

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 906**

51 Int. Cl.:

C07K 5/078	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
A61K 31/405	(2006.01) C07C 31/10	(2006.01)
A61K 31/198	(2006.01) C07C 31/12	(2006.01)
A61K 38/05	(2006.01) C07D 209/20	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)	
A61P 25/16	(2006.01)	
A61P 25/28	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	
A61P 27/02	(2006.01)	
A61P 27/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2021 PCT/IB2021/054469**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.12.2021 WO21240333**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2021 E 21812527 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2024 EP 4157266**

54 Título: **Formas cristalinas de solvatos de derivados del triptófano, composiciones que los comprenden y usos de los mismos**

30 Prioridad:

24.05.2020 US 202063029498 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.11.2024

73 Titular/es:

**GALIMEDIX THERAPEUTICS INC. (100.0%)
3704 Calvend Lane
Kensington, MD 20895, US**

72 Inventor/es:

**REPASI, JOZSEF;
SZABO, ANDRAS;
RUSS, HERMANN KURT y
HENRICH, MARKUS**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 988 906 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de solvatos de derivados del triptófano, composiciones que los comprenden y usos de los mismos

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El L-triptófano es un aminoácido heterocíclico esencial que forma parte de varios péptidos de origen natural. El triptófano forma una gran variedad de pequeños péptidos. Muchos de estos péptidos tienen actividades fisiológicas. Se sabe que algunos péptidos pequeños (como el Trp-Pro) son útiles para el tratamiento de enfermedades, por ejemplo para enfermedades asociadas al amiloide, véase el documento US 2006/0234947. Sin embargo, las composiciones farmacéuticas que contienen derivados de aminoácidos a menudo no son estables durante el almacenamiento, en particular cuando se formulan como soluciones acuosas. Además, los derivados de aminoácidos usados para composiciones farmacéuticas a menudo son difíciles de purificar, difíciles de resolver y sólo muestran una biodisponibilidad baja. Para muchas aplicaciones farmacéuticas, la cantidad de derivado de aminoácido necesaria en el lugar específico de acción es más alta a la que pueden proporcionar las formulaciones farmacéuticas convencionales.

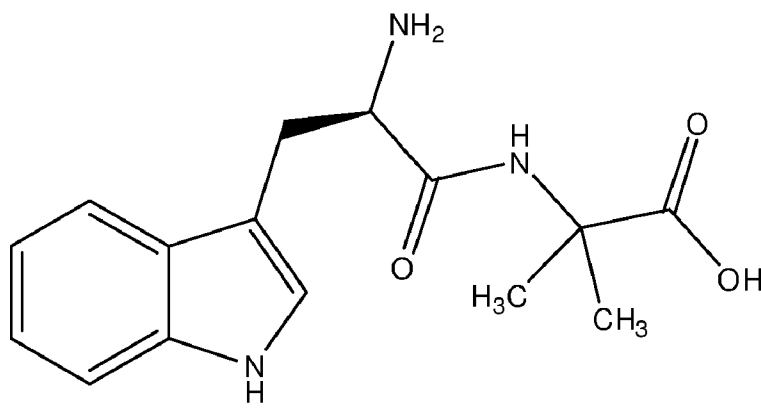
El documento US 15/848,044 divulga derivados del triptófano, como el compuesto (1) y composiciones que los comprenden.

Sin embargo, estos compuestos han mostrado una solubilidad muy baja en agua y solventes orgánicos y tienen una estabilidad limitada, ya que estos compuestos pueden ciclizarse a una dicetopiperazina. Además, la mayoría de las sales del compuesto (1) son amorfas o vítreas (sulfato, sulfato de hidrógeno, fosfato, citrato, mesilato, etc.). El estado físico hace que estas sales sean inútiles para aplicaciones farmacéuticas. Las pocas formas cristalinas del compuesto (1) presentaban problemas como un polimorfismo extenso (tartrato) o una solubilidad muy pobre (base libre, acetato o succinato). La forma salina más comúnmente usada para los API en el uso farmacéutico, el clorhidrato, también presentaba varios problemas desde el punto de vista de las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) y el galénico. Dependiendo de la síntesis, el clorhidrato forma un sólido ceroso o vítreo de color marrón que no es adecuado para uso farmacéutico. Procedimientos especiales dieron una sal cristalina que no mostraba la relación estequiométrica esperada del compuesto (1) frente al clorhidrato (1:0,9 en lugar de 1:1). Esto significa que el compuesto consiste en una mezcla de base libre y sal de clorhidrato. Además, la sal no era estable a lo largo del tiempo, sino que perdía peso en los experimentos de termogravimetría diferencial (DTG), presumiblemente debido a la pérdida adicional de HCl. Esta inestabilidad ya se observaba a 25°C, lo que hacía que la sal no fuera apta para su uso como sustancia farmacológica conforme a las GMP.

Por lo tanto, hay una necesidad de encontrar una solución para mejorar la pureza, biodisponibilidad, solubilidad y estabilidad de los compuestos de fórmula (I) para permitir que la composición farmacéutica se administre de manera segura y eficiente en una dosis y modo de administración apropiados a un paciente que la necesite.

40 SUMARIO DE LA INVENCION

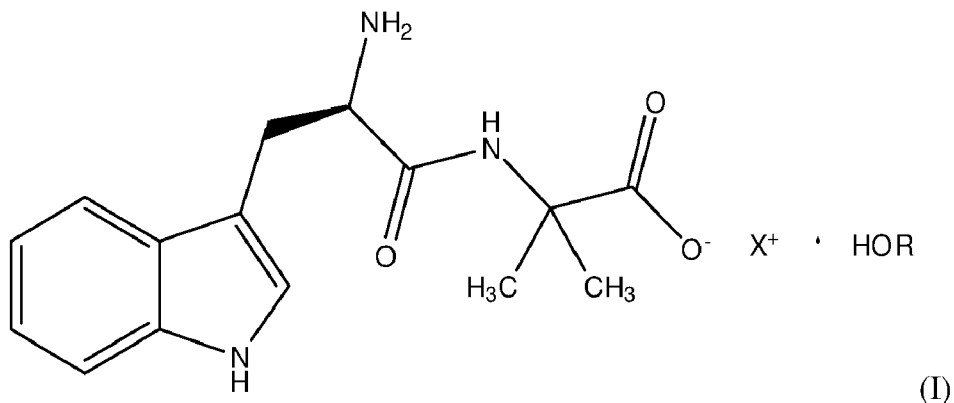
La invención proporciona una composición novedosa de materia en forma de una estructura cristalina de un compuesto de sal de solvato (1), en donde dicho solvato es un alcohol de alquilo C₃-C₄ del mismo



En algunas realizaciones, dicha sal es una sal alcalina. En algunas realizaciones, dicha sal alcalina se selecciona entre sodio (Na) y potasio (K).

En otras realizaciones, dicho solvato se selecciona entre 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, iso-butanol y cualquier combinación de los mismos.

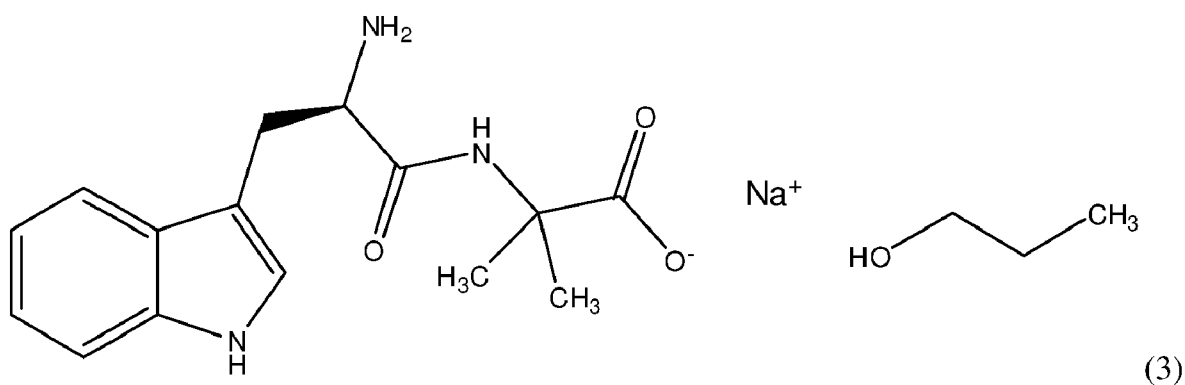
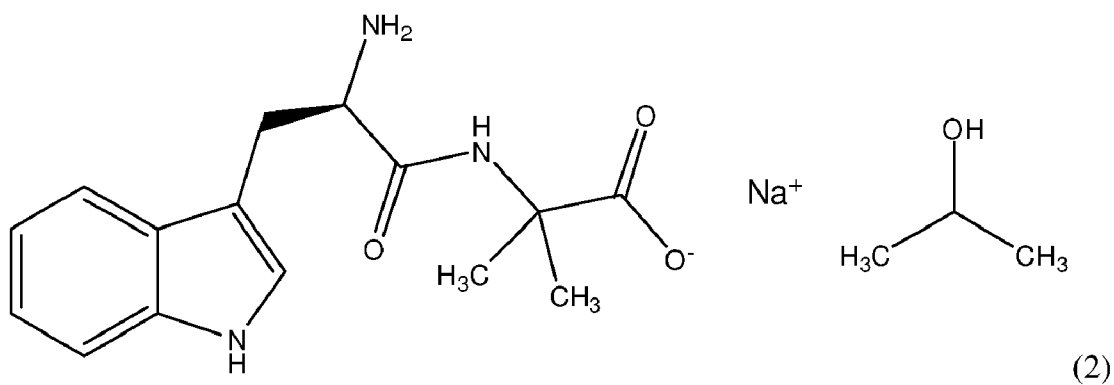
Por tanto, en algunas realizaciones la sal de solvato de la invención tiene la fórmula (I):

