

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 277 301**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/44** (2006.01)**C07D 471/02** (2006.01)**A61P 43/00** (2006.01)**C07D 471/04** (2006.01)**C07D 235/00** (2006.01)**C07D 221/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **05001922 .3**(86) Fecha de presentación : **24.04.2001**(87) Número de publicación de la solicitud: **1541146**(87) Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2005**(54) Título: **Solvato de hemitartrato de zolpidem.**(30) Prioridad: **24.04.2000 US 199298 P  
22.05.2000 US 206025 P  
14.08.2000 US 225364 P**(73) Titular/es:  
**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES Ltd.  
5 Basel Street, P.O. Box 3190  
Petah Tiqva 49131, IL**(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.07.2007**(72) Inventor/es: **Aronhime, Judith;  
Leonov, David;  
Meszaros-Sos, Erzebet;  
Salyi, Szabolcs;  
Szabo, Csaba y  
Zavurov, Shlomo**(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.07.2007**(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Solvato de hemitartrato de zolpidem.

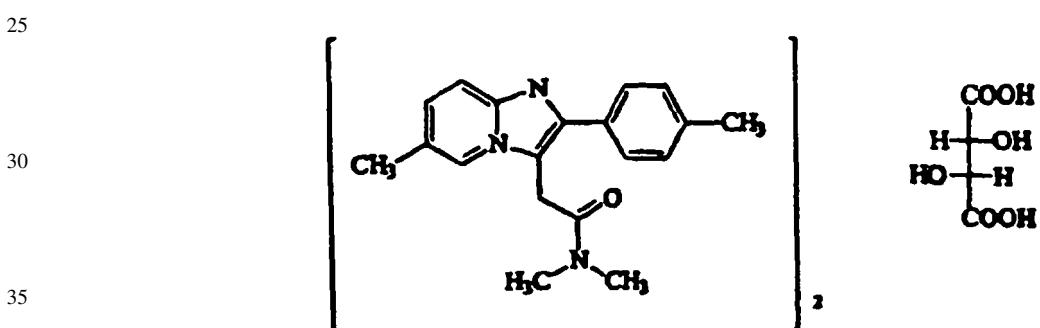
## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas formas cristalinas hidrato, anhidra y solvato del hemitartrato de zolpidem y a las preparaciones de las mismas.

## 10 Antecedentes de la invención

El zolpidem, como sal hemitartrato, en la actualidad se encuentra autorizada para el tratamiento de corto plazo del insomnio en los Estados Unidos bajo la marca comercial de AMBIEN. El hemitartrato de zolpidem se clasifica como un hipnótico no benzodiazepina de la clase de las imidazopiridinas. Presenta un efecto reducido sobre las etapas del sueño en sujetos humanos normales y resulta tan efectivo como las benzodiazepinas en el acortamiento de la latencia del sueño y en el alargamiento del tiempo total de sueño en pacientes con insomnio. El desarrollo de tolerancia y de dependencia física en pacientes que utilizan AMBIEN sólo se ha observado en casos muy raros y bajo circunstancias poco habituales (Goodman y Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics 371 (Joel G. Hardman *et al.*, editores, 9a edición, 1996)).

20 El hemitartrato de zolpidem (registro CAS nº 99294-93-6) presenta el nombre químico imidazo[1,2-a]piridin-3-acetamida-N,N,6-trimetil-2-(4-metilfenil)-(2R,3R)-2,3-dihidroxi-butanodioato, y se representa mediante la fórmula estructural siguiente:



El zolpidem se encuentra entre los compuestos descritos en las patentes US siguientes, que se incorporan a la presente memoria como referencia: nº 4.382.938, nº 4.794.185, nº 4.356.283, nº 4.460.592, nº 4.501.745, nº 4.675.323, nº 4.808.594 y nº 4.847.263. Las patentes US anteriores dan a conocer que el zolpidem presenta, *inter alia*, propiedades ansiolíticas, inductoras del sueño, hipnóticas y anticonvulsivas.

## Sumario de la invención

La presente invención proporciona metanolato de zolpidem Forma F.

En una forma de realización alternativa, la presente invención proporciona hemitartrato de zolpidem Forma F, caracterizada por un contenido de metanol de aproximadamente 5,5% en peso.

El hemitartrato de zolpidem Forma F se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvos con picos a aproximadamente 7,6 y 18,0 ± 0,2 grados dos theta.

En una forma de realización alternativa, la presente invención proporciona un uso del metanolato de hemitartrato de zolpidem Forma F en la preparación de un medicamento para el tratamiento del insomnio.

En una forma de realización alternativa, la presente invención proporciona un solvato del hemitartrato de zolpidem Forma G.

El hemitartrato de zolpidem Forma G se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvos con picos a aproximadamente 6,8 ± 0,2 grados dos theta.

En una forma de realización alternativa, la presente invención proporciona la utilización de un solvato de hemitartrato de zolpidem Forma G en la preparación de un medicamento para el tratamiento del insomnio.

En una forma de realización alternativa, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de metanolato de hemitartrato de zolpidem Forma F, que comprende la etapa que consiste en exponer una forma sólida de hemitartrato de zolpidem a vapores de metanol.

# ES 2 277 301 T3

En una forma de realización alternativa, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de hemitartrato de zolpidem Forma G, que comprende la etapa que consiste en exponer hemitartrato de zolpidem Forma A a vapores de acetato de etilo.

5 En una forma de realización alternativa, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de hemitartrato de zolpidem Forma G, que comprende la etapa que consiste en formar una suspensión de hemitartrato de zolpidem Forma C en etanol.

10 En una forma de realización alternativa, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de hemitartrato de zolpidem Forma G, que comprende la etapa que consiste en formar una suspensión de hemitartrato de zolpidem Forma G en metanol.

15 En una forma de realización alternativa, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de hemitartrato de zolpidem Forma G, que comprende la etapa que consiste en granular hemitartrato de zolpidem Forma C en etanol.

20 En una forma de realización alternativa, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de hemitartrato de zolpidem Forma G, que comprende la etapa que consiste en granular hemitartrato de zolpidem Forma C en metanol.

25 En una forma de realización preferida, el hemitartrato de zolpidem presenta partículas de un tamaño de hasta aproximadamente 200 micrómetros.

Las partículas pueden medirse mediante difracción por láser.

30 En una forma de realización más preferida, el hemitartrato de zolpidem presenta partículas de un tamaño de hasta aproximadamente 50 micrómetros.

35 En una forma de realización alternativa, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del hemitartrato de zolpidem de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

## Breve descripción de los dibujos

40 La fig. 1 muestra el patrón de difracción de rayos X del hemitartrato de zolpidem Forma A.

La fig. 2 muestra el perfil térmico DTG del hemitartrato de zolpidem Forma A.

45 La fig. 3 muestra el patrón de difracción de rayos X del hemitartrato de zolpidem Forma C.

La fig. 4 muestra el perfil térmico DTG del hemitartrato de zolpidem Forma C.

50 La fig. 5 muestra el patrón de difracción de rayos X del hemitartrato de zolpidem Forma D.

La fig. 6 muestra el perfil térmico DTG del hemitartrato de zolpidem Forma D.

55 La fig. 7 muestra el patrón de difracción de rayos X del hemitartrato de zolpidem Forma E.

La fig. 8 muestra el perfil térmico DTG del hemitartrato de zolpidem Forma E.

60 La fig. 9 muestra el patrón de difracción de rayos X del hemitartrato de zolpidem Forma F.

La fig. 10 muestra el patrón de difracción de rayos X del hemitartrato de zolpidem Forma G.

65 La fig. 11 muestra el perfil térmico DTG del hemitartrato de zolpidem Forma G.

La fig. 12 muestra el patrón de difracción de rayos X del hemitartrato de zolpidem Forma H.

La fig. 13 muestra el perfil térmico DTG del hemitartrato de zolpidem Forma H.

70 La fig. 14 muestra el patrón de difracción de rayos X del hemitartrato de zolpidem Forma L.

La fig. 15 muestra el perfil térmico DTG del hemitartrato de zolpidem Forma L.

75 La fig. 16 muestra el patrón de difracción de rayos X del hemitartrato de zolpidem Forma A.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona nuevas formas cristalinas hidrato, anhidra y solvato del hemitartrato de zolpidem. Las formas cristalinas de un compuesto pueden distinguirse en un laboratorio mediante espectroscopía de difracción de rayos X y mediante otros procedimientos, tales como la espectrometría de infrarrojos. Resulta deseable investigar todas las formas de estado sólido de un fármaco, incluyendo todas las formas cristalinas/polimórficas, y determinar las propiedades de estabilidad, disolución y de flujo de cada forma cristalina/polimórfica. Para una revisión general de los polimorfos y las aplicaciones farmacéuticas de los polimorfos, ver G.M. Wall, Pharm. Manuf. 3:33, (1986); J.K. Halebian y W. McCrone, J. Pharm. Sci. 58:911, (1969); y J.K. Halebian, J. Pharm. Sci. 64:1269, (1975), incorporadas en su totalidad a la presente memoria como referencia.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "hemitartrato de zolpidem" incluye los hidratos y solvatos del hemitartrato de zolpidem. La expresión "contenido de agua" se refiere al contenido de agua basado en el procedimiento de pérdida con el secado (el procedimiento "LOD"), tal como se describe en Pharmacopeial Forum, vol. 24, nº 1, página 5.438 (enero-febrero de 1998), el ensayo de Karl Fischer para determinar el contenido de agua o el análisis termogravimétrico (TGA). La expresión "equivalentes de agua" se refiere a equivalentes molares de agua. Todos los porcentajes en la presente memoria son en peso a menos que se indique lo contrario. Los expertos en la materia también entenderán que el término "anhidro" cuando se utiliza haciendo referencia al hemitartrato de zolpidem describe al hemitartrato de zolpidem que se encuentra sustancialmente libre de agua. Los expertos en la materia apreciarán que el término "monohidrato" cuando se utiliza haciendo referencia al hemitartrato de zolpidem describe un material cristalino con un contenido de agua de aproximadamente el 2,3% p/p. Un experto en la materia apreciará asimismo que el término "dihidrato" cuando se utiliza haciendo referencia al hemitartrato de zolpidem describe un material cristalino con un contenido de agua de aproximadamente el 4,5% p/p. Un experto en la materia apreciará asimismo que el término "trihidrato" cuando se utiliza en referencia al hemitartrato de zolpidem describe un material cristalino con un contenido de agua de aproximadamente el 6,6 p/p. Un experto en la materia apreciará asimismo que el término "tetrahidrato" cuando se utiliza en referencia al hemitartrato de zolpidem describe un material cristalino con un contenido de agua de aproximadamente el 8,6% p/p. Un experto en la materia apreciará asimismo que el término "metanolato", "etanolato", "solvatos de isopropanol", "solvatos de butanol" o "solvatos de acetato de etilo" se refieren al hemitartrato de zolpidem en el que el solvente se encuentra contenido dentro de la red cristalina en cantidades superiores al 1%. Un experto en la materia apreciará asimismo que el término "hemietanolato" cuando se utiliza haciendo referencia al hemitartrato de zolpidem describe un material cristalino con un contenido de etanol de aproximadamente el 2,9% p/p.

Las formas hidrato y solvato del hemitartrato de zolpidem son nuevas y diferentes entre sí en términos de sus patrones característicos de difracción de rayos X de polvos y de sus perfiles térmicos.

Para los fines de la presente memoria, la temperatura ambiente se encuentra comprendida entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C.

Todos los patrones de difracción de rayos X de polvos se obtuvieron mediante procedimientos conocidos en la técnica utilizando un difractómetro de rayos X de polvos Scintag X'TRA provisto de un detector de estado sólido de Si(Li) enfriado termoeléctricamente, una velocidad de barrido de  $3^\circ \text{ min}^{-1}$ , un intervalo de barrido de 2 a 40 grados dos theta. Se utiliza la radiación del cobre de  $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ .

Las mediciones del análisis térmico se llevan a cabo con el fin de evaluar los cambios físicos y químicos que pueden tener lugar en una muestra caliente. Las reacciones térmicas pueden ser de naturaleza endotérmica (por ejemplo la fusión, la ebullición, la sublimación, la vaporización, la desolvatación, las transiciones de fase sólido-sólido, la degradación química, etc.) o exotérmica (por ejemplo la cristalización, la descomposición oxidativa, etc.). Esta metodología ha sido utilizada ampliamente en la industria farmacéutica en la caracterización de los polimorfismos. Las aplicaciones cuantitativas de las aplicaciones térmicas del análisis térmico han demostrado ser útiles en la caracterización de los sistemas polimórficos. Las técnicas aplicadas más comúnmente son la termogravimetría (TGA), el análisis térmico diferencial (DTA) y la calorimetría de escaneo diferencial (DSC).

Las curvas de DTA y TGA proporcionadas en la presente memoria se obtuvieron mediante procedimientos conocidos en la técnica utilizando un DTG Shimadzu modelo DTG-50 (TGA y DTA combinadas). El peso de las muestras era de entre aproximadamente 9 mg y aproximadamente 13 mg. Se efectuó un barrido de las muestras hasta aproximadamente 300°C o más a una tasa de 10°C/min. Las muestras se purgaron con gas nitrógeno a un caudal de 20 ml/min. Crisoles estándares de alúmina cubiertos con tapas de un orificio.

El análisis de termogravimetría (TGA) es una medida de la pérdida de peso inducida térmicamente de un material como función de la temperatura aplicada. TGA se limita a transiciones que implican una ganancia o una pérdida de peso, y se utiliza más comúnmente para estudiar los procesos de desolvatación y de descomposición de los compuestos.

El análisis de Karl Fisher, que es bien conocido en la técnica, también se utiliza para determinar la cantidad de agua en una muestra.

Tal como se utiliza en la presente memoria, una suspensión se refiere a una suspensión de partículas insolubles o de partículas ligeramente solubles en un líquido acuoso u orgánico (no acuoso), en la que el sólido no se disuelve por completo.

*Síntesis de hemitartrato de zolpidem*

La presente invención proporciona un procedimiento para sintetizar hemitartrato de zolpidem. La base hemitartrato de zolpidem puede sintetizarse tal como se da a conocer en la patente US nº 4.382.938. En ella, se da a conocer que la base zolpidem puede formarse a partir de ácido zolpídico haciendo reaccionar el ácido con dimetilamina en presencia de carbonildiimidazol. Este procedimiento presenta varias desventajas, tales como un rendimiento reducido y la formación de impurezas que resultan difíciles de eliminar. La patente US nº 4.382.938 menciona asimismo la posibilidad de hacer reaccionar cloruro de ácido zolpídico y dimetilamina. Sin embargo, no se menciona ningún procedimiento para esta preparación de zolpidem. La presente patente presenta un procedimiento para la preparación de zolpidem a partir de ácido zolpídico, que presenta las ventajas siguientes:

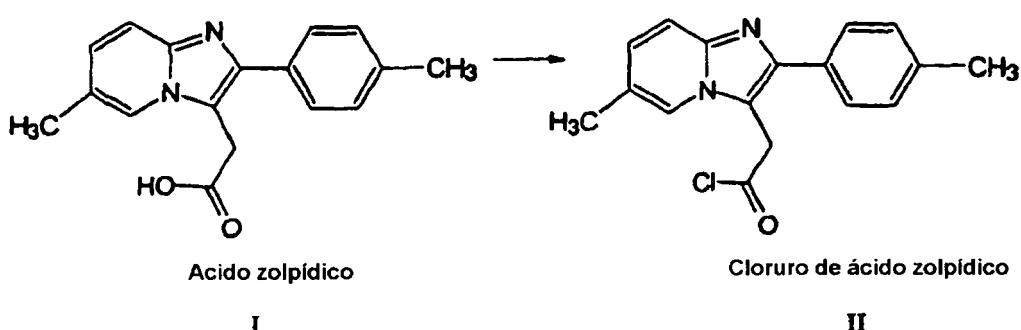
- elevados rendimientos de reacción
- perfil de purificación mejorado del zolpidem preparado
- preparación de zolpidem a partir de ácido zolpídico en un procedimiento de “un recipiente”.

