



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 298 358**

51 Int. Cl.:  
**C07C 381/12** (2006.01)  
**A61K 31/167** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)  
**A61P 13/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02717168 .5**  
86 Fecha de presentación : **16.04.2002**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1295870**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2003**

54 Título: **Cristales de tosilato de suplatast.**

30 Prioridad: **16.04.2001 JP 2001-117165**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.05.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.05.2008**

73 Titular/es:  
**TAIHO PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**  
**27 Kanda Nishiki-cho 1-chome**  
**Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es: **Ushio, Takanori;**  
**Miura, Hidenori y**  
**Nagai, Keiko**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 298 358 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

Cristales de tosilato de suplatast.

5 **Campo técnico**

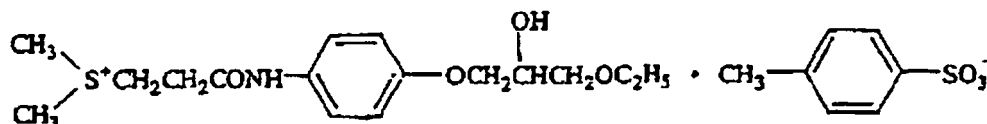
La presente invención se refiere a un nuevo cristal de tosilato de suplatast útil como agente antialérgico o como medicación para la disuria, y a un proceso para la preparación del cristal.

10 **Antecedentes**

El tosilato de suplatast [p-toluenosulfonato de (±)-[2-[4-(3-etoxi-2-hidroxi-propoxi)fenilcarbamoil] etil]dimetilsulfonio] representado por la fórmula descrita más adelante tiene una excelente acción inhibidora frente a la formación de anticuerpos IgE, es útil como medicación para diferentes enfermedades alérgicas tales como el asma bronquial, la dermatitis atópica y la rinitis alérgica y es utilizado en forma de racemato como producto farmacéutico (véase la Publicación de Patente Japonesa N° Hei 3-70698). Se sabe también que el tosilato de suplatast es útil como medicación para la disuria o el prurito asociado con la diálisis renal (WO 00/27383, Patente Japonesa Dejada Abierta N° Hei 11-315019).

20

25



30

Como cristales del racemato del tosilato de suplatast, se conocen los preparados por el proceso descrito en la Publicación de Patente Japonesa N° Hei 3-70698 y en la Patente Japonesa Dejada Abierta N° Hei 7-252213 (cristales que serán denominados de aquí en adelante “primer cristal” y “segundo cristal”, respectivamente).

35

40

El primer cristal del tosilato de suplatast es sin embargo un compuesto peculiar, ya que la proporción de su sustancia ópticamente activa fluctúa cuando es recristalizado a una concentración elevada según está descrito en la Patente Japonesa Dejada Abierta N° Hei 7-300453 o en *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 2372-2374 (1996). El ajuste de la proporción de la sustancia ópticamente activa dentro de un rango predeterminado, manteniendo de este modo su calidad como producto farmacéutico, requiere la operación de recristalización a una concentración disminuida de la solución, lo cual necesita una gran cantidad de solvente para la recristalización. Además, como la recristalización a una concentración elevada produce fluctuaciones en la proporción de la sustancia ópticamente activa, el cristal no puede ser recogido de una solución madre recristalizada y la cantidad total de la solución madre es inevitablemente desechada, lo cual da lugar a un aumento del coste de producción. Otro problema es que el cristal cuya proporción de sustancia ópticamente activa permanece fuera de un rango predeterminado debido a las fluctuaciones debe ser desechado. La razón por la cual el primer cristal padece fluctuaciones en la proporción de la sustancia ópticamente activa no se conoce claramente, pero se supone que es debido al crecimiento del cristal en una porción que experimenta un cambio ligero de la proporción (véase “*Kagaku*, **56**, N° 6, 47-54 (1999)”).

45

50

Además, la elevada higroscopicidad del tosilato de suplatast, del primer cristal y del segundo cristal, altera el manejo fácil durante los ensayos de calidad, la gestión de almacenamiento o la etapa de preparación del fármaco. Descrito específicamente, el contenido en agua del cristal aumenta durante su etapa de preparación, lo cual puede cambiar su propiedad de adhesión, haciendo difícil incluirlo en cápsulas o, desde el punto de vista de la gestión de calidad, puede producir una caída del punto de fusión debida a la absorción de humedad, haciendo que no cumpla las especificaciones. Es por tanto necesario controlar seriamente el entorno de almacenamiento. El segundo cristal del tosilato de suplatast no ha sido desarrollado todavía como producto farmacéutico, ya que una deliquesencia considerablemente elevada hace difícil controlar su calidad.

55 **Descripción de la invención**

60

A la vista de todo lo anterior, los presentes inventores han llevado a cabo una extensa investigación. Como resultado, han encontrado una nueva forma cristalina del tosilato de suplatast que tiene no sólo un patrón de difracción de rayos X diferente del de la forma cristalina convencional y está sustancialmente libre de fluctuaciones de la proporción de sustancia ópticamente activa, sino que tiene también una baja higroscopicidad, es purificado convenientemente y, al ser excelente en estabilidad y facilidad de manejo, puede ser preparado mediante cristalización o recristalización del tosilato de suplatast en un solvente específico, y completaron la invención.

65

En un aspecto de la presente invención, se proporciona así una forma cristalina del tosilato de suplatast (que será denominada de aquí en adelante “cristal de la invención”) que presenta picos característicos en la difracción de rayos X del polvo en ángulos de difracción ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) de  $5,6^\circ$ ,  $9,0^\circ$ ,  $11,0^\circ$ ,  $15,3^\circ$ ,  $16,5^\circ$ ,  $17,2^\circ$ ,  $17,9^\circ$ ,  $19,2^\circ$ ,  $19,9^\circ$  y  $21,5^\circ$ .

## ES 2 298 358 T3

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona también un proceso para la preparación del cristal del tosilato de suplatast anteriormente descrito, que comprende la cristalización o la recristalización del tosilato de suplatast a partir de un solvente mixto acetona-agua o de un solvente mixto alcohol alifático C<sub>2-4</sub>-agua.

5 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona también una composición farmacéutica que contiene el cristal de tosilato de suplatast anteriormente descrito.

Se describe además la utilización del cristal de tosilato de suplatast anteriormente descrito para la preparación de una composición farmacéutica.

