

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 048**

51 Int. Cl.:

C07D 455/08 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

C07D 455/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2017 PCT/CN2017/090926**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.01.2018 WO18001335**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2017 E 17819332 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 3473623**

54 Título: **Formas cristalinas de NBI-98854, método de preparación para las mismas y uso de las mismas**

30 Prioridad:

29.06.2016 CN 201610488976

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

10.03.2021

73 Titular/es:

**CRYSTAL PHARMACEUTICAL (SUZHOU) CO., LTD (100.0%)
B4-301 Biobay 218 Xinghu Street Suzhou Industrial Park
Suzhou, Jiangsu 215123, CN**

72 Inventor/es:

**CHEN, MINHUA;
ZHANG, YANFENG;
ZOU, PO;
LIU, KAI;
WANG, JINQIU y
ZHANG, XIAOYU**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

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

ES 2 811 048 T3

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

DESCRIPCIÓN

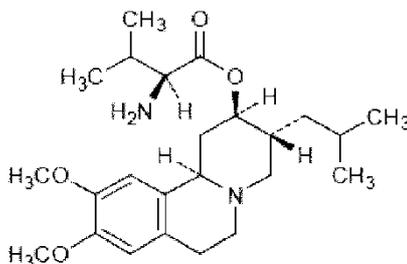
Formas cristalinas de NBI-98854, método de preparación para las mismas y uso de las mismas

CAMPO TÉCNICO

5 La presente divulgación se refiere al campo de la tecnología de cristales farmacéuticos, particularmente se refiere a nuevas formas cristalinas de NBI-98854, y a procedimientos para la preparación y el uso de las mismas.

ANTECEDENTES

10 La valbenazina (NBI-98854) desarrollada por Neurocrine es un nuevo inhibidor de VMAT2 altamente selectivo que modula la liberación de dopamina durante la comunicación nerviosa, mientras que al mismo tiempo tiene un impacto mínimo sobre las otras monoaminas, reduciendo de ese modo la probabilidad de efectos secundarios "fuera de la diana". NBI-98854 se diseña para proporcionar concentraciones plasmáticas y cerebrales bajas sostenidas de fármaco activo para minimizar los efectos secundarios asociados con un agotamiento excesivo de monoaminas. NBI-98854 ha sido aprobado por la FDA el 11 de abril de 2017 para el tratamiento de la discinesia tardía. El nombre químico de NBI-98854 es éster (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ílico de ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico, y la estructura se muestra como Fórmula I:



15

Fórmula I

20 Polimorfo o polimorfismo es una propiedad particular de cierta molécula y composición molecular. Diferentes formas cristalinas de ciertos compuestos surgen de diferente empaquetamiento molecular en la red cristalina, y estas formas cristalinas tienen diferentes estructuras cristalinas y propiedades físicas, tales como solubilidad, estabilidad, propiedad térmica, propiedad mecánica, capacidad de purificación, patrón de difracción de rayos X, espectroscopía de absorción infrarroja, espectroscopía Raman, resonancia magnética nuclear en estado sólido, etc. Se pueden usar una o más técnicas analíticas para distinguir diferentes formas cristalinas de la misma molécula o composición molecular.

25 Nuevas formas cristalinas (incluyendo anhidratos, hidratos y solvatos) de los ingredientes farmacéuticos activos pueden ofrecer mejores propiedades de procesamiento y fisicoquímicas, tales como biodisponibilidad, estabilidad, procesabilidad y capacidad de purificación. Algunas nuevas formas cristalinas pueden servir como formas cristalinas intermedias para facilitar la transformación en estado sólido en formas deseadas. Nuevos polimorfos de materiales brutos proporcionan formas más sólidas en la formulación, y esto puede mejorar la disolución, mejorar la vida útil y hacer más fácil el procesamiento.

30 Diferentes formas cristalinas de fármacos químicos sólidos, con diferentes solubilidad y estabilidad, pueden afectar a la absorción y la biodisponibilidad de fármacos, y conducen a diferencias en la eficacia clínica. La patente CN101553487B divulga la estructura molecular de NBI-98854, pero no mencionaba la forma sólida o cristalina de este compuesto. Por otra parte, no se divulgaba en la técnica anterior una forma cristalina de NBI-98854. Por lo tanto, es bastante necesario estudiar la forma cristalina de NBI-98854.

35 Los inventores de la presente divulgación descubrieron dos formas cristalinas de NBI-98854 durante las investigaciones. Por otra parte, las formas cristalinas de NBI-98854 proporcionadas por la presente divulgación tienen solubilidad e higroscopicidad farmacéuticamente aceptables, buena estabilidad y son estables durante el almacenamiento, evitando de ese modo cambios en la solubilidad, la velocidad de disolución, la biodisponibilidad y la eficacia del fármaco debido a la transformación polimórfica. Por otra parte, los procedimientos de preparación de las formas cristalinas CS1 y CS2 proporcionados por la presente divulgación son simples y reproducibles. La cristalinidad de la forma cristalina obtenida es buena. Las morfologías de la Forma CS1 y la Forma CS2 cristalinas son aguja y bloque, respectivamente. Ambas formas se dispersan bien y tienen poca aglomeración, que son adecuados para el desarrollo de un producto farmacológico.

45

SUMARIO

A fin de vencer las desventajas de la técnica anterior, el principal objetivo de la presente divulgación es proporcionar nuevas formas cristalinas de NBI-98854, procedimientos para la preparación y usos de las mismas.

5 Según el objetivo de la presente divulgación, se proporciona la forma cristalina CS1 de NBI-98854 (en lo sucesivo denominada en la presente Forma CS1).

Usando radiación de $\text{CuK}\alpha$, el patrón de difracción de rayos X del polvo de la Forma CS1 muestra picos característicos a valores 2θ de $9,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$ y $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

10 Por otra parte, el patrón de difracción de rayos X del polvo de la Forma CS1 muestra 1 o 2 o 3 picos de difracción a valores 2θ de $6,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $6,7^\circ \pm 0,2^\circ$ y $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$. Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X del polvo de la Forma CS1 muestra picos de difracción a valores 2θ de $6,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $6,7^\circ \pm 0,2^\circ$ y $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

15 Por otra parte, el patrón de difracción de rayos X del polvo de la Forma CS1 muestra 1 o 2 o 3 picos de difracción a valores 2θ de $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $22,2^\circ \pm 0,2^\circ$. Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X del polvo de la Forma CS1 muestra picos de difracción a valores 2θ de $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $22,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

20 En una realización preferida, el patrón de difracción de rayos X del polvo de la Forma CS1 muestra picos característicos a valores 2θ de $6,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $6,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$ y $22,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

Sin que implique ninguna limitación, en un ejemplo específico de la presente divulgación, el patrón de difracción de rayos X del polvo de la Forma CS1 es sustancialmente según se representa en la FIG 1.

25 Sin que implique ninguna limitación, en un ejemplo específico de la presente divulgación, la Forma CS1 es un anhidrato.

30 Sin que implique ninguna limitación, en un ejemplo específico de la presente divulgación, cuando se realiza calorimetría diferencial de barrido (DSC) sobre la Forma CS1, aparece un pico endotérmico con una temperatura de inicio alrededor de 90°C , y la curva de DSC es sustancialmente según se representa en la FIG 2.

35 Sin que implique ninguna limitación, en un ejemplo específico de la presente divulgación, cuando se realiza análisis termogravimétrico (TGA) sobre la Forma CS1, la curva de TGA muestra aproximadamente 1,6% de pérdida de peso cuando la Forma CS1 se calienta hasta 113°C , y la curva de TGA es sustancialmente según se representa en la FIG 3.