Alternativamente, la base puede formarse haciendo reaccionar el cloruro de ácido zolpídico con dimetilamina. La patente US nº 4.794.185 da a conocer procedimientos alternativos para sintetizar la base zolpidem.

Tras formar la base zolpidem, se preparar el hemitartrato de zolpidem mediante la disolución de la base en metanol y la adición de ácido L(+)-tartárico disuelto en metanol. A continuación, el hemitartrato se cristaliza a partir de metanol.

25 *Formación del cloruro de ácido*

Preferentemente, la formación de la base zolpidem a partir del ácido comprende una reacción de dos etapas. En la primera etapa, se forma el cloruro de ácido zolpídico (II) a partir del ácido zolpídico (I).



45 La reacción de cloración puede llevarse a cabo utilizando  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{PCl}_5$  y  $\text{POCl}_3$ . El agente de cloración más preferido es  $\text{SOCl}_2$  debido a que su exceso puede eliminarse suavemente tras finalizar la reacción mediante destilación de la masa de reacción.

50 Los solventes preferidos son hidrocarburos alifáticos o aromáticos, solventes clorados y solventes polares apróticos y mezclas de los mismos. El solvente de reacción más preferente es el tolueno, que contiene trazas de dimetilformamida (DMF). El uso del tolueno como solvente de reacción presenta las ventajas siguientes:

1. El intermediario cloruro de ácido zolpídico (II) y el zolpidem final pueden aislarse según se desee de este disolvente de manera que puede diseñarse el procedimiento como procedimiento de una o de dos etapas.
2. En presencia de tolueno, resulta fácil eliminar el exceso de  $\text{SOCl}_2$  en forma de azeótropo  $\text{SOCl}_2$ -tolueno.
3. El cloruro de ácido zolpídico (II) precipita de la mezcla de reacción durante la reacción de cloración. De esta manera, se evita una cloración excesiva del ácido zolpídico.

60 La DMF puede considerarse un catalizador de transferencia de fases de la reacción de cloración al facilitar el acceso del  $\text{SOCl}_2$  para el ácido zolpídico. Además, en la precipitación del zolpidem, la presencia de la DMF contribuye a un mejor efecto de purificación del solvente de reacción.

65 El intervalo preferido de temperaturas para formar el cloruro de ácido es de aproximadamente 15 a aproximadamente 28°C. Más preferentemente, la temperatura se encuentra comprendida en el intervalo entre aproximadamente 18°C y aproximadamente 22°C.

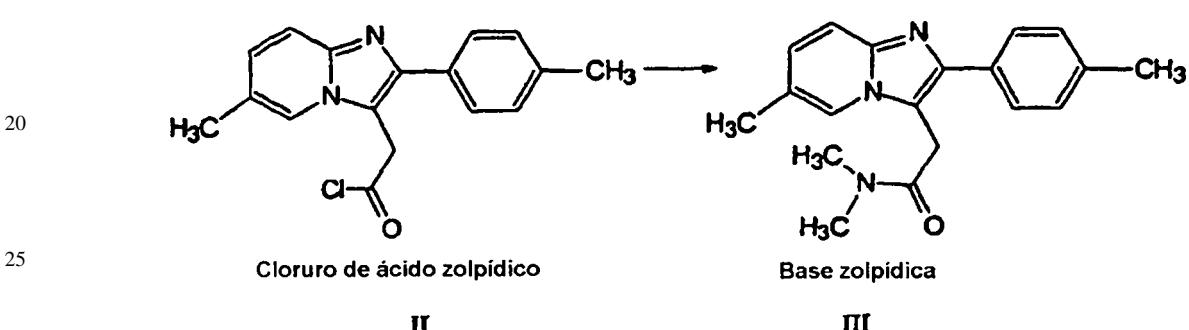
Tras la formación del cloruro de ácido, se destila el cloruro de tionilo de la mezcla de reacción.

La temperatura preferida de destilación se encuentra comprendida en el intervalo entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 40°C. Más preferentemente, la temperatura de destilación se encuentra comprendida en el intervalo entre aproximadamente 35°C y aproximadamente 40°C.

La presión de la destilación bajo vacío se encuentra comprendida en el intervalo entre aproximadamente 30 y aproximadamente 100 mmHg. Más preferentemente, la presión se encuentra comprendida en el intervalo entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 mmHg.

### *Formación de la base zolpidem*

En la segunda etapa, se utilizó cloruro de ácido zolpídico (II) para formar base zolpidem (el compuesto de fórmula III) en una reacción con dimetilamina, tal como se muestra a continuación.



30 Los solventes preferidos son hidrocarburos alifáticos o aromáticos, solventes clorados y solventes polares apróticos, y mezclas de los mismos. El solvente más preferido es el tolueno. La utilización de tolueno como solvente de reacción presenta las ventajas siguientes:

- 35

  1. El ácido zolpídico y las impurezas de color formadas durante la reacción de cloración resultan eficazmente eliminadas.
  2. El procedimiento de cristalización en tolueno es óptimo.
  3. Se obtiene zolpidem esencialmente puro (98% de % de área según HPLC).

Preferentemente se introduce dimetilamina en forma de gas hasta que el pH se encuentre comprendido entre aproximadamente 8.5 y aproximadamente 9.5.

45 El intervalo preferente de temperaturas para formar la base se encuentra comprendido entre aproximadamente -5°C y aproximadamente +3°C. Más preferentemente, la temperatura se encuentra comprendida en el intervalo entre aproximadamente -5°C y aproximadamente 0°C.

Tras introducir gas dimetilamina, la base zolpidem resultante forma un precipitado. Tras mezclar la solución durante 1 hora, la solución se enfriá hasta una temperatura comprendida entre aproximadamente -10°C y aproximadamente -12°C. Típicamente, se recoge a continuación el precipitado mediante filtración. Sin embargo, el precipitado puede recogerse mediante cualquier medio conocido en la técnica.

A continuación, la base zolpidem se seca para formar el hemitartrato mediante disolución de la base en metanol y la adición de ácido L(+)-tártrico disuelto en metanol. A continuación, el hemitartrato se cristaliza a partir del metanol.

55 Nuevas formas hidrato, anhidra y solvato del hemitartrato de zolpidem

La presente invención proporciona nuevas formas cristalinas de hemitartrato de zolpidem que se denominarán Formas F y G. Estas formas pueden distinguirse de la forma de la técnica anterior de hemitartrato de zolpidem y entre sí por patrones de difracción de rayos X de polvos y perfiles térmicos característicos.

Las diferentes formas cristalinas pueden asimismo caracterizarse por su estado de solvatación respectivo. Los solvatos encontrados más comúnmente entre los fármacos son los de estequiometría 1:1. Ocasionalmente se encuentran especies solvato mixtas. Cuando se incorpora agua o solvato en la red cristalina de un compuesto en proporciones estequiométricas, el compuesto o compuestos moleculares formados se denominan hidratos o solvatos.

*Hemitartrato de zolpidem Forma A*

- 5 El hemitartrato de zolpidem Forma (“Forma A”) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con picos a aproximadamente 6,5, 9,0, 16,1, 16,6, 24,6 y  $27,3 \pm 0,2$  grados dos theta. Se reproduce el patrón de difracción en la fig. 1. El patrón de difracción de rayos X indicado anteriormente se encontró en la muestra estándar de la PE de la técnica anterior. Al examinar muestras de Forma A que contenían partículas sustancialmente más pequeñas de 200 micrómetros, el patrón de difracción de rayos X mostró un nuevo pico en  $8,6 \pm 0,2$  grados dos theta. Se observaron otros picos inesperados en 6,7, 11,2, 15,4 y  $17,3 \pm 0,2$  grados dos theta.
- 10 El perfil térmico DTG de la Forma A se muestra en la fig. 2. El perfil térmico muestra un endotermo aproximadamente en 110°C, seguido de un exotermo, un suceso exotérmico/endotérmico adicional por encima de aproximadamente 150°C, un endotermo de fusión a aproximadamente 188°C, y un suceso endotérmico a aproximadamente 200°C concomitante con la descomposición.
- 15 Los estados de hidratación de la Forma A se caracterizaron mediante análisis TGA y de Karl Fischer. El hemitartrato de zolpidem descrito en la monografía EP (2001), identificado en la presente memoria como Forma A, se describe como un sólido higroscópico. Los presentes inventores descubrieron que la Forma A puede contener aproximadamente 1,0% de agua o más, y absorbe con facilidad hasta el 3,0% de agua según se mide mediante análisis de Karl Fischer. El endotermo de 110°C del TGA se atribuye a la desorción parcial del agua, con un contenido de agua total de
- 20 aproximadamente el 3%.

*Hemitartrato de zolpidem Forma B*

- 25 El hemitartrato de zolpidem Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 8,2, 17,3 y  $18,4 \pm 0,2$  grados dos theta.

*Hemitartrato de zolpidem Forma C*

- 30 35 El hemitartrato de zolpidem Forma C (“Forma C”) es una forma anhidra (es decir, no solvatada) de hemitartrato de zolpidem cristalino.
- El hemitartrato de zolpidem Forma C se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con picos a aproximadamente 7,3, 9,5, 10,7, 12,4, 13,0, 13,8, 14,6, 16,2, 17,8, 18,9, 19,5, 20,3, 21,3, 23,5, 23,8, 25,0 y  $27,0 \pm 0,2$  grados dos theta. Los picos más característicos de la Forma C se encuentran a aproximadamente 7,3, 9,5, 17,8 y  $23,8 \pm 0,2$  grados dos theta. Se reproduce el patrón de difracción en la fig. 3.

- 40 Se muestra el perfil térmico DTG de la Forma C en la fig. 4. El perfil térmico muestra un endotermo de fusión a aproximadamente 187°C y un suceso endotérmico por encima de 200°C concomitante con la descomposición.

Los estados no solvatados de la Forma C se caracterizaron mediante TGA y análisis de Karl Fischer.

- 45 La pérdida de peso hasta aproximadamente 150°C (previamente a la descomposición) y el nivel de agua medido mediante Karl Fischer eran insignificantes. De esta manera, el TGA y el análisis de Karl Fischer indican que la Forma C es una forma anhidra del hemitartrato de zolpidem.

*Hemitartrato de zolpidem Forma D*

- 50 El hemitartrato de zolpidem Forma D (“Forma D”) es una forma cristalina monohidrato o hemietanolato del hemitartrato de zolpidem.
- 55 El hemitartrato de zolpidem Forma D se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con picos a aproximadamente 7,1, 8,4, 9,5, 10,2, 12,2, 12,9, 13,2, 14,1, 15,9, 16,3, 17,7, 18,8, 19,6, 21,0, 21,7, 23,0, 23,6, 24,5, 25,9, 26,5, 30,0 y  $30,6 \pm 0,2$  grados dos theta. Los picos más característicos de la Forma D se encontraban a aproximadamente 7,1, 9,5, 14,1, 19,6 y  $24,5 \pm 0,2$  grados dos theta. Se reproduce el patrón de difracción en la fig. 5.

- 60 Se muestra el perfil térmico DTG de la Forma D en la fig. 6. El perfil térmico DSC muestra un endotermo a aproximadamente 80°C. Además, se produjo un endotermo de fusión en 188°C y un suceso endotérmico a aproximadamente 200°C concomitante con la descomposición.

- 65 Los estados de solvatación de la Forma D se caracterizaron mediante TGA y análisis de Karl Fischer. La Forma D presenta una pérdida de peso de entre aproximadamente 2,3% y aproximadamente 2,7% según el TGA (valor teórico del monohidrato: 2,3%, del hemietanolato: 2,9%) a aproximadamente 80°C. La pérdida de peso corresponde a un valor estequiométrico de 1 o  $1\frac{1}{4}$  moles de agua por mol de hemitartrato de zolpidem o al valor estequiométrico del hemietanolato.

*Hemitartrato de zolpidem Forma E*

El hemitartrato de zolpidem Forma E (“Forma E”) es una forma cristalina hidratada del hemitartrato de zolpidem que comprende polimorfos dihidrato, trihidrato o tetrahidrato.

5 El hemitartrato de zolpidem Forma E se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con picos a aproximadamente 5,2, 6,8, 7,9, 10,4, 11,0, 13,7, 14,2, 15,8, 16,1, 17,2, 18,0, 18,8, 19,7, 20,1, 22,2, 24,4, 25,2, 25,9, 28,5, 31,0, 31,8 y  $32,5 \pm 0,2$  grados dos theta. Los picos más característicos de la Forma E se encuentran a aproximadamente 5,2, 7,9, 10,4, 17,2, 18,0 y  $18,8 \pm 0,2$  grados dos theta. Se reproduce el patrón de difracción en la fig. 7.

10 El perfil térmico DTG de la Forma E se muestra en la fig. 8. El perfil térmico DTG de la forma E contenía un endotermo de desorción con un pico máximo a aproximadamente 100°C y un endotermo doble de fusión y descomposición a aproximadamente 187°C y aproximadamente 200°C.

15 Los estados de solvatación de la Forma E se caracterizaron mediante TGA y análisis de Karl Fischer. La Forma E presenta una pérdida de peso de entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 8,5% según el TGA. La pérdida de peso principal se produjo a aproximadamente 90°C. La pérdida de peso correspondía a un valor estequiométrico de 2, 3 ó 4 moléculas de agua por molécula de hemitartrato de zolpidem. La estequiometría se confirmó mediante análisis de Karl Fischer (el valor teórico del dihidrato es de 4,5%, del trihidrato es de 6,6% y del tetrahidrato es de 8,6%).

*Hemitartrato de zolpidem Forma F*

El hemitartrato de zolpidem Forma F (“Forma F”) es una forma cristalina metanolato del hemitartrato de zolpidem.

25 El hemitartrato de zolpidem Forma F se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con picos a aproximadamente 7,6, 9,0, 12,2, 12,7, 15,7, 16,7, 17,3, 18,0, 19,6, 21,6, 24,3, 24,7, 25,7 y  $26,1 \pm 0,2$  grados dos theta. Los picos más característicos de la Forma F se encuentran a aproximadamente 7,6 y  $18,0 \pm 0,2$  grados dos theta. Se reproduce el patrón de difracción en la fig. 9.

30 Se caracterizaron los estados de solvatación de la Forma F mediante TGA y análisis de Karl Fischer. La Forma F presenta una pérdida de peso de aproximadamente el 5,5%, correspondiente a aproximadamente 1½ moléculas de metanol por molécula de hemitartrato de zolpidem.

*Hemitartrato de zolpidem Forma G*

35 El hemitartrato de zolpidem Forma G (“Forma G”) es una forma cristalina solvatada del hemitartrato de zolpidem.

El hemitartrato de zolpidem Forma G se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con picos a aproximadamente 6,8, 8,3, 8,7, 9,5, 12,2, 13,3, 15,0, 15,7, 17,5, 18,7, 19,5, 20,2, 21,4, 24,7 y  $26,2 \pm 0,2$  grados dos theta. El 40 pico más característico de la Forma G se encuentra a aproximadamente  $6,8 \pm 0,2$  grados dos theta. Se reproduce el patrón de difracción en la fig. 10.

45 Se muestra el perfil térmico DTG de la Forma G en la fig. 11. El perfil térmico del DSC de la Forma G contenía dos endotermos de desorción con picos máximos a aproximadamente 82°C y 123°C, un exotermo de recristalización posterior a aproximadamente 134°C, y un doble endotermo de fusión y descomposición a aproximadamente 190°C y a aproximadamente 202°C.

50 Los estados de solvatación de la Forma G se caracterizaron mediante TGA y análisis de Karl Fischer. La Forma G presenta una pérdida de peso de aproximadamente 8% que se produce en el TGA principalmente a aproximadamente 80°C. El análisis de Karl Fischer de la Forma G reveló cantidades mínimas de agua (inferiores al 1%). De esta manera, el TGA y el análisis de Karl Fischer indicaron que la Forma G es una forma solvato del hemitartrato de zolpidem.

