



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 328 472**

51 Int. Cl.:
C07D 265/30 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03725195 .6**
96 Fecha de presentación : **04.06.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1515959**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.03.2005**

54 Título: **Sales farmacéuticas de reboxetina.**

30 Prioridad: **17.06.2002 EP 02077366**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.11.2009

73 Titular/es: **Pfizer Italia S.R.L.**
Strada Statale 156 Km. 50
04010 Latina, IT

72 Inventor/es: **Zampieri, Massimo;**
Airoldi, Annalisa y
Martini, Alessandro

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 328 472 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 farmacéuticas de reboxetina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a sales solubles en agua, cristalinas nuevas del enantiómero 2S,3S de la reboxetina, las cuales son las sales fumarato y succinato del mismo, a un procedimiento para su preparación, a su utilidad en terapia y a composiciones farmacéuticas que las contienen.

10 **Antecedentes de la invención**

La reboxetina, 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]morfolina, se dio a conocer primeramente en el documento GB 2014981B, el cual describe su utilidad para el tratamiento de la depresión. La reboxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de la norepinefrina, es un fármaco seguro y un tratamiento superior para aquellos trastornos en mamíferos, comprendiendo humanos, que necesitan una inhibición selectiva de la recaptación de la norepinefrina. De hecho presenta algunos efectos fisiológicos, si los tiene, además de aquellos del procesamiento de la norepinefrina, y por tanto, está libre de efectos secundarios y actividades no deseadas.

El documento GB 2176407B proporciona enantiómeros 2R,3R y 2S,3S de la reboxetina. Se encontró que el enantiómero 2S,3S de la reboxetina, en lo sucesivo denominado como SS-reboxetina, está dotado con una actividad de inhibición selectiva de recaptación de la norepinefrina significativamente superior que la reboxetina racemato.

Hay varios documentos de patente que describen nuevos usos de la reboxetina, por ejemplo las patentes de Estados Unidos 6.391.876; 6.046.193, 6.184.222, 6.028.070 y el documento WO 02/36125. Sin embargo las sales fumarato y succinato simples de la SS-reboxetina nunca se habían descrito anteriormente.

La sal mesilato de la reboxetina se encuentra en el mercado como racemato y se administra preferiblemente en formas farmacéuticas sólidas. De forma similar, el mesilato de SS-reboxetina está en desarrollo para administración a mamíferos en formas farmacéuticas sólidas, las cuales son las más apropiadas para administración a pacientes en necesidad de inhibición selectiva de recaptación de la norepinefrina. Sin embargo, el compuesto mesilato de SS-reboxetina ha mostrado pobres características fisicoquímicas e inestabilidad debido a su higroscopicidad.

La captación de humedad es una preocupación significativa para los polvos farmacéuticos. La humedad ha demostrado tener un impacto significativo, por ejemplo, sobre las propiedades físicas, químicas y de fabricación de fármacos, excipientes y formulaciones. Es también un factor clave en la toma de decisiones relacionadas con el envasado, almacenamiento, manipulación y estabilidad en almacenamiento y el desarrollo exitoso requiere una sólida comprensión de las propiedades higroscópicas.

Por ejemplo, se puede observar la conversión de una forma anhidra a una forma hidratada cuando la humedad relativa supera un nivel crítico y el contenido en humedad aumenta rápidamente en el sólido. Esto no sólo tiene un impacto sobre las propiedades físico-farmacéuticas del fármaco en sí mismo, sino también en su perspectiva biofarmacéutica. Además, es bien conocido, que las formas hidratadas tienden normalmente a ser menos solubles respecto a una forma anhidra homóloga, con efecto perjudicial potencial también sobre las propiedades de velocidad de disolución del compuesto activo en sí mismo y sobre su perfil de absorción a través del tracto gastrointestinal. De la misma forma, se puede observar conversión de una forma cristalina a una forma amorfa en presencia de humedad relativa, con desventajas potenciales en términos de estabilidad física (la sustancia del fármaco activa puede por ejemplo comportarse de un modo delicuescente) o estabilidad química, de hecho la estructura amorfa que es activada termodinámicamente es más proclive a la degradación química y a la interacción química con otras especies químicas. Así pues, la actuación y la eficacia tanto de la formulación como del ingrediente activo se puede cambiar de forma significativa.

En particular, en lo que se refiere a la SS-reboxetina, se ha averiguado que la sal mesilato anhidra es termodinámicamente inestable en sí misma y tiende a autotransformarse con el paso del tiempo en una forma hidratada. Incluso más, la forma anhidra tiende a perder su estructura cristalina mientras está expuesta a un ambiente de humedad relativa alta, transformándose así en una forma amorfa químicamente menos estable.

De acuerdo con esto, hay una necesidad en terapia de una sal de SS-reboxetina soluble en agua, dotada con menor higroscopicidad y buenas y reproducibles propiedades biofarmacéuticas para dar lugar a una administración por vía oral más segura y eficaz.

