



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 525**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4178** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

**A61K 47/08** (2006.01)

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04805330 .0**

86 Fecha de presentación : **28.10.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1682124**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.07.2006**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas a base de sal de idazoxano o de uno de sus polimorfos.**

30 Prioridad: **28.10.2003 FR 03 12626**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2008**

73 Titular/es: **PIERRE FABRE MEDICAMENT  
45, place Abel Gance  
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es: **Bougaret, Joel;  
Avan, Jean-Louis y  
Segonds, Roland**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 297 525 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

Composiciones farmacéuticas a base de sal de idazoxano o de uno de sus polimorfos.

5 La presente invención se refiere a la industria farmacéutica y se refiere a la formulación galénica de principio activo. Más particularmente, la invención se refiere a una formulación estable y adaptada para la industrialización de comprimidos de sal de idazoxano, no recubiertos dosificados entre 5 y 100 mg de principio activo y que tienen una liberación convencional. Estos comprimidos se presentan en un acondicionamiento estanco al vapor de agua. Preferentemente, la sal de idazoxano usada es un polimorfo del clorhidrato de idazoxano.

10 El idazoxano se conoce por sus propiedades antagonistas sobre los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos. Este compuesto se describe en la patente EP 033 655 mediante su estructura química, su procedimiento de síntesis, ciertas formulaciones farmacéuticas, y su aplicación terapéutica como medicamento antidepressivo. El idazoxano se ha estudiado en la clínica humana en el tratamiento de la depresión con unas dosis comprendidas entre 5 y 40 mg, tres veces al día, a lo largo de cuatro semanas, y ha mostrado una mejora significativa en la escala de Hamilton contra Placebo (Drug of the future, 10, nº 9, 782, 1985). Asimismo, se han realizado diferentes estudios sobre unos simios o unas ratas para evaluar la acción de los diferentes compuestos sobre unos síntomas análogos a los de la enfermedad de Parkinson, tales como los síntomas inducidos por la reserpina en la rata (F.C. Colpaert, Neuropharmacologie, 26, 1431, 1987) o por la neurotoxina MPTP (F.C. Colpaert *et al.*, Brin. Res. Bul., 26, 627, 1991). Más específicamente, la patente FR 92.14694 se refiere a uso del idazoxano y de sus derivados para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la enfermedad de Parkinson, a su progresión en su forma idiopática y a su evolución. La solicitud FR 96 03674 se refiere a unos productos que contienen milnaciprán y un idazoxano como preparación farmacéutica combinada para un uso simultáneo, separado o espaciado en el tiempo para tratar la depresión y sus diferentes formas, así como las patologías en las que se usan los anti-depresivos.

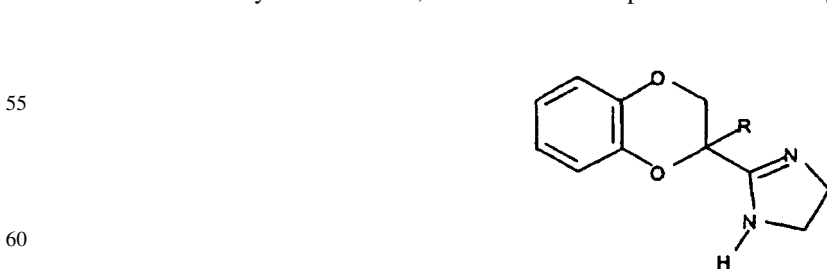
25 La solicitud de patente WO 01/39740 describe el uso del idazoxano combinado con un antagonista de los receptores dopaminérgicos D2 para el tratamiento de enfermedades psicopáticas severas. Las composiciones según este documento se adaptan asimismo para una administración por vía oral, y pueden contener metilcelulosa, lactosa, estearato de magnesio.

30 Scatton *et al.* (Behavioural Pharmacology, vol. 11, nº 3/4, 2000, páginas 243-256) sugiere que la combinación de un antagonista de los receptores dopaminérgicos D2 con un antagonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , tal como el idazoxano, constituiría un agente antipsicótico particularmente activo. Asimismo, se describe que el idazoxano potencia el efecto antipsicótico de la flufenazina.

35 Se deben resolver varios problemas antes de prever una explotación industrial a gran escala del idazoxano. Se debe encontrar en particular un excipiente compatible con este principio activo, seleccionar una forma de vehículo adecuada para garantizar su estabilidad, buscar un procedimiento de preparación teniendo en cuenta particularmente el problema de higroscopicidad del idazoxano y de su estabilidad. Además, el principio activo debe presentar unas propiedades físicas adecuadas en términos de granulometría y de comprimibilidad. Por lo tanto, es necesario seleccionar un acondicionamiento estanco adaptado, que protege el principio activo de la humedad. Son los problemas todavía no resueltos los que se propone resolver la presente invención.

45 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende 5 a 25% de una sal o de hidrato de idazoxano o de sus derivados, 10 a 40% de celulosa microcristalina, 0,1 a 5% de lubricante, y de 0,1 a 0,5% de sílice coloidal y de 25 a 90% de lactosa con relación a la masa total. De manera preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende 5 a 20% de una sal de idazoxano o de hidrato de idazoxano, 10 a 40% de celulosa microcristalina, 1 a 5% de lubricante, 0,1 a 0,5% de sílice coloidal y de 29,5 a 84,8% de lactosa con relación a la masa total.

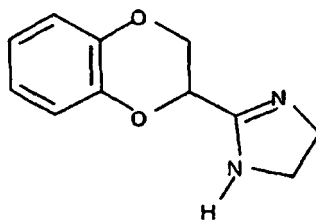
50 Por idazoxano y sus derivados, se entiende el compuesto de fórmula general I:



65 en la que R representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, lineal o ramificado en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y un radical alcoxi, lineal o ramificado en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y sus sales terapéuticamente aceptables, su racemato, sus isómeros ópticamente activos, y sus polimorfos. Preferentemente, R representa un átomo de hidrógeno, un radical metoxi o un radical N-

## ES 2 297 525 T3

propilo. Un aspecto de la presente invención se refiere por lo tanto a una formulación estable, tal como se ha definido anteriormente, que comprende el idazoxano de fórmula II:



El clorhidrato de idazoxano posee un protón a nivel del centro quiral C2, de tal forma que existen dos enantiómeros potenciales R(-) y (S)+. La composición farmacéutica según la invención comprende, preferentemente, la mezcla racémica, pero se puede prever que el idazoxano de la composición esté enriquecido con uno u otro de los enantiómeros, incluso que comprenda casi exclusivamente uno u otro de los enantiómeros, puesto que es posible separar los dos enantiómeros mediante, por ejemplo, una colonia quiral. Los dos enantiómeros poseen unas características farmacocinéticas diferentes (véase el ejemplo 8), pero incluso si se separan los dos enantiómeros, existe una interconversión de una forma a la otra al mismo tiempo *in vitro* (en las condiciones fisiológicas, pH 7,4, 37°C; véase el ejemplo 8.1) e *in vivo* (véase el ejemplo 8.2). También se incluyen en la definición las formas polimorfas del idazoxano.

En un modo preferido de realización, la sal de idazoxano es el clorhidrato de idazoxano y el lubricante es el behenato de glicerol, siendo el estearato de magnesio incompatible con el principio activo.

La composición farmacéutica según la invención está particularmente adaptada para la industrialización y es estable. Se califica una formulación de "industrializable" o "adaptada para la industrialización", cuando la formulación permite obtener unos lotes sobre una máquina rotativa de producción satisfaciendo al mismo tiempo a los principales ensayos de la farmacopea europea en cuanto a los comprimidos. Por estable se entienden unos comprimidos acondicionados que generan menos de 1,5% de impurezas de degradación después de un mes a 40°C al 75% de HR (Humedad relativa) y como máximo 2% de impurezas después de 2 años a 25°C al 60% de HR.

En un modo todavía más preferido, la sal de idazoxano se selecciona de entre los polimorfos de forma I, II, III, IV, V y VI, o una mezcla de al menos dos, de al menos tres, de al menos 4, 5 ó 6 polimorfos de idazoxano. La composición farmacéutica no está destinada a estar limitada a los polimorfos del idazoxano o a una mezcla de polimorfos del idazoxano. Otros compuestos a base de idazoxano adaptados para un uso en esta composición farmacéutica se presentan en las patentes US nº 2.979.511 y nº 4.818.764.

Los polimorfos están caracterizados porque presentan los espectros de difracción de los rayos X representados respectivamente en las figuras 1, 3, 4, 5 y 6, y porque presentan asimismo los termogramas de análisis térmico diferencial representados en las figuras 7 y 8 medidos mediante un Mettler FP 800. El espectro de difracción de los rayos X así como el termograma de análisis térmico diferencial medido mediante Mettler FP 800 del hidrocloreuro de idazoxano (forma II) se representan respectivamente en las figuras 2 y 7. En lo que se refiere al análisis térmico diferencial, conviene observar que el uso de otra marca o de otro modelo de aparato de análisis térmico diferencial (por ejemplo, Perkins Elmer) puede llevar a un termograma diferente. La presente invención está caracterizada porque presenta los valores del termograma presentados en la presente memoria y obtenidos mediante un Mettler FP 800, así como los valores de un termograma equivalente obtenidos mediante otros tipos de aparatos de análisis térmico diferencial.

Asimismo, uno de los objetivos de la presente invención es proteger estas seis formas I, II, III, IV, V y VI como tales.

El polimorfo de forma I está caracterizado porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,0200, 6,6400, 6,9000, 7,0800, 8,0800, 9,0000, 9,9600, 10,8400, 11,7200, 12,1400, 12,3800, 12,9800, 13,3000, 13,5200, 14,9000, 15,0600, 15,2400 y 21,4000 grados  $\theta$ . Asimismo, el polimorfo de forma I está caracterizado porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,0200, 6,6400, 6,9000, 7,0800, 8,0800, 9,0000, 9,9600, 10,8400, 11,7200, 12,1400, 12,3800, 12,9800, 13,3000, 13,5200, 14,9000, 15,0600, 15,2400 y 21,4000 grados  $\theta$ , y al que le falta al menos un pico a aproximadamente 4,7400, 5,7200, 8,9200, 16,8600 ó 18,9000 grados  $\theta$ . El polimorfo de forma I está caracterizado asimismo porque presenta un termograma de análisis térmico diferencial que presenta un valor máximo único a aproximadamente  $205,5 \pm 0,2$ .

El polimorfo de forma II está caracterizado porque presenta un espectro de difracción de rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,7400, 5,7200, 6,6800, 7,5000, 8,9200, 9,9600, 11,5200, 12,3000, 12,9400, 13,5400, 14,3000, 15,6800, 16,8600, 18,9000 grados  $\theta$ . El polimorfo de forma II está caracterizado asimismo porque presenta un termograma de análisis térmico diferencial que presenta un valor máximo único a aproximadamente  $203,9 \pm 0,4$ .

## ES 2 297 525 T3

El polimorfo de forma III está caracterizado porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,0400, 4,7000, 5,7400, 6,6200, 6,9200, 7,4600, 8,0400, 8,7800, 8,9800, 9,9800, 10,8200, 11,4600, 11,6400, 12,3200, 12,9400, 13,5400, 14,2400, 15,0600, 15,6200 y 16,8400 grados  $\theta$ . El polimorfo de forma III está caracterizado asimismo porque presenta un termograma de análisis térmico diferencial que presenta un valor máximo único a aproximadamente  $203,8 \pm 0,5$ .

El polimorfo de forma IV está caracterizado porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,8000, 5,9000, 6,8400, 7,3200, 8,0800, 8,6600, 9,4600, 9,6800, 11,1600, 11,4000, 11,9000, 12,2200, 12,6800, 13,8400, 14,4200, 14,9800 y 18,1000 grados  $\theta$ . El polimorfo VI también está caracterizado porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,8000, 5,9000, 6,8400, 7,3200, 8,0800, 8,6600, 9,4600, 9,6800, 11,1600, 11,4000, 11,9000, 12,2200, 12,6800, 13,8400, 14,4200, 14,9800 y 18,1000 grados  $\theta$ , y al que le falta al menos un pico a aproximadamente 6,6800, 13,5400, 15,6800, 16,8600 ó 18,9000 grados  $\theta$ . El polimorfo de forma IV está caracterizado asimismo porque presenta un termograma de análisis térmico diferencial que presenta un valor máximo único a aproximadamente  $205,3 \pm 0,5$ .

El polimorfo de forma V es un monohidrato de hidrocloreto de idazoxano que está caracterizado porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 5,0400, 5,8400, 7,9400, 9,2800, 9,4400, 10,1200, 12,0200, 12,5600, 12,9200, 13,7400, 13,9400, 14,5200, 14,8200, 15,2800, 16,2800 y 16,7400 grados  $\theta$ . El polimorfo de forma V también está caracterizado porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 5,0400, 5,8400, 7,9400, 9,2800, 9,4400, 10,1200, 12,0200, 12,5600, 12,9200, 13,7400, 13,9400, 14,5200, 14,8200, 15,2800, 16,2800 y 16,7400 grados  $\theta$ , y al que le falta al menos un pico a aproximadamente 4,7400, 6,6800, 7,5000, 8,9200, 11,5200, 14,3000, 15,6800 ó 18,9000 grados  $\theta$ . El polimorfo de monohidrato de idazoxano de forma V está caracterizado asimismo porque presenta un termograma de análisis térmico diferencial que presenta un valor máximo único a aproximadamente  $205,6 \pm 0,4$ .

El polimorfo de forma VI está caracterizado porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 5,6150; 6,7350; 7,5350; 9,5250; 10,3450; 10,6050; 11,0350; 11,2850; 11,5350; 12,1150; 12,3750; 12,9550; 13,5150; 13,9950; 14,5250; 14,9350; 15,0450; 15,1950; 16,3450; 17,0450; 17,2850; 17,5750 y 17,8250 grados  $\theta$ .

La invención proporciona un método de síntesis del polimorfo de idazoxano de las formas I y VI según un procedimiento que comprende las siguientes etapas: (i) hacer reaccionar el catecol y el 2-cloroacrilonitrilo en presencia de carbonato de potasio pulverizado y de bromuro de tetrabutilamonio como catalizador, en una mezcla de tolueno y de dioxano, (ii) evaporar el tolueno y obtener una mezcla racémica de 2-ciano-1,4-benzodioxano, (iii) ciclizar el 2-ciano-1,4-benzodioxano en presencia de etilendiamina y de ácido clorhídrico, (iv) añadir ácido clorhídrico para cristalizar y eliminar la etilendiamina en exceso, y (v) recrystalizar el clorhidrato de idazoxano en etanol para obtener el polimorfo de forma I. El procedimiento para la síntesis del polimorfo de forma VI comprende además las etapas suplementarias siguientes: (vi) suspender la forma I en etanol a  $100^\circ$  bajo agitación constante y a temperatura ambiente durante 1 a 4 días, (vii) filtrar al vacío, y (viii) secar en un horno al vacío. El procedimiento de síntesis del polimorfo de forma VI también puede comprender además, después de la etapa (v) de síntesis del polimorfo de forma I las siguientes etapas: (vi') mantener la forma I en suspensión en etanol a  $100^\circ$  bajo agitación constante a alta temperatura, (vii') destilar el etanol al vacío hasta la evaporación parcial del disolvente para inducir la cristalización, (viii') enfriar la disolución hasta  $0^\circ$ , (ix') filtrar y secar en un horno.

La presente invención proporciona asimismo un método de síntesis de los polimorfos del idazoxano de formas III y IV según un procedimiento que comprende las siguientes etapas: (i) hacer reaccionar el catecol y el 2-cloroacrilonitrilo en presencia de carbonato de potasio pulverizado y de bromuro de tetrabutilamonio como catalizador, en una mezcla de tolueno y de dioxano, (ii) evaporar el tolueno y obtener una mezcla racémica de 2-ciano-1,4-benzodioxano, (iii) ciclizar el 2-ciano-1,4-benzodioxano en presencia de etilendiamina y de ácido clorhídrico, (iv) añadir ácido clorhídrico para cristalizar y eliminar la etilendiamina en exceso, (v) recrystalizar el hidrocloreto de idazoxano en etanol, y (vi) purificar dicho clorhidrato mediante recrystalización con etanol para obtener la forma III, o bien con butanol-1 para obtener la forma IV. Así se obtienen los polimorfos III y IV.