*Hemitartrato de zolpidem Forma H*

55 El hemitartrato de zolpidem Forma H (“Forma H”) es una forma mixta de solvato e hidrato del hemitartrato de zolpidem.

60 El hemitartrato de zolpidem Forma H se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con picos a aproximadamente 6,7, 7,7, 9,0, 9,5, 12,2, 13,2, 13,9, 15,7, 16,8, 17,4, 18,0, 19,6, 21,7, 24,3, 24,7, 25,7 y  $26,2 \pm 0,2$  grados dos theta. Los picos más característicos de la Forma H se encuentran a aproximadamente 7,7, 17,4, 18,0 y  $24,3 \pm 0,2$  grados dos theta. Se reproduce el patrón de difracción en la fig. 12.

65 Se muestra el perfil térmico DTG de la Forma H en la fig. 13. El perfil térmico de DSC de la Forma H contiene un endotermo de desorción a aproximadamente 81°C seguido de un endotermo de recristalización a aproximadamente 132°C. El perfil térmico muestra adicionalmente un doble endotermo de fusión y descomposición en 189°C y en 200°C.

Los estados de solvatación de la Forma H se caracterizaron mediante TGA y análisis de Karl Fischer. El análisis de TGA indicó que la Forma H presenta una pérdida de peso de aproximadamente el 5,5%, principalmente a aproxi-

# ES 2 277 301 T3

madamente 80°C. El análisis de Karl Fischer de la Forma H reveló un contenido de agua de entre aproximadamente 0,7% y aproximadamente 3,2%. De esta manera, el TGA y el análisis de Karl Fischer indicaron que la Forma H es una forma mixta de solvato e hidrato del hemitartrato de zolpidem.

## 5 *Hemitartrato de zolpidem Forma L*

El hemitartrato de zolpidem Forma L (“Forma L”) es una forma cristalina dihidrato del hemitartrato de zolpidem.

10 El hemitartrato de zolpidem Forma L se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con picos a aproximadamente 6,8, 7,5, 9,7, 10,6, 13,2, 13,9, 16,4, 17,3, 17,7, 19,6, 21,1, 21,6, 23,2, 23,6, 26,3, 27,1 y  $29,7 \pm 0,2$  grados dos theta. Los picos más característicos de la Forma L se encuentran a aproximadamente 6,8, 9,7, 17,3, 19,6 y  $21,1 \pm 0,2$  grados dos theta. Se reproduce el patrón de difracción en la fig. 14.

15 Se muestra el perfil térmico DTG de la Forma L en la fig. 15. El perfil térmico del DSC de la Forma L contenía un endotermo de desorción a aproximadamente 78°C. El perfil térmico del DSC mostró además un doble endotermo de fusión y descomposición a 190°C y 201°C.

20 El estado de hidratación de la Forma L es inequívoco según el TGA y el análisis de Karl Fischer. La Forma L presenta una pérdida de peso de aproximadamente el 4,4% principalmente a 80°C, que corresponde a aproximadamente 2 moléculas de agua por molécula de hemitartrato de zolpidem. El análisis de Karl Fischer de la Forma L reveló un contenido de agua de aproximadamente el 4,3%. De esta manera, el TGA y el análisis de Karl Fischer indicaron que la Forma L es un dihidrato del hemitartrato de zolpidem.

## 25 *Procedimientos para cristalizar polimorfos de hemitartrato de zolpidem*

### *Descripción general*

30 Las formas de hemitartrato de zolpidem que se dan a conocer en la presente memoria se forman opcionalmente mediante: (1) exposición de diversas formas sólidas de hemitartrato de zolpidem a vapor de agua o vapores de solvente; (2) suspensión de los cristales en forma de una suspensión de partículas de hemitartrato de zolpidem en un solvente; (3) granulación; (4) cristalización; o (5) tratamiento por calor. Los expertos en la materia entenderán que también pueden utilizarse otros procedimientos para formar los polimorfos dados a conocer en la presente memoria.

### *Formación de polimorfos mediante exposición a vapor*

35 Se proporcionan ejemplos de procedimientos para exponer polvos a vapores de solvente en los Ejemplos 6 a 16. Opcionalmente, puede llevarse a cabo el tratamiento con vapor introduciendo aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 0,2 g de una forma sólida de hemitartrato de zolpidem en un recipiente abierto pequeño. El recipiente puede ser un plato plano de 5 cm (o menos) de diámetro. El recipiente puede ser opcionalmente una botella de un volumen de aproximadamente 10 ml. Opcionalmente se introduce la botella abierta en una cámara de un volumen de entre aproximadamente 50 ml y aproximadamente 150 ml. La cámara puede ser una botella. La cámara preferentemente contiene entre aproximadamente 5 ml y aproximadamente 30 ml de un solvente. La cámara se sella creando una atmósfera saturada en solvente. Preferentemente, después la muestra se almacena durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 días. Más preferentemente, la muestra se almacena durante aproximadamente 7 días. Cuando el solvente es agua, puede regularse el grado de humedad de la cámara utilizando sales o soluciones salinas, tales como sulfato de potasio, nitrato de cinc, acetato de potasio, sulfato amónico, y la cámara es una cámara sellada de dimensiones 20x20x10 cm apropiada para este fin (cámara de higroscopidad). A continuación, se analiza el hemitartrato de zolpidem sólido.

### 50 *Formación de polimorfos mediante suspensión*

Se proporcionan ejemplos de procedimientos para la suspensión en los Ejemplos 17 a 25. La formación de la suspensión incluye opcionalmente mezclar hemitartrato de zolpidem sólido con un solvente en el que no se produce la disolución completa. La mezcla opcionalmente se agita durante el periodo de tiempo necesario para conseguir la transformación deseada, y el compuesto sólido se recoge y se analiza.

### *Formación de polimorfos mediante granulación*

60 Se proporcionan ejemplos de un procedimiento para granular en los Ejemplos 26 a 31. La granulación incluye opcionalmente mezclar hemitartrato de zolpidem sólido con una cantidad mínima de solvente insuficiente para disolver el material, y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante el tiempo necesario para causar la transformación deseada. La mezcla opcionalmente se agita durante un periodo de tiempo y el compuesto se recoge y se analiza.

### *Formación de polimorfos mediante calentamiento*

65 Se proporcionan ejemplos de procedimientos para llevar a cabo transformaciones de estructura cristalina mediante calentamiento en los Ejemplos 4 y 5. La muestra que debe calentarse puede encontrarse en cantidades reducidas (aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,2 g) o en cantidades mayores (kilogramos o cantidades mayores). A

medida que se incrementa la cantidad de material que debe calentarse, se incrementa el tiempo necesario para causar una transformación física de varios minutos a varias horas o se incrementará negativamente la temperatura necesaria para causar la transformación. Debe indicarse que las elevadas temperaturas utilizadas para causar las transformaciones de fase pueden causar reacciones químicas no deseadas y la descomposición.

5

*Partículas pequeñas de hemitartrato de zolpidem*

La presente invención proporciona asimismo hemitartrato de zolpidem con un tamaño de partícula relativamente reducido y un área superficial correspondiente relativamente grande.

10

Se ha advertido desde hace mucho tiempo que, al administrar oralmente a sujetos una composición farmacéutica que contiene un fármaco, resulta esencial una etapa de disolución para que el fármaco resulte absorbido a través del tracto gastrointestinal. Un fármaco puede presentar una biodisponibilidad insuficiente debido a una solubilidad reducida en el tracto gastrointestinal, pasando en consecuencia el fármaco a través del sitio de absorción antes de disolverse por completo en los fluidos.

15

La biodisponibilidad, particularmente de compuestos activos ligeramente solubles es altamente dependiente del área superficial de las partículas y el área superficial se encuentra inversamente relacionada con el tamaño del compuesto. De esta manera, las partículas con un tamaño de partícula relativamente reducido presentan un área superficial relativamente mayor y una tasa de solubilidad incrementada en el tracto gastrointestinal.

20

Pueden conseguirse partículas pequeñas de hemitartrato de zolpidem utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica (ver las patentes US nº 4.151.273, nº 4.196.188, nº 4.302.446, nº 4.332.721, nº 4.840.799 y nº 5.271.944, incorporadas a la presente memoria como referencia). La micronización tal como se proporciona en el Ejemplo 33 es un procedimiento para generar partículas pequeñas de hemitartrato de zolpidem. Se midió el tamaño de partícula con un instrumento de difracción láser (Malvern Mastersizer S). La muestra se analizó tras la dispersión apropiada en una solución de sal dioctilsulfosuccinato sódico en hexano (al 0,02% p/p).

25

En una forma de realización preferida, la invención proporciona hemitartrato de zolpidem en el que sustancialmente todas las partículas de hemitartrato de zolpidem presentan un tamaño de partícula de hasta aproximadamente 200 micrómetros. Los expertos en la materia apreciarán que la presente forma de realización incluye composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de hemitartrato de zolpidem.

30

Según otra forma de realización preferida, la presente invención proporciona partículas de hemitartrato de zolpidem en las que sustancialmente la totalidad de las partículas de hemitartrato de zolpidem presenta un tamaño de partícula de hasta aproximadamente 50 micrómetros. Los expertos en la materia apreciarán que la presente forma de realización incluye composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de hemitartrato de zolpidem.

35

*Composición farmacéutica que contiene hemitartrato de zolpidem*

40

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una o más de las nuevas formas cristalinas de hemitartrato de zolpidem dadas a conocer en la presente memoria y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse a un paciente mamífero en una forma de dosificación.

45

Las formas de dosificación pueden contener una o más de las nuevas formas de hemitartrato de zolpidem o, alternativamente, pueden contener una o más de las nuevas formas de hemitartrato de zolpidem como parte de una composición. Se administren en forma pura o en una composición, la forma o formas de hemitartrato de zolpidem pueden encontrarse en la forma de polvos, gránulos o agregados o cualquier otra forma sólida. Entre las composiciones de la presente invención se incluyen composiciones para la formación de tabletas. Las composiciones de formación de tabletas pueden presentar pocos o muchos componentes, dependiendo del procedimiento de formación de tabletas que se utilice, la tasa de liberación deseada y otros factores. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden contener diluyentes, tales como materiales derivados de la celulosa, por ejemplo celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microfina, sales de metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y otras celulosas sustituidas y no sustituidas; almidón; almidón pre-gelatinizado; diluyentes inorgánicos, tales como carbonato de calcio y difosfato de calcio, y otros diluyentes conocidos por el experto en la materia. Entre todavía otros diluyentes adecuados se incluyen ceras, azúcares (por ejemplo lactosa) y alcoholes de azúcar, tales como manitol y sorbitol, polímeros y copolímeros de acrilato, así como pectina, dextrina y gelatina.

50

Entre otros excipientes contemplados por la presente invención se incluyen ligantes, tales como goma acacia, almidón pregelatinizado, alginato sódico, glucosa y otros ligantes utilizados en procedimientos de granulación húmeda y seca y de formación de tabletas por compresión directa; desintegrantes, tales como glicolato de almidón sódico, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y otros; lubricantes, tales como estearato de magnesio y de calcio y estearilfumarato sódico; saborizantes; edulcorantes; conservantes; pigmentos y glidantes farmacéuticamente aceptables, tales como dióxido de silicio.

5 Pueden adaptarse formas de dosificación para la administración al paciente por las vías oral, bucal, parenteral, oftálmica, rectal y transdérmica. Entre las formas de dosificación oral se incluyen tabletas, píldoras, cápsulas, pastillas, sobres, suspensiones, polvos, grageas, elixires y similares. Las nuevas formas de hemitartrato de zolpidem dadas a conocer en la presente memoria también pueden administrarse como supositorios, pomadas oftálmicas y suspensiones, y suspensiones parenterales, que se administran por otras vías. La vía más preferida de administración de las formas de hemitartrato de zolpidem de la presente invención es la oral.

10 Las dosis en cápsula contienen la composición sólida dentro de una cápsula que puede recubrirse con gelatina. Las tabletas y polvos también pueden recubrirse con un recubrimiento entérico. Las formas de polvos con recubrimiento entérico pueden presentar recubrimientos que comprenden acetato de celulosa ácido ftálico, ftalato de hidroxipro-  
15 pilmetilcelulosa, ftalato de alcohol polivinílico, carboximetiletilcelulosa, un copolímero de estireno y ácido maleico, un copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, y materiales similares, y si se desea, pueden utilizarse con plastificantes y/o agentes de extensión adecuados. Una tableta recubierta puede presentar un recubrimiento sobre la superficie de la tableta o puede ser una tableta que comprenda polvos o gránulos con un recubrimiento entérico.

20 La forma comercializada en la actualidad del hemitartrato de zolpidem (AMBIEN) es una tableta de 5 mg y una tableta de 10 mg que incluyen los ingredientes inactivos siguientes: hidroxipropilmethylcelulosa, lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicol, glicolato de almidón sódico, dióxido de titanio; la tableta de 5 mg también contiene rojo FD&C nº 40, colorante de óxido de hierro y polisorbato 80.

25 La función y la ventaja de éstas y otras formas de realización de la presente invención se pondrán más claramente de manifiesto a partir de los ejemplos, a continuación. Los ejemplos siguientes pretenden ilustrar los beneficios de la presente invención, pero no ejemplifican el alcance completo de la misma.

25

## Ejemplos

30 Ejemplo 1

### *Síntesis de base zolpidem*

35 Se suspendieron 5 g (17,7 mmoles) de ácido zolpídico en 50 ml de tolueno y 0,15 ml de dimetilformamida. Esta mezcla se enfrió hasta una temperatura comprendida entre 15°C y 28°C. Se añadieron 1,7 ml (23,3 mmoles) de cloruro de tionilo a la mezcla a esta temperatura durante 1 hora, se agitó a continuación durante 4 horas a una temperatura comprendida entre 35°C y 40°C.

40 Tras la formación del cloruro de ácido, el exceso de cloruro de tionilo se eliminó mediante destilación.

45 Se ajustó el volumen de la mezcla de reacción a 50 ml con tolueno, se enfrió a continuación hasta una temperatura comprendida entre -5°C y 0°C, introduciendo a continuación gas dimetilamina en la mezcla de reacción hasta obtener un pH de entre 8,5 y 9,5. La precipitación de la base zolpidem se inició prácticamente de manera inmediata.

50 Se enfrió la suspensión hasta una temperatura comprendida entre -10°C y (12°C) y se mezcló durante 1 hora. El producto crudo se filtró y se lavó consecutivamente con tolueno, solución enfriada al 5% en agua de  $\text{NH}_4\text{CO}_3$  y agua enfriada. El producto se enfrió bajo vacío. Se obtuvieron 4,1 g (97,6% según ensayo de HPLC, rendimiento: 80%) de base zolpidem.

55 Ejemplo 2

### *Síntesis de base zolpidem*

55 Se suspendieron 5 g (17,7 mmoles) de ácido zolpídico en 50 ml de tolueno y 0,3 ml de dimetilformamida seca. Esta mezcla se enfrió hasta una temperatura comprendida entre 15°C y 28°C. Se añadieron 1,4 ml (19,5 mmoles) de cloruro de tionilo a la mezcla a esta temperatura durante 1 hora, se agitó a continuación durante 4 horas a una temperatura comprendida entre 20°C y 25°C.

60 Tras la formación del cloruro de ácido, se eliminó el exceso de cloruro de tionilo mediante destilación.

65 Se ajustó el volumen de la mezcla de reacción a 50 ml con tolueno, después se enfrió hasta una temperatura comprendida entre -5°C y 0°C, introduciendo a continuación gas dimetilamina en la mezcla de reacción hasta obtener un pH de entre 8,5 y 9,5. La precipitación de la base zolpidem se inició prácticamente de manera inmediata.

65 La suspensión se enfrió hasta una temperatura comprendida entre 0°C y 5°C y se mezcló durante 1 hora. El producto crudo se enfrió y se lavó consecutivamente con tolueno, solución enfriada al 5% en agua de  $\text{NH}_4\text{CO}_3$  y agua enfriada. El producto se secó bajo vacío. Se obtuvieron 4,4 g (94,6% ensayo de según HPLC, rendimiento: 70,7%) de base zolpidem.