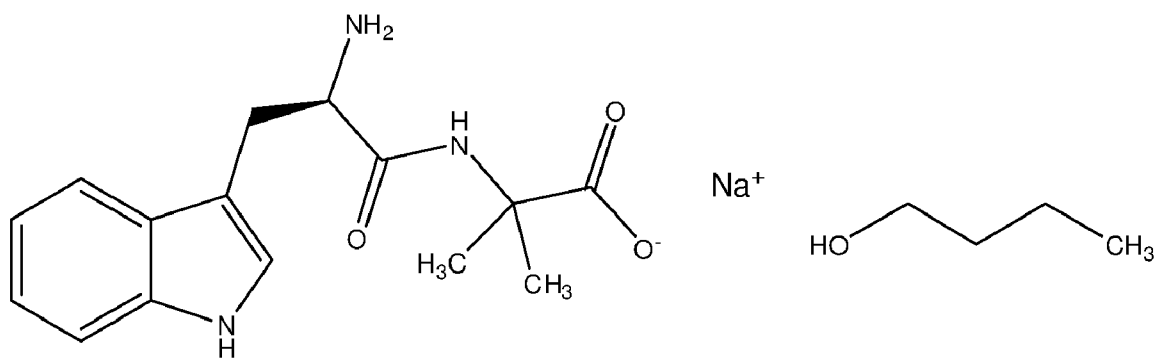


en donde X^+ es un catión alcalino; y R es un alquilo C₃-C₄.

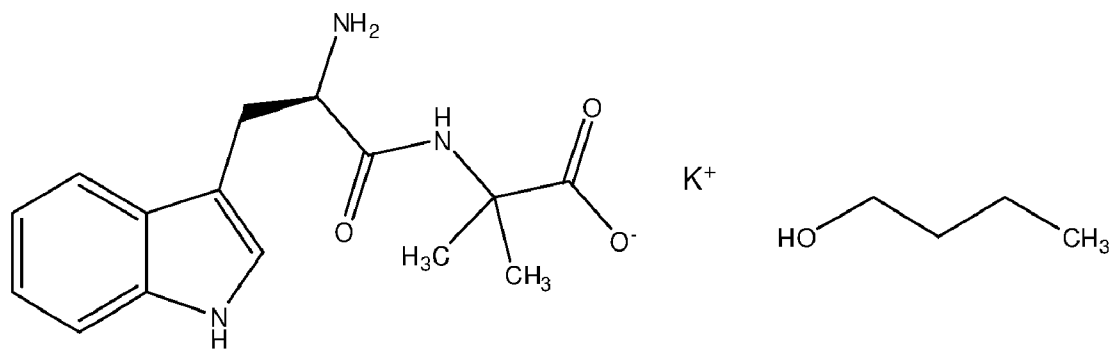
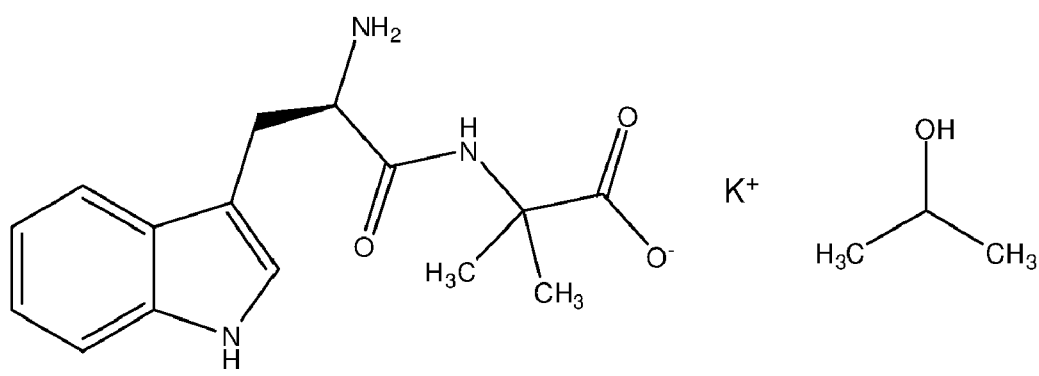
En algunas realizaciones, X^+ es catión de sodio (Na^+) o potasio (K^+). En otras realizaciones, dicho R es 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, iso-butilo y cualquier combinación de los mismos.

En realizaciones adicionales, dicho compuesto de sal alcalina de solvato (1) es una sal de sodio solvatada seleccionada entre:





15 En realizaciones adicionales, dicho compuesto de sal alcalina de solvato (1) es una sal de potasio solvatada (K^+) seleccionada entre:



En una realización, la forma cristalina es un solvato sódico de 2-propanol del compuesto (1) que tiene la forma cristalina A (cuyas propiedades se divulgan en la presente a continuación).

En una realización, la forma cristalina es un solvato sódico de 1-butanol del compuesto (1) que tiene la forma cristalina B (cuyas propiedades se divulgan en la presente a continuación).

En una realización, la forma cristalina es un solvato sódico de 1-propanol del compuesto (1) que tiene la forma cristalina C (cuyas propiedades se divulgan en la presente a continuación).

En algunas realizaciones, una forma cristalina de la invención tiene una pureza de por lo menos aproximadamente el 99,7%.

En algunas realizaciones, una forma cristalina de la invención tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 2,3gr/ml.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende por lo menos una forma cristalina de un compuesto de sal alcalina de solvato (1), en donde dicho solvato es un alcohol C_3 - C_3 de la misma. En algunas realizaciones, dicho compuesto de sal alcalina de solvato (1) es un compuesto de fórmula (I).

En una realización, la composición es adecuada para la administración ocular, oral o nasal.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende por lo menos una forma cristalina de un compuesto de sal alcalina de solvato (1), en donde dicho solvato es un alcohol C₃-C₄ del mismo; para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a amiloide. En algunas realizaciones, dicho compuesto de sal alcalina de solvato (1) es un compuesto de fórmula (I).

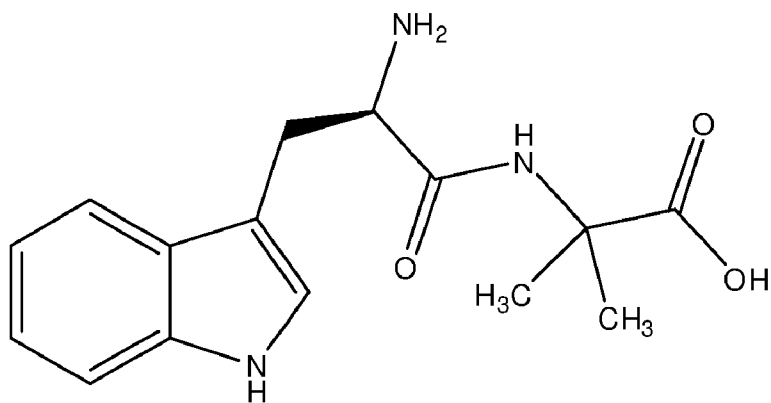
La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende por lo menos una forma cristalina de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a amiloide en un sujeto que la padece.

En una realización, la enfermedad asociada a amiloide es diabetes mellitus tipo II, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Alzheimer de aparición temprana, enfermedad de Alzheimer de aparición tardía, demencia de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, amiloidosis SAA, síndrome islandés hereditario, mieloma múltiple, carcinoma medular, amiloidosis médica aórtica, amiloidosis por inyección de insulina, amiloidosis priónica-sistémica, amiloidosis por inflamación crónica, enfermedad de Huntington, amiloidosis sistémica senil, amiloidosis hipofisaria, amiloidosis renal hereditaria, demencia familiar británica, amiloidosis hereditaria finlandesa, amiloidosis familiar no neuropática, enfermedades y trastornos oculares relacionados con amiloide, como el glaucoma y la degeneración macular asociada a la edad (AMD, forma seca y forma húmeda), enfermedades priónicas, incluyendo las encefalopatías relacionadas con priones, tembladera de ovinos y caprinos y la encefalopatía espongiforme bovina (BSE) de bovinos, y enfermedades priónicas humanas como la enfermedad de Kuru, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) o el insomnio familiar fatal (FFI).