La presente invención proporciona asimismo un método de síntesis de un monohidrato de hidrocloreto de idazoxano, designado en la presente memoria como la forma V, según un procedimiento que comprende las siguientes etapas: (i) hacer reaccionar el catecol y el 2-cloroacrilonitrilo en presencia de carbonato de potasio pulverizado y de bromuro de tetrabutilamonio como catalizador, en una mezcla de tolueno y de dioxano, (ii) evaporar el tolueno y obtener una mezcla racémica de 2-ciano-1,4-benzodioxano, (iii) ciclizar el 2-ciano-1,4-benzodioxano en presencia de etilendiamina y de ácido clorhídrico, (iv) añadir ácido clorhídrico para cristalizar y eliminar la etilendiamina en exceso, (v) recrystalizar el clorhidrato de idazoxano en etanol, y (vi) reinfundir en cinco volúmenes una mezcla de 80% de acetona y de 20% de agua. Así se obtiene el monohidrato.

La invención abarca asimismo los hidratos de idazoxano y las composiciones farmacéuticas que contienen dichos hidratos. El término "hidrato" cubre, pero de manera no limitativa, los hemi-hidratos, los monohidratos, los dihidratos, los trihidratos y otras sustancias del mismo tipo.

## ES 2 297 525 T3

La composición según la invención se administra por vía oral, y se formula por lo tanto en una forma adaptada para la administración oral, preferentemente en forma sólida. Entre las presentaciones orales sólidas adaptadas, se pueden citar: los comprimidos, las cápsulas blandas, los gránulos u otras presentaciones del mismo tipo. Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral comprenden, además de los compuestos polimorfos de la presente invención, o sus mezclas, sus derivados, sus análogos, sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, un vector, un diluyente o un excipiente aceptable asimismo en el plano farmacéutico. Se puede usar cualquier excipiente inerte, comúnmente usado como vector o diluyente, en las composiciones de la presente invención, que se trate, por ejemplo, de las gomas, de los almidones (por ejemplo, almidón de maíz, almidón pre-gelatinizado), de los azúcares (por ejemplo, lactosa, manitol, sacarosa, dextrosa), de los materiales celulósicos (por ejemplo celulosa microcristalina), de los acrilatos (por ejemplo polimetacrilato), del carbonato de calcio, del óxido de magnesio, del talco, o de las mezclas de éstos. Un diluyente preferido es el monohidrato de lactosa. Cuando se presentan en forma de comprimidos sólidos, las composiciones pueden comprender, además, un agente disgregante (por ejemplo, celulosa microcristalina), un lubricante (por ejemplo, behenato de glicerol) y un agente de deslizamiento (por ejemplo dióxido de sílice coloidal).

En un modo de realización preferido, la composición farmacéutica comprende clorhidrato de idazoxano, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, behenato de glicerol y dióxido de sílice coloidal. De manera más preferida, la composición farmacéutica comprende 10% en peso de clorhidrato de idazoxano, 61,46% en peso de monohidrato de lactosa, 26,34% en peso de celulosa microcristalina, 2% en peso de behenato de glicerol y 0,2% en peso de dióxido de sílice coloidal.

En un modo de realización de la presente invención, la composición se formula en forma de comprimidos que poseen preferentemente una masa comprendida entre 50 mg y 1.000 mg, preferentemente entre 50 y 600 mg, de manera más preferida aproximadamente 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o aproximadamente 500 mg.

La presente invención abarca asimismo unas composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier forma física sólida o líquida de cualquiera de los polimorfos del idazoxano descritos en la presente memoria. Por ejemplo, los polimorfos del idazoxano pueden presentarse en forma cristalina y tener un tamaño de partícula cualquiera. Las partículas de los polimorfos del idazoxano se pueden micronizar o aglomerar, pueden presentarse en forma de gránulos particulares, de polvos o de cualquier otra forma física sólida; el modo de realización preferido corresponde a una forma sólida.

Resulta particularmente ventajoso formular las composiciones orales en forma posológica unitaria para una administración más fácil y una posología uniforme. La forma posológica unitaria como se usa en la presente memoria se remite a unidades físicamente discretas, adaptadas para una posología unitaria para el sujeto a tratar; comprendiendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vector farmacéutico requerido. Las especificaciones de las formas posológicas unitarias de la invención están dictadas por las características únicas del compuesto activo y por el efecto terapéutico específico que se deben obtener, así como por las limitaciones inherentes a la técnica de la composición de dicho compuesto activo para el tratamiento de los individuos, dependiendo asimismo estas especificaciones directamente de los elementos anteriores.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar contenidas en un acondicionamiento, un embalaje o un aparato distribuidor al mismo tiempo que las instrucciones de uso.

Ventajosamente, dichos comprimidos se presentan en un acondicionamiento estanco, que puede estar constituido por un envase para píldoras de polipropileno o de polietileno de alta densidad, una bolsita de aluminio o un "blister" totalmente de aluminio.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención también se pueden presentar en forma adaptada para la administración parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, vaginal o intraocular, o en forma adaptada para el suministro local mediante un catéter o un "stent".

Un aspecto adicional de la presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de dichas composiciones mediante compresión directa de una mezcla de polvo. Este procedimiento de preparación se prefiere a un procedimiento que hace intervenir una etapa de granulación con un líquido humectante porque, de manera sorprendente, un ligante clásico como la povidona es incompatible con este principio activo. Alternativamente, el procedimiento mediante compresión directa comprende una etapa de granulación seca, por ejemplo mediante compactación, que precede a la etapa de compresión. En el procedimiento de preparación mediante compresión, la sal de idazoxano tiene una granulometría expresada por su diámetro medio comprendida entre 50 y 250 micrones, preferentemente comprendida entre 75 y 150 micrones y más particularmente cercana a 100 a 125 micrones. Por otra parte, la sal de idazoxano o el hidrato de idazoxano tiene una densidad a granel comprendida entre 0,4 y 0,8 y preferentemente comprendida entre 0,5 y 0,7 y de manera todavía más preferida cercana a 0,6.

La presente invención tiene asimismo por objeto el uso de dichas composiciones para la preparación de un medicamento, en particular para la preparación de un medicamento destinado a la prevención y/o al tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central. Preferentemente, el medicamento en forma de un comprimido se destina al

## ES 2 297 525 T3

tratamiento de la depresión, de la enfermedad de Parkinson y de los trastornos psicóticos severos, tales como la esquizofrenia y las enfermedades esquizoafectivas.

Según otro modo preferido de realización, el medicamento se usa en asociación con un segundo medicamento, preferentemente un neuroléptico atípico, todavía más ventajosamente un neuroléptico atípico que posee una afinidad antagonista más alta para el receptor D<sub>2</sub> que para el receptor alfa-2-noradrenérgico, para el tratamiento de las enfermedades mentales psicóticas severas, en particular la esquizofrenia y las enfermedades esquizoafectivas.

Para una definición de los neurolépticos atípicos, véase la solicitud de patente Americana US 2004/0127489 y la solicitud Internacional WO 2004/011031 basadas en las solicitudes US 60/398.718 y US 60/398.719 presentadas el 29 de junio de 2002. Entre los neurolépticos atípicos, conviene citar la olanzapina, la quetiapina, la risperidona, la sertindola, la ziprasidona. De manera más preferida, se trata de la olanzapina. La administración de dicho primer medicamento y de dicho segundo medicamento se realiza de manera simultánea, separada o espaciada en el tiempo, en cualquier orden.

Otras características y ventajas de la invención se pondrán más claramente de manifiesto a partir de la continuación de la descripción con los ejemplos representados a continuación. En estos ejemplos se hará referencia a las figuras siguientes. Estas figuras y estos ejemplos están destinados a ilustrar la presente invención.

Figura 1: Difractograma de los rayos X para el polimorfo del clorhidrato de idazoxano de forma I.

Figura 2: Difractograma de los rayos X para el polimorfo del clorhidrato de idazoxano de forma II.

Figura 3: Difractograma de los rayos X para el polimorfo del clorhidrato de idazoxano de forma III.

Figura 4: Difractograma de los rayos X para el polimorfo del clorhidrato de idazoxano de forma IV.

Figura 5: Difractograma de los rayos X para el monohidrato del clorhidrato de idazoxano de forma V.

Figura 6: Difractograma de los rayos X para el monohidrato del clorhidrato de idazoxano de forma VI.

Figura 7: Termograma de análisis térmico diferencial para el polimorfo de clorhidrato de idazoxano de forma I, II, III, V.

Figura 8: Termograma de análisis térmico diferencial para el polimorfo del clorhidrato de idazoxano de forma IV.

### Ejemplo 1

#### *Estudio de la estabilidad de las formulaciones que contienen clorhidrato de idazoxano*

El clorhidrato de idazoxano pertenece a la clase de los alfa-2-antagonistas. El nombre químico de esta molécula es hidrocloreuro de 2-(2-imidazolín)-1,4-benzodioxano, y su fórmula desarrollada es: C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HCl.

El idazoxano se presenta en forma de un polvo blanco a sustancialmente blanco, ligeramente higroscópico, fácilmente soluble en agua y en metanol, soluble a bastante soluble en etanol. Debido a su ligera higroscopicidad, se debe conservar en acondicionamiento estanco, protegido de la humedad. Durante todos los ensayos efectuados, esta molécula presentaba las siguientes características:

- Contenido en clorhidrato de idazoxano comprendido entre 99,0 y 101,0%
- Contenido individual de impurezas conocidas ≤ 0,2%
- Contenido individual de impurezas desconocidas ≤ 0,1%
- Contenido total de impurezas ≤ 1,0%.

La impureza principal del clorhidrato de idazoxano se denomina 791011: 1,4-benzodioxano-2[(N-etil-2-amino)-carboxamida].

La estabilidad del principio activo se ha estudiado en diferentes condiciones de estrés:

- + 4°C en un frasco cerrado (referencia)
- 50°C, frasco abierto
- 40°C, 30% de HR frasco abierto
- 40°C, 75% de HR frasco abierto

## ES 2 297 525 T3

Sean cuales sean las condiciones, el clorhidrato de idazoxano no sufre ningún cambio organoléptico y no se observa ninguna inestabilidad química notable, incluso para unas humedades relativas elevadas (porcentaje de 791011  $\leq$  0,03%, y ausencia de impurezas desconocidas).

5 Se han realizado unos estudios de compatibilidad a 40°C, 75% de HR durante 1 mes entre el clorhidrato de idazoxano y diversos excipientes habituales de las formas secas.

Los resultados obtenidos se exponen a continuación en la tabla 1, y expresan la diferencia sorprendente de comportamiento de las mezclas binarias entre el control justo después de la preparación y el control después de 1 mes en condiciones estresantes mientras que el principio activo solo es perfectamente estable.

TABLA 1

| Excipiente                      | Índice principio activo/excipiente | % de 791011 | Función                           |
|---------------------------------|------------------------------------|-------------|-----------------------------------|
| Lactosa monohidratada           | 1/4                                | 0,1         | Diluyentes                        |
| Lactosa anhidra                 | 1/4                                | 0,3         |                                   |
| Manitol                         | 1/4                                | 0,3         |                                   |
| Sorbitol                        | 1/4                                | 40,8        |                                   |
| Celulosa microcristalina        | 1/2                                | 3,7         | Diluyente/ligante/<br>disgregante |
| Carboximetilcelulosa cálcica    | 1/2                                | 4,4         | Disgregante                       |
| Povidona                        | 4/1                                | 8,5         | Ligante                           |
| Hidropropilmetilcelulosa (HPMC) | 4/1                                | 1,5         | Ligante                           |
| Estearato de magnesio           | 4/1                                | 17,0        | Lubricante                        |
| Talco                           | 4/1                                | 1,0         | Antiadherente                     |

Los excipientes más compatibles con el clorhidrato de idazoxano son la lactosa, el manitol, la celulosa microcristalina y el HPMC. Este estudio muestra la gran reactividad del clorhidrato de idazoxano en presencia de excipientes, habitualmente usados en la formulación farmacéutica.

Para realizar las primeras fórmulas de esta molécula, se ha desarrollado una forma de cápsula blanda habitual a base de gelatina.

La lactosa o el manitol se han usado como diluyentes debido a los resultados de compatibilidades binarias. Estos diluyentes han sido asociados con unos excipientes habituales de lubricación: talco y estearato de magnesio.

Estas fórmulas han sido lubricadas mediante talco y estearato de magnesio a pesar del resultado negativo obtenido con el estearato de magnesio, ello a fin de confirmar esta incompatibilidad con el índice real de uso del estearato de magnesio.

Las cápsulas blandas preparadas han sido acondicionadas en un acondicionamiento estanco (envase para píldoras de polipropileno) debido a la ligera higroscopicidad del principio activo y del riesgo de abertura de ciclo con la formación de la impureza 791011 (producto reactivo en sí)

La composición de las fórmulas realizadas se representa a continuación en la tabla 2:

TABLA 2

| Componente                   | Fórmula 1 | Fórmula 2 | Fórmula 3 | Función          |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------------|
| Clorhidrato de idazoxano     | 20 mg     | 20 mg     | 20 mg     | Principio activo |
| Lactosa anhidra              | 130,2 mg  | 0         | 0         | Diluyentes       |
| Lactosa monohidratada        | 0         | 0         | 158 mg    |                  |
| Manitol                      | 0         | 130,2 mg  |           |                  |
| Celulosa microcristalina     | 0         | 0         | 20 mg     |                  |
| Estearato de magnesio        | 0,8 mg    | 0,8 mg    | 2 mg      | Lubricante       |
| Talco                        | 4,0 mg    | 4,0 mg    | 0         |                  |
| Cápsulas blandas de tamaño 3 |           |           |           |                  |

## ES 2 297 525 T3

Después de 1 mes de estabilidad en envase para píldoras a 40°C, 75% de HR, los análisis muestran un índice de producto de degradación redhibitorio (véase la Tabla 3 a continuación):

TABLA 3

|             | <b>Fórmula 1</b> | <b>Fórmula 2</b> | <b>Fórmula 3</b> |
|-------------|------------------|------------------|------------------|
| % de 791011 | 3,0%             | 2,0%             | 2,9%             |

Por lo tanto, no es posible formular el clorhidrato de idazoxano en una formulación simple en cápsulas blandas; *a posteriori*, se ha demostrado que este principio activo es incompatible con la gelatina. Además, las fórmulas demuestran la incompatibilidad del estearato de magnesio.

La formulación en comprimido parece necesaria para asegurar una estabilidad satisfactoria del principio activo.

Por otra parte, una alternativa al estearato de magnesio se ha identificado con el behenato de glicerol.

A fin de asegurar una buena homogeneidad de repartición del principio activo y ello lo más independientemente posible de las características físicas del principio activo y de los excipientes, se estudia en un primer tiempo la preparación de comprimidos mediante granulación húmeda.

La granulación húmeda se ha efectuado en un mezclador granulador de alta velocidad con agua. Los gránulos obtenidos se secan en lecho de aire fluidizado y después se calibran sobre una reja de 0,4 mm.

Se han considerado dos modos de realización:

- o bien la granulación de la totalidad del diluyente, del ligante/desligante y del principio activo. Después de la granulación, del secado y del tamizado, la lubricación se efectúa mediante mezclado del grano con el lubricante.
- o bien la granulación de la mitad del diluyente, de la mitad del ligante/desligante con la totalidad del principio activo. Después de la granulación, del secado y del tamizado, se mezcla el grano con la otra mitad del ligante/disgregante y del diluyente y después se añade por último el lubricante y se mezcla.

Después, se han acondicionado los comprimidos en blísteres totalmente en aluminio o en envase para píldoras estancos.

Las fórmulas (en mg) usadas y los resultados farmacotécnicos se describen a continuación respectivamente en las tablas 4 y 5:

TABLA 4

| <b>Materia prima</b>                          | <b>Fórmula 4</b> | <b>Fórmula 5</b> | <b>Fórmula 6</b> | <b>Fórmula 7</b> |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Clorhidrato de idazoxano                      | 20 (5)           | 20 (10%)         | 30 (10%)         | 30 (20%)         |
| Diluyente: lactosa                            | 332              | 156              | 205              | 104              |
| Lubricante: behenato de glicerol              | 8                | 4                | 5                | 4                |
| Ligante/disgregante: celulosa microcristalina | 40 (10%)         | 20 (10%)         | 60 (20%)         | 21 (15%)         |
| <b>TOTAL</b>                                  | <b>400 g</b>     | <b>200</b>       | <b>300</b>       | <b>140</b>       |

Se ha efectuado la granulación con 10% de líquido humectante con relación a la masa total del comprimido.

TABLA 5

| <b>Materia prima</b> | <b>Fórmula 4</b> | <b>Fórmula 5</b> | <b>Fórmula 6</b> | <b>Fórmula 7</b> |
|----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| % de 791011          | 4,54 %           | 0,44 %           | 5,2 %            | < 0,2%           |
| Dureza               | 30 N             | 40 N             | 40 N             | Nula             |
| Escisión             | -                | -                | -                | +++              |

## ES 2 297 525 T3

Unos estudios complementarios realizados con una fórmula cualitativamente equivalente a la fórmula 5 han mostrado que un contenido de 10% de clorhidrato de idazoxano con relación a la masa total del comprimido, asociado con un contenido de 10% de celulosa microcristalina, era la que permitía obtener el mejor compromiso entre la dureza de los comprimidos y la escisión durante la compresión.