El anterior problema técnico se ha resuelto por parte de los inventores de la presente invención proporcionando dos nuevas sales de SS-reboxetina que presentan propiedades físico-químicas mejoradas. De hecho, las sales nuevas son sólidos cristalinos, escasamente higroscópicos, de disolución rápida con gran solubilidad en agua y además son sustancialmente más estables que la sal mesilato. Así pues, estas poseen ventajas importantes en la manipulación, almacenamiento y formulaciones etc., además de poseer todas las demás ventajas, en particular ventajas terapéuticas, mostradas por la sal mesilato.

Descripción de la invención

Un primer objeto de la invención es proporcionar una sal cristalina nueva, soluble en agua del enantiómero 2S,3S de 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina, la cual es la sal fumarato y la sal succinato del mismo.

El enantiómero 2S,3S de 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina se denomina en lo sucesivo como SS-reboxetina.

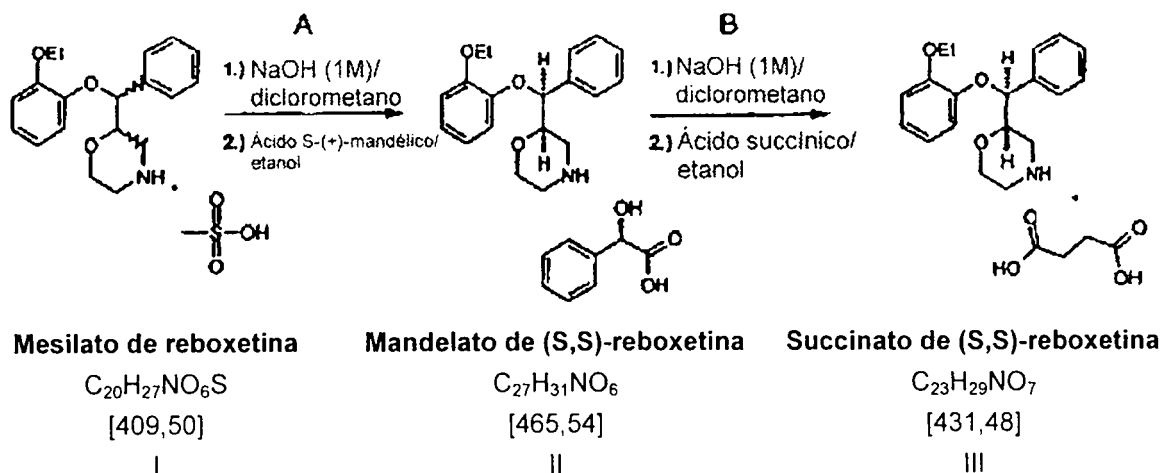
Las sales fumarato y succinato de la SS-reboxetina se pueden obtener mediante procedimientos análogos conocidos por medio de adición estequiométrica de soluciones acuosas del contraión a la base libre, disuelta en un disolvente adecuado. Tal disolvente es preferiblemente un disolvente orgánico, en particular anhidro, seleccionado preferiblemente entre metanol, etanol, dioxano y dimetilformamida. Si fuera necesario, la precipitación de la sal obtenida se puede favorecer mediante adición de un disolvente apolar anhidro, por ejemplo éter dietílico, n-hexano o ciclohexano.

Se puede obtener la base libre de la SS-reboxetina mediante la sal mesilato correspondiente por procedimientos conocidos. La sal mesilato de SS-reboxetina se puede obtener como se describió en el documento GB 2167407B.

De acuerdo con una característica preferida de la invención, las sales fumarato y succinato de la SS-reboxetina se pueden obtener haciendo reaccionar la base libre de la SS-reboxetina con ácido fumárico o con ácido succínico, respectivamente, en un alcohol inferior adecuado, preferiblemente etanol, seguido de procedimiento de cristalización controlada. Un alcohol inferior es, por ejemplo, un alcohol C1-C4, preferiblemente etanol.

Por su parte, se puede obtener la base libre de la SS-reboxetina haciendo reaccionar el mandelato de SS-reboxetina con un agente básico adecuado, por ejemplo hidróxido de sodio. El mandelato de SS-reboxetina por su parte se puede obtener haciendo reaccionar la base libre de la reboxetina con ácido (S)-(+)-mandélico en un alcohol inferior adecuado seguido de procedimiento de cristalización controlada. La base libre de la reboxetina se puede obtener haciendo reaccionar el mesilato de reboxetina con un agente básico adecuado, por ejemplo hidróxido de sodio.

Tal característica preferida, la cual es un objeto adicional de esta invención se puede ejemplificar como sigue:



Las sales de SS-reboxetina fumarato y succinato así obtenidas presentan una estructura cristalina.

Son objeto de la invención también los metabolitos, los precursores metabólicos (también conocidos como profármacos) y las formas hidratadas de las sales fumarato y succinato de SS-reboxetina.

Un objeto más de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una sal de la SS-reboxetina, la cual es la sal fumarato o la sal succinato de la misma, como ingrediente activo y un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se puede formular una composición farmacéutica de acuerdo con un procedimiento conocido en la técnica en cualquiera de las formas farmacéuticas conocidas en la técnica para administración a un mamífero, incluyendo humanos. Por ejemplo, se puede preparar una composición farmacéutica, que contenga un compuesto de la invención, como un ingrediente activo, y un vehículo y/o excipiente adecuado como se conoce del documento GB 2014981B.

