

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 972 600**

(51) Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4375** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 25/14** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2016 E 21153302 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2023 EP 3875459**

(54) Título: **Sales de diclorhidrato de valbenazina y polimorfos de las mismas**

(30) Prioridad:

**30.10.2015 US 201562249074 P**

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

**13.06.2024**

(73) Titular/es:

**NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC. (100.0%)  
12780 El Camino Real  
San Diego, California 92130, US**

(72) Inventor/es:

**MCGEE, KEVIN;  
ZOOK, SCOTT;  
CARR, ANDREW y  
BONNAUD, THIERRY**

(74) Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

### Observaciones:

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

**ES 2 972 600 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

Sales de diclorhidrato de valbenazina y polimorfos de las mismas

**5 Campo**

En el presente documento se proporcionan sales del éster (*2R,3R,11bR*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ílico del ácido (*S*)-2-amino-3-metil-butírico en formas amorphas y cristalinas, procesos de preparación de las mismas y composiciones farmacéuticas de las mismas. También se proporcionan métodos para su uso para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de trastornos y enfermedades neurológicos, incluyendo trastornos o enfermedades de movimientos hipercinéticos.

**Antecedentes**

15 Los trastornos hipercinéticos se caracterizan por el movimiento involuntario anormal y excesivo. Estos trastornos neurológicos incluyen temblor, distonía, balismo, tics, acatisia, estereotipias, corea, mioclonía y atetosis. Aunque la fisiopatología de estos trastornos de movimientos se comprende poco, se cree que la desregulación de los neurotransmisores en los ganglios basales desempeña una función importante. (Kenney *et.al.*, *Expert Review Neurotherapeutics*, 2005, 6, 7-17). El uso crónico y la dosis alta de neuropléjicos típicos o de antieméticos bloqueantes 20 de receptores dopaminérgicos de acción central predisponen a los pacientes a la aparición de síndromes tardíos. La discinesia tardía, un subtipo de estos últimos síndromes, se caracteriza por movimientos involuntarios rápidos, repetitivos, estereotípicos, de la cara, las extremidades o el tronco. (Muller, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2015, 24, 737-742).

25 La inhibición reversible del sistema del transportador 2 vesicular de monoaminas (VMAT2) por 3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ona, también conocida como tetrabenazina (TBZ), mejora el tratamiento de diversos trastornos de movimientos hipercinéticos. Sin embargo, los inconvenientes de dicho tratamiento son la respuesta fluctuante, la necesidad de una ingesta frecuente debido al metabolismo rápido de la TBZ y los efectos secundarios. Los efectos secundarios asociados a la TBZ incluyen sedación, depresión, acatisia y 30 parkinsonismo.

35 La TBZ, que contiene dos centros quirales y es una mezcla racémica de dos estereoisómeros, se metaboliza rápida y ampliamente *in vivo* a su forma reducida, 3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ol, también conocido como dihidrotetraabenazina (DHTBZ). Se cree que la DHTBZ existe en forma de cuatro isómeros individuales: ( $\pm$ ) alfa-DHTBZ y ( $\pm$ ) beta-DHTBZ. Se cree que la 2*R*, 3*R*, 11*bR* o (+) alfa-DHTBZ es la configuración absoluta del metabolito activo. (Kilbourn *et.al.*, *Chirality*, 1997, 9, 59-62). La tetrabenazina es un fármaco huérfano en los EE. UU. y está aprobado en determinados países europeos. Su uso también está permitido para la terapia de la corea en pacientes con enfermedad de Huntington. Sin embargo, la tetrabenazina se metaboliza rápidamente y debe administrarse frecuentemente a lo largo del día. (Muller, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2015, 24, 737-742). Por tanto, 40 existe una necesidad insatisfecha en la técnica de desarrollar una terapia eficaz para el tratamiento de trastornos de movimientos hipercinéticos, incluyendo la discinesia tardía.

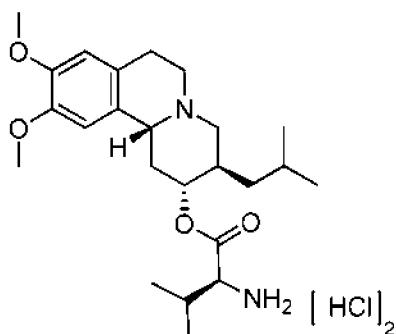
45 La valbenazina, éster (*2R,3R,11bR*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ílico del ácido (*S*)-2-amino-3-metil-butírico, el profármaco purificado del isómero (+)-*a* de la dihidrotetraabenazina, ha demostrado recientemente una mejora distintiva en el tratamiento de trastornos de movimientos hipercinéticos, incluyendo síntomas de discinesia tardía, con mejores perfiles farmacocinéticos y de tolerabilidad.

50 El documento US 2008/0167337 A1 (Neurocrine Biosciences, Inc; 10 de julio de 2008) describe determinados compuestos de 3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ol sustituido y su uso como inhibidores de VMAT2 para el tratamiento de, por ejemplo, trastornos de movimientos hipercinéticos. La Reivindicación 3 del mismo se refiere a la valbenazina, y más específicamente, un compuesto que es el "Éster (*2R,3R,11bR*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ílico del ácido (*S*)-2-amino-3-metil-butírico o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo". El párrafo [0041] del mismo describe sales en general, pero no menciona sales de tosilato.

55

**Sumario de la invención**

Un primer aspecto de la invención es una forma cristalina del compuesto de Fórmula II:



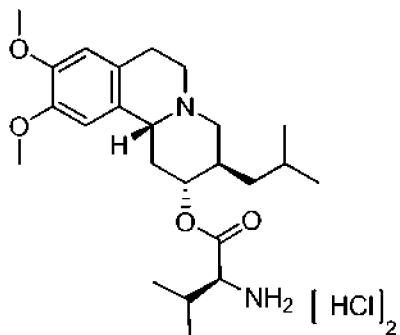
(II).

En una realización, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a 7,2, 9,2 y 18,0 grados dos-theta  $\pm$  0,2 theta.

- 5 En una realización, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de 240 °C y un pico a 250 °C.
- 10 En una realización, la forma cristalina presenta un aumento de masa del 14 % cuando se somete a un aumento en la humedad relativa del 0 % al 90 % de humedad relativa.
- En la realización, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a 4,8, 13,3 y 24,9 grados dos-theta  $\pm$  0,2 theta.
- 15 En una realización, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de 80 °C y un pico a 106 °C.
- En una realización, la forma cristalina tiene un gráfico de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de masa del 10 % cuando se calienta de 25 °C a 140 °C.
- 20 En una realización, la forma cristalina presenta una disminución de masa del 12 % cuando se somete a una disminución en la humedad relativa del 75 % al 0 % de humedad relativa.

Un segundo aspecto de la invención es una forma amorfa del compuesto de Fórmula II:

25



(II).

Un tercer aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina del primer aspecto o una forma amorfa del segundo aspecto, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 30 En una realización, la composición se formula para su administración oral.
- En una realización, la composición se formula como una forma farmacéutica única.
- 35 Un cuarto aspecto de la invención es una forma cristalina del primer aspecto o una forma amorfa del segundo aspecto, para su uso en un método para el tratamiento, la prevención o la mejoría de uno o más síntomas de un trastorno hipercinético.

En una realización, el trastorno hipercinético es la enfermedad de Huntington, discinesia tardía, síndrome de Tourette, distonía, hemibalismo, corea, corea senil o tics.

5 En una realización, el trastorno hipercinético es la enfermedad de Huntington.

En una realización, el trastorno hipercinético es la discinesia tardía.

En una realización, el trastorno hipercinético es el síndrome de Tourette.

10 En una realización, el trastorno hipercinético son los tics.

Un quinto aspecto de la invención es un proceso para la preparación de una forma cristalina del primer aspecto o una forma amorfá del segundo aspecto, que comprende las etapas de:

15 (a) preparar una suspensión de un compuesto de Fórmula II en un disolvente a una primera temperatura; y  
(b) generar la forma cristalina o la forma amorfá enfriando la solución a la segunda temperatura.

Un sexto aspecto de la invención es un proceso para la preparación de una forma cristalina del primer aspecto o una forma amorfá del segundo aspecto, que comprende las etapas de:

20 (a) preparar una suspensión de un compuesto de Fórmula II en un disolvente a una primera temperatura; y  
(b) formar una suspensión enfriando la solución a una segunda temperatura; y  
(c) generar la forma cristalina o la forma amorfá tratando la suspensión con uno o más ciclos de calentamiento y enfriamiento.

25 En una realización, el ciclo de calentamiento y enfriamiento se realiza en un intervalo de temperatura de -50 a 120 °C.

En una realización, la primera temperatura es de 20 a 200 °C.

30 En una realización, la segunda temperatura es de -100 a 100 °C.

En una realización, el método comprende adicionalmente una etapa de aislamiento de la forma cristalina o la forma amorfá.

35 En una realización, el disolvente se selecciona entre un hidrocarburo, un hidrocarburo clorado, un alcohol, un éter, una cetona, un éster, un carbonato, una amida, un nitrilo, un nitro compuesto, un heterociclo, agua y mezclas de los mismos.

40 En una realización, el disolvente se selecciona entre acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, DMF, 1,4-dioxano, metanol, 2-metoxietanol, MIBK, tolueno, heptano, cumeno, acetona, 1-butanol, MTBE, etanol, acetato de etilo, formiato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, nitrometano, 1-propanol, IPA, MEK, THF, agua y mezclas de los mismos.

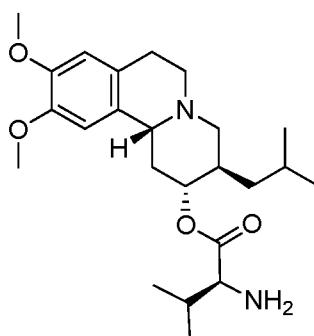
#### Descripción

45 La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Como se usa en el presente documento, el término "realización" no implica necesariamente que su materia objeto sea parte de la invención.

50 Las referencias a métodos de tratamiento mediante terapia o cirugía o métodos de diagnóstico *in vivo* en la presente descripción han de interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos para su uso en esos métodos.

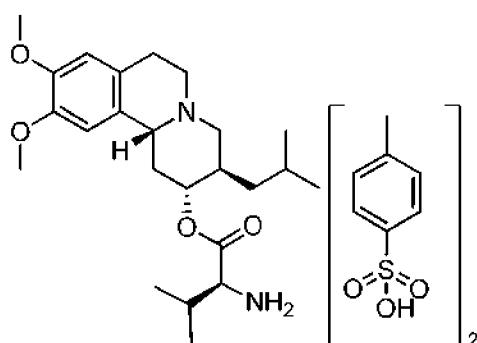
En el presente documento se describen sales farmacéuticamente aceptables del éster (*2R,3R,11bR*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ílico del ácido (*S*)-2-amino-3-metil-butírico de Fórmula:

55



o una variante isotópica del mismo; o solvato del mismo.

- 5 En el presente documento se describe una forma cristalina de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo de Fórmula I de Referencia:



(I)

- 10 o una variante isotópica del mismo; o solvato del mismo.

En el presente documento también se describen las Formas I, II, III, IV, V y VI de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) o una variante isotópica del mismo o solvato del mismo.

15 En el presente documento se describe un proceso para preparar una forma cristalina de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) o una variante isotópica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo que comprende disolver di(4-metilbencenosulfonato) del 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I) en un disolvente a una primera temperatura.

20 En el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) o una variante isotópica del mismo; o solvato del mismo.

25 En el presente documento se describe un método para el tratamiento, la prevención o la mejoría de uno o más síntomas de un trastorno hipercinético, que comprende administrar a un sujeto una sal farmacéuticamente aceptable del (2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ílico del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico o una variante isotópica del mismo; o solvato del mismo.

30 En el presente documento se describe un método para el tratamiento, la prevención o la mejoría de uno o más síntomas de un trastorno hipercinético, que comprende administrar a un sujeto una forma cristalina de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) o una variante isotópica del mismo; o solvato del mismo.

**Breve descripción de las figuras**

- 5 La FIG. 1 representa un difractograma de rayos X de polvo (RXP) de ejemplo de una muestra de di(4-metilbencenosulfonato) del 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2*R*,3*R*,11*b**R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) en la Forma cristalina I.
- 10 La FIG. 2 representa un termograma de Análisis Termogravimétrico (ATG) (línea discontinua) y un difractograma de Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) (línea continua) de una muestra de Fórmula I de Referencia en la Forma cristalina I.
- 15 La FIG. 3 representa una Sorción de Vapor Gravimétrica (SVG) de ejemplo de una muestra de Fórmula I de Referencia en la Forma cristalina I.
- 20 La FIG. 4 representa fotografías de microscopía electrónica de barrido (MEB) de las partículas de una muestra de Fórmula I con un aumento de 500 (A); 2.000 (B); y 5.000 (C).
- 25 La FIG. 5 representa un difractograma de rayos X de polvo (RXP) de ejemplo de una muestra de Fórmula I de Referencia en la Forma cristalina II.
- 30 La FIG. 6 representa un difractograma de Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) (gráfico superior) y un termograma de Análisis Termogravimétrico (ATG) (gráfico inferior) de una muestra de Fórmula I de Referencia en la Forma cristalina II.
- 35 La FIG. 7 representa una Sorción de Vapor Gravimétrica (SVG) de una muestra de Fórmula I de Referencia en la Forma cristalina II.
- 40 La FIG. 8 representa un difractograma de rayos X de polvo (RXP) de ejemplo de una muestra de Fórmula I de Referencia en la Forma cristalina III.
- 45 La FIG. 9 representa un termograma de Análisis Termogravimétrico (ATG) (gráfico superior) y un difractograma de Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) (gráfico inferior) de una muestra de Fórmula I de Referencia en la Forma cristalina III.
- 50 La FIG. 10 representa un difractograma de rayos X de polvo (RXP) de ejemplo de una muestra de Fórmula I de Referencia en la Forma cristalina IV.
- 55 La FIG. 11 representa un termograma de Análisis Termogravimétrico (ATG) (línea discontinua) y un difractograma de Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) (línea continua) de una muestra de Fórmula I de Referencia en la Forma cristalina IV.
- 60 La FIG. 12 representa una Sorción de Vapor Gravimétrica (SVG) de una muestra de Fórmula I de Referencia en la Forma cristalina IV.
- 65 La FIG. 13 representa un difractograma de rayos X de polvo (RXP) de ejemplo de una muestra de Fórmula I de Referencia en la Forma cristalina V.
- La FIG. 14 representa un termograma de Análisis Termogravimétrico (ATG) (línea discontinua) y un difractograma de Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) (línea continua) de una muestra de Fórmula I de Referencia en la Forma cristalina V.
- La FIG. 15 representa una Sorción de Vapor Gravimétrica (SVG) de ejemplo de una muestra de Fórmula I de Referencia en la Forma cristalina V.
- La FIG. 16 representa un difractograma de rayos X de polvo (RXP) de ejemplo de una muestra de Fórmula I de Referencia en la Forma cristalina VI.
- La FIG. 17 representa un termograma de Análisis Termogravimétrico (ATG) (línea continua) y un difractograma de Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) (línea discontinua) de una muestra de Fórmula I de Referencia en la Forma cristalina VI.
- La FIG. 18 representa una Sorción de Vapor Gravimétrica (SVG) de una muestra de Fórmula I de Referencia en la Forma cristalina VI.
- La FIG. 19 representa un difractograma de rayos X de polvo (RXP) de ejemplo de una muestra de Fórmula I de Referencia en forma amorfa.

La FIG. 20 representa un difractograma de rayos X de polvo (RXP) de ejemplo de una muestra de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2*R*,3*R*,11*b**R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) en la Forma cristalina II.

5 La FIG. 21 representa un difractograma de Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) (gráfico superior) y un termograma de Análisis Termogravimétrico (ATG) (gráfico inferior) de una muestra de Fórmula II en la Forma cristalina I.

10 La FIG. 22 representa una Sorción de Vapor Gravimétrica (SVG) de ejemplo de una muestra de Fórmula II en la Forma cristalina I.

La FIG. 23 representa un difractograma de rayos X de polvo (RXP) de ejemplo de una muestra de Fórmula II en la Forma cristalina II.

15 La FIG. 24 representa un difractograma de Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) (gráfico superior) y un termograma de Análisis Termogravimétrico (ATG) (gráfico inferior) de una muestra de Fórmula II en la Forma cristalina II.

20 La FIG. 25 representa una Sorción de Vapor Gravimétrica (SVG) de ejemplo de una muestra de Fórmula II en la Forma cristalina II.

La FIG. 26 representa un difractograma de rayos X de polvo (RXP) de ejemplo de una muestra de Fórmula II en forma amorfá.

25 Las líneas discontinuas y continuas de las Figuras tienen como único objetivo distinguir los gráficos y no tienen por objeto significar la intensidad de la señal.

#### **Descripción detallada**

#### **30 Definiciones**

Para facilitar la comprensión de la divulgación que se expone en el presente documento, se definen a continuación varios términos.

35 En general, la nomenclatura utilizada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química médica y farmacología que se describen en el presente documento son los ya conocidos y habitualmente empleados en la técnica. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen en general el mismo significado que el que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la presente divulgación.

40 El término "sujeto" se refiere a un animal, incluyendo, pero sin limitación, un primate (por ejemplo, ser humano), vaca, cerdo, ovejas, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano, en una realización, un ser humano.

45 Como se usa en el presente documento, "enriquecido isotópicamente" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica diferente de la composición isotópica natural de ese átomo. "Enriquecido isotópicamente" también puede referirse a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo.

50 Con respecto a los compuestos que se proporcionan en el presente documento, cuando una posición atómica particular se indica como que tiene deuterio o "D", se entiende que la abundancia de deuterio en esa posición es sustancialmente superior a la abundancia natural del deuterio, que es de aproximadamente el 0,015 %. Una posición indicada como que tiene deuterio normalmente tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de, en realizaciones particulares, al menos 1000 (incorporación de deuterio del 15 %), al menos 2000 (incorporación de deuterio del 30 %), al menos 3000 (incorporación de deuterio del 45 %), al menos 3500 (incorporación de deuterio del 52,5 %), al menos 4000 (incorporación de deuterio del 60 %), al menos 4500 (incorporación de deuterio del 67,5 %), al menos 5000 (incorporación de deuterio del 75 %), al menos 5500 (incorporación de deuterio del 82,5 %), al menos 6000 (incorporación de deuterio del 90 %), al menos 6333,3 (incorporación de deuterio del 95 %), al menos 6466,7 (incorporación de deuterio del 97 %), al menos 6600 (incorporación de deuterio del 99 %) o al menos 6633,3 (incorporación de deuterio del 99,5 %) en cada posición indicada con deuterio.

60 El enriquecimiento isotópico de los compuestos que se proporcionan en el presente documento puede determinarse usando métodos analíticos convencionales conocidos por un experto en la materia, incluyendo espectrometría de masas, espectroscopía de resonancia magnética nuclear y cristalográfia.

El enriquecimiento isotópico (por ejemplo, deuteration) de productos farmacéuticos para mejorar la farmacocinética ("FC"), la farmacodinámica ("FD") y los perfiles de toxicidad, se ha demostrado anteriormente con algunas clases de fármacos. Véase, por ejemplo, Lijinsky et al., *Food Cosmet. Toxicol.*, 20: 393 (1982); Lijinsky et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 69: 1127 (1982); Mangold et al., *Mutation Res.* 308: 33 (1994); Gordon et al., *Drug Metab. Dispos.*, 15: 589 (1987); Zello et al., *Metabolism*, 43: 487 (1994); Gately et al., *J. Nucl. Med.*, 27: 388 (1986); Wade D, *Chem. Biol. Interact.* 117: 191 (1999).

5 El enriquecimiento isotópico de un fármaco puede usarse, por ejemplo, para (1) reducir o eliminar metabolitos no deseados, (2) aumentar la semivida del fármaco parental, (3) disminuir el número de dosis necesarias para conseguir un efecto deseado, (4) disminuir la cantidad de una dosis necesaria para conseguir un efecto deseado, (5) aumentar la formación de metabolitos activos, si se forma alguno, y/o (6) disminuir la producción de metabolitos perjudiciales en tejidos específicos y/o crear un fármaco más eficaz y/o un fármaco más seguro para la terapia de combinación, si la terapia de combinación es intencionada o no.

10 15 El reemplazo de un átomo por uno de sus isótopos con frecuencia dará como resultado un cambio en la velocidad de reacción de una reacción química. Este fenómeno se conoce como Efecto Isotópico Cinético ("EIC"). Por ejemplo, si se rompe un enlace C-H durante una etapa determinante de la velocidad en una reacción química (es decir, la etapa con la energía del estado de transición más alta), la sustitución de ese hidrógeno por un deuterio provocará una disminución de la velocidad de reacción y el proceso se ralentizará. Este fenómeno se conoce como el Efecto Isotópico Cinético del Deuterio ("EICD"). (Véanse, por ejemplo, Foster et al., *Adv. Drug Res.*, vol. 14, págs. 1-36 (1985); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 77, págs. 79-88 (1999)).

20 25 30 La magnitud del EICD puede expresarse como la relación entre las velocidades de una reacción dada en la que se rompe un enlace C-H y la misma reacción cuando se sustituye hidrógeno por deuterio. El EICD puede variar de aproximadamente 1 (sin efecto isotópico) a valores muy grandes, tales como 50 o más, lo que significa que la reacción puede ser cincuenta veces, o más veces, más lenta cuando se sustituye hidrógeno por deuterio. Los valores altos de EICD pueden deberse en parte a un fenómeno conocido como efecto túnel, que es una consecuencia del principio de incertidumbre. El efecto túnel se atribuye a la masa pequeña de un átomo de hidrógeno y se produce porque a veces pueden formarse estados de transición que implican un protón en ausencia de la energía de activación necesaria. Debido a que el deuterio tiene más masa que el hidrógeno, estadísticamente tiene una probabilidad mucho menor de experimentar este fenómeno.

35 40 45 El tritio ("T") es un isótopo radiactivo del hidrógeno, utilizado en investigación, reactores de fusión, generadores de neutrones y radiofármacos. El tritio es un átomo de hidrógeno que tiene 2 neutrones en el núcleo y tiene un peso atómico cercano a 3. Se encuentra de forma natural en el medio ambiente en concentraciones muy bajas, y se encuentra más habitualmente como  $T_2O$ . El tritio se desintegra lentamente (semivida = 12,3 años) y emite una partícula beta de energía baja que no puede penetrar la capa externa de la piel humana. La exposición interna es el principal peligro asociado a este isótopo, aunque debe ingerirse en grandes cantidades para suponer un riesgo significativo para la salud. En comparación con el deuterio, debe consumirse una cantidad menor de tritio antes de que alcance un nivel peligroso. La sustitución de hidrógeno por tritio ("T") da como resultado un enlace aún más fuerte que el del deuterio y proporciona efectos isotópicos numéricamente mayores. De forma similar, la sustitución de otros elementos por isótopos, incluyendo, pero sin limitación, carbono por  $^{13}C$  o  $^{14}C$ , azufre por  $^{33}S$ ,  $^{34}S$  o  $^{36}S$ , nitrógeno por  $^{15}N$ , y oxígeno por  $^{17}O$  o  $^{18}O$ , puede conducir a un efecto isotópico cinético similar.

50 55 60 65 Por ejemplo, el EICD se usó para disminuir la hepatotoxicidad del halotano limitando supuestamente la producción de especies reactivas tales como cloruro de trifluoroacetilo. Sin embargo, este método puede no ser aplicable a todas las clases de fármacos. Por ejemplo, la incorporación de deuterio puede conducir a conmutación metabólica. El concepto de conmutación metabólica afirma que los xenógenos, cuando son secuestrados por enzimas de fase I, pueden unirse transitoriamente y volver a unirse en diversas conformaciones antes de la reacción química (por ejemplo, la oxidación). Esta hipótesis está respaldada por el tamaño relativamente amplio de los bolsillos de unión en muchas enzimas de fase I y la naturaleza promiscua de muchas reacciones metabólicas. La conmutación metabólica puede conducir potencialmente a diferentes proporciones de metabolitos conocidos, así como a metabolitos totalmente nuevos. Este nuevo perfil metabólico puede transmitir más o menos toxicidad.

70 75 80 85 90 El cuerpo de los animales expresa diversas enzimas con el fin de eliminar sustancias exógenas, tales como agentes terapéuticos, de su sistema circulatorio. Los ejemplos de dichas enzimas incluyen enzimas del citocromo P450 ("CYP"), esterasas, proteasas, reductasas, deshidrogenasas y monoamina oxidadas, para reaccionar con y convertir estas sustancias exógenas en intermedios o metabolitos más polares para la excreción renal. Algunas de las reacciones metabólicas más comunes de los compuestos farmacéuticos implican la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) a un enlace pi carbono-oxígeno (C-O) o carbono-carbono (C-C). Los metabolitos resultantes pueden ser estables o inestables en condiciones fisiológicas, y pueden tener perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos y de toxicidad aguda y a largo plazo sustancialmente diferentes con respecto a los compuestos parentales. Para muchos fármacos, dichas oxidaciones son rápidas. Por tanto, estos fármacos con frecuencia requieren la administración de dosis diarias múltiples o altas.

95 Por tanto, el enriquecimiento isotópico en determinadas posiciones de un compuesto que se proporciona en el presente

documento producirá un EIC detectable que afectará a los perfiles farmacocinético, farmacológico y/o toxicológico de un compuesto que se proporciona en el presente documento en comparación con un compuesto similar que tiene una composición isotópica natural.

- 5 La expresión "variante isotópica" se refiere a un agente terapéutico que contiene una proporción no natural de un isótopo en uno o más de los átomos que constituyen un agente terapéutico de este tipo. En determinadas realizaciones, una "variante isotópica" de un agente terapéutico contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos, incluyendo, pero sin limitación, hidrógeno (<sup>1</sup>H), deuterio (<sup>2</sup>H), tritio (<sup>3</sup>H), carbono-11 (<sup>11</sup>C), carbono-12 (<sup>12</sup>C), carbono-13 (<sup>13</sup>C), carbono-14 (<sup>14</sup>C), nitrógeno-13 (<sup>13</sup>N), nitrógeno-14 (<sup>14</sup>N), nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N), oxígeno-14 (<sup>14</sup>O), oxígeno-15 (<sup>15</sup>O), oxígeno-16 (<sup>16</sup>O), oxígeno-17 (<sup>17</sup>O), oxígeno-18 (<sup>18</sup>O), flúor-17 (<sup>17</sup>F), flúor-18 (<sup>18</sup>F), fósforo-31 (<sup>31</sup>P), fósforo-32 (<sup>32</sup>P), fósforo-33 (<sup>33</sup>P), azufre-32 (<sup>32</sup>S), azufre-33 (<sup>33</sup>S), azufre-34 (<sup>34</sup>S), azufre-35 (<sup>35</sup>S), azufre-36 (<sup>36</sup>S), cloro-35 (<sup>35</sup>Cl), cloro-36 (<sup>36</sup>Cl), cloro-37 (<sup>37</sup>Cl), bromo-79 (<sup>79</sup>Br), bromo-81 (<sup>81</sup>Br), yodo-123 (<sup>123</sup>I), yodo-125 (<sup>125</sup>I), yodo-127 (<sup>127</sup>I), yodo-129 (<sup>129</sup>I) y yodo-131 (<sup>131</sup>I). En determinadas realizaciones, una "variante isotópica" de un agente terapéutico contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos, incluyendo, pero sin limitación, hidrógeno (<sup>1</sup>H), deuterio (<sup>2</sup>H), tritio (<sup>3</sup>H), carbono-11 (<sup>11</sup>C), carbono-12 (<sup>12</sup>C), carbono-13 (<sup>13</sup>C), carbono-14 (<sup>14</sup>C), nitrógeno-13 (<sup>13</sup>N), nitrógeno-14 (<sup>14</sup>N), nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N), oxígeno-14 (<sup>14</sup>O), oxígeno-15 (<sup>15</sup>O), oxígeno-16 (<sup>16</sup>O), oxígeno-17 (<sup>17</sup>O), oxígeno-18 (<sup>18</sup>O), flúor-17 (<sup>17</sup>F), flúor-18 (<sup>18</sup>F), fósforo-31 (<sup>31</sup>P), fósforo-32 (<sup>32</sup>P), fósforo-33 (<sup>33</sup>P), azufre-32 (<sup>32</sup>S), azufre-33 (<sup>33</sup>S), azufre-34 (<sup>34</sup>S), azufre-35 (<sup>35</sup>S), azufre-36 (<sup>36</sup>S), cloro-35 (<sup>35</sup>Cl), cloro-36 (<sup>36</sup>Cl), cloro-37 (<sup>37</sup>Cl), bromo-79 (<sup>79</sup>Br), bromo-81 (<sup>81</sup>Br), yodo-123 (<sup>123</sup>I), yodo-125 (<sup>125</sup>I), yodo-127 (<sup>127</sup>I), yodo-129 (<sup>129</sup>I) y yodo-131 (<sup>131</sup>I).
- 10 20 Se entenderá que, en un agente terapéutico, cualquier hidrógeno puede ser <sup>2</sup>H, por ejemplo, o cualquier carbono puede ser <sup>13</sup>C, por ejemplo, o cualquier nitrógeno puede ser <sup>15</sup>N, por ejemplo, o cualquier oxígeno puede ser <sup>18</sup>O, por ejemplo, cuando sea factible de acuerdo con el criterio de un experto. En determinadas realizaciones, una "variante isotópica" de un agente terapéutico contiene proporciones no naturales de deuterio (D).
- 15 25 Las expresiones "tratar", "que trata o tratan", y "tratamiento" tienen por objeto incluir aliviar o anular un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados al trastorno, enfermedad o afección; o aliviar o erradicar la causa o causas del propio trastorno, enfermedad o afección.
- 20 30 Los términos "prevenir", "que previene o previenen", y "prevención" tienen por objeto incluir un método para retrasar y/o impedir el inicio de un trastorno, enfermedad o afección, y/o sus síntomas acompañantes; evitar que un sujeto adquiera un trastorno, enfermedad o afección; o reducir el riesgo de que un sujeto adquiera un trastorno, enfermedad o afección.
- 25 35 Como se usan en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, los términos "controlar", "que controla" y "control" se refieren a prevenir o ralentizar la progresión, la propagación o el empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de los mismos. Con frecuencia, los efectos beneficiosos que un sujeto obtiene de un agente profiláctico y/o terapéutico no dan como resultado la curación de la enfermedad o trastorno. En este sentido, el término "controlar" abarca tratar un sujeto que había padecido la enfermedad particular en un intento de prevenir o minimizar la reaparición de la enfermedad.
- 30 40 Como se usa en el presente documento, la mayoría de los síntomas de un trastorno particular mediante la administración de una composición farmacéutica particular se refiere a cualquier disminución, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria, que pueda atribuirse o asociarse a la administración de la composición.
- 35 45 El término "trastorno", como se usa en el presente documento, tiene por objeto ser en general sinónimo de, y usarse de forma intercambiable con, los términos "enfermedad", "síndrome" y "afección" (como en afección médica), en que todos reflejan una afección anormal del cuerpo humano o animal o de una de sus partes que altera el funcionamiento normal, y se manifiesta normalmente por signos y síntomas distintivos.
- 40 50 55 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" tiene por objeto incluir la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas del trastorno, la enfermedad o la afección que se está tratando. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para desencadenar la respuesta biológica o médica de una molécula biológica (por ejemplo, una proteína, enzima, ARN o ADN), célula, tejido, sistema, animal o humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina o médico.
- 45 60 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su reaparición. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con uno o más de otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la profilaxis global o potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.
- 50 65 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo

- farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, disolvente o material de encapsulación. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de que es compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para su uso en contacto con tejidos u órganos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22<sup>a</sup> ed.; Pharmaceutical Press: 2012; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7<sup>a</sup> ed.; Rowe et al., Ed.; The Pharmaceutical Press: 2012; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3<sup>a</sup> ed.; Ash y Ash Ed.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2<sup>a</sup> ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Ratón, FL, 2009.
- Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los artículos indefinidos "un" y "una" y el artículo definido "el/la" incluyen referentes tanto plurales como singulares, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.
- El término "aproximado" o "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular según se determine por un experto en la materia, que depende, en parte, de cómo se mida o determine el valor. En determinadas realizaciones, el término "aproximado" o "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones típicas. En determinadas realizaciones, el término "aproximado" o "aproximadamente" significa dentro del 30 %, el 25 %, el 20 %, el 15 %, el 10 %, el 9 %, el 8 %, el 7 %, el 6 %, el 5 %, el 4 %, el 3 %, el 2 %, el 1 %, el 0,5 % o el 0,05 % de un valor o intervalo dado. En determinadas realizaciones, "aproximado" o "aproximadamente" con referencia a picos de difracción de rayos X de polvo significa dentro de  $\pm 0,2^\circ$ .
- Las expresiones "principio activo" y "sustancia activa" se refieren a un compuesto, que se administra, solo o en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o varios síntomas de un trastorno, enfermedad o afección. Como se usa en el presente documento, "principio activo" y "sustancia activa" puede ser un isómero ópticamente activo o una variante isotópica de un compuesto que se describe en el presente documento.
- El término "antidisolvente" se refiere a un líquido que se añade a un disolvente para reducir la solubilidad de un compuesto en ese disolvente, en algunos casos, dando como resultado la precipitación del compuesto.
- Las expresiones "fármaco", "agente terapéutico", y "agente quimioterápico" se refieren a un compuesto, o una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o varios síntomas de un trastorno, enfermedad o afección.
- El término "solvato" se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, por ejemplo, un compuesto que se proporciona en el presente documento, y una o más moléculas de un disolvente, que están presentes en cantidad estequiométrica o no estequiométrica. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y ácido acético. En determinadas realizaciones, el disolvente es farmacéuticamente aceptable. En una realización, el complejo o agregado está en forma cristalina. En otra realización, el complejo o agregado está en forma no cristalina. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato. Los ejemplos de hidratos incluyen, pero sin limitación, un hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y pentahidrato.
- La expresión "forma cristalina" de un compuesto puede referirse a cualquier forma cristalina del compuesto en forma de un ácido libre, el compuesto en forma de una base libre, en forma de una sal de adición de ácido del compuesto, una sal de adición de base del compuesto, un complejo del compuesto, un solvato (incluyendo el hidrato) del compuesto, o un cocrystal del compuesto. La expresión "forma sólida" de un compuesto puede referirse a cualquier forma cristalina del compuesto o a cualquier forma amorfa del compuesto en forma de un ácido libre, el compuesto en forma de una base libre, en forma de una sal de adición de ácido del compuesto, una sal de adición de base del compuesto, un complejo del compuesto o un solvato (incluyendo el hidrato) del compuesto, o una coprecipitación del compuesto. En muchos casos, las expresiones "forma cristalina" y "forma sólida" pueden referirse a aquellas que son farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, aquellas de sales de adición farmacéuticamente aceptables, complejos farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, cocristales farmacéuticamente aceptables y coprecipitaciones farmacéuticamente aceptables.
- El término "estereotípico" se refiere a un comportamiento repetido que aparece de forma repetitiva con una variación ligera o, menos comúnmente, en forma de una serie compleja de movimientos.
- La expresión "trastorno hipercinético" o "trastorno de movimiento hipercinético" o "hipercinesias" se refiere a trastornos o enfermedades caracterizados por movimientos involuntarios excesivos y anormales. Estos trastornos incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Huntington, discinesia tardía, síndrome de Tourette, distonía, hemibalismo, corea, corea senil o tics.
- Las expresiones "trastorno neurológico" o "enfermedad neurológica" incluyen, pero sin limitación, trastorno hipercinético, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, ansiedad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad,

demenzia, depresión, insomnio, psicosis, trastorno de estrés postraumático, abuso de sustancias, discinesia inducida por levodopa en la enfermedad de Parkinson, trastornos de movimientos o trastorno desafiante negativista.