10

Se describe también un método de tratamiento de enfermedades alérgicas, de la disuria o del prurito asociado con la diálisis renal, que comprende la administración de una cantidad eficaz del cristal de tosilato de suplatast anteriormente descrito.

15

### Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 es un patrón de difracción de rayos X del polvo del cristal de tosilato de suplatast de la invención (Ejemplo 1), en la cual la ordenada describe la intensidad de los rayos X y la abscisa describe el ángulo de difracción ( $2\theta$ ).

20

La Fig. 2 es un patrón de difracción de rayos X del polvo del primer cristal de tosilato de suplatast (Ejemplo Comparativo 1), en la cual la ordenada describe la intensidad de los rayos X y la abscisa describe el ángulo de difracción ( $2\theta$ ).

25

La Fig. 3 es un patrón de difracción de rayos X del polvo del segundo cristal de tosilato de suplatast (Ejemplo Comparativo 4), en la cual la ordenada describe la intensidad de los rayos X y la abscisa describe el ángulo de difracción ( $2\theta$ ).

30

La Fig. 4 es una gráfica que ilustra el incremento del contenido en agua, a 25°C y a una humedad relativa del 75%, del cristal de tosilato de suplatast de la invención (Ejemplo 1), del primer cristal de tosilato de suplatast (producto disponible comercialmente) y del segundo cristal de tosilato de suplatast (Ejemplo Comparativo 4).

### Modo mejor de llevar a cabo la invención

35

El cristal de la invención está disponible por cristalización o recristalización del tosilato de suplatast (incluyendo el primer cristal y el segundo cristal anteriormente descritos) a partir de un solvente mixto acetona-agua o de un solvente mixto alcohol alifático C<sub>2-4</sub>-agua. Ejemplos del alcohol alifático C<sub>2-4</sub> incluyen etanol, propanol, 2-propanol y 2-butanol. Desde el punto de vista de la facilidad de operación, de la uniformidad de la proporción de sustancia ópticamente activa y de la eficacia de recogida del cristal de la invención, se prefiere un solvente mixto de 2-propanol, 2-butanol o acetona con agua entre los solventes mixtos anteriormente descritos.

40

No se impone ninguna limitación particular sobre la concentración del solvente siempre que no produzca fluctuaciones de la proporción de sustancia ópticamente activa, permita la disolución bajo calentamiento y permita la formación de cristales cuando es almacenado a una temperatura predeterminada. La concentración varía normalmente del 10 al 70% P/V, preferiblemente del 15 al 60% P/V, más preferiblemente del 15 al 50% P/V.

45

Aunque el contenido en agua del solvente mixto puede ser seleccionado según sea necesario, dependiendo de la naturaleza del solvente orgánico, varía normalmente del 0,3 al 15% V/V, preferiblemente del 0,5 al 12% V/V, más preferiblemente del 0,8 al 10% V/V, siendo particularmente preferible del 1,5 al 3% V/V con el fin de precipitar preferencialmente el cristal de la invención. La precipitación del primer cristal ocurre sin agua, mientras que la cantidad formada del cristal de la invención disminuye notablemente con un contenido de agua superior al 15% V/V. Es por tanto muy importante controlar el contenido en agua dentro de un rango predeterminado. Aunque la temperatura después de la disolución del tosilato de suplatast puede ser seleccionada según sea necesario, varía normalmente de 30 a 65°C, más preferiblemente de 30 a 50°C. La temperatura de almacenamiento varía normalmente de -50 a 30°C, preferiblemente de -40 a 20°C, más preferiblemente de -30 a 10°C. Después del almacenamiento a una temperatura predeterminada, puede añadirse una cantidad adecuada de un cristal de tosilato de suplatast como cristal iniciador para estimular la cristalización. La cantidad del cristal iniciador es normalmente del 5% P/P o menor, preferiblemente del 3% P/P o menor, más preferiblemente del 1% P/P o menor, sobre la base del tosilato de suplatast disuelto en el solvente. Después del almacenamiento a una temperatura predeterminada, puede dejarse reposar la solución mientras se agita con el fin de acortar el tiempo de cristalización y de controlar el tamaño de partícula.

60

El patrón de difracción de rayos X del polvo del cristal de la invención así obtenido es según está ilustrado en la Fig. 1. El cristal muestra picos característicos en ángulos de difracción ( $2\theta \pm 1$ ) de 5,6°, 9,0°, 11,0°, 15,3°, 16,5°, 17,2°, 17,9°, 19,2°, 19,9° y 21,5° aproximadamente. Por otra parte, el patrón de difracción de rayos X del polvo del primer cristal es según está ilustrado en la Fig. 2, y se encuentran picos en ángulos de difracción de 6,7°, 13,3°, 19,0°, 20,0°, 21,7° y 22,6° aproximadamente. El patrón de difracción de rayos X del polvo del segundo cristal es según está ilustrado en la Fig. 3, y se encuentran picos en ángulos de difracción de 5,7°, 12,0°, 17,4°, 19,8°, 21,7°, 22,9° y 24,0°

65

aproximadamente. Los datos de difracción de rayos X del polvo fueron recogidos mediante la exposición del cristal a una radiación  $\text{CuK}\alpha$  (1,541 Å) en un Difractómetro de rayos X Philips PW3050 y la detección de los picos por un goniómetro vertical.

5 El cristal de la invención puede ser preparado muy fácilmente a partir del primer del cristal o del segundo cristal de tosilato de suplatast empleado normalmente. La proporción de su sustancia ópticamente activa está fijada casi a 1,0, por lo que puede ser recuperado incluso de la solución madre después de la recristalización y por tanto no tiene un efecto medioambiental adverso; y en comparación con el cristal convencional, la cantidad utilizada de solvente después de la recristalización puede ser reducida a la mitad, lo cual facilita el tratamiento en grandes cantidades. Además, como  
10 el cristal de la invención no tiene fluctuaciones de la proporción de sustancia ópticamente activa, cumple siempre la especificación, lo cual mejora su tasa de recuperación.

Además, el cristal de la invención es ventajoso en cuanto a la gestión de la calidad, debido a una estabilidad durante el almacenamiento considerablemente elevada.

15 Además, el cristal de la invención al tener una higroscopicidad más baja que el primer cristal o el segundo cristal convencionales, está libre por tanto de fluctuaciones en el contenido de agua, o de una disminución del punto de fusión o de un cambio en el espectro IR debido a la absorción de humedad en cualquier etapa de preparación, ensayo de calidad, almacenamiento o preparación de un fármaco. No es necesario controlar seriamente el entorno de operación  
20 y, en este sentido, es un cristal excelente en cuanto a facilidad de manejo.