Según el objetivo de la presente divulgación, también se proporcionan procedimientos para preparar la Forma CS1. El procedimiento comprende:

40 Método 1: disolver NBI-98854 es un éster o una mezcla de un alquilnitrilo y un hidrocarburo aromático, y evaporar a temperatura ambiente para obtener un sólido, o

Método 2: disolver NBI-98854 en isopropanol o un alquilnitrilo, añadir agua a la solución obtenida, agitar a cierta temperatura durante un período, filtrar y secar para obtener un sólido. Dicha cierta temperatura es $0\text{-}35^\circ\text{C}$. Dicho período es al menos 1 día.

45 Por otra parte, según el método 1, dicho éster es acetato de isopropilo. Dicho alquilnitrilo es acetonitrilo. Dicho hidrocarburo aromático es tolueno.

Por otra parte, según el método 1, la relación en volumen del alquilnitrilo al hidrocarburo aromático es 1/10-10/1, más preferiblemente 3/1.

50 Preferiblemente, según el método 2, dicho alquilnitrilo es acetonitrilo.

Preferiblemente, según el método 2, dicha cierta temperatura es $0\text{-}30^\circ\text{C}$, más preferiblemente 5°C .

Preferiblemente, según el método 2, dicho período es 2-10 días, más preferiblemente 7 días.

55 Según el objetivo de la presente divulgación, se proporciona la forma cristalina CS2 de NBI-98854 (denominada en lo sucesivo en la presente Forma CS2).

60 Usando radiación de $\text{CuK}\alpha$, el patrón de difracción de rayos X del polvo de la Forma CS2 muestra picos característicos a valores 2θ de $7,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,0^\circ \pm 0,2^\circ$ y $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

ES 2 811 048 T3

- 5 Por otra parte, el patrón de difracción de rayos X del polvo de la Forma CS2 muestra 1 o 2 o 3 picos de difracción a valores 2θ de $4,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $9,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ y $14,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$. Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X del polvo de la Forma CS2 muestra picos de difracción a valores 2θ de $4,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $9,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ y $14,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.
- 10 Por otra parte, el patrón de difracción de rayos X del polvo de la Forma CS2 muestra 1 o 2 o 3 picos de difracción a valores 2θ de $14,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $17,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ y $22,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$. Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X del polvo de la Forma CS2 muestra picos de difracción a valores 2θ de $14,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $17,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ y $22,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.
- 15 En una realización preferida, el patrón de difracción de rayos X del polvo de la Forma CS2 muestra picos característicos a valores 2θ de $4,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $7,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $9,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $10,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $14,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $14,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $17,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $18,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ y $22,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$. Sin que implique ninguna limitación, en un ejemplo específico de la presente divulgación, el patrón de difracción de rayos X del polvo de la Forma CS2 es sustancialmente según se representa en la FIG 7.
- 20 Sin que implique ninguna limitación, en un ejemplo específico de la presente divulgación, cuando se realiza DSC sobre la Forma CS2, empieza a aparecer un pico endotérmico a alrededor de 77°C , y la curva de DSC es sustancialmente según se representa en la FIG 8.
- 25 Sin que implique ninguna limitación, en un ejemplo específico de la presente divulgación, cuando se realiza TGA sobre la Forma CS2, la curva de TGA muestra un gradiente de aproximadamente 3,7% de pérdida de peso cuando la Forma CS2 se calienta hasta 111°C , y la curva de TGA es sustancialmente según se representa en la FIG 9.
- Según el objetivo de la presente divulgación, también se proporciona un procedimiento para preparar la Forma CS2. El procedimiento comprende:
- Método 1: disolver NBI-98854 en una mezcla de un éter cíclico y agua, y evaporar a temperatura ambiente para obtener un sólido.
- Método 2: disolver NBI-98854 en un éter cíclico, y evaporar a temperatura ambiente para obtener un sólido.
- 30 Método 3: disolver NBI-98854 en metanol, añadir agua a la solución obtenida, agitar a una cierta temperatura durante un período, filtrar y secar para obtener un sólido. Dicha cierta temperatura es $0\text{-}35^{\circ}\text{C}$. Dicho período es al menos 1 día.
- Preferiblemente, según el método 1, dicho éter cíclico es tetrahidrofurano.
- 35 Preferiblemente, según el método 1, la relación en volumen del éter cíclico al agua es 1/10-10/1, más preferiblemente 3/1.
- Preferiblemente, según el método 2, dicho éter cíclico es tetrahidrofurano.
- 40 Preferiblemente, según el método 2, se puede añadir biovidrio durante la evaporación para inducir la precipitación.
- Preferiblemente, según el método 3, dicha cierta temperatura es $0\text{-}30^{\circ}\text{C}$, más preferiblemente 5°C .
- Preferiblemente, según el método 3, dicho período es 2-10 días, más preferiblemente 7 días.
- 45 Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma CS1, la Forma CS2 de NBI-98854 o combinaciones de las mismas y excipientes farmacéuticamente aceptables, que se prepara generalmente al mezclar o combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma CS1, la Forma CS2 de NBI-98854 o combinaciones de las mismas con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas se preparan según métodos conocidos en este campo.
- 50 La presente divulgación proporciona el uso de la Forma CS1, la Forma CS2 de NBI-98854 o combinaciones de las mismas para preparar un producto farmacológico para prevenir, retrasar o tratar la discinesia tardía.
- 55 Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar el uso de la Forma CS1, la Forma CS2 de NBI-98854 o combinaciones de las mismas o una composición farmacéutica para preparar un producto farmacológico para el tratamiento de la discinesia tardía.
- En los procedimientos de preparación de la Forma CS1 y la Forma CS2 de la presente divulgación:

Dicha "temperatura ambiente" no es un valor de temperatura exacto sino que se refiere a un intervalo de temperatura de 10-30°C.

5 Dicha "evaporación" se efectúa al usar un método convencional en el campo tal como evaporación lenta y evaporación rápida. La evaporación lenta es sellar el recipiente con una película de sellado y perforar orificios para la evaporación. La evaporación rápida es poner el recipiente abierto para la evaporación.

10 Dicha "agitación" se efectúa al usar un método convencional en el campo tal como una agitación magnética o una agitación mecánica y la velocidad de agitación es 50-1800 r/min, preferiblemente la velocidad de agitación magnética es 300-900 r/min.

15 Dicha "separación" se efectúa al usar un método convencional en el campo tal como centrifugación o filtración. La operación de "centrifugación" es como sigue: la muestra a separar se introduce en el tubo de centrífuga, y a continuación se centrifuga a una velocidad de 10000 r/min hasta se hunde totalmente hasta el fondo del tubo.

Dicho "secado" se efectúa a temperatura ambiente o una temperatura superior. La temperatura de secado es de temperatura ambiente a aproximadamente 60°C, o a 40°C, o a 50°C. El tiempo de secado puede ser de 2 a 48 horas, o durante la noche. El secado se efectúa en una campana extractora, un horno o un horno de vacío.

20 El "biovidrio" se refiere a un vidrio modificado con sílice.

25 Las formas cristalinas de NBI-98854 proporcionadas por la presente divulgación tienen solubilidad e higroscopicidad farmacéuticamente aceptables, buena estabilidad y son estables durante el almacenamiento, evitando de ese modo cambios en la solubilidad del fármaco, la velocidad de disolución, la biodisponibilidad y la eficacia debido a la transformación polimórfica. Por otra parte, los procedimientos de preparación de las formas cristalinas CS1 y CS2 proporcionadas por la presente divulgación son simples y reproducibles. La cristalinidad de la forma cristalina obtenida es buena. Las morfologías de la Forma CS1 y la Forma CS2 cristalinas son aguja y bloque, respectivamente. Ambas formas se dispersan bien y tienen poca aglomeración, que son adecuados para el desarrollo de un producto farmacológico.