Un objeto más de la invención es proporcionar una sal de SS-reboxetina, la cual es la sal fumarato o la sal succinato de la misma, para el uso como un medicamento, en particular como un inhibidor selectivo de recaptación de la norepinefrina.

Un objeto más de la invención es proporcionar el uso de una sal de SS-reboxetina, la cual es la sal fumarato o la sal succinato de la misma, en la preparación de una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un mamífero, que comprende un humano, que está sufriendo de un estado de enfermedad tratable mediante inhibición selectiva de recaptación de la norepinefrina.

5

De acuerdo con lo expuesto, las sales de SS-reboxetina nuevas de la invención, bien solas o en asociación con otros agentes terapéuticos, son útiles para el tratamiento de un mamífero, que comprende humanos, que sufre de un estado de enfermedad tratable mediante inhibidores selectivos de recaptación de la norepinefrina.

10 El término “estado de enfermedad tratable” significa que el tratamiento de acuerdo con la invención proporciona la remisión del estado de enfermedad o que, al menos, se mejoran las condiciones y calidad de vida del mamífero en tratamiento.

15 Ejemplos de tales estados de enfermedad son, en particular, trastornos del sistema nervioso seleccionados entre el grupo constituido por trastornos adictivos (incluyendo aquellos debidos al alcohol, nicotina y otras sustancias psicoactivas) y síndrome de abstinencia, trastornos de ajuste (incluyendo depresión, ansiedad, ansiedad y depresión combinadas, alteración de la conducta, y alteración de la conducta y del humor combinados), trastornos del aprendizaje y mentales relacionados con la edad (incluyendo la enfermedad de Alzheimer), anorexia nerviosa, apatía, trastornos de falta de atención (u otros cognitivos) debidos a afecciones médicas generales, trastorno de la hiperactividad por falta de atención (ADHD), trastorno bipolar, bulimia nerviosa, síndrome de la fatiga crónica, estrés crónico o agudo, dolor crónico, dolor neuropático, neuralgias incluyendo neuralgias postherpéticas, trastorno de la conducta, trastorno ciclotímico, depresión (incluyendo depresión refractaria, depresión del adolescente y depresión menor), trastorno distímico, fibromialgia y otros trastornos somatoforme (incluyendo trastorno por somatización, trastorno de conversión, trastorno del dolor, hipocondriasis, trastorno dismórfico corporal, trastorno somatoforme no diferenciado y somatoforme NOS), síndrome de la ansiedad generalizada (GAD), incontinencia (es decir, incontinencia por estrés, incontinencia por estrés genuina e incontinencia mixta), trastornos de inhalación, trastornos de intoxicación (adicción al alcohol), manías, migrañas, obesidad (es decir, reducción de peso de pacientes obesos o pacientes con sobrepeso), trastornos obsesivo compulsivos y trastornos del espectro relacionados, trastorno del desafío oposicional, trastorno de pánico, neuropatía periférica, neuropatía diabética, trastorno del estrés post-traumático, trastorno disfórico premenstrual (es decir, síndrome premenstrual y trastorno disfórico de la fase luteal tardía), trastornos psicóticos (incluyendo esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos y esquizofreniformes), trastorno afectivo estacional, trastornos del sueño (tales como narcolepsia y enuresis), fobia social (incluyendo trastorno de ansiedad social), trastornos de desarrollo específico, síndrome “poop out” de inhibición selectiva de recaptación de la serotonina (SSRI) (es decir, en donde un paciente falla en mantener una respuesta satisfactoria a la terapia de SSRI tras un periodo inicial de respuesta satisfactoria), y trastornos de TIC (por ejemplo, la enfermedad de Tourette). Como se estableció anteriormente, las sales de la SS-reboxetina nuevas de la invención se pueden usar también junto con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, con pindolol para un comienzo rápido de la actividad antidepresiva, con detrol para la incontinencia y con un agente neuroléptico, por ejemplo un agente antipsicótico típico o atípico, para tratar la esquizofrenia.

40 La dosis efectiva de fumarato de SS-reboxetina o succinato de SS-reboxetina puede variar de acuerdo con la enfermedad, gravedad del trastorno y las condiciones del paciente que se va a tratar. Por tanto, la dosis óptima para cada paciente, como siempre, deber ser establecida por el facultativo. De cualquier modo, el intervalo de dosificación efectiva puede estar entre aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 mg/día (calculado como base libre), bien como una dosificación diaria única o múltiples divididas.

45

El fumarato de SS-reboxetina y el succinato de SS-reboxetina se absorben fácilmente por vía oral, por tanto, se administran preferiblemente por vía oral. De cualquier modo, se pueden administrar por cualquier vía de administración, por ejemplo por vía parenteral, tópica, rectal y nasal.