Los resultados obtenidos en factibilidad (dureza y escisión) son satisfactorios en el intervalo de 5 a 10% de clorhidrato de idazoxano, asociados con 8 a 15% de ligante/disgregante, de tipo celulosa microcristalina.

Así, se han realizado unos experimentos hasta la optimización de la formulación nº 5; con este objetivo, se han ensayado dos cantidades de líquido humectante: 5 y 20%.

- Fórmula 8: 5% de líquido humectante
- Fórmula 12: 20% de líquido humectante

Los resultados que se refieren a estas fórmulas se expresan a continuación en la tabla 6. El índice de impureza ha sido determinado después de un mes a 40°C, 75% de HR.

TABLA 6

| % de líquido humectante | Índice de impureza 791011 | Dureza | Escisión | CV de contenido |
|-------------------------|---------------------------|--------|----------|-----------------|
| 5% (fórmula 5bis)       | 1,5%                      | 20 N   | +++      | 8%              |
| 20% (fórmula 5ter)      | 2,3%                      | 20 N   | -        | 7%              |

El índice de dilución estudiado de principio activo (10%) no permite alcanzar unas homogeneidades de mezcla satisfactorias (coeficiente de variación de contenido > 6%), y ello con 5 a 20% de agua usada como remojo durante la granulación.

Además, los índices de degradación obtenidos siguen siendo, aunque ligeramente inferiores, comparables con los obtenidos con las fórmulas ensayadas en cápsulas blandas (comprendidos entre 1,5 y 2,3% de producto 791011).

A nivel de la preparación de comprimidos, el procedimiento alternativo para la granulación húmeda es la compresión directa. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en granulación resulta por lo tanto lógico estudiar las posibilidades de este procedimiento que se refiere al clorhidrato de idazoxano.

Las características farmacotécnicas del principio activo son las siguientes:

- Masa volúmica a granel comprendida entre 0,5 y 0,8 g/ml
- Diámetro medio comprendido entre 100 y 300  $\mu\text{m}$
- Aptitud favorable a la compresión: sobre una máquina de comprimir alternativa, si se aplica una fuerza de 10.000 Newton, la dureza de los comprimidos obtenidos con el principio activo puro (Volumen = 1  $\text{cm}^3$ ) está comprendida entre 10 y 30 N en un formato redondo de 1  $\text{cm}^2$  de superficie.

## ES 2 297 525 T3

Las fórmulas usadas se representan a continuación en la tabla 7:

TABLA 7

| Materias primas          | Fórmula 8 (mg) | Fórmula 9 (mg) | Fórmula 10 (mg) | Fórmula 11 (mg) | Función                 |
|--------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
| Clohidrato de idazoxano  | 20             | 20             | 20              | 20              | Principio activo        |
| Lactosa monohidratada    | 158            | 152            | 0               | 122,92          | Diluyente               |
| Manitol                  | 0              | 0              | 158             | 0               |                         |
| Celulosa microcristalina | 20             | 20             | 20              | 52,68           | Ligante/<br>disgregante |
| Benehato de glicerol     | 0              | 8              | 0               | 4               | Lubricante              |
| Estearato de magnesio    | 2              | 0              | 2               | 0               | Lubricante              |
| Sílice coloidal anhidra  | 0              | 0              | 0               | 0,4             | Agente de flujo         |
| <b>TOTAL</b>             | <b>200 mg</b>  |                |                 |                 |                         |

Los comprimidos obtenidos se han acondicionado en blister estanco (totalmente de aluminio).

La tabla 8 siguiente describe los resultados farmacotécnicos obtenidos después de la preparación, así como el porcentaje de impureza encontrado después de 1 mes a 40°C, 75 de HR.

TABLA 8

| Estabilidad durante 24 meses de la fórmula 11<br>Condición: 25°C, 60% de Humedad Relativa |       |       |         |         |          |          |
|---|-------|-------|---------|---------|----------|----------|
|   | 0 mes | 1 mes | 3 meses | 6 meses | 12 meses | 24 meses |
| Contenido de clorhidrato de idazoxano (mg/comprimido)                                     | 19,51 | 19,66 | 20,00   | 19,88   | 18,84    | 19,16    |
| % de producto de degradación 791011   | 0,24  | 0,66  | 0,74    | 1,06    | 1,19     | 1,64     |

La fórmula 11 tiene la mejor dureza, presenta el índice de impureza más bajo y, por lo tanto, ha sido elegida. Las fórmulas 8, 9, 10 tienen unas durezas demasiado bajas para poder prever una fabricación industrial en una máquina rotativa. Además, la escisión y el pegado constatados son redhibitorios. Esta fórmula 11 obtenida mediante compresión directa es por lo tanto el mejor compromiso para alcanzar una factibilidad técnica de la forma en compresión directa y una estabilidad satisfactoria del principio activo.

La estabilidad es asimismo satisfactoria mediante un acondicionamiento estanco de tipo blister de aluminio de 45 µm con un opérculo de aluminio de 20 µm (véase tabla 9 a continuación).

TABLA 9

| Estabilidad durante 24 meses de la fórmula 11<br>Condición: 25°C, 60% de Humedad Relativa |       |       |         |         |          |          |
|---|-------|-------|---------|---------|----------|----------|
|   | 0 mes | 1 mes | 3 meses | 6 meses | 12 meses | 24 meses |
| Contenido de clorhidrato de idazoxano (mg/comprimido)                                     | 19,51 | 19,66 | 20,00   | 19,88   | 18,84    | 19,16    |
| % de producto de degradación 791011   | 0,24  | 0,66  | 0,74    | 1,06    | 1,19     | 1,64     |

## ES 2 297 525 T3

### Ejemplo 2

#### Ejemplos de formulaciones

5

| Formulación 1:           |          |
|--------------------------|----------|
| Clorhidrato de idazoxano | 5%       |
| Celulosa microcristalina | 10%      |
| Behenato de glicerol     | 5%       |
| 10 Sílice coloidal       | 0,1%     |
| Lactosa monohidratada    | csp 100% |

15 Esta formulación permite preparar unos comprimidos titulados entre 10 y 30 mg de clorhidrato de idazoxano acondicionados en blister totalmente de aluminio.

20

| Formulación 2:           |          |
|--------------------------|----------|
| Clorhidrato de idazoxano | 5%       |
| Celulosa microcristalina | 40%      |
| Behenato de glicerol     | 1%       |
| Sílice coloidal          | 0,1%     |
| 25 Lactosa monohidratada | csp 100% |

Esta fórmula permite preparar unos comprimidos titulados entre 10 y 30 mg de clorhidrato de idazoxano acondicionados en blister totalmente de aluminio.

30

| Formulación 3:           |          |
|--------------------------|----------|
| Clorhidrato de idazoxano | 5%       |
| Celulosa microcristalina | 40%      |
| Behenato de glicerol     | 5%       |
| 35 Sílice coloidal       | 0,5%     |
| Lactosa monohidratada    | csp 100% |

40 Esta fórmula permite preparar unos comprimidos titulados entre 10 y 30 mg de clorhidrato de idazoxano acondicionados en blister totalmente de aluminio.

45

| Formulación 4:           |          |
|--------------------------|----------|
| Clorhidrato de idazoxano | 20%      |
| Celulosa microcristalina | 10%      |
| Behenato de glicerol     | 5%       |
| Sílice coloidal          | 0,1%     |
| 50 Lactosa monohidratada | csp 100% |

Esta fórmula permite preparar unos comprimidos titulados entre 10 y 30 mg de clorhidrato de idazoxano acondicionados en blister totalmente de aluminio.

55

| Formulación 5:           |          |
|--------------------------|----------|
| Clorhidrato de idazoxano | 20%      |
| Celulosa microcristalina | 40%      |
| Behenato de glicerol     | 2%       |
| 60 Sílice coloidal       | 0,1%     |
| Lactosa monohidratada    | csp 100% |

65 Esta fórmula permite preparar unos comprimidos titulados entre 10 y 30 mg de clorhidrato de idazoxano acondicionados en blister totalmente de aluminio.

## ES 2 297 525 T3

### Formulación 6:

|                          |          |
|--------------------------|----------|
| Clorhidrato de idazoxano | 20%      |
| Celulosa microcristalina | 40%      |
| Behenato de glicerol     | 5%       |
| Sílice coloidal          | 0,1%     |
| Lactosa monohidratada    | csp 100% |

Esta fórmula permite preparar unos comprimidos titulados entre 10 y 30 mg de clorhidrato de idazoxano acondicionados en blister totalmente de aluminio.

### Formulación 7:

|                          |          |
|--------------------------|----------|
| Clorhidrato de idazoxano | 10%      |
| Celulosa microcristalina | 26,34%   |
| Behenato de glicerol     | 2%       |
| Sílice coloidal          | 0,2%     |
| Lactosa monohidratada    | csp 100% |

Esta fórmula permite preparar unos comprimidos titulados entre 10 y 30 mg de clorhidrato de idazoxano acondicionados en blister totalmente de aluminio.

NB: Los resultados de los análisis fisicoquímicos de estos comprimidos ejemplificados (formulaciones 1 a 7), preparados en una máquina rotativa industrial, después del acondicionamiento estanco, han mostrado:

- un tiempo de desagregación de los comprimidos inferior a 15 minutos justo después de la preparación y a lo largo del tiempo,
- un porcentaje de principio activo disuelto superior a 80% en 30 minutos después de la preparación y a lo largo del tiempo,
- unos C.V. de contenido inferior a 6%,
- un contenido medio de los comprimidos a  $\pm 5\%$  de la dosificación teórica en principio activo,
- una buena estabilidad a lo largo del tiempo, siendo la suma de las impurezas inferior a 2% después de 24 meses a 25°C, 60 de HR,
- una buena calidad microbiológica después de la preparación y a lo largo del tiempo.

### Ejemplo 3

#### *Perfil de degradación y estabilidad*

Un estudio de fotoestabilidad según los criterios ICH no ha mostrado ninguna degradación. Por otra parte, se ha realizado un estudio de estabilidad en condición a largo plazo y acelerada, y la tabla 10 muestra la estabilidad a largo plazo del polimorfo de forma I:

TABLA 10

*Estabilidad a largo plazo (en meses)*

| Lote de la forma I | 25°C/60% de HR <sup>1</sup> | 30°C/70% de HR | 40°C/75% de HR |
|--------------------|-----------------------------|----------------|----------------|
| OP2                | 24                          | 24             | 9              |
| 500                | 24                          | 24             | 6              |
| 501                | 24                          | 24             | 6              |
| 503                | 9                           | 6              | 6              |
| 504                | 9                           | 6              | 6              |

<sup>1</sup>HR = humedad relativa

## ES 2 297 525 T3

### Ejemplo 4

#### *Análisis de la solubilidad del polimorfo de forma I*

5 La tabla 11 muestra la solubilidad del polimorfo de forma I en diversos disolventes.

TABLA 11

| Lote de forma I | Agua               | Etanol                | Acetato de etilo        |
|-----------------|--------------------|-----------------------|-------------------------|
| OP2             | Libremente soluble | Soluble               | Prácticamente insoluble |
| 500             | Libremente soluble | Soluble               | Prácticamente insoluble |
| 501             | Libremente soluble | Soluble               | Prácticamente insoluble |
| 503             | Libremente soluble | Soluble               | Prácticamente insoluble |
| 504             | Libremente soluble | Soluble               | Prácticamente insoluble |
| 507             | Libremente soluble | Moderadamente Soluble | Prácticamente insoluble |
| 508             | Libremente soluble | Soluble               | Prácticamente insoluble |

### Ejemplo 5

#### *Procedimientos de síntesis*

##### *5.1. Procedimientos de síntesis del clorhidrato de idazoxano de la técnica anterior*

El clorhidrato de idazoxano se puede sintetizar según el método publicado descrito a continuación:

30 *Preparación de clorhidrato de 2-[2-(1,4-benzodioxanil)]-2-imidazolino.* Se añade una disolución de metóxido de sodio (1,45 g) en metanol (20 ml) en el espacio de un minuto a una disolución agitada de 2-ciano-1,4-benzodioxano (145 g) en metanol (870 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 horas más a temperatura ambiente, la disolución se enfría y de añade gota a gota etilendiamina (64,7 g) a la temperatura de 5°C. Entonces, se añade una disolución de cloruro de hidrógeno en metanol (134 g de disolución que contiene 34,8 g de cloruro de hidrógeno) a la disolución agitada en el espacio de 2 horas y a la temperatura de 5°C. Después de 20 horas más a 0-10°C, el dihidrocloruro de etilendiamina precipitado se elimina mediante filtración, y el filtrado se reduce a 300 g al vacío a 40°C. También se elimina dihidrocloruro de etilendiamina y el filtrado restante se somete a una evaporación al vacío a 40°C hasta el secado completo. El residuo sólido (225 g) se agita con diclorometano (1,1 litros) y el cloruro de hidrógeno seco se pone en barboteo a 5-10°C hasta la obtención de un ligero exceso. Después, el producto en bruto se elimina mediante filtración (172 g) y se combina con una segunda cosecha (24 g) obtenida mediante concentración del filtrado al vacío a 40°C. La cristalización de estas dos cosechas a partir del etanol con filtración en caliente y concentración del filtrado al vacío hasta la obtención de 384 g da un producto cristalino blanco roto (175,5 g, 81%), punto de fusión 207-208°C. Si la etilendiamina y el cloruro de hidrógeno se añaden en el orden inverso en el metanol, se obtiene un rendimiento similar.

##### *5.2. Procedimientos de síntesis del clorhidrato de idazoxano con polimorfos*

El clorhidrato de idazoxano que comprende un polimorfo de cualquiera de las formas I se puede sintetizar según el método descrito a continuación:

- (a) *Etapa 1.* La primera etapa consiste en la obtención de 2-ciano-1,4-benzodioxano a partir de la reacción del catecol y del 2-cloroacrilonitrilo en presencia de carbonato de potasio pulverizado y de un catalizador, el bromuro de tetrabutilamonio, en una mezcla de tolueno y de dioxano. La reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 80 y 90°C. Después de una doble decoloración, el tolueno se evapora y se obtiene un extracto oleoso de 2-ciano-1,4-benzodioxano en forma racémica.
- (b) *Etapa 2.* En presencia de metóxido de sodio, el 2-ciano-1,4-benzodioxano da un imidato no aislado, que también se cicliza en idazoxano en presencia de etilendiamina y de ácido clorhídrico. El exceso de etilendiamina se cristaliza mediante adición de ácido clorhídrico, y después se elimina mediante filtración. La recristalización del clorhidrato de idazoxano se realiza en etanol. La sustancia medicamentosa obtenida corresponde a la forma I racémica.

Una etapa de purificación suplementaria con la ayuda de diferentes disolventes permite obtener diferentes polimorfos del clorhidrato de idazoxano.

- (c) *Etapa 3. Purificación.* La purificación del compuesto final es posible cuando cualquiera de sus atributos no respeta las especificaciones.

## ES 2 297 525 T3

Para las impurezas tales como la ceniza sulfatada, los metales pesados y el contenido en etilendiamina, el re-tratamiento consiste en un retorno a la base seguido de un lavado líquido-líquido antes de la vuelta a la forma hidrocloreuro. Entonces, se realiza una recristalización.

5 En caso de no-conformidad en relación con la claridad de la disolución, la coloración de la disolución, el pH de la disolución, el contenido en 2-cloroacrilonitrilo y las sustancias asociadas (cromatografía líquida de alta presión), el re-tratamiento consiste en una recristalización.

En caso de no-conformidad en relación con el contenido en agua y los disolventes residuales, se prosigue el secado.

10 Esta etapa de purificación/recristalización se puede realizar mediante los siguientes disolventes: acetonitrilo, n-propanol, metanol, etanol, butanol-1 y n-butanol. La forma III se obtiene mediante recristalización de la forma I con etanol.

15 La forma IV se obtiene mediante recristalización de la forma I con butanol-1.

Un monohidrato de clorhidrato de idazoxano (forma V) se obtiene mediante reinfusión de la forma I en 5 volúmenes de una mezcla acetona-agua.

20 La forma VI se puede obtener manteniendo una suspensión de una parte en peso seco de forma I en 7 volúmenes de etanol a 100° bajo agitación constante y a temperatura ambiente durante 1 a 4 días, filtrando al vacío y secando en un horno al vacío a 70°C durante una noche.