30 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La FIG. 1 muestra un patrón de XRPD de la Forma CS1 en el ejemplo 1.

La FIG. 2 muestra una curva de DSC de la Forma CS1 en el ejemplo 1.

La FIG. 3 muestra una curva de TGA de la Forma CS1 en el ejemplo 1.

La FIG. 4 muestra un patrón de XRPD de la Forma CS1 en el ejemplo 2.

35 La FIG. 5 muestra un patrón de XRPD de la Forma CS1 en el ejemplo 3.

La FIG. 6 muestra un patrón de XRPD de la Forma CS1 en el ejemplo 4.

La FIG. 7 muestra un patrón de XRPD de la Forma CS2 en el ejemplo 5.

La FIG. 8 muestra una curva de DSC de la Forma CS2 en el ejemplo 5.

La FIG. 9 muestra una curva de TGA de la Forma CS2 en el ejemplo 5.

40 La FIG. 10 muestra un patrón de XRPD de la Forma CS2 en el ejemplo 6.

La FIG. 11 muestra un patrón de XRPD de la Forma CS2 en el ejemplo 7.

La FIG. 12 muestra una gráfica de DVS de la Forma CS1 en el ejemplo 8.

La FIG. 13 muestra una gráfica de DVS de la Forma CS2 en el ejemplo 9.

La FIG. 14 muestra el solapamiento de patrones de XRPD de la Forma CS1 antes y después de la prueba de estabilidad en el ejemplo 10 (En la parte superior está la muestra inicial, en el medio está la muestra puesta bajo 25°C/60% de HR durante 1 mes, en la parte inferior está la muestra puesta bajo 40°C/75% de HR durante 1 mes).

5 La FIG. 15 muestra el solapamiento de patrones de XRPD de la Forma CS2 antes y después de la prueba de estabilidad en el ejemplo 11 (En la parte superior está la muestra inicial, en el medio está la muestra puesta bajo 25°C/60% de HR durante 1 mes, en la parte inferior está la muestra puesta bajo 40°C/75% de HR durante 1 mes).

La FIG. 16 muestra una imagen de PLM de la Forma CS1 en el ejemplo 12.

La FIG. 17 muestra una imagen de PLM de la Forma CS2 en el ejemplo 12.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA PRESENTE DIVULGACIÓN

10 La presente divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que describen con detalle la preparación y el uso de las formas cristalinas de la presente divulgación. Es obvio para los expertos en la técnica que se pueden efectuar muchos cambios en los materiales y métodos sin apartarse del alcance de la presente divulgación. Las abreviaturas usadas en la presente divulgación se explican como sigue:

XRPD: Difracción de rayos X del polvo

15 DSC: Calorimetría diferencial de barrido

TGA: Análisis termogravimétrico

DVS: Sorción dinámica de vapor

PLM: Microscopía de luz polarizada

20 Instrumentos y métodos usados para recoger datos:

El patrón de difracción de rayos X del polvo en la presente divulgación se adquirió mediante un difractor de rayos X del polvo Panalytical Empyrean. Los parámetros del método de difracción de rayos X del polvo de la presente divulgación eran como sigue:

Reflexión de rayos X: Cu, K α

25 K α 1 (Å): 1,540598; K α 2 (Å): 1,544426

Relación de intensidades K α 2 / K α 1: 0,50

Voltaje: 45 (kV)

Corriente: 40 (mA)

Intervalo de barrido: de 3,0 grados a 40,0 grados

30 Los datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) en la presente divulgación se adquirieron mediante un TA Q2000. Los parámetros del método de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la presente divulgación eran como sigue:

Velocidad de calentamiento: 10°C/min

Gas de purga: nitrógeno

35 Los datos del análisis termogravimétrico (TGA) en la presente divulgación se adquirieron mediante un TA Q5000. Los parámetros del método de análisis termogravimétrico (TGA) de la presente divulgación eran como sigue:

ES 2 811 048 T3

Velocidad de calentamiento: 10°C/min

Gas de purga: nitrógeno

5 La sorción dinámica de vapor (DVS) se mide mediante una DVS intrínseca de SMS (Surface Measurement Systems Ltd.). Su software de control es un software de control de DVS-Intrinsic y su software de análisis es un software de análisis de DVS-Intrinsic. Parámetros típicos para la DVS son como sigue:

Temperatura: 25°C

Gas y caudal: N₂, 200 ml/min

dm/dt: 0,002%/min

Intervalo de HR: de 0% de HR a 95% de HR

10 Los datos de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) en la presente divulgación se recogen de Agilent 1100 con detector de serie de diodos (DAD). Los parámetros del método de HPLC para la prueba de pureza en la presente divulgación son como sigue:

15 1. Columna: Waters Xbridge C18 150x4,6mm, 5 µm

2. Fase móvil:

A: TFA al 0,1% en H₂O

20 B: TFA al 0,1% en acetonitrilo

Gradiente:

Tiempo (min)	% de B
0,0	10
2,0	10
15,0	80
20,0	80
20,1	10
25,0	10

25 3. Caudal: 1,0 ml/min

4. Volumen de inyección: 10 µl

30 5. Longitud de onda de detección: 230 nm

6. Temperatura de la columna: 40 °C

7. Diluyente: acetonitrilo al 50%

35 A menos que se especifique otra cosa, los siguientes ejemplos se realizaron a temperatura ambiente.

El sólido de NBI-98854 usado en los siguientes ejemplos se puede obtener según el método descrito en CN101553487B.

Ejemplo 1. Preparación de la Forma CS1

40 Se cargaron 4,3 mg de NBI-98854 sólido en un vial de vidrio de 1,5 ml seguido por disolución en 0,5 ml de una mezcla de disolventes de acetonitrilo/tolueno (3:1, v/v) para obtener una solución transparente. El sólido se obtuvo mediante vaporación lenta a TA.

ES 2 811 048 T3

Se confirmó que el sólido obtenido en este ejemplo era la Forma CS1. Los datos de difracción de rayos X del polvo del sólido obtenido se muestran en la Tabla 1, mientras que el patrón de XRPD es sustancialmente según se representa en la FIG. 1, la curva de DSC es sustancialmente según se representa en la FIG. 2 y la curva de TGA es sustancialmente según se representa en la FIG. 3.

5

Tabla 1

2 θ	espaciamiento d	% de intensidad
6,00	14,74	94,30
6,74	13,11	76,17
8,37	10,56	27,55
9,94	8,90	100,00
12,03	7,36	8,26
13,52	6,55	30,81
14,21	6,23	73,04
14,41	6,15	29,48
15,30	5,79	4,25
16,40	5,41	6,89
16,81	5,27	31,44
17,16	5,17	6,92
17,55	5,05	28,19
18,10	4,90	91,19
19,88	4,47	37,92
20,28	4,38	80,56
22,23	4,00	28,09
22,77	3,91	6,29
23,93	3,72	25,12
24,81	3,59	5,60
25,37	3,51	6,18
26,00	3,43	8,96
26,35	3,38	9,50
27,03	3,30	3,85
28,18	3,17	4,57
29,09	3,07	4,04
31,10	2,88	4,58
35,64	2,52	2,50
36,70	2,45	3,35

Ejemplo 2. Preparación de la Forma CS1

- 10 Se cargaron 4,5 mg de NBI-98854 sólido en un vial de vidrio de 1,5 ml seguido por disolución en 0,5 ml de acetato de isopropilo para obtener una solución transparente. El sólido se obtuvo mediante evaporación lenta a TA.

Se confirmó que el sólido obtenido en este ejemplo era la Forma CS1. Los datos de difracción de rayos X del polvo del sólido obtenido se muestran en la Tabla 2, mientras que el patrón de XRPD es sustancialmente según se representa en la FIG. 4.

