figura 3

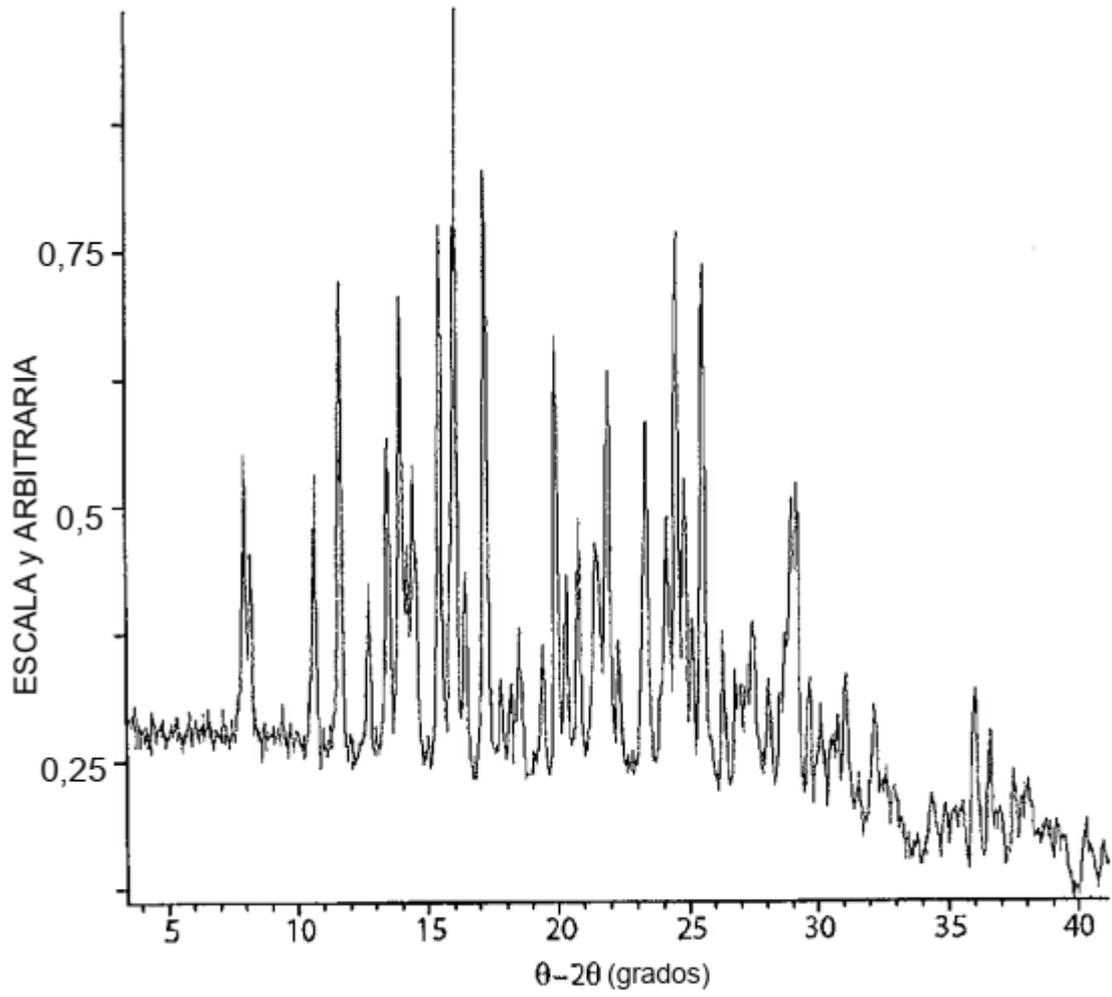


Figura 4