25 Asimismo, se puede obtener la forma VI manteniendo una disolución de forma I en el etanol bajo agitación constante y a alta temperatura, destilando el etanol al vacío hasta la evaporación parcial del disolvente, de manera que se induce la cristalización, enfriando después la disolución a 0° en un periodo de 3 horas, y filtrando y secando en un horno al vacío a 70°C durante la noche.

30 Ejemplo 6

*Análisis cristalográfico mediante difracción de los rayos X en polvo de los polimorfos I a VI del idazoxano*

35 Se ha realizado una cristalografía por difracción de los rayos X sobre polvo en las formas I a VI del idazoxano obtenidas según el procedimiento de la presente invención, tal como se detalla a continuación en la tabla 12.

TABLA 12

40

| <i>Muestra de polimorfos del idazoxano analizados mediante cristalografía por difracción de los rayos X sobre polvo</i> |                            |
|---|----------------------------|
| Muestra de polimorfos   | Procedimiento              |
| Forma I   | Ejemplos 5.1 y 5.2         |
| 45 Forma II   | Ejemplo 5.1                |
| Forma III   | Ejemplo 5.2 (etanol)       |
| Forma IV  | Ejemplo 5.2 (butanol-1)    |
| Forma V   | Ejemplo 5.2 (agua acetona) |
| 50 Forma VI   | Ejemplo 5.2                |

55 Las muestras han sido analizadas por medio de un aparato Philips PW 1730 equipado con un goniómetro horizontal CGR de tipo C y con un anticátodo Cu ( $A=1,54051 \text{ \AA}$ ), que funciona a 40 kV y 20 mA.

La preparación de la muestra se ha realizado según el procedimiento estándar de explotación, según las instrucciones del fabricante, usando una placa portamuestras sin parásitos. Las muestras se han analizado después de una ligera trituración con mortero y con pilón para garantizar una buena homogeneidad.

60 Se ha observado que la fusión y la descomposición del clorhidrato de idazoxano no permiten un estudio termooanalítico de los polimorfos en este intervalo de temperatura. Sólo la cristalografía por difracción de los rayos X puede permitir el descubrimiento de diferentes formas cristalinas.

65 La figura 1 representa el difractograma de los rayos X para el polimorfo del idazoxano de forma I, preparado según el procedimiento de la presente invención (ejemplo 5.2); la figura 2 representa el difractograma de los rayos X para el polimorfo del idazoxano de forma II, preparado según la técnica anterior (ejemplo 5.1); las figuras 3 y 4 representan el difractograma de los rayos X para los polimorfos del idazoxano de forma III y IV, respectivamente (ejemplo 5.2); la figura 5 representa el difractograma de los rayos X para el polimorfo del idazoxano de forma V (ejemplo 5.2); la figura

## ES 2 297 525 T3

6 representa el difractograma de los rayos X para el polimorfo del idazoxano de forma VI. Los datos que corresponden a los difractogramas de los rayos X se representan a continuación en las tablas 13 a 18:

5

TABLA 13

*Polimorfo del idazoxano de forma I*

10

| Pico | Theta (grado) | D (Å)   | Pico | Theta (grado) | D (Å)  |
|------|---------------|---------|------|---------------|--------|
| 1    | 4,0200        | 10,9872 | 10   | 12,1400       | 3,6626 |
| 2    | 6,6400        | 6,6613  | 11   | 12,3800       | 3,5927 |
| 3    | 6,9000        | 6,4115  | 12   | 12,9800       | 3,4293 |
| 4    | 7,0800        | 6,2493  | 13   | 13,3000       | 3,3482 |
| 5    | 8,0800        | 5,4801  | 14   | 13,5200       | 3,2947 |
| 6    | 9,0000        | 4,9238  | 15   | 14,9000       | 2,9956 |
| 7    | 9,9600        | 4,4534  | 16   | 15,0600       | 2,9645 |
| 8    | 10,8400       | 4,0956  | 17   | 15,2400       | 2,9303 |
| 9    | 11,7200       | 3,7919  | 18   | 21,4000       | 2,1110 |

25

TABLA 14

*Polimorfo del idazoxano de forma II*

30

| Pico | Theta (grado) | D (Å)  | Pico | Theta (grado) | D (Å)  |
|------|---------------|--------|------|---------------|--------|
| 1    | 4,7400        | 9,3213 | 8    | 12,3000       | 3,6157 |
| 2    | 5,7200        | 7,7283 | 9    | 12,9400       | 3,4397 |
| 3    | 6,6800        | 6,6216 | 10   | 13,5400       | 3,2899 |
| 4    | 7,5000        | 5,9012 | 11   | 14,3000       | 3,1185 |
| 5    | 8,9200        | 4,9676 | 12   | 15,6800       | 2,8500 |
| 6    | 9,9600        | 4,4534 | 13   | 16,8600       | 2,6557 |
| 7    | 11,5200       | 3,8569 | 14   | 18,9000       | 2,3779 |

45

TABLA 15

*Polimorfo del idazoxano de forma III*

50

| Pico | Theta (grado) | D (Å)   | Pico | Theta (grado) | D (Å)  |
|------|---------------|---------|------|---------------|--------|
| 1    | 4,0400        | 10,9329 | 11   | 10,8200       | 4,1031 |
| 2    | 4,7000        | 9,4004  | 12   | 11,4600       | 3,8768 |
| 3    | 5,7400        | 7,7014  | 13   | 11,6400       | 3,8176 |
| 4    | 6,6200        | 6,6814  | 14   | 12,3200       | 3,6099 |
| 5    | 6,9200        | 6,3930  | 15   | 12,9400       | 3,4397 |
| 6    | 7,4600        | 5,9326  | 16   | 13,5400       | 3,2899 |
| 7    | 8,0400        | 5,5072  | 17   | 14,2400       | 3,1313 |
| 8    | 8,7800        | 5,0462  | 18   | 15,0600       | 2,9645 |
| 9    | 8,9800        | 4,9347  | 19   | 15,6200       | 2,8607 |
| 10   | 9,9800        | 4,4445  | 20   | 16,8400       | 2,6588 |

65

# ES 2 297 525 T3

TABLA 16

*Polimorfo del idazoxano de forma IV*

| Pico | Theta (grado) | D (Å)  | Pico | Theta (grado) | D (Å)  |
|------|---------------|--------|------|---------------|--------|
| 1    | 4,8000        | 9,2050 | 10   | 11,4000       | 3,8969 |
| 2    | 5,9000        | 7,4933 | 11   | 11,9000       | 3,7354 |
| 3    | 6,8400        | 6,4675 | 12   | 12,2200       | 3,6390 |
| 4    | 7,3200        | 6,0454 | 13   | 12,6800       | 3,5090 |
| 5    | 8,0800        | 5,4801 | 14   | 13,8400       | 3,2200 |
| 6    | 8,6600        | 5,1156 | 15   | 14,4200       | 3,0930 |
| 7    | 9,4600        | 9,6869 | 16   | 14,9800       | 2,9799 |
| 8    | 9,6800        | 4,5809 | 17   | 18,1000       | 2,4793 |
| 9    | 11,1600       | 3,9796 |      |               |        |

TABLA 17

*Monohidrato de idazoxano de forma V*

| Pico | Theta (grado) | D (Å)  | Pico | Theta (grado) | D (Å)  |
|------|---------------|--------|------|---------------|--------|
| 1    | 5,0400        | 8,7677 | 9    | 12,9200       | 3,4449 |
| 2    | 5,8400        | 7,5700 | 10   | 13,7400       | 3,2430 |
| 3    | 7,9400        | 5,5761 | 11   | 13,9400       | 3,1973 |
| 4    | 9,2800        | 4,7765 | 12   | 14,5200       | 3,0722 |
| 5    | 9,4400        | 4,6963 | 13   | 14,8200       | 3,0114 |
| 6    | 10,1200       | 4,3837 | 14   | 15,2800       | 2,9228 |
| 7    | 12,0200       | 3,6986 | 15   | 16,2800       | 2,7477 |
| 8    | 12,5600       | 3,5420 | 16   | 16,7400       | 2,6742 |

TABLA 18

*Monohidrato de idazoxano de forma VI*

| Pico | Theta (grado) | D (Å)  | Pico | Theta (grado) | D (Å)  |
|------|---------------|--------|------|---------------|--------|
| 1    | 5,6150        | 7,8723 | 13   | 13,5150       | 3,2959 |
| 2    | 6,7350        | 6,5678 | 14   | 13,9950       | 3,1850 |
| 3    | 7,5350        | 5,8739 | 15   | 14,5250       | 3,0712 |
| 4    | 9,5250        | 4,6547 | 16   | 14,9350       | 2,9887 |
| 5    | 10,3450       | 4,2893 | 17   | 15,0450       | 2,9673 |
| 6    | 10,6050       | 4,1853 | 18   | 15,1950       | 2,9387 |
| 7    | 11,0350       | 4,0241 | 19   | 16,3450       | 2,7370 |
| 8    | 11,2850       | 3,9361 | 20   | 17,0450       | 2,6278 |
| 9    | 11,5350       | 3,8519 | 21   | 17,2850       | 2,5924 |
| 10   | 12,1150       | 3,6701 | 22   | 17,5750       | 2,5509 |
| 11   | 12,3750       | 3,5941 | 21   | 17,8250       | 2,5163 |
| 12   | 12,9550       | 3,4358 |      |               |        |

Estos resultados reflejan la estructura cristalina de los polimorfos. El grado de cristalinidad diferente de las distintas formas examinadas dio una modulación importante de las intensidades, sobre todo con la intensidad sustancialmente modificada de los rayos X a 4,02 grados  $\theta$ . Los difractogramas de las fórmulas II, III y IV son visiblemente diferentes

## ES 2 297 525 T3

unos de otros. Por ejemplo, el difractograma de la forma II presenta tres picos de difracción a 5,52, 7,5 y 11,52 grados  $\theta$ . El pico a 4,04 grados  $\theta$ , característico de la forma III, no existe en el difractograma de la forma II. La forma III presenta un pico de difracción a 4,70 grados  $\theta$ , que no existe en el difractograma de la forma IV. La forma IV presenta dos picos a 8,78 y 8,98 grados  $\theta$ , que no existen en el difractograma de la forma III. El difractograma de la forma V es  
5 asimismo único y fácil de distinguir de los demás.

### Ejemplo 7

#### 10 *Análisis térmico diferencial sobre los polimorfos I a V del idazoxano*

El análisis térmico diferencial se ha realizado sobre los polimorfos de forma I a V obtenidos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención (ejemplo 5.2).

15 Las muestras se han dispuesto en unos recipientes de aluminio cerrados y engastados. Se han analizado tres muestras de 4 mg de cada una de las formas I a V. Las temperaturas de principio de fusión se han determinado según las directivas del IUPAC midiendo la temperatura en la intersección de la línea de base extendida (porción lineal de la curva del análisis térmico diferencial) con la tangente de la pendiente más recta del lado anterior del pico. Las temperaturas finales corresponden al vértice de los picos. El material se ha calibrado usando la entalpía de fusión del indio  
20 (28,5 J/g) como valor de referencia. Las muestras se han sometido a dos análisis a 10°C/mn de 30 a 240°C y de 150 a 240°C. El objetivo del segundo análisis era determinar con precisión las temperaturas de principio y de final de la fusión. Para ello, se han realizado cuatro determinaciones para cada muestra, y la media de estos valores, al igual que el error relativo, se han calculado por medio de las tablas de Student-Fisher ( $t=3,182$  para  $P=0,05$ ). Las entalpías se han calculado de la misma manera, pero sobre la base de cinco determinaciones ( $t=2,776$ ,  $P=0,05$ ).

25 Se ha realizado un análisis termogravimétrico sobre 9,888 mg de monohidrato de idazoxano de forma V de 30 a 400°C, bajo nitrógeno, a 10°C/mn.

30 Las figuras 7 y 8 representan unos termogramas representativos de análisis térmico diferencial (tal como se mide por el aparato citado anteriormente) para las formas I a V del idazoxano preparadas de acuerdo con los procedimientos de la presente invención.

No se ha observado ninguna transformación sólido-sólido en ninguna muestra durante el aumento de temperatura antes de la fusión.

35 Los resultados de las muestras múltiples se representan en la tabla 19:

40 TABLA 19  
*Análisis térmico diferencial*

| Polimorfo  | Temperatura de principio (°C) | Picos de temperatura (°C) |
|------------|-------------------------------|---------------------------|
| 45 Forma I | 199,3 ± 0,3                   | 207,5 ± 0,2               |
| Forma II   | 198,1 ± 0,5                   | 203,9 ± 0,4               |
| Forma III  | 196,9 ± 0,3                   | 203,8 ± 0,5               |
| Forma IV   | 200,4 ± 0,3                   | 205,3 ± 0,5               |
| 50 Forma V | 201 ± 0,4                     | 205,6 ± 0,4               |

55 Tal como lo muestran los datos representados anteriormente, las formas I a V del idazoxano presentan unos termogramas de análisis térmico diferencial únicos.

60 El monohidrato de idazoxano de forma V presenta un pico endotérmico que indica la pérdida de una molécula de agua a 87,5 ± 0,4°C con una entalpía de deshidratación de 207,6 ± 5,6 J/g. Un segundo pico endotérmico empieza a 201 ± 0,4°C y termina a 205,6 ± 0,4°C, lo que corresponde al punto de fusión de la muestra y se encuentra en el intervalo de descomposición de la molécula. Esta descomposición se manifiesta mediante un pico exotérmico después de la fusión que se sitúa alrededor de 220°C.

65 Según el régimen de calentamiento, es decir la frecuencia del barrido, a la que el análisis térmico diferencial se realiza, las normas de calibrado usadas, la calibración del aparato, la humedad relativa y la pureza química, las endotermas de los diferentes polimorfos del idazoxano analizados pueden variar. Para cualquier muestra dada, la endoterma observada puede diferir asimismo de un aparato a otro, pero permanecerá generalmente en los intervalos definidos en el presente documento siempre y cuando los aparatos estén calibrados de manera similar.

## ES 2 297 525 T3

### Ejemplo 8

#### 8.1. Racemización del idazoxano *in vitro*

5 Una asimetría a nivel de la posición C2 de la molécula de idazoxano da lugar a dos enantiómeros, las formas R(-) y S(+). La labilidad del protón en esta posición permite una interconversión espontánea entre las dos formas. Se han usado unos métodos que forman parte de la química fisiológica, de la bioquímica y de la biología para estudiar la racemización del idazoxano *in vitro*.

10 La labilidad del protón C2 se ha estudiado mediante espectroscopia por resonancia magnética nuclear a fin de seguir el intercambio protón-deuterio en un tampón de fosfato fisiológico (pH 7,4) a 37°C. Aproximadamente 50% del intercambio se ha producido al final de 80 minutos, y el intercambio estaba prácticamente terminado al final de 4 horas.

15 Se ha estudiado la racemización de los dos enantiómeros en un tampón de fosfato (pH 7,4) a 25 y 37°C mediante cromatografía líquida de alta presión. La cinética de racemización de los dos enantiómeros resultó idéntica, con una semivida de racemización de aproximadamente 5 horas a 25°C y de 1 hora a 37°C.

20 Los valores de unión de los  $\alpha_2$ -adrenorreceptores para los dos enantiómeros se han evaluado por medio de un tejido cortical de rata. Además, la actividad biológica se ha evaluado mediante la inhibición de la hipotermia inducida por el guanabenz en las ratas. Inicialmente, la forma S(+) ha mostrado una afinidad de unión diez veces superior a la de la forma R(-), y resultó ser 15 veces más eficaz en el antagonismo de la hipotermia. Sin embargo, una preincubación en un tampón a 37°C durante 1h 30 para el ensayo de unión y durante 4 horas en el modelo de comportamiento, ha permitido concluir que no existía ninguna diferencia perceptible de actividad entre los dos enantiómeros, lo que indica  
25 que el equilibrio de la racemización se había alcanzado realmente.

#### 8.2. Farmacocinética de los enantiómeros del idazoxano

30 Se han repartido al azar unos sujetos masculinos, jóvenes y con buena salud para recibir una única dosis de cada una de las siguientes sustancias en una ocasión: 20 mg de racemato de idazoxano (polimorfo de forma I); 10 mg del enantiómero R(-); 10 mg del enantiómero S(+). Los parámetros farmacocinéticos para cada enantiómero se representan a continuación en las tablas 20 y 21.