15

Tabla 2

2 θ	espaciamiento d	% de intensidad
6,00	14,73	87,47
6,74	13,11	73,27
8,38	10,55	25,58
9,94	8,90	100,00
12,02	7,37	7,78
13,51	6,55	29,33
14,21	6,23	70,36
14,42	6,14	30,73
15,31	5,79	5,65
16,40	5,41	6,87
16,81	5,27	28,36
17,17	5,16	6,82
17,56	5,05	20,28
18,10	4,90	69,43
19,88	4,47	26,84
20,27	4,38	65,85
20,97	4,24	4,40
22,24	4,00	21,03
22,72	3,91	5,66
23,90	3,72	17,19
24,81	3,59	3,53
25,34	3,51	5,35
26,01	3,43	6,23
26,34	3,38	8,39
27,06	3,29	1,83
28,28	3,16	3,08
29,07	3,07	3,59
29,67	3,01	2,19
30,44	2,94	1,85
31,10	2,88	4,11
35,57	2,52	2,79
36,86	2,44	1,17

Ejemplo 3. Preparación de la Forma CS1

- 5 Se cargaron 8,4 mg de NBI-98854 sólido a un vial de 1,5 ml seguido por disolución en 30 μ l de acetonitrilo para obtener una solución transparente. Se añadieron 0,3 ml de agua bajo agitación magnética. La solución obtenida se agitó a 5°C durante 7 días, a continuación se filtró y se secó para obtener un sólido.
- 10 Se confirmó que el sólido obtenido en este ejemplo era la Forma CS1. Los datos de difracción de rayos X del polvo del sólido obtenido se muestran en la Tabla 3, mientras que el patrón de XRPD es sustancialmente según se representa en la FIG. 5.

Tabla 3

2θ	espaciamiento d	% de intensidad
5,99	14,75	69,88
6,73	13,13	67,24
8,38	10,55	18,15
9,93	8,91	74,89
11,98	7,38	6,50
13,49	6,56	30,17
14,20	6,24	59,88
16,79	5,28	26,15
17,17	5,16	14,93
17,55	5,05	42,03
18,14	4,89	100,00
19,89	4,46	51,03
20,27	4,38	82,10
20,94	4,24	8,32
22,23	4,00	35,13
22,82	3,90	10,90
23,98	3,71	27,67
24,80	3,59	8,91
25,32	3,52	6,90
26,01	3,43	9,66
26,45	3,37	14,10
28,34	3,15	4,06
29,74	3,00	3,82
30,40	2,94	2,68
31,11	2,87	6,21
35,58	2,52	4,51

Ejemplo 4. Preparación de la Forma CS1

- 5 Se cargaron 8,5 mg de NBI-98854 sólido a un vial de 1,5 ml seguido por disolución en 50 μ l de isopropanol para obtener una solución transparente. Se añadieron 0,3 ml de agua bajo agitación magnética. La solución obtenida se agitó a 5°C durante 7 días, a continuación se filtró y se secó para obtener un sólido.

- 10 Se confirmó que el sólido obtenido en este ejemplo era la Forma CS1. Los datos de difracción de rayos X del polvo del sólido obtenido se muestran en la Tabla 4, mientras que el patrón de XRPD es sustancialmente según se representa en la FIG. 6.

Tabla 4

2θ	espaciamiento d	% de intensidad
6,00	14,73	100,00
6,75	13,09	69,68
8,39	10,54	19,54
9,95	8,89	73,36
11,33	7,81	4,14
12,04	7,35	6,39

13,54	6,54	17,11
14,22	6,23	65,68
14,43	6,14	27,75
16,40	5,41	5,75
16,83	5,27	24,37
17,60	5,04	19,42
18,09	4,90	67,12
19,91	4,46	24,64
20,27	4,38	51,73
22,27	3,99	18,34
22,88	3,89	6,97
23,94	3,72	19,30
24,84	3,58	4,88
25,34	3,51	6,40
26,36	3,38	9,68

Ejemplo 5. Preparación de la Forma CS2

5 Se cargaron 4,5 mg de NBI-98854 sólido a un vial de 1,5 ml seguido por disolución en 0,5 ml de tetrahidrofurano para obtener una solución transparente. Se añadieron posteriormente 0,2 ml de biovidrio. El sólido se obtuvo mediante evaporación lenta a TA.

10 Se confirmó que el sólido obtenido en este ejemplo era la Forma CS2. Los datos de difracción de rayos X del polvo del sólido obtenido se muestran en la Tabla 5, mientras que el patrón de XRPD es sustancialmente según se representa en la FIG. 7, la curva de DSC es sustancialmente según se representa en la FIG. 8, y la curva de TGA es sustancialmente según se representa en la FIG. 9.

Tabla 5

2 θ	espaciamiento d	% de intensidad
4,56	19,39	56,67
7,37	11,99	100,00
9,15	9,67	44,79
9,71	9,11	20,18
10,02	8,83	56,22
13,30	6,65	13,62
13,76	6,44	25,72
14,22	6,23	51,43
14,81	5,98	40,78
15,08	5,88	24,42
16,74	5,30	4,41
17,18	5,16	18,01
17,79	4,99	18,41
18,39	4,82	46,48
20,15	4,41	19,35
21,49	4,14	5,72
22,13	4,02	12,08
23,98	3,71	1,81

26,20	3,40	14,38
26,84	3,32	10,81
27,78	3,21	2,99
29,55	3,02	2,46

Ejemplo 6. Preparación de la Forma CS2

5 Se cargaron 4,5 mg de NBI-98854 sólido a un vial de 1,5 ml seguido por disolución en 0,5 ml de una mezcla de disolventes de tetrahidrofurano/agua (3:1, v/v) para obtener una solución transparente. El sólido se obtuvo mediante evaporación lenta a TA.

10 Se confirmó que el sólido obtenido en este ejemplo era la Forma CS2. Los datos de difracción de rayos X del polvo del sólido obtenido se muestran en la Tabla 6, mientras que el patrón de XRPD es sustancialmente según se representa en la FIG. 10.

Tabla 6

2 θ	espaciamiento d	% de intensidad
4,58	19,29	59,45
7,37	11,99	100,00
9,14	9,68	73,31
9,72	9,10	21,72
10,01	8,83	58,75
13,30	6,66	13,21
13,74	6,44	41,62
14,22	6,23	43,81
14,82	5,98	35,04
15,08	5,87	22,54
17,18	5,16	16,90
17,78	4,99	20,48
18,38	4,83	62,46
18,60	4,77	28,56
19,36	4,58	9,13
19,76	4,49	9,22
20,15	4,41	14,32
22,27	3,99	32,18
22,66	3,92	11,80
23,93	3,72	4,92
26,22	3,40	9,94
26,82	3,32	9,82
27,74	3,22	5,71
31,75	2,82	2,31
33,86	2,65	2,09

Ejemplo 7. Preparación de la Forma CS2

Se cargaron 7,8 mg de NBI-98854 sólido a un vial de 1,5 ml seguido por disolución en 30 µl de metanol para obtener una solución transparente. Se añadieron 0,3 ml de agua bajo agitación magnética. La solución obtenida se agitó a 5°C durante 7 días, a continuación se filtró y se secó para obtener un sólido.

5 Se confirmó que el sólido obtenido en este ejemplo era la Forma CS2. Los datos de difracción de rayos X del polvo del sólido obtenido se muestran en la Tabla 7, mientras que el patrón de XRPD es sustancialmente según se representa en la FIG. 11.