# ES 2 277 301 T3

## Ejemplo 3

### *Preparación de hemitartrato de zolpidem Forma A mediante cristalización (referencia)*

- 5 Se suspendió hemitartrato de zolpidem crudo (6,1 g) en 90 ml de metanol y la solución de mezcla se calentó hasta una temperatura comprendida entre 44°C y 46°C. La solución se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Se disolvieron 6,1 g de sal cruda tras 30 minutos de agitación a esta temperatura. La solución de mezcla transparente se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El metanol se evaporó bajo vacío hasta un volumen de solución de mezcla de 12 ml. La solución de mezcla resultante se enfrió y se mantuvo durante 12 horas a una temperatura comprendida entre 0°C y 5°C, y después se filtró. El producto cristalino se secó bajo vacío (70 a 100 mbaras) a 38°C durante 12 horas.
- 10

## Ejemplo 4

### *Preparación de hemitartrato de zolpidem Forma C mediante calentamiento de hemitartrato de zolpidem (referencia)*

15 Se calentó una forma sólida de hemitartrato de zolpidem (100 mg) a 130°C durante 1/2 hora, rindiendo Forma C anhidra mediante la introducción de la muestra en un horno dentro de un recipiente abierto.

20

## Ejemplo 5

### *Preparación de hemitartrato de zolpidem Forma C mediante calentamiento de hemitartrato de zolpidem (referencia)*

- 25 Se calentó una forma sólida de hemitartrato de zolpidem (100 mg) a 160°C durante 1/4 hora, rindiendo Forma C anhidra mediante la introducción de la muestra en un horno dentro de un recipiente abierto.

## Ejemplo 6

### *Formación de hemitartrato de zolpidem Forma D mediante absorción de vapor de agua de Forma A (referencia)*

- 30 Se almacenó una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma A (100 mg) en un plato plano de 4 cm de diámetro. Se introdujo el plato en una cámara de 100 ml de 80% de humedad relativa durante un periodo de 1 semana a temperatura ambiente. El sólido resultante era hemitartrato de zolpidem Forma D.

## Ejemplo 7

### *Formación de hemitartrato de zolpidem Forma D mediante absorción de vapor de agua por parte de Forma C (referencia)*

- 40 Se almacenó una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma C (100 mg) en un plato plano de 4 cm de diámetro. El plato se introdujo en una cámara de 100 ml de 100% de humedad relativa durante un periodo de 1 semana a temperatura ambiente. El sólido resultante era hemitartrato de zolpidem Forma D.

## Ejemplo 8

### *Formación de hemitartrato de zolpidem Forma E mediante absorción de vapor de agua por parte de la Forma D (referencia)*

- 50 Se almacenó una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma D (100 mg) en un plato plano de 4 cm de diámetro. El plato se introdujo en una cámara de 100 ml de 100% de humedad relativa durante un periodo de 1 semana a temperatura ambiente. El sólido resultante era hemitartrato de zolpidem Forma E.

## Ejemplo 9

### *Formación de hemitartrato de zolpidem Forma E mediante absorción de vapor de agua por parte de la Forma A (referencia)*

- 60 Se almacenó una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma A (100 mg) en un plato plano de 4 cm de diámetro. El plato se introdujo en una cámara de 100 ml de 100% de humedad relativa durante un periodo de 1 semana a temperatura ambiente. El sólido resultante era hemitartrato de zolpidem Forma E.

## ES 2 277 301 T3

### Ejemplo 10

#### *Formación de hemitartrato de zolpidem Forma F mediante absorción de vapor de metanol por parte de la Forma A*

5 Se almacenó una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma A (100 mg) en una botella de 10 ml. La botella se introdujo en una cámara de 100 ml que contenía 30 ml de metanol. Se selló la cámara creando una atmósfera de vapor saturado de metanol. Se obtuvo hemitartrato de zolpidem Forma F tras exponer la muestra a vapores de metanol durante un periodo de 1 semana a temperatura ambiente.

### 10 Ejemplo 11

#### *Formación de hemitartrato de zolpidem Forma F mediante absorción de vapor de metanol por parte de la Forma C*

15 Se almacenó una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma C (100 mg) en una botella de 10 ml. La botella se introdujo en una cámara de 100 ml que contenía 20 ml de metanol. Se selló la cámara creando una atmósfera de vapor saturado de metanol. Se obtuvo hemitartrato de zolpidem Forma F tras exponer la muestra a vapores de metanol durante un periodo de 1 semana a temperatura ambiente.

### 20 Ejemplo 12

#### *25 Formación de hemitartrato de zolpidem Forma D mediante absorción de vapor de etanol por parte de la Forma A (referencia)*

Se almacenó una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma A (100 mg) en una botella de 10 ml. La botella se introdujo en una cámara de 100 ml que contenía 20 ml de etanol. Se selló la cámara creando una atmósfera de vapor saturado de etanol. Se obtuvo hemitartrato de zolpidem Forma D tras exponer la muestra a vapores de etanol durante un periodo de 1 semana a temperatura ambiente.

### 30 Ejemplo 13

#### *35 Formación de hemitartrato de zolpidem Forma D mediante absorción de vapor de etanol por parte de la Forma C (referencia)*

Se almacenó una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma C (100 mg) en una botella de 10 ml. La botella se introdujo en una cámara de 100 ml que contenía 20 ml de etanol. Se selló la cámara creando una atmósfera de vapor saturado de etanol. Se obtuvo hemitartrato de zolpidem Forma D tras exponer la muestra a vapores de etanol durante un periodo de 1 semana a temperatura ambiente.

### 40 Ejemplo 14

#### *45 Formación de hemitartrato de zolpidem Forma C mediante absorción de vapor de metanol por parte de la Forma A*

Se almacenó una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma C (100 mg) en una botella de 10 ml. La botella se introdujo en una cámara de 100 ml que contenía 20 ml de isopropanol. Se selló la cámara creando una atmósfera de vapor saturado de isopropanol. Se obtuvo hemitartrato de zolpidem Forma C tras exponer la muestra a vapores de isopropanol durante un periodo de 1 semana a temperatura ambiente.

### 50 Ejemplo 15

#### *55 Formación de hemitartrato de zolpidem Forma C mediante absorción de vapor de butanol por parte de la Forma A (referencia)*

Se almacenó una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma A (100 mg) en una botella de 10 ml. La botella se introdujo en una cámara de 100 ml que contenía 20 ml de butanol. Se selló la cámara creando una atmósfera de vapor saturado de butanol. Se obtuvo hemitartrato de zolpidem Forma C tras exponer la muestra a vapores de butanol durante un periodo de 1 semana a temperatura ambiente.

### 60 Ejemplo 16

#### *65 Formación de hemitartrato de zolpidem Forma G mediante exposición de la Forma A a vapores de acetato de etilo*

Se almacenó una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma A (100 mg) en una botella de 10 ml. La botella se introdujo en una cámara de 100 ml que contenía 20 ml de acetato de etilo. Se selló la cámara creando una atmósfera de vapor saturado de acetato de etilo. Se obtuvo hemitartrato de zolpidem Forma G tras exponer la muestra a vapores de acetato de etilo durante un periodo de 1 semana a temperatura ambiente.

# ES 2 277 301 T3

## Ejemplo 17

*Formación de hemitartrato de zolpidem Forma C mediante formación de una suspensión de Forma A en isopropanol (referencia)*

5 Se almacenó una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma A (2,2 g) en 11,0 ml de isopropanol. La suspensión se agitó durante 24 horas. El sólido resultante se filtró y se analizó mediante XRD. El XRD mostró que el producto era hemitartrato de zolpidem Forma C.

## Ejemplo 18

*Formación de hemitartrato de zolpidem Forma D mediante formación de una suspensión de Forma A en acetona (referencia)*

15 Se suspendió una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma A (2,2 g) en 11,0 ml de acetona. La suspensión se agitó durante 24 horas. El sólido resultante se filtró y se analizó mediante XRD. El XRD mostró que el producto era hemitartrato de zolpidem Forma D.

## Ejemplo 19

*Formación de hemitartrato de zolpidem Forma D mediante formación de una suspensión de Forma A en acetato de etilo (referencia)*

25 Se suspendió una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma A (2,2 g) en 5,0 ml de acetato de etilo. La suspensión se agitó durante 24 horas. El sólido resultante se filtró y se analizó mediante XRD. El XRD mostró que el producto era hemitartrato de zolpidem Forma D.

## Ejemplo 20

*Formación de hemitartrato de zolpidem Forma E mediante formación de una suspensión de Forma A en agua (referencia)*

35 Se suspendió una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma A (2,5 g) en 17,0 ml de agua. La suspensión se agitó durante 24 horas. El sólido resultante se filtró y se analizó mediante XRD. El XRD mostró que el producto era hemitartrato de zolpidem Forma E.

## Ejemplo 21

*Formación de hemitartrato de zolpidem Forma F mediante formación de una suspensión de Forma C en agua (referencia)*

45 Se suspendió una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma C (2,6 g) en 17,0 ml de agua. La suspensión se agitó durante 24 horas. El sólido resultante se filtró y se analizó mediante XRD. El XRD mostró que el producto era hemitartrato de zolpidem Forma E.

## Ejemplo 22

*Formación de hemitartrato de zolpidem Forma G mediante formación de una suspensión de Forma C en metanol (referencia)*

55 Se suspendió una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma C (2,5 g) en 4,35 ml de metanol. La suspensión se agitó durante 24 horas. El sólido resultante se filtró y se analizó mediante XRD. El XRD mostró que el producto era hemitartrato de zolpidem Forma G.

## Ejemplo 23

*Formación de hemitartrato de zolpidem Forma G mediante formación de una suspensión de Forma C en etanol*

65 Se suspendió una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma C (2,5 g) en 4,0 ml de etanol. La suspensión se agitó durante 24 horas. El sólido resultante se filtró y se analizó mediante XRD. El XRD mostró que el producto era hemitartrato de zolpidem Forma G.

# ES 2 277 301 T3

## Ejemplo 24

*Formación de hemitartrato de zolpidem Forma H mediante formación de una suspensión de Forma A en etanol (referencia)*

5 Se suspendió una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma A (2,5 g) en 3,5 ml de etanol. La suspensión se agitó durante 24 horas. El sólido resultante se filtró y se analizó mediante XRD. El XRD mostró que el producto era hemitartrato de zolpidem Forma H.

## Ejemplo 25

*Formación de hemitartrato de zolpidem Forma H mediante formación de una suspensión de Forma A en metanol (referencia)*

15 Se suspendió una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma A (2,5 g) en 4,35 ml de metanol. La suspensión se agitó durante 24 horas. El sólido resultante se filtró y se analizó mediante XRD. El XRD mostró que el producto era hemitartrato de zolpidem Forma H.

## Ejemplo 26

20 *Formación de hemitartrato de zolpidem Forma D mediante granulación de Forma A en isopropanol (referencia)*

Se suspendió una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma A (3,3 g) en 2,6 ml de isopropanol. La suspensión se agitó durante 24 horas. Los polvos húmedos resultantes se filtraron y se analizaron mediante XRD. El XRD mostró que el producto era hemitartrato de zolpidem Forma D.

## Ejemplo 27

30 *Formación de hemitartrato de zolpidem Forma D mediante granulación de Forma A en butanol (referencia)*

Se suspendió una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma A (1,6 g) en 1,1 ml de butanol. Los polvos húmedos se agitaron durante 24 horas. Los polvos húmedos resultantes se filtraron y se analizaron mediante XRD. El XRD mostró que el producto era hemitartrato de zolpidem Forma D.

## Ejemplo 28

*Formación de hemitartrato de zolpidem Forma G mediante granulación de Forma C en etanol*

40 Se suspendió una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma C (2,5 g) en 1,2 ml de etanol. Los polvos húmedos se agitaron durante 24 horas. El sólido resultante se filtró y se analizó mediante XRD. El XRD mostró que el producto era hemitartrato de zolpidem Forma G.

## Ejemplo 29

45 *Formación de hemitartrato de zolpidem Forma G mediante granulación de Forma C en metanol*

Se suspendió una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma C (2,5 g) en 1,1 ml de metanol. Los polvos húmedos se agitaron durante 24 horas. El sólido resultante se filtró y se analizó mediante XRD. El XRD mostró que el producto era hemitartrato de zolpidem Forma G.

## Ejemplo 30

*Formación de hemitartrato de zolpidem Forma H mediante granulación de Forma A en etanol (referencia)*

50 Se suspendió una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma A (2,2 g) en 1,1 ml de etanol. Los polvos húmedos se agitaron durante 24 horas. El sólido resultante se filtró y se analizó mediante XRD. El XRD mostró que el producto era hemitartrato de zolpidem Forma H.

## Ejemplo 31

60 *Formación de hemitartrato de zolpidem Forma H mediante granulación de Forma A en metanol (referencia)*

Se suspendió una muestra de hemitartrato de zolpidem Forma A (3,0 g) en 1,3 ml de metanol. Los polvos húmedos se agitaron durante 24 horas. El sólido resultante se filtró y se analizó mediante XRD. El XRD mostró que el producto era hemitartrato de zolpidem Forma H.

## ES 2 277 301 T3

### Ejemplo 32

#### *Formación de hemitartrato de zolpidem Forma H mediante cristalización (referencia)*

5 Se disolvió hemitartrato de zolpidem (5 g) en una mezcla de 43,6 ml de metanol y 3,4 ml de agua (la proporción de metanol:agua era de 13:1) a 60°C. La solución se filtró y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Al alcanzar 30°C, se inició la precipitación del hemitartrato de zolpidem. La suspensión se mezcló a temperatura ambiente durante 3 horas, después se evaporó el metanol mediante destilación bajo vacío. La suspensión se almacenó durante 12 horas a una temperatura comprendida entre 0°C y 5°C. La muestra se filtró y se secó bajo vacío (150 mbaras) a 40°C durante 10 16 horas. El análisis de XRD mostró que el producto era un nuevo hemitartrato de zolpidem denominado Forma L.

### Ejemplo 33

#### *Micronización de hemitartrato de zolpidem*

15 Se micronizó hemitartrato de zolpidem puro en un micronizador de chorro de aire (CHRISPRO Jetmill MC-200KX, BD). Se fijó la tasa de alimentación en 9,0 kg/h. Se fijó la presión de aire de alimentación en 6,0 bares. Se fijó la presión de aire de molienda en 3,5 bares. Se encontró que el tamaño de partícula del hemitartrato de zolpidem micronizado era inferior a 200 micrómetros según difracción láser Malvern Mastersizer S.

### Ejemplo 34

#### *Espectros de difracción de rayos X de polvos de micronización de hemitartrato de zolpidem Forma A (referencia)*

25 Se micronizó hemitartrato de zolpidem Forma A tal como en el Ejemplo 33 hasta un tamaño de partícula de hasta 20 micrómetros según se determinó mediante difracción láser. Los espectros de difracción de rayos X de polvos mostraron un pico inesperado a aproximadamente 8,6 grados dos theta. Se observaron otros picos inesperados a 6,7, 11,2, 15,4 y 17,3 ± 0,2 grados dos theta. Se muestra un patrón de difracción de rayos X para Forma A micronizada en la fig. 16.

### Ejemplo 35

#### *Hemitartrato de zolpidem Forma B (referencia)*

30 35 Puede prepararse hemitartrato de zolpidem Forma B mediante la disolución de cualquier forma sólida de hemitartrato de zolpidem en metanol para formar una solución; la concentración de la solución mediante evaporación del metanol en un vacío; la cristalización del hemitartrato de zolpidem Forma A a partir de la solución; y el calentamiento del hemitartrato de zolpidem Forma A hasta aproximadamente 130°C durante aproximadamente 30 minutos.

40 45 El hemitartrato de zolpidem Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvos a aproximadamente 8,2, 17,3 y 18,4 ± 0,2 grados dos theta.