Después de la pulverización, o sin pulverización, el cristal de tosilato de suplatast de la presente invención puede ser formulado en composiciones farmacéuticas en diferentes formas, por ejemplo, formulaciones disponibles oralmente tales como tabletas, cápsulas, gránulos, gránulos finos, polvos y jarabes secos, y preparaciones para uso externo tales  
25 como supositorios, inhalaciones, gotas nasales, ungüentos, emplastos y aerosoles e inyecciones. Estas composiciones farmacéuticas pueden ser preparadas de una manera conocida *per se* en la técnica mediante la utilización de un vehículo farmacológicamente aceptable. Las preparaciones sólidas para administración oral tales como tabletas, tabletas revestidas, gránulos, polvos, jarabes secos o cápsulas pueden ser preparadas mediante la adición de un excipiente y, si es necesario, de un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un colorante, un corrector del sabor y/o un corrector del aroma, al ingrediente eficaz y el tratamiento posterior de la mezcla de la forma convencional. Las preparaciones  
30 líquidas para administración oral tales como preparaciones líquidas para uso interno o jarabes pueden ser preparadas mediante la adición de un corrector del sabor, un tampón, un estabilizante y/o un corrector del aroma al ingrediente eficaz y el tratamiento posterior de la mezcla resultante de manera convencional. Las inyecciones tales como la inyección subcutánea, la inyección intramuscular o la inyección intravenosa pueden ser preparadas mediante la adición  
35 de un regulador del pH, un tampón, un estabilizante, un agente regulador de la isotonicidad y/o un anestésico local al ingrediente eficaz y el tratamiento posterior de la mezcla de la manera convencional. Un supositorio rectal puede ser preparado mediante la adición de un excipiente al ingrediente eficaz y la adición posterior a todo ello de un surfactante, si es necesario, y el tratamiento posterior de la mezcla resultante de la manera convencional. Un ungüento en forma de pasta, crema o gel puede ser preparado mediante la adición de una base empleada comúnmente, un estabilizante,  
40 un humectante y/o un conservante, según sea necesario, y la mezcla posterior de los mismos. Ejemplos de la base incluyen vaselina blanca, parafina, glicerina, derivados de celulosa, polietilén glicol, silicio y bentonita. Ejemplos del conservante incluyen paraoxibenzoato de metilo, paraoxibenzoato de etilo y paraoxibenzoato de propilo. Un emplasto puede ser preparado mediante la aplicación del ungüento, crema, gel o pasta anteriormente descritos a un soporte empleado comúnmente de la manera convencional. Ejemplos de soporte incluyen tejidos planos de algodón, fibra cortada o fibras químicas, telas no tejidas y películas o láminas expandidas de cloruro de polivinilo blando, polietileno o poliuretano.  
45

Estas composiciones farmacéuticas son útiles como remedio para enfermedades alérgicas de humanos y otros mamíferos tales como el asma bronquial, la dermatitis atópica y la rinitis alérgica, para la disuria o el prurito asociado con la diálisis renal (véase la Publicación de Patente Japonesa N° Hei 3-70693, WO 00/27383, la Patente Japonesa  
50 Dejada Abierta N° Hei 11-315019).

La composición farmacéutica de la presente invención es muy eficaz para tratar o aliviar diferentes síntomas de la disuria tales como la polaquiuria, la incontinencia, la urodinia y la cistalgia. En particular, la composición farmacéutica  
55 de la presente invención alivia notablemente los síntomas principales de la disuria, más específicamente la polaquiuria, la urodinia y la cistalgia, resultantes de enfermedades relacionadas con la vejiga o con la próstata, con el cáncer de vejiga o el cáncer de próstata. Ejemplos preferidos de la enfermedad causativa incluyen enfermedades de la pared de la vejiga o enfermedades oclusivas del tracto urinario tales como la cistitis aguda o crónica, la cistitis intersticial, la cistitis hemorrágica, la cistitis debida a radiación, la tuberculosis vesical, la constricción del cuello vesical, el cáncer de vejiga, la prostatitis aguda o crónica, el cáncer prostático y la hipertrofia prostática, siendo particularmente preferidas  
60 la cistitis aguda o crónica, la cistitis intersticial, la cistitis hemorrágica, la cistitis debida a radiación, la tuberculosis vesical, el cáncer de vejiga y la prostatitis aguda o crónica. La composición farmacéutica de la presente invención es particularmente eficaz para mejorar el volumen de orina emitido en una micción individual, aliviando de este modo la polaquiuria, y para el tratamiento o el mejoramiento de la cistalgia.

65 Cuando la composición farmacéutica de la presente invención contiene, además del cristal de tosilato de suplatast, un fármaco esteroide, tiene efectos terapéuticos mejorados. Además, tal uso combinado es deseable también desde el punto de vista de la prevención de los efectos colaterales en el tratamiento de la cistitis crónica, la cistitis

intersticial o la prostatitis crónica, ya que la cantidad administrada del fármaco esteroide puede ser reducida proporcionalmente.

Aunque la cantidad del cristal de tosilato de suplatast para ser incorporada en la composición farmacéutica anteriormente descrita varía dependiendo del síntoma del paciente al cual se va a administrar la composición, de la forma de dosificación, etcétera, una cantidad preferida varía normalmente de 5 a 1000 mg aproximadamente en un agente para administración oral, de 0,1 a 500 mg aproximadamente en una inyección y de 5 a 1000 mg aproximadamente en un supositorio o preparación para uso externo, por cada forma de dosificación unitaria. La dosis diaria de los cristales de tosilato de suplatast en la composición farmacéutica también varía dependiendo del síntoma, etcétera, por lo que no puede ser determinada de manera sistemática, pero se prefiere de 0,1 a 5000 mg aproximadamente.

### Ejemplos

La presente invención será descrita a continuación con más detalle mediante Ejemplos. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que la presente invención no está limitada a los mismos o por los mismos.