5 La expresión "síndrome tardío" abarca, pero sin limitación, discinesia tardía, distonía tardía, acatisia tardía, tics tardíos, mioclonos, temblor y síndrome de abstinencia.

El término "VMAT2" se refiere a la isoforma 2 del transportador vesicular de monoaminas humano, una proteína integral de membrana que actúa para transportar monoaminas, particularmente neurotransmisores tales como dopamina, norepinefrina, serotonina e histamina, del citosol celular al interior de vesículas sinápticas.

10 La expresión "trastorno mediado por VMAT2", se refiere a un trastorno que se caracteriza por una actividad anormal de VMAT2, o una actividad de VMAT2 que, cuando se modula, conduce a la mejoría de otros procesos biológicos anormales. Un trastorno mediado por VMAT2 puede estar total o parcialmente mediado por la modulación de VMAT2.

15 En particular, un trastorno mediado por VMAT2 es aquel en el que la inhibición de VMAT2 da como resultado cierto efecto sobre el trastorno subyacente, por ejemplo, la administración de un inhibidor de VMAT2 da como resultado cierta mejoría en al menos algunos de los pacientes que se están tratando.

La expresión "inhibidor de VMAT2", "inhibir VMAT2" o "inhibición de VMAT2" se refiere a la capacidad de un compuesto que se desvela en el presente documento para alterar la función de VMAT2. Un inhibidor de VMAT2 puede bloquear o reducir la actividad de VMAT2 mediante la formación de un enlace covalente reversible o irreversible entre el inhibidor y VMAT2 o a través de la formación de un complejo unido no covalentemente. Dicha inhibición puede ponerse de manifiesto solo en tipos celulares particulares o puede supeditarse a un evento biológico particular. La expresión "inhibidor de VMAT2", "inhibir VMAT2" o "inhibición de VMAT2" también se refiere a alterar la función de VMAT2 mediante la disminución de la probabilidad de que se forme un complejo entre un VMAT2 y un sustrato natural. En algunas realizaciones, la modulación de VMAT2 puede evaluarse usando el método descrito en el documento WO 2005/077946; el documento WO 2008/058261; el documento EP 1716145; Kilbourn *et al.*, *European Journal of Pharmacology* 1995, (278), 249-252; Lee *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1996, (39), 191-196; Scherman *et al.*, *Journal of Neurochemistry* 1988, 50(4), 1131-36; Kilbourn *et al.*, *Synapse* 2002, 43(3), 188-194; Kilbourn *et al.*, *European Journal of Pharmacology* 1997, 331(2-3), 161-68; y Erickson *et al.*, *Journal of Molecular Neuroscience* 1995, 6(4), 277-87.

30 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal de un compuesto que se proporciona en el presente documento que conserve sus propiedades biológicas y que no sea tóxica ni no deseable de otro modo para su uso farmacéutico. Dichas sales pueden derivar de diversos contraíones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica. Dichas sales incluyen, pero sin limitación: (1) sales de adición de ácido formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, sulfámico, acético, trifluoroacético,

35 tricloroacético, propiónico, hexanoico, ciclopentilpropiónico, glicólico, glutárico, pirúvico, láctico, malónico, succínico, sóblico, ascórbico, málico, maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, pícrico, cinámico, mandélico, ftálico, láurico, metanosulfónico, etanosulfónico, 1,2-etano-disulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, 4-clorobencenosulfónico, 2-naftalenosulfónico, 4-toluenosulfónico, canfórico, canforsulfónico, 4-

40 metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, glucoheptónico, 3-fenilpropiónico, trimetilacético, *terc*-butilacético, laurilsulfúrico, glucónico, benzoico, glutámico, hidroxinaftoico, salicílico, esteárico, ciclohexilsulfámico, quínico, mucónico y ácidos similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental o bien (a) se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio, o hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como hidróxido de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio,

45 litio, cinc y bario, amoníaco, o (b) se coordina con una base orgánica, tal como aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas, tales como amoníaco, metilamina, dimetilamina, dietilamina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilen-diamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaina, N-bencilenetilamina, N-metilglucamina piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio y similares.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen adicionalmente, a modo de ejemplo solamente y sin limitación, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares, y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos atóxicos, tales como hidrohaluros, por ejemplo, clorhidrato y bromhidrato, sulfato, fosfato, sulfamato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, tricloroacetato, propionato,

55 hexanoato, ciclopentilopropionato, glicolato, glutarato, piruvato, lactato, malonato, succinato, sorbato, ascorbato, malato, maleato, fumarato, tartarato, citrato, benzoato, 3-(4-hidroxibenzoil)benzoato, picrato, cinamato, mandelato, ftalato, laurato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato, 1,2-etano-disulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), 4-clorobencenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, 4-toluenosulfonato, canforato, canforsulfonato, 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxilato, glucoheptonato, 3-fenilpropionato, trimetilacetato, *terc*-butilacetato, lauril sulfato, gluconato, benzoato, glutamato, hidroxinaftoato, salicilato, estearato, ciclohexilsulfamato,

60 quinato, muconato y similares.

El término "aminoácido" se refiere a los aminoácidos α, β, γ o δ de origen natural y sintéticos, e incluye, pero sin limitación, aminoácidos que se encuentran en proteínas, es decir, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina. En una realización, el aminoácido está en la configuración L. Como alternativa,

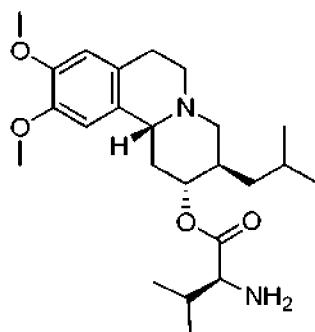
el aminoácido puede ser un derivado de alanilo, valinilo, leucinilo, isoleucinilo, prolinilo, fenilalaninilo, triptofanilo, metioninilo, glicinilo, serinilo, treoninilo, cisteinilo, tirosinilo, asparaginilo, glutaminilo, aspartoilo, glutaroilo, lisinilo, argininilo, histidinilo,  $\beta$ -alanilo,  $\beta$ -valinilo,  $\beta$ -leucinilo,  $\beta$ -isoleucinilo,  $\beta$ -prolinilo,  $\beta$ -fenilalaninilo,  $\beta$ -triptofanilo,  $\beta$ -metioninilo,  $\beta$ -glicinilo,  $\beta$ -serinilo,  $\beta$ -treoninilo,  $\beta$ -cisteinilo,  $\beta$ -tirosinilo,  $\beta$ -asparaginilo,  $\beta$ -glutaminilo,  $\beta$ -aspartoilo,  $\beta$ -glutaroilo,  $\beta$ -lisinilo,  $\beta$ -argininilo o  $\beta$ -histidinilo.

5

## Formas sólidas

En una realización, en el presente documento se describen sales farmacéuticamente aceptables del éster (2*R*,3*R*,11*b**R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ílico del ácido (*S*)-2-amino-3-metil-butírico o una variante isotópica del mismo. El éster (2*R*,3*R*,11*b**R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ílico del ácido (*S*)-2-amino-3-metil-butírico tiene la estructura de la Fórmula:

10



15

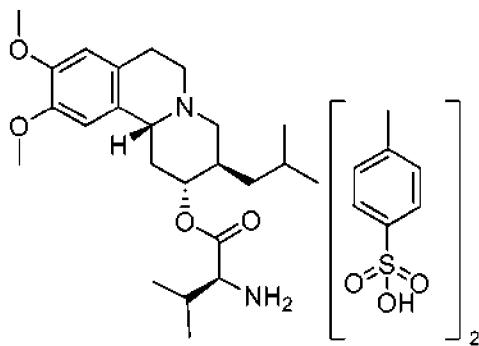
El compuesto éster (2*R*,3*R*,11*b**R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ílico del ácido (*S*)-2-amino-3-metil-butírico, también conocido como valbenazina, puede prepararse de acuerdo con las Patentes de los EE. UU. N.º 8.039.627 y 8.357.697.

20

## Ditosilato de valbenazina (compuesto de referencia)

En otra realización, en el presente documento se proporciona una forma cristalina de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (2*R*,3*R*,11*b**R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo o una variante isotópica del mismo o solvato del mismo de Fórmula I de Referencia:

25



(I)

30

Las formas cristalinas que se describen en el presente documento (por ejemplo, de Fórmula I de Referencia) pueden caracterizarse usando un número de métodos conocidos por un experto en la materia, incluyendo la difracción de rayos X monocristalina, difracción de rayos X en polvo (DRXP), microscopía (por ejemplo, microscopía electrónica de barrido (MEB)), análisis térmico (por ejemplo, calorimetría diferencial de barrido (CDB), análisis termogravimétrico (ATG) y microscopía de platina caliente y espectroscopía (por ejemplo, infrarrojo, Raman, resonancia magnética nuclear en estado sólido). El tamaño de partícula y la distribución de tamaño pueden determinarse mediante métodos convencionales, tales como la técnica de dispersión de luz láser. La pureza de las formas cristalinas que se proporcionan en el presente documento puede determinarse mediante métodos analíticos convencionales, tales como cromatografía en capa fina (CCF), electroforesis en gel, cromatografía de gases, cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) y espectrometría de masas (EM).

35

## Forma I de ditosilato de valbenazina (compuesto de referencia)

- En otra realización más, en el presente documento se proporciona una forma cristalina de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) o una variante isotópica del mismo o solvato del mismo; en donde la forma cristalina es la Forma I.
- En diversas realizaciones, la Forma cristalina I de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) tiene un patrón de difracción de rayos X. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de la Forma I de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,3, 17,9 y 19,7°. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma I de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,3, 17,9 o 19,7°. En otra realización, la Forma cristalina I de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,3° y 19,7°. En otra realización, la Forma cristalina I de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,3°. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina I de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 1.
- En algunas realizaciones, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,3° y aproximadamente 19,7°. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,3°, aproximadamente 17,9° y aproximadamente 19,7°. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,3°, aproximadamente 17,9°, aproximadamente 19,7° y aproximadamente 22,7°. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,3°, aproximadamente 15,6°, aproximadamente 17,9°, aproximadamente 19,7° y aproximadamente 22,7°. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,3°, aproximadamente 15,6°, aproximadamente 16,6°, aproximadamente 17,9°, aproximadamente 19,7° y aproximadamente 22,7°.
- En diversas realizaciones, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) tiene un termograma calorimétrico diferencial de barrido (CDB) endotérmico. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) tiene un termograma de CDB que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 240 °C y un pico a aproximadamente 243 °C. En otra realización más, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) tiene un termograma de CDB sustancialmente como se muestra en la FIG. 2. En otra realización más, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) tiene un gráfico de análisis termogravimétrico (ATG) que comprende una pérdida de masa de menos de aproximadamente el 0,4 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 140 °C. En otra realización más, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) tiene un gráfico de ATG sustancialmente como se muestra en la FIG. 2.
- En diversas realizaciones, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) tiene un gráfico de sistema de vapor gravimétrico (SVG). En algunas realizaciones, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) presenta un aumento de masa de aproximadamente el 1 % cuando se somete a un aumento en la humedad relativa de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 95 % de humedad relativa. En determinadas realizaciones, la masa ganada tras la adsorción se pierde cuando la humedad relativa (HR) se reduce de nuevo a una HR de aproximadamente el 0 %. En otra realización más, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) presenta un gráfico de sistema de vapor gravimétrico sustancialmente como se muestra en la FIG. 3. En otra realización más, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) es estable tras la exposición a aproximadamente 25 °C y una humedad relativa de aproximadamente el 60 %. En otra realización más, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) es estable tras la exposición a aproximadamente 25 °C y una humedad relativa de aproximadamente el 60 % durante aproximadamente 24 meses. Además en otra realización, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) es estable tras la exposición a aproximadamente 25 °C y una humedad relativa de aproximadamente el 60 % durante aproximadamente 3 meses. En otra realización más, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) es estable tras la exposición a aproximadamente 25 °C y una humedad relativa de aproximadamente el 92 %. En otra realización, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) puede ser estable tras la exposición a aproximadamente 40 °C y una humedad relativa de aproximadamente el 75 %. En otra realización, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) es estable tras la

exposición a aproximadamente 40 °C y una humedad relativa de aproximadamente el 75 % durante aproximadamente 6 meses. En otra realización, la Forma cristalina I (compuesto de referencia) es estable tras la exposición a aproximadamente 40 °C y una humedad relativa de aproximadamente el 75 % durante aproximadamente 3 meses.

- 5 En determinadas realizaciones, la forma cristalina de Fórmula I de Referencia en la Forma I puede contener no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 97 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos de aproximadamente el 99,5 % en peso de la sal de Fórmula I de Referencia. La forma cristalina de referencia también puede contener no menos de aproximadamente el 90 %, no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos del 99,5 % en peso de Forma cristalina I de referencia.
- 10

En determinadas realizaciones, la Forma cristalina I de referencia tiene una solubilidad acuosa de aproximadamente 17,58, aproximadamente 18,58, aproximadamente 19,58, aproximadamente 26,75, aproximadamente 26,87, aproximadamente 26,96, aproximadamente 27,06, aproximadamente 27,75, aproximadamente 27,87, aproximadamente 27,97, aproximadamente 28,06, aproximadamente 28,75, aproximadamente 28,87, aproximadamente 28,97, aproximadamente 29,06, aproximadamente 27,45, aproximadamente 28,45, aproximadamente 29,45, aproximadamente 30,61, aproximadamente 31,61, aproximadamente 32,61, aproximadamente 32,17, aproximadamente 32,98, aproximadamente 33,17, aproximadamente 33,98, aproximadamente 34,17, aproximadamente 34,35, aproximadamente 34,98, aproximadamente 35,35, aproximadamente 36,35 mg/ml. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina I de referencia tiene una solubilidad acuosa de aproximadamente 31,61 y aproximadamente 33,17 a un pH de aproximadamente 1,2; aproximadamente 28,45 y aproximadamente 27,97 a un pH de aproximadamente 3; aproximadamente 28,06 y aproximadamente 27,77 a un pH de aproximadamente 4; aproximadamente 18,58 y aproximadamente 27,87 a un pH de aproximadamente 5; aproximadamente 33,98 y aproximadamente 35,35 a un pH de aproximadamente 6,8.

25

En determinadas realizaciones, la Forma cristalina I de referencia puede contener no más de aproximadamente el 0,1 %, no más de aproximadamente el 0,11 %, no más de aproximadamente el 0,12 %, no más de aproximadamente el 0,13 %, no más de aproximadamente el 0,14 %, no más de aproximadamente el 0,15 %, no más de aproximadamente el 0,16 %, no más de aproximadamente el 0,17 %, no más de aproximadamente el 0,18 %, no más de aproximadamente el 0,19 %, no más de aproximadamente el 0,2 %, no más de aproximadamente el 0,21 %, no más de aproximadamente el 0,22 %, no más de aproximadamente el 0,23 %, no más de aproximadamente el 0,24 %, no más de aproximadamente el 0,25 %, no más de aproximadamente el 0,26 %, no más de aproximadamente el 0,27 %, no más de aproximadamente el 0,28 %, no más de aproximadamente el 0,29 %, no más de aproximadamente el 0,3 %, no más de aproximadamente el 0,31 %, no más de aproximadamente el 0,32 %, no más de aproximadamente el 0,33 %, no más de aproximadamente el 0,34 %, no más de aproximadamente el 0,35 %, no más de aproximadamente el 0,36 %, no más de aproximadamente el 0,37 %, no más de aproximadamente el 0,38 %, no más de aproximadamente el 0,39 %, no más de aproximadamente el 0,4 %, no más de aproximadamente el 0,5 %, no más de aproximadamente el 0,6 %, no más de aproximadamente el 0,7 %, no más de aproximadamente el 0,8 %, no más de aproximadamente el 0,9 %, no más de aproximadamente el 1 %, no más de aproximadamente el 2 %, no más de aproximadamente el 3 %, no más de aproximadamente el 4 % o no más de aproximadamente el 5 % de agua en peso.

30

35

40

En determinadas realizaciones, la Forma I de referencia puede caracterizarse mediante análisis de partículas. En determinadas realizaciones, una muestra de Forma I de referencia comprende partículas que tienen una morfología cristalina romboidea. En otra realización más, una muestra de Forma I de referencia comprende partículas de aproximadamente 100, aproximadamente 90, aproximadamente 80, aproximadamente 70, aproximadamente 60, aproximadamente 50, aproximadamente 40, aproximadamente 30, aproximadamente 20, aproximadamente 10, aproximadamente 5 µm de longitud. En algunas realizaciones, una muestra de Forma I de referencia comprende partículas de aproximadamente 70, aproximadamente 60, aproximadamente 40, aproximadamente 20, aproximadamente 10 µm de longitud. En otras realizaciones, una muestra de Forma I de referencia comprende partículas de aproximadamente 69,39, aproximadamente 56,22, aproximadamente 34,72, aproximadamente 17,84, aproximadamente 10,29 µm de longitud.

45

50

#### Forma II de ditosilato de valbenazina (compuesto de referencia)

- 55 En otra realización, es una forma cristalina de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) o una variante isotópica del mismo o solvato del mismo; en donde la forma cristalina es la Forma II de Referencia.
- 60 En diversas realizaciones, la Forma cristalina II de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) tiene un patrón de difracción de rayos X. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de la Forma II de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 5,7, 15,3 y 22,5°. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma II de Referencia de di(4-
- 65

- metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11b*R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 5,7, 15,3 o 22,5°. En otras realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma II de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11b*R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 5,7 y 15,3°. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma II de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11b*R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 5,7°. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina II de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11b*R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 5.
- En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 5,7 y 15,3°. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina II de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 5,7°, aproximadamente 15,3° y aproximadamente 22,5°. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 5,7°, aproximadamente 14,2 °, aproximadamente 15,3° y aproximadamente 22,5°. En otras realizaciones, la Forma cristalina II de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 5,7°, aproximadamente 14,2 °, aproximadamente 15,3°, aproximadamente 15,9° y aproximadamente 22,5°. En otras realizaciones más, la Forma cristalina II de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 5,7°, aproximadamente 14,2 °, aproximadamente 15,3°, aproximadamente 15,9°, aproximadamente 18,6° y aproximadamente 22,5°.
- En diversas realizaciones, la Forma cristalina II de Referencia tiene un termograma calorimétrico diferencial de barrido (CDB) endotérmico. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de Referencia tiene un termograma de CDB que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 143 °C y un pico a aproximadamente 155 °C; y otro evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 232 °C y un pico a aproximadamente 235 °C.
- En otra realización más, la Forma cristalina II de Referencia tiene un termograma de CDB sustancialmente como se muestra en la FIG. 6. En otra realización más, la Forma cristalina II de Referencia tiene un gráfico de análisis termogravimétrico (ATG) que comprende una pérdida de masa de aproximadamente el 2,2 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 140 °C. En otra realización más, la Forma cristalina II de Referencia tiene un gráfico de ATG sustancialmente como se muestra en la FIG. 6.
- En diversas realizaciones, la Forma cristalina II de Referencia tiene un gráfico de sistema de vapor gravimétrico (SVG). En algunas realizaciones, la Forma cristalina II presenta un aumento de masa de aproximadamente el 0,5 % cuando se somete a un aumento en la humedad relativa de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 95 % de humedad relativa. En determinadas realizaciones, la masa ganada tras la adsorción se pierde cuando la humedad relativa (HR) se reduce de nuevo a una HR de aproximadamente el 0 %. En otra realización más, la Forma cristalina II de Referencia presenta un gráfico de sistema de vapor gravimétrico sustancialmente como se muestra en la FIG. 7. En determinadas realizaciones, la Forma II de Referencia es sustancialmente no higroscópica. En determinadas realizaciones, el patrón de DRXP del material de Forma II de Referencia no cambia sustancialmente después del análisis por adsorción/desorción. En determinadas realizaciones, la Forma II de Referencia es estable con respecto a la humedad. En otra realización más, la Forma cristalina II de Referencia tiene una solubilidad acuosa de aproximadamente 18,5 mg/ml a pH 5,1.
- En determinadas realizaciones, la Forma II de Referencia puede caracterizarse mediante análisis de partículas. En determinadas realizaciones, una muestra de Forma II de Referencia comprende partículas que tienen morfología birrefringente en forma de listón. En otra realización más, una muestra de Forma II de Referencia comprende partículas de aproximadamente 100, aproximadamente 90, aproximadamente 80, aproximadamente 70, aproximadamente 60, aproximadamente 50, aproximadamente 40, aproximadamente 30, aproximadamente 20, aproximadamente 10, aproximadamente 5 µM de longitud. En algunas realizaciones, una muestra de Forma II de Referencia comprende partículas de aproximadamente 100, aproximadamente 70, aproximadamente 60, aproximadamente 40, aproximadamente 20, aproximadamente 10 µM de longitud. En otra realización más, una muestra de Forma II de Referencia comprende partículas de aproximadamente 100 µM de longitud.
- En determinadas realizaciones, la forma cristalina de Fórmula I de Referencia en la Forma II de Referencia puede contener no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 97 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos de aproximadamente el 99,5 % en peso de la sal de Fórmula I de Referencia. La forma cristalina de Referencia también puede contener no menos de aproximadamente el 90 %, no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos del 99,5 % en peso de Forma cristalina II de Referencia.

## Forma III de ditosilato de valbenazina (Compuesto de Referencia)

En otra realización, es una forma cristalina de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) o una variante isotópica del mismo o solvato del mismo; en donde la forma cristalina es la Forma III de Referencia.

En diversas realizaciones, la Forma cristalina III de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) tiene un patrón de difracción de rayos X. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de la Forma III de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,3, 18,3, 18,9, 19,8 y 20,4°. En otra realización, el patrón de difracción de rayos X de la Forma III de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,3, 18,3, 18,9, 19,8 o 20,4°. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de la Forma III de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,3, 18,3 y 19,8°. En otras realizaciones más, el patrón de difracción de rayos X de la Forma III de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,3°. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina III de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 8.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,3° y aproximadamente 19,8°. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina III de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,3°, aproximadamente 18,3° y aproximadamente 19,8°. En otras realizaciones más, la Forma cristalina III de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,3°, aproximadamente 18,3°, aproximadamente 19,8° y aproximadamente 20,4°. En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,3°, aproximadamente 18,3°, aproximadamente 18,9°, aproximadamente 19,8° y aproximadamente 20,4°. En otras realizaciones, la Forma cristalina III de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,3°, aproximadamente 15,3°, aproximadamente 18,3°, aproximadamente 18,9°, aproximadamente 19,8° y aproximadamente 20,4°. En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,3°, aproximadamente 15,3°, aproximadamente 18,3°, aproximadamente 18,9°, aproximadamente 19,8°, aproximadamente 19,9°, aproximadamente 20,4° y aproximadamente 24,1°.

En diversas realizaciones, la Forma cristalina III de Referencia tiene un termograma calorimétrico diferencial de barrido (CDB) endotérmico. En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de Referencia tiene un termograma de CDB que comprende un evento endotérmico con temperaturas máximas de aproximadamente 93 °C, 158 °C y aproximadamente 230 °C.

En otra realización más, la Forma cristalina III de Referencia tiene un termograma de CDB sustancialmente como se muestra en la FIG. 9. En otra realización más, la Forma cristalina III de Referencia tiene un gráfico de análisis termogravimétrico (ATG) que comprende dos pérdidas de masa de aproximadamente el 2,7 % y aproximadamente el 8,86 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 140 °C. En otra realización más, la Forma cristalina III de Referencia tiene un gráfico de ATG sustancialmente como se muestra en la FIG. 9.

En determinadas realizaciones, la Forma III de Referencia puede caracterizarse mediante análisis de partículas. En determinadas realizaciones, una muestra de Forma III de Referencia comprende partículas que tienen morfología birrefringente en forma de listón. En otra realización más, una muestra de Forma III de Referencia comprende partículas de aproximadamente 100, aproximadamente 90, aproximadamente 80, aproximadamente 70, aproximadamente 60, aproximadamente 50, aproximadamente 40, aproximadamente 30, aproximadamente 20, aproximadamente 10, aproximadamente 5 µM de longitud. En algunas realizaciones, una muestra de Forma III de Referencia comprende partículas de aproximadamente 100, aproximadamente 70, aproximadamente 60, aproximadamente 40, aproximadamente 20, aproximadamente 10 µM de longitud.

En determinadas realizaciones, la forma cristalina de Fórmula I de Referencia en la Forma III de Referencia puede contener no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 97 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos de aproximadamente el 99,5 % en peso de la sal de Fórmula I de Referencia. La forma cristalina de Referencia también puede contener no menos de

aproximadamente el 90 %, no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos del 99,5 % en peso de Forma cristalina III de Referencia.

Forma IV de ditosilato de valbenazina (Compuesto de Referencia)

- 5 En otra realización, es una forma cristalina de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11b*R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) o una variante isotópica del mismo o solvato del mismo; en donde la forma cristalina es la Forma IV de Referencia.
- 10 En diversas realizaciones, la Forma cristalina IV de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11b*R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) tiene un patrón de difracción de rayos X. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de la Forma IV de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11b*R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,2, 10,4, 17,9, 19,2, 19,9 y 20,2°. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma IV de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11b*R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,2, 10,4, 17,9, 19,2, 19,9 o 20,2°. En otras realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma IV de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11b*R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,2° y aproximadamente 20,2°. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma IV de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11b*R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,2°. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina IV de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11b*R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 10.
- 15 En algunas realizaciones, la Forma cristalina IV de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,2° y aproximadamente 20,2°. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina IV de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,2°, aproximadamente 10,4° y aproximadamente 20,2°. En otras realizaciones, la Forma cristalina IV de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,2°, aproximadamente 10,4°, aproximadamente 17,9° y aproximadamente 20,2°. En algunas realizaciones, la Forma cristalina IV de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,2°, aproximadamente 10,4°, aproximadamente 17,9°, aproximadamente 19,2° y aproximadamente 20,2°. En otras realizaciones más, la Forma cristalina IV de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,2°, aproximadamente 10,4°, aproximadamente 17,9°, aproximadamente 19,2°, aproximadamente 19,9° y aproximadamente 20,2°.
- 20 En diversas realizaciones, la Forma cristalina IV de Referencia tiene un termograma calorimétrico diferencial de barrido (CDB) endotérmico. En algunas realizaciones, la Forma cristalina IV de Referencia tiene un termograma de CDB que comprende un evento endotérmico con temperaturas máximas de aproximadamente 128 °C, 159 °C y aproximadamente 237 °C.
- 25 En otra realización más, la Forma cristalina IV de Referencia tiene un termograma de CDB sustancialmente como se muestra en la FIG. 11. En otra realización más, la Forma cristalina IV de Referencia tiene un gráfico de análisis termogravimétrico (ATG) que comprende una pérdida de masa de aproximadamente el 3,3 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 140 °C. En otra realización más, la Forma cristalina IV de Referencia tiene un gráfico de ATG sustancialmente como se muestra en la FIG. 11.
- 30 En diversas realizaciones, la Forma cristalina IV de Referencia tiene un gráfico de sistema de vapor gravimétrico (SVG). En algunas realizaciones, la Forma cristalina IV de Referencia presenta un aumento de masa de aproximadamente el 3,4 % cuando se somete a un aumento en la humedad relativa de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 95 % de humedad relativa. En algunas realizaciones, la Forma cristalina IV de Referencia presenta un aumento de masa de aproximadamente el 1,6 % cuando se somete a un aumento en la humedad relativa de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 95 % de humedad relativa. En determinadas realizaciones, la masa ganada tras la adsorción se pierde cuando la humedad relativa (HR) se reduce de nuevo a una HR de aproximadamente el 0 %. En determinadas realizaciones, se pierde una masa del 1,8 % cuando la humedad relativa disminuye a una HR de entre aproximadamente el 40 y el 0 %. En otra realización más, la Forma cristalina IV de Referencia presenta un gráfico de sistema de vapor gravimétrico sustancialmente como se muestra en la FIG. 12. En determinadas realizaciones, el patrón de DRXP del material de Forma IV de Referencia no cambia sustancialmente

después del análisis por adsorción/desorción. En determinadas realizaciones, la Forma IV de Referencia es estable con respecto a la humedad. En determinadas realizaciones, la Forma IV de Referencia es sustancialmente estable. En otra realización, la Forma IV de Referencia se convierte en la Forma I de Referencia tras la exposición a un sistema de disolventes que comprende, por ejemplo, mezclas de acetonitrilo/agua a 30 °C durante aproximadamente 2 días.

5 En otra realización más, la Forma IV de Referencia se convierte en la Forma I de Referencia tras la resuspensión de una muestra de Forma IV de Referencia a temperatura ambiente en acetonitrilo. En otra realización más, la Forma IV de Referencia se convierte en la Forma I de Referencia tras calentar a aproximadamente 230 °C.

10 En determinadas realizaciones, la Forma IV de Referencia puede caracterizarse mediante análisis de partículas. En otra realización más, una muestra de Forma IV de Referencia comprende partículas de aproximadamente 100, aproximadamente 90, aproximadamente 80, aproximadamente 70, aproximadamente 60, aproximadamente 50, aproximadamente 40, aproximadamente 30, aproximadamente 20, aproximadamente 10, aproximadamente 5 µM de longitud. En algunas realizaciones, una muestra de Forma IV de Referencia comprende partículas de 15 aproximadamente 100, aproximadamente 70, aproximadamente 60, aproximadamente 40, aproximadamente 20, aproximadamente 10 µM de longitud.

20 En determinadas realizaciones, la forma cristalina de Fórmula I de Referencia en la Forma IV de Referencia puede contener no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 97 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos de aproximadamente el 99,5 % en peso de la sal de Fórmula I de Referencia. La forma cristalina de Referencia también puede contener no menos de aproximadamente el 90 %, no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos del 99,5 % en peso de Forma cristalina IV de Referencia.

#### Forma V de ditosilato de valbenazina (Compuesto de Referencia)

25 En otra realización, es una forma cristalina de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) o una variante isotópica del mismo o solvato del mismo; en donde la forma cristalina es la Forma V de Referencia.

30 En diversas realizaciones, la Forma cristalina V de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) tiene un patrón de difracción de rayos X. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de la Forma V de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,7, 7,9, 10,7, 12,8, 17,1 y 23,7°. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma V de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,7, 7,9, 10,7, 12,8, 17,1 o 23,7°. En determinadas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma V de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,7° y 7,9°. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma V de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,7°. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina V de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 13.