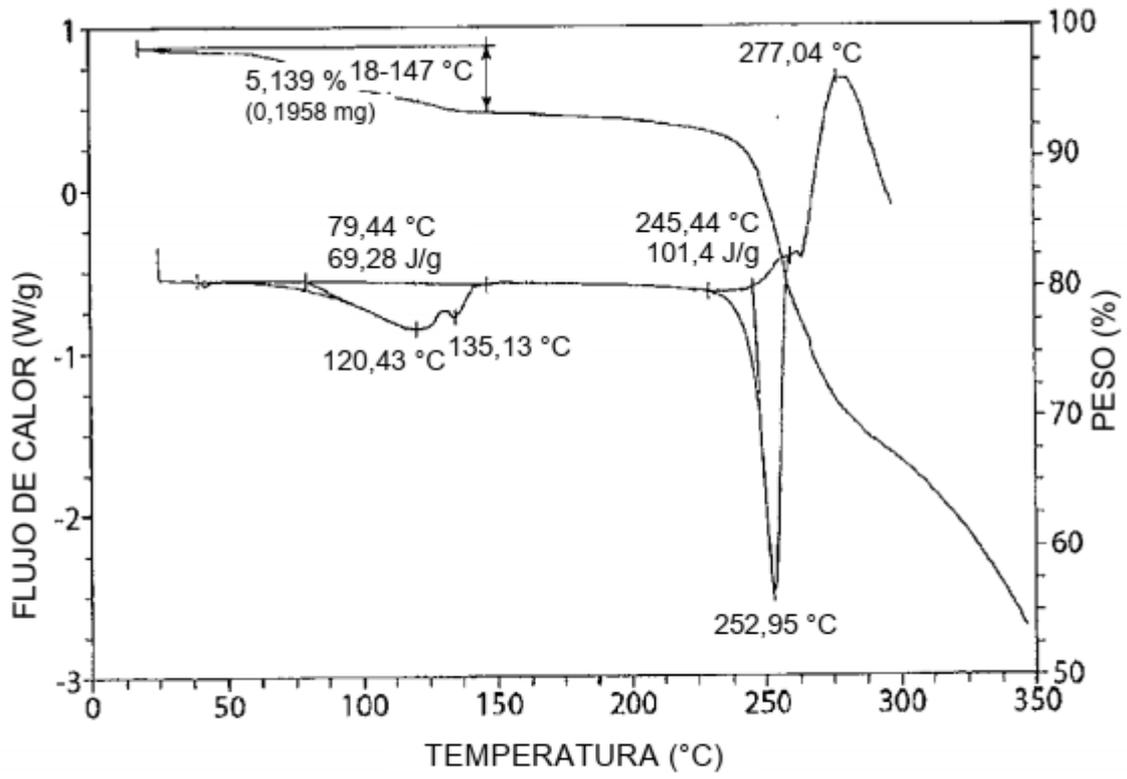


Figura 5