TABLA 20

35

*Parámetros farmacocinéticos del idazoxano R(-) después de una sola administración del racemato (20 mg) o del enantiómero solo (10 mg)*

| Elemento recibido | C <sub>max</sub> , (ng/ml) | T <sub>max</sub> , (hora) | AUC <sub>0-∞</sub> , ng.h/ml | t <sub>1/2</sub> (hora) | CL <sub>tot</sub> /F (l/h) | V <sub>d</sub> /F (l) |
|-------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Racemato          | 11,9 ± 4,6                 | 2,1 ± 0,7                 | 58 ± 23                      | 3,3 ± 0,4               | 170 ± 76                   | 789 ± 315             |
| idazoxano R(-)    | 10,2 ± 3,9                 | 2,5 ± 0,5                 | 43 ± 19                      | 3,1 ± 0,6               | 230 ± 92                   | 988 ± 293             |
| idazoxano         | 1,3 ± 0,7                  | 3,7 ± 0,5                 | 11 ± 6                       | 3,7 ± 0,4               | n.a.                       | n.a.                  |

40

45

TABLA 21

50

*Parámetros farmacocinéticos del idazoxano S(+) después de una sola administración del racemato (20 mg) o del enantiómero solo (10 mg)*

| Elemento recibido  | C <sub>max</sub> , (ng/ml) | T <sub>max</sub> , (hora) | AUC <sub>0-∞</sub> , ng.h/ml | t <sub>1/2</sub> (hora) | CL <sub>tot</sub> /F (l/h) | V <sub>d</sub> /F (l) |
|--------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Racemato           | 8,3 ± 3,6                  | 2,1 ± 0,7                 | 44 ± 21                      | 3,3 ± 0,4               | 245 ± 136                  | 1137 ± 540            |
| idazoxano R(-)     | 1,6 ± 1,0                  | 4,0 ± 0                   | 14 ± 8                       | 4,1 ± 0,5               | n.a.                       | n.a.                  |
| idazoxano S(+)     | 7,2 ± 5,1                  | 2,1 ± 0,8                 | 27 ± 13                      | 7,8 ± 0,5               | 397 ± 205                  | 1515 ± 692            |
| n.a.: No aplicable |                            |                           |                              |                         |                            |                       |

55

60

65 Los resultados indican que las formas R(-) y S(+) del idazoxano presentan unas características farmacocinéticas diferentes. El enantiómero S(+) presenta un aclaramiento aparente y una distribución aproximadamente 1,5 veces superior que el enantiómero R(-), pero un t<sub>1/2</sub> similar, conllevando unos niveles de R(-) más elevados en el plasma.

## ES 2 297 525 T3

Los dos enantiómeros se convierten uno en otro según un proceso lento y limitado ( $T_{\max}$  de aproximadamente 4 horas;  $t_{1/2}$  de conversión de R(-) en S(+) de 5 horas y de S(+) en R(-) de 4 horas), siendo la formación de R(-) ligeramente superior a la de S(+). Las características farmacocinéticas de cada enantiómero, después de la administración del racemato, combinan las características farmacocinéticas del enantiómero determinadas después de la administración del enantiómero de forma aislada, lo que sugiere que no se produce ninguna interacción entre los enantiómeros cuando se administran juntos. Las concentraciones de S(+) y R(-) culminan y declinan a un ritmo similar, y R(-) circula en una proporción más grande que S(+). Los tres medicamentos administrados han sido todos bien tolerados.

### 10 Ejemplo 9

#### *Uso del idazoxano como medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia*

El idazoxano ha sido objeto de un estudio de doble-cego, con un placebo como control, en 17 pacientes que padecen esquizofrenia o trastornos esquizoafectivos, considerados como rebeldes al tratamiento con los neurolepticos habituales (R.E. Litman, W.W. Hong *et al.*, J. Clin. Psychopharmacol. Agosto; 13(4): 264-7 (1993); R.E. Litman, T.P. Su *et al.*, Br. J. Psychiatry. Mayo; 168(5): 571-9 (1996)).

Los tratamientos de los pacientes se han modificado de manera que se estabilizan durante al menos 2 semanas con clorhidrato de flufenazina, usando mesilato de benzotropia para dominar los síntomas extrapiramidales (uno de los pacientes fue estabilizado con la tioridazina debido a unos síntomas extrapiramidales graves). Se ha añadido idazoxano a la dosis inicial de 20 mg dos veces por día, y se ha aumentado la dosis progresivamente en 20 mg cada vez durante dos semanas hasta una dosis fija, óptima, con una dosis diana de 120 mg/día mantenida durante al menos 4 semanas. Poco a poco, se ha reducido la posología del idazoxano de 20 mg por día durante 2 semanas, mientras que los pacientes recibían flufenazina sola durante al menos 3 semanas. Después de un periodo de abstinencia terapéutica, 12 de los pacientes han recibido la clozapina, con una posología óptima, durante al menos 5 semanas.

La adición del idazoxano al tratamiento mediante la flufenazina conllevó una reducción significativa de los síntomas con relación a una monoterapia con flufenazina. Se han observado unas mejoras a nivel de la escala global de apreciación psicótica de Bunney-Hamburg, del resultado total de la escala abreviada de apreciación psiquiátrica, de los síntomas negativos de la escala abreviada de apreciación psiquiátrica y de los síntomas positivos de la escala abreviada de apreciación psiquiátrica, incluido lo que se refiere a los pensamientos inhabituales y el recelo paranoico. Incluso si la mejora se consideró modesta (una reducción del orden de 10 a 15% del resultado total de la escala abreviada de apreciación psiquiátrica), ésta resultó ser de un nivel comparable con el obtenido en caso de recurrir a otros medicamentos no neurolepticos para aumenta el efecto de agentes neurolepticos. Las mejoras del resultado total y de los síntomas positivos de la escala abreviada de apreciación psiquiátrica están en correlación con las modificaciones observadas a nivel de los indicadores noradrenérgicos plasmáticos y urinarios.

Además, el tratamiento mediante el idazoxano asociado con la flufenazina resultó respaldar la comparación con el tratamiento mediante la clozapina sola.

45

50

55

60

65

## ES 2 297 525 T3

### REIVINDICACIONES

5 1. Composición farmacéutica que comprende 5 a 25% de una sal de idazoxano o de hidrato de idazoxano o de sus derivados, 10 a 40% de celulosa microcristalina, 0,1 a 5% de lubricante, 0,1 a 05% de sílice coloidal y 25 a 90% de lactosa, con relación a la masa total.

10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende 5 a 25% de una sal de idazoxano o de hidrato de idazoxano o de sus derivados, 10 a 40% de celulosa microcristalina, 1 a 5% de lubricante, 0,1 a 0,5% de sílice coloidal y 29,5 a 84,8% de lactosa, con relación a la masa total.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la sal es el clorhidrato.

15 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho idazoxano es el polimorfo de forma I, **caracterizada** porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,0200, 6,6400, 6,9000, 7,0800, 8,0800, 9,0000, 9,9600, 10,8400, 11,7200, 12,1400, 12,3800, 12,9800, 13,3000, 13,5200, 14,9000, 15,0600, 15,2400 y 21,4000 grados  $\theta$ .

20 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho idazoxano es el polimorfo de forma I, **caracterizada** porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,0200, 6,6400, 6,9000, 7,0800, 8,0800, 9,0000, 9,9600, 10,8400, 11,7200, 12,1400, 12,3800, 12,9800, 13,3000, 13,5200, 14,9000, 15,0600, 15,2400 y 21,4000 grados  $\theta$ , y al que le falta al menos un pico a aproximadamente 4,7400, 5,7200, 8,9200, 16,8600 ó 18,9000 grados  $\theta$ .

25 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho polimorfo de forma I está **caracterizado** porque presenta un termograma de análisis térmico diferencial que presenta un valor máximo único a aproximadamente  $207,5 \pm 0,2$ .

30 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho idazoxano es el polimorfo de forma I, **caracterizada** porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,0200, 6,6400, 6,9000, 7,0800, 8,0800, 9,0000, 9,9600, 10,8400, 11,7200, 12,1400, 12,3800, 12,9800, 13,3000, 13,5200, 14,9000, 15,0600, 15,2400 y 21,4000 grados  $\theta$ , y porque presenta un termograma de análisis térmico diferencial que presenta un valor máximo único a aproximadamente  $207,5 \pm 0,2$ .

35 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho idazoxano es el polimorfo de forma II, **caracterizada** porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,7400, 5,7200, 6,6800, 7,5000, 8,9200, 9,9600, 11,5200, 12,3000, 12,9400, 13,5400, 14,3000, 15,6800, 16,8600 y 18,9000 grados  $\theta$ .

40 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho polimorfo de forma II está **caracterizado** porque presenta un termograma de análisis térmico diferencial que presenta un valor máximo único a aproximadamente  $203,9 \pm 0,4$ .

45 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho idazoxano es el polimorfo de forma II, **caracterizada** porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,7400, 5,7200, 6,6800, 7,5000, 8,9200, 9,9600, 11,5200, 12,3000, 12,9400, 13,5400, 14,3000, 15,6800, 16,8600 y 18,9000 grados  $\theta$ , y porque presenta un termograma de análisis térmico diferencial que presenta un valor máximo único a aproximadamente  $203,9 \pm 0,4$ .

50 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho idazoxano es el polimorfo de forma III, **caracterizada** porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,0400, 4,7000, 5,7400, 6,6200, 6,9200, 7,4600, 8,0400, 8,7800, 8,9800, 9,9800, 10, 8200, 11,4600, 11,6400, 12,3200, 12,9400, 13,5400, 14,2400, 15,0600, 15,6200 y 16,8400 grados  $\theta$ .

55 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho polimorfo de forma III está **caracterizado** porque presenta un termograma de análisis térmico diferencial que presenta un valor máximo único a aproximadamente  $203,8 \pm 0,5$ .

60 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho idazoxano es el polimorfo de forma III, **caracterizada** porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,0400, 4,7000, 5,7400, 6,6200, 6,9200, 7,4600, 8,0400, 8,7800, 8,9800, 9,9800, 10,8200, 11,4600, 11,6400, 12,3200, 12,9400, 13,5400, 14,2400, 15,0600, 15,6200 y 16,8400 grados  $\theta$ , y porque presenta un termograma de análisis térmico diferencial que presenta un valor máximo único a aproximadamente  $203,8 \pm 0,5$ .

65 14. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho idazoxano es el polimorfo de forma IV, **caracterizada** porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,8000, 5,9000, 6,8400, 7,3200, 8,0800, 8,6600, 9,4600, 9,6800, 11,1600, 11,4000, 11,9000, 12,2200, 12,6800, 13,8400, 14,4200, 14,9800 y 18,1000 grados  $\theta$ .

## ES 2 297 525 T3

15. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho idazoxano es el polimorfo de forma IV, **caracterizada** porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,8000, 5,9000, 6,8400, 7,3200, 8,0800, 8,6600, 9,4600, 9,6800, 11,1600, 11,4000, 11,9000, 12,2200, 12,6800, 13,8400, 14,4200, 14,9800 y 18,1000 grados  $\theta$ , y al que le falta al menos un pico a aproximadamente 6,6800, 13,5400, 15,6800, 16,8600 ó 18,9000 grados  $\theta$ .
16. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho polimorfo de forma IV está **caracterizado** porque presenta un termograma de análisis térmico diferencial que presenta un valor máximo único a aproximadamente  $205,3 \pm 0,5$ .
17. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho idazoxano es el polimorfo de forma III, **caracterizada** porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,8000, 5,9000, 6,8400, 7,3200, 8,0800, 8,6600, 9,4600, 9,6800, 11,1600, 11,4000, 11,9000, 12,2200, 12,6800, 13,8400, 14,4200, 14,9800 y 18,1000 grados  $\theta$ , y porque presenta un termograma de análisis térmico diferencial que presenta un valor máximo único a aproximadamente  $205,3 \pm 0,5$ .
18. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho monohidrato de idazoxano es el polimorfo de forma V, **caracterizada** porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 5,0400, 5,8400, 7,9400, 9,2800, 9,9400, 10,1200, 12,0200, 12,5600, 12,9200, 13,7400, 13,9400, 14,5200, 14,8200, 15,2800, 16,2800 y 16,7400 grados  $\theta$ .
19. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho monohidrato de idazoxano es el polimorfo de forma V, **caracterizada** porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 5,0400, 5,8400, 7,9400, 9,2800, 9,4400, 10,1200, 12,0200, 12,5600, 12,9200, 13,7400, 13,9400, 14,5200, 14,8200, 15,2800, 16,2800 y 16,7400 grados  $\theta$ , y al que le falta al menos un pico a aproximadamente 4,7400, 6,6800, 7,5000, 8,9200, 11,5200, 14,3000, 15,6800 ó 18,9000 grados  $\theta$ .
20. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho polimorfo de monohidrato de idazoxano de forma V está **caracterizado** porque presenta un termograma de análisis térmico diferencial que presenta un valor máximo único a aproximadamente  $205,6 \pm 0,4$ .
21. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho monohidrato de idazoxano es el polimorfo de forma V, **caracterizada** porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 5,0400, 5,8400, 7,9400, 9,2800, 9,4400, 10,1200, 12,0200, 12,5600, 12,9200, 13,7400, 13,9400, 14,5200, 14,8200, 15,2800, 16,2800 y 16,7400 grados  $\theta$ , y porque presenta un termograma de análisis térmico diferencial que presenta un valor máximo único a aproximadamente  $205,6 \pm 0,4$ .
22. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho monohidrato de idazoxano es el polimorfo de forma V, **caracterizada** porque presenta un espectro de difracción de los rayos X que comprende unos picos característicos a aproximadamente 5,6150, 6,7350, 7,5350, 9,5250, 10,3450, 10,6050, 11,0350, 11,2850, 11,5350, 12,1150, 12,3750, 12,9550, 13,5150, 13,9950, 14,5250, 14,9350, 15,0450, 15,1950, 16,3450, 17,0450, 17,2850, 17,5750 y 17,8250 grados  $\theta$ .
23. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el lubricante es el behenato de glicerol.
24. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que se presenta en forma adaptada para la administración oral.
25. Comprimidos que contienen una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24.
26. Comprimidos según la reivindicación 25, **caracterizados** porque poseen una masa comprendida entre 50 y 1.000 mg, preferentemente entre 100 y 600 mg..
27. Comprimidos según la reivindicación 25, **caracterizados** porque se presentan en un acondicionamiento estanco.
28. Comprimidos según la reivindicación 27, **caracterizados** porque el acondicionamiento estanco al vapor de agua está constituido por un envase para píldoras de polipropileno o de polietileno de alta densidad, por un saco de aluminio y preferentemente por un blister totalmente de aluminio.
29. Procedimiento de preparación de un comprimido según la reivindicación 25, que comprende una etapa de compresión directa de una mezcla de polvo.
30. Procedimiento de preparación de un comprimido según la reivindicación 29, **caracterizado** porque dicha compresión está precedida de una etapa de granulación seca.
31. Procedimiento de preparación de un comprimido según la reivindicación 30, en el que la sal o el hidrato de idazoxano o de sus derivados tiene una granulometría expresada por su diámetro medio comprendido entre 50 y 250 micrones.