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Metanolato de hemitartrato de zolpidem, **caracterizado** por un patrón de difracción de rayos X de polvos con picos a aproximadamente  $7,6$  y  $18,0 \pm 0,2$  grados dos theta.
- 10 2. Hemitartrato de zolpidem según la reivindicación 1, **caracterizado** además por un patrón de difracción de rayos X de polvos con picos a aproximadamente  $9,0$ ,  $12,2$ ,  $12,7$ ,  $15,7$ ,  $16,7$ ,  $17,3$ ,  $19,6$ ,  $21,6$ ,  $24,3$ ,  $24,7$ ,  $25,7$  y  $26,1 \pm 0,2$  grados dos theta.
- 15 3. Hemitartrato de zolpidem según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el contenido de metanol es de aproximadamente  $5,5\%$  en peso.
- 20 4. Solvato de hemitartrato de zolpidem, **caracterizado** por un patrón de difracción de rayos X de polvos con picos a aproximadamente  $6,8 \pm 0,2$  grados dos theta.
- 25 5. Hemitartrato de zolpidem según la reivindicación 4, **caracterizado** por un patrón de difracción de rayos X de polvos con picos a aproximadamente  $8,3$ ,  $8,7$ ,  $9,5$ ,  $12,2$ ,  $13,3$ ,  $15,0$ ,  $15,7$ ,  $17,5$ ,  $18,7$ ,  $19,5$ ,  $20,2$ ,  $21,4$ ,  $24,7$  y  $26,2 \pm 0,2$  grados dos theta.
- 30 6. Hemitartrato de zolpidem según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, con partículas de tamaños de hasta aproximadamente 200 micrómetros según mediciones por difracción láser.
- 35 7. Hemitartrato de zolpidem según la reivindicación 6, con partículas de tamaños de hasta aproximadamente 50 micrómetros.
8. Procedimiento para la preparación de hemitartrato de zolpidem según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la etapa que consiste en exponer hemitartrato de zolpidem a vapores de metanol.
9. Procedimiento para la preparación de hemitartrato de zolpidem según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, que comprende la etapa que consiste en exponer hemitartrato de zolpidem Forma A a vapores de acetato de etilo.
10. Procedimiento para la preparación de hemitartrato de zolpidem según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, que comprende la etapa que consiste en formar una suspensión o granular hemitartrato de zolpidem Forma A o hemitartrato de zolpidem Forma C en metanol o en etanol.
11. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de hemitartrato de zolpidem según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 40 12. Utilización de un hemitartrato de zolpidem según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la preparación de un medicamento para el tratamiento del insomnio.

45

50

55

60

65

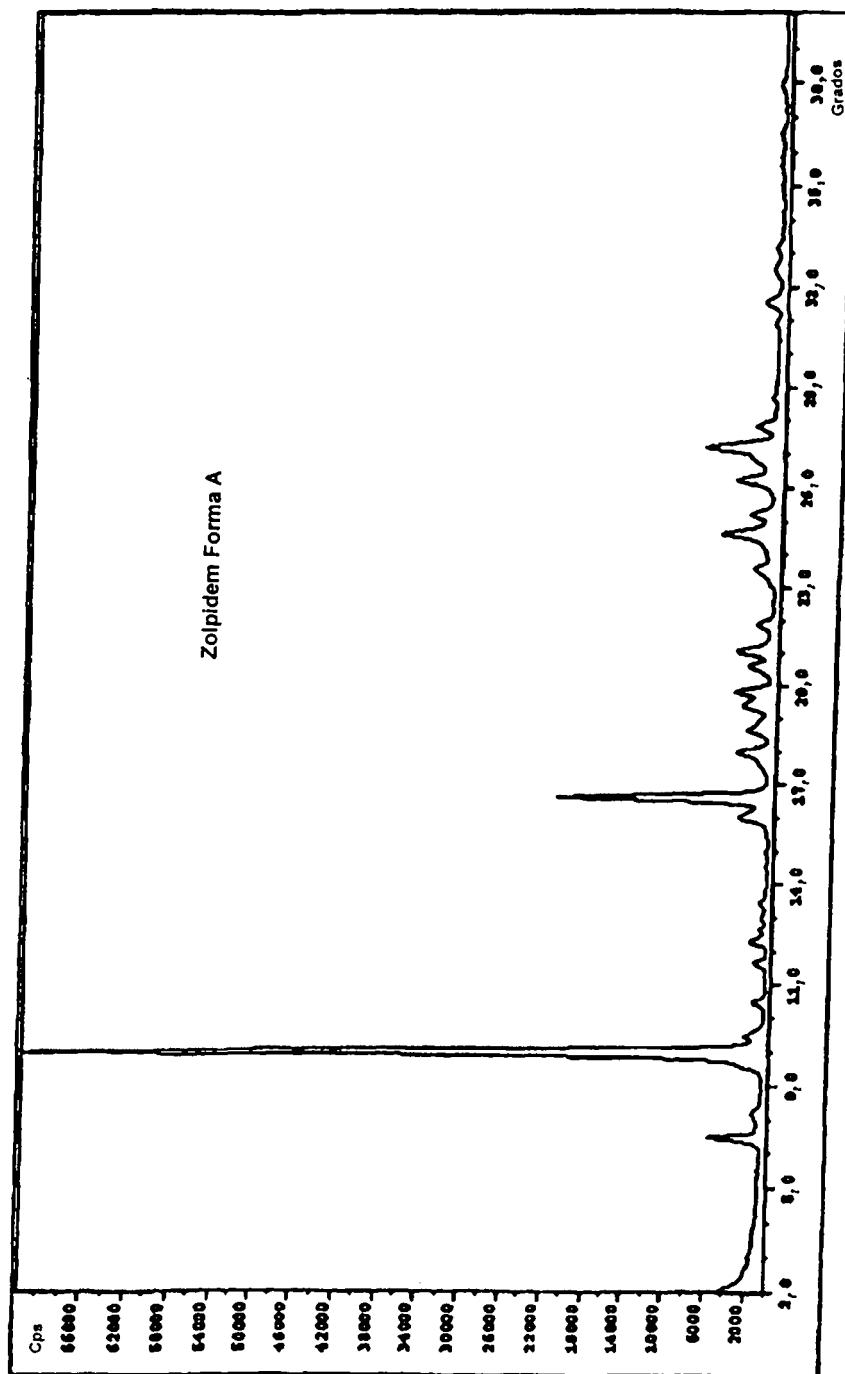


Figura 1

Resultado del análisis térmico con DTG - 50

[Temp Program]  
Temp Rate 100°C/h 1°C 1 min ]  
12,00 250,0 0

Forma A

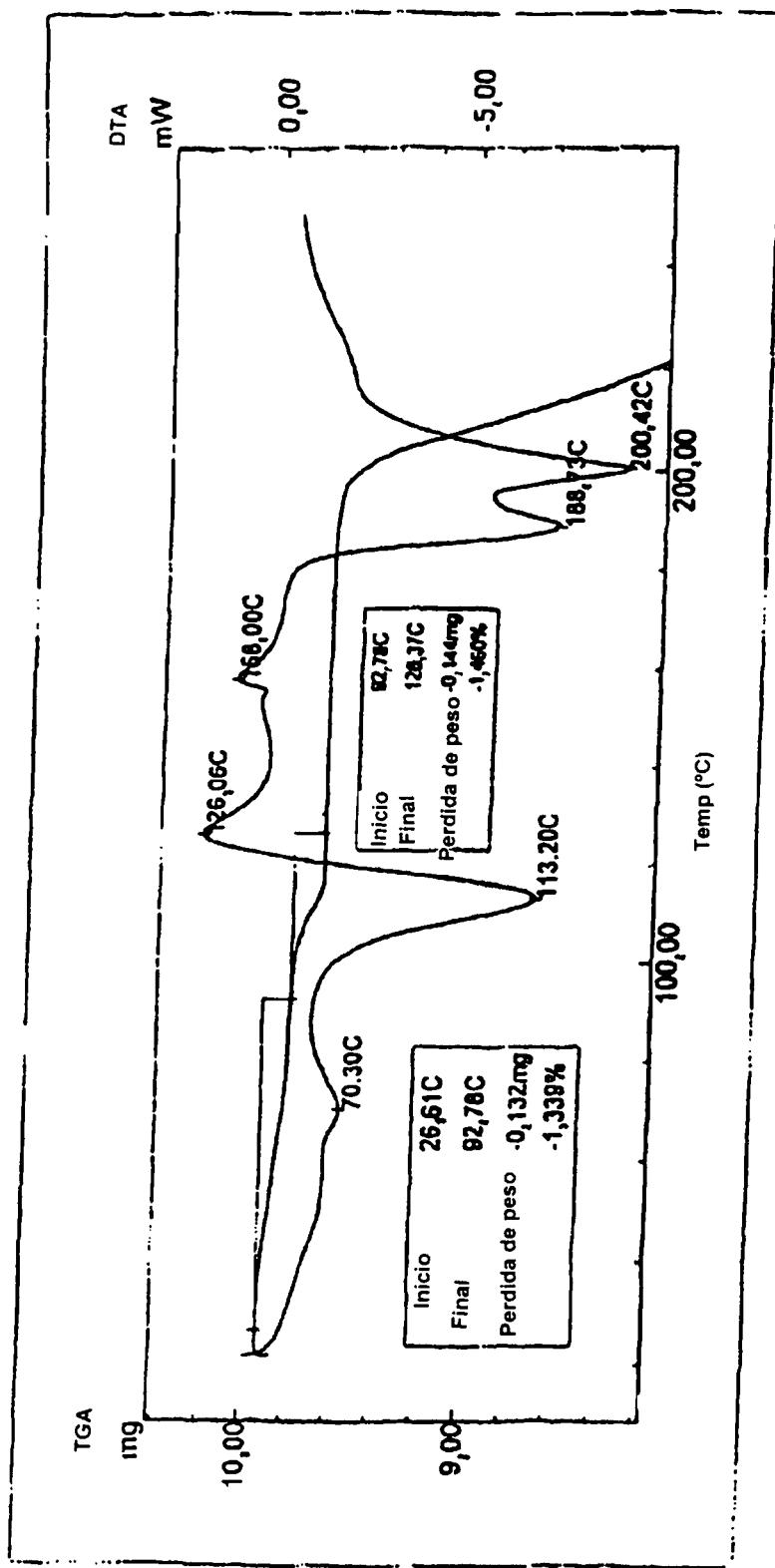


Figura 2

# ES 2 277 301 T3

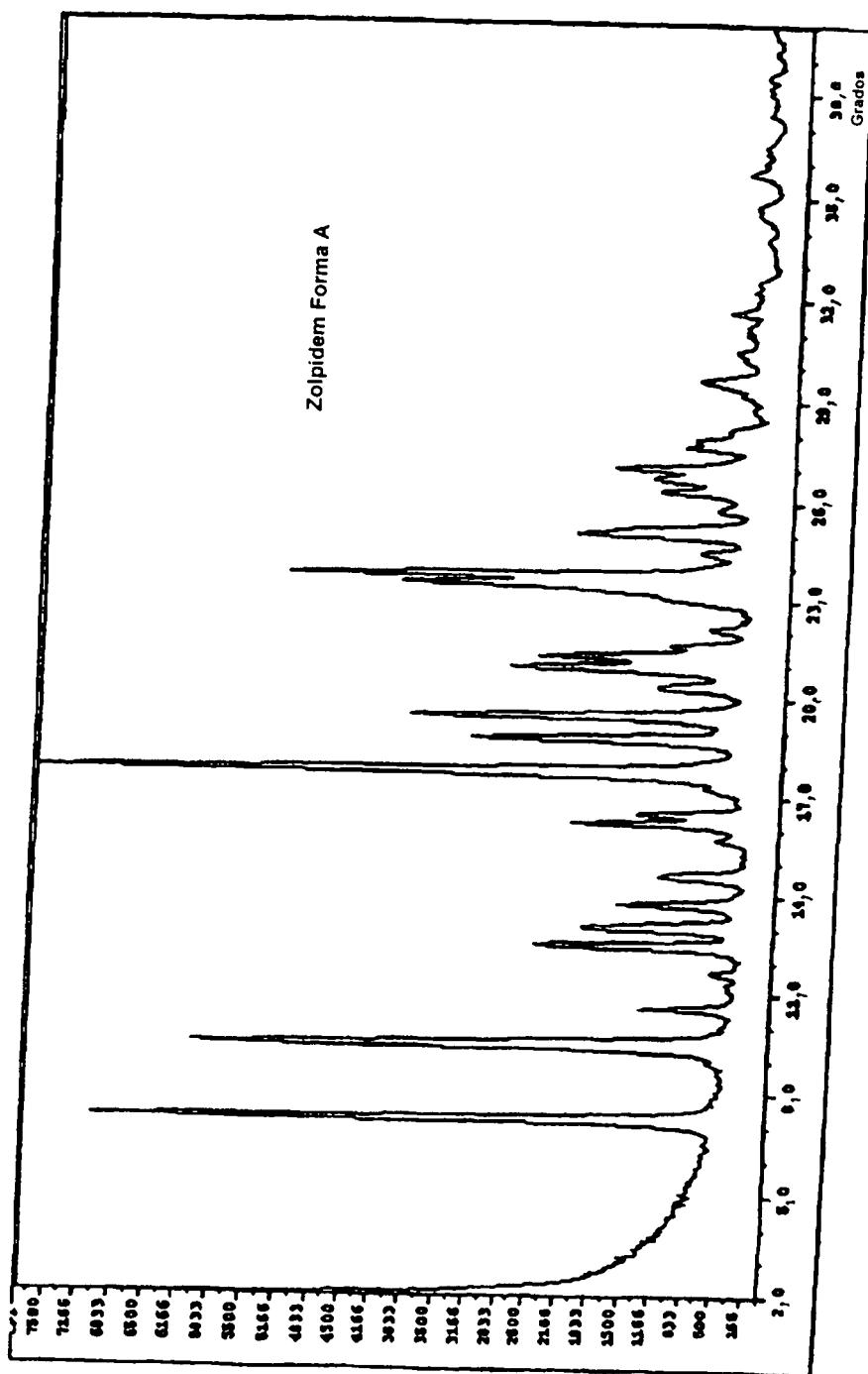


Figura 3

Resultado del análisis térmico con DTG - 50

Forma D  
Forma E  
Forma F  
Forma G  
Forma H  
Forma I  
Forma J  
Forma K  
Forma L  
Forma M  
Forma N  
Forma O  
Forma P  
Forma Q  
Forma R  
Forma S  
Forma T  
Forma U  
Forma V  
Forma W  
Forma X  
Forma Y  
Forma Z