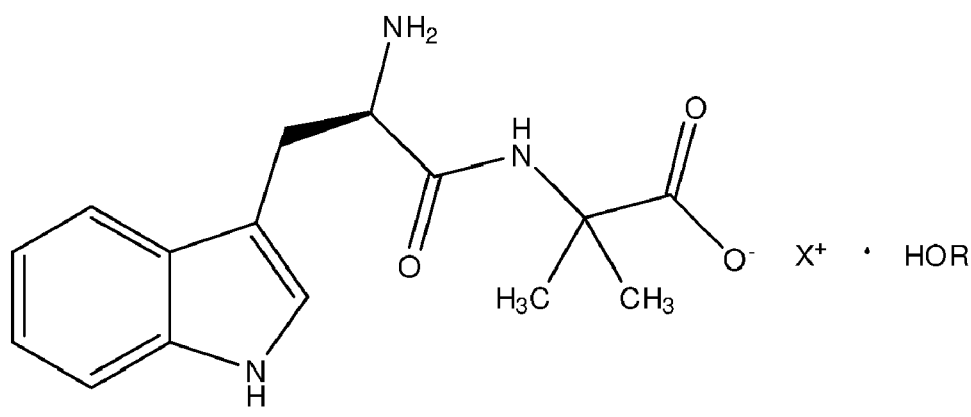
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCION

En la siguiente descripción detallada, se exponen numerosos detalles específicos para proporcionar una comprensión exhaustiva de la invención. Sin embargo, los expertos en la técnica entenderán que la presente invención puede ponerse en práctica sin estos detalles específicos.

La presente invención proporciona una forma cristalina de una sal de solvato del compuesto (1), en donde dicho solvato es un alcohol C₃-C₄ del mismo.



En algunas realizaciones, dicho compuesto de sal alcalina de solvato (1) es un compuesto de fórmula (I):



en donde X^+ es un catión alcalino; y R es un alquilo C_3-C_4 .

En algunas realizaciones, X^+ es un catión de sodio (Na^+) o potasio (K^+). En otras realizaciones, dicho R es 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, iso-butilo y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, dicha sal es una sal alcalina (es decir, el contra catión es un catión alcalino). En algunas realizaciones, dicha sal alcalina se selecciona entre sal de sodio (Na) y sal de potasio (K).

En otras realizaciones, dicho solvato se selecciona entre 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, iso-butanol y cualquier combinación de los mismos.

Composiciones farmacéuticas

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende por lo menos una forma cristalina de un compuesto de sal alcalina de solvato (1), en donde dicho solvato es un alcohol C_3-C_4 del mismo. En algunas realizaciones, dicho sal alcalina de solvato del compuesto (1) es un compuesto de fórmula (I).

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende por lo menos una forma cristalina de un compuesto de sal alcalina de solvato (1), en donde dicho solvato es un alcohol C_3-C_4 del mismo; para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a amiloide. En algunas realizaciones, dicho compuesto de sal alcalina de solvato (1) es un compuesto de fórmula (I).

Las composiciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo transdérmica, bucal y sublingual), transmucosal, conjuntival, intranasal, vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intramedular, intratecal, intraventricular, intraperitoneal e intradérmica), inyecciones en el ojo y alrededor del globo ocular (incluyendo intraocular, periocular, subtenoniana, intravítrea, intracámara ocular anterior, subcoroidea, subretiniana e intracoroidea), o administración mediante un implante. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica farmacéutica.

Tales métodos incluyen el paso de asociar los compuestos usados en la invención o combinaciones de los mismos con cualquier agente auxiliar. El agente o agentes auxiliares, también denominados ingrediente o ingredientes accesorios, incluyen los convencionales en la técnica, como portadores, cargas, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, lubricantes, solubilizantes, colorantes, agentes aromatizantes, antioxidantes, conservantes, potenciadores de la viscosidad y agentes humectantes.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración ocular pueden presentarse como crema ocular, colirios, lentes de contacto y pomadas oculares.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración intraocular y periocular pueden presentarse como formulaciones intraoculares de depósito.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades de dosificación discretas, como píldoras, comprimidos, pellets, gránulos, grageas o cápsulas, o como polvo o gránulos, o como solución o suspensión. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo o pasta. Las composiciones pueden transformarse además en un supositorio o enema para administración rectal.

La composición farmacéutica, como se ha descrito anteriormente en la presente, puede suministrarse en combinación con el material de envasado, incluyendo las instrucciones de uso de la composición para un uso como se ha descrito anteriormente en la presente.

Para la administración parenteral, las composiciones farmacéuticas adecuadas pueden incluir inyección estéril acuosa y no acuosa. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en envases unidos o multidosis, por ejemplo viales sellados y ampollas, y pueden almacenarse en condición liofilizada, requiriendo únicamente la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo agua, antes de su uso. Para la administración transdérmica, pueden contemplarse, por ejemplo, geles, parches o espráis. Las composiciones o formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración pulmonar, por ejemplo, por inhalación nasal u oral, incluyen polvos finos o neblinas que pueden generarse mediante aerosoles presurizados de dosis medida, nebulizadores o insufladores.

En algunas realizaciones, para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, trastorno o síntoma de las mismas se usa la composición de spray nasal de la invención. En otras realizaciones, para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, trastorno o síntoma de las mismas se usa la composición de gotas nasales de la invención. En otras realizaciones, para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, trastorno o síntoma de las mismas se usa la composición de crema nasal de la invención. En otras realizaciones, para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, trastorno o síntoma de las mismas

se usa la composición de pomada nasal de la invención se utiliza. En otras realizaciones, para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, trastorno o síntoma de las mismas se usa la inyección intratecal de la composición de la invención.

En algunas realizaciones, en los casos en que la forma cristalina de la invención se transforma en una forma líquida antes de la administración, dicha composición puede proporcionarse en forma de un kit que comprende por lo menos un primer receptáculo que comprende una forma cristalina de la presente invención y por lo menos un segundo receptáculo que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable. Un kit de la invención puede incluir instrucciones para la preparación y el uso de dichos receptáculos para la preparación de una forma de dosificación administrada.

Usos

La invención proporciona además una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a amiloide en un sujeto que la padece.

La invención proporciona además una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a amiloide en un sujeto que la padece.

La frase "enfermedad o trastorno asociado a amiloide", como se usa en la presente, describe una afección médica con una patología que implica la formación de beta amiloide, específicamente las especies oligoméricas tóxicas de beta amiloide. Dicha afección médica puede implicar otras patologías, pero es tratable, por lo menos hasta cierto punto, reduciendo, previniendo o inhibiendo la formación de placa amiloide.

En algunas realizaciones, la enfermedad asociada a amiloide incluye diabetes mellitus tipo II, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Alzheimer de aparición temprana, enfermedad de Alzheimer de aparición tardía, demencia de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, amiloidosis SAA, síndrome islandés hereditario, mieloma múltiple, carcinoma medular, amiloidosis médica aórtica, amiloidosis por inyección de insulina, amiloidosis priónica-sistémica, amiloidosis por inflamación crónica, enfermedad de Huntington, amiloidosis sistémica senil, amiloidosis hipofisaria, amiloidosis renal hereditaria, demencia familiar británica, amiloidosis hereditaria finlandesa, amiloidosis familiar no neuropática, enfermedades y trastornos oculares relacionados con la amiloide, como el glaucoma y la degeneración macular asociada a la edad (AMD, forma seca y forma húmeda), enfermedades priónicas, incluyendo las encefalopatías relacionadas con priones, tembladera de ovinos y caprinos y la encefalopatía espongiiforme bovina (BSE) de bovinos, y enfermedades priónicas humanas como la enfermedad de Kuru, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) y el insomnio familiar fatal (FFI).

En algunas realizaciones, las enfermedades y trastornos oculares se seleccionan entre glaucoma primario de ángulo cerrado, glaucoma secundario de ángulo abierto, glaucoma de ángulo amplio, glaucoma inducido por esteroides, glaucoma traumático, glaucoma secundario de ángulo cerrado, glaucoma neovascular, síndrome de dispersión pigmentaria, síndrome de pseudoexfoliación, uveítis y glaucoma y retinopatía diabética.

La invención proporciona además una composición farmacéutica para su uso en la reversión de la toxicidad de beta amiloide (β) y la mejora rápida de la función de las células neuronales, no neuronales, o neurosensoriales, o una combinación de las mismas en un sujeto.

La invención proporciona además una composición farmacéutica para su uso en la reversión de la toxicidad de beta amiloide (β) y la mejora rápida de la función de las células neuronales, no neuronales, o neurosensoriales, o una combinación de las mismas en un sujeto.

En algunas realizaciones, las células neuronales, no neuronales o neurosensoriales comprenden células ganglionares de la retina (RGC), células del epitelio pigmentario de la retina (RPE), células fotosensoriales fotorreceptoras que comprenden células de bastones y conos, células del hipocampo o células corticales, o una combinación de las mismas.

Dosificación

La dosis y el régimen de administración exactos de la composición farmacéutica dependerán necesariamente del efecto terapéutico o nutricional que se quiera lograr y pueden variar con la fórmula particular, la vía de administración y la edad y condición del sujeto individual al que se le va a administrar la composición farmacéutica.

Los intervalos de dosificación adecuados son de 1 a 1000 miligramos diarios, preferiblemente de 5 a 500 miligramos diarios, y especialmente de 10 a 200 miligramos diarios, dependiendo del modo exacto de administración, la forma que se administra, la indicación hacia la que se dirige la administración, el sujeto implicado y el peso corporal del sujeto implicado, y la preferencia y experiencia del médico o veterinario encargado. En una realización, el término "terapéuticamente eficaz" aplicado a la dosis o cantidad se refiere a la cantidad de un compuesto o composición

farmacéutica que es suficiente para dar como resultado una actividad deseada tras la administración a un animal vivo con necesidad de ello.