10 Tabla 7

2θ	espaciamiento d	% de intensidad
4,55	19,41	100,00
7,37	11,99	56,74
9,14	9,68	58,34
10,01	8,83	36,49
13,27	6,67	6,74
13,75	6,44	33,22
14,23	6,23	25,12
14,79	5,99	19,19
17,17	5,17	11,39
17,60	5,04	23,13
18,38	4,83	62,21
18,58	4,77	47,35
19,33	4,59	16,57
19,78	4,49	14,27
20,12	4,41	11,93
22,24	4,00	37,86
22,61	3,93	15,50
23,97	3,71	6,49
26,18	3,40	14,11
26,85	3,32	6,57
27,63	3,23	5,06

Ejemplo 8. Experimento de higroscopicidad de la Forma CS1

15 Se ponen 14,3 mg de la Forma CS1 en un instrumento de DVS y se someten a un ciclo de 0%-95%-0% de HR. La curva de DVS es sustancialmente según se representa en la FIG. 12. Se observa un aumento de peso de 0,08% a 80% de HR. La Forma CS1 casi no es higroscópica.

Ejemplo 9. Experimento de higroscopicidad de la Forma CS2

20 Se ponen 8,6 mg de la Forma CS2 en un instrumento de DVS y se someten a un ciclo de 40%-95%-0%-95% de HR. La curva de DVS se muestra en la FIG. 13. Se observa un aumento de peso de 0,56% a 80% de HR. La Forma CS2 es ligeramente higroscópica y tiene ventajas durante el almacenamiento y el transporte de los productos farmacológicos.

Descripción y definición de higroscopicidad (edición de 2015 de la Farmacopea China apéndice Drug hygroscopic test guidelines, prueba a 25°C±1°C, 80% de HR):

25 Deliquescente: Se absorbe suficiente agua para formar un líquido;

Muy higroscópico: El incremento en la masa es igual a o mayor de 15 por ciento;

Higroscópico: El incremento en la masa es menor de 15 por ciento e igual o mayor de 2 por ciento;

Ligeramente higroscópico: El incremento en la masa es menor de 2 por ciento e igual o mayor de 0,2 por ciento;

No higroscópico o casi no higroscópico: El incremento en la masa es menor de 0,2%.

5 Ejemplo 10. Determinación de la estabilidad de la Forma CS1

La Forma CS1 en la presente divulgación se almacenó bajo diferentes condiciones de 25°C/60% de HR y 40°C/75% de HR durante 1 mes. Las muestras se tomaron al final de 1 mes. Se usaron XRPD y HPLC para probar la forma cristalina y la pureza química. Los resultados experimentales se resumen en la Tabla 8. El solapamiento de XRPD se muestra en la FIG. 14 (En la parte superior está la muestra inicial, en el medio está la muestra puesta bajo 25°C/60% de HR durante 1 mes, en la parte inferior está la muestra puesta bajo 40°C/75% de HR durante 1 mes).

Tabla 8

Muestra inicial	Pureza inicial	Condiciones	Pureza	Forma cristalina
Forma CS1	98,02%	25°C/60% de HR (1 mes)	98,21%	inalterada
Forma CS1		40°C/75% de HR (1 mes)	97,76%	inalterada

Los resultados muestran que la Forma CS1 no tiene cambio de forma ni cambio de pureza significativo después de ponerla bajo 25°C/60% de HR y 40°C/75% de HR durante 1 mes. Se puede observar que la Forma CS1 tiene buena estabilidad.

Ejemplo 11. Experimento de estabilidad de la Forma CS2

La Forma CS2 en la presente divulgación se almacenó bajo diferentes condiciones de 25°C /60% de HR y 40°C/75% de HR durante 1 mes. Las muestras se tomaron al final de 1 mes. Se usaron XRPD y HPLC para probar la forma cristalina y la pureza química. Los resultados experimentales se resumen en la Tabla 9. El solapamiento de XRPD se muestra en la FIG. 15 (En la parte superior está la muestra inicial, en el medio está la muestra puesta bajo 25°C/60% de HR durante 1 mes, en la parte inferior está la muestra puesta bajo 40°C/75% de HR durante 1 mes).

Tabla 9

Muestra inicial	Pureza inicial	Condiciones	Pureza	Forma cristalina
Forma CS2	98,34%	25°C/60% de HR (1 mes)	98,60%	inalterada
Forma CS2		40°C/75% de HR (1 mes)	97,38%	inalterada

Los resultados muestran que la Forma CS2 no tiene cambio de forma ni cambio de pureza significativo después de ponerla bajo 25°C/60% de HR y 40°C/75% de HR durante 1 mes. Se puede observar que la Forma CS2 tiene una buena estabilidad.

30 Ejemplo 12. La prueba de morfología de la Forma CS1 y la Forma CS2

La Forma CS1 y la Forma CS2 en la presente divulgación se probaron mediante microscopía de luz polarizada y los resultados se representaron en la FIG. 16 y la FIG. 17. Las morfologías de la Forma CS1 y la Forma CS2 son aguja y bloque, respectivamente. Ambas formas se dispersan bien y tienen poca aglomeración. Se puede observar a partir de las imágenes de PLM que las morfologías de la Forma CS1 y la Forma CS2 en la presente divulgación son adecuadas para el desarrollo de un producto farmacológico.

Los expertos en la técnica entenderán que, bajo las enseñanzas de esta memoria descriptiva, se pueden hacer algunas modificaciones o variaciones de la presente divulgación. Estas modificaciones y variaciones también están dentro del alcance de las reivindicaciones definidas en la presente divulgación.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma cristalina CS1 de NBI-98854, (éster (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ílico de ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico), en la que el patrón de difracción de rayos X del polvo muestra picos característicos a valores 2θ de $9,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $18,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ y $20,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ usando radiación de $\text{CuK}\alpha$.
2. La forma cristalina CS1 según la reivindicación 1, en la que el patrón de difracción de rayos X del polvo muestra 1 o 2 o 3 picos característicos a valores 2θ de $6,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $6,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ y $14,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.
- 10 3. La forma cristalina CS1 según la reivindicación 1, en la que el patrón de difracción de rayos X del polvo muestra 1 o 2 o 3 picos característicos a valores 2θ de $16,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $17,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ y $22,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.
4. Un procedimiento para preparar la forma cristalina CS1 según la reivindicación 1, en donde el procedimiento comprende:
- 15 1) disolver NBI-98854 en un éster o una mezcla de un alquilnitrilo y un hidrocarburo aromático, y evaporar a temperatura ambiente para obtener un sólido, o
- 2) disolver NBI-98854 en isopropanol o un alquilnitrilo, añadir agua a la solución obtenida, agitar a cierta temperatura durante un período, filtrar y secar para obtener un sólido, en donde dicha cierta temperatura es $0-35^{\circ}\text{C}$, dicho período es al menos 1 día.
- 20 5. El procedimiento para preparar la forma cristalina CS1 según la reivindicación 4, en el que en la etapa 1) dicho alquilnitrilo es acetonitrilo, dicho hidrocarburo aromático es tolueno y la relación en volumen del alquilnitrilo al hidrocarburo aromático es de 1/10-10/1; en la etapa 2), dicho alquilnitrilo es acetonitrilo, dicha cierta temperatura es $0-30^{\circ}\text{C}$ y dicho período es 2-10 días.
- 25 6. Una forma cristalina CS2 de NBI-98854, (éster (2R,3R,11bR)-3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ílico de ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico), en la que el patrón de difracción de rayos X del polvo muestra picos característicos a valores 2θ de $7,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $10,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ y $18,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ usando radiación de $\text{CuK}\alpha$.
- 30 7. La forma cristalina CS2 según la reivindicación 6, en la que el patrón de difracción de rayos X del polvo muestra 1 o 2 o 3 picos característicos a valores 2θ de $4,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $9,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ y $14,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.
8. La forma cristalina CS2 según la reivindicación 6, en la que el patrón de difracción de rayos X del polvo muestra 1 o 2 o 3 picos característicos a valores 2θ de $14,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $17,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ y $22,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.
- 35 9. Un procedimiento para preparar la forma cristalina CS2 según la reivindicación 6, en donde el procedimiento comprende:
- 1) disolver NBI-98854 en una mezcla de un éter cíclico y agua, y evaporar a temperatura ambiente para obtener un sólido, o
- 2) disolver NBI-98854 en un éter cíclico, y evaporar a temperatura ambiente para obtener un sólido, o
- 40 3) disolver NBI-98854 en metanol, añadir agua a la solución obtenida, agitar a cierta temperatura durante un período, filtrar y secar para obtener un sólido, en donde dicha cierta temperatura es $0-35^{\circ}\text{C}$, dicho período es al menos 1 día.
10. El procedimiento para preparar la forma cristalina CS2 según la reivindicación 9, en el que en la etapa 1) dicho éter cíclico es tetrahidrofurano, la relación en volumen del éter cíclico al agua es 1/10-10/1; en la etapa 2), dicho éter cíclico es tetrahidrofurano; en la etapa 3), dicha cierta temperatura es $0-30^{\circ}\text{C}$, y dicho período es 2-10 días.
- 45 11. Una composición farmacéutica, en donde dicha composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina CS1 según la reivindicación 1, la forma cristalina CS2 según la reivindicación 6, o combinaciones de las mismas, y portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 50 12. El uso de la forma cristalina CS1 según la reivindicación 1, la forma cristalina CS2 según la reivindicación 6 o combinaciones de las mismas para preparar fármacos que tratan la discinesia tardía.