#### Ejemplo 1

A 24,0 g de los primeros cristales de tosilato de suplatast se añadieron 34,5 ml de acetona y 1,5 ml de agua. La mezcla fue calentada a 30°C para disolver lo primero en lo segundo, seguido por enfriamiento a 5°C aproximadamente. Posteriormente, se añadieron 5 mg aproximadamente de los primeros cristales de tosilato de suplatast como cristales iniciadores y la mezcla fue agitada a la misma temperatura para producir la precipitación. Los cristales así precipitados fueron filtrados y secados para dar lugar a 16,24 g (tasa de recuperación: 67,7%) de cristales de tosilato de suplatast de la presente invención. Tenían un punto de fusión de 82,2°C. Los resultados de la difracción de rayos X del polvo de los cristales están mostrados en la Fig. 1

#### Ejemplo 2

A 2,0 g de los primeros cristales de tosilato de suplatast se añadieron 4,0 ml de 2-propanol y 0,2 ml de agua. La mezcla fue calentada a 40°C para disolver lo primero en lo segundo. Después de enfriar a 5°C aproximadamente, se añadieron 5 mg aproximadamente de los primeros cristales de tosilato de suplatast como cristales iniciadores. La mezcla se dejó reposar a -20°C para producir la precipitación. Los cristales así precipitados fueron filtrados y secados para dar lugar a 1,68 g (tasa de recuperación: 84,0%) de los cristales de tosilato de suplatast de la presente invención. Su punto de fusión era de 82,3°C. El patrón de difracción de rayos X del polvo de los cristales resultantes fue similar al de los cristales de la Fig. 1 y se encontraron picos característicos en ángulos de difracción ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) de 5,6°, 9,0°, 11,0°, 15,3°, 16,5°, 17,2°, 17,9°, 19,2°, 19,9° y 21,5°.

#### Ejemplo 3

A 2,0 g de los primeros cristales de tosilato de suplatast se añadieron 12,0 ml de acetona y 0,3 ml de agua. La mezcla fue calentada a 30°C para disolver lo primero en lo segundo. Después de enfriar a 5°C aproximadamente, se añadieron 5 mg aproximadamente de los primeros cristales de tosilato de suplatast como cristales iniciadores. La mezcla se dejó reposar a la misma temperatura para producir la precipitación. Los cristales así precipitados fueron filtrados y secados para dar lugar a 1,44 g (tasa de recuperación: 72,0%) de los cristales de tosilato de suplatast de la presente invención. Su punto de fusión era de 83,3°C. El patrón de difracción de rayos X del polvo de los cristales resultante fue similar al de los cristales de la Fig. 1 y se encontraron picos característicos en ángulos de difracción ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) de 5,6°, 9,0°, 11,0°, 15,3°, 16,5°, 17,2°, 17,9°, 19,2°, 19,9° y 21,5°.

#### Ejemplo 4

A 1,0 g de los primeros cristales de tosilato de suplatast se añadieron 1,0 ml de etanol y 0,1 ml de agua. La mezcla fue calentada a 40°C para disolver lo primero en lo segundo. Después de enfriar a 5°C aproximadamente, se añadieron 5 mg aproximadamente de los primeros cristales de tosilato de suplatast como cristales iniciadores. La mezcla se dejó reposar a -20°C para producir la precipitación. Los cristales así precipitados fueron filtrados y secados para dar lugar a 0,89 g (tasa de recuperación: 89,0%) de los cristales de tosilato de suplatast de la presente invención. Su punto de fusión era de 83,0°C. El patrón de difracción de rayos X del polvo de los cristales resultantes fue similar al de los cristales de la Fig. 1 y se encontraron picos característicos en ángulos de difracción ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) de 5,6°, 9,0°, 11,0°, 15,3°, 16,5°, 17,2°, 17,9°, 19,2°, 19,9° y 21,5°.

#### Ejemplo 5

A 2,0 g de los primeros cristales de tosilato de suplatast se añadieron 4,0 ml de 2-butanol y 0,4 ml de agua. La mezcla fue calentada a 40°C para disolver lo primero en lo segundo. Después de enfriar a 5°C aproximadamente, se añadieron 5 mg aproximadamente de los primeros cristales de tosilato de suplatast como cristales iniciadores. La mezcla se dejó reposar a -20°C para producir la precipitación. Los cristales así precipitados fueron filtrados y secados para dar lugar a 1,44 g (tasa de recuperación: 72,0%) de los cristales de tosilato de suplatast de la presente invención. Su punto de fusión era de 82,3°C. El patrón de difracción de rayos X del polvo de los cristales resultantes fue similar

## ES 2 298 358 T3

al de los cristales de la Fig. 1 y se encontraron picos característicos en ángulos de difracción ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) de  $5,6^\circ$ ,  $9,0^\circ$ ,  $11,0^\circ$ ,  $15,3^\circ$ ,  $16,5^\circ$ ,  $17,2^\circ$ ,  $17,9^\circ$ ,  $19,2^\circ$ ,  $19,9^\circ$  y  $21,5^\circ$ .

### Ejemplo 6

5 A 10,0 g de los primeros cristales de tosilato de suplatast se añadieron 30 ml de acetona y 1 ml de agua. La mezcla fue calentada a  $40^\circ\text{C}$  para disolver lo primero en lo segundo. Después de enfriar a  $5^\circ\text{C}$  aproximadamente, se añadieron 5 mg aproximadamente de los primeros cristales de tosilato de suplatast como cristales iniciadores. La mezcla se dejó reposar a  $-20^\circ\text{C}$  para producir la precipitación. Los cristales así precipitados fueron filtrados y secados para dar lugar a 8,96 g (tasa de recuperación: 89,6%) de los cristales de tosilato de suplatast de la presente invención. Su punto de fusión era de  $81,9^\circ\text{C}$ . El patrón de difracción de rayos X del polvo de los cristales resultantes fue similar al del cristal de la Fig. 1 y se encontraron picos característicos en ángulos de difracción ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) de  $5,6^\circ$ ,  $9,0^\circ$ ,  $11,0^\circ$ ,  $15,3^\circ$ ,  $16,5^\circ$ ,  $17,2^\circ$ ,  $17,9^\circ$ ,  $19,2^\circ$ ,  $19,9^\circ$  y  $21,5^\circ$ . El filtrado fue destilado bajo presión reducida para eliminar el solvente. Al residuo se añadieron 3 ml de acetona y 0,1 ml de agua. La mezcla fue calentada a  $40^\circ\text{C}$  para disolver lo primero en lo segundo. Después de enfriar a  $5^\circ\text{C}$  aproximadamente, se añadieron 3 mg aproximadamente de los primeros cristales de tosilato de suplatast como cristales iniciadores. La mezcla se dejó reposar a  $-20^\circ\text{C}$  para producir la precipitación. Los cristales así precipitados fueron filtrados y secados, mediante lo cual se obtuvieron 0,63 g (tasa de recuperación: 63,0%, tasa de recuperación total: 96%) de los cristales de tosilato de suplatast de la invención. El punto de fusión era de  $82,1^\circ\text{C}$ . El patrón de difracción de rayos X del polvo de los cristales así obtenidos fue similar al de la Fig. 1 y se encontraron picos característicos en ángulos de difracción ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) de  $5,6^\circ$ ,  $9,0^\circ$ ,  $11,0^\circ$ ,  $15,3^\circ$ ,  $16,5^\circ$ ,  $17,2^\circ$ ,  $17,9^\circ$ ,  $19,2^\circ$ ,  $19,9^\circ$  y  $21,5^\circ\text{C}$ . Los cristales obtenidos mediante la primera operación y los obtenidos mediante la segunda operación mostraron ambos una proporción de sustancia ópticamente activa de 1,00 aproximadamente.