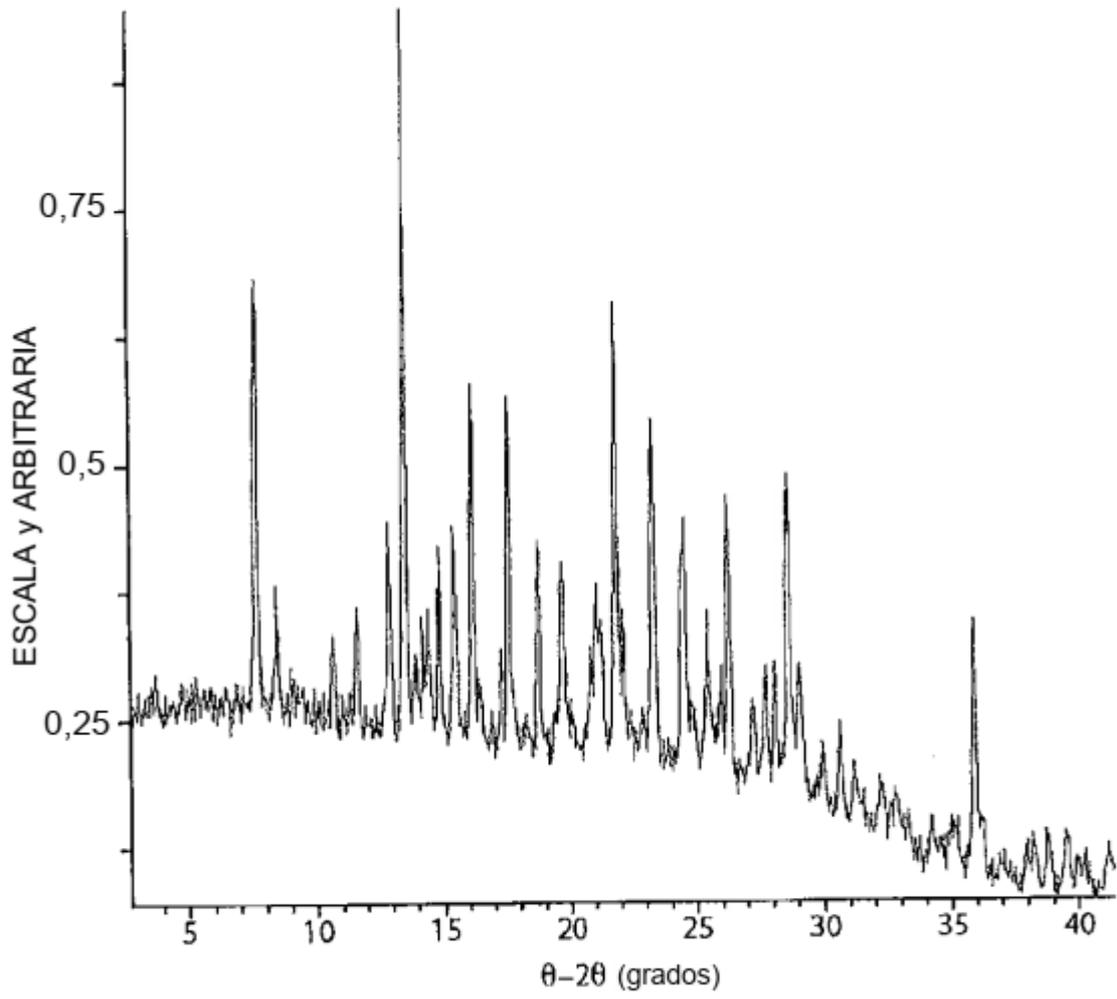


Figura 6

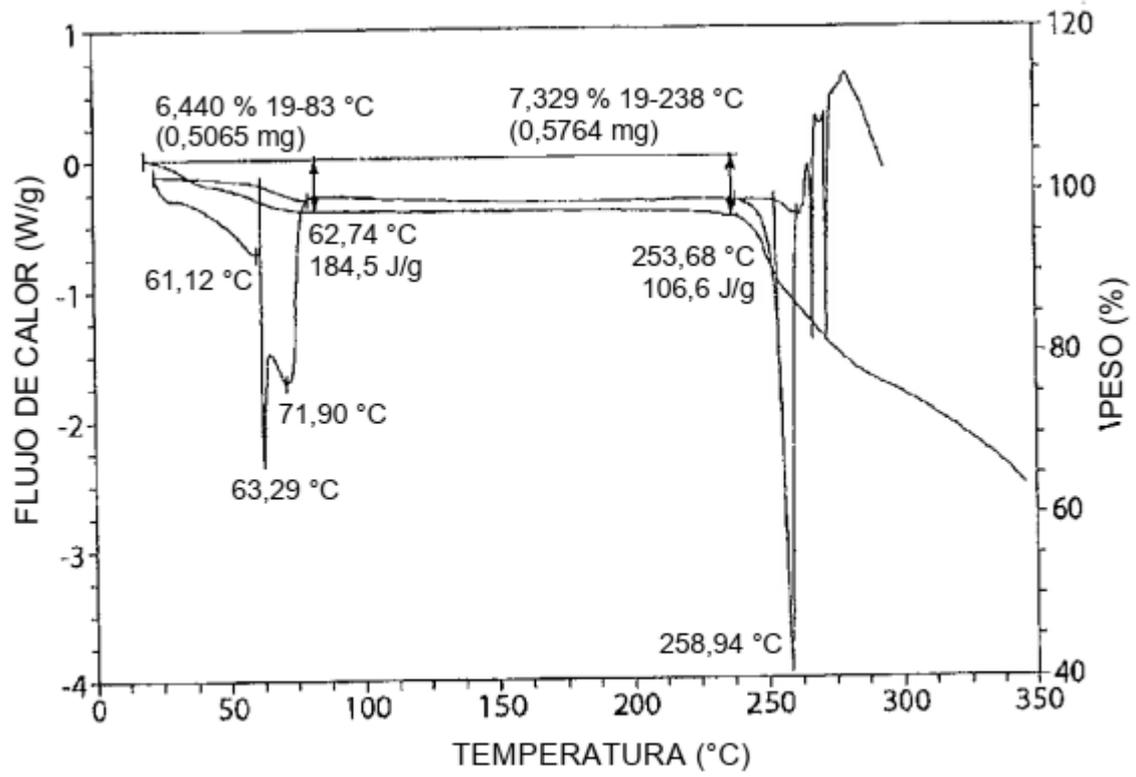