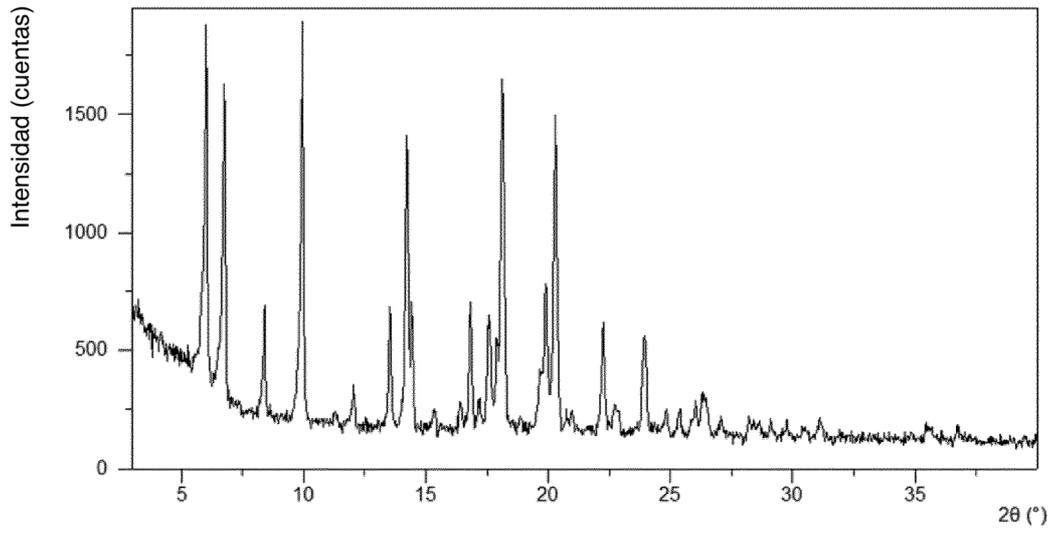


FIG. 1

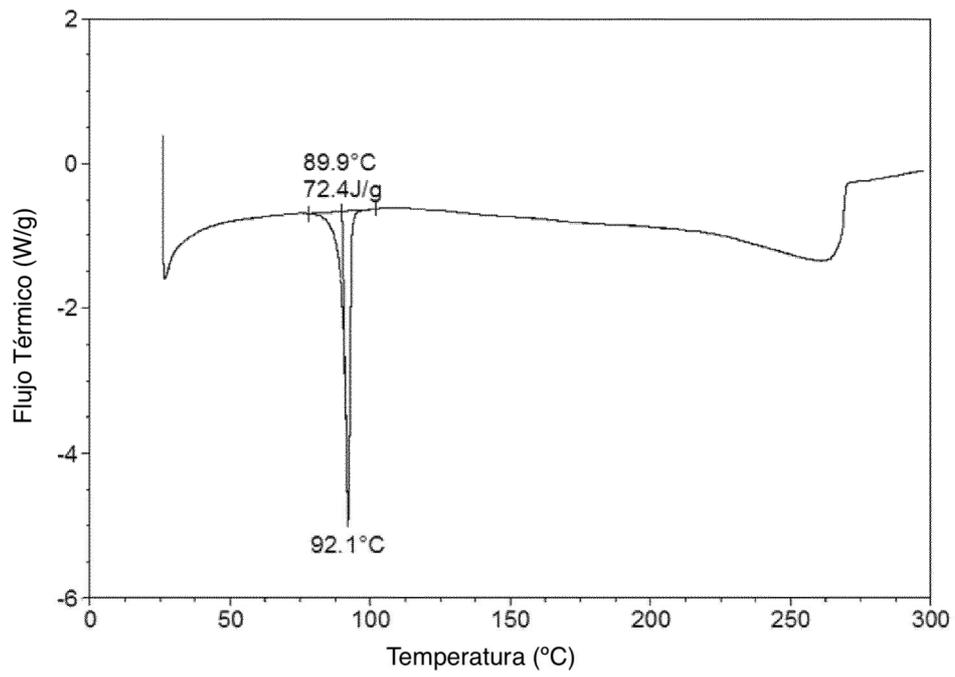


FIG. 2

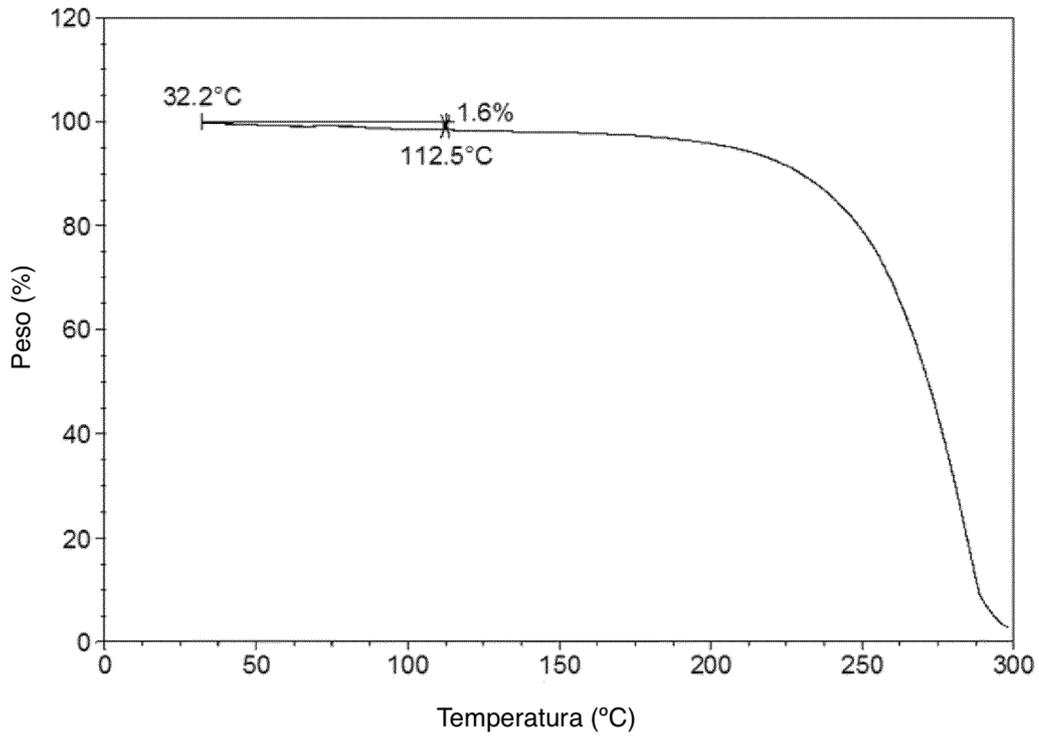


FIG. 3