55 En algunas realizaciones, la Forma cristalina V de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,7° y aproximadamente 7,9°. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina V de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,7°, aproximadamente 7,9° y aproximadamente 23,7°. En algunas realizaciones, la Forma cristalina V de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,7°, aproximadamente 7,9°, aproximadamente 17,1° y aproximadamente 23,7°. En otras realizaciones más, la Forma cristalina V de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,7°, aproximadamente 7,9°, aproximadamente 15,8°, aproximadamente 17,1° y aproximadamente 23,7°. En algunas realizaciones, la Forma cristalina V de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,7°, aproximadamente 7,9°, aproximadamente 15,8°, aproximadamente 16,0°, aproximadamente 17,1°, aproximadamente 21,5° y aproximadamente 23,7°. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina V de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,7°, aproximadamente 7,9°, aproximadamente 15,8°, aproximadamente 16,0°, aproximadamente 17,1°, aproximadamente 21,5° y aproximadamente 23,7°. En otras realizaciones, la Forma cristalina V de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos

- dos-theta de aproximadamente 6,7°, aproximadamente 7,9°, aproximadamente 10,7°, aproximadamente 15,8°, aproximadamente 16,0°, aproximadamente 17,1°, aproximadamente 21,5° y aproximadamente 23,7°. En algunas realizaciones, la Forma cristalina V de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,7°, aproximadamente 7,9°, aproximadamente 10,7°, aproximadamente 12,8°, aproximadamente 15,8°, aproximadamente 16,0°, aproximadamente 17,1°, aproximadamente 21,5° y aproximadamente 23,7°.
- En diversas realizaciones, la Forma cristalina V de Referencia tiene un termograma calorimétrico diferencial de barrido (CDB) endotérmico. En algunas realizaciones, la Forma cristalina V de Referencia tiene un termograma de CDB que comprende un evento endotérmico con temperaturas máximas de aproximadamente 113 °C y aproximadamente 181 °C.
- En otra realización más, la Forma cristalina V de Referencia tiene un termograma de CDB sustancialmente como se muestra en la FIG. 14. En otra realización más, la Forma cristalina V de Referencia tiene un gráfico de análisis termogravimétrico (ATG) que comprende una pérdida de masa de aproximadamente el 4,1 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 140 °C. En otra realización más, la Forma cristalina V de Referencia tiene un gráfico de ATG sustancialmente como se muestra en la FIG. 14.
- En diversas realizaciones, la Forma cristalina V de Referencia tiene un gráfico de sistema de vapor gravimétrico (SVG). En algunas realizaciones, la Forma cristalina V de Referencia presenta un aumento de masa de aproximadamente el 1 % cuando se somete a un aumento en la humedad relativa de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 95 % de humedad relativa. En determinadas realizaciones, la masa ganada tras la adsorción se pierde cuando la humedad relativa (HR) se reduce de nuevo a una HR de aproximadamente el 0 %. En determinadas realizaciones, se pierde una masa del 1,2 % cuando la humedad relativa disminuye a una HR de entre aproximadamente el 20 y el 0 %. En otra realización más, la Forma cristalina V de Referencia presenta un gráfico de sistema de vapor gravimétrico sustancialmente como se muestra en la FIG. 15. En determinadas realizaciones, el patrón de DRXP del material de Forma V de Referencia no cambia sustancialmente después del análisis por adsorción/desorción. En determinadas realizaciones, la Forma V de Referencia es sustancialmente estable. En otra realización, la Forma V de Referencia se convierte en la Forma VI de Referencia tras calentar entre aproximadamente 110 °C y aproximadamente 140 °C.
- En determinadas realizaciones, la Forma V de Referencia puede caracterizarse mediante análisis de partículas. En otra realización más, una muestra de Forma V de Referencia comprende partículas de aproximadamente 100, aproximadamente 90, aproximadamente 80, aproximadamente 70, aproximadamente 60, aproximadamente 50, aproximadamente 40, aproximadamente 30, aproximadamente 20, aproximadamente 10, aproximadamente 5 µM de longitud. En algunas realizaciones, una muestra de Forma V de Referencia comprende partículas de aproximadamente 100, aproximadamente 70, aproximadamente 60, aproximadamente 40, aproximadamente 20, aproximadamente 10 µM de longitud.
- En determinadas realizaciones, la forma cristalina de Fórmula I de Referencia en la Forma V de Referencia puede contener no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 97 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos de aproximadamente el 99,5 % en peso de la sal de Fórmula I de Referencia. La forma cristalina de Referencia también puede contener no menos de aproximadamente el 90 %, no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos del 99,5 % en peso de Forma cristalina V de Referencia.
- Forma VI de ditosilato de valbenazina (Compuesto de Referencia)**
- En otra realización, es una forma cristalina de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) o una variante isotópica del mismo o solvato del mismo; en donde la forma cristalina es la Forma VI de Referencia.
- En diversas realizaciones, la Forma cristalina VI de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) tiene un patrón de difracción de rayos X. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de la Forma VI de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,8, 8,0, 16,3 y 17,5°. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de la Forma VI de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,8, 8,0, 16,3 o 17,5°. En determinadas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma VI de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,8° y 8,0°. En otras realizaciones más, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma VI de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-

metilbutanoato de (S)-(2*R*,3*R*,11*b**R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,8°. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina VI de Referencia de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2*R*,3*R*,11*b**R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 16.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina VI de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,8° y aproximadamente 8,0°. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina VI de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,8°, aproximadamente 5,4° y aproximadamente 8,0°. En otras realizaciones,

la Forma cristalina VI de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,8°, aproximadamente 5,4° y aproximadamente 8,0°, y aproximadamente 17,5°. En otras realizaciones más, la Forma cristalina VI de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,8°, aproximadamente 5,4° y aproximadamente 8,0°, aproximadamente 16,3° y aproximadamente 17,5°. En otras realizaciones más, la Forma cristalina VI de Referencia tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 6,8°, aproximadamente 5,4°, aproximadamente 8,0°, aproximadamente 16,3°, aproximadamente 17,5° y aproximadamente 18,7°.

En diversas realizaciones, la Forma cristalina VI de Referencia tiene un termograma calorimétrico diferencial de barrido (CDB) endotérmico. En algunas realizaciones, la Forma cristalina VI de Referencia tiene un termograma de CDB que comprende un evento endotérmico con temperaturas máximas de aproximadamente 175 °C y aproximadamente 238 °C.

En otra realización más, la Forma cristalina VI de Referencia tiene un termograma de CDB sustancialmente como se muestra en la FIG. 17. En otra realización más, la Forma cristalina VI de Referencia tiene un gráfico de análisis termogravimétrico (ATG) que comprende una pérdida de masa de aproximadamente el 1 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 140 °C. En otra realización más, la Forma cristalina V de Referencia tiene un gráfico de ATG sustancialmente como se muestra en la FIG. 17.

En diversas realizaciones, la Forma cristalina VI de Referencia tiene un gráfico de sistema de vapor gravimétrico (SVG). En algunas realizaciones, la Forma cristalina VI de Referencia presenta un aumento de masa de aproximadamente el 3,1 % cuando se somete a un aumento en la humedad relativa de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 90 % de humedad relativa. En algunas realizaciones, la Forma cristalina VI de Referencia presenta un aumento de masa de aproximadamente el 0,5 % cuando se somete a un aumento en la humedad relativa de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 80 % de humedad relativa. En algunas realizaciones, la Forma cristalina VI de Referencia presenta un aumento de masa de aproximadamente el 3,1 % cuando se somete a un aumento en la humedad relativa de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 90 % de humedad relativa. En determinadas realizaciones, la masa ganada tras la adsorción no se pierde cuando la humedad relativa (HR) se reduce de nuevo a una HR de aproximadamente el 0 %. En determinadas realizaciones, se pierde una masa del 1,2 % cuando la humedad relativa disminuye a una HR de entre aproximadamente el 90 % y el 15 %. En determinadas realizaciones, se pierde una masa del 2,0 % cuando la humedad relativa disminuye a una HR de entre aproximadamente el 15 % y el 0 %. En otra realización más, la Forma cristalina VI de Referencia presenta un gráfico de sistema de vapor gravimétrico sustancialmente como se muestra en la FIG. 18. En determinadas realizaciones, el patrón de DRXP del material de Forma VI de Referencia cambia sustancialmente después del análisis por adsorción/desorción. En otra realización, la Forma VI de Referencia se convierte en la Forma V de Referencia tras la exposición a análisis por sorción de vapor gravimétrica.

En determinadas realizaciones, la Forma VI de Referencia puede caracterizarse mediante análisis de partículas. En otra realización más, una muestra de Forma VI de Referencia comprende partículas de aproximadamente 100, aproximadamente 90, aproximadamente 80, aproximadamente 70, aproximadamente 60, aproximadamente 50, aproximadamente 40, aproximadamente 30, aproximadamente 20, aproximadamente 10, aproximadamente 5 µM de longitud. En algunas realizaciones, una muestra de Forma VI de Referencia comprende partículas de aproximadamente 100, aproximadamente 70, aproximadamente 60, aproximadamente 40, aproximadamente 20, aproximadamente 10 µM de longitud.

En determinadas realizaciones, la forma cristalina de Fórmula I de Referencia en la Forma VI de Referencia puede contener no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 97 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos de aproximadamente el 99,5 % en peso de la sal de Fórmula I de Referencia. La forma cristalina también puede contener no menos de aproximadamente el 90 %, no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos del 99,5 % en peso de Forma cristalina VI de Referencia.

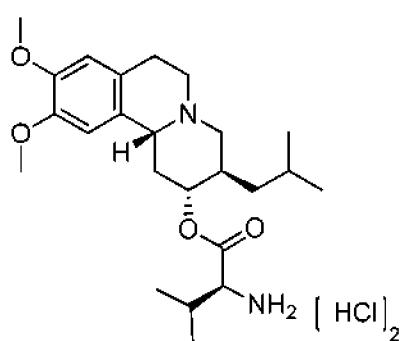
En otra realización más, la forma cristalina de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2*R*,3*R*,11*b**R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) o una variante isotópica del mismo, o solvato del mismo es amorfa. Las formas amorfas de Referencia tienen un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la FIG. 19, que carece de los

picos de difracción de RXP característicos para las partículas de la Forma I de Referencia y/o la Forma II de Referencia, hasta la Forma VI de Referencia. En una realización, la forma amorfa de Fórmula I de Referencia puede contener no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 97 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos de aproximadamente el 99,5 % en peso del ácido de

- 5 Fórmula I de Referencia. La forma amorfa de Referencia también puede contener no menos de aproximadamente el 90 %, no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos del 99,5 % en peso de la forma amorfa de Fórmula I de Referencia.

Diclorhidrato de valbenazina

- 10 En el presente documento se proporciona una forma cristalina de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-(2*R*,3*R*,11*b**R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo o una variante isotópica del mismo o solvato del mismo de Fórmula II:



(II)

15

Forma I de diclorhidrato de valbenazina

- 20 En otra realización, es una forma cristalina de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-(2*R*,3*R*,11*b**R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) o una variante isotópica del mismo o solvato del mismo; en donde la forma cristalina es la Forma I.

- 25 En diversas realizaciones, la Forma cristalina I de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-(2*R*,3*R*,11*b**R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) tiene un patrón de difracción de rayos X. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de la Forma I de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-(2*R*,3*R*,11*b**R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 7,2, 9,2 y 18,0°. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma I de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-(2*R*,3*R*,11*b**R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 7,2, 9,2 o 18,0°. En determinadas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma I de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-(2*R*,3*R*,11*b**R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 7,2 y 9,2°. En otras realizaciones más, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Form I de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-(2*R*,3*R*,11*b**R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 7,2°. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina I de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-(2*R*,3*R*,11*b**R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 20.

- 40 En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de Fórmula II tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 7,2° y aproximadamente 9,2°. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina I de Fórmula II tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 7,2°, aproximadamente 9,2° y aproximadamente 18,0°. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de Fórmula II tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 7,2°, aproximadamente 9,2°, aproximadamente 18,0°, aproximadamente 20,8° y aproximadamente 25,9°. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina I de Fórmula II tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 7,2°, aproximadamente 9,2°, aproximadamente 18,0°, aproximadamente 20,8° y aproximadamente 25,9°. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de Fórmula II tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 7,2°, aproximadamente 9,2°, aproximadamente 18,0°, aproximadamente 20,8°, aproximadamente 22,5° y aproximadamente 25,9°. En algunas realizaciones, la Forma

- 5 cristalina I de Fórmula II tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 7,2°, aproximadamente 9,2°, aproximadamente 12,7°, aproximadamente 18,0°, aproximadamente 20,8°, aproximadamente 22,5° y aproximadamente 25,9°. En otras realizaciones más, la Forma cristalina I de Fórmula II tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 7,2°, aproximadamente 9,2°, aproximadamente 12,7°, aproximadamente 18,0°, aproximadamente 20,8°, aproximadamente 22,5°, aproximadamente 24,0° y aproximadamente 25,9°.
- 10 En diversas realizaciones, la Forma cristalina I de Fórmula II tiene un termograma calorimétrico diferencial de barrido (CDB) endotérmico. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I tiene un termograma de CDB que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 240 °C y un pico a aproximadamente 250 °C.
- 15 En otra realización más, la Forma cristalina I de Fórmula II tiene un termograma de CDB sustancialmente como se muestra en la FIG. 21. En otra realización más, la Forma cristalina I de Fórmula II tiene un gráfico de análisis termogravimétrico (ATG) sustancialmente como se muestra en la FIG. 21.
- 20 En diversas realizaciones, la Forma cristalina I de Fórmula II tiene un gráfico de sistema de vapor gravimétrico (SVG). En algunas realizaciones, la Forma cristalina I presenta un aumento de masa de aproximadamente el 14 % cuando se somete a un aumento en la humedad relativa de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 90 % de humedad relativa. En otra realización más, la Forma cristalina I de Fórmula II presenta un gráfico de sistema de vapor gravimétrico sustancialmente como se muestra en la FIG. 22. En determinadas realizaciones, el patrón de DRXP de la Forma I de Fórmula II cambia sustancialmente después del análisis por adsorción/desorción. En otra realización, la Forma I de Fórmula II se convierte en la Forma II tras el almacenamiento a aproximadamente 25 °C y una humedad relativa de aproximadamente el 92 % durante aproximadamente 7 días. En otra realización, la Forma I de Fórmula II se convierte en la Forma II tras el almacenamiento a aproximadamente 40 °C y una humedad relativa de 25 aproximadamente el 75 % durante aproximadamente 7 días. En otra realización más, la Forma cristalina I de Fórmula II tiene una solubilidad acuosa superior a 90 mg/ml a pH 4,1.
- 30 En determinadas realizaciones, la Forma I de Fórmula II puede caracterizarse mediante análisis de partículas. En determinadas realizaciones, una muestra de Forma II comprende partículas que tienen morfología birrefringente en forma de listón. En otra realización más, una muestra de Forma I de Fórmula II comprende partículas de aproximadamente 100, aproximadamente 90, aproximadamente 80, aproximadamente 70, aproximadamente 60, aproximadamente 50, aproximadamente 40, aproximadamente 30, aproximadamente 20, aproximadamente 10, aproximadamente 5 µM de longitud. En algunas realizaciones, una muestra de Forma I de Fórmula II comprende partículas de aproximadamente 100, aproximadamente 70, aproximadamente 60, aproximadamente 40, aproximadamente 20, aproximadamente 10 µM de longitud. En otra realización más, una muestra de Forma I de Fórmula II comprende partículas de aproximadamente 150 µM de longitud.
- 35 En determinadas realizaciones, la forma cristalina de Fórmula II en la Forma I puede contener no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 97 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos de aproximadamente el 99,5 % en peso de la sal de Fórmula II. La forma cristalina también puede contener no menos de aproximadamente el 90 %, no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos del 99,5 % en peso de Forma cristalina I.
- 40 45 Forma II de diclorhidrato de valbenazina
- 50 En otra realización, es una forma cristalina de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) o una variante isotópica del mismo o solvato del mismo; en donde la forma cristalina es la Forma II.
- 55 En diversas realizaciones, la Forma cristalina II de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) tiene un patrón de difracción de rayos X. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de la Forma II de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 4,8, 13,3 y 24,9°. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma II de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 4,8, 13,3 o 24,9°. En determinadas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma II de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) incluye un pico de difracción de RXP a ángulos dos-theta de aproximadamente 4,8°. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina II de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la FIG. 23.
- 60 65 En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de Fórmula II tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos

a ángulos dos-theta de aproximadamente 4,8° y aproximadamente 24,9°. En determinadas realizaciones, la Forma cristalina II de Fórmula II tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 4,8°, aproximadamente 13,3° y aproximadamente 24,9°. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de Fórmula II tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 4,8°, aproximadamente 13,3°, aproximadamente 14,1° y aproximadamente 24,9°. En otras realizaciones más, la Forma cristalina II de Fórmula II tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 4,3°, aproximadamente 4,8°, aproximadamente 13,3°, aproximadamente 14,1° y aproximadamente 24,9°. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de Fórmula II tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 4,3°, aproximadamente 4,8°, aproximadamente 13,3°, aproximadamente 14,1°, aproximadamente 18,4° y aproximadamente 24,9°. En otras realizaciones, la Forma cristalina II de Fórmula II tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 4,3°, aproximadamente 4,8°, aproximadamente 8,4°, aproximadamente 8,7°, aproximadamente 13,3°, aproximadamente 14,1°, aproximadamente 18,4° y aproximadamente 24,9°. En otras realizaciones, la Forma cristalina II de Fórmula II tiene uno o más picos de difracción de RXP característicos a ángulos dos-theta de aproximadamente 4,3°, aproximadamente 4,8°, aproximadamente 8,4°, aproximadamente 8,7°, aproximadamente 13,3°, aproximadamente 14,1°, aproximadamente 14,6°, aproximadamente 18,4° y aproximadamente 24,9°.

En diversas realizaciones, la Forma cristalina II de Fórmula II tiene un termograma calorimétrico diferencial de barrido (CDB) endotérmico. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II tiene un termograma de CDB que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 80 °C y un pico a aproximadamente 106 °C.

En otra realización más, la Forma cristalina II de Fórmula II tiene un termograma de CDB sustancialmente como se muestra en la FIG. 24. En otra realización más, la Forma cristalina II de Fórmula II tiene un gráfico de análisis termogravimétrico (ATG) que comprende una pérdida de masa de aproximadamente el 10 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C. En otra realización más, la Forma cristalina II de Fórmula II tiene un gráfico de ATG sustancialmente como se muestra en la FIG. 24.

En diversas realizaciones, la Forma cristalina II de Fórmula II tiene un gráfico de sistema de vapor gravimétrico (SVG). En algunas realizaciones, la Forma cristalina II presenta una pérdida de masa de aproximadamente el 12 % cuando se somete a una disminución en la humedad relativa de aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 0 % de humedad relativa. En otra realización más, la Forma cristalina II de Fórmula II presenta un gráfico de sistema de vapor gravimétrico sustancialmente como se muestra en la FIG. 25. En determinadas realizaciones, la Forma II es sustancialmente estable. En otra realización, la Forma II se convierte en Forma I tras calentar. En otra realización más, la Forma II de Fórmula II se convierte en material amorfó tras calentar a temperaturas superiores a aproximadamente 160 °C. En otra realización más, la Forma cristalina II de Fórmula II tiene una solubilidad acuosa superior a 67 mg/ml a pH 4,1.

En determinadas realizaciones, la Forma II de Fórmula II puede caracterizarse mediante análisis de partículas. En otra realización más, una muestra de Forma II de Fórmula II comprende partículas de aproximadamente 100, aproximadamente 90, aproximadamente 80, aproximadamente 70, aproximadamente 60, aproximadamente 50, aproximadamente 40, aproximadamente 30, aproximadamente 20, aproximadamente 10, aproximadamente 5 µm de longitud. En algunas realizaciones, una muestra de Forma II de Fórmula II comprende partículas de aproximadamente 100, aproximadamente 70, aproximadamente 60, aproximadamente 40, aproximadamente 20, aproximadamente 10 µm de longitud.

En determinadas realizaciones, la forma cristalina de Fórmula II en la Forma II puede contener no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 97 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos de aproximadamente el 99,5 % en peso de la sal de Fórmula II. La forma cristalina también puede contener no menos de aproximadamente el 90 %, no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos del 99,5 % en peso de Forma cristalina II.

En otra realización más, la forma cristalina de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) o una variante isotópica del mismo, o solvato del mismo es amorfá. Las formas amorfás tienen un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la FIG. 26, que carece de los picos de difracción de RXP característicos para las partículas de la Forma I y/o la Forma II de Fórmula II. En una realización, la forma amorfá de Fórmula II puede contener no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 97 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos de aproximadamente el 99,5 % en peso de la sal de Fórmula II. La forma amorfá también puede contener no menos de aproximadamente el 90 %, no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 % o no menos del 99,5 % en peso de forma amorfá de Fórmula II.

Debe entenderse que los valores numéricos de los picos de los patrones de difracción de rayos X de polvo pueden variar ligeramente de una máquina a otra o de una muestra a otra, por lo que los valores citados no han de considerarse como absolutos, pero con una variabilidad permitida, tal como 0,2°, como se define en el presente documento.

5 Proceso de preparación

También se proporcionan procesos para preparar las sales de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia en una forma amorfa o forma cristalina. Los procesos comprenden la etapa de poner en contacto la sal de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia con un disolvente, en la que las partículas de la sal de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia en una forma amorfa o forma cristalina (por ejemplo, Forma I, II, III, IV, V o VI) de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia, pueden formarse a partir de una solución o convertirse de una forma sólida en otra. El proceso puede comprender adicionalmente una etapa de aislamiento, en la que los compuestos pueden aislarse mediante un método convencional, tal como filtración y centrifugación, seguido de lavado con un disolvente y después secado (por ejemplo, secado en horno de vacío, secado al aire o secado en desecador).

15 Los disolventes adecuados para su uso en la preparación de los compuestos en una forma amorfa, o forma cristalina, incluyen, pero sin limitación, hidrocarburos, incluyendo éter de petróleo, pentano, hexano o hexanos, heptano, octano, isoctano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno, tetralina y cumeno; hidrocarburos clorados, incluyendo diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano, 1,1-dicloroeteno, 1,2-dicloroeteno, cloroformo, tricloroetano, tricloroeteno, tetracloruro de carbono, clorobenceno y trifluorometilbenceno; alcoholes, incluyendo metanol, etanol, isopropanol (IPA), 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol, 3-metil-1-butanol, 1-pentanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol y etilenglicol; éteres, incluyendo dietil éter, diisopropil éter, metil t-butil éter (MTBE), difenil éter, 1,2-dimetoxietano, bi(2-metoxietil)éter, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano y anisol; cetonas, incluyendo acetona, butanona, metil etil cetona (MEK), metil isopropil cetona, metil butil cetona y metil isobutil cetona (MIBK); ésteres, incluyendo acetato de metilo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo y acetato de butilo; carbonatos, incluyendo carbonato de etileno y carbonato de propileno; amidas, incluyendo formamida, N,N-dimetilformamida (DMF) y N,N-dimetilacetamida; nitrilos, incluyendo acetonitrilo (ACN); sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO); sulfonas, tales como sulfolano; nitro compuestos, tales como nitrometano y nitrobenceno; heterociclos, tales como N-metil pirrolidona, 2-metil-tetrahidrofuran, tetrahidrofuran (THF), dioxano y piridina; ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; fosforamidas, tales como hexametilfosforamida; sulfuro de carbono; agua; y mezclas de los mismos.

35 Los compuestos de la sal de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia en forma cristalina pueden prepararse a partir de una solución o suspensión de la sal de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia en un disolvente usando métodos convencionales, incluyendo, pero sin limitación, refrigeración, enfriamiento, evaporación de disolvente o adición de un antidisolvente.

En una realización, el proceso para preparar una forma cristalina de la sal de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia comprende las etapas de (a) preparar una solución del ácido de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia en un disolvente a una primera temperatura; y (b) generar el compuesto cristalino a una segunda temperatura. Para acelerar la formación del material cristalino de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia, el proceso también puede comprender una etapa de siembra, sembrando la solución con cristales de Forma I, antes o durante la etapa (b). El proceso puede comprender adicionalmente una etapa de aislamiento como se describe en el presente documento.

45 La solución puede prepararse a partir de cualesquier formas de la sal de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia, incluyendo, pero sin limitación, aceite, semisólidos, sólidos (tales como una forma amorfa, o Forma I, II, III, IV, V o VI de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia) o mezclas de los mismos. La solución de la etapa (a) puede prepararse en forma de una solución saturada o casi saturada a la primera temperatura. La solución saturada o casi saturada puede prepararse disolviendo una cantidad suficiente de la sal de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia en el disolvente a una temperatura que es superior a la primera temperatura, de manera que, cuando la solución se deja enfriar a la primera temperatura, se obtiene una solución saturada o casi saturada. La cantidad suficiente de la sal de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia puede estimarse basándose en la solubilidad de los compuestos de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia en el disolvente a la primera temperatura, que puede determinarse usando un método conocido por un experto en la materia.

55 La primera temperatura puede variar de la temperatura ambiente a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 °C, de aproximadamente 20 a aproximadamente 150 °C, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 °C. La segunda temperatura puede variar de -100 a 100 °C, de aproximadamente -50 a aproximadamente 50 °C, de aproximadamente -10 a aproximadamente 30 °C, de 20 a aproximadamente 200 °C, de aproximadamente 20 a aproximadamente 150 °C, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 °C. La primera temperatura puede ser superior, inferior o igual a la segunda temperatura. Para maximizar el rendimiento y la eficacia del proceso, la segunda temperatura normalmente se ajusta para que sea inferior a la primera temperatura.

65 En una realización, los compuestos cristalinos de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia se forman calentando el disolvente de la solución a la segunda temperatura. La evaporación del disolvente puede facilitarse aplicando calor y/o

vacio a la solución. En una realización, el disolvente es acetonitrilo, diclorometano, DMF, 1,4-dioxano, metanol, 2-metoxietanol, MIBK, acetona, 1-butanol, MTBE, DMSO, etanol, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, 1-propanol, IPA, MEK, THF, agua o una mezcla de los mismos.

- 5 En otra realización, los compuestos cristalinos de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia se forman enfriando la solución a la segunda temperatura. En este caso, la segunda temperatura se ajusta para que sea inferior a la primera temperatura. En una realización, el disolvente es acetonitrilo, DMF, 1,4-dioxano, metanol, etanol, 2-metoxietanol, 1-butanol, 1-propanol, IPA, MIBK, MEK, THF, acetona o una mezcla de los mismos. En una realización, el disolvente es acetonitrilo, agua, 1-propanol y mezclas de los mismos. En otra realización más, el disolvente es acetonitrilo, agua y mezclas de los mismos. En otra realización, el disolvente es 1-propanol, agua y mezclas de los mismos. En otra realización, el disolvente es 1-propanol.
- 10

En una realización, la Forma I de Referencia de Fórmula I de Referencia se forma enfriando la solución a la segunda temperatura. En este caso, la segunda temperatura se ajusta para que sea inferior a la primera temperatura. En una realización, el disolvente es acetonitriloagua (1 % v/v), acetonitriloagua (2 % v/v), acetonitriloagua (3 % v/v). En una realización, el disolvente es acetonitriloagua (3 % v/v).

15 En otra realización más, los compuestos cristalinos de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia se forman añadiendo un antidisolvente a la solución a una segunda temperatura.

- 20 Los antidisolvientes adecuados incluyen, pero sin limitación, hidrocarburos, incluyendo éter de petróleo, pentano, hexano o hexanos, heptano, octano, isoctano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno, tetralina y cumeno; hidrocarburos clorados, incluyendo diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano, 1,1-dicloroeteno, 1,2-dicloroeteno, cloroformo, tricloroetano, tricloroeteno, tetracloruro de carbono, clorobenceno y trifluorometilbenceno; alcoholes, incluyendo metanol, etanol, isopropanol (IPA), 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol, 3-metil-1-butanol, 1-pentanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol y etilenglicol; éteres, incluyendo dietil éter, diisopropil éter, metil t-butil éter (MTBE), difenil éter, 1,2-dimetoxietano, bi(2-metoxietil)éter, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano y anisol; cetonas, incluyendo acetona, butanona, metil etil cetona (MEK), metil isopropil cetona, metil butil cetona y metil isobutil cetona (MIBK); ésteres, incluyendo acetato de metilo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo y acetato de butilo; carbonatos, incluyendo carbonato de etileno y carbonato de propileno; amidas, incluyendo formamida, N,N-dimetilformamida (DMF) y N,N-dimetilacetamida; nitrilos, incluyendo acetonitrilo (ACN); sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO); sulfonas, tales como sulfolano; nitro compuestos, tales como nitrometano y nitrobenceno; heterociclos, tales como N-metil pirrolidona, 2-metil tetrahidrofuran, tetrahidrofurano (THF), dioxano y piridina; ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; fosforamidas, tales como hexametilfosforamida; sulfuro de carbono; agua; y mezclas de los mismos.
- 25
- 30
- 35

Cuando se usan dos disolventes como par disolvente/antidisolvente, el compuesto de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia tiene una solubilidad mayor en el disolvente que en el antidisolvente. Opcionalmente, el disolvente y el antidisolvente en un par disolvente/antidisolvente son al menos parcialmente miscibles. En una realización, el disolvente es acetonitrilo, metanol, etanol, 1-propanol, agua o una mezcla de los mismos; y el antidisolvente es hexano o hexanos, heptanos, dietil éter, acetato de etilo, THF, isopropanol y mezclas de los mismos. En otra realización más, los compuestos cristalinos de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia se forman añadiendo la solución a un antidisolvente a la segunda temperatura. En una realización, el disolvente es acetonitrilo, metanol, etanol, 1-propanol, agua o una mezcla de los mismos; y el antidisolvente es hexano o hexanos, heptanos, dietil éter, acetato de etilo, THF, isopropanol y mezclas de los mismos.

40

45

50 En otra realización, el proceso para preparar los compuestos cristalinos de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia comprende las etapas de (a) preparar una suspensión del compuesto de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia en un disolvente a una primera temperatura; y (b) generar los compuestos cristalinos de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia exponiendo la suspensión a una segunda temperatura. La suspensión puede prepararse a partir de cualesquier formas de los compuestos de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia, incluyendo, pero sin limitación, aceite, semisólidos, sólidos (tales como una forma amorfa, o Forma I, II, III, IV, V o VI de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia) o mezclas de los mismos. El proceso puede comprender adicionalmente una etapa de siembra y/o una etapa de aislamiento, como se describe en el presente documento.

55

Las temperaturas primera y segunda y el disolvente son como se definen en el presente documento. En una realización, el disolvente es acetonitrilo, metanol, etanol, 1-propanol, agua o una mezcla de los mismos.

60 En otra realización más, el proceso para preparar los compuestos cristalinos de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia comprende las etapas de (a) preparar una solución de los compuestos de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia en un disolvente a una primera temperatura; (b) formar una suspensión enfriando la solución a una segunda temperatura; y (c) generar los compuestos cristalinos de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia exponiendo la suspensión a uno o más ciclos de calentamiento y enfriamiento. El proceso puede comprender adicionalmente una etapa de siembra y/o una etapa de aislamiento, como se describe en el presente documento.

65

- Las temperaturas primera y segunda y el disolvente son como se definen en el presente documento. En una realización, el disolvente es acetonitrilo, metanol, etanol, 1-propanol, 1,4-dioxano, agua o una mezcla de los mismos. En una realización, el disolvente es agua. El ciclo de calentamiento y enfriamiento puede realizarse en un intervalo de temperatura de aproximadamente -50 a aproximadamente 120 °C, de aproximadamente -50 a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente -20 a aproximadamente 80 °C, de aproximadamente 0 a aproximadamente 80 °C, de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 °C, de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 °C, de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 °C, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 °C.
- En una realización, la Forma II de Referencia de Fórmula I de Referencia puede prepararse a partir de una solución o suspensión del compuesto de Fórmula I de Referencia en un disolvente usando métodos convencionales, incluyendo, pero sin limitación, refrigeración, enfriamiento, evaporación de disolvente o adición de un antidisolvente.
- En una realización, el proceso para preparar la Forma II de Referencia de Fórmula I de Referencia comprende las etapas de (a) preparar una suspensión de compuesto de Fórmula I de Referencia en un disolvente a una primera temperatura; y (b) generar la Forma cristalina II de Referencia a una segunda temperatura. Para acelerar la formación de las partículas de Forma II de Referencia, el proceso también puede comprender una etapa de siembra, sembrando la solución con cristales de Forma II de Referencia, antes o durante la etapa (b). El proceso puede comprender adicionalmente una etapa de aislamiento como se describe en el presente documento.
- La solución puede prepararse a partir de cualesquier formas del compuesto de Fórmula I de Referencia, incluyendo, pero sin limitación, aceite, semisólidos, sólidos (tales como una forma amorfía de Referencia, o Forma I, II, III, IV, V o VI de Referencia de Fórmula I de Referencia) o mezclas de los mismos. La solución de la etapa (a) puede prepararse en forma de una solución saturada o casi saturada a la primera temperatura. La solución saturada o casi saturada puede prepararse disolviendo una cantidad suficiente del compuesto de Fórmula I de Referencia en el disolvente a una temperatura que es superior a la primera temperatura, de manera que, cuando la solución se deja enfriar a la primera temperatura, se obtiene una solución saturada o casi saturada. La cantidad suficiente del compuesto de Fórmula I de Referencia puede estimarse basándose en la solubilidad de las partículas de Forma II de Referencia en el disolvente a la primera temperatura, que puede determinarse usando un método conocido por un experto en la materia. En una realización, el disolvente es acetonitrilo, agua y una mezcla de los mismos. En una realización, el disolvente es agua.
- En una realización, la Forma III de Referencia de Fórmula I de Referencia puede prepararse a partir de una solución o suspensión del compuesto de Fórmula I de Referencia en un disolvente usando métodos convencionales, incluyendo, pero sin limitación, refrigeración, enfriamiento, evaporación de disolvente o adición de un antidisolvente.
- En otra realización más, el proceso para preparar la Forma cristalina III de Referencia de Fórmula I de Referencia comprende las etapas de (a) preparar una solución del compuesto de Fórmula I en un disolvente a una primera temperatura; (b) formar una suspensión enfriando la solución a una segunda temperatura; y (c) generar la Forma cristalina III de Referencia de Fórmula I de Referencia exponiendo la suspensión a uno o más ciclos de calentamiento y enfriamiento. El proceso puede comprender adicionalmente una etapa de siembra y/o una etapa de aislamiento, como se describe en el presente documento.
- Las temperaturas primera y segunda y el disolvente son como se definen en el presente documento. En una realización, el disolvente es acetonitrilo, metanol, etanol, 1-propanol, 1,4-dioxano, agua o una mezcla de los mismos. En una realización, el disolvente es 1,4-dioxano/agua. En una realización, el disolvente es agua. El ciclo de calentamiento y enfriamiento puede realizarse en un intervalo de temperatura de aproximadamente -50 a aproximadamente 120 °C, de aproximadamente -50 a aproximadamente 100 °C, de aproximadamente -20 a aproximadamente 80 °C, de aproximadamente 0 a aproximadamente 80 °C, de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 °C, de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 °C, de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 °C, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 °C.
- En una realización, la Forma IV de Referencia de Fórmula I de Referencia puede prepararse a partir de una solución o suspensión del compuesto de Fórmula I de Referencia en un disolvente usando métodos convencionales, incluyendo, pero sin limitación, refrigeración, enfriamiento, evaporación de disolvente o adición de un antidisolvente.
- En una realización, el proceso para preparar la Forma cristalina IV de Referencia de Fórmula I de Referencia comprende las etapas de (a) preparar una solución del compuesto de Fórmula I en un disolvente a una primera temperatura; y (b) generar el compuesto cristalino a una segunda temperatura. Para acelerar la formación del material cristalino de Fórmula I de Referencia, el proceso también puede comprender una etapa de siembra, sembrando la solución con cristales de Forma IV de Referencia, antes o durante la etapa (b). El proceso puede comprender adicionalmente una etapa de aislamiento como se describe en el presente documento.
- La solución puede prepararse a partir de cualesquier formas de la sal de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia, incluyendo, pero sin limitación, aceite, semisólidos, sólidos (tales como una forma amorfía, o Forma I, II, III, IV, V o VI de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia) o mezclas de los mismos. La solución de la etapa (a) puede prepararse en forma de una solución saturada o casi saturada a la primera temperatura. La solución saturada o casi saturada puede