Figura 7

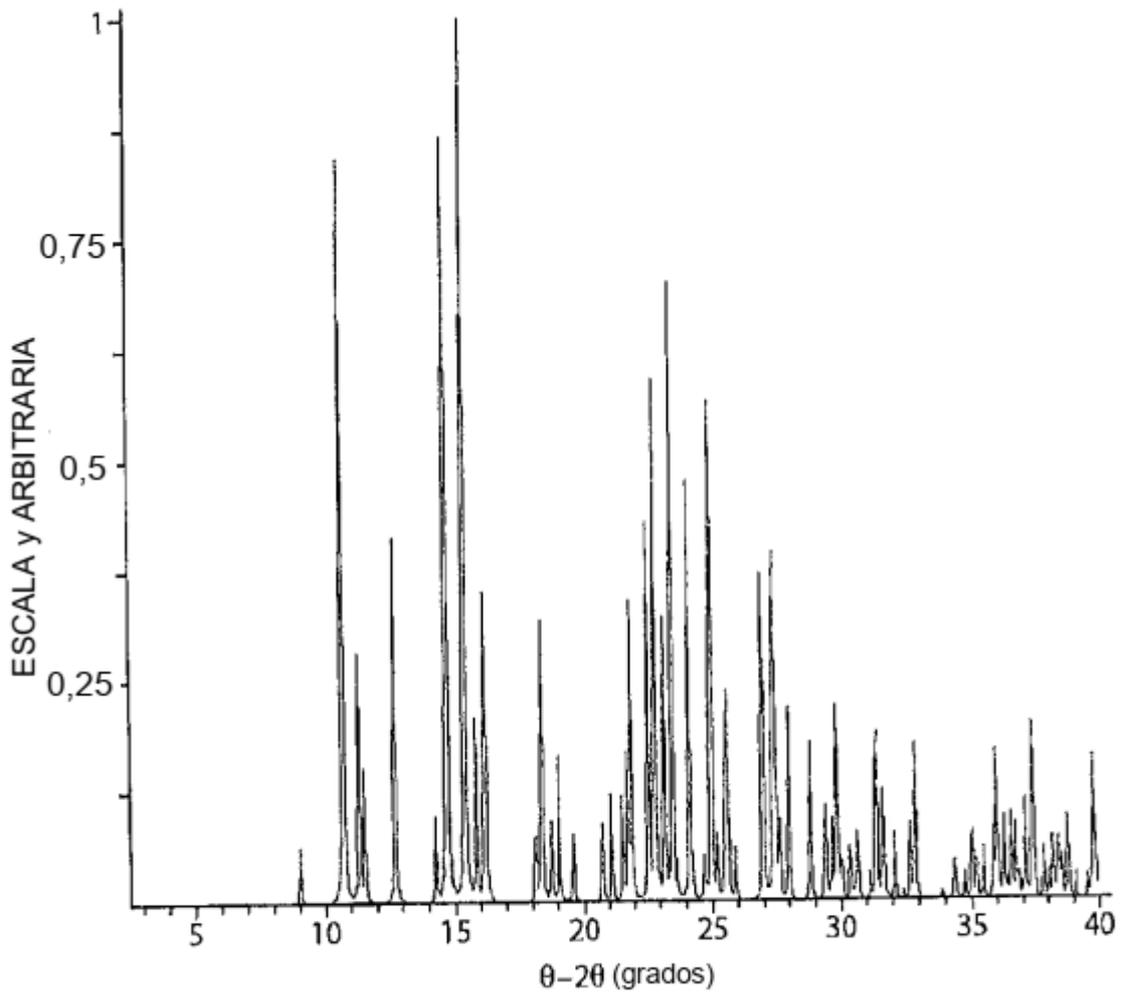