Forma C

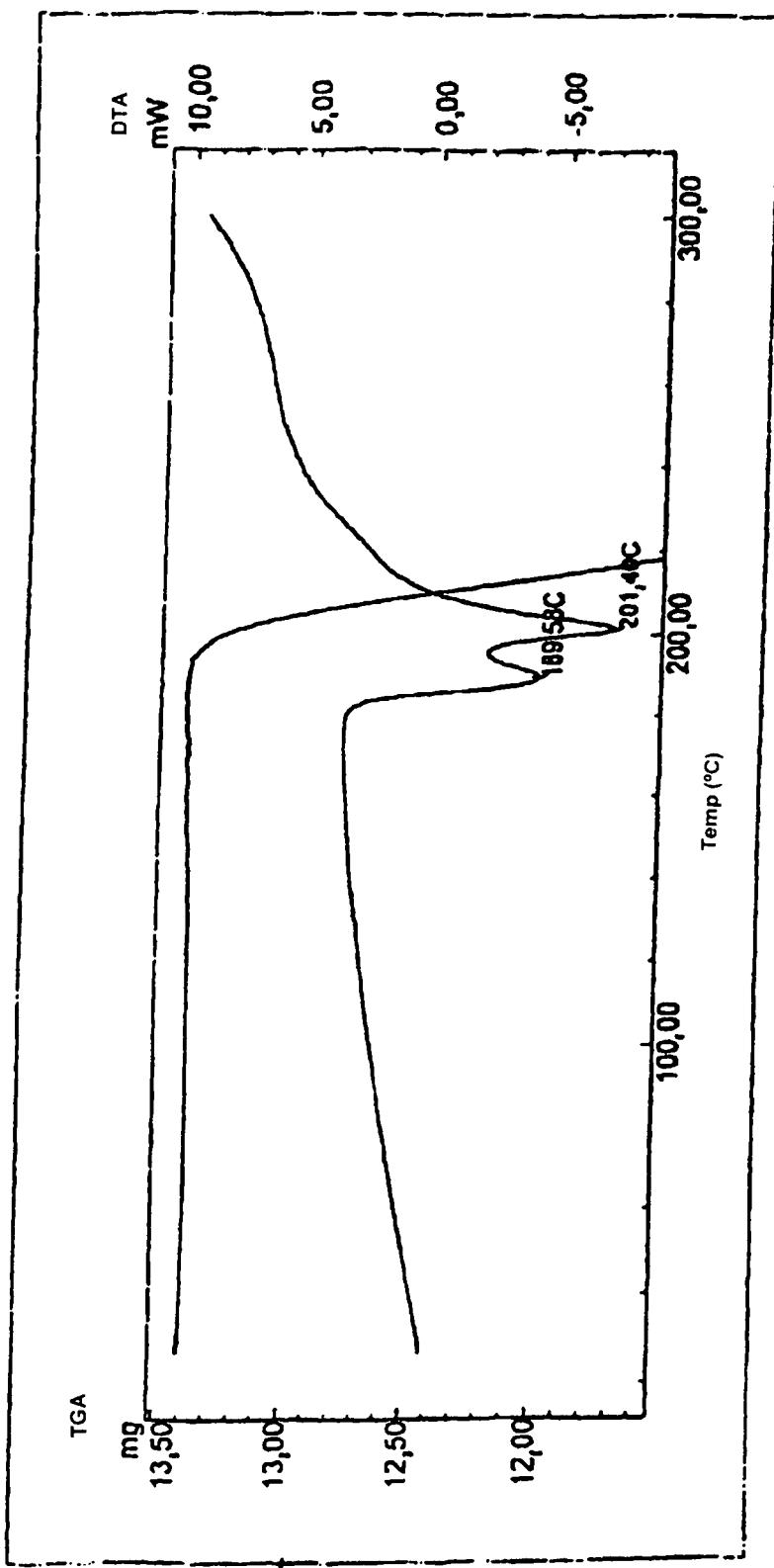


Figura 4

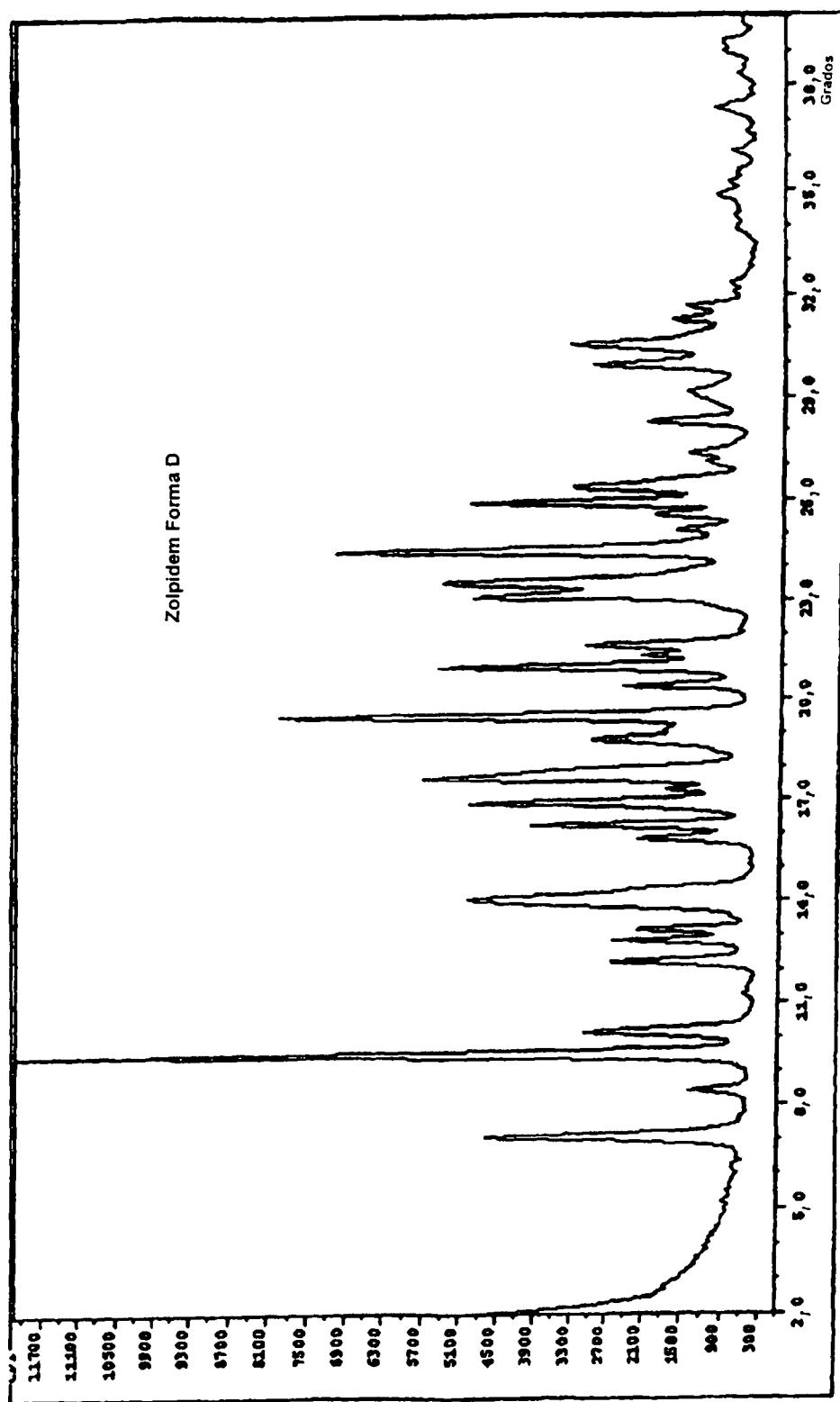


Figura 5

Resultado del análisis térmico con DTG - 50

Forma D

Temp. Ref. 100,00  
Temp. Ref. 200,00  
Rápid. 1,00  
Rápid. 2,00  
Rápid. 6,00

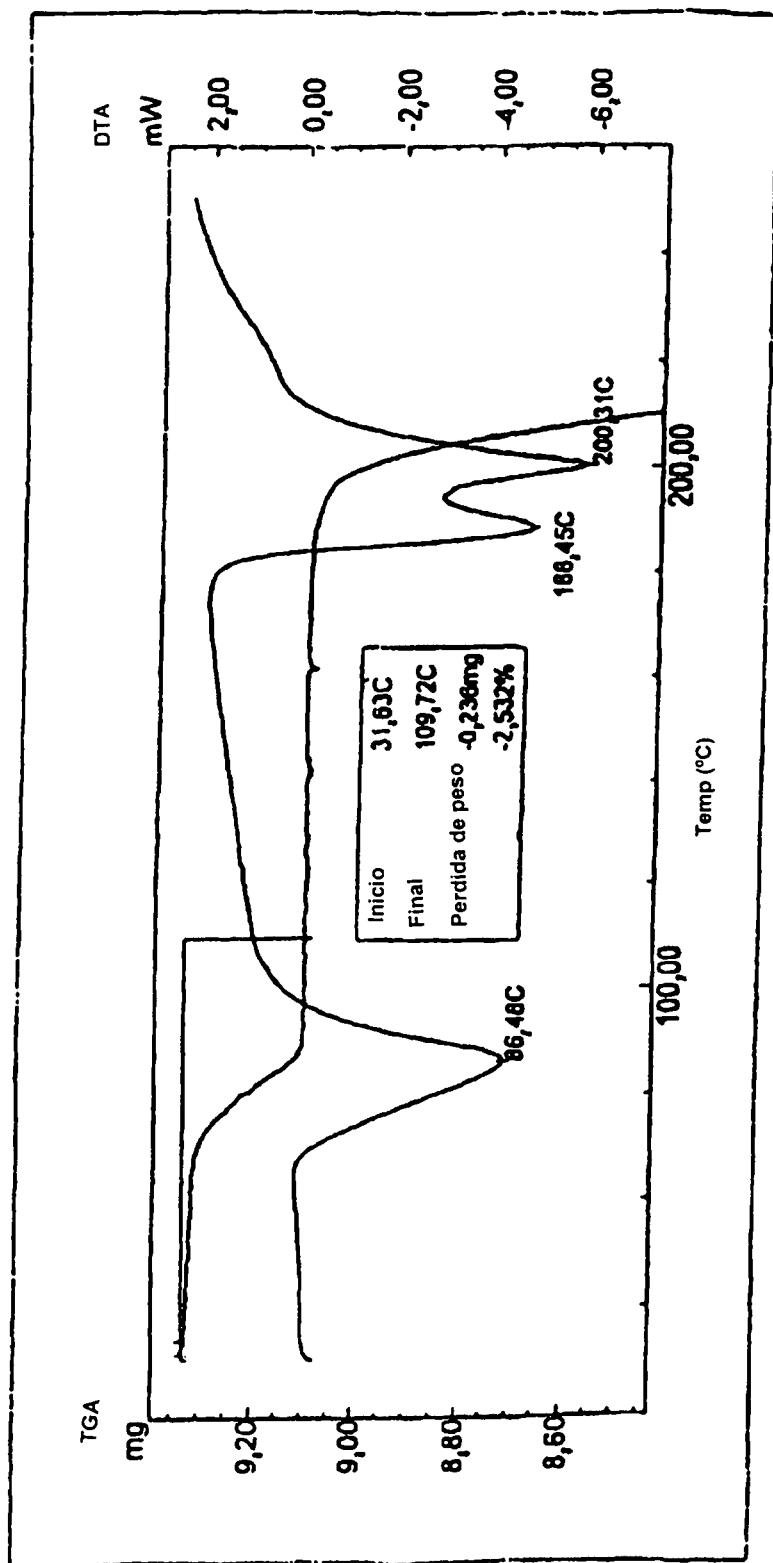


Figura 6

ES 2 277 301 T3

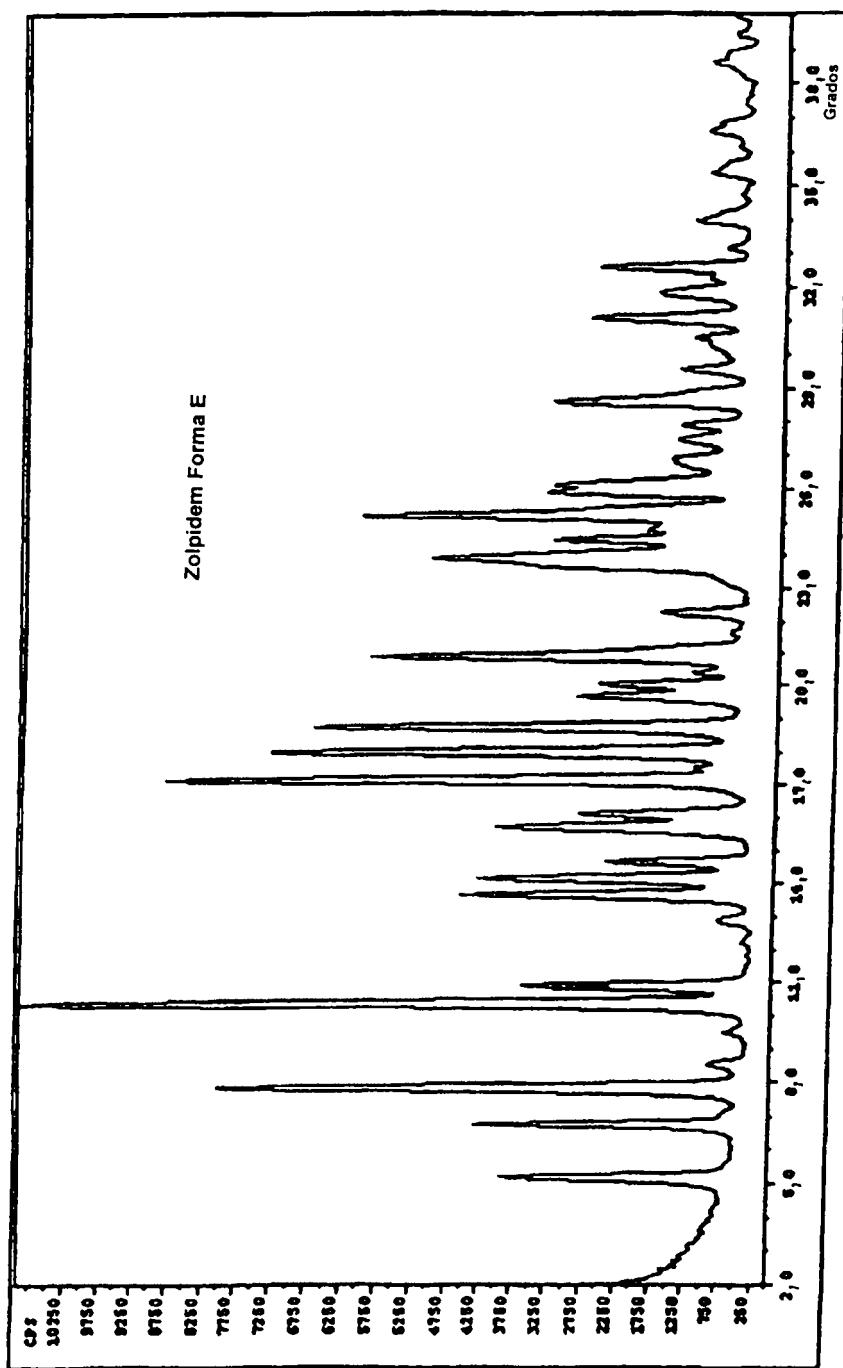


Figura 7

Resultado del análisis térmico con DTG - 50

Temp (°C)  
Temp (°F)  
Rat. Temp (°C/min)  
Rat. Temp (°F/min)  
Rate (°C/min)  
Rate (°F/min)