### Ejemplo Comparativo 1

25 A 1,0 g de los primeros cristales de tosilato de suplatast se añadieron 4,0 ml de 2-propanol. La mezcla fue calentada a  $40^\circ\text{C}$  para disolver lo primero en lo segundo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 5 mg aproximadamente de los primeros cristales de tosilato de suplatast como cristales iniciadores. La mezcla se dejó reposar a  $5^\circ\text{C}$  para producir la precipitación. Los cristales así precipitados fueron filtrados y secados para dar lugar a 0,92 g (tasa de recuperación: 92,0%) de los primeros cristales de tosilato de suplatast del Ejemplo Comparativo 1. Su punto de fusión era de  $87,5^\circ\text{C}$ .

### Ejemplo Comparativo 2

35 A 2,0 g de los primeros cristales de tosilato de suplatast se añadieron 12 ml de etanol. La mezcla fue calentada a  $40^\circ\text{C}$  para disolver lo primero en lo segundo. Después de enfriar a temperatura ambiente y de añadir 12 ml de éter isopropílico, se añadieron 10 mg aproximadamente de los primeros cristales de tosilato de suplatast como cristales iniciadores. La mezcla se dejó reposar a  $5^\circ\text{C}$  para producir la precipitación. Los cristales así precipitados fueron filtrados y secados para dar lugar a 1,82 g (tasa de recuperación: 91,0%) de los primeros cristales de tosilato de suplatast del Ejemplo Comparativo 2. Su punto de fusión era de  $86,7^\circ\text{C}$ .

### Ejemplo Comparativo 3

45 A 1,0 g de los primeros cristales de tosilato de suplatast se añadió 1,0 ml de etanol. La mezcla fue calentada a  $40^\circ\text{C}$  para disolver lo primero en lo segundo. Después de enfriar a  $5^\circ\text{C}$  aproximadamente, se añadieron 2 mg aproximadamente de los primeros cristales de tosilato de suplatast como cristales iniciadores. La mezcla se dejó reposar a  $-20^\circ\text{C}$  para producir la precipitación. Los cristales así precipitados fueron filtrados y secados para dar lugar a 0,81 g (tasa de recuperación: 81,0%) de los primeros cristales de tosilato de suplatast del Ejemplo Comparativo 3. Su punto de fusión era de  $87,1^\circ\text{C}$ .

### Ejemplo Comparativo 4

55 A 10,0 g de los primeros cristales de tosilato de suplatast se añadieron 40 ml de 2-propanol. La mezcla fue calentada a  $70^\circ\text{C}$  para disolver lo primero en lo segundo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 20 mg aproximadamente de los segundos cristales de tosilato de suplatast como cristales iniciadores. La mezcla se dejó reposar a  $20^\circ\text{C}$  para producir la precipitación. Los cristales así precipitados fueron filtrados y secados para dar lugar a 9,32 g (tasa de recuperación: 93,2%) del segundo cristal de tosilato de suplatast del Ejemplo Comparativo 4. Su punto de fusión era de  $81,7^\circ\text{C}$ .

### 60 Ensayo 1

#### *Medida de la Proporción de Sustancia Ópticamente Activa*

65 Se midió la proporción de sustancia ópticamente activa de cada uno de los cristales de tosilato de suplatast de la presente invención obtenidos en los Ejemplos 1 a 3 y de los primeros cristales de tosilato de suplatast obtenidos en los Ejemplos Comparativos 1 a 3, utilizando una columna de fase estacionaria quirál ("Chiralcel OD-H", 4,6 mm x 25 cm, producto de Daicel Chemical Industries) con n-hexano-etanol-ácido trifluoroacético-dietilamina (750:250:5:1)

## ES 2 298 358 T3

como fase móvil. Como resultado, se puso de manifiesto que los primeros cristales experimentaron un cambio en la proporción de la sustancia ópticamente activa, mientras que el cristal de la invención no sufrió ningún cambio en la proporción de la sustancia ópticamente activa.

5

TABLA 1

*Proporción de sustancia ópticamente activa del tosilato de suplatast*

10

Muestra	Forma cristalina	Proporción de sustancia ópticamente activa ( (+) / (-) )
Ejemplo 1	Cristal de la invención	1,00
Ejemplo 2	Cristal de la invención	1,00
Ejemplo 3	Cristal de la invención	1,00
Ejemplo Comparativo 1	Primer cristal	1,09
Ejemplo Comparativo 2	Primer cristal	0,97
Ejemplo Comparativo 3	Primer cristal	0,94

15

20

25

Se midió la proporción de sustancia ópticamente activa del tosilato de suplatast en la solución madre de cada uno de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos según se describió anteriormente. La proporción en los Ejemplos 1 a 6 fue de 0,99 a 1,01, mientras que fue 0,57 en el Ejemplo Comparativo 1, 0,87 en el Ejemplo Comparativo 2 y 0,42 en el Ejemplo Comparativo 3. Por consiguiente, el cristal de la invención puede ser recuperado de nuevo a partir de la solución madre, mientras que el primer cristal no puede ser recuperado de la solución madre. Tal fenómeno se debe al fenómeno de enriquecimiento óptico observado típicamente tras la formación del primer cristal.