- 5 prepararse disolviendo una cantidad suficiente de la sal de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia en el disolvente a una temperatura que es superior a la primera temperatura, de manera que, cuando la solución se deja enfriar a la primera temperatura, se obtiene una solución saturada o casi saturada. La cantidad suficiente de la sal de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia puede estimarse basándose en la solubilidad de los compuestos de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia en el disolvente a la primera temperatura, que puede determinarse usando un método conocido por un experto en la materia.
- 10 La primera temperatura puede variar de la temperatura ambiente a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 °C, de aproximadamente 20 a aproximadamente 150 °C, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 °C. La segunda temperatura puede variar de -100 a 100 °C, de aproximadamente -50 a aproximadamente 50 °C, de aproximadamente -10 a aproximadamente 30 °C, de 20 a aproximadamente 200 °C, de aproximadamente 20 a aproximadamente 150 °C, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 °C. La primera temperatura puede ser superior, inferior o igual a la segunda temperatura. Para maximizar el rendimiento y la eficacia del proceso, la segunda temperatura normalmente se ajusta para que sea inferior a la primera temperatura.
- 15 En una realización, la Forma IV de Referencia de Fórmula I de Referencia se forma enfriando la solución a la segunda temperatura. En este caso, la segunda temperatura se ajusta para que sea inferior a la primera temperatura. En una realización, el disolvente es acetonitrilo/agua. En una realización, el disolvente es acetonitrilo/agua (4 % v/v). En una realización, el disolvente es acetonitrilo/agua (10 % v/v).
- 20 En una realización, la Forma V de Referencia de Fórmula I de Referencia puede prepararse a partir de una solución o suspensión del compuesto de Fórmula I de Referencia en un disolvente usando métodos convencionales, incluyendo, pero sin limitación, refrigeración, enfriamiento, evaporación de disolvente o adición de un antidisolvente.
- 25 En una realización, el proceso para preparar la Forma V de Referencia de Fórmula I de Referencia comprende las etapas de (a) preparar una suspensión de compuesto de Fórmula I de Referencia en un disolvente a una primera temperatura; y (b) generar la Forma cristalina V de Referencia a la primera temperatura. Para acelerar la formación de las partículas de Forma V de Referencia, el proceso también puede comprender una etapa de siembra, sembrando la solución con cristales de Forma V de Referencia, antes o durante la etapa (b). El proceso puede comprender adicionalmente una etapa de aislamiento como se describe en el presente documento.
- 30 La suspensión puede prepararse a partir de cualesquier formas del compuesto de Fórmula I de Referencia, incluyendo, pero sin limitación, aceite, semisólidos, sólidos (tales como una forma amorfa de Referencia, o Forma I, II, III, IV, V o VI de Referencia de Fórmula I de Referencia) o mezclas de los mismos. La solución de la etapa (a) puede prepararse en forma de una solución saturada o casi saturada a la primera temperatura. La solución saturada o casi saturada puede prepararse disolviendo una cantidad suficiente del compuesto de Fórmula I de Referencia en el disolvente a una temperatura que es superior a la primera temperatura, de manera que, cuando la solución se deja enfriar a la primera temperatura, se obtiene una solución saturada o casi saturada. La cantidad suficiente del compuesto de Fórmula I de Referencia puede estimarse basándose en la solubilidad de las partículas de Forma V de Referencia en el disolvente a la primera temperatura, que puede determinarse usando un método conocido por un experto en la materia. En una realización, el disolvente es acetonitrilo, agua y una mezcla de los mismos. En una realización, el disolvente es agua.
- 35 En una realización, la Forma VI de Referencia de Fórmula I de Referencia puede prepararse a partir de una solución o suspensión del compuesto de Fórmula I de Referencia en un disolvente usando métodos convencionales, incluyendo, pero sin limitación, refrigeración, enfriamiento, evaporación de disolvente o adición de un antidisolvente.
- 40 En una realización, el proceso para preparar la Forma VI de Referencia de Fórmula I de Referencia comprende las etapas de (a) preparar una suspensión de compuesto de Fórmula I de Referencia en un disolvente a una primera temperatura; y (b) generar la Forma cristalina VI de Referencia a la primera temperatura. Para acelerar la formación de las partículas de Forma VI de Referencia, el proceso también puede comprender una etapa de siembra, sembrando la solución con cristales de Forma VI de Referencia, antes o durante la etapa (b). El proceso puede comprender adicionalmente una etapa de aislamiento como se describe en el presente documento.
- 45 En una realización, la Forma VI de Referencia de Fórmula I de Referencia puede prepararse a partir de una solución o suspensión del compuesto de Fórmula I de Referencia en un disolvente usando métodos convencionales, incluyendo, pero sin limitación, refrigeración, enfriamiento, evaporación de disolvente o adición de un antidisolvente.
- 50 La suspensión puede prepararse a partir de cualesquier formas del compuesto de Fórmula I de Referencia, incluyendo, pero sin limitación, aceite, semisólidos, sólidos (tales como una forma amorfa de Referencia, o Forma I, II, III, IV, V o VI de Referencia de Fórmula I de Referencia) o mezclas de los mismos. La solución de la etapa (a) puede prepararse en forma de una solución saturada o casi saturada a la primera temperatura. La solución saturada o casi saturada puede prepararse disolviendo una cantidad suficiente del compuesto de Fórmula I de Referencia en el disolvente a una temperatura que es superior a la primera temperatura, de manera que, cuando la solución se deja enfriar a la primera temperatura, se obtiene una solución saturada o casi saturada. La cantidad suficiente del compuesto de Fórmula I de Referencia puede estimarse basándose en la solubilidad de las partículas de Forma VI de Referencia en el disolvente a la primera temperatura, que puede determinarse usando un método conocido por un experto en la materia. En una realización, el disolvente es acetonitrilo, agua y una mezcla de los mismos. En una realización, el disolvente es agua.
- 55 La suspensión puede prepararse a partir de cualesquier formas del compuesto de Fórmula I de Referencia, incluyendo, pero sin limitación, aceite, semisólidos, sólidos (tales como una forma amorfa de Referencia, o Forma I, II, III, IV, V o VI de Referencia de Fórmula I de Referencia) o mezclas de los mismos. La solución de la etapa (a) puede prepararse en forma de una solución saturada o casi saturada a la primera temperatura. La solución saturada o casi saturada puede prepararse disolviendo una cantidad suficiente del compuesto de Fórmula I de Referencia en el disolvente a una temperatura que es superior a la primera temperatura, de manera que, cuando la solución se deja enfriar a la primera temperatura, se obtiene una solución saturada o casi saturada. La cantidad suficiente del compuesto de Fórmula I de Referencia puede estimarse basándose en la solubilidad de las partículas de Forma VI de Referencia en el disolvente a la primera temperatura, que puede determinarse usando un método conocido por un experto en la materia. En una realización, el disolvente es acetonitrilo, agua y una mezcla de los mismos. En una realización, el disolvente es agua.

Los compuestos amorfos de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia pueden prepararse a partir de una solución o suspensión del compuesto de Fórmula I de Referencia en un disolvente usando métodos convencionales, incluyendo, pero sin limitación, refrigeración, enfriamiento, evaporación de disolvente o adición de un antidisolvente.

5 En una realización, el proceso para preparar los compuestos amorfos de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia comprende las etapas de (a) preparar una solución del compuesto de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia en un disolvente a una primera temperatura; (b) enfriar la solución a una segunda temperatura; y (c) generar los compuestos amorfos a la segunda temperatura. El proceso también puede comprender una etapa de aislamiento como se describe en el presente documento.

10 La solución puede prepararse a partir de cualesquier formas del compuesto de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia, incluyendo, pero sin limitación, aceite, semisólidos, sólidos (tales como una forma amorfa, o Forma I, II, III, IV, V o VI de Referencia) o mezclas de los mismos. La solución de la etapa (a) puede prepararse en forma de una solución 15 saturada o casi saturada a la primera temperatura. La solución saturada o casi saturada puede prepararse disolviendo una cantidad suficiente del compuesto de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia en el disolvente a una temperatura que es superior a la primera temperatura, de manera que, cuando la solución se deja enfriar a la primera temperatura, se obtiene una solución saturada o casi saturada. La cantidad suficiente del compuesto de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia puede estimarse basándose en la solubilidad de los compuestos amorfos en el disolvente a la primera 20 temperatura, que puede determinarse usando un método conocido por un experto en la materia.

25 En otra realización, los compuestos amorfos se forman enfriando la solución a la segunda temperatura. En una realización, el disolvente es un alcohol, agua o una mezcla de los mismos. En una realización, el disolvente es alcohol terc-butílico, agua o una mezcla de los mismos.

30 En otra realización más, los compuestos amorfos se forman añadiendo la solución a un antidisolvente a una segunda temperatura. Los antidisolventes son como se definen en el presente documento.

35 En otra realización más, el proceso para preparar los compuestos amorfos del compuesto de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia comprende las etapas de (a) preparar una suspensión del compuesto de Fórmula I de Referencia en un disolvente a una primera temperatura; y (b) generar las partículas amorphas a través de la conversión de fases a una segunda temperatura. La suspensión puede prepararse a partir de cualesquier formas del compuesto de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia, incluyendo, pero sin limitación, aceite, semisólidos, sólidos (tales como una forma amorfa, o Forma I, II, III, IV, V o VI) o mezclas de los mismos. Las temperaturas primera y segunda y el disolvente son como se definen en el presente documento.

40 También pueden aplicarse otros métodos de conformación para preparar el compuesto de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia en una forma amorfa, o Forma cristalina I, II, III, IV, V o VI de Fórmula I y/o Forma cristalina I, o II de Fórmula II, incluyendo secado por pulverización, secado por rodillos, liofilización y cristalización por fusión.

#### 40 Composiciones farmacéuticas

45 En el presente documento también se proporciona una composición farmacéutica que comprende di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11b*R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) en una forma amorfa, o Forma cristalina I, II, III, IV, V o VI de Referencia, o un hidrato o solvato aceptable del mismo, como principio activo farmacéutico, en combinación con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

50 En el presente documento también se proporciona una composición farmacéutica que comprende diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11b*R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I) en una forma amorfa, o Forma cristalina I o II, o un hidrato o solvato aceptable del mismo, como principio activo farmacéutico, en combinación con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

55 La elección del excipiente, en gran medida, depende de factores, tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad del principio activo, y la naturaleza de la forma farmacéutica.

60 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden proporcionarse en formas farmacéuticas unitarias o formas farmacéuticas múltiples. Las formas farmacéuticas unitarias, como se usan en el presente documento, se refieren a unidades físicamente individuales adecuadas para la administración a sujetos humanos y animales y acondicionadas individualmente como se sabe en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del principio o principios activos suficientes para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los vehículos o excipientes farmacéuticos necesarios. Los ejemplos de formas farmacéuticas unitarias incluyen ampollas, jeringas y comprimidos y cápsulas acondicionados individualmente. Las formas farmacéuticas unitarias pueden administrarse en fracciones o múltiples de las mismas. Una forma farmacéutica múltiple es una pluralidad de formas farmacéuticas unitarias idénticas acondicionadas en un único recipiente para administrarse en

forma farmacéutica unitaria segregada. Los ejemplos de formas farmacéuticas múltiples incluyen viales, frascos de comprimidos o cápsulas, o frascos de pintas o galones.

5 Las partículas de los compuestos de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia que se proporcionan en el presente documento pueden administrarse solas, o en combinación con uno o más de otros compuestos que se proporcionan en el presente documento, uno o más de otros principios activos. Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para su administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también pueden formularse como una forma farmacéutica de liberación modificada, incluyendo la liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida, de liberación programada, y formas farmacéuticas de retención gástrica. Estas formas farmacéuticas pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y técnicas conocidas por los expertos en la materia (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, citado anteriormente; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, Rathbone *et al.*, Ed., *Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc.: Nueva York, NY, 2002; Vol. 126).

10 15 15 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden administrarse de una sola vez, o varias veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación y la duración precisas del tratamiento pueden variar con la edad, el peso y el estado del paciente que se está tratando, y pueden determinarse empíricamente usando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación de datos de ensayo o de diagnóstico *in vivo* o *in vitro*. Se entiende además que para cualquier individuo particular, las pautas posológicas específicas deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con las necesidades individuales y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

#### Administración oral

25 25 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden proporcionarse en formas farmacéuticas sólidas, semisólidas o líquidas para la administración oral. Como se usa en el presente documento, la administración oral también incluye la administración bucal, lingual y sublingual. Las formas farmacéuticas orales adecuadas incluyen, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, píldoras, trociscos, pastillas para chupar, pastillas, sellos, microgránulos, chicles medicamentosos, gránulos, polvos a granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, soluciones, emulsiones, suspensiones, soluciones, obleas, aspersiones, elixires y jarabes. Además del principio o principios activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitación, aglutinantes, cargas, diluyentes, disgregantes, agentes humectantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, agentes colorantes, inhibidores de la migración del colorante, agentes edulcorantes y agentes aromatizantes.

30 35 40 45 50 Los aglutinantes o granuladores transmiten cohesividad a un comprimido para garantizar que el comprimido permanezca intacto después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, pero sin limitación, almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500); gelatina; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, ácido algínico, alginatos, extracto de musgo de Irlanda, goma Panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabinogalactano de alicer, tragacanto en polvo y goma guar; celulosas, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmelcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y mezclas de los mismos. Las cargas adecuadas incluyen, pero sin limitación, talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o la carga pueden estar presentes de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 99 % en peso en las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento.

55 55 Los diluyentes adecuados incluyen, pero sin limitación, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Determinados diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden transmitir propiedades a algunos comprimidos por compresión que permitan su disgregación en la boca mediante masticación. Dichos comprimidos por compresión pueden usarse como comprimidos masticables.

60 65 Los disgregantes adecuados incluyen, pero sin limitación, agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido algínico; gomas, tales como goma guar y Veegum HV; pulpa de cítricos; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como crospovidona; almidones reticulados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina, tal como glicolato de almidón de sodio; polacrilina de potasio; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca y almidón pregelatinizado; arcillas; alginas; y mezclas de los mismos. La cantidad de disgregante en las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento varía según el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos habituales en la materia. Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden contener de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 % o

de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 % en peso de un disgregante.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero sin limitación, estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; lauril sulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuete, aceite de semilla

5 de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; estearato de cinc; oleato de etilo; laureado de etilo; agar; almidón; licopodio; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL ® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL ® (Cabot Co. de Boston, MA); y mezclas de los mismos. Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden contener de aproximadamente el 0,1 a

10 aproximadamente el 5 % en peso de un lubricante.

Las sustancias de deslizamiento adecuadas incluyen dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL ® (Cabot Co. de Boston, MA) y talco sin amianto. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD&C aprobados, certificados,

15 hidrosolubles y colorantes FD&C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina, y lacas de color y mezclas de los mismos. Una laca de color es la combinación por adsorción de un colorante hidrosoluble a un óxido hidroso de un metal pesado, dando como resultado una forma insoluble del colorante. Los agentes aromatizantes incluyen aromas naturales extraídos de plantas, tales como frutas y combinaciones sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable, tales como menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa,

20 lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartamo. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gelatina, goma arábiga, tragacanto, bentonita y tensioactivos, tales como monooleato de polioxietilen sorbitano (TWEEN® 20), monooleato de polioxietilen sorbitano 80 (TWEEN® 80) y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto,

25 Veegum, goma arábiga, carbometilcelulosa de sodio, hidroxipropilmelcelulosa y polivinilpirrolidona. Los conservantes incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietilenglicol y polioxietilen lauril éter. Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en las emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

30 Debe entenderse que muchos vehículos y excipientes pueden cumplir varias funciones, incluso dentro de la misma formulación. Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden proporcionarse en forma de comprimidos por compresión, comprimidos triturados, pastillas masticables, comprimidos de disolución rápida, múltiples comprimidos por compresión o comprimidos de recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con azúcar o recubiertos con película. Los comprimidos con recubrimiento entérico son comprimidos por compresión

35 recubiertos con sustancias que resisten la acción del ácido estomacal pero que se disuelven o disgregan en el intestino, protegiendo por tanto los principios activos del entorno ácido del estómago. Los recubrimientos entéricos incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos, grasas, fenilsalicilato, ceras, goma laca, goma laca amoniacial y ftalatos de acetato de celulosa. Los comprimidos recubiertos con azúcar son comprimidos por compresión rodeados por una capa de azúcar, lo que puede ser beneficioso para ocultar sabores u olores desagradables y para proteger a los comprimidos

40 de la oxidación. Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos por compresión que están cubiertos con una capa o película fina de un material hidrosoluble. Los recubrimientos peliculares incluyen, pero sin limitación, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa. El recubrimiento pelicular transmite las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Múltiples comprimidos por compresión son comprimidos por compresión hechos mediante más de un ciclo de compresión, incluyendo comprimidos en capas y comprimidos recubiertos por presión o recubiertos en seco.

45 Las formas farmacéuticas en comprimidos pueden prepararse a partir del principio activo en formas de polvo, cristalinas o granulares, solo o en combinación con uno o más transportadores o excipientes que se describen en el presente documento, incluyendo aglutinantes, disgregantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o colorantes. Los agentes aromatizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos y pastillas masticables.

50 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden proporcionarse como cápsulas blandas o duras, que pueden hacerse a partir de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula de carga en seco (CCS), consiste en dos secciones, una se desliza sobre la otra, encerrando totalmente, por tanto, el principio activo. La cápsula elástica blanda (CEB) es una cubierta globular blanda, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica mediante la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blanda pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Son conservantes adecuados los que se describen en el presente documento, incluyendo metil y propilparabenos y ácido sórbico. Las formas farmacéuticas líquidas, semisólidas y sólidas que se proporcionan en el

55 presente documento pueden encapsularse en una cápsula. Las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Pueden prepararse cápsulas que contengan dichas soluciones como se describe en las Pat. de los EE. UU. N.º 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Las cápsulas también pueden recubrirse, como saben los expertos en la materia, con el fin de modificar o mantener la disolución del principio activo.

- Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden proporcionarse en formas farmacéuticas líquidas y semisólidas, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en el que un líquido se dispersa en forma de glóbulos pequeños en otro líquido, que puede ser de aceite en agua o de agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir líquidos no acuosos farmacéuticamente aceptables o disolvente, agente emulsionante y conservante. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión y un conservante farmacéuticamente aceptables. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un dí(alquilo inferior) acetal de un alquilo inferior aldehído (el término "inferior" significa un alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono), por ejemplo, acetalehído dietil acetal; y un disolvente miscible con agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones transparentes, edulcoradas e hidroalcohólicas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y también pueden contener un conservante. Para una forma farmacéutica líquida, por ejemplo, una solución en un polietilenglicol puede diluirse con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, que ha de medirse convenientemente para la administración.
- Otras formas farmacéuticas líquidas y semisólidas útiles incluyen, pero sin limitación, las que contienen el principio o principio activos proporcionados en el presente documento y un mono o polialquilenglicol dialquilado, incluyendo, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350 dimetil éter, polietilenglicol-550 dimetil éter, polietilenglicol-750 dimetil éter, en donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden comprender adicionalmente uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito de sodio, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.
- Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento para la administración oral también pueden proporcionarse en forma de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Las formas farmacéuticas micelares pueden prepararse como se describe en la Pat. de los EE. UU. N.º 6.350.458.
- Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden proporcionarse en forma de gránulos y polvos no efervescentes o efervescentes, que se reconstituyen en una forma farmacéutica oral líquida. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.
- Pueden usarse agentes colorantes y aromatizantes en todas las formas farmacéuticas anteriores. Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden formularse como formas farmacéuticas de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.
- Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden coformularse con otros principios activos que no afecten a la acción terapéutica deseada, o con sustancias que complementen la acción deseada, tales como antiácidos, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de receptores de H<sub>2</sub>.
- Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden administrarse por vía parenteral mediante inyección, infusión o implantación, para la administración local o sistémica. La administración parenteral, como se usa en el presente documento, incluye la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea.
- Administración parenteral**
- Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden formularse en cualesquier formas farmacéuticas que sean adecuadas para la administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en líquido antes de la inyección. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia de la ciencia farmacéutica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, citado anteriormente).
- Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración parenteral pueden incluir uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitación, vehículos acuosos, vehículos miscibles con agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tamponantes, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes formadores de complejos, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes de ajuste del pH y gases inertes.
- Los vehículos acuosos adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección isotónica

- de dextrosa, inyección de agua estéril, inyección de dextrosa y de Ringer lactato. Los vehículos no acuosos incluyen, pero sin limitación, aceites no volátiles de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado y triglicéridos de cadena media de aceite de coco, y aceite de semilla de palma. Los vehículos miscibles con agua incluyen, pero sin limitación, etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (por ejemplo, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, dimetilacetamida y dimetilsulfóxido.
- 5 Los agentes antimicrobianos o conservantes adecuados incluyen, pero sin limitación, fenoles, cresol, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, p-hidroxibenzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, metil y propilparabenos y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, pero sin limitación, cloruro de sodio, glicerina y dextrosa. Los agentes tamponantes adecuados incluyen, pero sin limitación, fosfato y citrato. Son antioxidantes adecuados los que se describen en el presente documento, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales adecuados incluyen, pero sin limitación, clorhidrato de procaína. Son agentes de suspensión y dispersión adecuados los que se describen en el presente documento, incluyendo carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmethylcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen los que se describen en el presente documento, incluyendo monolaurato de polioxietilen sorbitano, monooleato de polioxietilen sorbitano 80 y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero sin limitación, EDTA. Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, pero sin limitación, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes formadores de complejos adecuados incluyen, pero sin limitación, ciclodextrinas, incluyendo alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, sulfobutiléter-beta-ciclodextrina y sulfobutiléter 7-beta-ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).
- 10 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden formularse para la administración de una dosis única o múltiple. Las formulaciones de dosis única se acondicionan en una ampolla, un vial o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosis múltiples deben contener un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungísticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se sabe y se pone en práctica en la técnica.
- 15 20 25 30 35 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden formularse para la administración de una dosis única o múltiple. Las formulaciones de dosis única se acondicionan en una ampolla, un vial o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosis múltiples deben contener un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungísticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se sabe y se pone en práctica en la técnica.
- 30 35 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden formularse para la administración de una dosis única o múltiple. Las formulaciones de dosis única se acondicionan en una ampolla, un vial o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosis múltiples deben contener un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungísticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se sabe y se pone en práctica en la técnica.
- 40 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden formularse como formas farmacéuticas de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.
- 45 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse en forma de suspensión, sólido, semisólido o líquido tixotrópico, para la administración en forma de un depósito implantado. En una realización, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento se dispersan en una matriz interna sólida, que está rodeada por una membrana polimérica externa que es insoluble en los fluidos corporales pero permite que el principio activo en las composiciones farmacéuticas difunda a su través.
- 50 55 60 Las matrices internas adecuadas incluyen polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nailon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, polisopreno, polisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado.
- Las membranas poliméricas externas adecuadas incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero de tereftalato de polietileno, cauchos de epiclorohidrina de caucho de butilo, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol.
- Administración tópica
- Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden administrarse por vía tópica en la piel, orificios o mucosa. La administración tópica, como se usa en el presente documento, incluye la administración (intra)dérmica, conjuntival, intracorneana, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria y rectal.

- Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden formularse en cualesquier formas farmacéuticas que sean adecuadas para la administración tópica con efecto local o sistémico, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, pomadas, polvos finos, apósitos, elixires, lociones, 5 suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, pulverizaciones, supositorios, vendajes, parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento también puede comprender liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas y mezclas de las mismas.
- Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para su uso en las formulaciones tópicas que 10 se proporcionan en el presente documento incluyen, pero sin limitación, vehículos acuosos, vehículos miscibles con agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tamponantes, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes formadores de complejos, agentes secuestrantes o quelantes, potenciadores de la penetración, crioprotectores, lioprotectores, 15 agentes espesantes y gases inertes.
- Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse por vía tópica mediante electroporación, iontoporesis, 20 fonoforesis, sonoforesis e inyección sin aguja o con microaguja, tal como POWDERJECT™ (Chiron Corp, Emeryville, CA) y BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc, Tualatin, OR).
- Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden proporcionarse en las 25 formas de pomadas, cremas y geles. Los vehículos de pomada adecuados incluyen bases oleaginosas o hidrocarbonadas, incluyendo, tales como, manteca de cerdo, manteca de cerdo benzoinada, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón y otros aceites, vaselina blanca; bases emulsionables o de absorción, tales como vaselina hidrófila, sulfato de hidroxiestearina y lanolina anhidra; bases lavables con agua, tales como pomada hidrófila; bases de pomada hidrosolubles, incluyendo polietilenglicoles de peso molecular variable; bases de emulsión, emulsiones de agua en aceite (W/O) o emulsiones de aceite en agua (O/W), incluyendo alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, citado anteriormente). Estos vehículos 30 son emolientes, pero generalmente requieren la adición de antioxidantes y conservantes.
- Una base de crema adecuada puede ser de aceite en agua o de agua en aceite. Los vehículos de crema pueden ser 35 lavables con agua y pueden contener una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa también se denomina fase "interna", que comprende generalmente vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o esteárico. La fase acuosa, por lo general, aunque no necesariamente, supera a la fase de aceite en volumen y, generalmente, contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema puede ser un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.
- Los geles son sistemas de suspensión semisólidos. Los geles monofásicos contienen macromoléculas orgánicas 40 distribuidas de manera sustancialmente uniforme por todo el vehículo líquido. Los agentes gelificantes adecuados incluyen polímeros de ácido acrílico reticulados, tales como carbómeros, carboxipolialquilenos, Carbopol®, polímeros hidrófilos, tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y alcohol polivinílico; 45 polímeros de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa y metilcelulosa; gomas, tales como tragacanto y goma de xantano; alginato de sodio; y gelatina. Con el fin de preparar un gel uniforme, pueden añadirse agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante puede dispersarse mediante trituración, mezcla mecánica y/o agitación.
- Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden administrarse por vía rectal, 50 por vía uretral, por vía vaginal o por vía perivaginal en forma de supositorios, pesarios, dilatadores, emplastos o cataplasmas, pastas, polvos, apósitos, cremas, emplastos, anticonceptivos, pomadas, soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, aerosoles o enemas. Estas formas farmacéuticas pueden fabricarse mediante procesos convencionales como se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, citado anteriormente.
- Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para su inserción en orificios corporales, que son 55 sólidos a temperaturas habituales, pero que se funden o ablandan a la temperatura corporal para liberar el principio o principios activos dentro de los orificios. Los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en supositorios rectales y vaginales incluyen vehículos, tales como agentes endurecedores, que producen un punto de fusión en la proximidad de la temperatura corporal, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento; y antioxidantes que se describen en el presente documento, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao (aceite de *Theobroma*), glicerina-gelatina, carbowax (polioxetilenglicol), espermaceti, parafina, cera blanca y amarilla, y mezclas 60 adecuadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos, hidrogeles, tales como alcohol polivinílico, metacrilato de hidroxietilo, ácido poliacrílico; gelatina glicerinada. Pueden usarse combinaciones de los diversos vehículos. Los supositorios rectales y vaginales pueden prepararse mediante el método de compresión o moldeado. El peso típico 65 de un suppositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 2 a 3 g.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden administrarse por vía oftálmica en forma de soluciones, suspensiones, pomadas, emulsiones, soluciones formadoras de gel, polvos para soluciones, geles, inserciones oculares e implantes.

- 5 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación en las vías respiratorias. Las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en forma de un aerosol o solución para su entrega usando un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, tal como un atomizador que usa la electrohidrodinámica para producir una fina niebla, o nebulizador, solos o en combinación con un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o el 1,1,1,2,3,3-heptafluoropropano. Las 10 composiciones farmacéuticas también pueden proporcionarse en forma de un polvo seco para su insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para su uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, incluyendo quitosano o ciclodextrina.
- 15 Las soluciones o suspensiones para su uso en un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador pueden formularse para que contengan etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para la dispersión, la solubilización o la prolongación de la liberación del principio activo que se proporciona en el presente documento, un propulsor como disolvente; y/o un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico.
- 20 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden micronizarse hasta un tamaño adecuado para la entrega por inhalación, tal como 50 micrómetros o menos, o 10 micrómetros o menos. Pueden prepararse partículas de dichos tamaños usando un método de trituración conocido por los expertos en la materia, tal como la molienda por chorro en espiral, la molienda por chorro en lecho fluido, el procesamiento por fluido supercrítico para formar nanopartículas, la homogeneización a alta presión o el secado por pulverización.
- 25 Las cápsulas, los blísteres y los cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento; una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador del rendimiento, tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato. Otros excipientes adecuados 30 incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento para la administración inhalada/intranasal pueden comprender adicionalmente un aroma adecuado, tal como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina de sodio.
- 35 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento para la administración tópica pueden formularse para que sean de liberación inmediata o de liberación modificada, incluyendo la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

#### Liberación modificada

- 40 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden formularse como una forma farmacéutica de liberación modificada. Como se usa en el presente documento, la expresión "liberación modificada" se refiere a una forma farmacéutica en la que la velocidad o el lugar de liberación del principio o principios activos son diferentes de los de una forma farmacéutica inmediata cuando se administra por la misma vía. Las formas farmacéuticas de liberación modificada incluyen formas farmacéuticas de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil o pulsada, controlada, acelerada y rápida, dirigida, programada y de retención gástrica. Las 45 composiciones farmacéuticas en formas farmacéuticas de liberación modificada pueden prepararse usando diversos dispositivos y métodos de liberación modificada conocidos por los expertos en la materia, incluyendo, pero sin limitación, dispositivos de liberación controlada matriciales, dispositivos de liberación controlada osmótica, dispositivos de liberación controlada de partículas múltiples, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, 50 recubrimientos multicapa, microesferas, liposomas y combinaciones de los mismos. La velocidad de liberación del principio o principios activos también puede modificarse variando el tamaño de partícula y el polimorfismo del principio o principios activos.
- 55 Los ejemplos de liberación modificada incluyen, pero sin limitación, los descritos en las Pat. de los EE. UU. N.º: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358; y 6.699.500.

60 Dispositivos de liberación controlada matriciales

- Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento en una forma farmacéutica de liberación modificada pueden fabricarse usando un dispositivo de liberación controlada matricial conocido por los expertos en la materia (véase, Takada *et al.* en "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery", Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999).

En una realización, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento en una forma farmacéutica de liberación modificada se formulan usando un dispositivo matricial erosionable, que es hinchable en agua, erosionable, o polímeros solubles, incluyendo polímeros sintéticos y polímeros y derivados de origen natural, tales como polisacáridos y proteínas.

Los materiales útiles para formar una matriz erosionable incluyen, pero sin limitación, quitina, quitosano, dextrano y pululano; goma agar, goma arábiga, goma karaya, goma garrofín, goma de tragacanto, carragenatos, goma ghatti, goma guar, goma xantana y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos, tales como pectina; fosfátidos, tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; y celulosa, tal como etilcelulosa (EC), metiletilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), butirato de acetato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropilmelcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, trimelitado de acetato de hidroxipropilmelcelulosa (HPMCAT) y etilhidroxietilcelulosa (EHEC); polivinilpirrolidona; alcohol polivinílico; acetato de polivinilo; ésteres de ácidos grasos de glicerol; poliacrilamida; ácido poliacrílico; copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli(2-hidroxietilmetacrilato); poliláctidas; copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato; copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico; ácido poli-D(-)-3-hidroxibutírico; y otros derivados de ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de butilmacrilato, metilmacrilato, etilmacrilato, etilacrilato, (2-dimetilaminoetil)metacrilato y cloruro de (trimetilaminoetil)metacrilato.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas se formulan con un dispositivo matricial no erosionable. El principio o principios activos se disuelven o se dispersan en una matriz inerte y se liberan principalmente por difusión a través de la matriz inerte una vez administrados. Los materiales adecuados para su uso como dispositivo matricial no erosionable incluyen, pero sin limitación, plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, polisopreno, polisobutileno, polibutadieno, polimetilmacrilato, polibutilmetacrilato, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero de tereftalato de polietileno, cauchos de epichlorohidrina de caucho de butilo, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol, cloruro de polivinilo, nailon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, y; polímeros hidrófilos, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, crospovidona y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado; y compuestos grasos, tales como cera de carnaúba, cera microcristalina y triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada matricial, la cinética de liberación deseada puede controlarse, por ejemplo, a través del tipo de polímero empleado, la viscosidad del polímero, el tamaño de partícula del polímero y/o del principio o principios activos, la relación del principio o principios activos frente al polímero, y otros excipientes en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento en una forma farmacéutica de liberación modificada pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo compresión directa, granulación en seco o en húmedo seguida de compresión, granulación por fusión seguida de compresión.

#### 45 Dispositivos de liberación controlada osmótica

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento en una forma farmacéutica de liberación modificada pueden fabricarse usando un dispositivo de liberación controlada osmótica, incluyendo un sistema de una cámara, un sistema de dos cámaras, tecnología de membrana asimétrica (AMT) y sistema de núcleo extruido (ECS). En general, dichos dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) el núcleo que contiene el principio o principios activos; y (b) una membrana semipermeable con al menos un puerto de entrega, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla el influjo de agua al núcleo desde un entorno acuoso de uso, de manera de provocar la liberación de fármaco por extrusión a través del puerto o puertos de entrega.

Además del principio o principios activos, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, que crea una fuerza motriz para el transporte de agua desde el entorno de uso al interior del núcleo del dispositivo. Una clase de polímeros hidrófilos hinchables en agua agentes osmóticos agentes osmóticos, que también se denominan "osmopolímeros" e "hidrogeles", incluyendo, pero sin limitación, polímeros vinílicos y acrílicos hidrófilos, polisacáridos tales como alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada, alcohol polivinílico (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrófilos que contienen grandes bloques de PEO, croscarmelosa de sodio, carragenano, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmelcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilo, celulosa (CEC), alginato de sodio, policarbófilo, gelatina, goma de xantano y glicolato de almidón de sodio.