Forma E

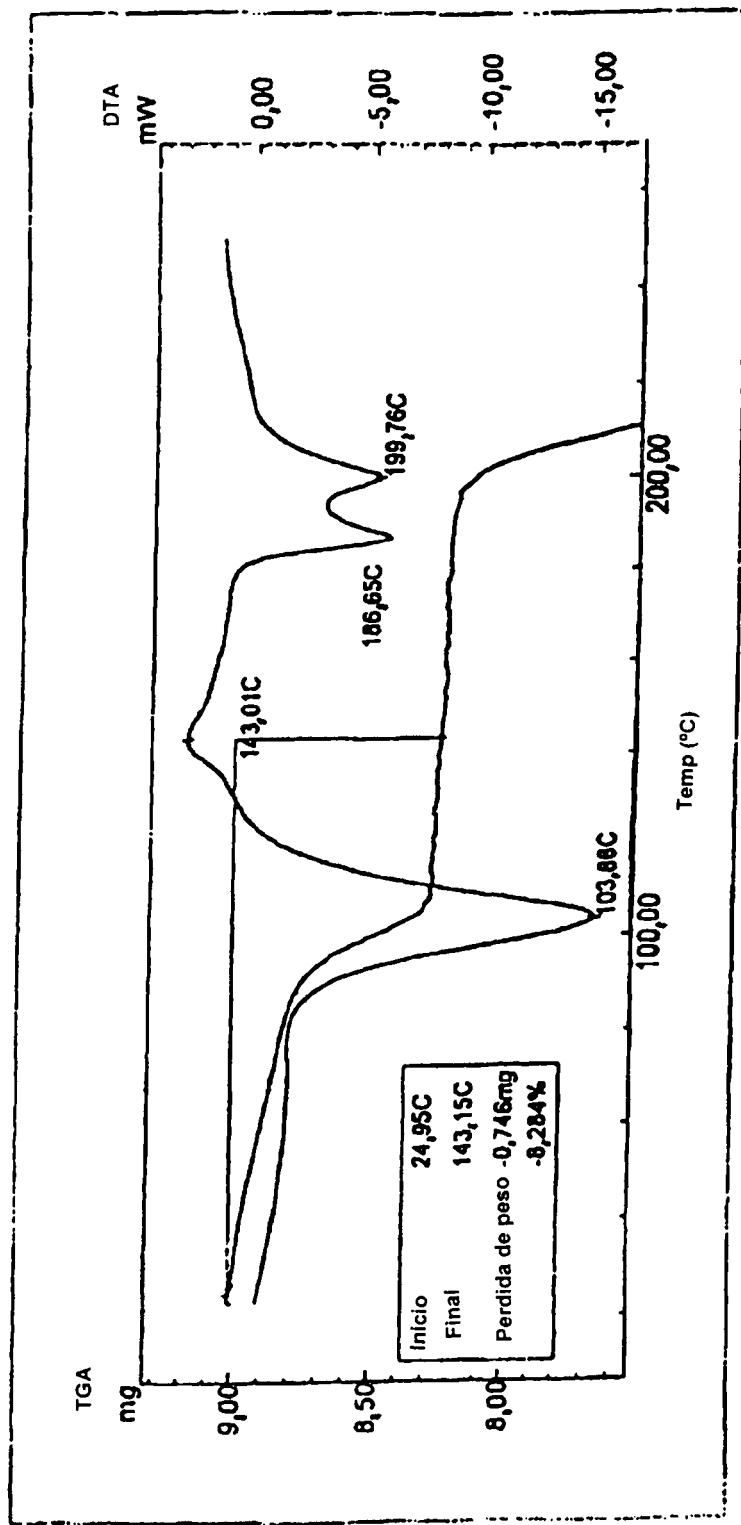


Figura 8

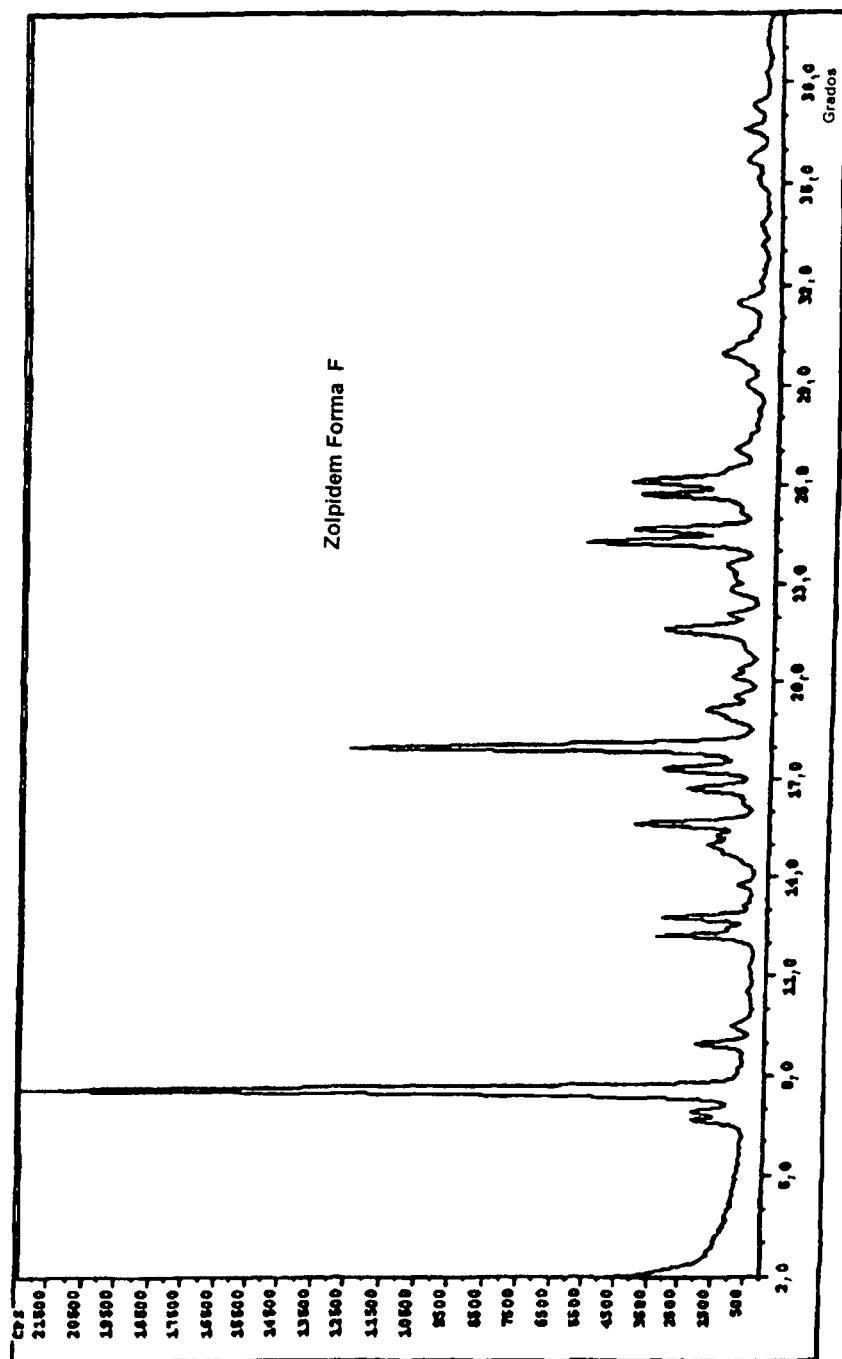


Figura 9

# ES 2 277 301 T3

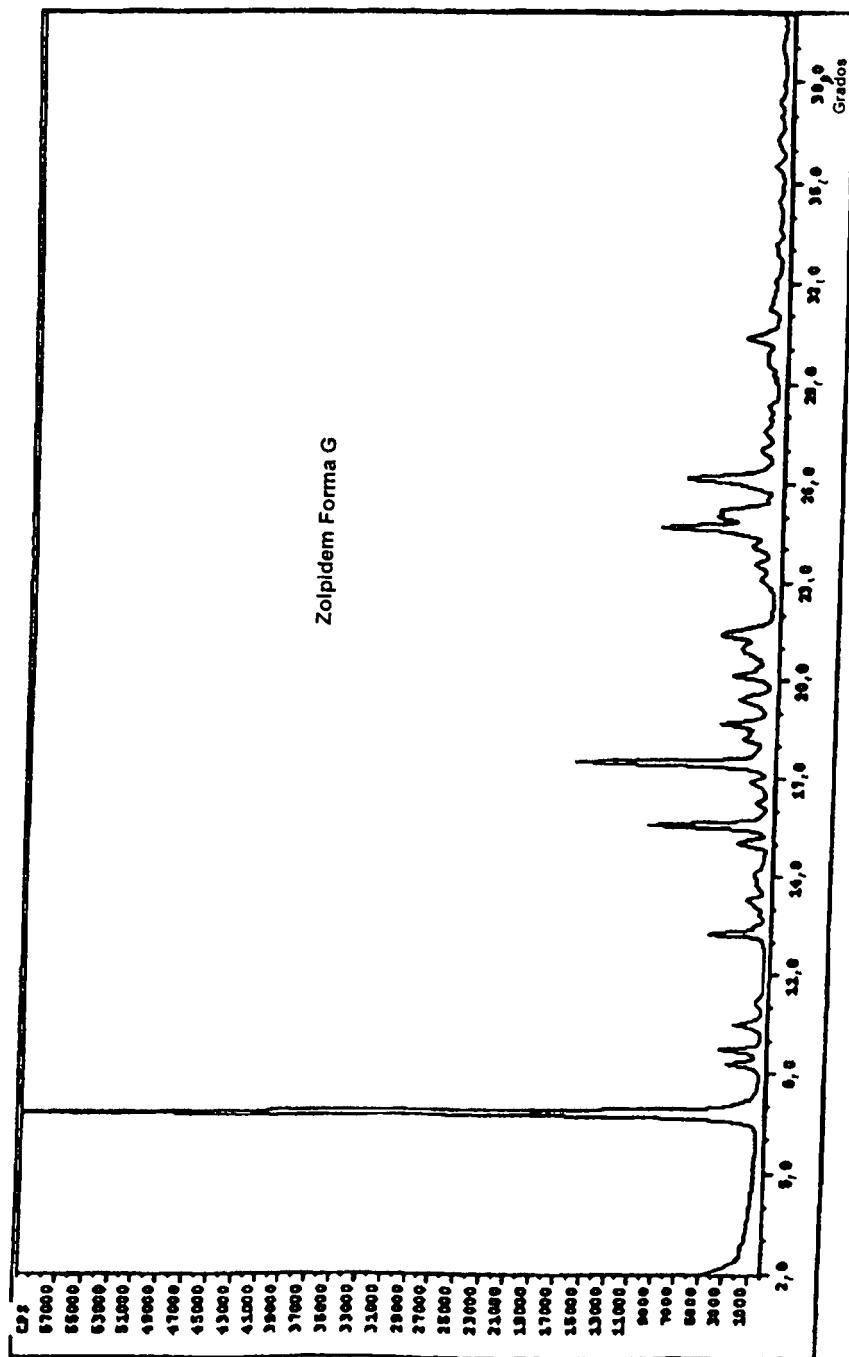


Figura 10

Resultado del análisis térmico con DTG - 50

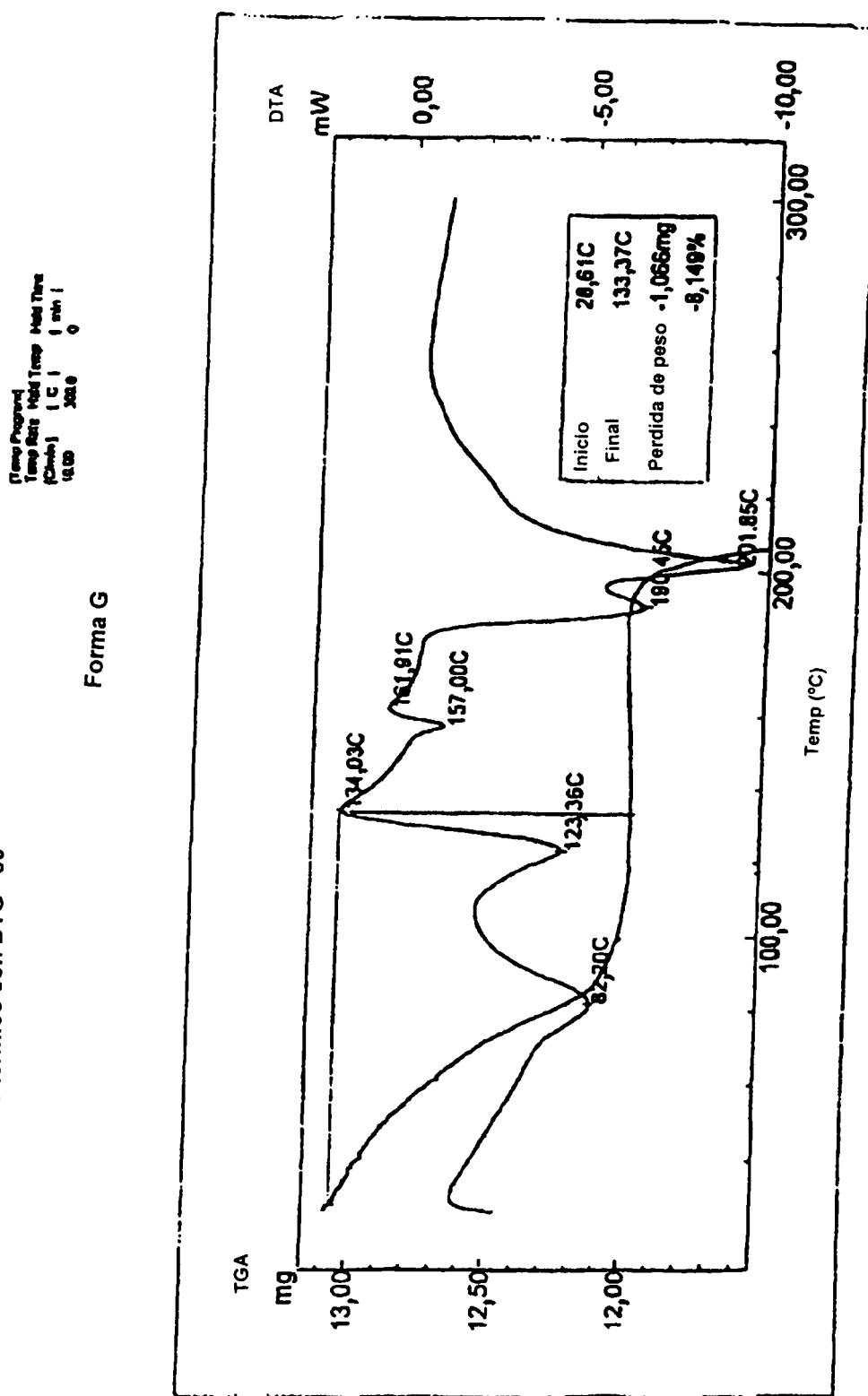


Figura 11

ES 2 277 301 T3

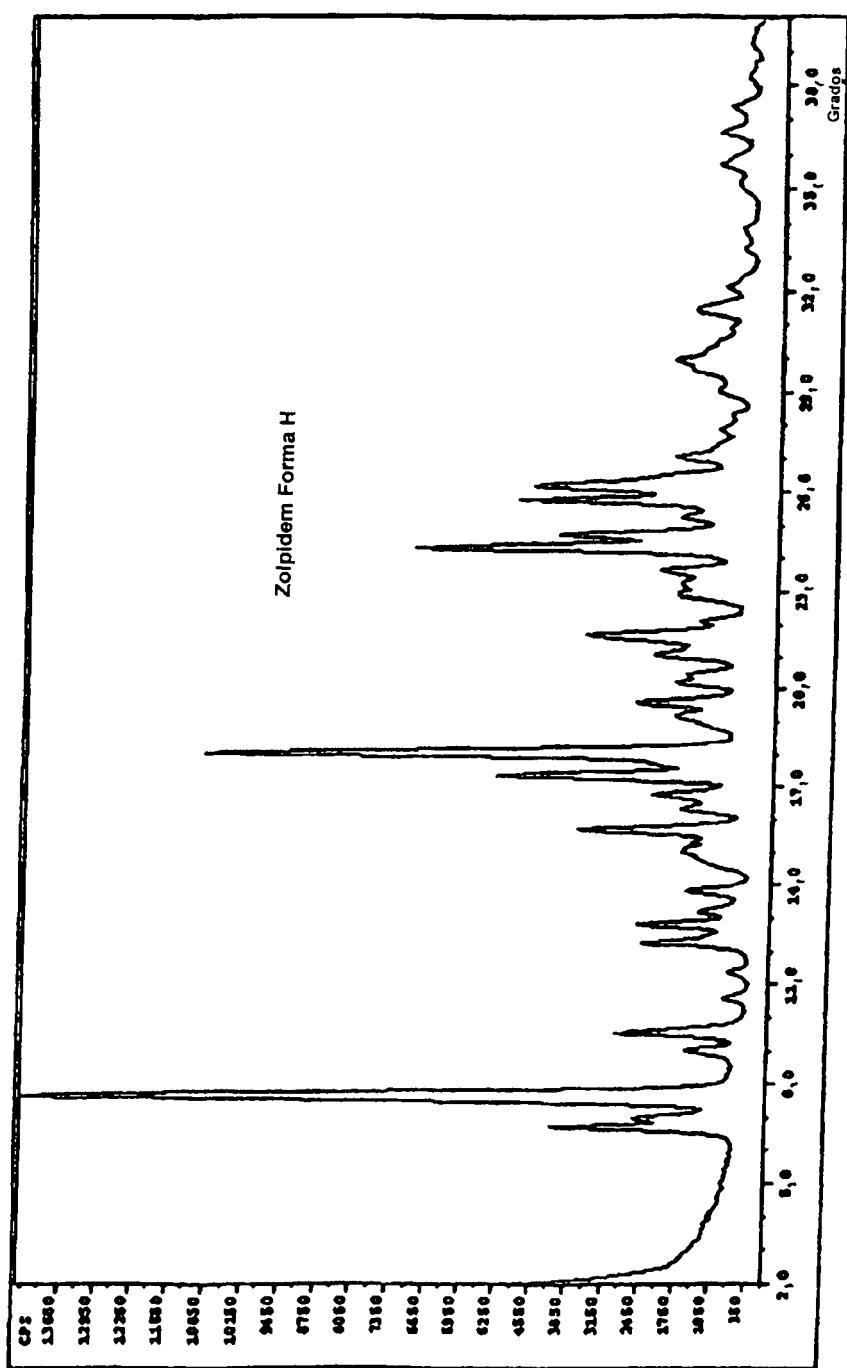


Figura 12

Resultado del análisis térmico con DTG - 50

Forma H

Temp (Peso) | Time Rate | Net Temp | Net Time |  
K/min | ( °C ) | ( min ) |  
10,00 | 200,00 | 0