50

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

55 *Preparación de la sal succinato del enantiómero S,S de la reboxetina*

Se ha sintetizado la sal succinato de la S,S-reboxetina mediante adición de una cantidad estequiométrica de ácido succínico a la solución etanólica de la base libre. Se añadieron 16 ml de una solución metanólica que contiene 2,5 g de ácido succínico a 4,1 g de la base libre (aceite amarillo-naranja) disuelta en 75 ml de etanol absoluto.

60

Luego, se calentó la solución bajo agitación a 40°C durante aproximadamente 20 minutos. La solución se volvió incolora y se observó un precipitado blanco, fino. Se forzó luego la cristalización mediante enfriamiento de la suspensión a -30°C para facilitar la formación de la sal.

65 Luego se separó el sólido mediante filtración a presión reducida y se secó aproximadamente 8 horas a presión reducida a 40°C. En las anteriores condiciones aquí descritas, se obtuvo la sal succinato de S,S-reboxetina.

ES 2 328 472 T3

Ejemplo 2

Preparación de la sal fumarato del enantiómero S,S de la reboxetina

5 Se ha sintetizado la sal fumarato de la S,S-reboxetina mediante la misma técnica de cristalización estequiométrica descrita anteriormente. Se añadieron 1,6 g de ácido fumárico suspendidos en 10 ml de etanol absoluto a 4,1 g de base libre disuelta en 75 ml de etanol absoluto.

10 Luego se calentó la solución agitándose a 40°C durante unos minutos. De pronto se observa la formación de aglomerados esféricos, blanco-rosáceos. Se forzó luego la cristalización mediante enfriamiento de la suspensión a -30°C para facilitar la formación de la sal. Se separó luego el sólido mediante filtración a presión reducida y se secó aproximadamente 8 horas a presión reducida a 40°C. Mediante el procedimiento siguiente se obtuvo la sal fumarato de S,S-reboxetina.

15 Ejemplo 3

Preparación de la sal succinato del enantiómero S,S de la reboxetina

20 Etapa A

Mesilato de reboxetina base libre con hidróxido de sodio acuoso en una fase de diclorometano. Se evapora el diclorometano de la base libre de reboxetina y se añade etanol. Se disuelven 1,1 equivalentes de ácido (S)-(+)-mandélico en etanol. Se mezcla la base libre y las soluciones ácidas para formar un precipitado de mandelato de (S,S)-reboxetina siguiendo un procedimiento de cristalización controlada. Se aislaron los sólidos mediante filtración y secado. Se aumentó la pureza quiral de la (S,S)-reboxetina mediante reflujo y recristalización en etanol. De nuevo, se aislaron los sólidos mediante filtración y secado.

30 Etapa B

Mandelato de (S,S)-reboxetina base libre con hidróxido de sodio acuoso en una fase de diclorometano. Se evaporó el diclorometano de la base libre de reboxetina y se añadió etanol. Se disolvió 1,0 equivalentes de ácido succínico en etanol. Se mezcla la base libre y las soluciones ácidas para formar un precipitado de succinato de (S,S)-reboxetina siguiendo un procedimiento de cristalización controlada. Se aislaron los sólidos mediante filtración y secado.

Resultados analíticos

Difracción en polvo de rayos X (XRD)

40 Se caracterizaron las sales fumarato de SS-reboxetina y succinato de SS-reboxetina mediante difracción en polvo de rayos X (XRD) como sigue:

45 Se llevó a cabo la difracción de rayos X en polvo usando un aparato Siemens D-500, irradiando las muestras en polvo con una fuente de $\text{CuK}\alpha$ grafito-monocromática (40 kV 40 mA) entre 5° y 35° (2θ) a temperatura ambiente. Se hizo el barrido a etapas de 0,05° y el tiempo de conteo fue de 7 segundos por etapa.

50 (Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 328 472 T3

Los principales picos de la difracción de rayos X de las sales succinato y fumarato se resumen en este documento a continuación en las siguientes tabla I (sal succinato) y tabla II (sal fumarato).

Se dan los espectros relevantes en las Figuras 1 y 2.

5

TABLA I

Ángulo ($^{\circ}$ 2θ)	Intensiva relativa
6,45	39,3
9,00	37,9
12,85	51,5
16,85	44,7
18,10	27,7
19,30	19,8
21,20	51,9
22,05	16,9
24,05	100,0
25,70	20,1
30,10	27,7
30,30	29,0
30,90	18,9

10

15

20

25

30

35

TABLA II

Ángulo ($^{\circ}$ 2θ)	Intensiva relativa
6,40	28,9
8,90	71,9
12,75	92,1
16,65	94,0
17,40	31,5
17,85	30,2
21,30	39,9
22,25	40,1
23,20	29,9
24,05	100
25,60	32,0
25,70	31,7
29,85	35,4

40

45

50

55

60

65

ES 2 328 472 T3

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

Se llevaron a cabo análisis por DSC con un aparato Perkin-Elmer DSC-7. Se cargaron las bandejas de DSC de aluminio con aproximadamente 2 mg de muestra. El intervalo de temperatura del análisis estaba entre 30° y 210°C. Se analizaron las muestras bajo un flujo de nitrógeno (para eliminar los efectos oxidantes y pirolífticos) a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto.