30

### Ensayo 2

35

#### *Ensayo de Higroscopicidad 1*

En un desecador (ajustado a una HR del 75%) que tenía una solución acuosa saturada de cloruro de sodio cargada en el mismo, se almacenaron a 25°C 1,0 g de cada uno de los cristales de tosilato de suplatast de la invención obtenidos en el Ejemplo 1, de los primeros cristales de tosilato de suplatast disponibles comercialmente y de los segundos cristales de tosilato de suplatast obtenidos en el Ejemplo Comparativo 4, y se midió el cambio de peso dependiente del tiempo.

40

Como es obvio a partir de la Fig. 4, se entiende que el cristal de la invención es excelente en cuanto a facilidad de manejo en cualquier etapa de preparación, en el ensayo de calidad, en el almacenamiento y en la preparación de fármacos, ya que tiene una higroscopicidad menor que el primer cristal y que el segundo cristal.

45

### Ensayo 3

50

#### *Ensayo de Higroscopicidad 2*

Cada uno de los cristales de tosilato de suplatast de la invención obtenidos en el Ejemplo 1 y de los segundos cristales obtenidos de acuerdo con el proceso del Ejemplo Comparativo 4 (0,5 g de cada uno) fueron almacenados a 40°C y a una humedad relativa del 50% durante 14 días, seguido por la observación de su aspecto, de la difracción de rayos X del polvo y de calorimetría de barrido diferencial (DSC) con el fin de investigar su estabilidad durante el almacenamiento. Como resultado, el cristal de la invención estuvo casi libre de un cambio de aspecto, y también casi libre de cambios en los picos de difracción de rayos X del polvo y en la DSC. El segundo cristal mostró delicuescencia después de su almacenamiento durante una semana, por los que no se midieron ni los picos de difracción de rayos X del polvo ni la DSC.

55

60

### Ensayo 4

#### *Ensayo de Estabilidad en Calor*

Los cristales de tosilato de suplatast de la invención obtenidos de acuerdo con el proceso del Ejemplo 1 y los primeros cristales de tosilato de suplatast disponibles comercialmente, 3,6 g de cada uno, fueron almacenados a 60°C durante 3 meses en un recipiente hermético de vidrio y se midió la cantidad de formación y la difracción de rayos

65

## ES 2 298 358 T3

X del polvo de un producto de descomposición (derivado ( $\pm$ )-4-(3-etoxi-2-hidroxiopropoxi)anilina) con el fin de investigar la estabilidad de almacenamiento con calor. La cantidad del producto de descomposición está mostrada en la Tabla 2.

TABLA 2

*Producto de descomposición formado a 60°C (% en peso)*

Muestra	Tiempo (meses)	Producto de descomposición formado (% en peso)		
		Lote 1	Lote 2	Lote 3
Cristal de la invención	1	0,0	0,0	0,0
	2	0,0	0,0	0,0
	3	0,0	0,0	0,0
Primer cristal	1	0,1	0,0	0,0
	2	1,1	0,7	0,5
	3	2,1	1,5	1,4

Como resultado, no se reconoció en ningún cristal un cambio en el patrón de difracción de rayos X del polvo que mostrara la transición del cristal. El primer cristal formaba un 1,7% en peso aproximadamente de un producto de descomposición después de 3 meses de almacenamiento, mientras que no apareció ningún producto de descomposición procedente del cristal de la invención incluso después de 3 meses, sugiriendo que el cristal de la invención tiene una excelente estabilidad durante el almacenamiento con calor.

### Ejemplo de Formulación 1

#### *Tabletas*

Cristal de tosilato de suplatast (Ejemplo 1)	50 mg
Almidón de maíz	50 mg
Celulosa microcristalina	50 mg
Hidroxiopropil celulosa	15 mg
Lactosa	47 mg
Talco	2 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Etil celulosa	30 mg
Glicérido insaturado	2 mg
Dióxido de titanio	2 mg

Los ingredientes anteriormente descritos en las proporciones dadas fueron convertidos en tabletas, 250 mg cada una, de la manera convencional.

## ES 2 298 358 T3

### Ejemplo de Formulación 2

#### *Gránulos*

5	Cristal de tosilato de suplatast (Ejemplo 1)	300 mg
	Lactosa	540 mg
10	Almidón de maíz	100 mg
	Hidroxipropil celulosa	50 mg
15	Talco	10 mg

Los ingredientes anteriormente descritos en las proporciones dadas fueron convertidos en gránulos, 1000 mg cada envase, de la manera convencional.

### 20 Ejemplo de Formulación 3

#### *Cápsulas*

25	Cristal de tosilato de suplatast (Ejemplo 1)	100 mg
	Lactosa	30 mg
30	Almidón de maíz	50 mg
	Celulosa microcristalina	10 mg
35	Estearato de magnesio	3 mg

Los ingredientes anteriormente descritos en las proporciones dadas fueron convertidos en cápsulas, 193 mg cada una, de la manera convencional.

### 40 Ejemplo de Formulación 4

#### *Jarabes Secos*

45	Cristales de tosilato de suplatast (Ejemplo 1)	50 mg
	Lactosa-sacarosa	949 mg
50	Aroma	c.s.

Los ingredientes anteriormente descritos en las proporciones dadas fueron convertidos en jarabes secos, conteniendo cada envase 1000 mg, de la manera convencional.

### 55 Ejemplo de Formulación 5

#### *Supositorios*

60	Cristal de tosilato de suplatast (Ejemplo 1)	300 mg
	“Witepsol W-35”	1400 mg

65 (Marca registrada, mezcla de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos saturados de ácido láurico a ácido esteárico, producto de Dynamite Nobel Co., Ltd.).

## ES 2 298 358 T3

Los ingredientes anteriormente descritos en las proporciones dadas fueron convertidos en un supositorio de la manera convencional.