## ES 2 297 525 T3

32. Procedimiento de preparación de un comprimido según la reivindicación 30, en el que la sal o el hidrato de idazoxano o de sus derivados tiene una granulometría media comprendida preferentemente entre 75 y 150 micrones, y más particularmente cercana a 100 a 125 micrones.
- 5 33. Procedimiento de preparación de un comprimido según la reivindicación 29, en el que la sal o el hidrato de idazoxano o de sus derivados tiene una densidad a granel comprendida entre 0,4 y 0,8, y preferentemente comprendida entre 0,5 y 0,7, y de manera todavía más preferida cercana a 0,6.
- 10 34. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o de un comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de una patología seleccionada de entre el grupo compuesto por la depresión, la enfermedad de Parkinson y los trastornos psicóticos severos, seleccionados de entre del grupo constituido por la esquizofrenia y las enfermedades esquizoafectivas.
- 15 35. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o de un comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de los trastornos psicóticos severos, seleccionados de entre el grupo constituido por la esquizofrenia y las enfermedades esquizoafectivas, en asociación con un neuroléptico antipsicótico atípico que posee una afinidad antagonista más alta para el receptor  $D_2$  que para el receptor alfa-2-noradrenérgico, para una administración simultánea, separada o espaciada en el tiempo.
- 20 36. Uso según la reivindicación 35, **caracterizado** porque dicho neuroléptico atípico se selecciona de entre la olanzapina, la quetiapina, la risperidona, la sertindola o la ziprasidona.
- 25 37. Polimorfo de idazoxano de forma I, en el que el espectro de difracción de los rayos X comprende unos picos específicos a aproximadamente 4,0200, 6,6400, 6,9000, 7,0800, 8,0800, 9,0000, 9,9600, 10,8400, 11,7200, 12,1400, 12,3800, 12,9800, 13,3000, 13,5200, 14,9000, 15,0600, 15,2400 y 21,4000 grados  $\theta$ .
- 30 38. Polimorfo de idazoxano de forma I, en el que el espectro de difracción de los rayos X comprende unos picos específicos a aproximadamente 4,0200, 6,6400, 6,9000, 7,0800, 8,0800, 9,0000, 9,9600, 10,8400, 11,7200, 12,1400, 12,3800, 12,9800, 13,3000, 13,5200, 14,9000, 15,0600, 15,2400 y 21,4000 grados  $\theta$ , y al que le falta al menos un pico a aproximadamente 4,7900, 5,7200, 8,9200, 16,8600 ó 18,9000 grados  $\theta$ .
- 35 39. Polimorfo de idazoxano de forma I, en el que el termograma de análisis térmico diferencial presenta un valor máximo único a aproximadamente  $207,5 \pm 0,2$ .
- 40 40. Polimorfo de idazoxano de forma I, en el que el espectro de difracción de los rayos X comprende unos picos específicos a aproximadamente 4,0200, 6,6400, 6,9000, 7,0800, 8,0800, 9,0000, 9,9600, 10,8400, 11,7200, 12,1400, 12,3800, 12,9800, 13,3000, 13,5200, 19,9000, 15,0600, 15,2400 y 21,4000 grados  $\theta$ , y en el que el termograma de análisis térmico diferencial presenta un valor máximo único a aproximadamente  $207,5 \pm 0,2$ .
- 45 41. Polimorfo de idazoxano de forma II, en el que el espectro de difracción de los rayos X comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,7400, 5,7200, 6,6800, 7,5000, 8,9200, 9,9600, 11,5200, 12,3000, 12,9400, 13,5400, 14,3000, 15,6800, 16,8600, 18,9000 grados  $\theta$ .
- 50 42. Polimorfo de idazoxano de forma II, en el que el termograma de análisis térmico diferencial presenta un valor máximo único a aproximadamente  $203,9 \pm 0,4$ .
- 55 43. Polimorfo de idazoxano de forma II, en el que el espectro de difracción de los rayos X comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,7400, 5,7200, 6,6800, 7, 5000, 8,9200, 9,9600, 11,5200, 12,3000, 12,9400, 13,5400, 14,3000, 15,6800, 16,8600, 18,9000 grados  $\theta$ , y en el que el termograma de análisis térmico diferencial presenta un valor máximo único a aproximadamente  $203,9 \pm 0,4$ .
- 60 44. Polimorfo de idazoxano de forma III, en el que el espectro de difracción de los rayos X comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,0400, 4,7000, 5,7400, 6,6200, 6,9200, 7,4600, 8,0400, 8,7800, 8,9800, 9,9800, 10,8200, 11,4600, 11,6400, 12,3200, 12,9400, 13,5400, 14,2400, 15,0600, 15,6200 y 16,8400 grados  $\theta$ .
- 65 45. Polimorfo de idazoxano de forma III, en el que el termograma de análisis térmico diferencial presenta un valor máximo único a aproximadamente  $203,8 \pm 0,5$ .
- 60 46. Polimorfo de idazoxano de forma III, en el que el espectro de difracción de los rayos X comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,0400, 4,7000, 5,7400, 6,6200, 6,9200, 7,4600, 8,0400, 8,7800, 8,9800, 9,9800, 10,8200, 11,4600, 11,6400, 12,3200, 12,9400, 13,5400, 14,2400, 15,0600, 15,6200 y 16,8400 grados  $\theta$ , y en el que el termograma de análisis térmico diferencial presenta un valor máximo único a aproximadamente  $203,8 \pm 0,5$ .
- 65 47. Polimorfo de idazoxano de forma IV, en el que el espectro de difracción de los rayos X comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,8000, 5,9000, 6,8400, 7,3200, 8,0800, 8,6600, 9,4600, 9,6800, 11,1600, 11,4000, 11,9000, 12,2200, 12,6800, 13,8400, 14,4200, 14,9800 y 18,1000 grados  $\theta$ .

## ES 2 297 525 T3

48. Polimorfo de idazoxano de forma IV, en el que el espectro de difracción de los rayos X comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,8000, 5,9000, 6,8400, 7,3200, 8,0800, 8,6600, 9,4600, 9,6800, 11,1600, 11,4000, 11,9000, 12,2200, 12,6800, 13,8400, 14,4200, 14,9800 y 18,1000 grados  $\theta$ , y al que le falta al menos un pico a aproximadamente 6,6800, 13,5400, 15,6800, 16,8600 ó 18,9000 grados  $\theta$ .
- 5 49. Polimorfo de idazoxano de forma IV, en el que el termograma de análisis térmico diferencial presenta un valor máximo único a aproximadamente  $205,3 \pm 0,5$ .
- 10 50. Polimorfo de idazoxano de forma IV, en el que el espectro de difracción de los rayos X comprende unos picos característicos a aproximadamente 4,8000, 5,9000, 6,8400, 7,3200, 8,0800, 8,6600, 9,4600, 9,6800, 11,1600, 11,4000, 11,9000, 12,2200, 12,6800, 13,8400, 14,4200, 14,9800 y 18,1000 grados  $\theta$ , y al que le falta al menos un pico a aproximadamente 6,6800, 13,5400, 15,6800, 16,8600 ó 18,9000 grados  $\theta$ , y en el que el termograma de análisis térmico diferencial presenta un valor máximo único a aproximadamente  $205,3 \pm 0,5$ .
- 15 51. Polimorfo de idazoxano de forma V, en el que el espectro de difracción de los rayos X comprende unos picos característicos a aproximadamente 5,0400, 5,8400, 7,9400, 9,2800, 9,4400, 10,1200, 12,0200, 12,5600, 12,9200, 13,7400, 13,9400, 14,5200, 14,8200, 15,2800, 16,2800 y 16,7400 grados  $\theta$ .
- 20 52. Polimorfo de idazoxano de forma V, en el que el espectro de difracción de los rayos X comprende unos picos característicos a aproximadamente 5,0400, 5,8400, 7,9400, 9,2800, 9,4400, 10,1200, 12,0200, 12,5600, 12,9200, 13,7400, 13,9400, 14,5200, 14,8200, 15,2800, 16,2800 y 16,7400 grados  $\theta$ , y al que le falta al menos un pico a aproximadamente 4,7400, 6,6800, 7,5000, 8,9200, 11,5200, 14,3000, 15,6800 ó 18,9000 grados  $\theta$ .
- 25 53. Polimorfo de idazoxano de forma V, en el que el termograma de análisis térmico diferencial presenta un valor máximo único a aproximadamente  $205,6 \pm 0,4$ .
- 30 54. Polimorfo de idazoxano de forma V, en el que el espectro de difracción de los rayos X comprende unos picos característicos a aproximadamente 5,0400, 5,8400, 7,9400, 9,2800, 9,4400, 10,1200, 12,0200, 12,5600, 12,9200, 13,7400, 13,9400, 14,5200, 14,8200, 15,2800, 16,2800 y 16,7400 grados  $\theta$ , y en el que el termograma de análisis térmico diferencial presenta un valor máximo único a aproximadamente  $205,6 \pm 0,4$ .
- 35 55. Polimorfo de idazoxano de forma VI, en el que el espectro de difracción de los rayos X comprende unos picos característicos a aproximadamente 5,6150; 6,7350; 7,5350; 9,5250; 10,3450; 10,6050; 11,0350; 11,2850; 11,5350; 12,1150; 12,3750; 12,9550; 13,5150; 13,9950; 14,5250; 14,9350; 15,0450; 15,1950; 16,3450; 17,0450; 17,2850; 17,5750 y 17,8250 grados  $\theta$ .
56. Polimorfo de idazoxano de forma I preparado mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas: (i) hacer reaccionar el catecol y el 2-cloroacrilonitrilo en presencia de carbonato de potasio pulverizado y de bromuro de tetrabutylamonio como catalizador, en una mezcla de tolueno y de dioxano, (ii) evaporar el tolueno y obtener una mezcla racémica de 2-ciano-1,4-benzodioxano, (iii) ciclizar el 2-ciano-1,4-benzodioxano en presencia de etilendiamina y de ácido clorhídrico, (iv) añadir ácido clorhídrico para cristalizar y eliminar la etilendiamina en exceso, y (v) recrystalizar el clorhidrato de idazoxano en etanol.
- 40 57. Polimorfo de idazoxano de forma I según la reivindicación 55, **caracterizado** porque presenta un termograma de análisis térmico diferencial que tiene un valor máximo único a aproximadamente  $207,5 \pm 0,2$ .
- 50 58. Polimorfo de idazoxano de forma III preparado mediante un procedimiento que comprende las etapas siguientes: (i) hacer reaccionar el catecol y el 2-cloroacrilonitrilo en presencia de carbonato de potasio pulverizado y de bromuro de tetrabutylamonio como catalizador, en una mezcla de tolueno y de dioxano, (ii) evaporar el tolueno y obtener una mezcla racémica de 2-ciano-1,4-benzodioxano, (iii) ciclizar el 2-ciano-1,4-benzodioxano en presencia de etilendiamina y de ácido clorhídrico, (iv) añadir ácido clorhídrico para cristalizar y eliminar la etilendiamina en exceso, (v) recrystalizar el clorhidrato de idazoxano en etanol, y (vi) purificar dicho clorhidrato de idazoxano mediante recrystalización con etanol.
- 55 59. Polimorfo de idazoxano de forma III según la reivindicación 57, **caracterizado** porque presenta un termograma de análisis térmico diferencial que tiene un valor máximo único a aproximadamente  $203,8 \pm 0,5$ .
- 60 60. Polimorfo de idazoxano de forma IV preparado mediante un procedimiento que comprende las etapas siguientes: (i) hacer reaccionar el catecol y el 2-cloroacrilonitrilo en presencia de carbonato de potasio pulverizado y de bromuro de tetrabutylamonio como catalizador, en una mezcla de tolueno y de dioxano, (ii) evaporar el tolueno y obtener una mezcla racémica de 2-ciano-1,4-benzodioxano, (iii) ciclizar el 2-ciano-1,4-benzodioxano en presencia de etilendiamina y de ácido clorhídrico, (iv) añadir ácido clorhídrico para cristalizar y eliminar la etilendiamina en exceso, (v) recrystalizar el clorhidrato de idazoxano en etanol, y (vi) purificar dicho clorhidrato de idazoxano mediante recrystalización con butanol-1.
- 65 61. Polimorfo de idazoxano de forma IV según la reivindicación 59, **caracterizado** porque presenta un termograma de análisis térmico diferencial que tiene un valor máximo único a aproximadamente  $205,3 \pm 0,5$ .

## ES 2 297 525 T3

62. Polimorfo de idazoxano de forma V preparado mediante un procedimiento que comprende las etapas siguientes: (i) hacer reaccionar el catecol y el 2-cloroacrilonitrilo en presencia de carbonato de potasio pulverizado y de bromuro de tetrabutilamonio como catalizador, en una mezcla de tolueno y de dioxano, (ii) evaporar el tolueno y obtener una mezcla racémica de 2-ciano-1,4-benzodioxano, (iii) ciclizar el 2-ciano-1,4-benzodioxano en presencia de etilendiamina y de ácido clorhídrico, (iv) añadir ácido clorhídrico para cristalizar y eliminar la etilendiamina en exceso, (v) recrystalizar el clorhidrato de idazoxano en etanol, y (vi) reinfusionar en cinco volúmenes una mezcla de 80% de acetona y de 20% de agua.

63. Polimorfo de idazoxano de forma V según la reivindicación 61, **caracterizado** porque presenta un termograma de análisis térmico diferencial que tiene un valor máximo único a aproximadamente  $205,6 \pm 0,4$ .

64. Polimorfo de idazoxano de forma VI preparado mediante un procedimiento que comprende las etapas siguientes: (i) hacer reaccionar el catecol y el 2-cloroacrilonitrilo en presencia de carbonato de potasio pulverizado y de un catalizador, el bromuro de tetrabutilamonio, en una mezcla de tolueno y de dioxano, (ii) evaporar el tolueno y obtener una mezcla racémica de 2-ciano-1,4-benzodioxano, (iii) ciclizar el 2-ciano-1,4-benzodioxano en presencia de etilendiamina y de ácido clorhídrico, (iv) añadir ácido clorhídrico para cristalizar y eliminar la etilendiamina en exceso, (v) recrystalizar el clorhidrato de idazoxano en etanol de forma I, (vi) suspender la forma I en etanol a  $100^\circ$  bajo agitación constante y a temperatura ambiente durante 1 a 4 días, (vii) filtrar al vacío, y (viii) secar en un horno al vacío o, (vi') mantener la forma I en suspensión en etanol a  $100^\circ$  bajo agitación constante a alta temperatura, (vii') destilar el etanol al vacío hasta la evaporación parcial del disolvente para inducir la cristalización, (viii') enfriar la disolución hasta  $0^\circ$ , (ix') filtrar y secar en un horno.

65. Procedimiento para la preparación del polimorfo de clorhidrato de idazoxano de forma I, que comprende las etapas siguientes: (i) hacer reaccionar el catecol y el 2-cloroacrilonitrilo en presencia de carbonato de potasio pulverizado y de un catalizador, el bromuro de tetrabutilamonio, en una mezcla de tolueno y de dioxano, (ii) evaporar el tolueno y obtener una mezcla racémica de 2-ciano-1,4-benzodioxano, (iii) ciclizar el 2-ciano-1,4-benzodioxano en presencia de etilendiamina y de ácido clorhídrico, (iv) añadir ácido clorhídrico para cristalizar y eliminar la etilendiamina en exceso y, (v) recrystalizar el clorhidrato de idazoxano en etanol.

66. Procedimiento para la preparación del polimorfo de clorhidrato de idazoxano, que comprende las etapas siguientes: (i) hacer reaccionar el catecol y el 2-cloroacrilonitrilo en presencia de carbonato de potasio pulverizado y de un catalizador, el bromuro de tetrabutilamonio, en una mezcla de tolueno y de dioxano, (ii) evaporar el tolueno y obtener una mezcla racémica de 2-ciano-1,4-benzodioxano, (iii) ciclizar el 2-ciano-1,4-benzodioxano en presencia de etilendiamina y de ácido clorhídrico, (iv) añadir ácido clorhídrico para cristalizar y eliminar la etilendiamina en exceso, (v) recrystalizar el clorhidrato de idazoxano en etanol y, (vi) purificar el clorhidrato de idazoxano mediante recrystalización con un disolvente.

67. Procedimiento según la reivindicación 66, en el que el disolvente es etanol y el polimorfo obtenido es el polimorfo de forma III.

68. Procedimiento según la reivindicación 66, en el que el disolvente es butanol-1 y el polimorfo obtenido es el polimorfo de forma IV.

69. Procedimiento para la preparación del polimorfo de clorhidrato de idazoxano de forma V, que comprende las etapas siguientes: (i) hacer reaccionar el catecol y el 2-cloroacrilonitrilo en presencia de carbonato de potasio pulverizado y de un catalizador, el bromuro de tetrabutilamonio, en una mezcla de tolueno y de dioxano, (ii) evaporar el tolueno y obtener una mezcla racémica de 2-ciano-1,4-benzodioxano, (iii) ciclizar el 2-ciano-1,4-benzodioxano en presencia de etilendiamina y de ácido clorhídrico, (iv) añadir ácido clorhídrico para cristalizar y eliminar la etilendiamina en exceso, (v) recrystalizar el clorhidrato de idazoxano en etanol y, (vi) reinfusionar en cinco volúmenes una mezcla de 80% de acetona y de 20% de agua.

70. Procedimiento para la preparación del polimorfo de idazoxano de forma VI, que comprende las etapas siguientes: (i) hacer reaccionar el catecol y el 2-cloroacrilonitrilo en presencia de carbonato de potasio pulverizado y de un catalizador, el bromuro de tetrabutilamonio, en una mezcla de tolueno y de dioxano, (ii) evaporar el tolueno y obtener una mezcla racémica de 2-ciano-1,4-benzodioxano, (iii) ciclizar el 2-ciano-1,4-benzodioxano en presencia de etilendiamina y de ácido clorhídrico, (iv) añadir ácido clorhídrico para cristalizar y eliminar la etilendiamina en exceso, (v) recrystalizar el clorhidrato de idazoxano en etanol de forma I, (vi) suspender la forma I en etanol a  $100^\circ$  bajo agitación constante y a temperatura ambiente durante 1 a 4 días, (vii) filtrar al vacío, y (viii) secar en un horno al vacío o, (vi') mantener la forma I en suspensión en etanol a  $100^\circ$  bajo agitación constante a alta temperatura, (vii') destilar el etanol al vacío hasta la evaporación parcial del disolvente para inducir la cristalización, (viii') enfriar la disolución hasta  $0^\circ$ , (ix') filtrar y secar en un horno.