Para la sal succinato la endotermia de fusión observada estaba a aproximadamente 148°C [calor de fusión (ΔH_f) aproximadamente 120 J/g]. La endotermia de fusión para la sal fumarato estaba a aproximadamente 171°C [calor de fusión (ΔH_f) aproximadamente 100 J/g].

Datos de estabilidad

Se ha controlado el estado sólido de las sales succinato y fumarato después de un plan de estabilidad acelerado. Se conservaron las muestras durante 2 semanas a 65°C en viales de HPLC de vidrio y luego se controlaron por medio de DSC.

No se observaron cambios en el estado sólido en ambas muestras.

Solubilidad

Se realizó la determinación de la solubilidad en agua de las sales succinato y fumarato de S,S-reboxetina por medio del siguiente procedimiento: se añadió sólido en exceso (con el fin de disponer de soluciones saturadas) en un vial a 1,5 ml de agua. Se agitaron los viales mecánicamente a 37°C. En el momento apropiado (es decir, 1 hora) se extrajeron muestras y se analizaron en cuanto a la solubilidad mediante un análisis de HPLC específico.

Los resultados se resumen a continuación en la Tabla III.

TABLA III

Muestra	Solubilidad acuosa (mg/ml)		
	1 hora de agitación	2 horas de agitación	24 horas de agitación
Sal succinato	30	30	35
Sal fumarato	9	9	9

Gravimetría de sorción de humedad dinámica (DMSG)

Se investigó la captación de agua de las sales succinato y fumarato de la S,S-reboxetina sometiendo una muestra de tales sales a un ensayo de higroscopicidad por medio de un DVS 1000 (SMS) de acuerdo con el principio de gravimetría de sorción de humedad dinámica (DMSG). El aparato es una "microequilibrio de atmósfera controlada" en donde se expone la muestra pesada a variaciones programadas de humedad relativa (RH) a una temperatura constante y controlada. Los parámetros medidos (peso, tiempo y RH), registrados en hojas de Excel, permitieron obtener las curvas de higroscopicidad sobre el intervalo de RH ensayado. Se llevaron a cabo múltiples ciclos de sorción/desorción entre 0% y 90% de RH a 25°C. Las variaciones progresivas de RH fueron de un 10%; estas se ejecutaron mediante el software en el equilibrado del peso de la muestra. Esta condición se definió a una velocidad constante de la variación de peso en porcentaje de 0,005%/minuto (media de suministro de 5 minutos). Los resultados experimentales se dan en los informes de isoterms de DVS y en los gráficos de isoterms.

ES 2 328 472 T3

La captación de agua de las sales succinato y fumarato de la S,S-reboxetina se resume a continuación en la tabla IV siguiente.

TABLA IV

Humedad relativa (%)	Sal succinato Captación de agua en %	Sal fumarato Captación de agua en %
20	0,03	0,06
35	0,06	0,11
50	0,10	0,16
65	0,14	0,21
80	0,21	0,31
90	0,29	0,47

Se muestran los perfiles de sorción de las dos sales en la figura 3. De cualquier forma, la captación de agua observada es reversible, por tanto no se alteran las características químicas, físico-químicas y del estado sólido tanto de la sal fumarato como succinato.

A fin de comparación también se realizó la caracterización del estado sólido del mesilato de S,S-reboxetina por medio de la técnicas anteriormente descritas.

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

El punto de fusión, determinado por medio de análisis DSC que mide la característica endotérmica relacionada con la fusión de muestra, fue de aproximadamente 106°C.

Análisis termogravimétrico (TGA)

El contenido en volátiles medido por medio de análisis termogravimétrico (TGA) era relevante: de hecho, se detectó una pérdida de peso de aproximadamente un 2% tras calentamiento, mostrando un rasgo térmico relacionado. Mientras que para las sales fumarato y succinato de S,S-reboxetina se midió una pérdida de peso despreciable.

Gravimetría de sorción de humedad dinámica (DMSG)

Durante los análisis de DVS, similares a los descritos previamente, este compuesto mostró una tendencia relevante a captar humedad. La cantidad de agua recogida por la muestra tras la etapa de sorción de DVS se eliminó sólo parcialmente mediante la disminución de la humedad relativa y se observó modificación del estado sólido mediante DSC, analizando la muestra ensayada. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla V, que muestra la captación de agua expresada como cambio en porcentaje de la masa, y figura 4.

TABLA V

Humedad relativa (%)	Ciclo de sorción Contenido en agua %	Ciclo de desorción Contenido en agua %
0	0,0	4,3
20	0,5	4,5
35	0,6	4,6
50	0,7	4,6
65	0,9	4,6
80	4,5	4,7
90	8,7	8,7

ES 2 328 472 T3

Los anteriores resultados de ensayo comparativos, obtenidos mediante las principales técnicas analíticas para caracterizar las sales succinato, fumarato y mesilato de la S,S-reboxetina, se resumen en este documento a continuación.