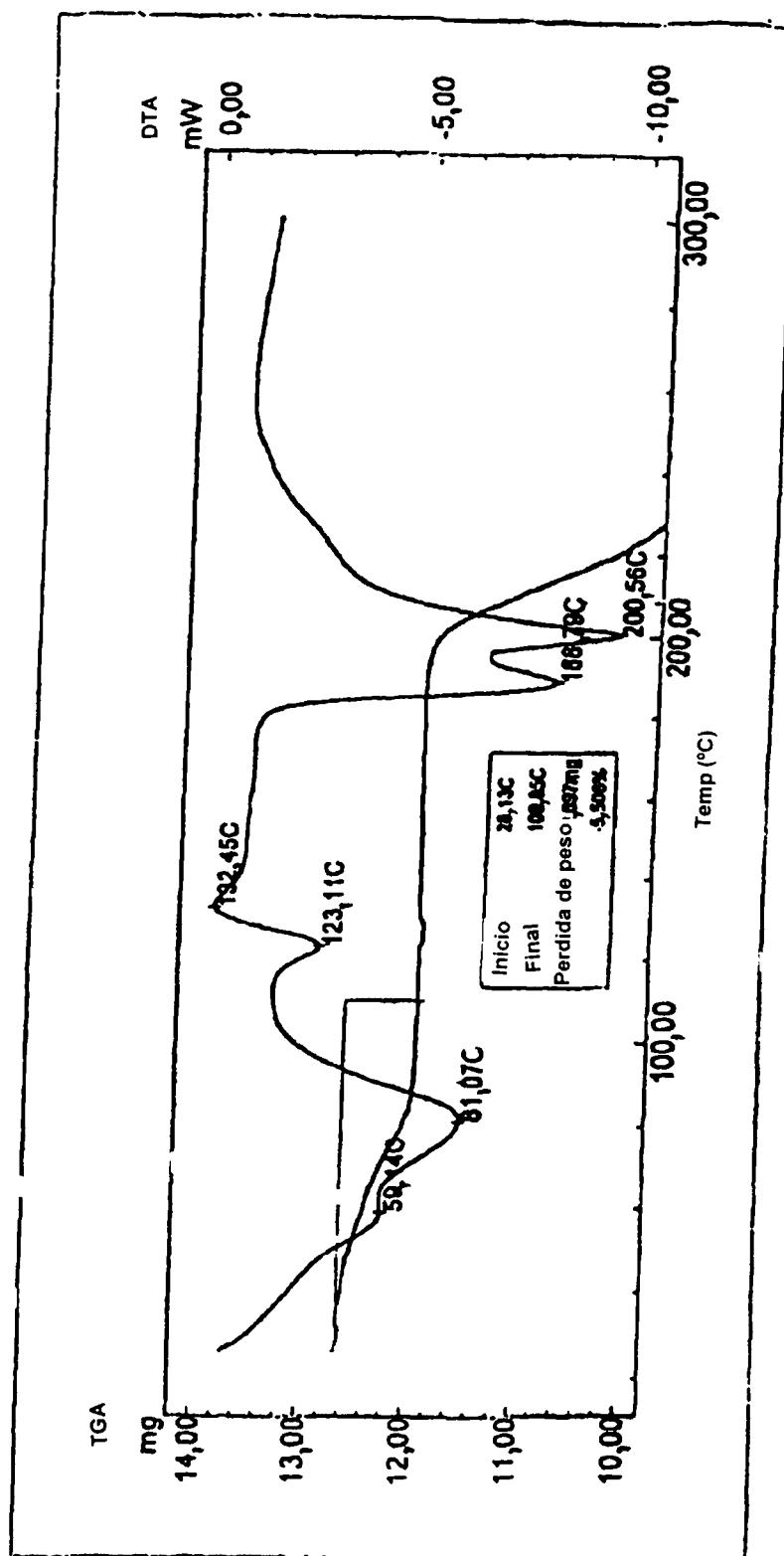


Figura 13

ES 2 277 301 T3

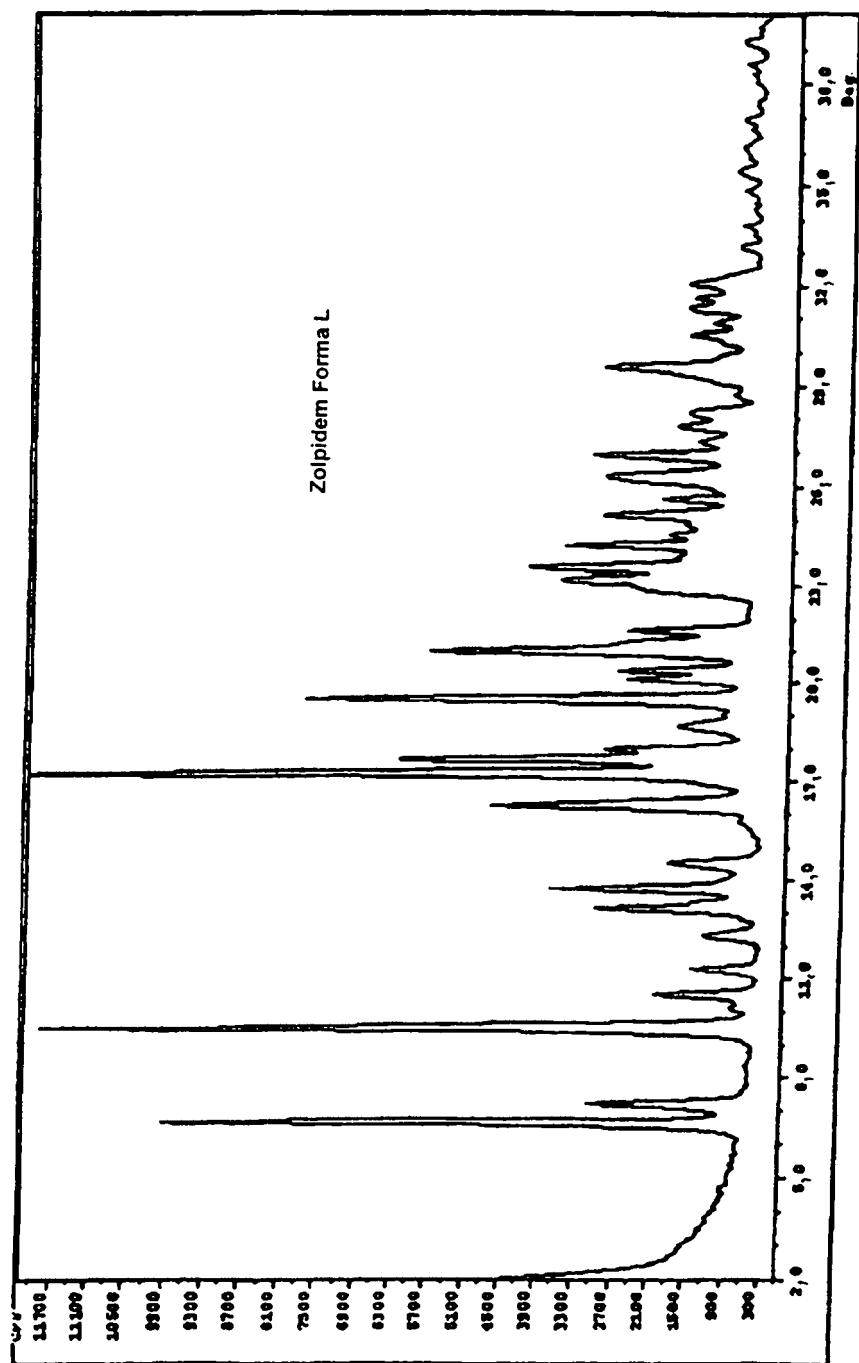


Figura 14

Resultado del análisis térmico con DTG - 50

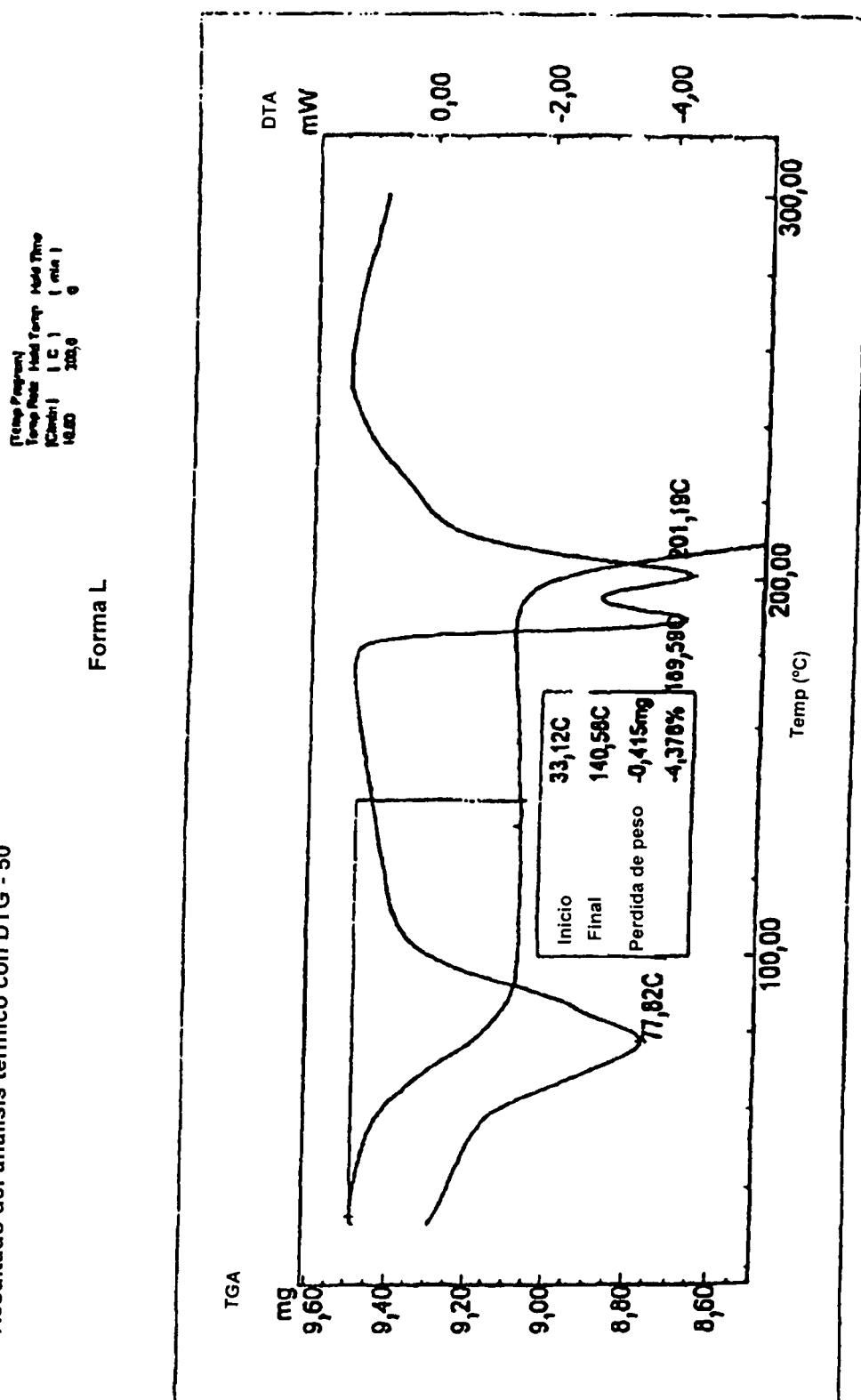


Figura 15

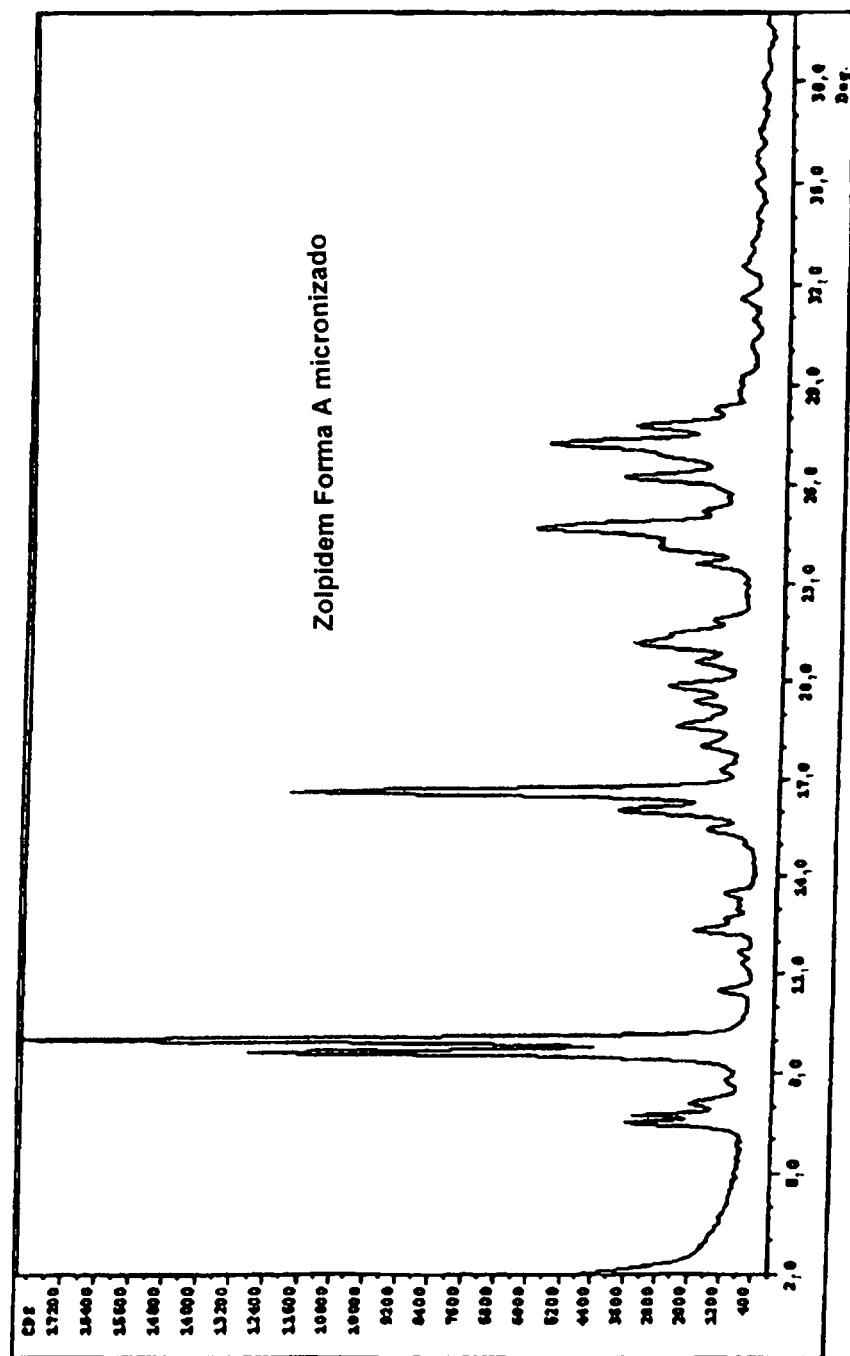


Figura 16