71. Composición farmacéutica que comprende el clorhidrato de idazoxano según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 64, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

72. Composición farmacéutica según la reivindicación 71, en forma adaptada para la administración oral.

73. Composición farmacéutica según la reivindicación 71, en forma de un comprimido.

## ES 2 297 525 T3

74. Composición farmacéutica según la reivindicación 71, en forma adaptada para la administración parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, vaginal o intraocular, o en forma adaptada para el suministro local mediante un catéter o un stent.

5 75. Composición farmacéutica para la administración oral, que comprende el clorhidrato de idazoxano, un diluyente, un agente disgregante, un lubricante y un antiadherente.

76. Composición farmacéutica según la reivindicación 75, en la que el diluyente es lactosa monohidratada.

10 77. Composición farmacéutica según la reivindicación 75, en la que el agente disgregante es la celulosa microcristalina.

78. Composición farmacéutica según la reivindicación 75, en la que el lubricante es el behenato de glicerol.

15 79. Composición farmacéutica según la reivindicación 75, en la que el antiadherente es la dioxina de sílice coloidal.

80. Composición farmacéutica según la reivindicación 75, en la que la composición está en forma de un comprimido.

20 81. Composición farmacéutica según la reivindicación 80, en la que el comprimido es un comprimido de 10 mg.

82. Composición farmacéutica según la reivindicación 80, en la que el comprimido es un comprimido de 20 mg.

25 83. Composición farmacéutica según la reivindicación 80, en la que el clorhidrato de idazoxano comprende clorhidrato de idazoxano según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 64.

84. Composición farmacéutica para la administración oral, que comprende:

30 a. 10% en peso de clorhidrato de idazoxano;

b. 61,46% en peso de lactosa monohidratada;

c. 26,34% en peso de celulosa microcristalina;

35 d. 2% en peso de behenato de glicerol; y

e. 0,2% en peso de dioxina de silicona coloidal.

40 85. Composición farmacéutica según la reivindicación 84, en la que la composición esta en forma de un comprimido.

86. Composición farmacéutica según la reivindicación 84, en la que el comprimido es un comprimido de 10 mg.

45 87. Composición farmacéutica según la reivindicación 84, en la que el comprimido es un comprimido de 20 mg.

88. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 75 a 84, en la que el clorhidrato de idazoxano es un enantiómero único.

50 89. Composición farmacéutica según la reivindicación 88, en la que el enantiómero es el enantiómero S(+).

90. Composición farmacéutica según la reivindicación 88, en la que el enantiómero es el enantiómero R(-).

55 91. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 71 a 90, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de una enfermedad mental psicótica severa, en combinación con un neuroléptico antipsicótico atípico que posee una afinidad antagonista más alta para el receptor D<sub>2</sub> que para el receptor alfa-2-noradrenérgico en un excipiente farmacéuticamente aceptable, para una administración simultánea, separada o espaciada en el tiempo.