Los intervalos de dosificación adecuados para las administraciones en el ojo se encuentran en el intervalo de 0,1 mg a 20 mg por aplicación tópica individual. En otras realizaciones, los intervalos de dosificación adecuados para las administraciones en el ojo se encuentran en el intervalo de 0,5 mg a 15 mg por aplicación tópica individual. En otras realizaciones, los intervalos de dosificación adecuados para las administraciones en el ojo están en el intervalo de 1 mg a 10 mg por aplicación tópica individual. En otras realizaciones, los intervalos de dosificación adecuados para administraciones en el ojo se encuentran en el intervalo de 2 mg a 6 mg por aplicación tópica individual. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra en el ojo una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra en el ojo hasta un máximo de 9 veces al día.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica de la invención se formula para administración oftálmica (por ejemplo, gotas o kit para preparar gotas). En algunas realizaciones, la formulación oftálmica tiene una concentración del 2%. En otras realizaciones, la formulación oftálmica tiene una concentración de más de aproximadamente el 2%. En otras realizaciones, la formulación oftálmica tiene una concentración del 0,5%-8%. En otras realizaciones, dicha formulación oftálmica no comprende un solubilizante.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica de la invención es una forma de administración oral. Se observa que la disponibilidad oral de la forma cristalina no solvatada amorfa del compuesto (1) tiene una biodisponibilidad oral pobre (en el rango del 5% sólo en roedores). En algunas realizaciones, la disponibilidad oral de la composición farmacéutica de la invención se encuentra en el rango del 10%. En otra realización, la disponibilidad oral de la composición farmacéutica de la invención está por encima del 10%. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra una vez al día, dos veces al día o tres veces al día.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra una vez cada 2º día, una vez cada 3º día, una vez cada 4º día, una vez cada 5º días, una vez cada 6º día, una vez a la semana, una vez cada quince días, una vez cada dos semanas o una vez al mes.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra como una dosis de carga inicial y, además, en múltiples dosis de mantenimiento posteriores.

En algunas realizaciones, la dosis inicial se administra 1-3 veces al día durante un día. En otras realizaciones, la dosis inicial se administra 1-3 veces al día durante dos días. En otras realizaciones, la dosis inicial se administra 1-3 veces al día durante tres días. En otras realizaciones, la dosis inicial se administra 1-3 veces al día durante una semana. En otras realizaciones, la dosis inicial se administra 1-3 veces al día durante dos semanas. En otras realizaciones, la dosis inicial se administra 1-3 veces al día durante tres semanas. En otras realizaciones, la dosis inicial se administra 1-3 veces al día durante un mes.

En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento se administra una vez a la semana. En otras, la dosis de mantenimiento se administra dos veces a la semana. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento se administra varias veces por semana. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento se administra una vez cada dos semanas. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento se administra una vez cada tres semanas. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento se administra varias veces por quincena. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento se administra una vez al mes. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento se administra varias veces al mes. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento se administra una vez cada dos meses. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento se administra una vez cada tres meses.

En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento se administra durante un mes. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento se administra durante dos meses. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento se administra durante tres meses. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento se administra durante seis meses. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento se administra durante un año. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento se administra durante más de un año.

En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento es del 10%-75% de la dosis inicial. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento es del 20%-75% de la dosis inicial. En otras realizaciones, la dosis de mantenimiento es del 25%-75% de la dosis inicial.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oral comprende 1mg-1000mg de por lo menos una forma cristalina de una sal solvente del compuesto (1). En otras realizaciones, la composición farmacéutica oral comprende 5mg-500mg de por lo menos una forma cristalina de una sal solvente del compuesto (1). En otras realizaciones, la composición farmacéutica oral comprende 10 mg-200 mg de por lo menos una forma cristalina de una sal solvente del compuesto (1). En otras realizaciones, la composición farmacéutica oral comprende 50mg-300mg de por lo menos una forma cristalina de una sal solvente del compuesto (1). En otras realizaciones, la composición farmacéutica oral comprende 100mg-150mg de por lo menos una forma cristalina de una sal solvente del compuesto

(1). En otras realizaciones, la composición farmacéutica oral comprende 150 mg-200 mg de por lo menos una forma cristalina de una sal solvente del compuesto (1).

En algunas realizaciones, la administración es en forma de dosis múltiples administradas durante un periodo de tiempo, en donde dicho periodo de tiempo comprende días, semanas o meses, o como máximo 1 año. En otras realizaciones, la administración es en forma de dosis múltiples administradas durante 1-7 días. En otras realizaciones, la administración es en forma de dosis múltiples administradas durante 1-4 semanas. En otras realizaciones, la administración se realiza en forma de dosis múltiples administradas durante 1-12 meses. En otras realizaciones, la administración es en forma de dosis múltiples administradas durante 1 año como máximo o durante varios años. En otras realizaciones, la administración es en forma de dosis múltiples administradas a lo largo de la vida del sujeto. En otras realizaciones, la administración es en forma de dosis múltiples administradas mientras persista la toxicidad funcional de β -amiloide, en donde la administración es necesaria para revertir la persistencia de la toxicidad. En otras realizaciones, la administración es en forma de dosis múltiples administradas mientras persista la toxicidad funcional de β amiloide, en donde la administración se requiere para reducir la toxicidad.

En algunas realizaciones, la administración de la composición farmacéutica de la invención dará como resultado una mayor concentración de C_{max} , en comparación con la administración de la forma zwitteriónica con la misma dosis aplicada.

El término "tratamiento", como se usa en la presente, se refiere a la administración de una cantidad terapéutica de la composición farmacéutica de la presente invención que sea eficaz para mejorar los síntomas no deseados asociados a una enfermedad, prevenir la manifestación de tales síntomas antes de que se produzcan, ralentizar la progresión de la enfermedad, ralentizar el deterioro de los síntomas, mejorar el inicio del periodo de remisión, ralentizar el daño irreversible provocado en la fase crónica progresiva de la enfermedad, retrasar el inicio de dicha fase progresiva, disminuir la gravedad o curar la enfermedad, mejorar la tasa de supervivencia o una recuperación más rápida, o prevenir la aparición de la enfermedad o una combinación de dos o más de los anteriores.

La "cantidad eficaz" para los propósitos divulgados en la presente se determina mediante consideraciones que pueden conocerse en la técnica. La cantidad debe ser eficaz para lograr el efecto terapéutico deseado como se ha descrito anteriormente, dependiendo, entre otras cosas, del tipo y la gravedad de la enfermedad a tratar y del régimen de tratamiento. La cantidad eficaz se determina típicamente en ensayos clínicos adecuadamente diseñados (estudios de intervalo de dosis) y la persona versada en la materia sabrá cómo realizar adecuadamente dichos ensayos para determinar la cantidad eficaz. Como generalmente se conoce, la cantidad eficaz depende de una variedad de factores, incluyendo la afinidad del ligando con el receptor, su perfil de distribución dentro del organismo, una variedad de parámetros farmacológicos, como la semivida en el organismo, los efectos secundarios no deseados, si los hay, factores como la edad y el sexo, etc.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Las sales de potasio y sodio del compuesto (1) (MRZ-99030) se sintetizaron con éxito en forma sólida y amorfa usando una solución acuosa del hidróxido alcalino apropiado seguido de liofilización. Las sales amorfas se cristalizaron a partir de diferentes solventes orgánicos: 2-propanol, 1-propanol y 1-butanol se identificaron como solventes adecuados para la cristalización. Se prepararon lotes más grandes de sales cristalinas (~100 g) a partir de la solución acuosa de la sal sódica mediante destilación azeotrópica de agua con los alcoholes determinados seguido de cristalización. Las sales cristalinas obtenidas se analizaron mediante microscopio, calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X en polvo (XRPD) para comprobar la cristalinidad, la composición de los cristales se determinó mediante resonancia magnética nuclear (NMR), se midió el contenido de agua y de solvente residual (Karl Fischer (KF) y cromatografía de gases (HS-GC), respectivamente), y también se comprobó la solubilidad de la sal en agua.

Para aclarar las designaciones de los compuestos en la sección experimental:

Compuesto	Nombres designados	Forma cristalina
Compuesto (1)	MRZ-99030; UB-07814; GAL-101; EG-30	Amorfo
Sal sódica (Na) del compuesto (1)	UB-08090	Amorfo
Solvato sódico (Na) de 2-propanol del compuesto (1)	UB-18813	Forma A
Solvato sódico (Na) de 1-butanol del compuesto (1)	UB-18815	Forma B
Solvato sódico (Na) de 1-propanol del compuesto (1)	UB-18814	Forma C
Sal potásica (K) del compuesto (1)	UB-08091	Amorfo
Solvato potásico (K) de 2-propanol del compuesto (1)	UB-18816	Forma D
Potasio (K) Solvato de 1-butanol del compuesto (1)	UB-18817	Forma E

Sal solvente de sodio

En 2-propanol, 1-propanol y 1-butanol a 20-25°C, se obtuvieron sales cristalinas con punto de fusión agudo determinado por DSC.

Se han investigado solventes orgánicos adicionales (acetato de etilo (EtOAc), acetato de iso-propilo (iPrOAc), anisol, tetrahidrofurano (THF), 2-metil tetrahidrofurano (2-MeTHF), CH₃CN) pero ninguno de ellos dio un producto cristalino.