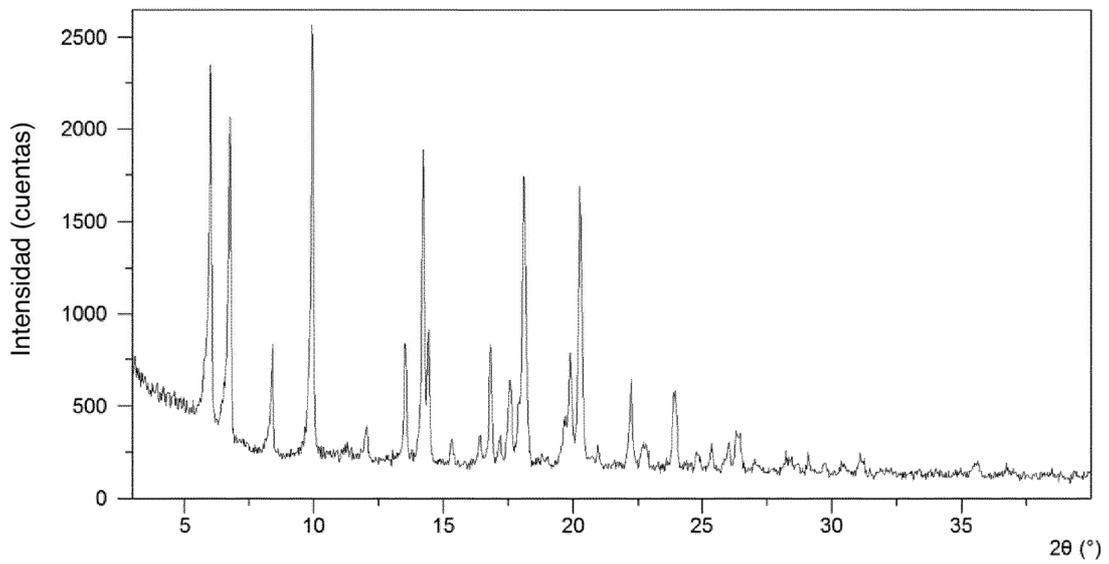


FIG. 4

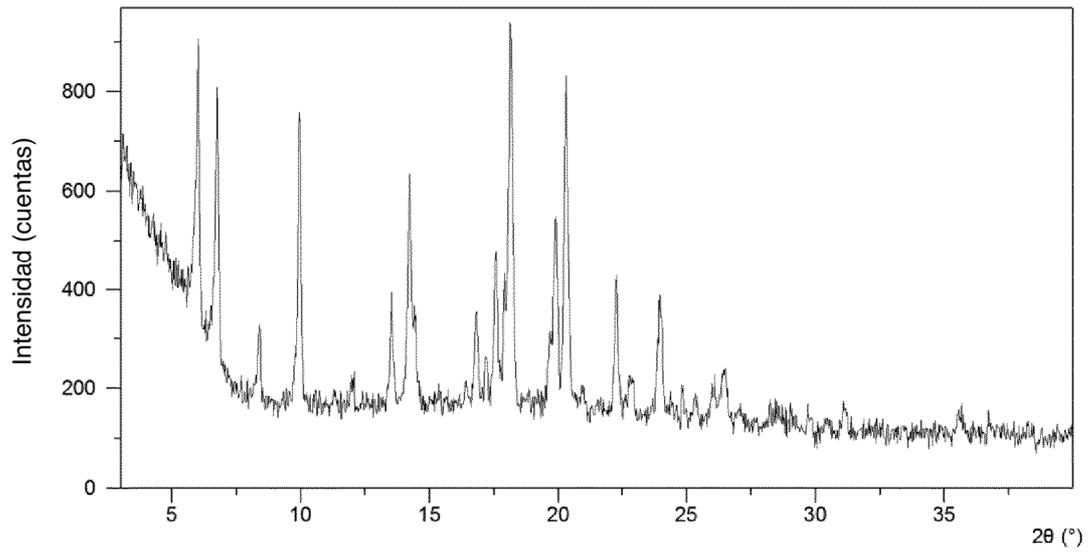


FIG. 5

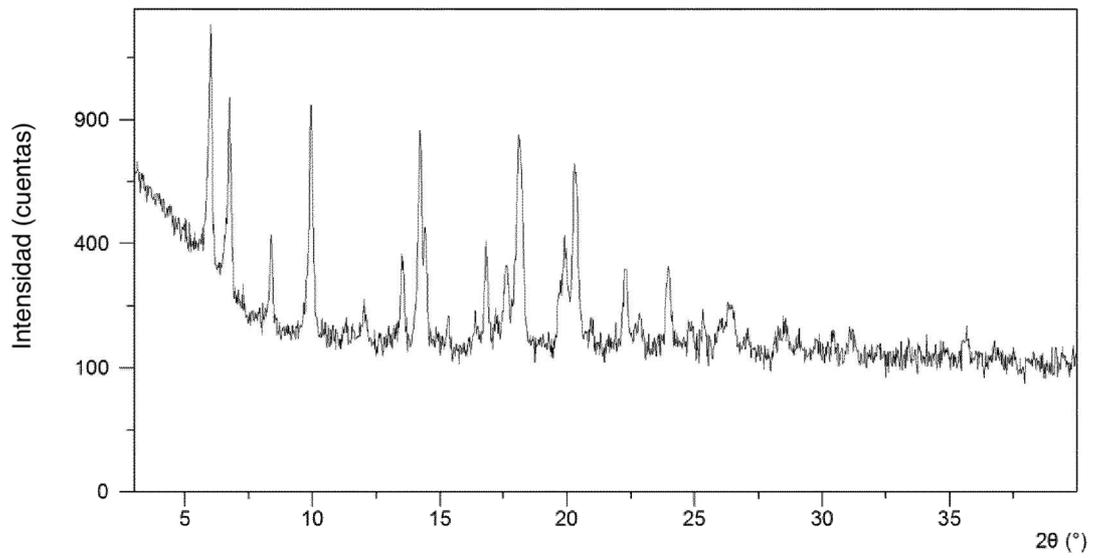


FIG. 6

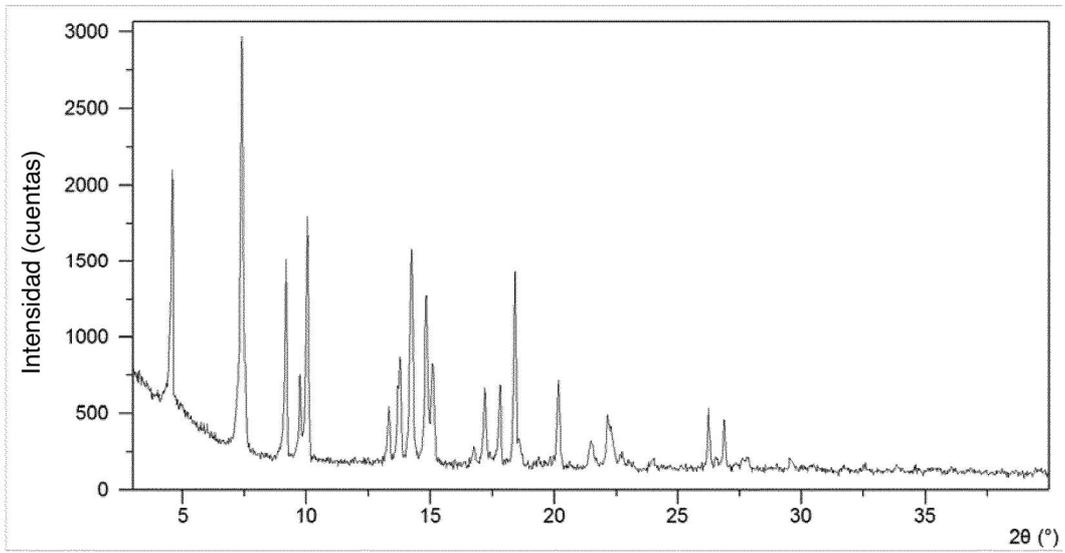