- La otra clase de agentes osmóticos son los osmógenos, que son capaces de embeber agua para efectuar un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. Los osmógenos adecuados incluyen, pero sin limitación, sales inorgánicas, tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, fosfatos de potasio, carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio y sulfato de sodio; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa y xilitol; ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebácico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico y ácido tartárico; urea; y mezclas de los mismos.
- Pueden emplearse agentes osmóticos de diferentes velocidades de disolución para influir en la rapidez con la que el principio o principios activos se entregan inicialmente desde la forma farmacéutica. Por ejemplo, pueden usarse azúcares amorfos, tales como Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) para proporcionar una entrega más rápida durante el primer par de horas para producir rápidamente el efecto terapéutico deseado, y la liberación gradual y continua de la cantidad restante para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico durante un período de tiempo prolongado. En este caso, el principio o principios activos se liberan a una velocidad de manera de reemplazar la cantidad del principio activo metabolizado y excretado.
- El núcleo también puede incluir una amplia diversidad de otros excipientes y vehículos, como se describe en el presente documento, para potenciar el rendimiento de la forma farmacéutica o para promover la estabilidad o el procesamiento.
- Los materiales útiles para formar la membrana semipermeable incluyen diversos grados de acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y derivados celulósicos que son permeables al agua e insolubles en agua a pH fisiológicamente pertinentes, o que son susceptibles de ser insolubles en agua por alteración química, tal como reticulación. Los ejemplos de polímeros adecuados útiles para formar el recubrimiento, incluyen acetato de celulosa (CA) plastificado, no plastificado y reforzado, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, butirato de acetato de celulosa (CAB), carbamato de etilo de CA, CAP, carbamato de metilo de CA, succinato de CA, trimelitato de acetato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato de CA, carbonato de etilo de CA, cloroacetato de CA, oxalato de etilo de CA, sulfonato de metilo de CA, sulfonato de butilo de CA, sulfonato de p-tolueno de CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta glucano, triacetato de beta glucano, dimetil acetato de acetaldehído, triacetato de goma garrofín, etileno-vinilacetato hidroxilado, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, ácidos y ésteres polí(acrílicos) y ácidos y ésteres polí(metacrílicos) y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, poliétersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas.
- La membrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrófoba, en donde los poros se cargan sustancialmente con un gas y no se mojan por el medio acuoso, pero son permeables al agua, como se desvela en la Pat. de los EE. UU. N.º 5.798.119. Dichas membranas hidrófobas pero permeables al agua normalmente se componen de polímeros hidrófobos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de ácido políacrílico, poliéteres, polisulfonas, poliétersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, fluoruro de polivinilideno, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas.
- El puerto o puertos de entrega en la membrana semipermeable pueden formarse después del recubrimiento mediante perforación mecánica o láser. El puerto o puertos de entrega también pueden formarse *in situ* por la erosión de un tapón de material hidrosoluble o por la ruptura de una porción más delgada de la membrana sobre una hendidura en el núcleo. Además, pueden formarse puertos de entrega durante el proceso de recubrimiento, como en el caso de los recubrimientos de membrana asimétricos del tipo desvelado en las Pat. de los EE. UU. N.º 5.612.059 y 5.698.220.
- La cantidad total de principio o principios activos liberados y la velocidad de liberación pueden modularse sustancialmente a través del espesor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número, tamaño y posición de los puertos de entrega.
- Las composiciones farmacéuticas en una forma farmacéutica osmótica de liberación controlada pueden comprender adicionalmente excipientes convencionales adicionales, como se describe en el presente documento, para promover el rendimiento o el procesamiento de la formulación.
- Las formas farmacéuticas de liberación controlada osmótica pueden prepararse de acuerdo con los métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la materia (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, citado anteriormente; Santus y Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21; Verma *et al.*, Drug Development and Industrial Pharmacy 2000,26, 695-708; Verma *et al.*, J. Controlled Release 2002, 79, 7-27).
- En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento se formulan como forma farmacéutica de liberación controlada de AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende el principio o principios activos y otros excipientes

farmacéuticamente aceptables. Véase, la Pat. de los EE. UU. N.º 5.612.059 y el documento WO 2002/17918. Las formas farmacéuticas de liberación controlada de AMT pueden prepararse de acuerdo con los métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la materia, incluyendo compresión directa, granulación en seco, granulación en húmedo y un método de recubrimiento por inmersión.

5 En determinada realización, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento se formulan como forma farmacéutica de liberación controlada de ESC, que comprende una membrana osmótica que recubre un núcleo que contiene el principio o principios activos, hidroxiletícelulosa y otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 Dispositivos de liberación controlada de partículas múltiples

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento en una forma farmacéutica de liberación modificada pueden fabricarse usando un dispositivo de liberación controlada de partículas múltiples, que 15 comprende una multiplicidad de partículas, gránulos o microgránulos, que varían de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 2,5 mm, o de aproximadamente 100 µm a 1 mm de diámetro. Dichas partículas múltiples pueden hacerse mediante los procesos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo granulación en húmedo y en seco, extrusión/esferonización, compactación con rodillos, fusión-congelación y mediante el recubrimiento de núcleos de semillas por pulverización. Véase, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; y *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989.

Otros excipientes que se describen en el presente documento pueden combinarse con las composiciones farmacéuticas para ayudar en el procesamiento y la formación de partículas múltiples. Las partículas resultantes 25 pueden constituir por sí mismas el dispositivo de partículas múltiples o pueden recubrirse mediante diversos materiales formadores de películas, tales como polímeros entéricos, polímeros hinchables en agua e hidrosolubles. Las partículas múltiples pueden procesarse adicionalmente en forma de una cápsula o un comprimido.

Entrega dirigida

30 Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento también pueden formularse para que se dirijan a un tejido particular, receptor u otra área del cuerpo del sujeto que ha de tratarse, incluyendo sistemas de entrega basados en liposomas, eritrocitos resellados y anticuerpos. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, las Pat. de los EE. UU. N.º 6.316.652; 6.274.552; 6.271.359; 6.253.872; 6.139.865; 6.131.570; 6.120.751; 6.071.495; 6.060.082; 6.048.736; 6.039.975; 6.004.534; 5.985.307; 5.972.366; 5.900.252; 5.840.674; 5.759.542; y 5.709.874.

35 Método de uso

De nuevo, las referencias a métodos de tratamiento mediante terapia o cirugía o métodos de diagnóstico *in vivo* en la 40 presente descripción han de interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos para su uso en esos métodos.

En una realización, en el presente documento se proporciona un método para el tratamiento, la prevención o la mejoría de uno o más síntomas asociados a la inhibición de la isoforma 2 del transportador vesicular de monoaminas humano (VMAT2), que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) en una forma amorfa, o Forma cristalina I, II, III, IV, V o VI de Referencia; o una variante isotópica del mismo; o solvato del mismo.

50 En otra realización, en el presente documento se proporciona un método para el tratamiento, la prevención o la mejoría de uno o más síntomas de trastornos hipercinéticos, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) en una forma amorfa, o Forma cristalina I, II, III, IV, V o VI de Referencia; o una variante isotópica del mismo; o solvato del mismo.

55 En una realización, en el presente documento se proporciona un método para el tratamiento, la prevención o la mejoría de uno o más síntomas asociados a la inhibición de la isoforma 2 del transportador vesicular de monoaminas humano (VMAT2), que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) en una forma amorfa, o Forma cristalina I o II; o una variante isotópica del mismo; o solvato del mismo.

60 En otra realización, en el presente documento se proporciona un método para el tratamiento, la prevención o la mejoría de uno o más síntomas de trastornos hipercinéticos, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) en una forma amorfa, o Forma cristalina I o II; o una variante isotópica del mismo; o solvato del mismo.

- En una realización, las afecciones que pueden tratarse mediante compuestos que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, trastornos hipercinéticos tales como enfermedad de Huntington, discinesia tardía, síndrome de Tourette, distonía, hemibalismo, corea, corea senil o tics. En algunas realizaciones, las afecciones que pueden tratarse mediante compuestos que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, discinesia tardía en sujetos con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno del estado de ánimo. En una realización, las afecciones que pueden tratarse mediante compuestos que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, trastornos neurológicos o enfermedades tales como trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, ansiedad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, demencia, depresión, insomnio, psicosis, trastorno de estrés postraumático, abuso de sustancias, discinesia inducida por levodopa en la enfermedad de Parkinson, trastornos de movimientos o trastorno desafiante negativista.
- Los trastornos de movimientos incluyen, pero sin limitación, ataxia, degeneración corticobasal, discinesias (paroxísticas), distonía (general, segmentaria, focal) incluyendo blefaroespasmo, tortícolis espasmódica (distonía cervical), calambre del escritor (distonía de las extremidades), distonía laringea (distonía espasmódica) y distonía oromandibular, temblor esencial, paraplejia espástica hereditaria, enfermedad de Huntington, atrofia multisistémica (síndrome de Shy Drager), mioclonos, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de las piernas inquietas, síndrome de Rett, espasticidad debida a ictus, parálisis cerebral, esclerosis múltiple, lesión medular o cerebral, corea de Sydenham, discinesia/distonía tardía, tics, síndrome de Tourette y enfermedad de Wilson.
- Dependiendo de la enfermedad que ha de tratarse y del estado del sujeto, las composiciones que se proporcionan en el presente documento pueden administrarse por vía de administración oral, parenteral (por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección subcutánea o implante), por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local) y pueden formularse, solas o de forma conjunta, en una unidad de dosificación adecuada con vehículos, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para cada vía de administración. También se proporciona la administración de las partículas que se proporcionan en el presente documento en una formulación de depósito, en la que el principio activo se libera durante un período de tiempo predefinido.
- En el tratamiento, la prevención o la mejoría de uno o más síntomas del trastorno hipercinético u otras afecciones, trastornos o enfermedades asociados a la inhibición de VMAT2, un nivel de dosis adecuado generalmente es de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día (mg/kg por día), de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 80 mg/kg por día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg por día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 mg/kg por día o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/kg por día, que puede administrarse en dosis únicas o múltiples. Dentro de este intervalo, la dosis puede ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5, o de 0,5 a 5,0, de 1 a 15, de 1 a 20 o de 1 a 50 mg/kg por día. En determinadas realizaciones, el nivel de dosis es de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg por día. En determinadas realizaciones, el nivel de dosis es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 40 mg/kg por día. En determinadas realizaciones, el nivel de dosis es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 80 mg/kg por día. En determinadas realizaciones, el nivel de dosis es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg por día. En determinadas realizaciones, el nivel de dosis es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 40 mg/kg por día. En determinadas realizaciones, el nivel de dosis es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 80 mg/kg por día. En determinadas realizaciones, el nivel de dosis es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 40 mg/kg por día. En determinadas realizaciones, el nivel de dosis es de aproximadamente 1 a aproximadamente 80 mg/kg por día. En determinadas realizaciones, el nivel de dosis es de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 mg/kg por día. En determinadas realizaciones, el nivel de dosis es de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg/kg por día.
- Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1.000 mg del principio activo, particularmente, aproximadamente 1, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 80, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 600, aproximadamente 750, aproximadamente 800, aproximadamente 900 y aproximadamente 1.000 mg del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se ha de tratar. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen aproximadamente 100 mg del principio activo. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen aproximadamente 80 mg del principio activo. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen aproximadamente 50 mg del principio activo. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen aproximadamente 40 mg del principio activo. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen aproximadamente 25 mg del principio activo. Las composiciones pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces por día, incluyendo una vez, dos veces, tres veces y cuatro veces por día.
- Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular puede variarse y dependerán de diversos factores, que incluyen la actividad del compuesto específico

empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el hospedador que se somete a terapia.

- 5 En el presente documento también se proporcionan métodos para modular la actividad de VMAT2, que comprenden poner en contacto el transportador con los compuestos en una o más formas sólidas que se proporcionan en el presente documento. En una realización, el transportador es expresado por una célula.
- 10 Los compuestos que se proporcionan en el presente documento también pueden combinarse o usarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, la prevención o la mejoría de uno o más síntomas de las enfermedades o afecciones para las que los compuestos que se proporcionan en el presente documento son útiles, incluyendo la enfermedad de Huntington, la discinesia tardía, el síndrome de Tourette o los tics indicados anteriormente. En una realización, los compuestos que se proporcionan en el presente documento también pueden combinarse o usarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, la prevención o la mejoría de uno o más síntomas de las enfermedades o afecciones asociadas a esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, enfermedad bipolar, trastorno depresivo mayor y otras afecciones habitualmente tratadas con medicamentos antipsicóticos.

- 15 Dichos otros agentes o fármacos, pueden administrarse, por una vía y en una cantidad utilizada habitualmente de los mismos, simultáneamente o secuencialmente con los compuestos que se proporcionan en el presente documento.
- 20 Cuando las partículas que se proporcionan en el presente documento se usan simultáneamente con uno o más de otros fármacos, puede utilizarse una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además de los compuestos que se proporcionan en el presente documento, pero no es necesario. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento incluyen las que también contienen uno o más de otros principios activos o agentes terapéuticos, además de los compuestos que se proporcionan en el presente documento.

- 25 La relación en peso de los compuestos que se proporcionan en el presente documento con respecto al segundo principio activo puede variar, y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno de ellos. Por tanto, por ejemplo, cuando los compuestos que se proporcionan en el presente documento se usan en combinación con el segundo fármaco, o una composición farmacéutica que contiene dicho otro fármaco, la relación en peso de las partículas con respecto al segundo fármaco puede variar de aproximadamente 1.000:1 a aproximadamente 1:1.000, o de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de las partículas que se proporcionan en el presente documento y otros principios activos generalmente estarán dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

### Ejemplos

- 40 Los compuestos cristalinos de Fórmula I y/o Fórmula II de Referencia de los siguientes ejemplos se caracterizaron con difractometría de rayos X de polvo (DRXP), calorimetría diferencial de barrido (CDB), termogravimetría (ATG), sorción de vapor gravimétrica (SVG), microscopía electrónica de barrido (MEB) y cromatografía iónica (CI).

- 45 Los patrones de difracción de rayos X de polvo se recogieron en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS usando radiación Cu K $\alpha$  (40 kV, 40 mA), un goniómetro de  $\theta$  - 2 $\theta$  y divergencia de V4 y ranuras receptoras, un monocromador de Ge y un detector Lynxeye. Las muestras se analizaron a temperatura ambiente en forma de muestras de ensayo de placa plana usando material en polvo. La muestra se compactó cuidadosamente en una cavidad cortada en una oblea de silicio pulida con fondo cero (510). La muestra se rotó sobre su propio plano durante el análisis. Los datos se recogieron de 2 a 42 grados dos-theta a 0,05 grados dos-theta por etapa y 0,5 segundos por etapa.

- 50 La calorimetría diferencial de barrido se realizó usando un Mettler CDB 823E equipado con un automuestreador de 34 posiciones. Normalmente, se calentaron 0,5-3 mg de cada muestra, en un recipiente de aluminio con poros, a 10 °C/min desde 25 °C hasta 250 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 50 ml/min sobre la muestra.

- 55 El análisis termogravimétrico se realizó en un Mettler TGA/SDTA 851e equipado con un automuestreador de 34 posiciones. Se calibró la temperatura del instrumento usando indio certificado. Normalmente, se cargaron 5-30 mg de cada muestra en un crisol de aluminio pesado previamente y se calentó a 10 °C/min de temperatura ambiente a 350 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 50 ml/min sobre la muestra.

- 60 Las isotermas de sorción gravimétrica se obtuvieron usando un analizador de sorción de humedad Hiden IGASorp, controlado por el software CFRSorp. La temperatura de la muestra se mantuvo a 25 °C mediante un baño de agua recirculante Huber. La humedad se controló mezclando corrientes de nitrógeno seco y húmedo, con un caudal total de 250 ml/min. La humedad relativa (HR) se midió mediante una sonda de HR Vaisala calibrada (intervalo dinámico de HR del 0 - 95 %), ubicada cerca de la muestra. El cambio de peso, (relajación de la masa) de la muestra en función del % de HR se controló de manera constante mediante el microequilibrio (precisión  $\pm$  0,001 mg). Normalmente, se colocaron 10 - 20 mg de muestra en una cesta de acero inoxidable de malla tarada a temperatura ambiente. La muestra se cargó y descargó a una HR del 40 % y 25 °C (condiciones ambientales típicas). La isoterma patrón se realizó a

25 °C a intervalos de HR del 10 % en un intervalo de HR del 0 - 90 %.

Se produjeron micrografías electrónicas de barrido (MEB) recubriendo el material deseado con una capa fina de oro (recubrimiento por pulverización iónica) y examinándolo usando un microscopio electrónico de barrido FEI-Philips XL30. La tensión de aceleración de los electrones utilizada para el análisis fue de 2,0 KV. Todas las imágenes se capturaron con un accesorio de cámara CCD controlado por ordenador.

5 Se realizó una cromatografía iónica (CI) en un software Metrohm 861 Advanced Compact IC sing IC Net v2.3. Se prepararon muestras pesadas con precisión como soluciones madre en una solución de disolución adecuada y se diluyeron adecuadamente antes de su análisis. La cuantificación se consiguió mediante comparación con soluciones de patrón de concentración conocida del ion que se estaba analizando.

10 El contenido de agua de cada muestra se realizó mediante Titulación Karl Fisher medida en un Coulómetro Mettler Toledo DL39 usando el reactivo Hydralan Coulomat AG y una purga de argón. Las muestras sólidas pesadas se 15 introdujeron en el recipiente sobre una bandeja de ATG de platino que estaba conectada a un Suba-Seal para evitar la entrada de agua. Se usaron aproximadamente 10 mg de muestra por cada valoración y se efectuaron determinaciones por duplicado.

20 La solubilidad acuosa termodinámica se determinó suspendiendo una cantidad suficiente de compuesto en agua para proporcionar una concentración final máxima de ≥10 mg/ml de la forma libre parental del compuesto. La suspensión se equilibró a 25 °C durante 24 horas y después se midió el pH. Después, la suspensión se filtró a través de un filtro C de fibra de vidrio. Después, el filtrado se diluyó por un factor adecuado, por ejemplo, 101. La cuantificación se realizó mediante HPLC con referencia a una solución patrón de aproximadamente 0,25 mg/ml en DMSO. Se inyectaron 25 diferentes volúmenes de las soluciones de muestra patrón, diluidas y no diluidas. La solubilidad se calculó usando las áreas de pico determinadas mediante la integración del pico encontrado en el mismo tiempo de retención que el pico principal en la inyección de patrón.

#### Ejemplo 1 de Referencia

30 Determinación de la solubilidad de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo

35 Se realizaron estudios de solubilidad de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I) en los disolventes enumerados en la Tabla 1 a partir de la Forma I, tanto a 5 °C como a 10 °C por encima de la temperatura de reflujo de cada disolvente. Se suspendió Forma I durante al menos 2 horas antes de la filtración. La solubilidad se calculó mediante análisis gravimétrico después de la evaporación de los licores madre recogidos.

#### Ejemplo 2 de Referencia

40 Preparación de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo, Forma I de Referencia

45 Se pesaron 537 mg de base libre de éster (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ílico del ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico en un vial de vidrio y se disolvieron en 5 ml de MIBK. Después, se añadieron 2,56 ml (2,0 eq) de una solución 1 M de ácido p-toluenosulfónico en etanol, proporcionando una solución transparente. Esta solución se sembró con aproximadamente 2 mg de sal de bistrisilato aislada del cribado, induciendo una cristalización inmediata. La suspensión resultante se incubó durante 16 h, ciclando entre la temperatura ambiente y 50 °C a intervalos de 4 h. Después de este tiempo, el sólido presente se aisló por filtración y se secó al vacío durante 3 h, proporcionando 675 mg (69 %) de sólido de color blanco fino.

50 El patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma I de Referencia se ilustra en la FIG. 1. La Forma I tiene picos de difracción de RXP característicos expresados en dos-theta a aproximadamente a 6,3, 17,9 y 19,7°, lo que sugiere que el compuesto es cristalino. Como se muestra en las FIG. 4, las partículas tienen una forma regular y una morfología similar a una placa.

55 El termograma calorimétrico diferencial de barrido de la Forma I de Referencia se ilustra en FIG. 2. La Forma I presenta un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 240 °C con una temperatura máxima de 243 °C.

60 El termograma de análisis termogravimétrico de la Forma I de Referencia se muestra en la FIG. 2. La Forma I es muy estable y presenta una pérdida de peso inferior a aproximadamente el 0,4 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 140 °C.

65 El gráfico del sistema de sorción de vapor gravimétrica de la Forma I de Referencia se muestra en la FIG. 3. La Forma I presenta un aumento de masa de menos de aproximadamente el 1 % cuando se somete a un aumento en la humedad

relativa de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 95 % de humedad relativa.

#### Ejemplo 3 de Referencia

5 Estudios de recristalización de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo, Forma I de Referencia

A 24,10 g de Forma I de Referencia se le añadieron 24 ml de acetonitrilo/agua al 3 % (v/v). La suspensión se calentó a 76 °C, se observó una solución transparente que después se enfrió a 0,2 °C/min hasta 5 °C sin sembrar. El sólido se filtró y se secó en un horno de vacío durante 2,5 días a 50 °C para obtener un 72 % de Forma I de Referencia con la DRXP característica de la FIG 1.

En otro experimento, a 1,50 g de Forma I de Referencia se le añadieron 8 ml de 1-propanol (5,3 vol.). La suspensión se calentó a 88 °C, se observó una solución transparente que después se enfrió a 0,5 °C/min hasta 5 °C sin sembrar. El sólido se filtró y se secó en un horno de vacío durante 2,5 días a 50 °C para obtener un 88 % de Forma I con la DRXP característica de la FIG 1.

En general, puede recristalizarse Forma I de Referencia satisfactoriamente usando 10 volúmenes de acetonitrilo/agua al 3 % (v/v) o 1-propanol. La cantidad de agua es crítica cuando se usa acetonitrilo: se necesita agua al 3 % para obtener una buena solubilidad del material, pero el agua al 4 % puede conducir a Forma IV de Referencia.

#### Ejemplo 4 de Referencia

25 Solubilidad de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo, Forma I de Referencia, en soluciones acuosas y en disolventes orgánicos

Se pesaron 100 mg de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo, Forma I de Referencia en un vial de vidrio y se añadió 1 ml del medio acuoso pertinente. Los viales se agitaron. Después de 1 h, se retiró una muestra (~0,5 ml) a través de una jeringa y se filtró a través de un filtro de jeringa (0,2 micrómetros) en un segundo vial. Después, se transfirieron 200 µl de cada solución en un vial de HPLC y se completó hasta 1 ml añadiendo 800 µl de diluyente. Estas muestras se analizaron directamente mediante HPLC, y la respuesta estaba fuera del intervalo de linealidad. Por tanto, se realizó una segunda dilución, tomando 0,1 ml de cada muestra y completando hasta 2 ml con diluyente. Las muestras se volvieron a analizar mediante HPLC. Después, tras agitar las suspensiones durante 18 horas en total, se recogió una segunda muestra como anteriormente. Después, todas las muestras se diluyeron y se analizaron mediante HPLC, como anteriormente. Se apuntó la temperatura (22 °C) y no se observó ninguna gelificación.

40 La Forma I de Referencia muestra una solubilidad bastante consistente y bastante alta en el intervalo de pH sometido a ensayo (1,2-6,8). Es ligeramente superior a pH 1,2 y pH 6,8.

El procedimiento anterior se repitió pero usando 8 disolventes orgánicos diferentes en lugar del medio acuoso (análisis solo después de 18 horas). Los disolventes utilizados fueron acetonitrilo, dietil éter, etanol, acetato de etilo, isopropanol, metanol, heptano y THF. Todos los disolventes proporcionaron suspensiones a 100 mg/ml, excepto el metanol que se disolvió a 100 mg en 0,3 ml. Por tanto, se añadieron 70 mg adicionales de Forma I de Referencia al vial de metanol para dar como resultado una suspensión. Estos experimentos se muestrearon una vez después de 18 horas de suspensión. Los resultados se exponen en la Tabla 3.

#### Ejemplo 5 de Referencia

50 Medición del tamaño de partícula de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo, Forma I de Referencia

55 El tamaño de partícula promedio y la distribución del tamaño de partícula de la Forma I de Referencia se midieron usando el analizador Malvern Mastersizer MicroPlus Analyzer (Malvern Instruments, RU) usando isoctano como dispersante para el experimento. El equipo se dejó calentar durante aproximadamente 1 hora y se añadieron aproximadamente 100 ml del dispersante a la unidad de dispersión de muestra. Los fondos se midieron en primer lugar usando el dispersante. Se preparó una muestra fresca añadiendo ~ 100 mg de Forma I de Referencia en 2 ml de dispersante y esto se sometió a ultrasonidos durante ~5 minutos. La muestra se añadió gota a gota en la unidad de dispersión de muestra mientras se agitaba el dispersante hasta que se consiguió un valor de oscurecimiento adecuado (es decir, 16 - 25 %) y pudo medirse la distribución de tamaño de partícula. Se realizaron un mínimo de tres mediciones para cada muestra.

65 Los resultados de la Distribución del Tamaño de Partícula (DTP) para di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo, Forma I de Referencia, pueden encontrarse en la Tabla 4. Son valores seleccionados entre las mediciones repetidas.

## Ejemplo 6 de Referencia

- 5 Estudios de estabilidad de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo, Forma I de Referencia
- 10 Dos lotes de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo, Forma I de Referencia, se colocaron en estabilidad durante 60 meses en las condiciones de almacenamiento a largo plazo e intermedio y durante 6 meses en condiciones de almacenamiento acelerado. Las condiciones de almacenamiento incluyen la condición de almacenamiento a largo plazo de  $25 \pm 2$  °C/HR del  $60 \pm 5$  %, las condiciones de almacenamiento intermedio de  $30 \pm 2$  °C/HR del  $65 \pm 5$  % y las condiciones de almacenamiento acelerado de  $40 \pm 2$  °C/HR del  $75 \pm 5$  %. Los resultados de estabilidad se exponen en la Tabla 5.
- 15 Se presentan hasta 3 meses de datos de estabilidad en la Tabla 5 para dos lotes de Forma I de Referencia. Los resultados de los estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo para estos lotes demuestran la estabilidad química y física de la Forma I de Referencia cuando se almacenan hasta 3 meses en condiciones de almacenamiento a largo plazo de 25 °C/HR al 60 % y 3 meses en condiciones de almacenamiento acelerado de 40 °C/HR del 75 %
- 20 Tabla 1. Solubilidad de la Fórmula I de Referencia, en la Forma I de Referencia, a 5° y 10 °C por debajo de la temperatura de reflujo para cada disolvente.

Disolvente	Punto de ebullición	Solubilidad a temperatura alta (mg/ml)	Solubilidad a una temperatura de 5 °C (mg/ml)
Acetato de etilo	77	2	1
Acetato de isopropilo	89	4	4
IPA	89	22	5
THF	66	6	4
MIBK	117	5	6
MEK	80	4	3
Acetona	56	No pudo filtrarse	5
Acetonitrilo	81	48	17
MeOH	65	>250	>250
EtOH	78	212	24
1-propanol	98	160	8

Tabla 2. Solubilidad acuosa de la Forma I de Referencia.

SOLUBILIDAD (mg/ml)		
pH acuoso	1 h	18 h
1,2	31,61	33,17
3	28,45	27,97
4	28,06	27,75
5	18,58	27,87
6,8	33,98	35,35

25 Tabla 3. Solubilidad de la Forma I de Referencia en disolventes orgánicos.

Disolvente	Solubilidad (mg/ml) - 18 h
Agua	28,2

(continuación)

Disolvente	Solubilidad (mg/ml) - 18 h
Metanol	480,8
Etanol	35,5
Isopropanol	1,15
Acetato de etilo	0,04
Acetonitrilo	1,36
THF	0,05
Dietil éter	0,01
Heptano	0,003

Tabla 4. Distribución del tamaño de partícula de la Forma I de Referencia

Forma	Tratamiento	Parámetro de tamaño de partícula (micrómetros)				
		D10	D20	D50	D80	D90
Forma I de Referencia	Suspendida en iso-octano y sometida a ultrasonidos 5 min	10,29	17,84	34,72	56,22	69,39

5

Tabla 5. Datos de estabilidad para tres lotes de la Forma I de Referencia.

Lote	Condiciones de almacenamiento	Datos de estabilidad disponibles
1	25 °C/HR del 60 %	3 meses
	40 °C/HR del 75 %	3 meses
2	25 °C/HR del 60 %	3 meses
	40 °C/HR del 75 %	3 meses
3	25 °C/HR del 60 %	24 meses
	40 °C/HR del 75 %	6 meses

Tabla 6. Estudios de recristalización de la Forma I de Referencia.

Recristalización	DRXP	RMN	Pureza por HPLC	Rendimiento
-	Forma cristalina I de Referencia	Sin disolvente residual -2,0 eq. de ácido	100 %	-
Acetonitrilo/agua al 3 %	Forma cristalina I de Referencia	Sin disolvente residual -2,0 eq. de ácido	100 %	72 %
1-propanol	Forma cristalina I de Referencia	Sin disolvente residual -1,9 eq. de ácido	97,4 %	88 %

## 10 Ejemplo 7 de Referencia

Preparación de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo, Forma II de Referencia

- 15 Se suspendieron 186 mg de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolina-2-ilo (Fórmula I de Referencia) amorfos en 3 volúmenes de agua durante la noche (ciclo de calor/enfriamiento de 4 h entre TA y 50 °C). Se obtuvo un material cristalino de color blanco y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 4 h.
- 20 El patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma II de Referencia se ilustra en la FIG. 5. La Forma II de Referencia tiene picos de difracción de RXP característicos expresados en dos-theta a aproximadamente 5,7, 15,3 y 22,5°, lo que sugiere que el compuesto está en una forma cristalina (Forma II de Referencia) que es diferente de la

Forma I de Referencia.

El termograma calorimétrico diferencial de barrido de la Forma II de Referencia se ilustra en la FIG. 6. La Forma II de Referencia presenta un evento endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 143 °C con una temperatura máxima de 155 °C.

5 Ejemplo 8 de Referencia

Preparación de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo, Forma III de Referencia

10 La maduración de 100 mg de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) amorfó en 1,4-dioxano/agua 95:5 durante 72 h, ciclando entre la temperatura ambiente y 50 °C cada 4 h, proporcionó un sólido.

15 El sólido se aisló por filtración y se secó al vacío durante 3 h.

20 El patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma III de Referencia se ilustra en la FIG. 8. La Forma III de Referencia tiene picos de difracción de RXP característicos expresados en dos-theta a aproximadamente 6,3, 18,3, 18,9, 19,8 y 20,4°, lo que sugiere que el compuesto está en una forma cristalina (Forma III de Referencia) que es diferente de la Forma I o II de Referencia.

25 El termograma calorimétrico diferencial de barrido de la Forma III de Referencia se ilustra en la FIG. 9. La Forma III de Referencia presenta temperaturas de eventos endotérmicos de aproximadamente 93 °C, aproximadamente 158 °C y aproximadamente 230 °C.

25 Ejemplo 9 de Referencia

30 Preparación de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo, Forma IV de Referencia

35 Se disolvió di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) (500 mg) en 1,0 ml de acetonitrilo/agua al 10 % a 71 °C. Despues, la solución transparente se enfrió a 10 °C/h hasta 5 °C. El sólido se filtró y se secó a 30 °C al vacío durante 1,5 horas.

40 El patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma IV de Referencia se ilustra en la FIG. 10. La Forma IV de Referencia tiene picos de difracción de RXP característicos expresados en dos-theta a aproximadamente 6,2, 10,4, 17,9, 19,2, 19,9 y 20,2°, lo que sugiere que el compuesto está en una forma cristalina (Forma IV de Referencia) que es diferente de la Forma I, II o III de Referencia.

45 El termograma calorimétrico diferencial de barrido de la Forma IV de Referencia se ilustra en la FIG. 11. La Forma IV de Referencia presenta temperaturas de eventos endotérmicos de aproximadamente 128 °C, aproximadamente 159 °C y aproximadamente 237 °C.

45 Ejemplo 10 de Referencia

Preparación de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo, Forma V de Referencia

50 Se suspendieron 1,41 g de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) amorfó en 5 ml de agua durante 4 h. Se filtró y se secó un material cristalino de color blanco. Se conservaron los licores madre. Precipitaron agujas cristalinas en los licores madre después de 48 h. Las partículas se secaron en un horno de vacío a TA durante 2 h.

55 El patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma V se ilustra en la FIG. 13. La Forma V de Referencia tiene picos de difracción de RXP característicos expresados en dos-theta a aproximadamente 6,7, 7,9, 10,7, 12,8, 17,1 y 23,7°, lo que sugiere que el compuesto está en una forma cristalina (Forma V de Referencia) que es diferente de la Forma I, II, III o IV de Referencia.

60 El termograma calorimétrico diferencial de barrido de la Forma V de Referencia se ilustra en la FIG. 14. La Forma V de Referencia presenta temperaturas de eventos endotérmicos de aproximadamente 113 °C y aproximadamente 181 °C.

65 Ejemplo 11 de Referencia

Preparación de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo, Forma VI de Referencia

5 Se suspendieron 1,41 g de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I de Referencia) amorfo en 5 ml de agua durante 4 h. Se filtró y se secó un material cristalino de color blanco en un horno de vacío a 40 °C durante la noche.

10 El patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma VI de Referencia se ilustra en la FIG. 16. La Forma VI de Referencia tiene picos de difracción de RXP característicos expresados en dos-theta a aproximadamente 6,8, 8,0, 16,3 y 17,5°, lo que sugiere que el compuesto está en una forma cristalina (Forma VI de Referencia) que es diferente de la Forma I, II, III, IV o V de Referencia.

15 El termograma calorimétrico diferencial de barrido de la Forma VI de Referencia se ilustra en la FIG. 17. La Forma VI de Referencia presenta temperaturas de eventos endotérmicos de aproximadamente 175 °C y aproximadamente 238 °C.

#### Ejemplo 12 de Referencia

20 Equilibrio de fases entre la Forma I, II y IV de Referencia de Fórmula I de Referencia

Se mezclaron Forma I de Referencia (80 mg), Forma II de Referencia (50 mg) y Forma IV de Referencia (20 mg). Después se lisaron aproximadamente 10 mg de la mezcla en 200 µl de disolvente presaturado a las temperaturas deseadas durante 13 días. Después, los sólidos se filtraron rápidamente y se analizaron mediante DRXP.

25 Se descubrió que la Forma IV de Referencia es el producto termodinámico a 5 °C para la mezcla de acetonitrilo/agua >2 %. A 25 °C, sólo se observó Forma I de Referencia. Los resultados se resumen en la Tabla 7.

#### Ejemplo 13 de Referencia

30 Equilibrio de fases entre la Forma I y IV de Referencia de Fórmula I de Referencia

35 Las suspensiones de Forma I y IV de Referencia de los estudios de equilibrio se llevaron a 25 °C. La Forma IV de Referencia no se convirtió después de la agitación durante la noche. Después, las muestras se calentaron a 30 °C durante 2 días, la conversión en Forma I de Referencia después se completó. Los resultados se exponen en la Tabla 8.

Tabla 6. Estudios de equilibrio entre la Forma I, II y IV de Referencia.