5 Gravimetría de sorción de humedad dinámica

Los ensayos de higroscopicidad realizados mediante DVS 1000 (SMS) de acuerdo con el principio de gravimetría de sorción de humedad dinámica (DMSG) anteriormente indicado, muestran que la sal mesilato tiende a adsorber un gran cantidad de agua (hasta de un 9% a 90% de RH) mientras que las captaciones de las sales succinato y fumarato nuevas estaban por debajo de un 0,5%. Además la sal mesilato retiene aproximadamente la mitad de la captación detectada (aproximadamente un 4%) también tras el re-equilibrado y muestra modificación de la estructura sólida (pérdida de cristalinidad observada mediante DSC).

La comparación entre el comportamiento de las diferentes sales en presencia de humedad se puede resumir como se muestra en la tabla VI siguiente (los datos de partida relevantes se mostraron anteriormente en las tablas 3 y 4, y en las figuras 3 y 4).

TABLA VI

Sal	Sal succinato	Sal fumarato	Sal mesilato
Efectos de captación de humedad →	Captación de agua reversible dependiente de la humedad ambiental relativa. Ningún cambio en la forma cristalina (figura 3)	Captación de agua reversible dependiente de la humedad ambiental relativa. Ningún cambio en la forma cristalina (figura 3)	Cambio irreversible en la forma cristalina debido a la captación de agua. Retención de agua incluso cuando el fármaco se expone de nuevo a humedades inferiores (figura 4)

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

Se llevaron a cabo análisis por DSC como se indicó anteriormente también sobre las muestras recuperadas tras los ensayos de DVS, ejecutados de acuerdo con el principio de DMSG. Como se muestra a continuación en la figura 5, los perfiles de DSC de las sales succinato y fumarato de la SS-reboxetina no variaron tras el equilibrado a alta humedad de acuerdo con el procedimiento de ensayo de DVS (humedad relativa máxima de un 90% a 25°C y equilibrado hasta un 0,005%/minuto o no más de 360 minutos).

Por otro lado la sal mesilato se vio afectada por una desestructuración completa puesta de manifiesto por la desaparición del rasgo térmico principal (deshidratación a aproximadamente 50°C y fusión a aproximadamente 105°C).

De los anteriores datos comparativos el especialista en la técnica apreciará que las nuevas sales de la invención son una herramienta nueva mejorada y valiosa en terapia.

ES 2 328 472 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una sal del enantiómero 2S,3S de 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina, la cual es la sal fumarato o la sal succinato del mismo.
2. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 1, la cual es la sal fumarato.
3. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 1, la cual es la sal succinato.
- 10 4. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 3, en la que la sal es cristalina.
- 5 15 5. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 4, **caracterizada** por un patrón de difracción de polvos por rayos X (PXR) que muestra picos principales a 12,85, 16,85, 21,20 y 24,05 grados 2θ .
- 15 6. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 5, en la que la sal tiene otros picos del patrón de difracción de polvos por rayos X (PXR) a 6,45, 9,00, 18,10, 30,10 y 30,30 grados 2θ .
- 20 7. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 6, en la que la sal tiene otros picos del patrón de difracción de polvos por rayos X (PXR) a 19,30, 22,05, 25,70 y 30,90 grados 2θ .
- 25 8. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 4, en la que la traza de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) muestra una fuerte endotermia a 148°C.
- 25 9. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 2, en la que la sal es cristalina.
- 10 30 10. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 9, **caracterizada** por un patrón de difracción de polvos por rayos X (PXR) que muestra picos principales a 8,90, 12,75, 16,65 y 24,05 grados 2θ .
- 30 11. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 10, en la que la sal tiene otros picos del patrón de difracción de polvos por rayos X (PXR) a 6,40, 17,40, 17,85, 21,30, 22,25, 23,20, 25,60, 25,70 y 29,85 grados 2θ .
- 35 12. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 9, en la que la traza de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) muestra una fuerte endotermia a 171°C.
- 35 13. Una composición farmacéutica que comprende una sal, según se reivindica en la reivindicación 1, como ingrediente activo y un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptables.
- 40 14. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 1, para el uso como un medicamento.
- 40 15. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 1, para uso como inhibidor selectivo de recaptación de norepinefrina.
- 45 16. Uso de una sal, según se reivindica en la reivindicación 1, en la preparación de una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un mamífero, incluyendo seres humanos, que sufre de un estado de enfermedad tratable mediante inhibición selectiva de recaptación de norepinefrina.
- 50 17. Uso, según se reivindica en la reivindicación 16, en el que el estado patológico está seleccionado del grupo que consiste en trastornos de déficit de atención (u otro trastorno cognitivo) debido a condiciones médicas generales, síndrome de fatiga crónica, dolor crónico, dolor neuropático, neuralgias, fibromialgia y otros trastornos somatoformes, incontinencia, dolores de migraña, obesidad y neuropatía periférica.
- 55 18. Uso, según se reivindica en la reivindicación 17, en el que el estado patológico es fibromialgia y otros trastornos somatoformes.
- 55 19. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 1, para el tratamiento de un mamífero, incluyendo seres humanos, que padecen de un estado patológico tratable por medio de la inhibición selectiva de la recaptación de norepinefrina.
- 60 20. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 19, para el tratamiento de un mamífero, incluyendo seres humanos, que padecen de un estado patológico, en la que el estado patológico está seleccionado del grupo que consiste en trastornos de déficit de atención (u otro trastorno cognitivo) debido a condiciones médicas generales, síndrome de fatiga crónica, dolor crónico, dolor neuropático, neuralgias, fibromialgia y otros trastornos somatoformes, incontinencia, dolores de migraña, obesidad y neuropatía periférica.
- 65 21. Una sal, según se reivindica en la reivindicación 20, para el tratamiento de un mamífero, incluyendo seres humanos, que parecen de un estado patológico, en la que el estado patológico es fibromialgia y otros trastornos somatoformes.