### **Aplicabilidad industrial**

5

Debido a méritos tales como una proporción de sustancia ópticamente activa libre de fluctuaciones, una baja higroscopicidad y una elevada estabilidad durante el almacenamiento, el cristal de tosilato de suplatast de la presente invención puede ser producido en grandes cantidades fácilmente y, al mismo tiempo, es ventajoso en cuanto a la preparación de fármacos y a la gestión de la calidad. Es excelente como materia prima para productos farmacéuticos tales como medicamentos para enfermedades alérgicas, la disuria y el prurito debido a la diálisis renal.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 298 358 T3

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un cristal de tosilato de suplatast que muestra picos característicos en la difracción de rayos X del polvo en ángulos de difracción ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) de  $5,6^\circ$ ,  $9,0^\circ$ ,  $11,0^\circ$ ,  $15,3^\circ$ ,  $16,5^\circ$ ,  $17,2^\circ$ ,  $17,9^\circ$ ,  $19,2^\circ$ ,  $19,9^\circ$  y  $21,5^\circ\text{C}$ .
2. Un proceso para preparar el cristal de tosilato de suplatast de la Reivindicación 1, que comprende la cristalización o la recristalización de tosilato de suplatast a partir de un solvente mixto acetona-agua o de un solvente mixto alcohol alifático  $\text{C}_{2-4}$ -agua.
- 10 3. El proceso de la Reivindicación 2, en el que el contenido en agua del solvente mixto acetona-agua o del solvente mixto alcohol alifático  $\text{C}_{2-4}$ -agua varía del 0,3 al 15% V/V.
4. Una composición farmacéutica que contiene el cristal de tosilato de suplatast de la Reivindicación 1.
- 15 5. La composición farmacéutica de la Reivindicación 4, que es una composición de un medicamento para enfermedades alérgicas, la disuria o el prurito debido a diálisis renal.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