Figura 8

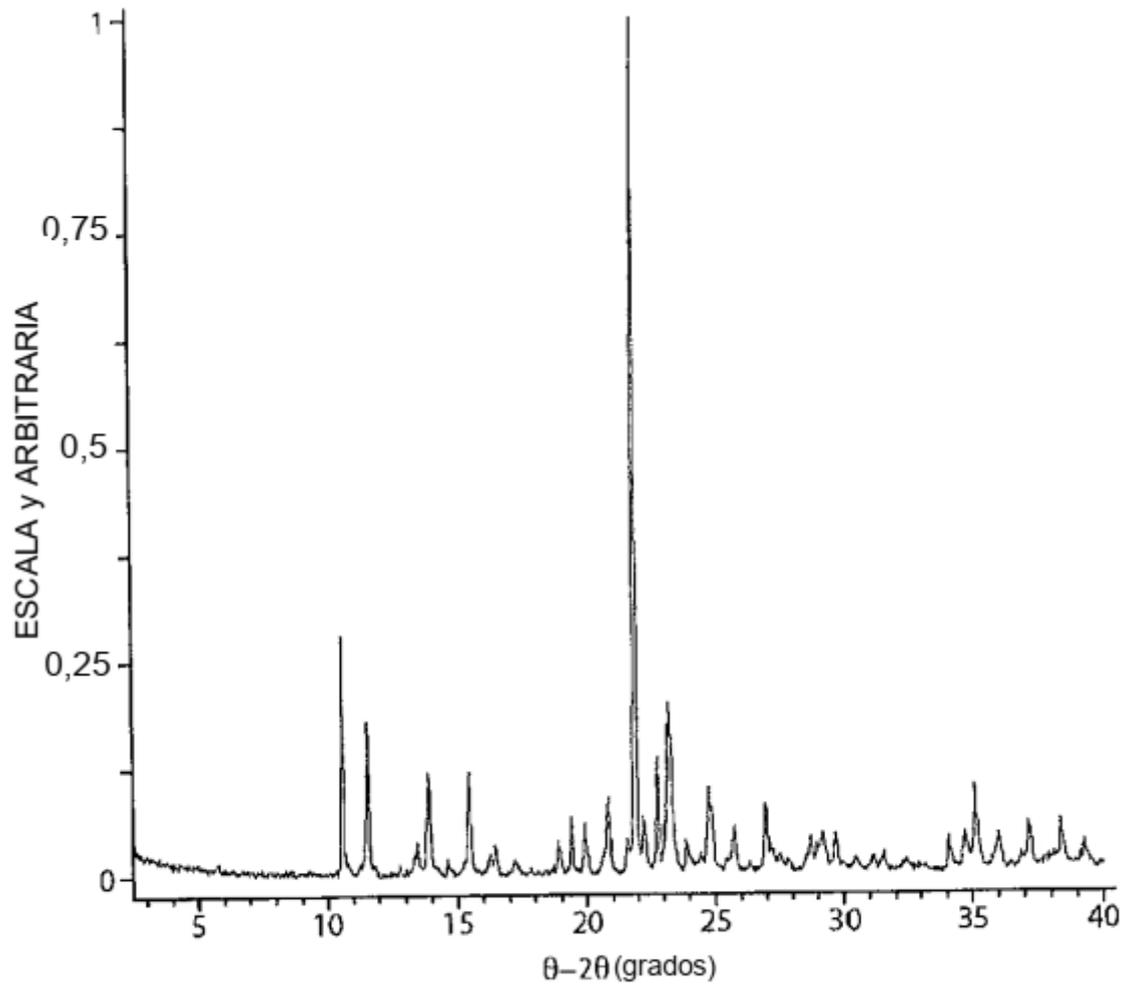


Figura 9