También se investigó la cristalización a 70°C en 2-propanol, 1-propanol y 1-butanol y se comparó con los resultados de los experimentos a temperatura ambiente.

La sal de sodio cristalina se recuperó con éxito de la solución acuosa mediante intercambio de solventes a 2-propanol, 1-propanol y 1-butanol usando destilación azeotrópica. Los productos eran altamente cristalinos y consistían en una única forma cristalina (Forma A, B y C, respectivamente).

Se determinó el contenido de agua y el nivel de solvente residual (KF y HS-GC); en las muestras sólo se detectaron trazas de agua.

Se determinó el contenido de solvente de las sales cristalinas. En las muestras se encontraron entre 1,14 y 1,18 mol de alcoholes residuales por unidad, lo que indica la estructura de solvato de las sales. El nivel ligeramente superior a 1,0 mol de solvente por unidad sugiere que el secado fue incompleto y no que la cantidad total del solvente medido se encuentra en la red cristalina.

De acuerdo con el análisis XRPD se detectaron tres formas cristalinas de la sal sódica (Forma A, Forma B y Forma C): el 2-propanol dio la Forma A (UB-18813), el 1-butanol dio la Forma B (UB-18815), el 1-propanol dio la Forma C (UB-18814).

Todas las formas cristalinas tienen un punto de fusión agudo (determinado por DSC), el calentamiento de la muestra por encima de su punto de fusión da como resultado la pérdida del solvente cristalino y da una sal sódica amorfa sin descomposición.

Se probó la solubilidad de la sal sódica (Forma A) en agua. UB-18813 es muy soluble en agua, la mezcla al 70% en peso es una solución clara y viscosa parecida a la miel y se podía disolver más sal en la solución. La forma zwitteriónica del compuesto (1) (MRZ-99030 o UB-07814) tiene una solubilidad mucho menor, la concentración de la solución saturada a temperatura ambiente es del 1,3% en peso. Las pruebas de estabilidad de UB-18813 cristalino se realizaron a 50°C, no se observó degradación después de 48 horas. Las pruebas de estabilidad de la solución acuosa al 70% en peso de UB-18813 se realizaron a 50°C; no se observó degradación en el plazo de 48 horas. Se investigó la higroscopicidad de la sal UB-18813 al 58-60% de humedad relativa. El peso de los cristales aumentó un 2,64% en el plazo de 24 horas y un 3,4% en 48 horas. Se registró NMR ¹H y ¹³C de la sal.

Sal solvente de potasio

En los experimentos de cristalización se probaron el 2-propanol, el n-propanol y el n-butanol. A 20-25°C no se observó cristalización y se obtuvo una solución limpia. Después de 2 días a -15°C se formaron cristales en 2-propanol y n-butanol que no se disolvieron a 20-25°C. De acuerdo con el análisis XRPD se detectaron dos formas cristalinas. (Forma D y Forma E) (UB-18816 y UB-18817, respectivamente).

Tabla 1- Formas cristalinas y Mw de las sales solvato del compuesto (1)

Compuesto	Forma cristalina	Fórmula molecular de la suma	Peso molecular (g/mol)
Base libre del compuesto (1)	amorfo	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃	289.33
Solvato sódico (Na) de 2-propanol del compuesto (1)	Forma A	C ₁₈ H ₂₆ N ₃ O ₄ Na	371.41
Solvato sódico (Na) de 1-butanol del compuesto (1)	Forma B	C ₁₉ H ₂₈ N ₃ O ₄ Na	385.43
Solvato sódico (Na) de 1-propanol del compuesto (1)	Forma C	C ₁₈ H ₂₆ N ₃ O ₄ Na	371.41
Solvato potásico (K) de 2-propanol del compuesto (1)	Forma D	C ₁₈ H ₂₆ N ₃ O ₄ K	387.52
Solvato potásico (K) de 1-butanol del compuesto (1)	Forma E	C ₁₉ H ₂₈ N ₃ O ₄ K	401.54

Observaciones

Sorprendentemente, las sales de sodio y potasio del compuesto (1) (MRZ-99030) son materiales amorfos (UB-08090 y UB-08091).

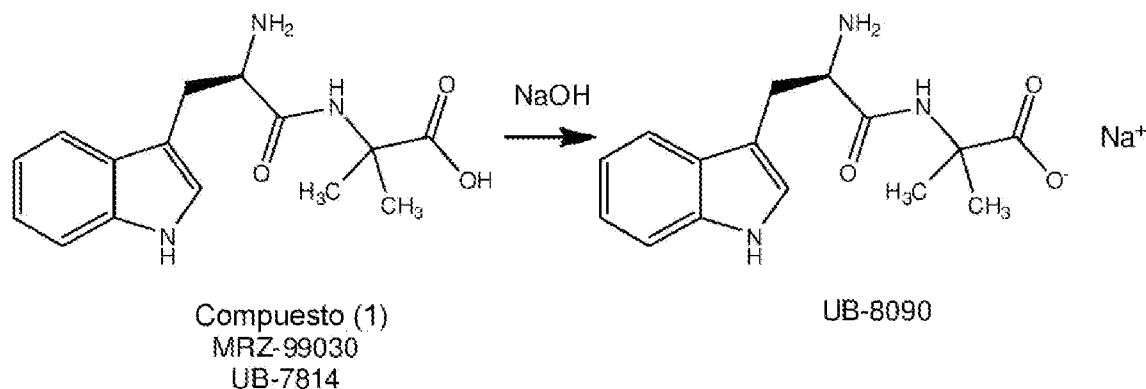
Tratando esta sal amorfa con alcoholes (1-propanol, 2-propanol, 1-butanol) se obtuvieron solvatos cristalinos de la sal. Los solvatos cristalizan en diferentes formas, dependiendo del solvente usado (Forma A, B y C) (UB-18813, UB-18814 y UB-18815).

Los cristales resultaron ser solvatos con ~1eq de solvente cristalino (en el caso del 2-propanol es estequiométrico, en el caso del 1-propanol y el 1-butanol ligeramente por encima de la estequiometría).

El compuesto (1) no es estable a largo plazo, en almacenamiento (incluso a temperatura ambiente) forma el producto de degradación dicetopiperazina. La sal sódica (UB-08090) tiene mucho mejor estabilidad, esto es estable a temperatura elevada (incluso a la temperatura de su punto de fusión).

La sal sódica del compuesto (1) (UB-08090) es ligeramente no hidróscopica, el contenido de agua aumentó con un 2,6% en el plazo de 24 horas 3,4% en el plazo de 48 horas.

Mientras que el compuesto (1) de forma zwitteriónica cristaliza casi sin cambios en la pureza, las sales cristalizan con una pureza muy alta, ganando alrededor de un 1% de pureza en comparación con el material de partida.

Preparación de la sal sódica amorfa del compuesto (1) (UB-08090)**Esquema 1 - Esquema sintético para la preparación de la sal sódica del compuesto (1)**

Las sales de sodio amorfas del compuesto (1) (UB-08090) se sintetizaron con éxito disolviendo el compuesto sólido (1) (MRZ-99030) en una proporción estequiométrica de solución acuosa de NaOH seguido de liofilización.

Procedimiento de preparación de la sal sódica amorfa del compuesto (1) (UB-08090):

Se cargó un matraz de fondo redondo de 2 l con 30,0 g (103,7 mmol) del compuesto (1) (MRZ-99030), se suspendió en 500 ml de agua desionizada y se añadieron 104 ml de solución acuosa 1 M de NaOH. La solución resultante se liofilizó durante dos días. Rendimiento: 34,0 g (109,3 mmol; >100%), HPLC: 98,92 % de área.

La sal amorfa se cristalizó con éxito a partir de 2-propanol, n-propanol y n-butanol, ningún otro solvente fue apropiado para la cristalización. De acuerdo con el análisis XRPD se detectaron tres formas cristalinas diferentes (Forma A, Forma B y Forma C). Se comprobó la solubilidad, estabilidad e higroscopicidad de los cristales aislados a partir de 2-propanol.