Disolvente	5 °C	25 °C	50 °C
Acetonitrilo	Forma I de Referencia	Forma I de Referencia	Forma I de Referencia
Acetonitrilo/agua al 2 %	Forma I de Referencia-Poco cristalina	Forma I de Referencia	Forma I de Referencia
Acetonitrilo/agua al 5 %	Forma I de ReferenciaV	Forma I de Referencia	Forma I de Referencia
Acetonitrilo/agua al 10 %	Forma I de ReferenciaV	Forma I de Referencia	Forma I de Referencia

40 Tabla 7. Estudios de equilibrio entre la Forma I y IV de Referencia de Fórmula I de Referencia.

Observación después del calentamiento a 30 °C (durante la noche)	Resultados de DRXP	Observación después del calentamiento a 30 °C (2 días)	DRXP resultados
Precipitado de color blanco	Forma IV de Referencia + señal de Forma I	Precipitado de color blanco	Forma I de Referencia
Precipitado de color blanco	Forma IV de Referencia	Precipitado de color blanco	Forma I de Referencia
Precipitado de color blanco	Forma IV de Referencia	Precipitado de color blanco	Forma I de Referencia
Precipitado de color blanco	Forma IV de Referencia	Precipitado de color blanco	Forma I de Referencia
Precipitado de color blanco	Forma IV de Referencia	Precipitado de color blanco	Forma I de Referencia

# ES 2 972 600 T3

Tabla 8. Difracción de rayos X de polvo de la Forma I de Referencia de Fórmula I de Referencia.

<b>Ángulo 2-Theta</b>	<b>% de intensidad</b>
5,4	5
6,3	100
8,5	3
9,8	3
10,8	3
11,4	3
11,5	4
12,6	4
12,8	5
13,8	5
15,6	12
16,2	4
16,6	12
16,9	5
17,1	7
17,9	13
18,4	10
19,7	46
20,0	11
20,6	6
20,9	5
22,1	6
22,7	13
23,1	9
24,4	7
24,6	8
25,3	7
25,7	4
26,3	4
30,4	4
35,4	4

Tabla 9. Difracción de rayos X de polvo de la Forma II de Referencia de Fórmula I de Referencia.

<b>Ángulo 2-Theta</b>	<b>% de intensidad</b>
5,7	100
7,1	5
7,6	5

(continuación)

Ángulo 2-Theta	% de intensidad
10,2	4
10,4	4
11,5	6
14,2	12
15,3	26
15,9	12
16,5	4
16,9	6
17,5	5
17,9	5
18,6	10
19,9	4
20,3	6
20,5	8
20,8	8
21,7	4
22,5	15
22,8	6
23,1	6
23,5	5
24,6	4
27,0	6
27,6	6
28,6	5
28,9	6
30,2	4
40,3	4

Tabla 10. Difracción de rayos X de polvo de la Forma III de Referencia de Fórmula I de Referencia.

Ángulo 2-Theta	% de intensidad
6,3	100
7,1	4
11,7	4
12,2	8
13,2	5
14,1	8
14,3	11

# ES 2 972 600 T3

(continuación)

Ángulo 2-Theta	% de intensidad
14,8	4
15,3	14
15,6	3
16,3	9
16,6	5
16,9	9
17,4	9
18,3	29
18,9	21
19,8	35
20,4	25
21,2	10
21,3	9
22,3	4
22,8	7
23,5	6
24,1	13
24,3	7
24,5	5
24,8	5
29,7	6
29,9	7

Tabla 11. Difracción de rayos X de polvo de la Forma IV de Referencia de Fórmula I de Referencia.

Ángulo 2-Theta	% de intensidad
3,7	4
5,0	4
6,2	100
9,0	9
9,9	3
10,4	10
10,7	3
11,1	7
11,5	3
12,5	6
12,7	5

# ES 2 972 600 T3

(continuación)

Ángulo 2-Theta	% de intensidad
14,6	6
16,0	8
16,9	9
17,3	9
17,9	10
18,5	5
18,8	8
19,2	11
19,9	10
20,2	19
21,0	9
21,6	7
22,6	6
24,8	4
25,7	6
27,2	7

Tabla 12. Difracción de rayos X de polvo de la Forma V de Referencia de Fórmula I de Referencia.

Ángulo 2-Theta	% de intensidad
5,4	24
6,7	100
7,9	70
8,3	5
10,7	24
12,8	18
13,1	17
13,5	15
14,1	6
14,3	5
14,7	4
15,4	4
15,8	29
16,0	26
17,1	30
17,8	5
18,4	16

# ES 2 972 600 T3

(continuación)

<b>Ángulo 2-Theta</b>	<b>% de intensidad</b>
19,4	11
19,9	11
20,2	13
20,4	10
20,6	11
20,9	11
21,5	27
21,8	9
22,7	9
23,7	31
24,0	13
24,2	14
24,5	5
24,8	7
25,1	7
25,8	6
26,3	6
26,5	7
26,9	5
27,5	11
28,3	8
29,5	8
29,8	13
30,7	5
31,6	7
33,0	5
37,1	6
39,6	9
41,2	5

Tabla 13. Difracción de rayos X de polvo de la Forma VI de Referencia de Fórmula I de Referencia.

<b>Ángulo 2-Theta</b>	<b>% de intensidad</b>
5,4	29
6,8	100
8,0	48
8,4	4

(continuación)

Ángulo 2-Theta	% de intensidad
11,1	6
11,6	5
13,6	8
14,2	6
16,3	15
16,8	6
17,5	20
17,8	12
18,7	14
19,0	8
19,4	5
19,7	10
20,1	8
20,9	12
21,3	12
21,5	12
22,1	13
22,5	11
23,5	6
24,2	7
25,4	6
27,1	6
27,4	6

## Ejemplo 14

- 5 Preparación de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (*S*)-(2*R*,3*R*,11*b**R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II), Forma I
- 10 A una suspensión de sal de (2*R*,3*R*, 11*b**R*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ol (32,3 g, 58,54 mmol) en diclorometano (300 ml) se le añadió una solución ac. de NaOH 0,5 M (150 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (50 ml) y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La capa orgánica se filtró y a la mezcla resultante se le añadió DMAP (1,79 g, 0,25 equiv., 14,63 mmol) y Boc-L-Val-OH (15,26 g, 1,2 equiv., 70,25 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C, se añadió EDC (16,83 g, 1,5 equiv., 87,81 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h. A la mezcla se le añadieron 0,2 equiv. de Boc-L-Val-OH (2,54 g) y 0,25 equiv. de EDC (2,8 g). Después de 1,5 horas de agitación, se añadió agua (50 ml), la capa orgánica se separó y se lavó con solución ac. de ácido cítrico al 5 % (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La capa orgánica se filtró y se secó.
- 15 El producto en bruto se recogió en diclorometano y se enfrió a 5 °C. A la mezcla se le añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (64,37 ml, 4,4 equiv., 257,50 mmol). Se añadieron 20 ml adicionales de solución de HCl 4 M en dioxano. Despues de 5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se añadió una solución ac. de NaHCO<sub>3</sub> al 8 % (700 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. Al residuo se le añadió acetonitrilo y la mezcla resultante se trató con 2,1 equiv. de HCl 3,5 N en solución de IPA a 5 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc y la mezcla

se calentó a 50 °C y se sembró con 165 mg de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo. Después de 30 min de agitación a 50 °C, se añadió más EtOAc y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 h. La calefacción se retiró y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con EtOAc para proporcionar 15,4 g de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo.

El patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma I se ilustra en la FIG. 20. La Forma I tiene picos de difracción de RXP característicos expresados en dos-theta a aproximadamente 7,2, 9,2 y 18,0°, lo que sugiere que el compuesto está en una forma cristalina (Forma I). El análisis térmico presenta un aumento de masa de aproximadamente el 14 % cuando se somete a un aumento en la humedad relativa de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 90 % de humedad relativa. El almacenamiento a 25 °C/HR del 92 % y a 40 °C/HR del 75 % durante siete días indujo un cambio de forma. La solubilidad acuosa se evaluó como > 90 mg/ml de equivalente de forma libre a pH 4,1.

### 15 Ejemplo 15

Preparación de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II), Forma II

20 Se preparó Forma II extendiendo 200 mg de diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II), en la Forma I, en una capa fina en un plato de vajilla y exponiendo la muestra a un ambiente de 25 °C/HR del 75 % durante 72 h.

25 El patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma II se ilustra en la FIG. 24. La Forma II tiene picos de difracción de RXP característicos expresados en dos-theta a aproximadamente 4,8, 13,3 y 24,9°, lo que sugiere que el compuesto está en una forma cristalina (Forma II) que es diferente de la de la Forma I. El análisis térmico mostró una pérdida de masa del 10,4 %, mientras que el análisis de Karl Fisher proporcionó un contenido de agua de 13,9 % m/m. La solubilidad acuosa se evaluó como > 67 mg/ml de equivalente de forma libre a pH 4,1.

30 Un estudio de DRXP-TV no mostró ninguna conversión en Forma I tras calentar; el material se vuelve amorfio a temperaturas superiores a aproximadamente 160 °C sin ninguna cristalización posterior tras el enfriamiento. El análisis por SVG demostró que el material pierde aproximadamente el 12 % de su masa cuando la HR se reduce al 0 %. No está claro si un cambio de forma acompaña a esta pérdida de agua, ya que el agua se recupera fácilmente cuando la muestra se devuelve a la HR ambiente

35

Tabla 14. Difracción de rayos X de polvo de la Forma I de Fórmula II.

Ángulo 2-Theta	% de intensidad
6,9	22
7,2	100
7,2	100
8,2	13
9,2	37
10,7	13
12,7	14
14,0	8
15,1	11
16,4	7
17,4	10
18,0	34
18,4	13
20,0	12
20,8	24

(continuación)

Ángulo 2-Theta	% de intensidad
22,5	18
23,3	10
23,7	8
24,0	13
24,2	7
25,3	7
25,7	8
25,9	19
27,7	6
29,0	7
29,6	8
30,3	7
31,0	8
33,2	8
36,6	9

Tabla 15. Difracción de rayos X de polvo de la Forma II de Fórmula II.

Ángulo 2-Theta	% de intensidad
4,3	52
4,8	100
7,2	18
7,6	20
8,4	44
8,7	45
9,5	36
10,6	20
10,9	24
11,5	19
12,4	15
12,8	16
13,3	69
14,1	53
14,6	40
15,3	21
16,3	13
16,6	18
17,1	18

(continuación)

Ángulo 2-Theta	% de intensidad
18,4	47
19,0	13
20,0	22
20,3	16
21,1	29
21,3	21
22,1	16
23,7	15
24,5	16
24,9	72
25,3	39
25,7	26
26,1	24
26,5	36
26,7	39
27,2	18
27,5	17
27,9	17
28,1	16
28,4	17
28,8	20
29,2	18
30,5	18

## Ejemplo 16

- 5 Preparación de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I) y diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) amorfos
- 10 Se tomaron aproximadamente 15 mg de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I) y diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) de cada uno en 2 ml de *t*BuOH:agua 2:1. Las soluciones transparentes resultantes se congelaron ultrarrápido en un baño de hielo seco/acetona y se liofilizaron hasta obtener sólidos de color blancos esponjosos. El análisis por DRXP demostró que el material liofilizado era amorfos y la RMN de <sup>1</sup>H confirmó que los respectivos contraíones seguían presentes.

## Ejemplo 17

- 20 Conjunto de maduración de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I) y diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) amorfos
- 25 Se pesaron aproximadamente 50 mg de di(4-metilbencenosulfonato) de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-

5 (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula I) y diclorhidrato de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-(2R,3R,11bR)- 3-isobutil-9,10-dimetoxi-2,3,4,6,7,11b-hexahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ilo (Fórmula II) amorfos en cada uno de los 48 viales. Se añadió una cantidad suficiente del disolvente especificado para formar una suspensión móvil y los viales se incubaron durante 72 h, ciclando entre la temperatura ambiente y 50 °C cada 4 h. En este punto se aislaron cualesquier sólidos presentes por filtración y se analizaron por DRXP. Los experimentos sin sólido se destaparon y se dejó que se nuclearan; ninguno de ellos proporcionó ningún material cristalino, proporcionando todos gomas pegajosas. Los resultados se muestran en la Tabla 16.

10 Tabla 16. Conjunto de maduración en sales amorfas de Fórmula I y Fórmula II.

Detalles	Bis-Tosilato			Bis-Clorhidrato		
	Disolvente	Volumen (μl)	Sólido aislado después de	DRXP	Volumen (μl)	Sólido aislado después de
Heptano	500	maduración	Forma I	500	maduración	amorfo
Dioxano	250	maduración	Mezcla posible	500	maduración	Forma I
Tolueno	500	maduración	Nuevo patrón (2)	500	maduración	Forma II parcialmente cristalina
Cumeno	500	maduración	Nuevo patrón (2)	500	maduración	Forma II parcialmente cristalina
TBME	500	maduración	Forma I	500	maduración	amorfo
Tetralina	500	goma después de la evap	n/a	500	goma después de la evap	n/a
DIPE	500	maduración	Forma I	500	maduración	amorfo
Anisol	250	maduración	Nuevo patrón (2)	500	goma después de la evap	n/a
Acetato de isobutilo	250	maduración	Nuevo patrón (2)	500	maduración	amorfo
Acetato de etilo	500	maduración	Forma I	500	maduración	Forma I
Acetato de isopropilo	500	maduración	Forma I	500	maduración	amorfo
Acetato de metilo	500	maduración	Mezcla posible	500	maduración	Forma I
IPA	250	maduración	Forma I	500	goma después de la evap	n/a
Formiato de etilo	250	maduración	Forma I	500	maduración	nuevo patrón (3)
THF	250	maduración	Forma I	500	maduración	Forma I
DCE	250	maduración	Poco cristalina	500	goma después de la evap	n/a
MIBK	500	maduración	Forma I	500	maduración	amorfo
MEK	250	maduración	Forma I	500	maduración	Forma I
Acetona	250	maduración	Forma I	500	maduración	Forma I
Metanol	250	goma después de la evap	n/a	500	goma después de la evap	n/a
Etanol	250	goma después de la evap	n/a	500	goma después de la evap	n/a
Acetonitrilo	250	maduración	Forma I	500	goma después de la evap	n/a

(continuación)

Detalles	Bis-Tosilato			Bis-Clorhidrato (Referencia)		
	Disolvente	Volumen (μl)	Sólido aislado después de	DRXP	Volumen (μl)	Sólido aislado después de
Nitrometano	250	maduración	Forma I	500	goma después de la evap	n/a
Agua	250	maduración	Nuevo patrón (2)	500	goma después de la evap	n/a

## Ejemplo 18 de Referencia

- 5 Cribado de contraiones del éster (*2R,3R,11bR*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ílico del ácido (*S*)-2-amino-3-metil-butírico
- 10 Se pesaron aproximadamente 50 mg de base libre del éster (*2R,3R,11bR*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolina-2-ílico del ácido (*S*)-2-amino-3-metil-butírico en cada uno de los 54 viales de HPLC, después se añadieron 500 μl del disolvente pertinente a cada uno y los viales se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h, proporcionando soluciones transparentes en todos los casos. Después, se añadieron 2,0 eq del ácido pertinente a cada experimento. Después, los viales se colocaron en una incubadora durante 16 h, ciclando entre la temperatura ambiente y 50 °C cada 4 h. Se separaron por filtración cualesquier sólidos visibles y se analizaron por DRXP. Los viales que contenían gomas se incubaron durante 60 h adicionales, después de este punto se aislaron los sólidos por filtración y se caracterizaron por DRXP.
- 15

## Ejemplo 19 de Referencia

- 20 Cribado de contraiones mediado por antidisolvente del éster (*2R,3R,11bR*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ílico del ácido (*S*)-2-amino-3-metil-butírico
- 25 Se pesaron 50 mg de base libre de éster (*2R,3R,11bR*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ílico del ácido (*S*)-2-amino-3-metilbutírico en cada uno de los 27 tubos de reacción. A 18 de ellos se les añadieron 500 μl de acetonitrilo, a los otros nueve se les añadieron 500 μl de acetonitrilo/agua 99:1. Después, se añadieron 2,1 eq del ácido pertinente, en la forma más concentrada disponible. Se añadió suficiente acetato de etilo a cada tubo para inducir la turbidez y los tubos se calentaron a 50 °C durante 1 h antes de dejarlos enfriar a TA, con agitación constante. Los sólidos presentes se separaron por filtración y se analizaron por DRXP. Además de reproducir las formas de sal cristalina de ácido tósico y ácido oxálico aisladas en el Ejemplo 18, se identificaron nuevas sales cristalinas de bromhidrato y metanosulfonato, así como una sal de bencenosulfonato con un patrón de difracción diferente al observado previamente. El análisis por CDB de esta nueva forma de besilato mostró un evento endotérmico temprano seguido de una recristalización aparente y posterior fusión. Los resultados se muestran en la Tabla 17.
- 30

Tabla 17. Resultados del cribado de contraiones mediado por antidisolvente.

Detalles experimentales		MeCN (sin agua añadida) - A		MeCN (1 % de agua añadida) - A	
Ácido	Añadido como	observaciones	DRXP	observaciones	DRXP
Ácido bromhídrico	Solución acuosa al 48 %	aceite (cristal de pie)	cristalino	aceite	
Ácido clorhídrico	Solución de dioxano 4 M	sólido fino	delicuescido	aceite	
Ácido sulfúrico	97,50 %	Aceite		aceite	
Ácido 1,2-etanodisulfónico	sólido	Goma		aceite	
Ácido p-toluenosulfónico	sólido (monohidrato)	sólido fino	cristalino	sólido fino	cristalino
Ácido metanosulfónico	sólido	aceite (cristal de pie)	cristalino	sólido fino	cristalino

(continuación)

Detalles experimentales		MeCN (sin agua añadida) - A		MeCN (1 % de agua añadida) - A	
Ácido	Añadido como	observaciones	DRXP	observaciones	DRXP
Ácido bencenosulfónico	sólido	sólido fino	cristalino	sólido fino	cristalino
Ácido oxálico	sólido	sólido fino	parcialmente cristalino	sólido fino	parcialmente cristalino
Ácido maleico	sólido	Aceite		aceite	
Ácido fosfórico	Solución ac. al 85 %	sólido fino	delicuescido	experimento no realizado	
Ácido L-tartárico	sólido	Goma		experimento no realizado	
Ácido fumárico	sólido	gel no filtrable		experimento no realizado	
Ácido cítrico	sólido	sólido fino	delicuescido	experimento no realizado	
Ácido L-málico	sólido	Goma		experimento no realizado	
Ácido hipúrico	sólido	sólido fino	ácido de entrada	experimento no realizado	
Ácido D-glucónico	45 % en peso en agua	Aceite		experimento no realizado	
Ácido L-láctico	sólido	Aceite		experimento no realizado	
Ácido succínico	sólido	Aceite		experimento no realizado	

## Ejemplo 20 de Referencia

- 5 Evaluación polimórfica de sales a partir de cribado de contraiones mediado por antidisolvente del éster (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ílico del ácido (S)-2-amino-3-metilbutírico
- 10 Se suspendieron aproximadamente 10 mg de la forma salina pertinente en 100 µl del disolvente especificado. Después, las suspensiones se incubaron durante 72 h, ciclando entre la temperatura ambiente y 50 °C cada 4 h. Después del enfriamiento a TA, los sólidos presentes se separaron por filtración y se analizaron por DRXP. Los resultados se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18. Resultados de la evaluación del polimorfismo.

Detalles	A - Tosilato	B - Oxalato	C - Mesilato	D - Besilato	E - Bromhidrato
Disolvente	Patrón	Patrón	Patrón	Patrón	Patrón
MeOH	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
MeCN	possible nuevo patrón (1)	amorfo	possible nuevo patrón (1)	en gran parte amorfo	forma uno
IPA	forma uno	forma uno	forma uno	possible nuevo patrón (1)	forma uno
MEK	possible nuevo patrón (2)	possible nuevo patrón (1)	forma uno	possible nuevo patrón (2)	possible nuevo patrón (1)
MIBK	forma uno	possible nuevo patrón (2)	forma uno	forma uno	nuevo patrón (2)
DCM	forma uno	possible nuevo patrón (3)	forma uno	forma uno	nuevo patrón (2)
THF	forma uno	en gran parte amorfo	forma uno	possible nuevo patrón (1)	forma uno

(continuación)

<b>Detalles</b>	<b>A - Tosilato</b>	<b>B - Oxalato</b>	<b>C - Mesilato</b>	<b>D - Besilato</b>	<b>E - Bromhidrato</b>
<b>Disolvente</b>	<b>Patrón</b>	<b>Patrón</b>	<b>Patrón</b>	<b>Patrón</b>	<b>Patrón</b>
IPAc	forma uno	forma uno	forma uno	forma uno	forma uno
DIPE	forma uno	forma uno	forma uno	forma uno	forma uno
TBME	forma uno	forma uno	en gran parte amorfo	forma uno	forma uno

5 Aunque se observaron patrones de difracción con picos adicionales para todas las sales (marcados como posibles nuevos patrones en la tabla anterior), se identificó de forma concluyente una nueva forma para la sal bromhidrato, aislada de MIBK y DCM. En los demás casos, el material era en su mayor parte de la misma forma puesta en los experimentos, con algunos picos adicionales presentes.

Tabla 19. Resumen de las sales formadas.

Detalles de síntesis			Caracterización			Solubilidad acuosa				Estabilidad a la humedad		
Forma de sal	Rendimiento	Pureza	Eq de contracción	DRXP	pH inicio (°C)	forma libre mg/ml	pH	40 °C/IHR del 75 %	25 °C/IHR del 92 %	Captación por SVG		
tosilato	69 %	99,1 %	2,1 por RMN	cristalino	239	15,00	5,24	sin cambios	sin cambios	1,0 %		
oxalato	74 %	98,2 %	2,1 por Cl	cristalino	200	> 50	2,43	sin cambios	sin cambios	0,8 %		
mesilato	85 %	98,4 %	2,1 por RMN	cristalino	177	> 70	3,97	sin cambios	deliquescida	3,4 %		
besilato	86 %	99,1 %	2,0 por RMN	cristalino	239	25,1	4,74	sin cambios	sin cambios	3,7 %		
bromhidrato	61 %	98,7 %	2,0 por Cl	cristalino	158, 248	85,3	3,38	cambio de forma	cambio de forma	> 3,9 %		
clorhidrato	n/a	99,0 %	2,1 por Cl	cristalino	244	> 90	4,09	cambio de forma	cambio de forma	15,2 % (cambio de forma)		

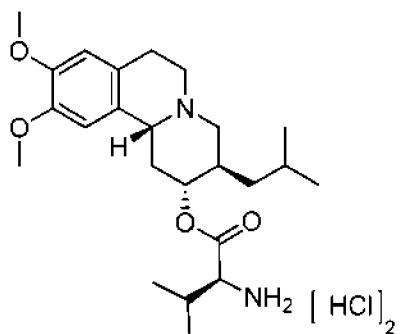
## ES 2 972 600 T3

Todas las sales formadas muestran una estequiometría bis y una pureza comparables a las del material de entrada.

Los ejemplos expuestos anteriormente se proporcionan para proporcionar a los expertos habituales en la materia una divulgación y una descripción completas de cómo hacer y usar las realizaciones

## REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del compuesto de Fórmula II:



(II).

5

2. La forma cristalina de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a 7,2, 9,2 y 18,0 grados dos-theta  $\pm$  0,2 theta.

10 3. La forma cristalina de la reivindicación 2, que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de 240 °C y un pico a 250 °C.

4. La forma cristalina de la reivindicación 2 o 3, que presenta un aumento de masa del 14 % cuando se somete a un aumento en la humedad relativa del 0 % al 90 % de humedad relativa.

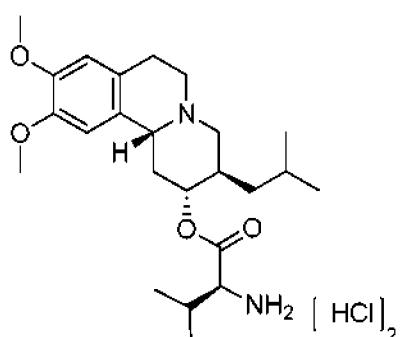
15 5. La forma cristalina de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a 4,8, 13,3 y 24,9 grados dos-theta  $\pm$  0,2 theta.

20 6. La forma cristalina de la reivindicación 5, que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende un evento endotérmico con una temperatura de inicio de 80 °C y un pico a 106 °C.

7. La forma cristalina de la reivindicación 5 o 6, que tiene un gráfico de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de masa del 10 % cuando se calienta de 25 °C a 140 °C.

25 8. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que presenta una disminución de masa del 12 % cuando se somete a una disminución de la humedad relativa del 75 % al 0 % de humedad relativa.

9. Una forma amorfa del compuesto de Fórmula II:



(II).

30

10. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una forma amorfa de la reivindicación 9, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde la composición se formula para la administración oral.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 u 11, en donde la composición se formula como una forma

farmacéutica única.

- 5        13. Una forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una forma amorfa de la reivindicación 9, para su uso en un método para el tratamiento, la prevención o la mejoría de uno o más síntomas de un trastorno hipercinético.
- 10      14. La forma cristalina o forma amorfa para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno hipercinético es la enfermedad de Huntington, discinesia tardía, síndrome de Tourette, distonía, hemibalismo, corea, corea senil o tics.
- 15      15. La forma cristalina o forma amorfa para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno hipercinético es la enfermedad de Huntington.
16. La forma cristalina o forma amorfa para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno hipercinético es la discinesia tardía.
- 20      17. La forma cristalina o forma amorfa para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno hipercinético es el síndrome de Tourette.
- 25      18. La forma cristalina o forma amorfa para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno hipercinético son los tics.
- 26      19. Un proceso para la preparación de una forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una forma amorfa de la reivindicación 9, que comprende las etapas de:
- 27      (a) preparar una suspensión de un compuesto de Fórmula II en un disolvente a una primera temperatura; y  
      (b) generar la forma cristalina o la forma amorfa enfriando la solución a la segunda temperatura.
- 30      20. Un proceso para la preparación de una forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una forma amorfa de la reivindicación 9, que comprende las etapas de:
- 31      (a) preparar una solución de un compuesto de Fórmula II en un disolvente a una primera temperatura;  
      (b) formar una suspensión enfriando la solución a una segunda temperatura; y  
      (c) generar la forma cristalina o la forma amorfa tratando la suspensión con uno o más ciclos de calentamiento y enfriamiento.
- 35      21. El proceso de la reivindicación 20, en donde el ciclo de calentamiento y enfriamiento se realiza en un intervalo de temperatura de -50 a 120 °C.
- 40      22. El proceso de la reivindicación 20 o 21, en donde la primera temperatura es de 20 a 200 °C.
- 41      23. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en donde la segunda temperatura es de -100 a 100 °C.
- 45      24. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, que comprende adicionalmente una etapa de aislamiento de la forma cristalina o de la forma amorfa.
- 46      25. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, en donde el disolvente se selecciona entre un hidrocarburo, un hidrocarburo clorado, un alcohol, un éter, una cetona, un éster, un carbonato, una amida, un nitrilo, un nitro compuesto, un heterociclo, agua y mezclas de los mismos.
- 50      26. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 25, en donde el disolvente se selecciona entre acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, DMF, 1,4-dioxano, metanol, 2-metoxietanol, MIBK, tolueno, heptano, cumeno, acetona, 1-butanol, MTBE, etanol, acetato de etilo, formiato de etilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, nitrometano, 1-propanol, IPA, MEK, THF, agua y mezclas de los mismos.

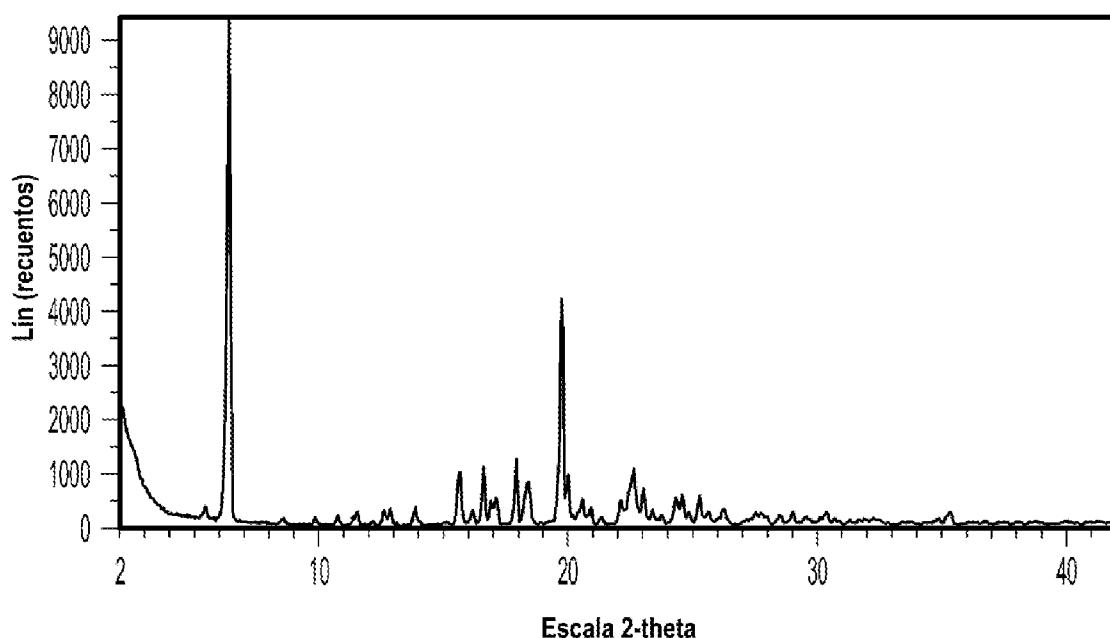


FIG. 1

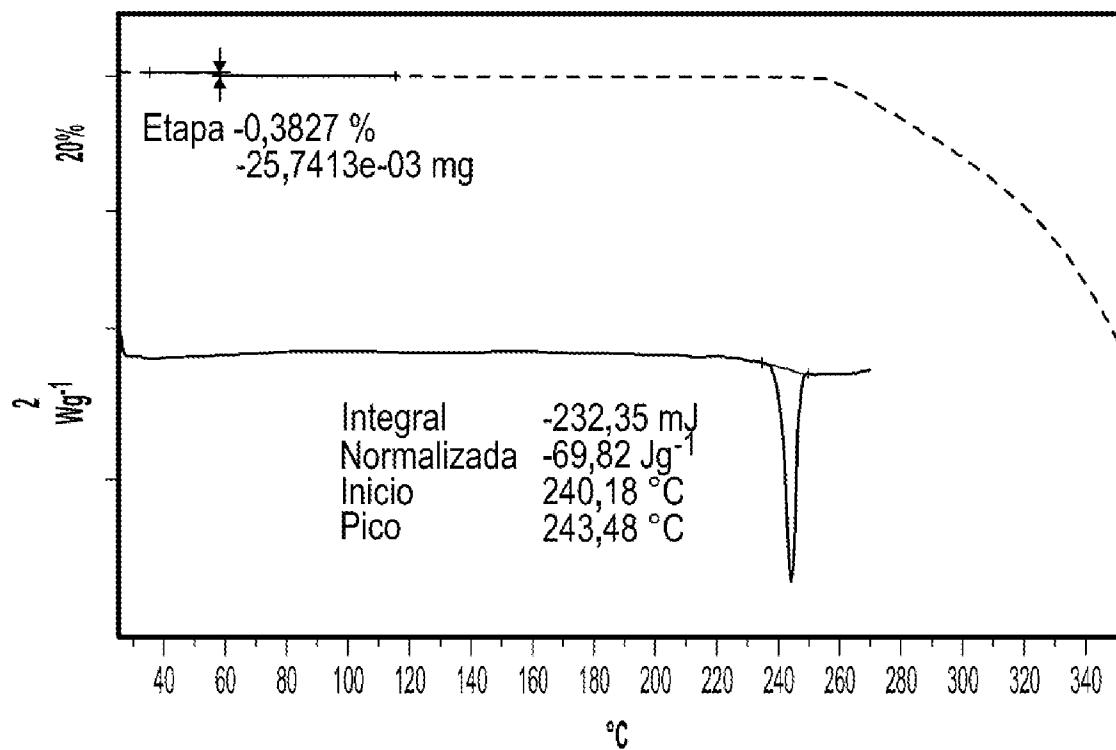
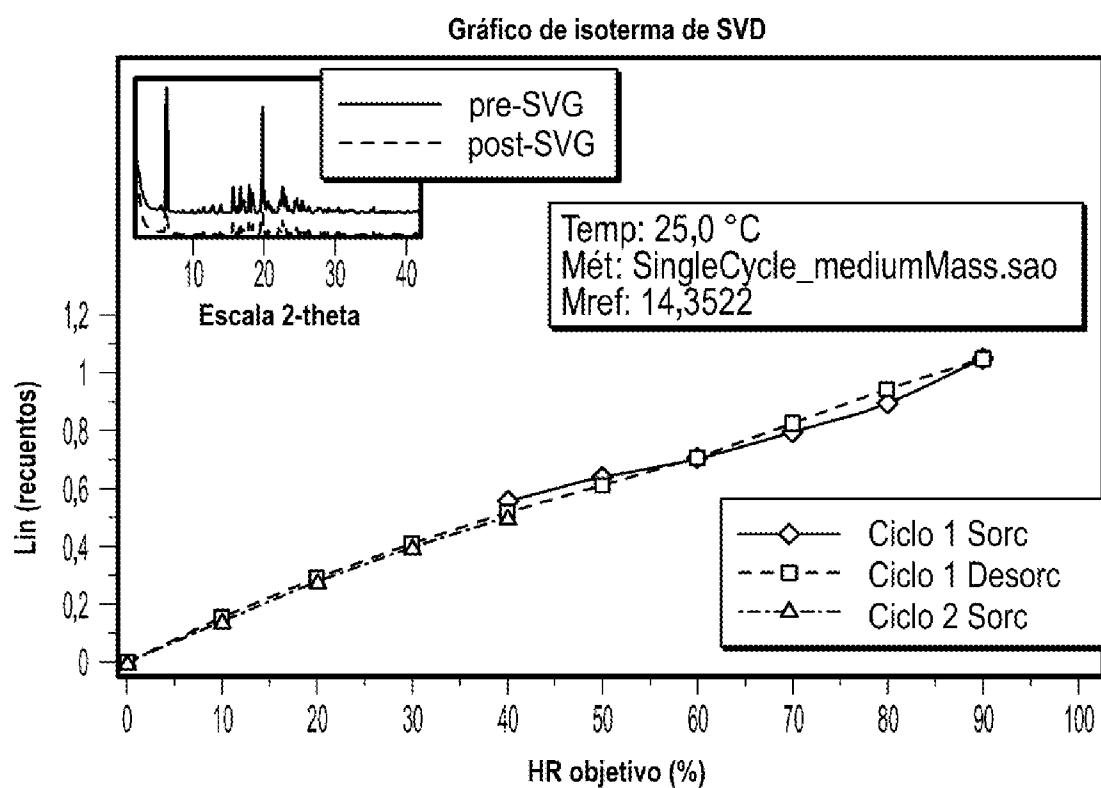
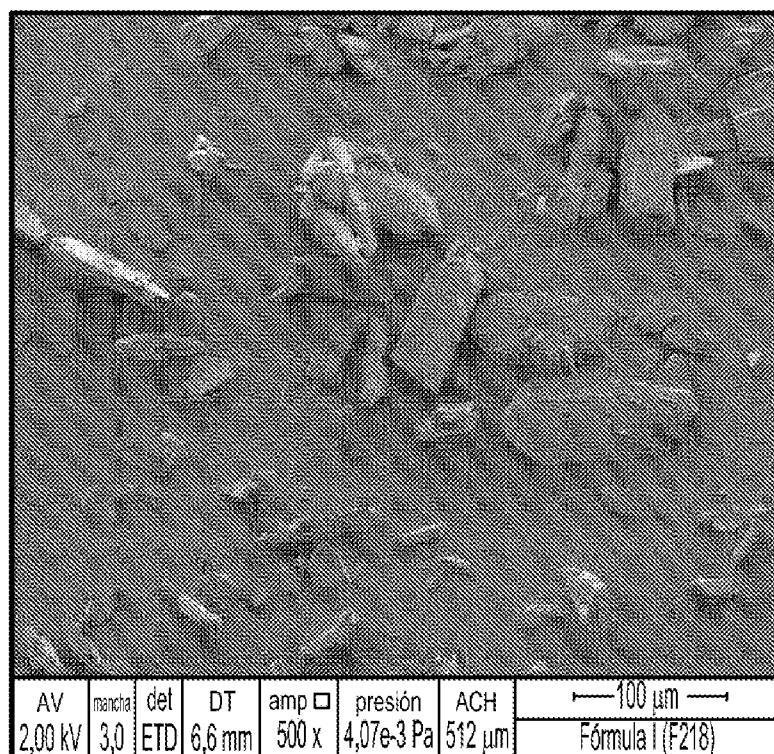