60

65

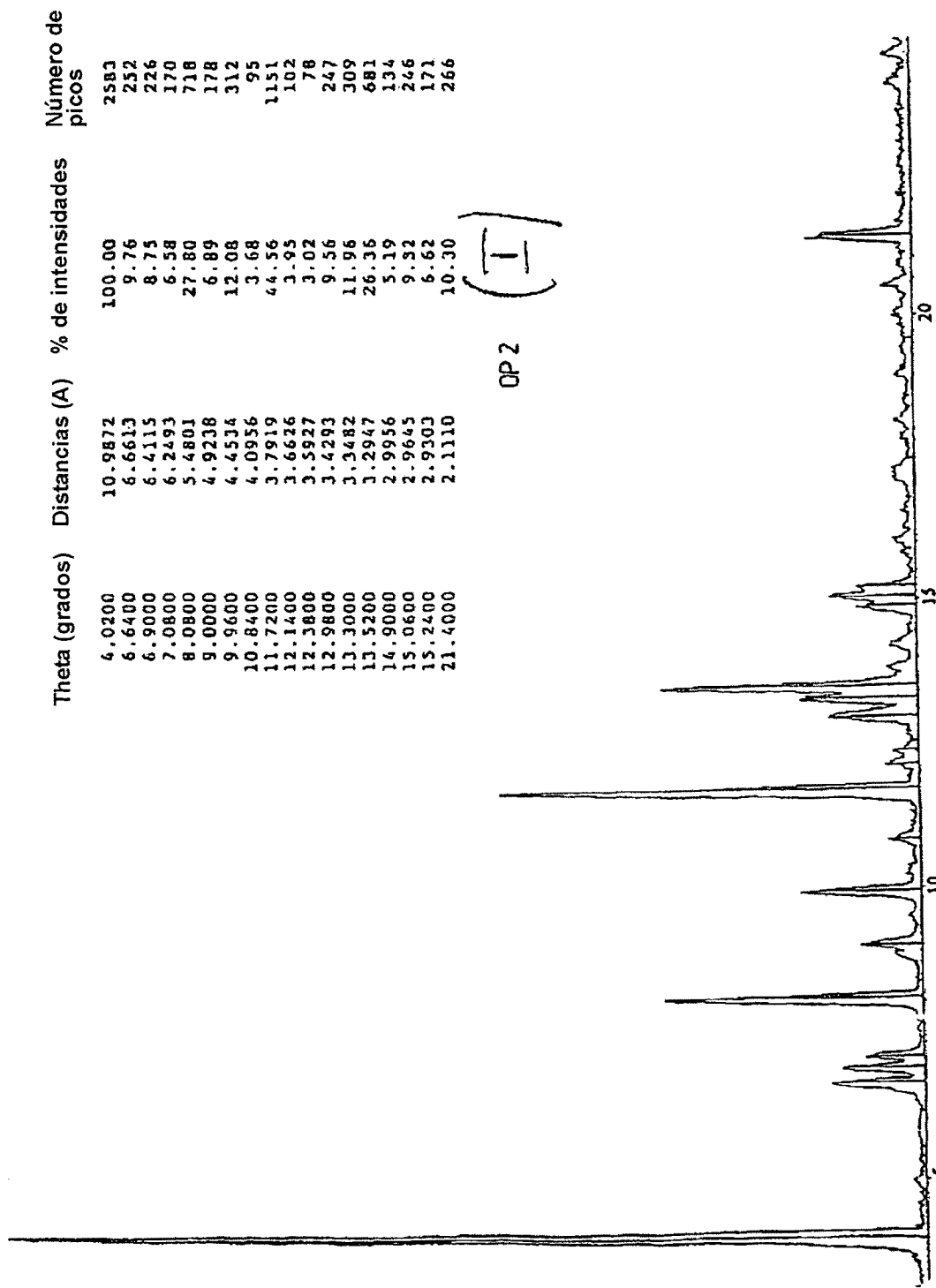


Figura 1

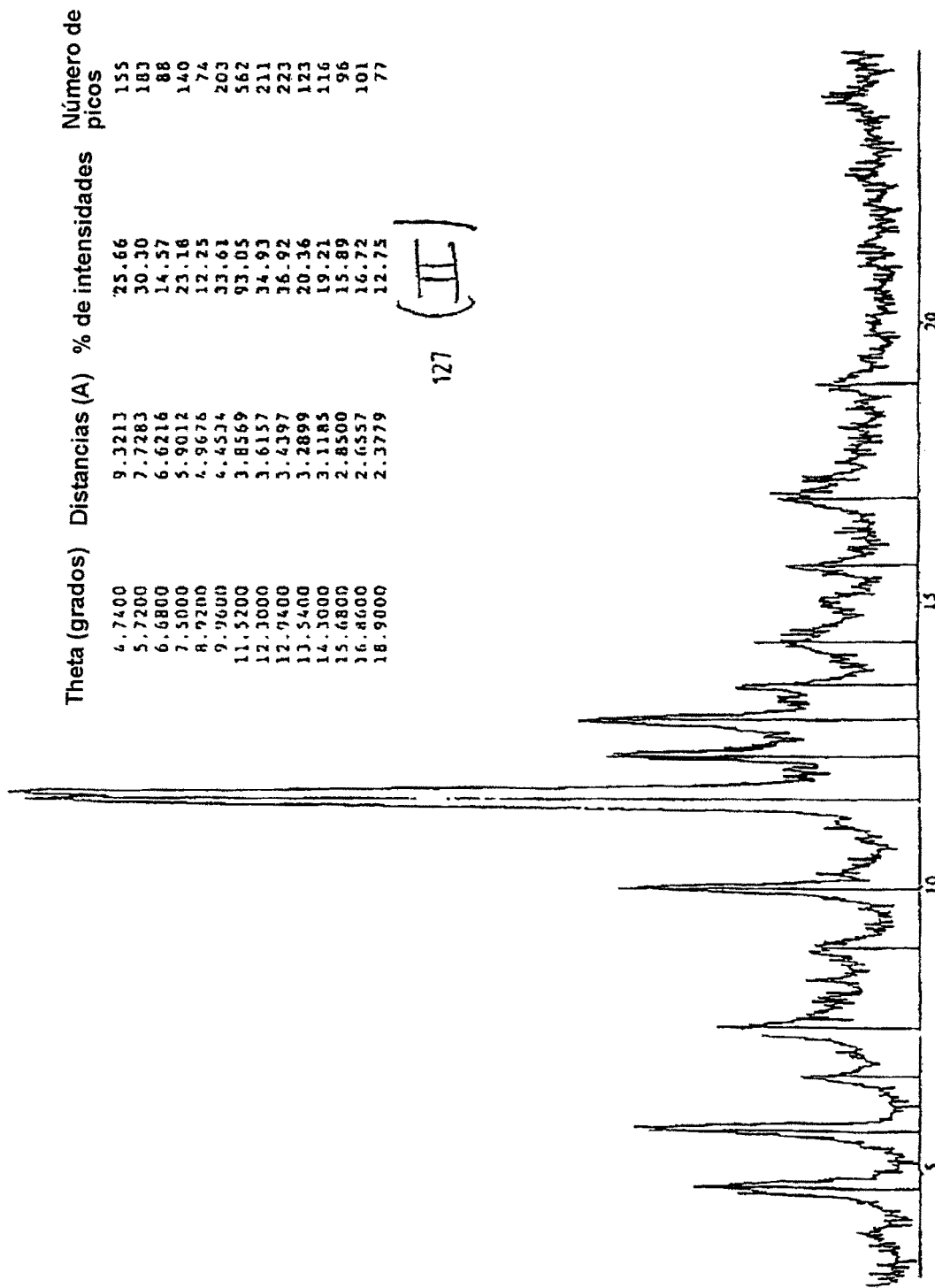


Figura 2

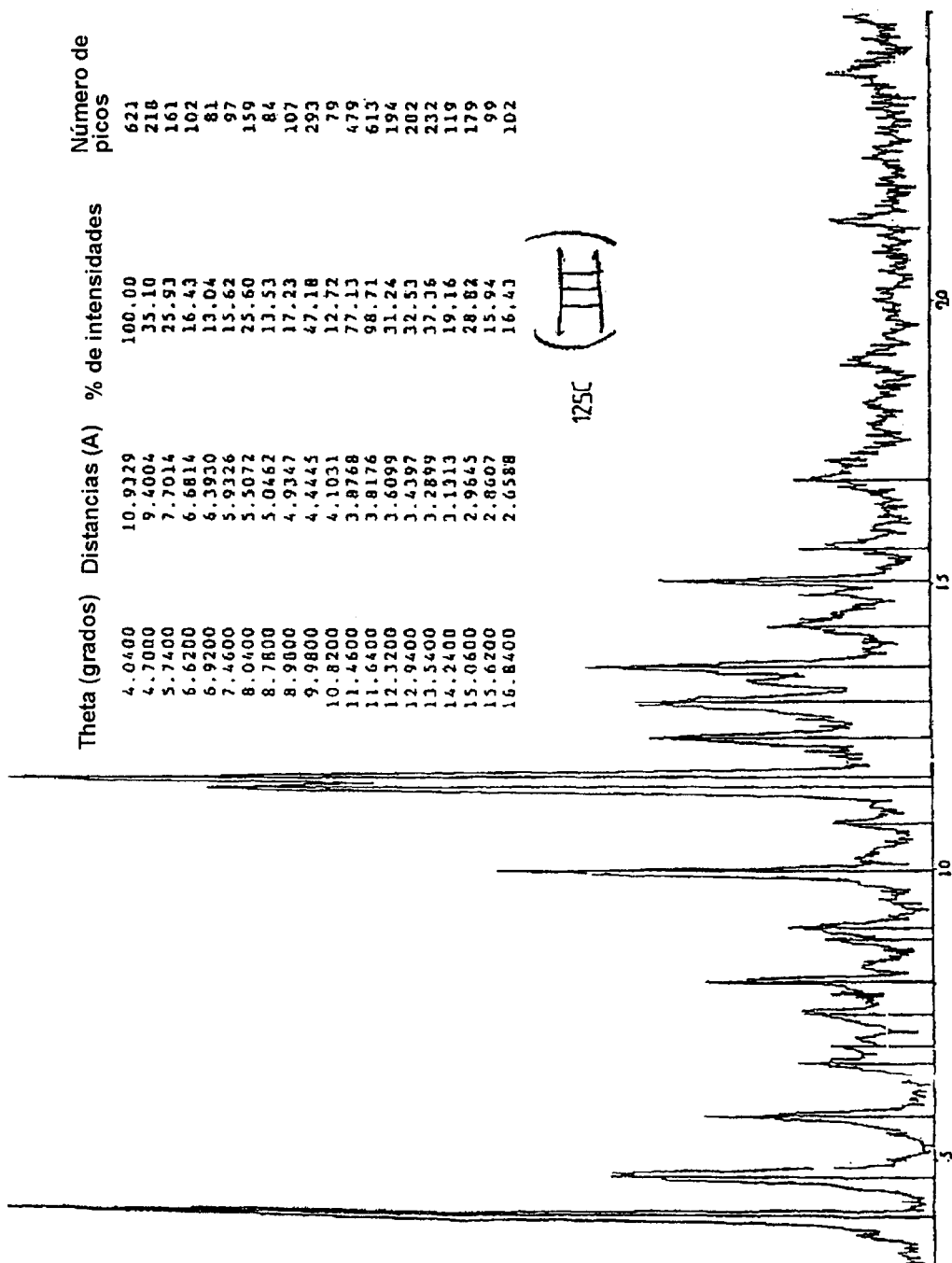


Figura 3

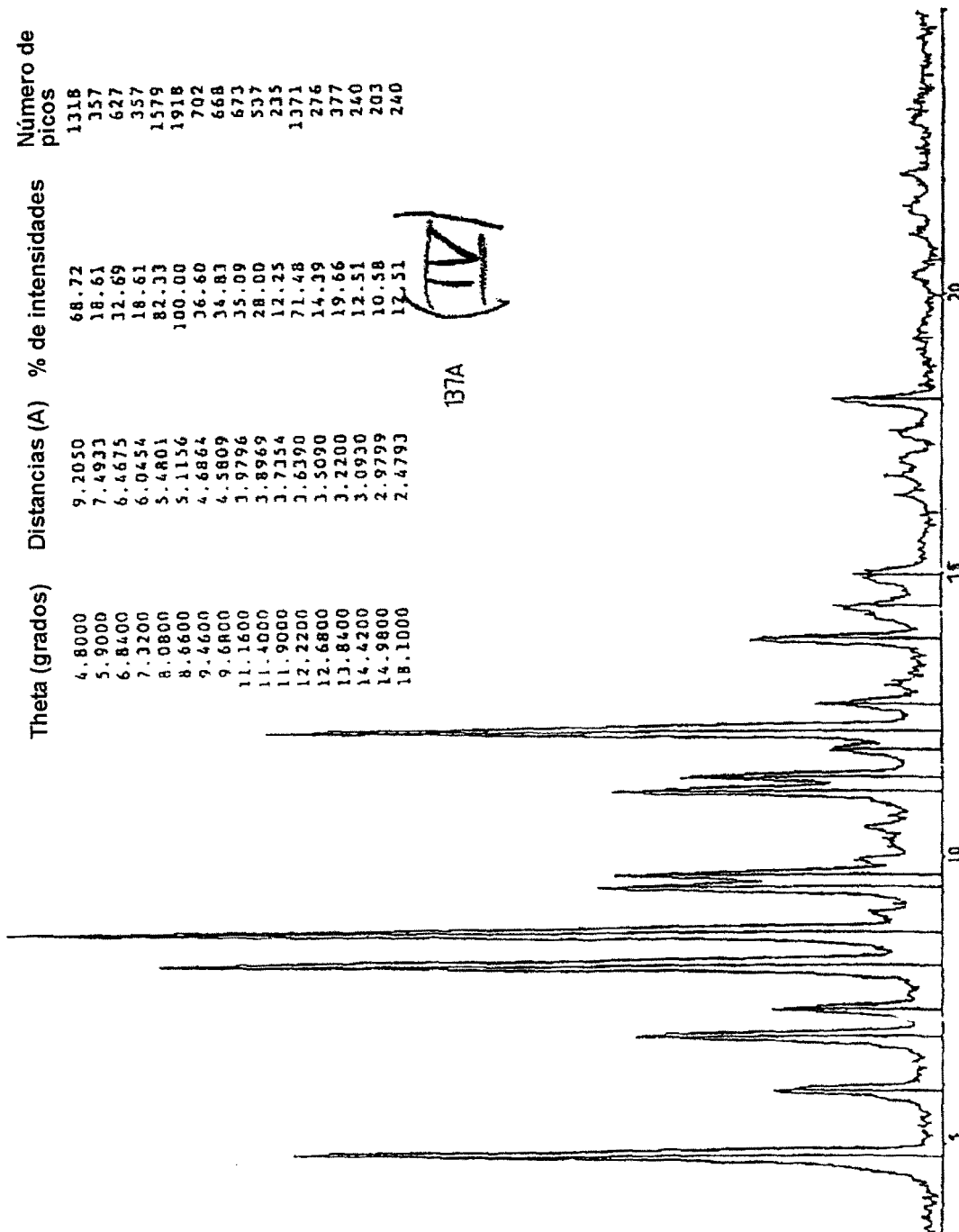
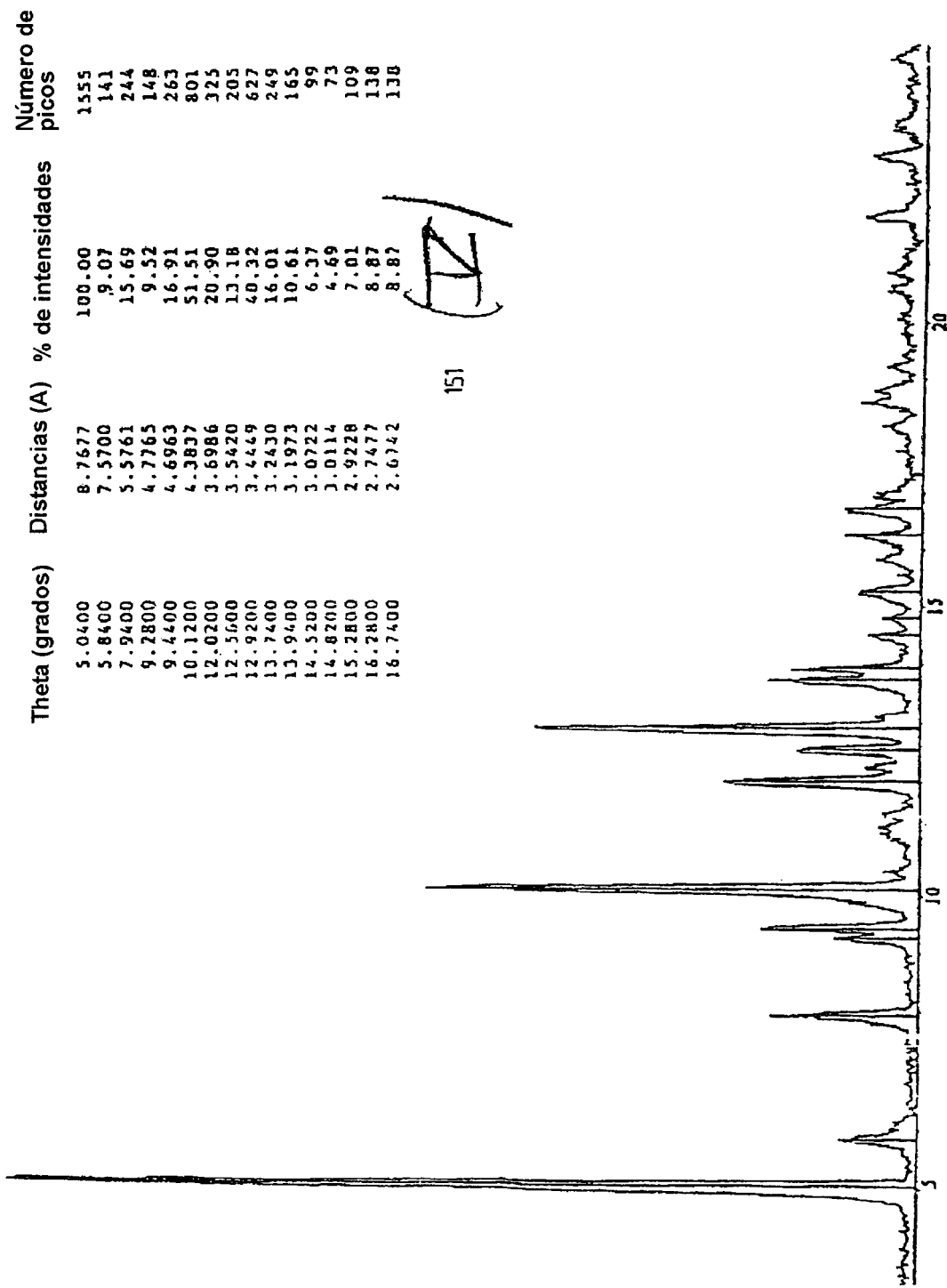


Figura 4



151

Figura 5

Intensidad (U.a.)  
(1 graduación = 2000)

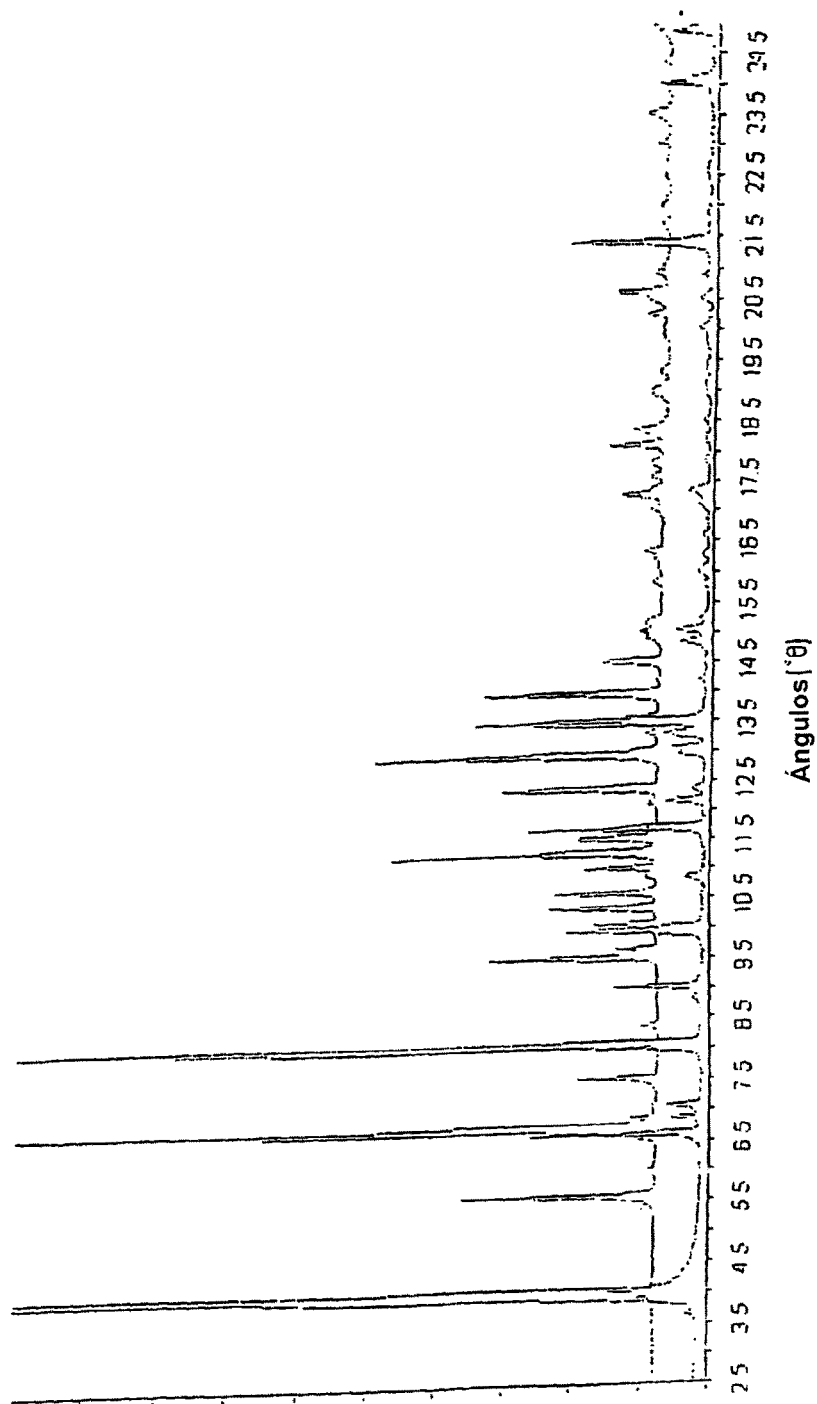


Figura 6

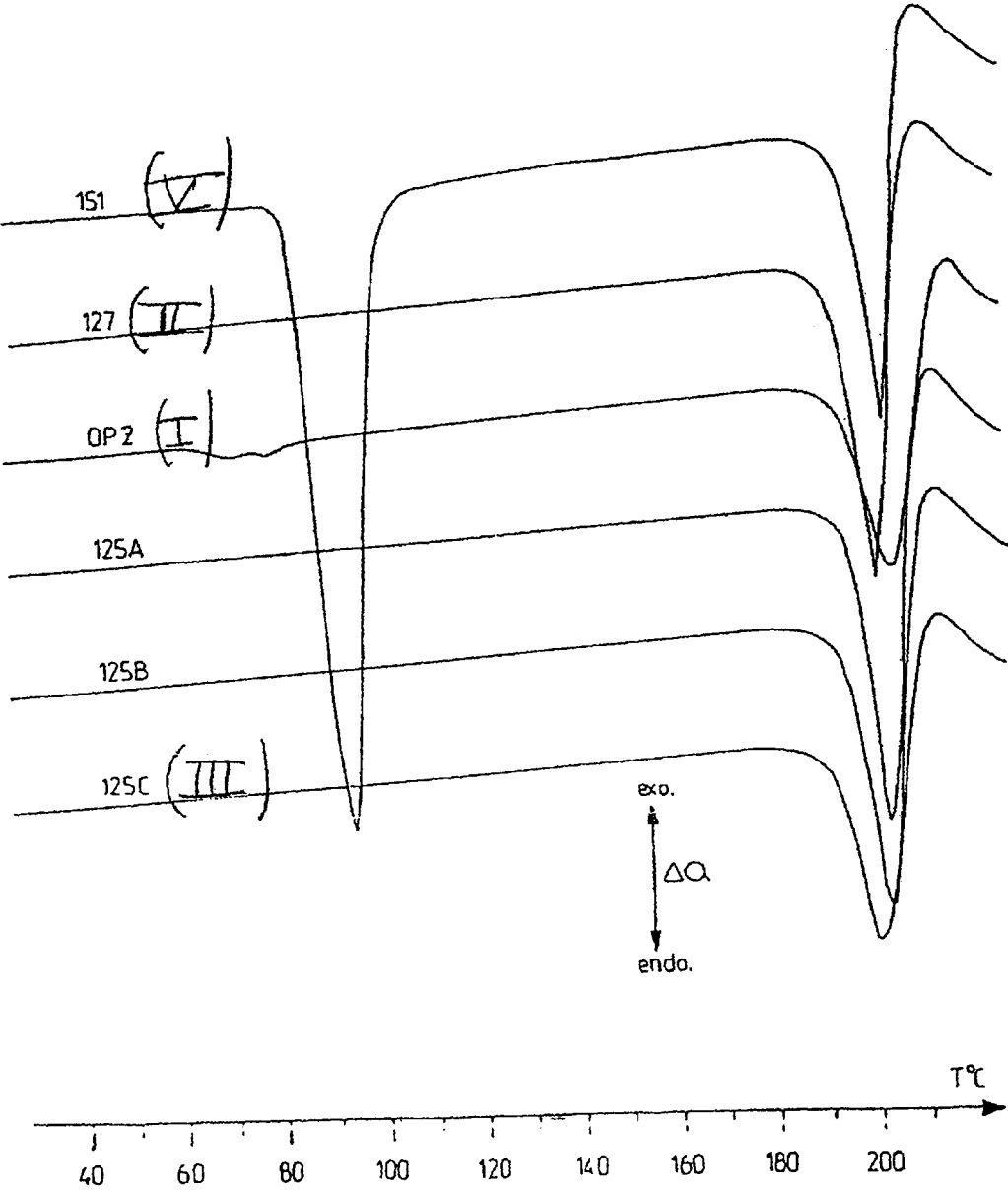


Figura 7

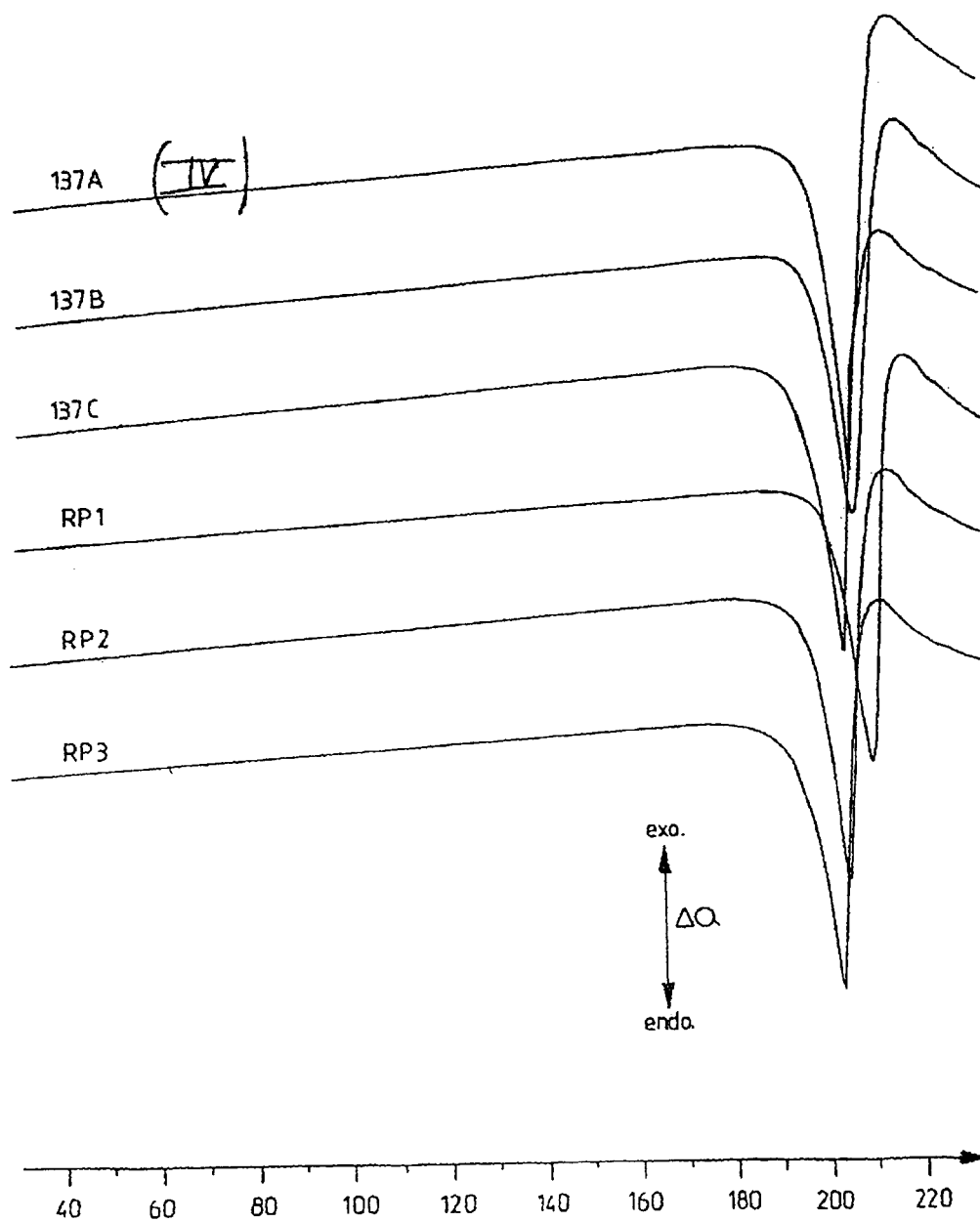


Figura 8