Tabla 2 - Cristalización de solvatos de sal sódica del compuesto (1) (UB-08090)

Registro	Entrada	Materias primas/Solvente	Condiciones	Observaciones
1	100 mg Sal sódica amorfa	Metanol (5 vol)	20-25°C	No se observó cristalización
			0-5°C	No se observó cristalización
			-20-(-15)°C	No se observó cristalización
2	100 mg Sal sódica amorfa	Etanol (5 vol)	20-25°C	No se observó cristalización
			0-5°C	No se observó cristalización
			-15°C	No se observó cristalización

(continuación)

Registro	Entrada	Materias primas/Solvente	Condiciones	Observaciones
3	100 mg Sal sódica amorfa	2-Propanol (20 vol.)	20-25°C	cristales blancos formados
4	100 mg Sal sódica amorfa	n-Propanol (20 vol.)	20-25°C	cristales blancos formados
5	100 mg Sal sódica amorfa	n-Butanol (20 vol.)	20-25°C	cristales blancos formados
6	100 mg Sal sódica amorfa	EtOAc (5 vol.)	20-25°C	precipitación oleosa
7	100 mg Sal sódica amorfa	iPrOAc (5 vol.)	20-25°C	precipitación oleosa
8	100 mg Sal sódica amorfa	Anisol (5 vol.)	20-25°C	precipitación oleosa
9	100 mg Sal sódica amorfa	THF (5 vol.)	20-25°C	precipitación oleosa
10	100 mg Sal sódica amorfa	2-MeTHF (5 vol.)	20-25°C	precipitación oleosa
11	100 mg Sal sódica amorfa	CH ₃ CN (5 vol.)	20-25°C	No se observó cristalización
12	5 g Compuesto (1)	agua/ NaOH (5 vol.)	20-25°C	No se observó cristalización
			0-5°C	No se observó cristalización
13	1 g	agua/ NaOH (3,5 vol.)	20-25°C	No se observó cristalización
			0-5°C	No se observó cristalización
	Compuesto (1)			
14	2 g Sal sódica amorfa	2-Propanol (30 vol.)	1 h/ 20-25°C	cristales blancos formados XRPD: La muestra es cristalina y consiste en una única modificación cristalina. (<i>Forma A</i>)
15	1 g Sal sódica amorfa	2-Propanol (30 vol.)	30 min. reflujo luego 1 h/ 20-25°C	cristales blancos formados XRPD: La muestra consiste en la misma modificación cristalina con una mayor cristalinidad. (<i>Forma A</i>)
16	1 g Sal sódica amorfa	n-Propanol (30 vol.)	1 h/ 20-25°C	cristales blancos formados XRPD: La muestra es cristalina y consiste en una mezcla de dos modificaciones cristalinas, (<i>Forma B</i>), la otra no se detecta en las otras muestras (<i>Forma C</i>).
17	1 g Sal sódica amorfa	n-Butanol (30 vol.)	1 h/ 20-25°C	cristales blancos formados XRPD: La muestra es cristalina y consiste en una única modificación cristalina (<i>Forma B</i>)
18	10 g (34,56 mmol) Compuesto (1)	NaOH al 20% en peso ac. (1 mol. eq.) 2-Propanol (40 vol.)	3-4 h/ 80-82°C 1 h/ 20-25°C	La sal sódica se formó en agua con NaOH al 20% en peso, se añadió 2-propanol a la solución transparente y se eliminó el agua por destilación azeotrópica. Tras eliminar el agua, la sal sódica precipitó del 2-propanol.
19	1 g Sal sódica amorfa	2-Propanol (30 vol.)	16-18 h/70-75°C después 1-2 h/ 20-25°C	XPRD: <i>Forma A</i>
20	1 g Sal sódica amorfa	n-Propanol (10 vol.)	16-18 h/70-75°C después 1-2 h/ 20-25°C	XPRD: <i>Forma C</i>
21	1 g Sal sódica amorfa	n-Butanol (30 vol.)	16-18 h/70-75°C después 1-2 h/ 20-25°C	XPRD: <i>Forma B</i>
22	400 mg Sal sódica amorfa	2-Propanol (30 vol.)	16-18 h/70-75°C después 1-2 h/ 20-25°C	XPRD: <i>Forma A</i>

(continuación)

Registro	Entrada	Materias primas/Solvente	Condiciones	Observaciones
23	1 g Sal sódica amorfa	0,5 ml de agua desionizada	20-25°C	prueba de solubilidad: -solución transparente
24	100 mg Sal sódica amorfa		45-50°C	<i>Los ensayos de estabilidad se realizaron a 50°C no se pudo observar degradación después de 48 horas. 0 h: 99,7 % de área.</i>
25	500 mg Sal sódica amorfa		Humedad relativa: 58-60 % 20-25°C/24 h 20-25°C/48 h	Se investigó la higroscopicidad de la sal a una humedad relativa del 58-60%. El peso de los cristales aumentó un 2,64% en 24 horas y un 3,4% en 48 horas.

Preparación de solvatos de sales sódicas del compuesto (1) por cristalización**Solvato sódico de 2-propanol (UB-18813):**

Se cargó un matraz de fondo redondo de 2 l con 50,0 g (172,8 mmol) del compuesto (1) (MRZ-99030) 75 ml de agua desionizada y 34,6 g de solución acuosa de NaOH al 20% en peso (6,9 g de NaOH, 172,8 mmol, 1,0 eq). Se obtuvo una solución de color marrón claro. Se añadieron 1500ml de 2-propanol y se destiló la mezcla de agua/2-propanol ($T_{\text{recipiente}}=110^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{cabeza}}=80^{\circ}\text{C}$, volumen final ~300ml). Luego, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, dando como resultado una lechada espesa de la sal sódica amorfa del compuesto (1) (UB-08090). Los cristales se filtraron, se lavaron con 2-propanol y se secaron (50°C, vacío). Rendimiento: 52,8 g (169,6 mmol; 98,1%) de solvato sódico de 2-propanol del compuesto (1) (UB-18813). 2-propanol residual: 17,8% en peso (calculado para 1,0 eq: 16,2%). Contenido de agua (KF): 0,2% en peso.

Solvato sódico de 1-butanol del compuesto (1) (UB-18815):

Se cargó un matraz de fondo redondo de 2 l con 50,0 g (172,8 mmol) del compuesto (1) (MRZ-99030) 75 ml de agua desionizada y 34,6 g de solución acuosa de NaOH al 20% en peso (6,9 g de NaOH, 172,8 mmol, 1,0 eq). Se obtuvo una solución de color marrón claro. Se añadieron 1400ml de 1-butanol y se destiló la mezcla de agua/1-butanol ($T_{\text{recipiente}}=128^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{cabeza}}=102^{\circ}\text{C}$, volumen final ~200ml). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, dando como resultado una lechada espesa de la sal sódica amorfa del compuesto (1) (UB-08090). Los cristales se filtraron, se lavaron con 1-butanol y se secaron (50°C, vacío). Rendimiento: 56,4 g (0,181 mmol; >100%) de solvato sódico de 1-butanol del compuesto (1) (UB-18815). 1-butanol residual: 121,3% en peso (calculado para 1,0 eq: 19,2%). Contenido de agua (KF): 0,15% en peso.

Solvato sódico de 1-propanol del compuesto (1) (B-18814):

Se cargó un matraz de fondo redondo de 2 l con 50,0 g (172,8 mmol) del compuesto (1) (MRZ-99030) 75 ml de agua desionizada y 34,6 g de solución acuosa de NaOH al 20% en peso (6,9 g de NaOH, 172,8 mmol, 1,0 eq). Se obtuvo una solución de color marrón claro. Se añadieron 1500ml de 1-propanol y se destiló la mezcla de agua/1-propanol ($T_{\text{recipiente}}=110^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{cabeza}}=100^{\circ}\text{C}$, volumen final ~300ml). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, dando como resultado una lechada espesa de sal sódica del compuesto (1) (UB-08090). Los cristales se filtraron, se lavaron con 1-propanol y se secaron (50°C, vacío). Rendimiento: 56,6 g (0,1818 mmol; >100%) Solvato sódico de 1-propanol del compuesto (1) (UB-18814). 1-propanol residual: 18,5% en peso (calculado para 1,0 eq: 16,2%). Contenido de agua (KF): 0,2% en peso.

Caracterización cristalográfica de los solvatos sódicos del compuesto (1) (XRPD):

Se cristalizaron varios solvatos sódicos y potásicos del compuesto (1) a partir de tres solventes diferentes en varias condiciones y se caracterizaron usando difracción de rayos X en polvo (XRPD). Se identificaron cinco modificaciones cristalinas y se etiquetaron con las letras A a E. Las cinco modificaciones se indexaron con éxito. Los datos de simetría de la red y los parámetros de la celda unitaria se resumen en la Tabla 2. Se adjuntan las hojas de indexación detalladas.

Los contenidos de solvente medidos para las varias formas cristalinas de solvatos de sales sódicas del compuesto (1) fueron, por lo general, ligeramente superiores a un mol de solvente por unidad de fórmula (1,14 - 1,18), lo que sugiere que el secado es incompleto y que no toda la cantidad de solvente medida se encuentra en la red cristalina. Los contenidos de solvato calculados a partir de las densidades medidas concuerdan bien con las cifras medidas teniendo en cuenta el solvente superficial (extra-red).

Tabla 3 - Densidades solvatadas y de sal sódica y potásica solvatada del compuesto (1)

	Z	V	V ₀	Tipo de solvato	Solvato	D _x	D _m	Contenido de solventes calculado	Contenido de solventes medido
		A ³	A ³		n/mol	g/cm ³	g/cm ³	% en peso	%en peso
Formas de Solvatos de Na									
Forma A	4	1957	489.25	i-propanol	0	1.059	1.29	0	17,8 (1,12 mol)
					1	1.264		16.18	
					1.12	1.288		17.8	
					2	1.468		27.85	
Forma B	2	988	494	n-butanol	0	1.046	1.31	0	21,3 (1,14 mol)
					1	1.296		19.23	
					1.06	1.311			
					2	1.545		32.26	
Forma C	4	1986	496.5	n-propanol	0	1.041	1.30	0	18,5 (1,18 mol)
					1	1.242		16.18	
					1.30	1.302			
					2	1.443		27.85	
Formas de Solvatos de K									
Forma D	4	2051	512.5	i-propanol	0	1.060	--	0	
					1	1.255		15.51	
					2			26.85	
Forma E	4	2103	525.5	n-butanol	0	0.983	--	0	
					1	1.217		18.46	
					2	1.452		31.17	

Z es el número de unidades de fórmula (moléculas) por celda unitaria, V es el volumen de la celda unitaria (Å³), V₀ es el volumen de la red para una unidad de fórmula (V₀ = V/Z, Å³), D_x es la densidad calculada (a partir del volumen y el contenido de la celda unitaria), D_m es la densidad medida.