FIG. 2

**FIG. 3****FIG. 4A**

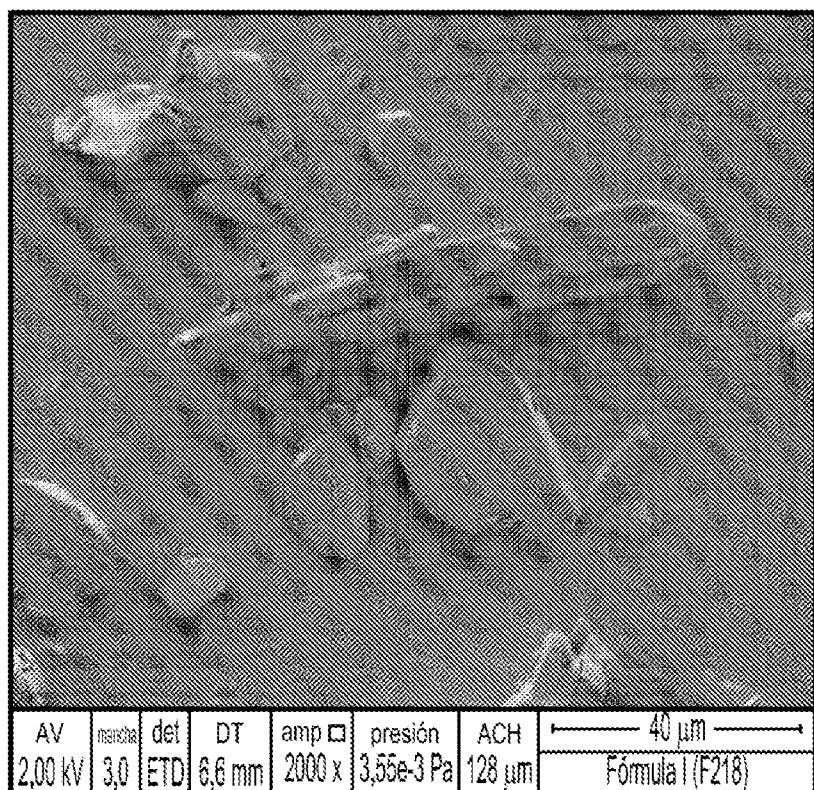


FIG. 4B

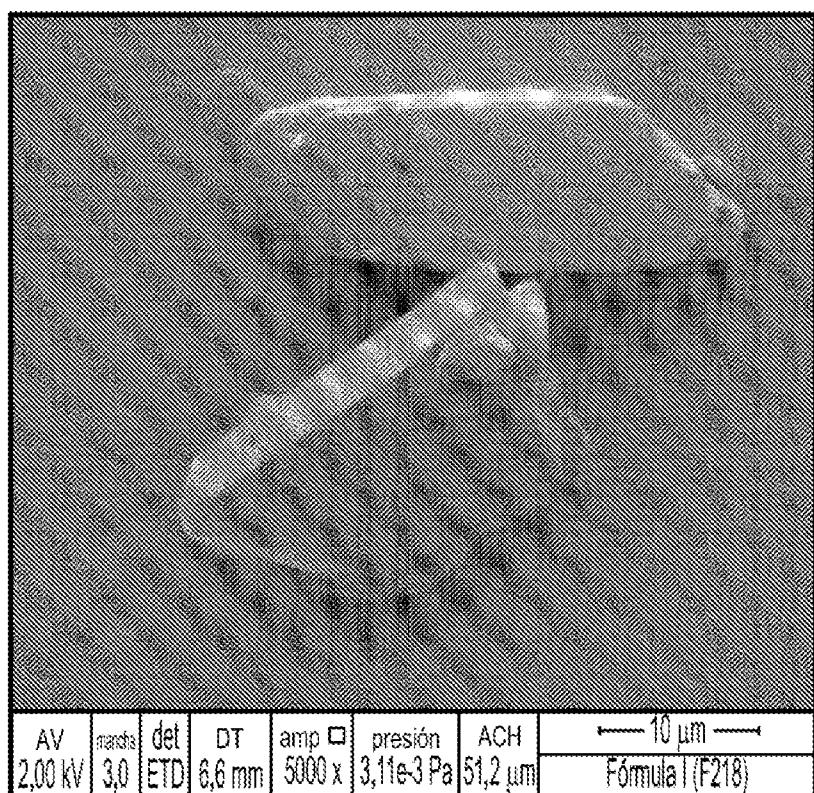
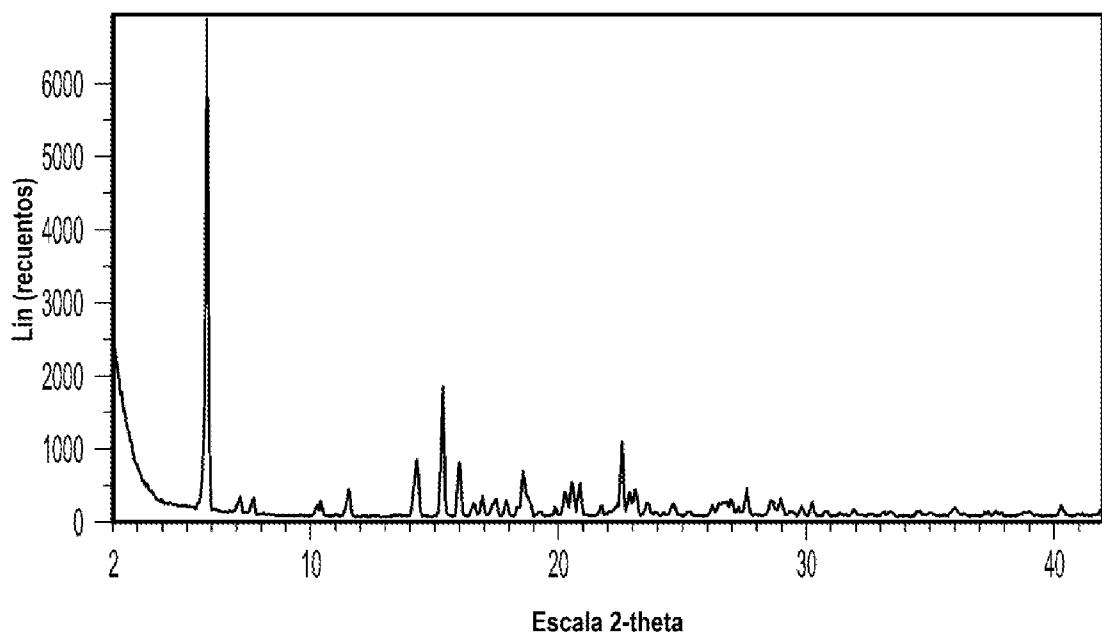


FIG. 4C



**FIG. 5**

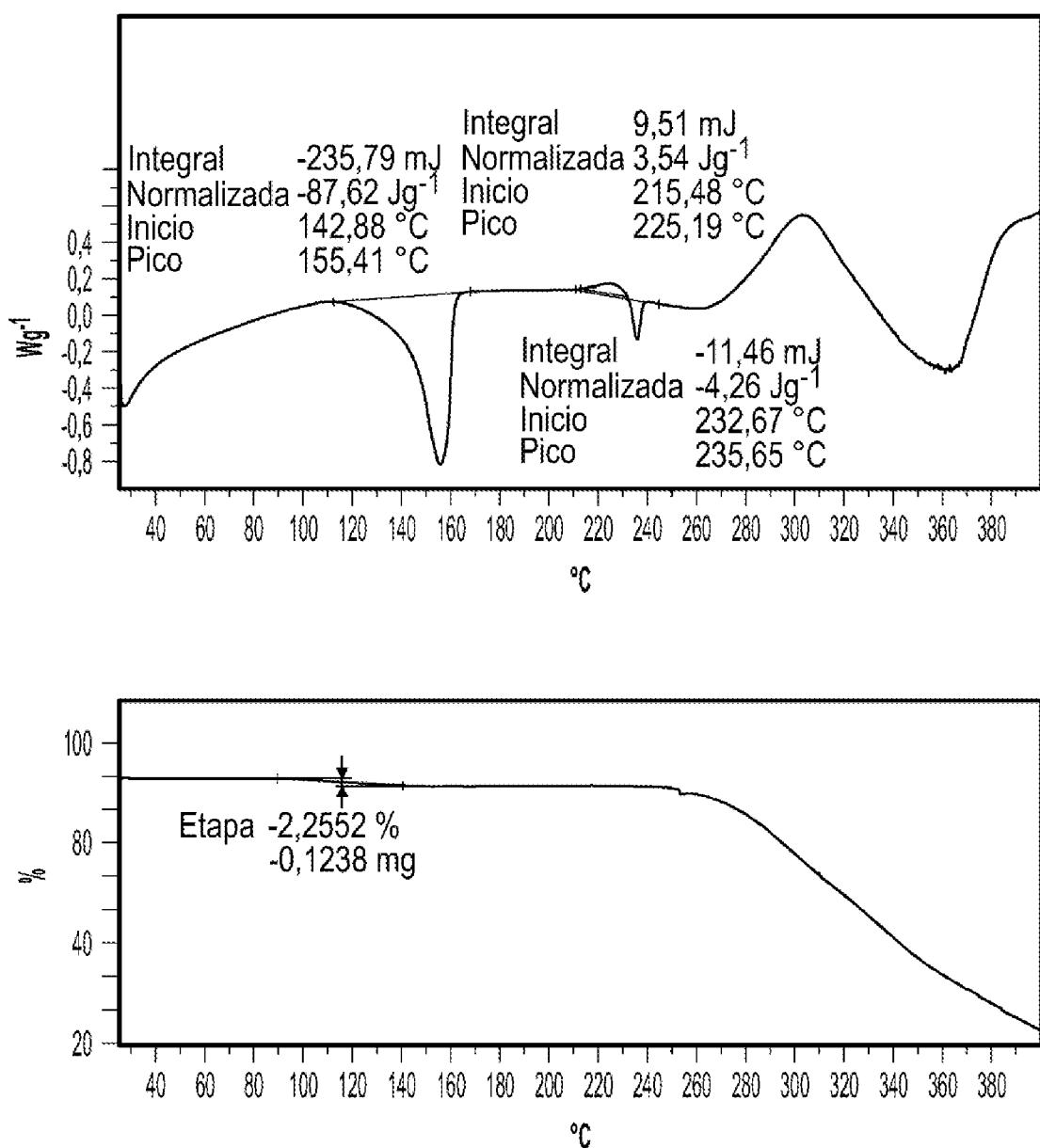
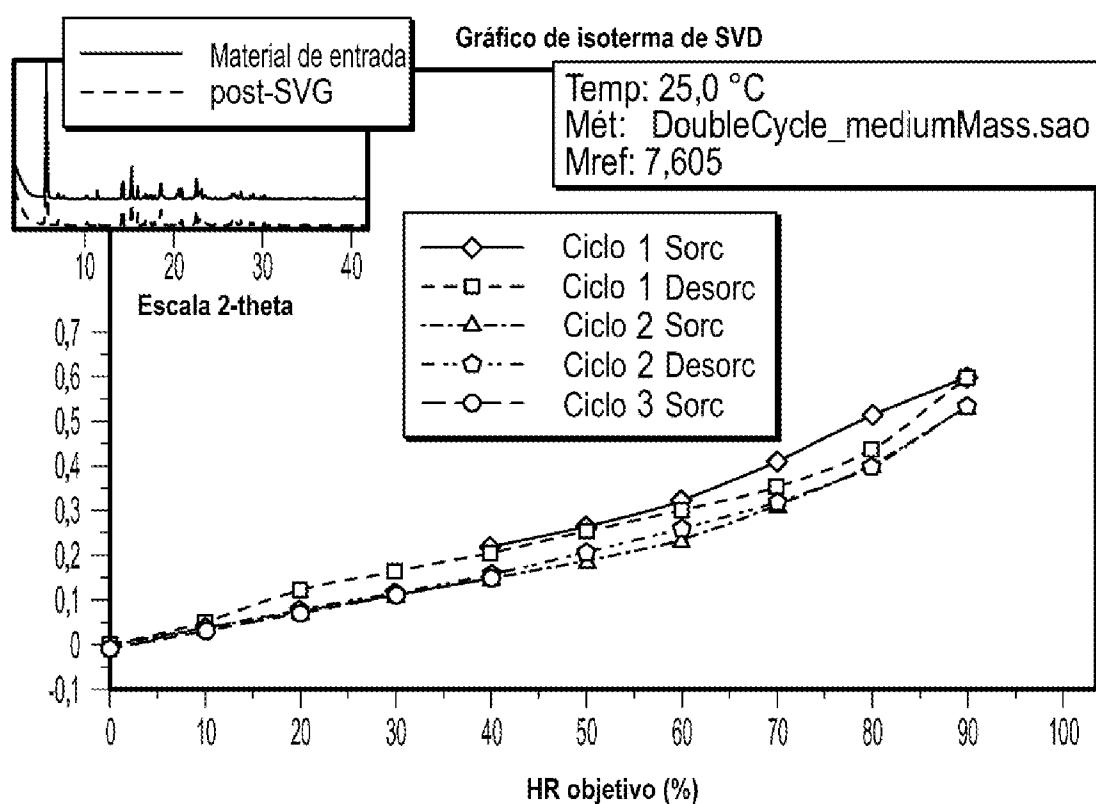
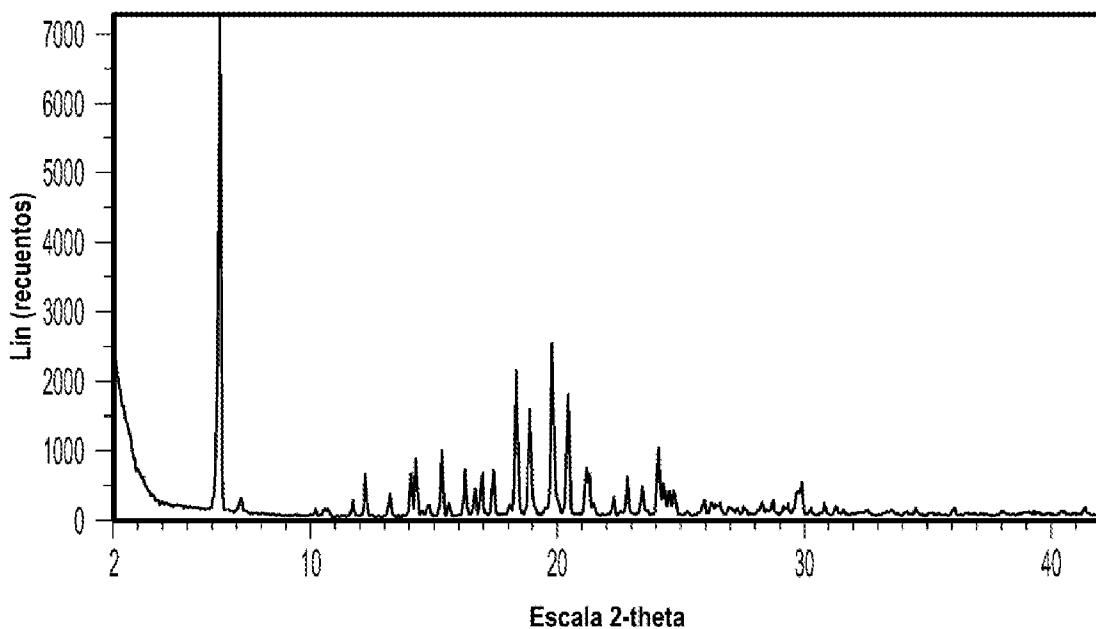