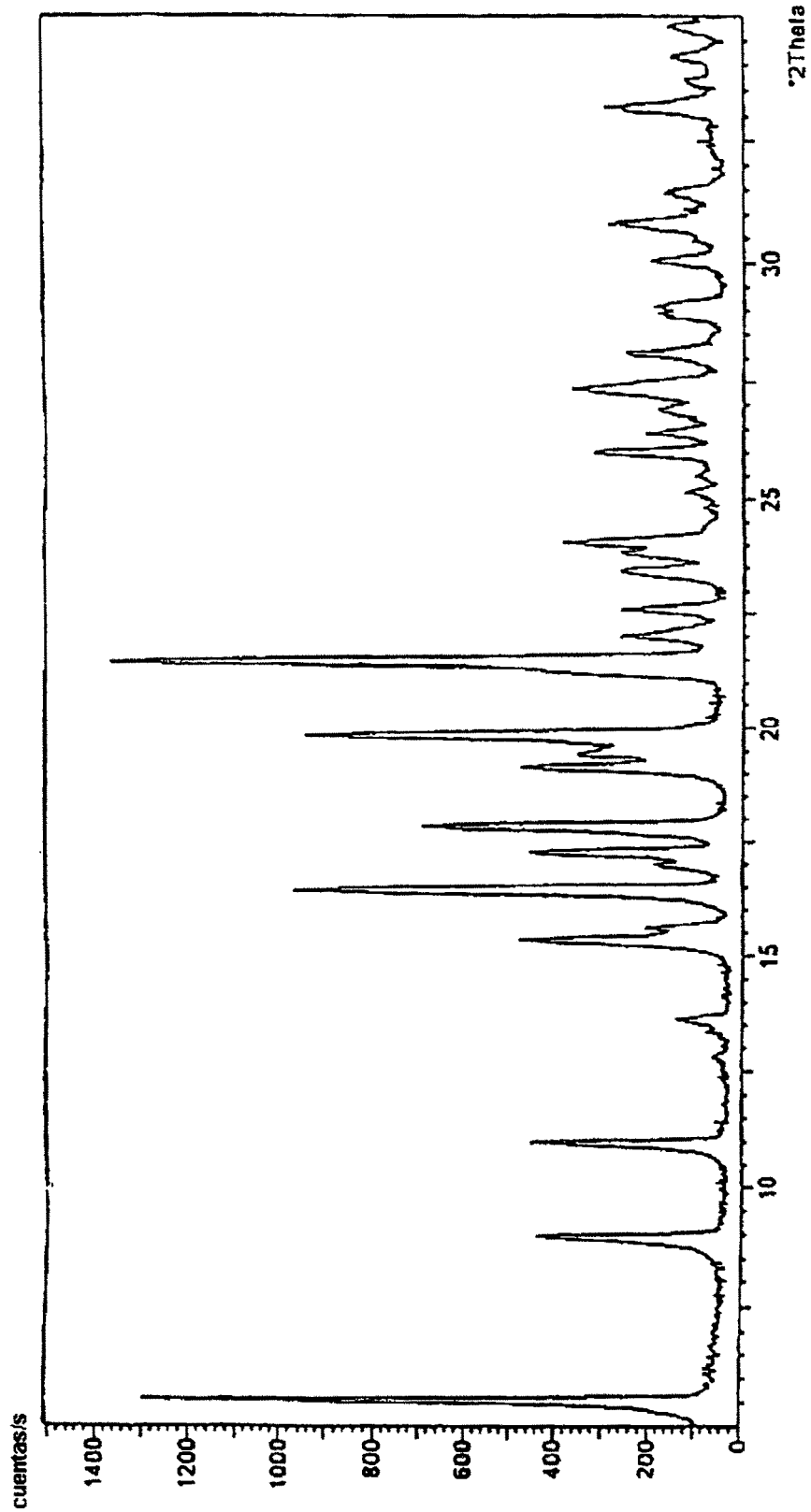


FIG. 2

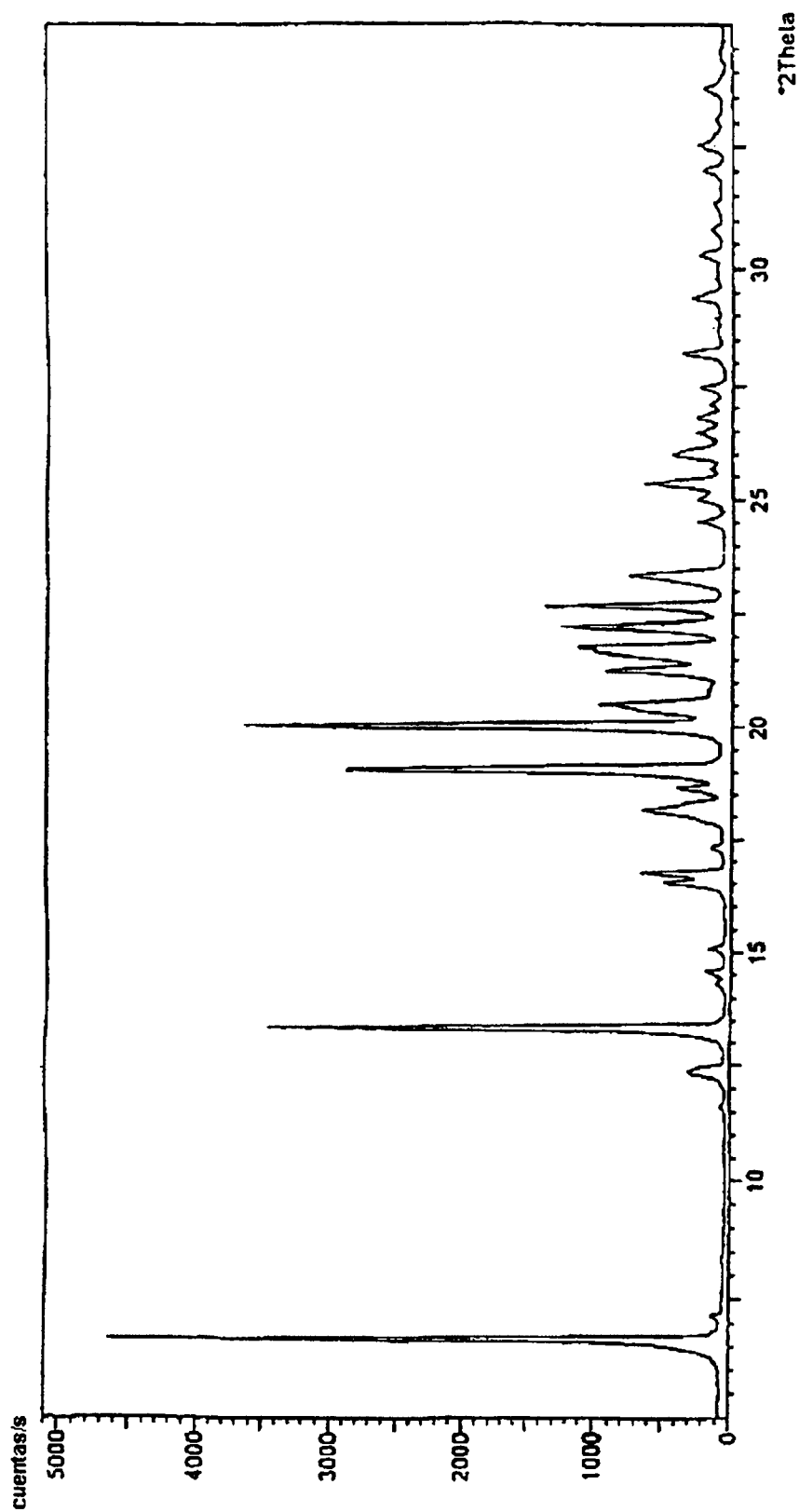


FIG. 3

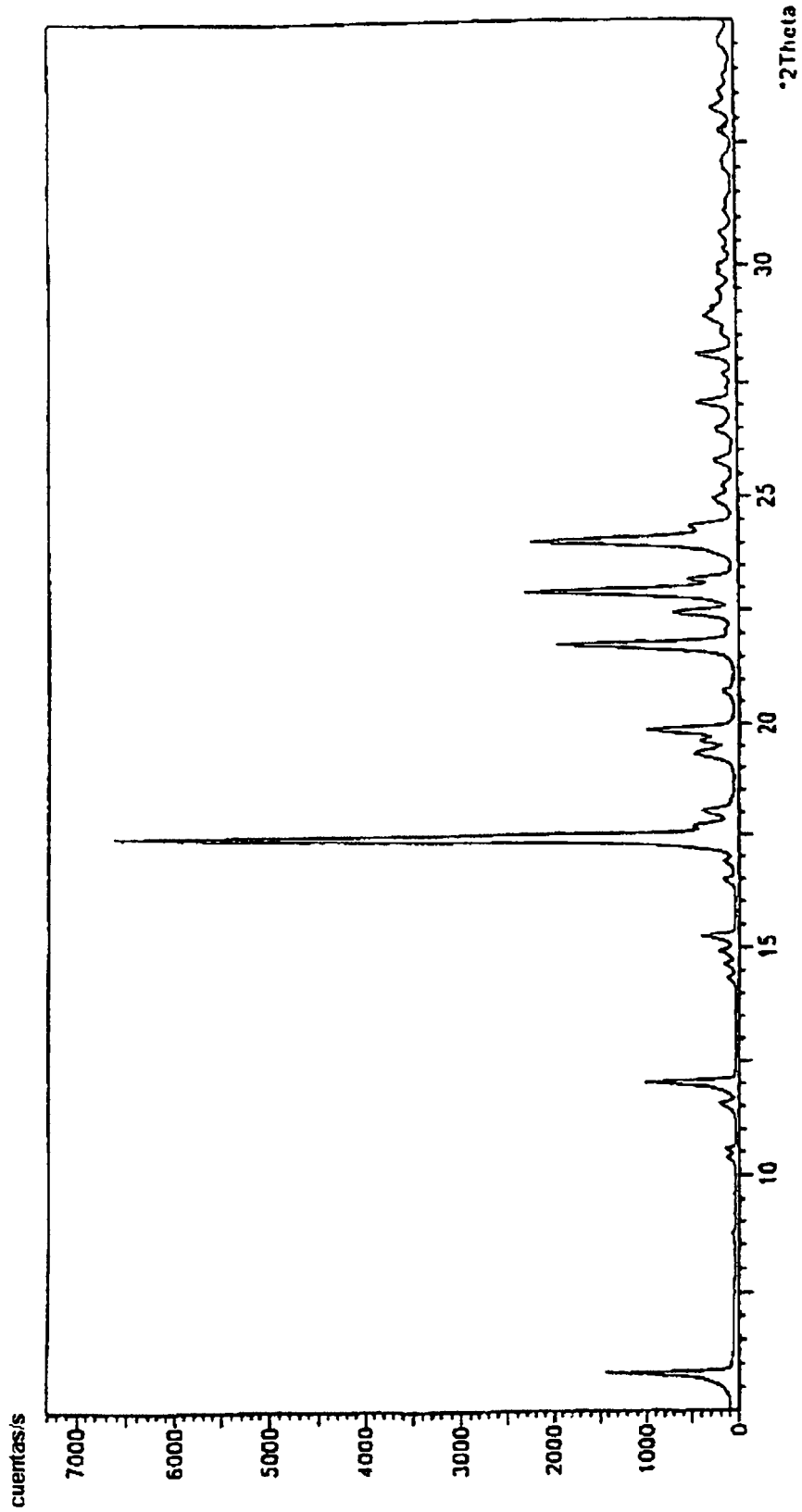


FIG. 4