El análisis DSC de la muestra de solvato sódico de 2-propanol del compuesto (1) (**UB-18813**) se realizó mediante ciclos repetidos de calentamiento y enfriamiento: la muestra se calentó cuidadosamente por encima del punto de fusión y, tras enfriarse a temperatura ambiente, se repitió el programa de calentamiento. La primera curva mostró un pico agudo de fusión de la muestra y se obtuvo un residuo amorfo de color marrón claro. Esta muestra se analizó por TLC y no se encontró descomposición del dipéptido. Durante el segundo ciclo de calentamiento desapareció el pico de fusión y sólo se observó descomposición a alta temperatura.

Análisis DSC de solvatos de sal sódica del compuesto (1)

La curva DSC de los cristales de solvato se registró usando una velocidad de calentamiento de 10°C/min. En todos los casos se encontraron puntos de fusión agudos.

Tabla 4 - Análisis DSC de la sal sódica de los solvatos del compuesto (1)

Solvente / Solvato	Mp (determinado por DSC)
2-Propanol UB-18813	140.8°C
1-Butanol UB-18815	141.0°C
1-Propanol UB-18814	126.0°C

El análisis DSC de la muestra de solvato sódico de 2-propanol del compuesto (1) (**UB-18813**) se realizó mediante ciclos repetidos de calentamiento y enfriamiento: la muestra se calentó cuidadosamente por encima del punto de fusión y, tras enfriarse a temperatura ambiente, se repitió el programa de calentamiento. La primera curva mostró un pico agudo de fusión de la muestra y se obtuvo un residuo amorfo de color marrón claro. Esta muestra se analizó por TLC y no se encontró descomposición del dipéptido. Durante el segundo ciclo de calentamiento desapareció el pico de fusión y sólo se observó descomposición a alta temperatura. El análisis demostró que la fusión de la muestra está asociada a la pérdida de solvente y da como resultado la sal sódica amorfa del compuesto (1) (**UB-08090**) sin descomposición.

Solubilidad de los solvatos de las sales sódicas del compuesto (1)

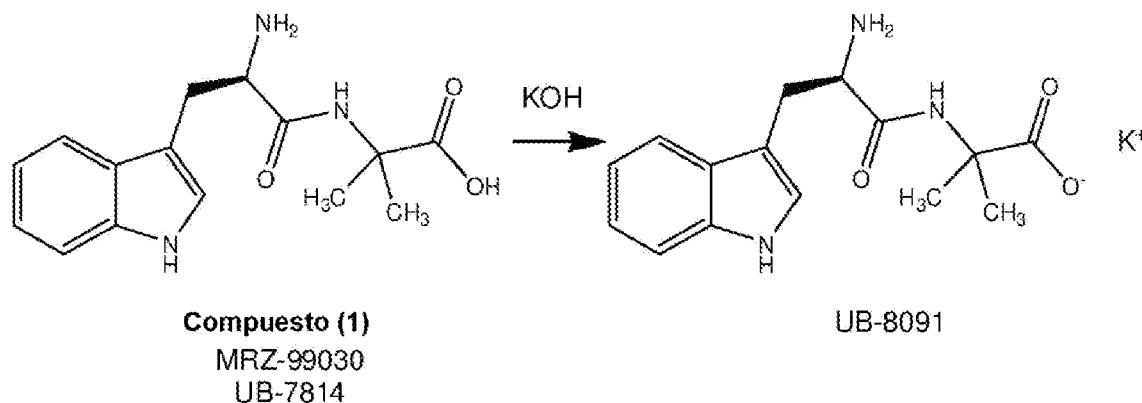
Se probó la solubilidad del solvato sódico de 2-propanol del compuesto (1) (UB-18813). Se agitó agua desionizada a temperatura ambiente y se añadió solvato de 2-propanol sódico del compuesto (1) (UB-18813) en pequeñas porciones. El solvato de 2-propanol sódico del compuesto (1) (UB-18813) se disuelve fácilmente y forma un 70% en peso (se disolvieron 4,55 g de sal en 2 ml de agua desionizada), obteniéndose una solución viscosa similar a la miel. La solución puede disolver cantidad adicional de sal de solvato sódico de 2-propanol del compuesto (1) (UB-18813), debido a la alta viscosidad de la solución no añadimos más sal.

La sal de solvato sódico de 2-propanol del compuesto (1) (UB-18813) tiene una solubilidad sorprendentemente alta en agua, es fácilmente soluble al 70% en peso o más. Esto corresponde a un aumento de más de 50 veces de la solubilidad en comparación con la forma zwitteriónica del compuesto (1).

Se probó la estabilidad térmica de la solución al 70% en peso del solvato de 2-propanol del compuesto (1) (UB-18813) en agua. La solución se agitó a 50°C bajo atmósfera de N₂ durante 24 horas y la estabilidad se monitorizó mediante análisis de TLC (sílice, butanol-ácido acético 4:1:1). No se observaron trazas de descomposición en el plazo de 24 horas.

Solubilidad de la forma amorfa del compuesto (1)

La solubilidad del compuesto amorfo (1) se determinó disolviéndolo en agua desionizada a 24°C, la suspensión se agitó durante 1 h y se filtró, se filtró y se evaporó hasta la sequedad una alícuota del filtrado. Solubilidad a 24°C: 1,3% en peso. **Preparación de la sal potásica amorfa del compuesto (1) (UB-08091)**

**Esquema 2 - Esquema sintético para la preparación de la sal potásica del compuesto (1)**

Las sales de potasio amorfas del compuesto (1) se sintetizaron con éxito usando una solución acuosa de KOH seguido de liofilización.

Procedimiento de preparación:

Se cargó un matraz de fondo redondo de 2 l con 30,0 g (103,7 mmol) del compuesto (1) (MRZ-99030) y se suspendió en 500 ml de agua desionizada, después se le añadieron 104 ml de solución acuosa 1 M de KOH. La solución resultante se liofilizó durante dos días. Rendimiento: 35,2 g (107,5 mmol; >100%) de forma amorfa de sal potásica del compuesto (1) (UB-08091).

Cristalización de la sal potásica

La sal amorfa se cristalizó con éxito a partir de 2-propanol y n-butanol, ningún otro solvente resultó apropiado para la cristalización. De acuerdo con la XRPD pudimos concluir que aparecieron dos formas de cristalina. (Forma D y Forma E).

Tabla 3: Cristalización de solvatos de sales potásicas del compuesto (1)

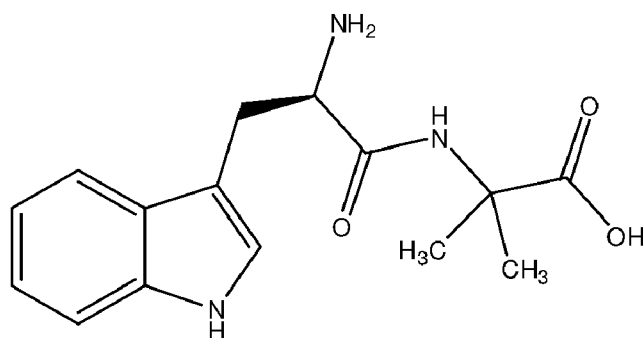
Registro	Entrada	Materias primas/Solvente	Condiciones	Observaciones
1	100 mg de sal potásica amorfa	2-Propanol (10 vol.)	20-25°C	No se observó cristalización
			-15°C/ 2 días	cristales blancos formados, no disueltos de nuevo a 20-25°C

(continuación)

Registro	Entrada	Materias primas/Solvente	Condiciones	Observaciones
2	100 mg de sal potásica amorfa	n-Butanol (10 vol.)	20-25°C	No se observó cristalización
			-15°C/ 2 días	cristales blancos formados, no disueltos de nuevo a 20-25°C
3	1 g de sal potásica amorfa	2-Propanol (20 vol.)	20-25°C	La sal de potasio se cristalizó a 20-25 ° C utilizando cristales semilla del experimento
4	1 g de sal potásica amorfa	n-Propanol (10 vol.)	20-25°C	No se observó cristalización
			-15°C/ 6 días	No se observó cristalización
5	1 g de sal potásica amorfa	n-Butanol (10 vol.)	20-25°C	La sal de potasio se cristalizó a 20-25 ° C utilizando cristales semilla del experimento XRPD: <i>Forma E</i>

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de un compuesto de sal de solvato (1), en donde dicho solvato es un alcohol C₃-C₄ del mismo



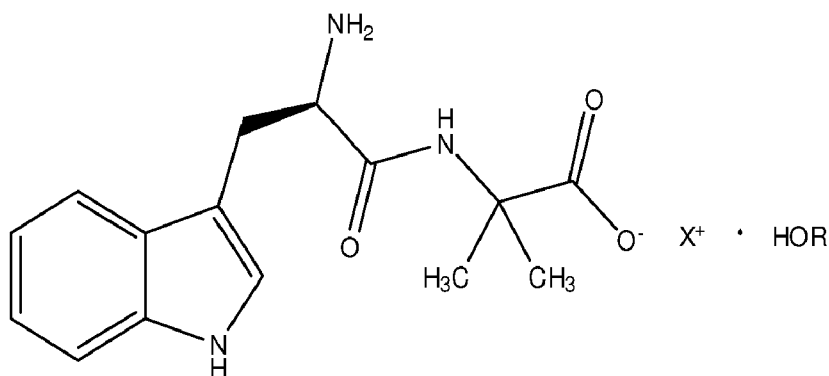
(1).

2. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha sal es una sal alcalina.

3. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha sal alcalina se selecciona entre sodio y potasio.

4. Una forma cristalina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho solvato se selecciona entre 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, iso-butanol y cualquier combinación de los mismos.

5. Una forma cristalina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho compuesto de sal de solvato (1), es un compuesto de fórmula (I):

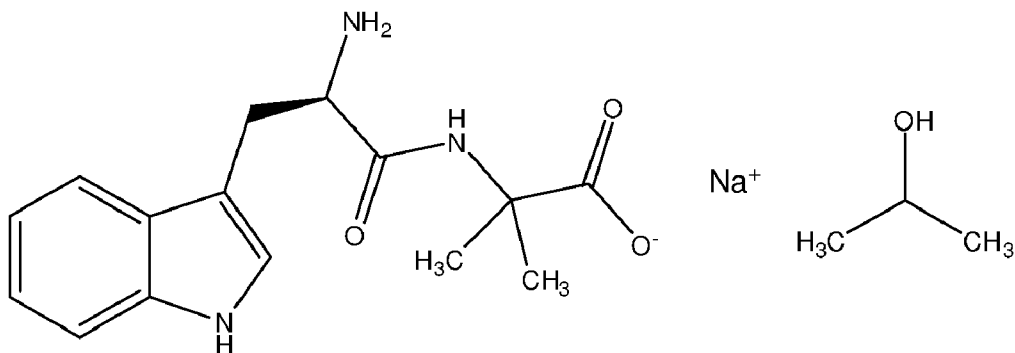


(I)

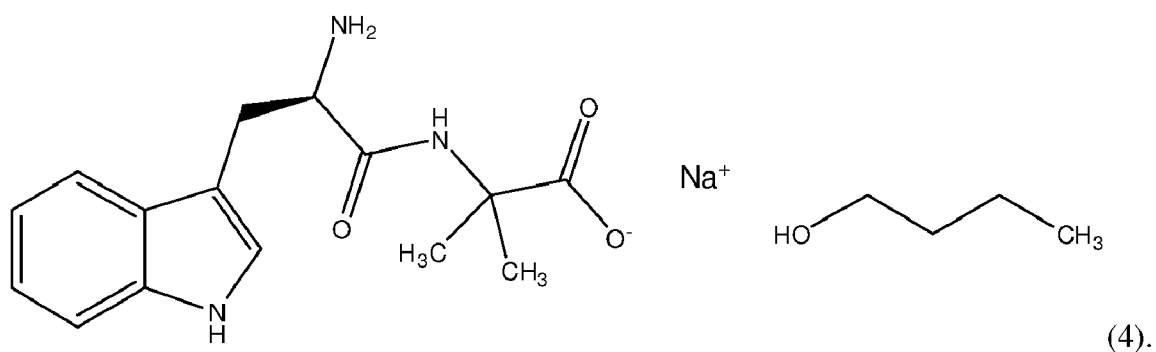
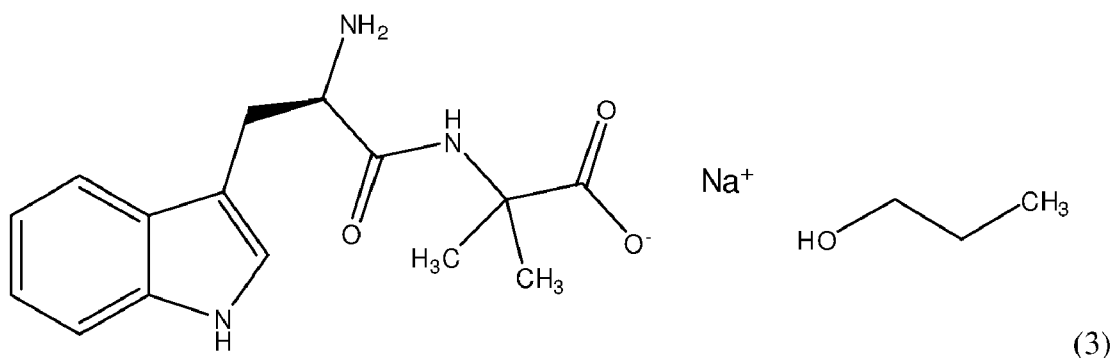
en donde X⁺ es un catión alcalino; y R es un alquilo C₃-C₄.

6. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 5, en donde X⁺ es un catión de sodio (Na⁺) o de potasio (K⁺).

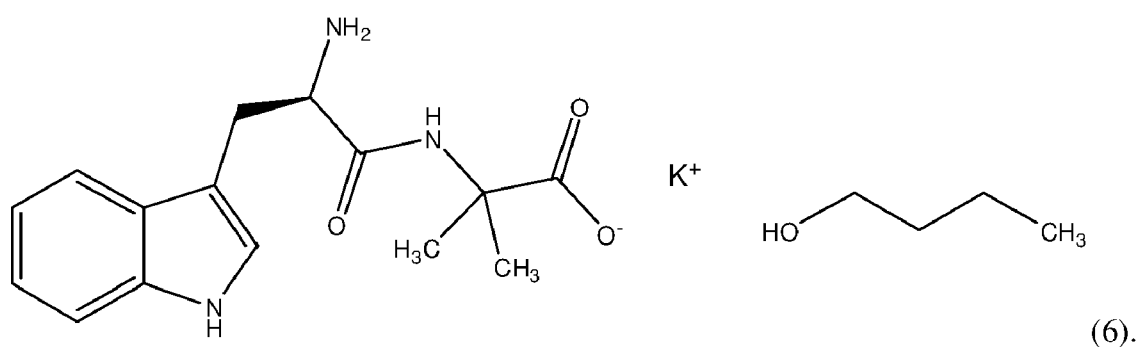
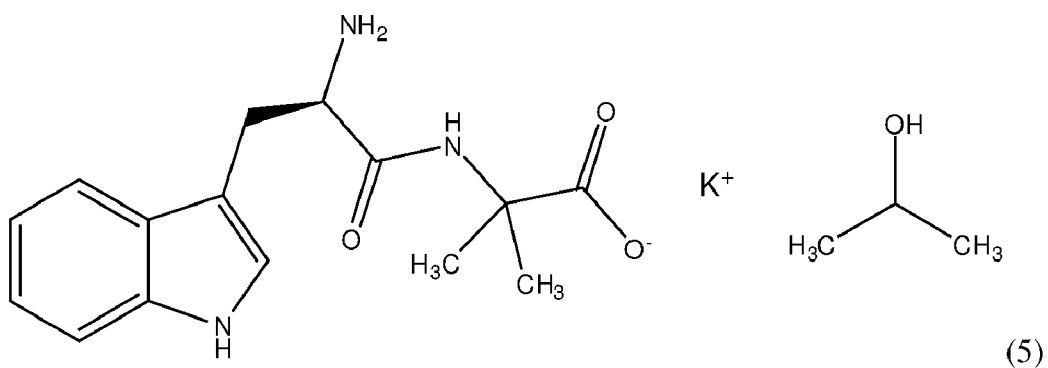
7. Una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde dicho compuesto de sal de solvato (1) es una sal de sodio solvatada seleccionada entre:



(2)



8. Una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde dicho compuesto de sal de solvato (1) es una sal K solvatada seleccionada entre:



9. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, que es un solvato sódico de 2-propanol del compuesto (1) que tiene la forma cristalina A o que es un solvato sódico de 1-butanol del compuesto (1) que tiene la forma cristalina B, o que es un solvato sódico de 1-propanol del compuesto (1) que tiene la forma cristalina C.

10. Una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene una pureza de por lo menos aproximadamente el 99,7%.

11. Una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 2,3 gr/ml.

12. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos una forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicha composición es adecuada para administración ocular, oral o nasal.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 o 13 para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a amiloide en un sujeto que la padece.

15. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicha enfermedad asociada a amiloide se selecciona entre diabetes mellitus tipo II, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Alzheimer de aparición temprana, enfermedad de Alzheimer de aparición tardía, demencia de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, amiloidosis SAA, síndrome islandés hereditario, mieloma múltiple, carcinoma medular, amiloide médico aórtico, amiloidosis por inyección de insulina, amiloidosis priónica-sistémica, amiloidosis por inflamación crónica, enfermedad de Huntington, amiloidosis sistémica senil, amiloidosis hipofisaria, amiloidosis renal hereditaria, demencia familiar británica, amiloidosis hereditaria finlandesa, amiloidosis familiar no neuropática, enfermedades y trastornos oculares relacionados con amiloide, como el glaucoma y la degeneración macular relacionada con la edad (AMD, forma seca y forma húmeda), enfermedades priónicas, incluyendo las encefalopatías relacionadas con priones, tembladera de ovinos y caprinos y la encefalopatía espongiforme bovina (BSE) de bovinos, y las enfermedades priónicas humanas, incluyendo la enfermedad de Kuru, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) y el insomnio familiar fatal (FFI).