FIG. 6

**FIG. 7****FIG. 8**

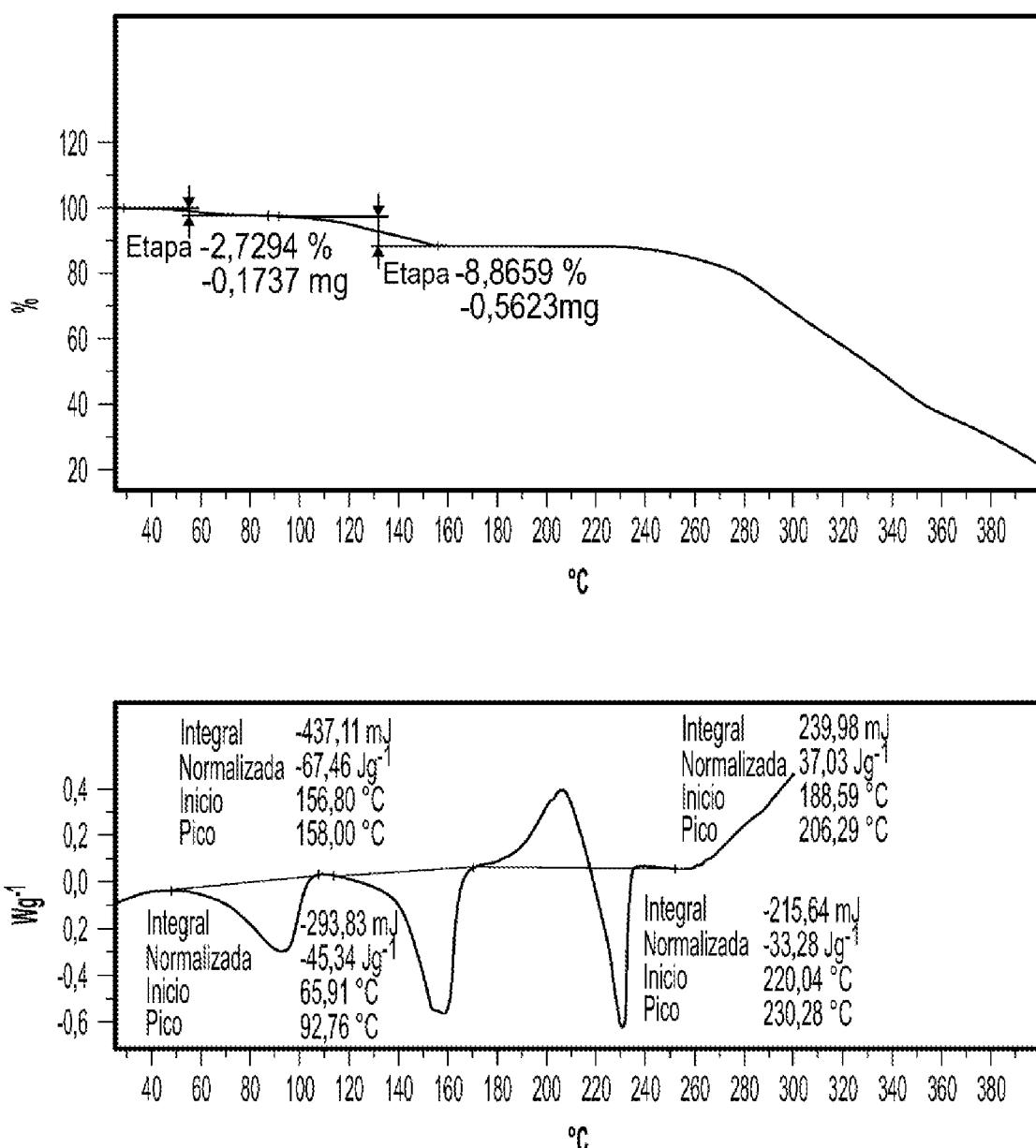


FIG. 9

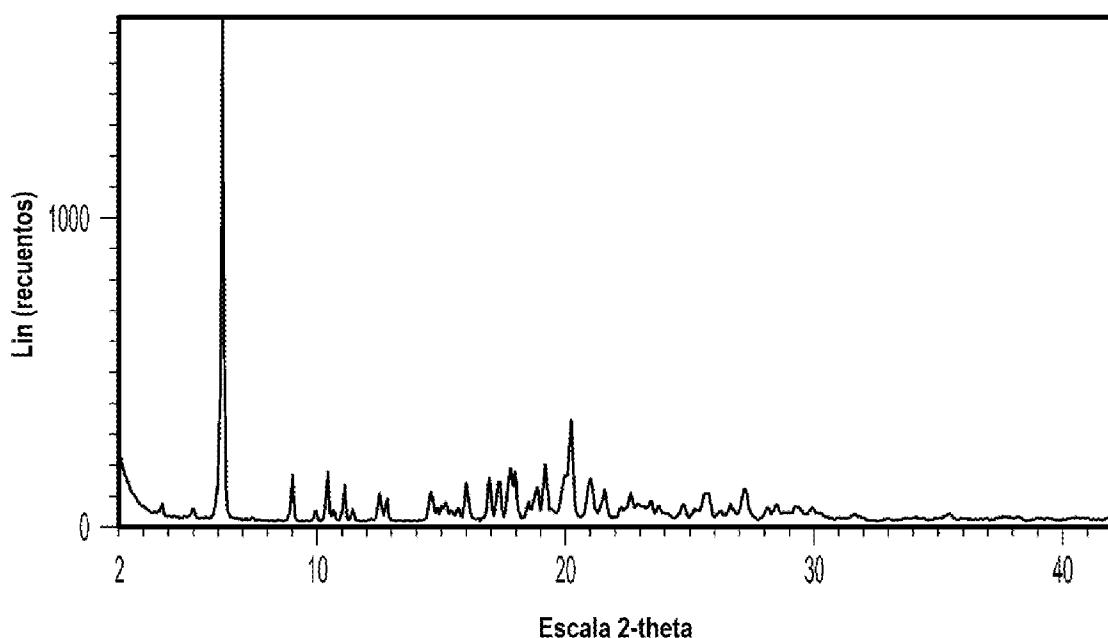


FIG. 10

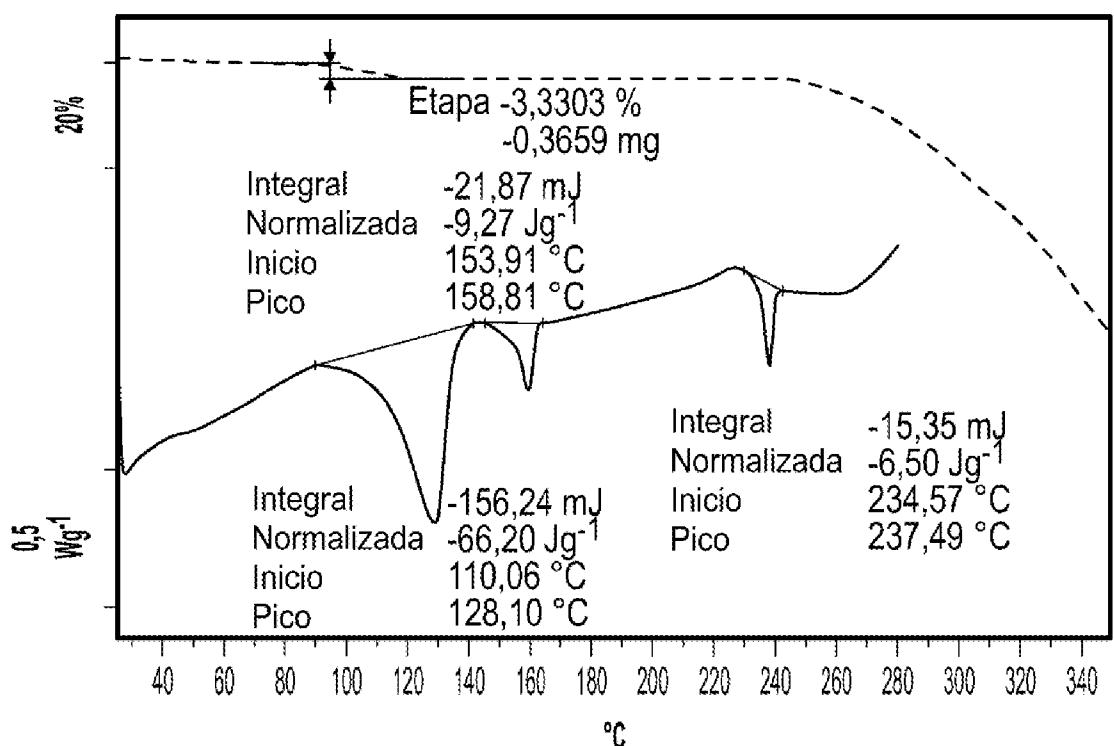


FIG. 11

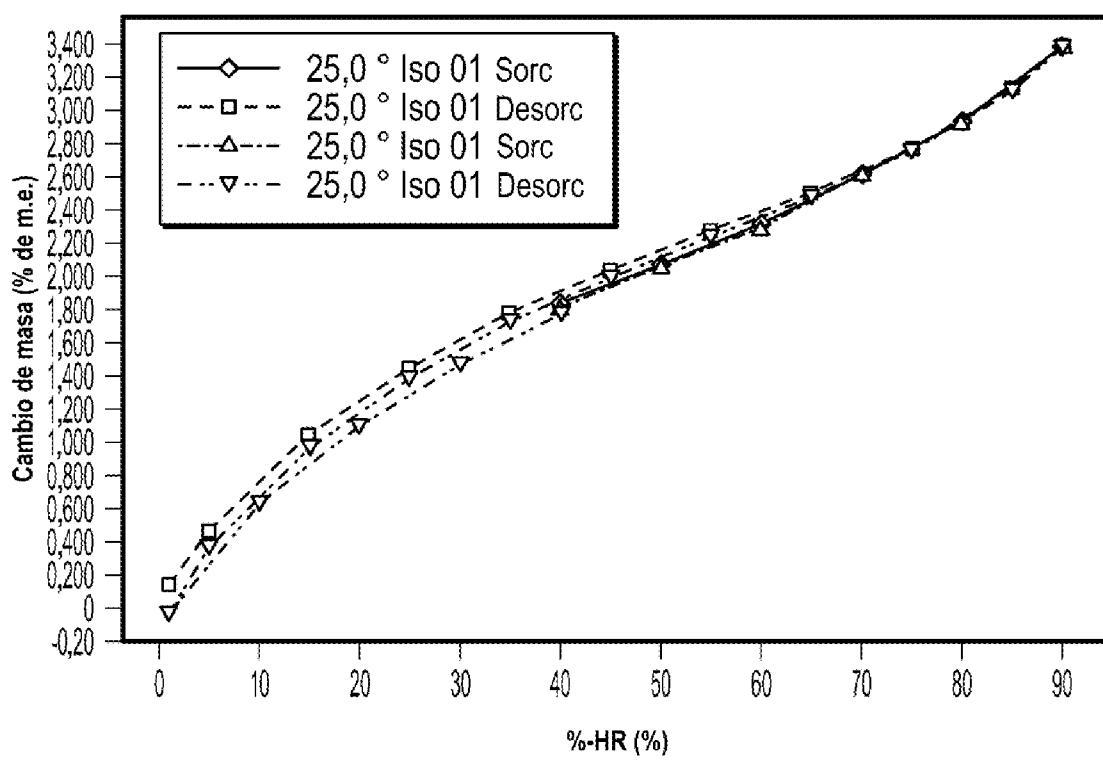


FIG. 12

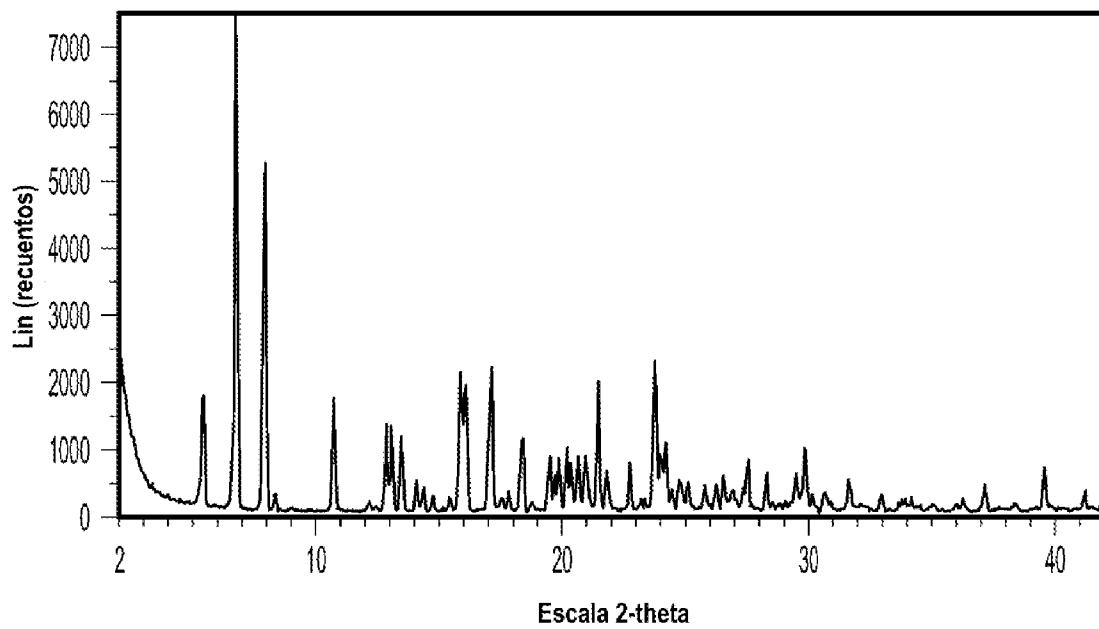


FIG. 13

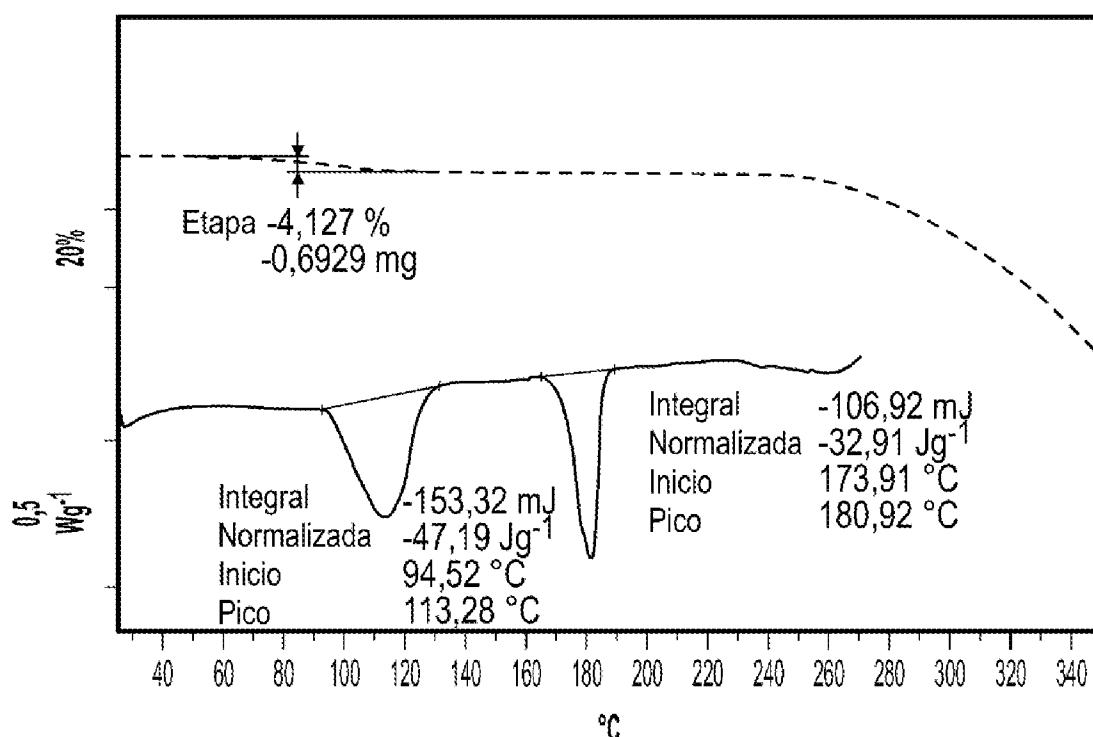


FIG. 14

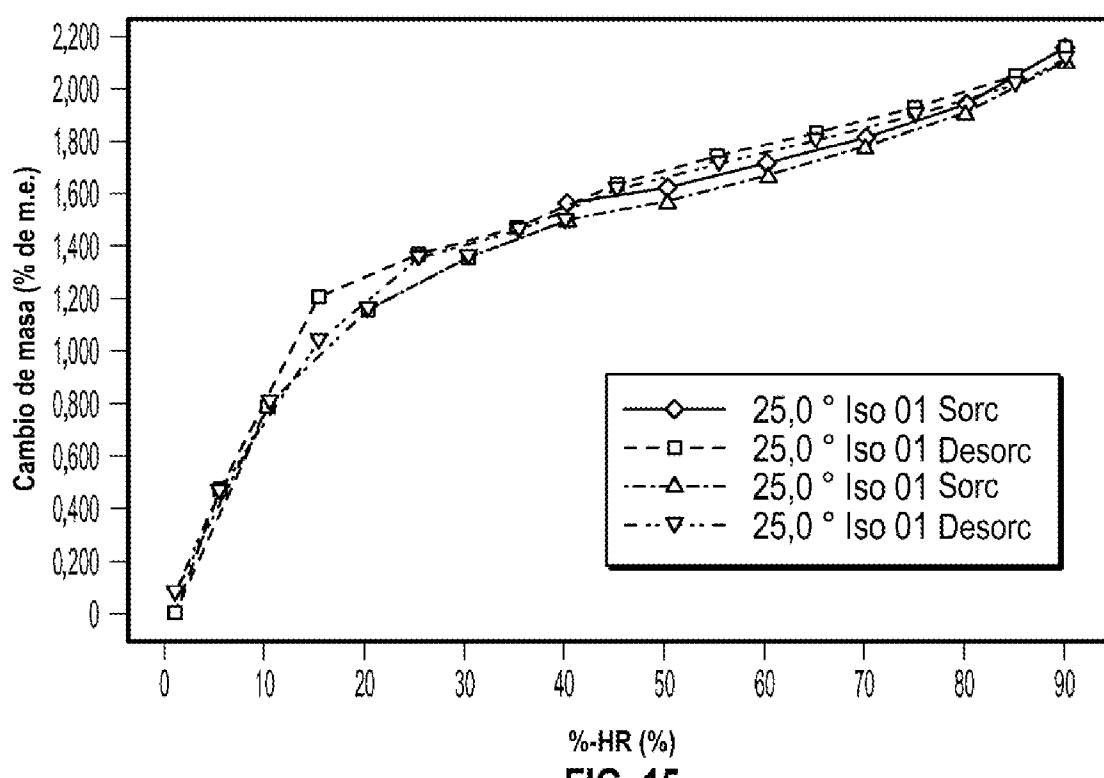
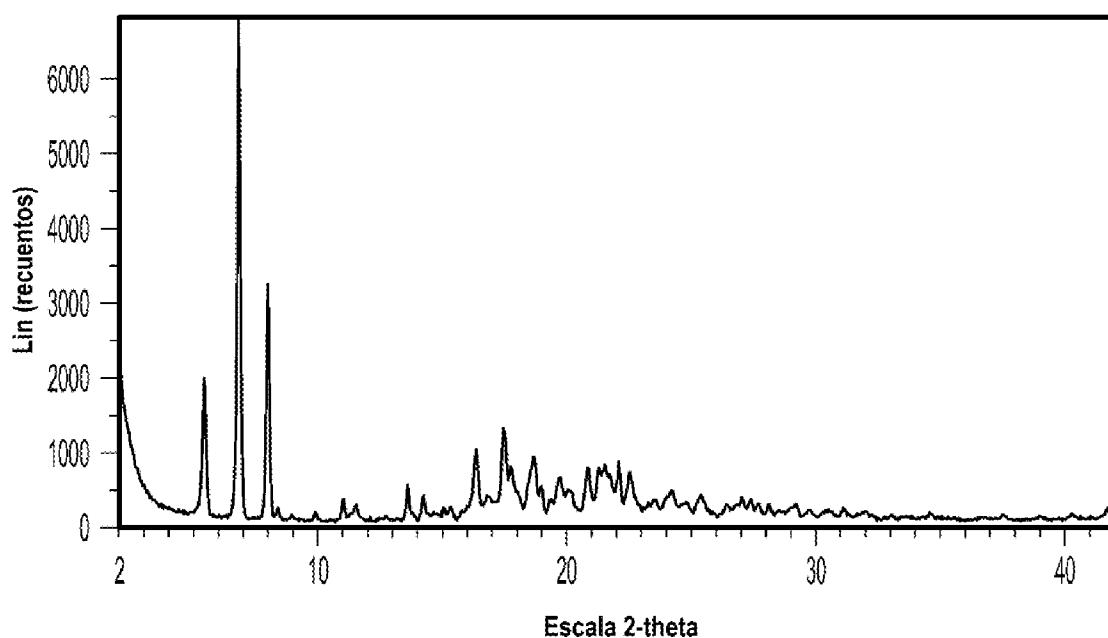
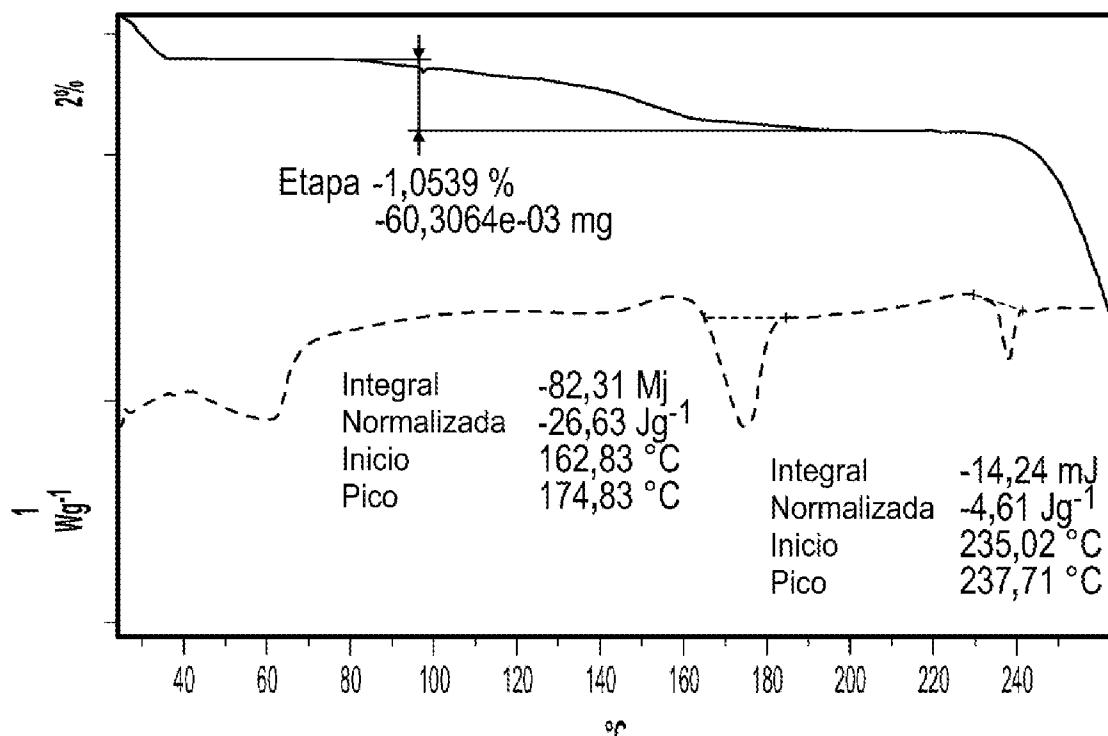


FIG. 15



**FIG. 16**



**FIG. 17**

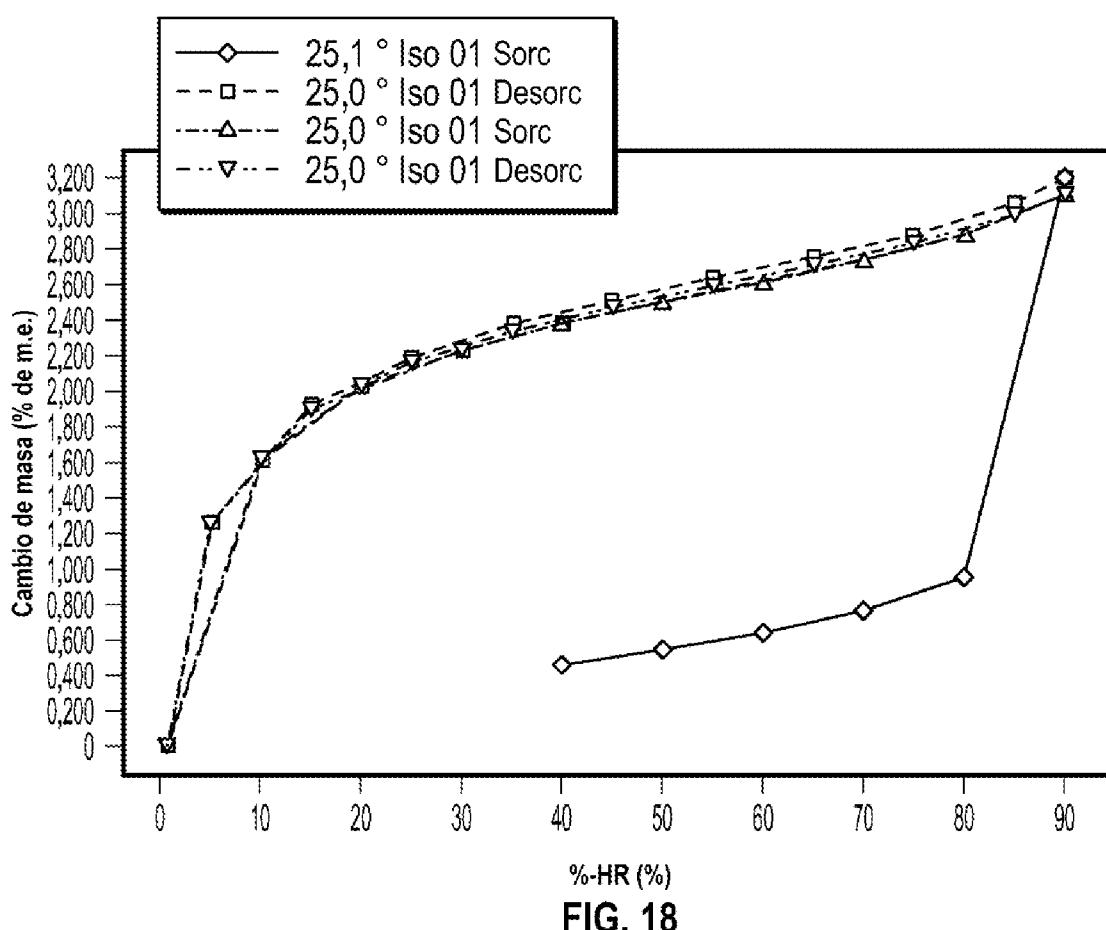


FIG. 18

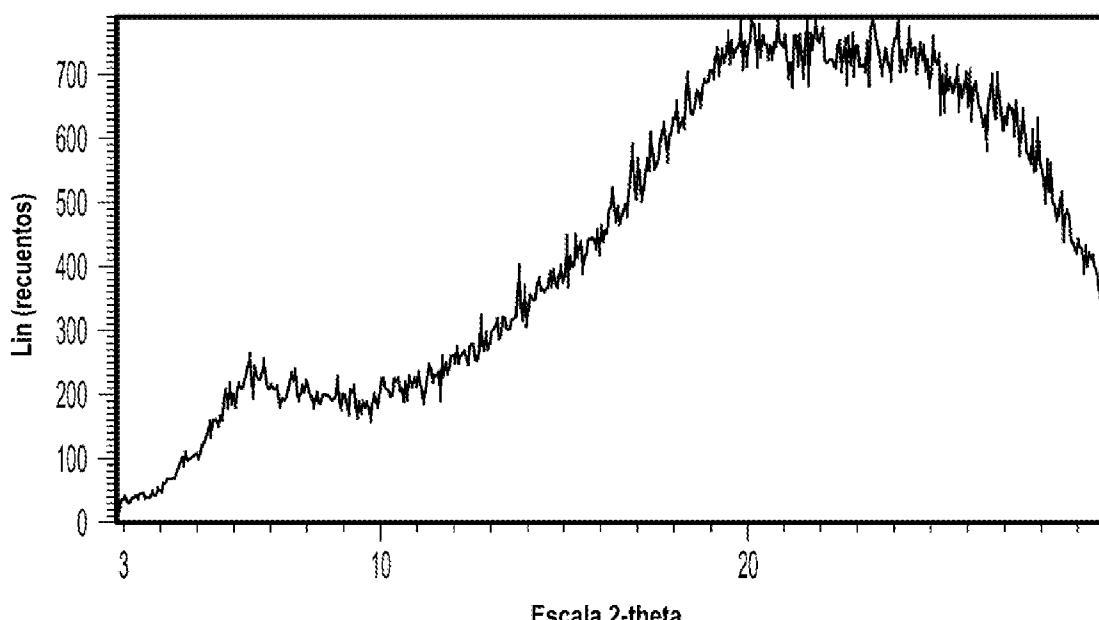


FIG. 19

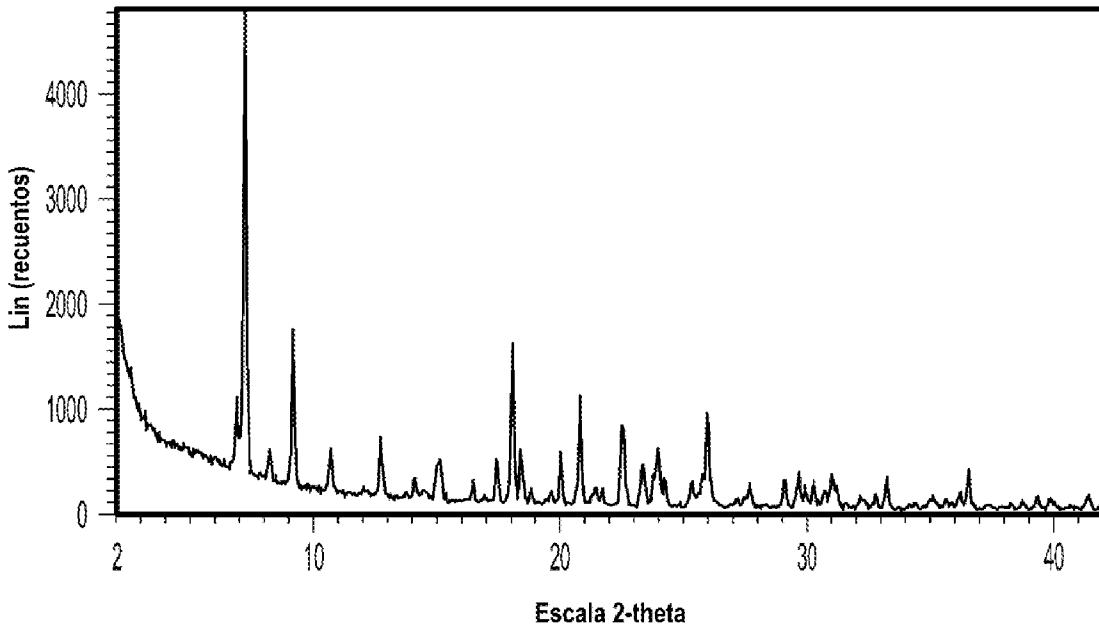
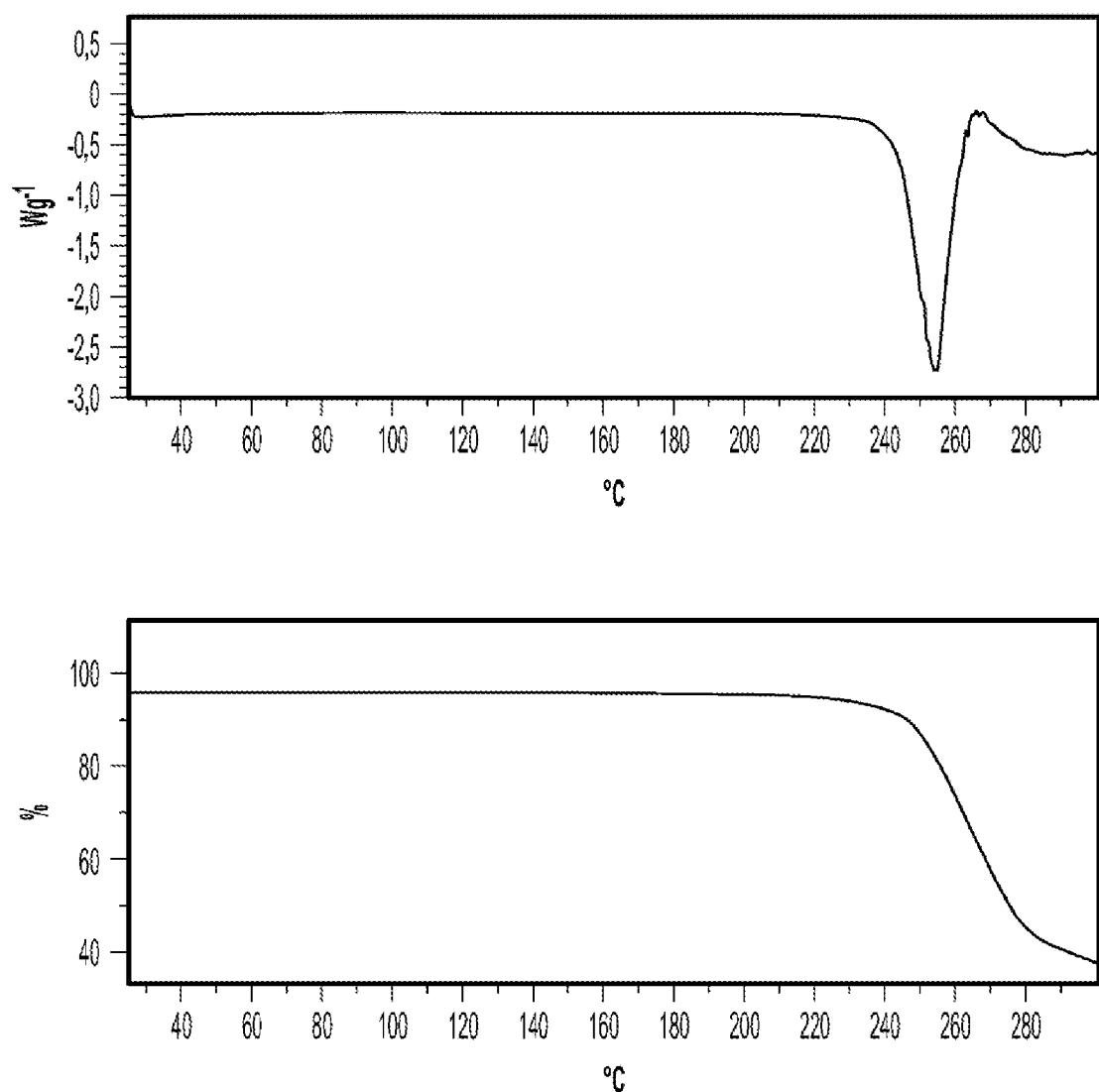
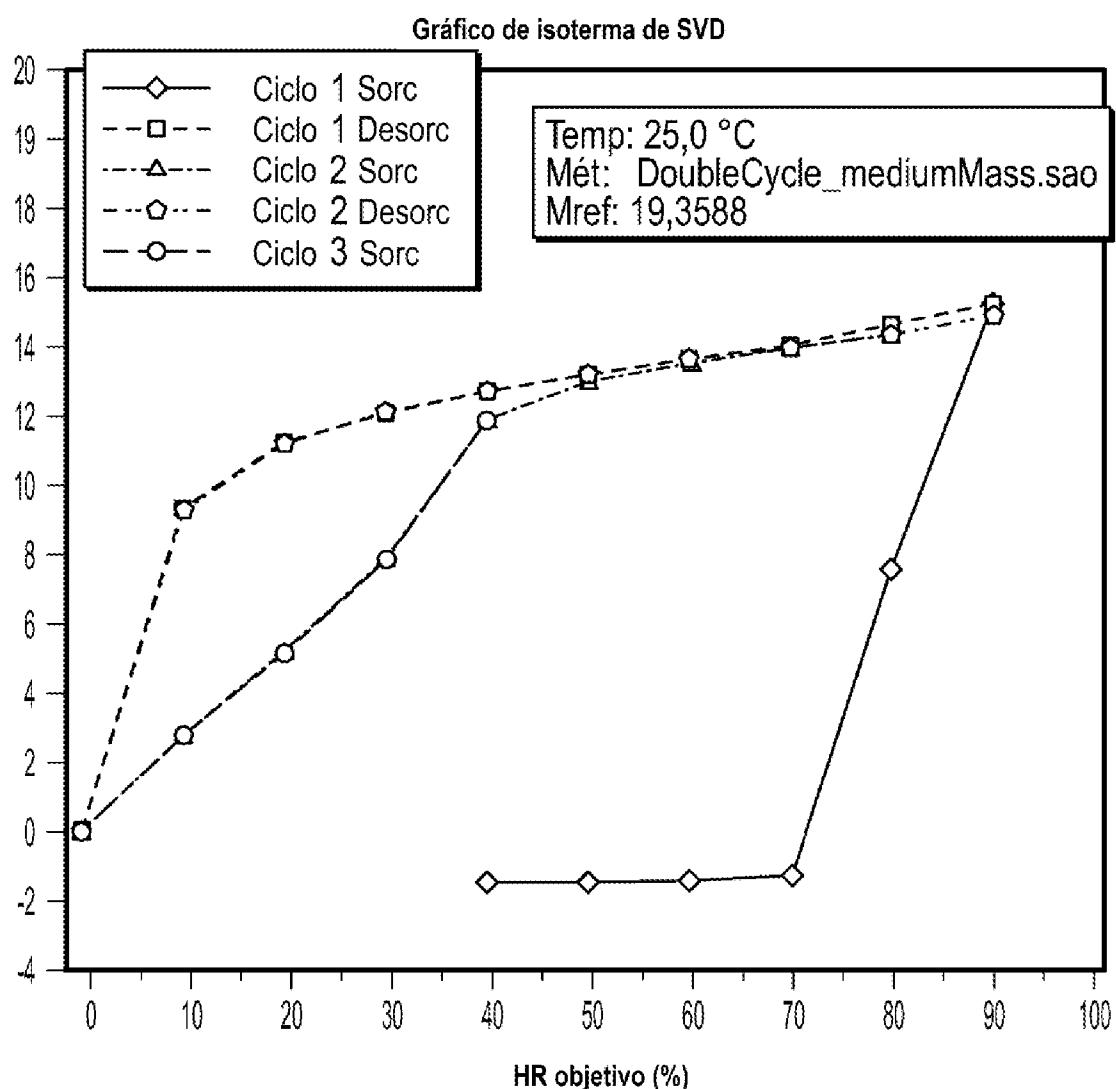
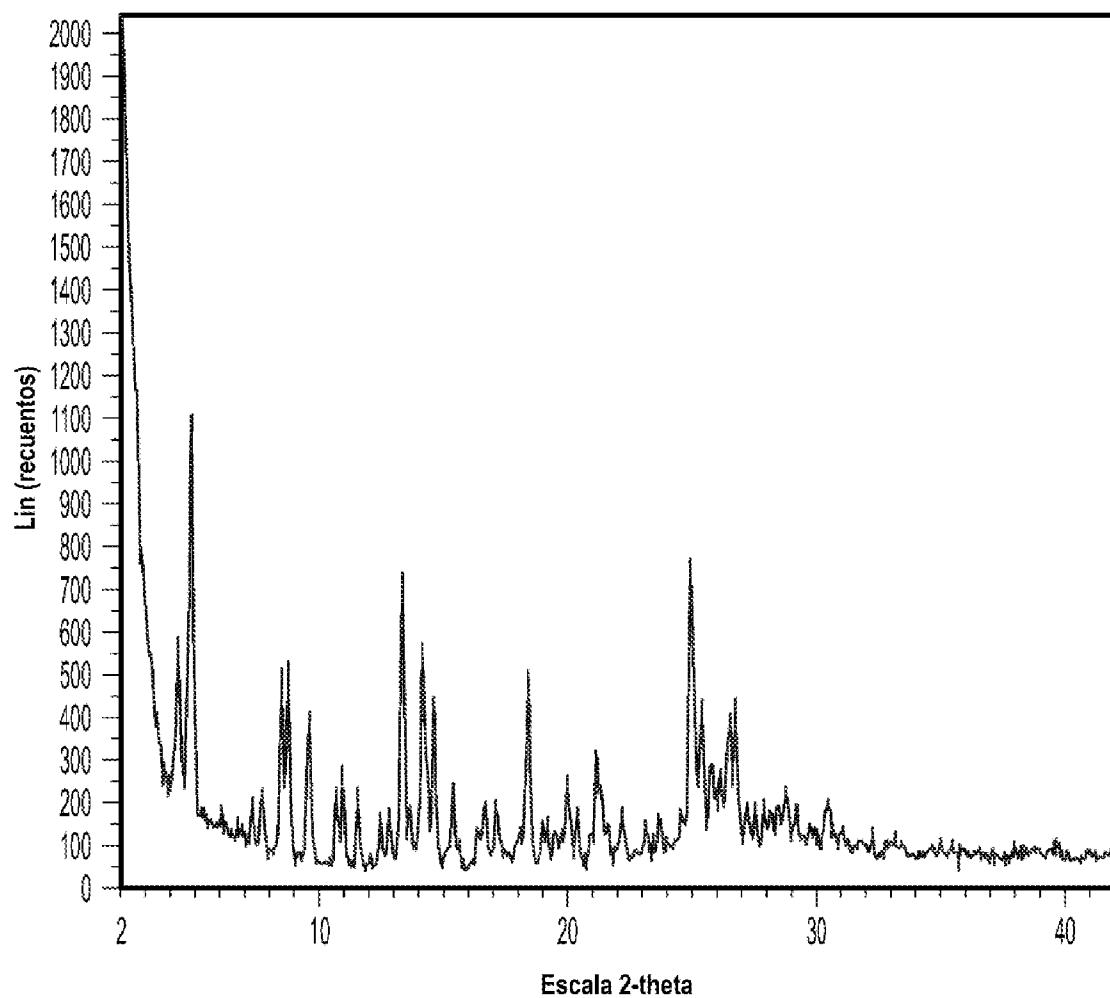


FIG. 20

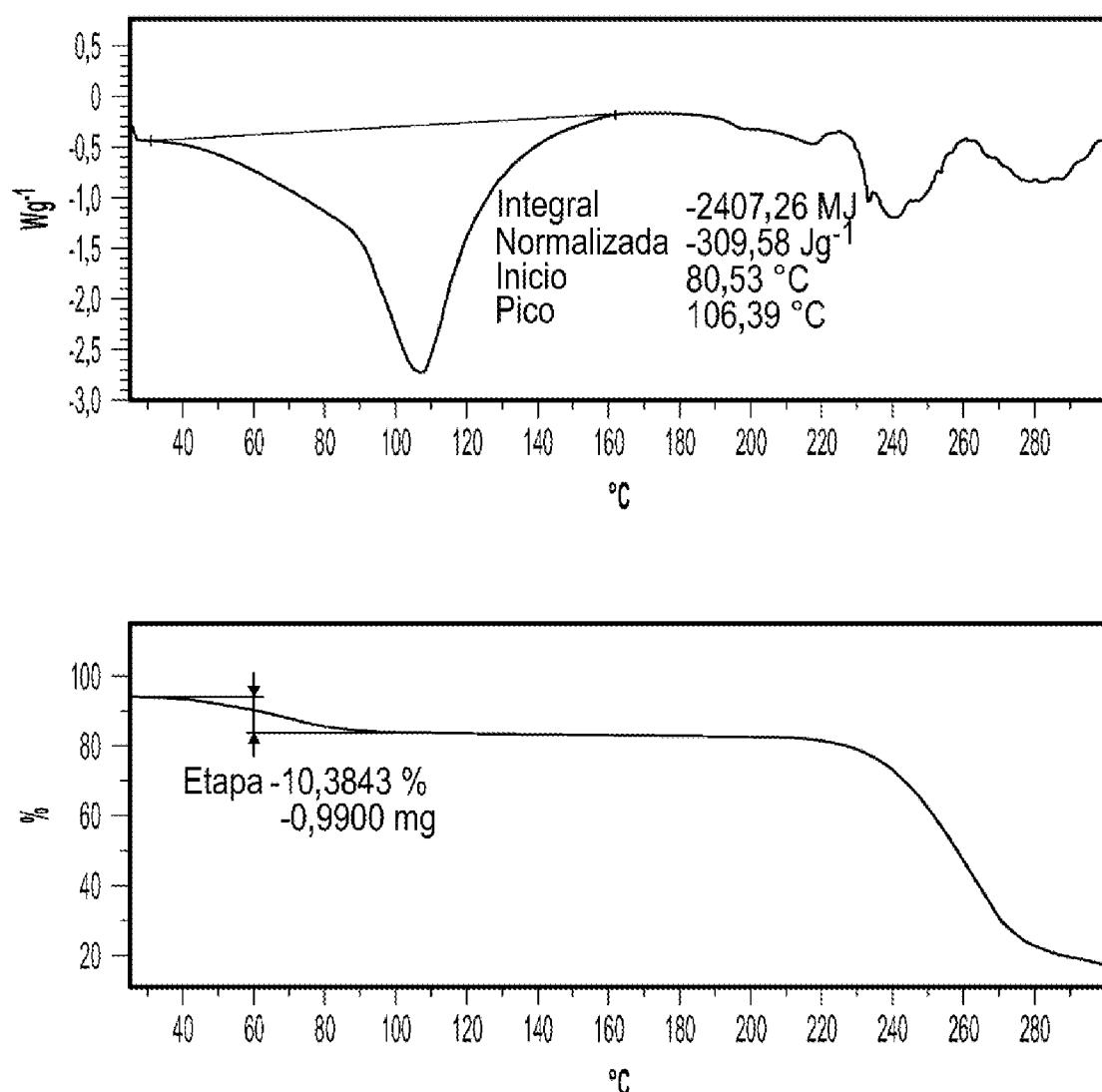


**FIG. 21**

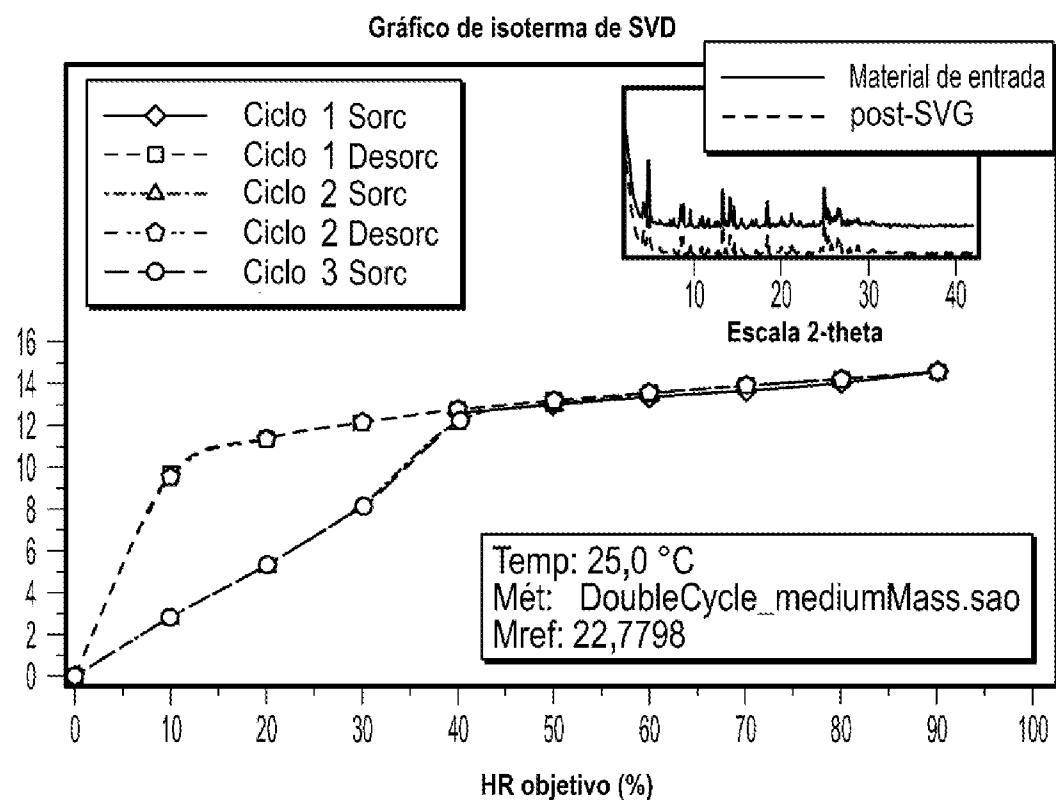
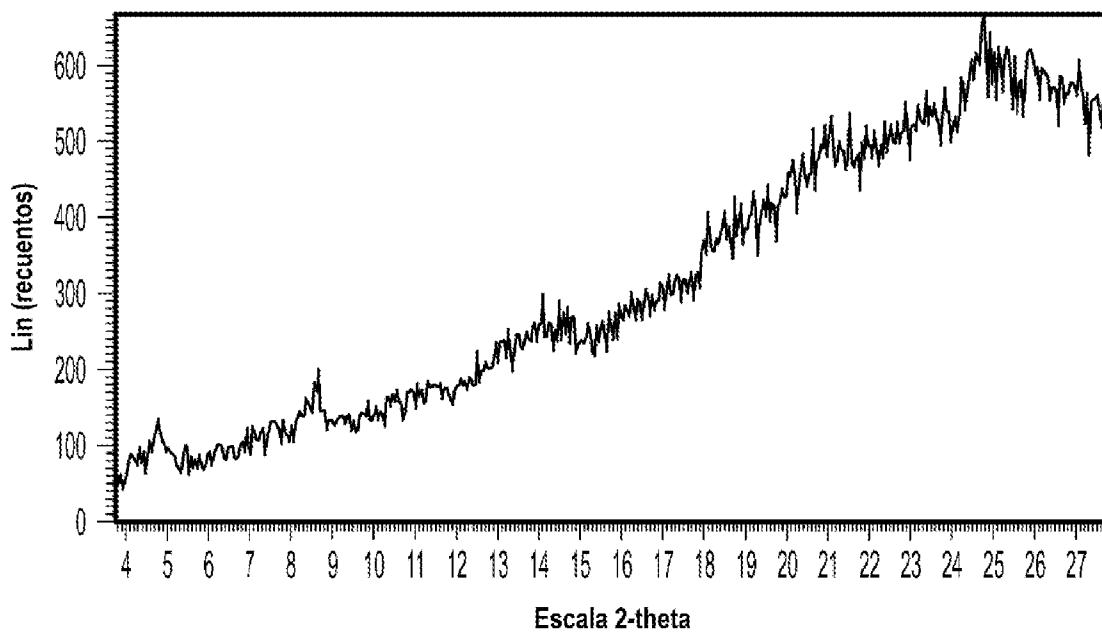




**FIG. 23**



**FIG. 24**

**FIG. 25****FIG. 26**