ES 2 328 472 T3

22. Un procedimiento para la preparación de una sal del enantiómero 2S,3S de 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina, la cual es la sal fumarato o la sal succinato del mismo, que comprende: hacer reaccionar 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina con ácido (S) (+)-mandélico obteniendo así mandelato de 2S,3S 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina; hacer reaccionar el mandelato de 2S,3S 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina con un agente básico adecuado obteniendo así la base libre correspondiente; y hacer reaccionar 2S,3S 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina con ácido fumárico o ácido succínico respectivamente, seguido de un procedimiento de cristalización controlada.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

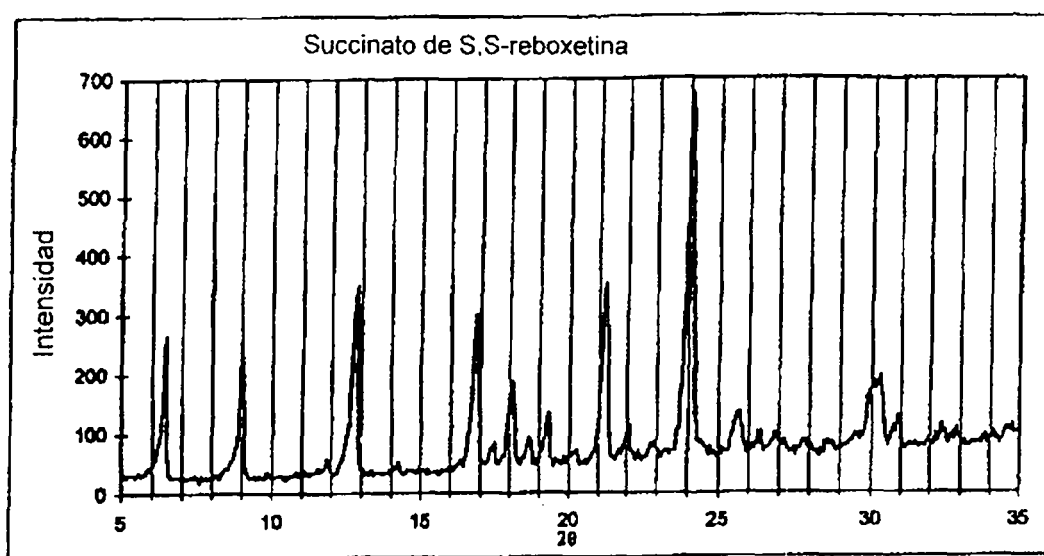


Figura 2

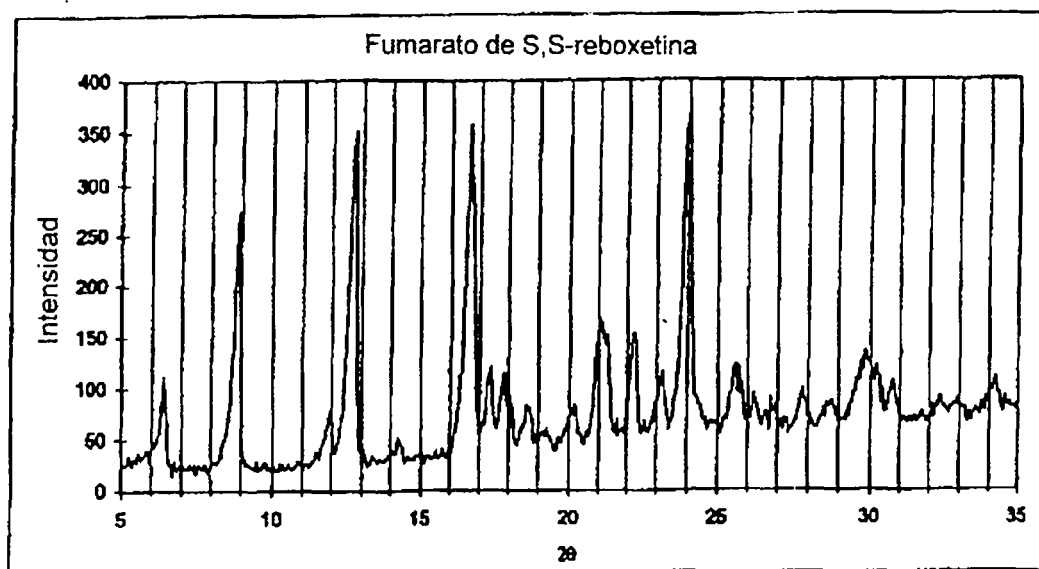


Figura 3

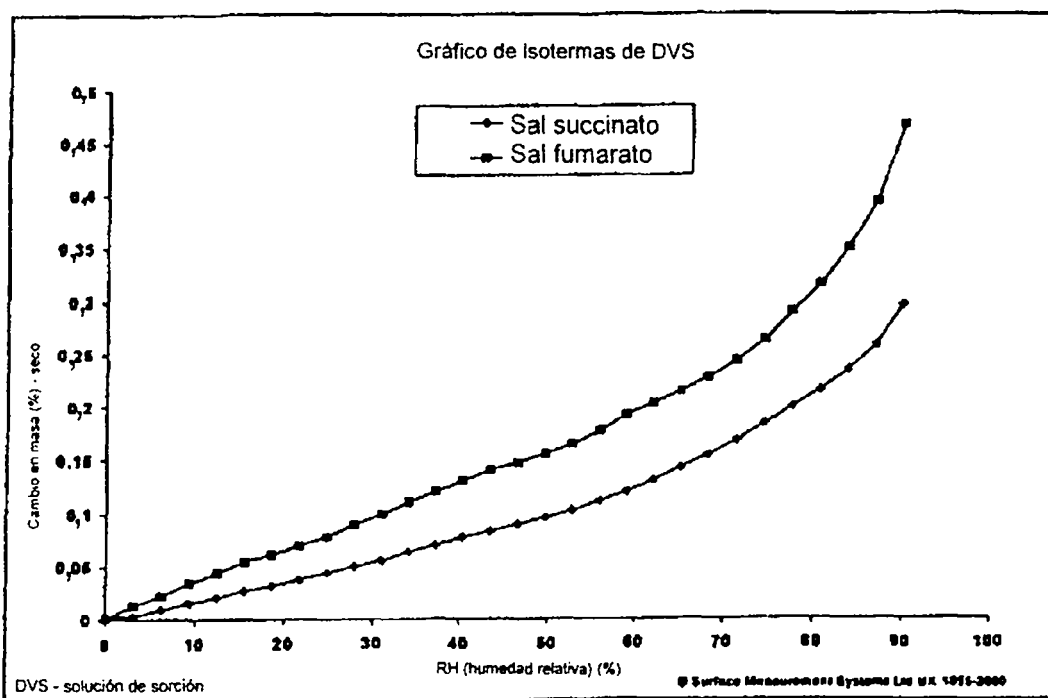


Figura 4

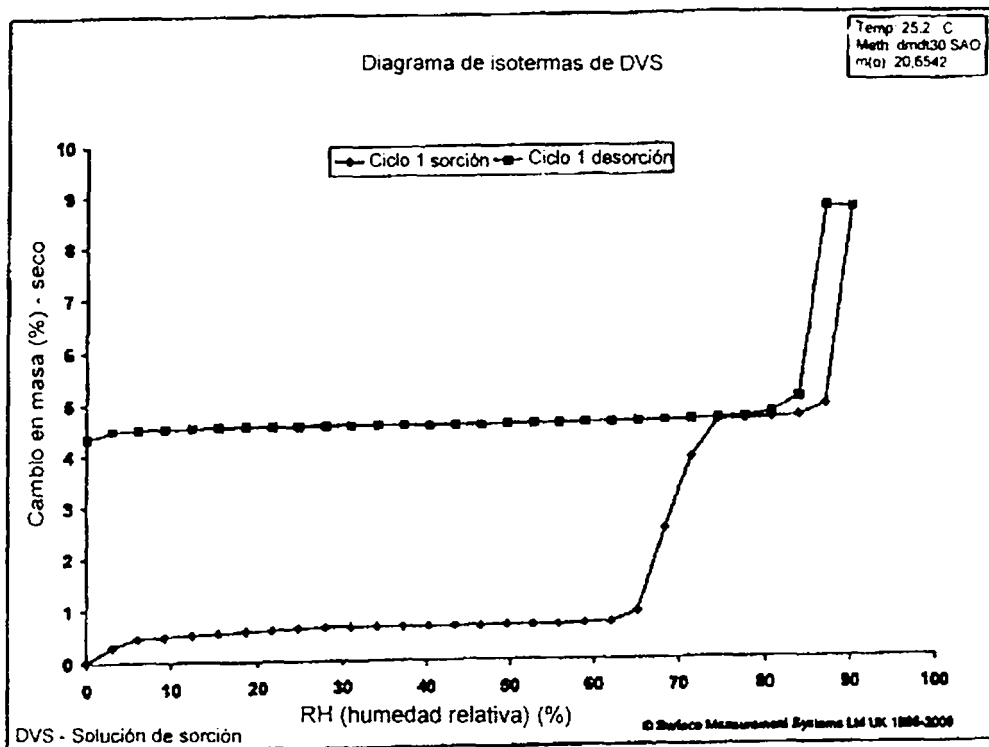


Figura 5