FIG. 7

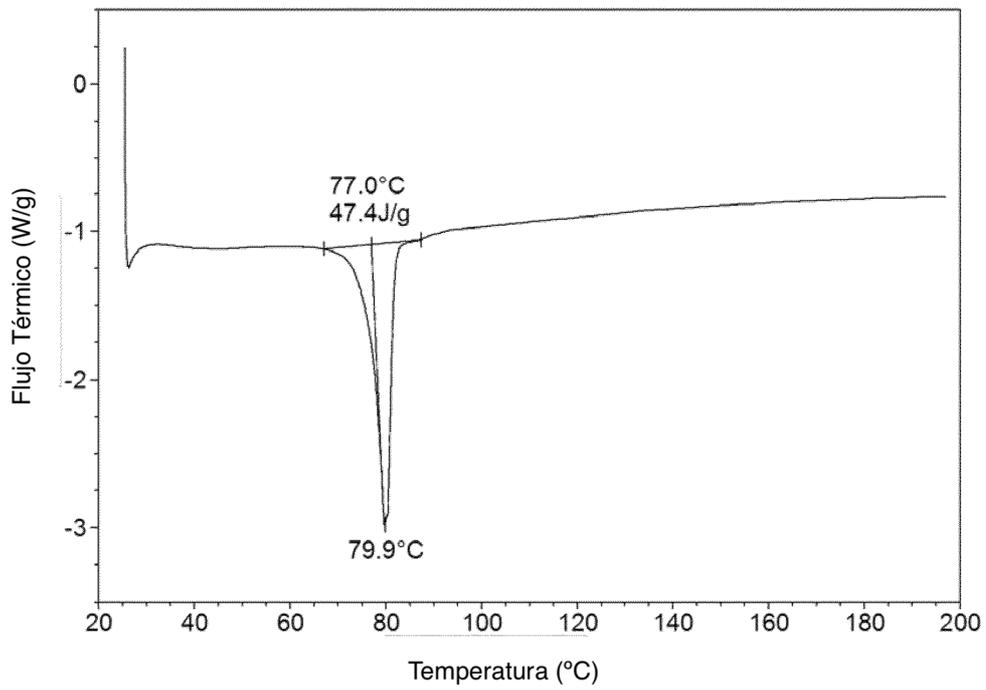


FIG. 8

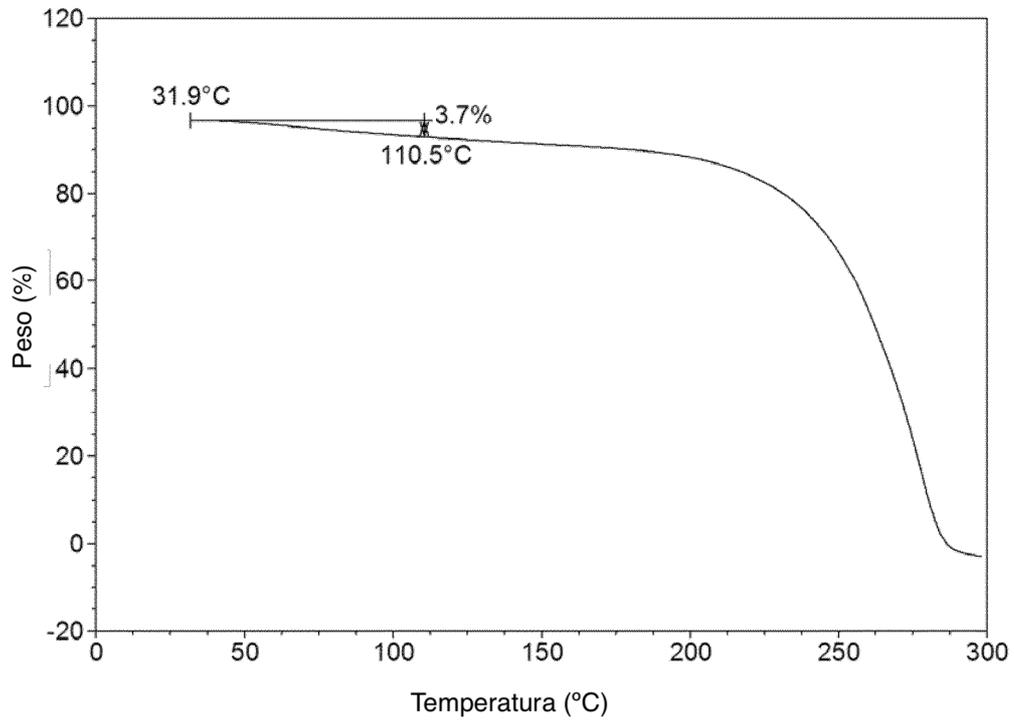


FIG. 9

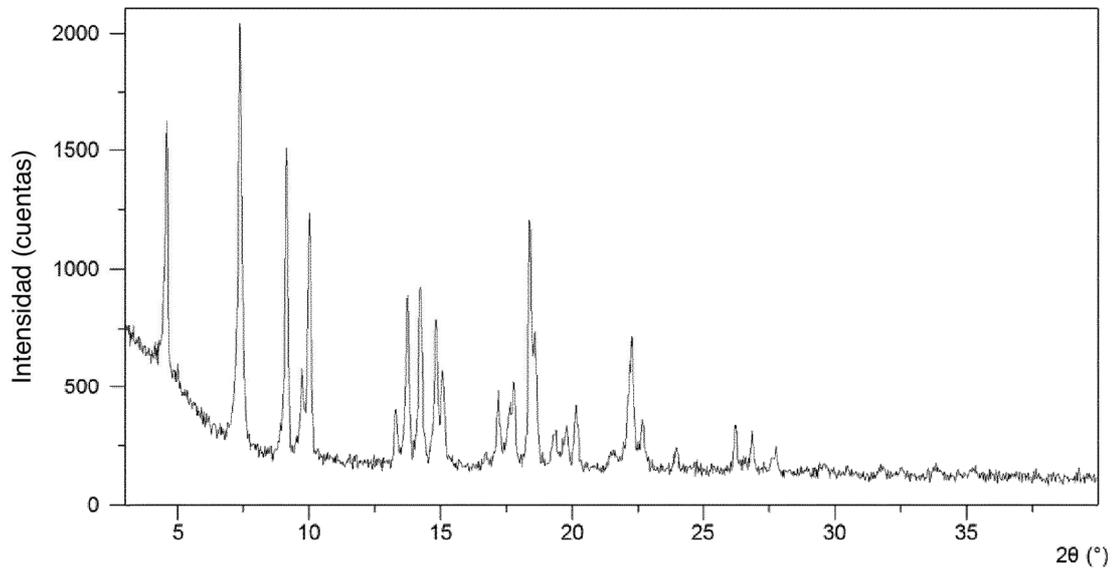


FIG. 10

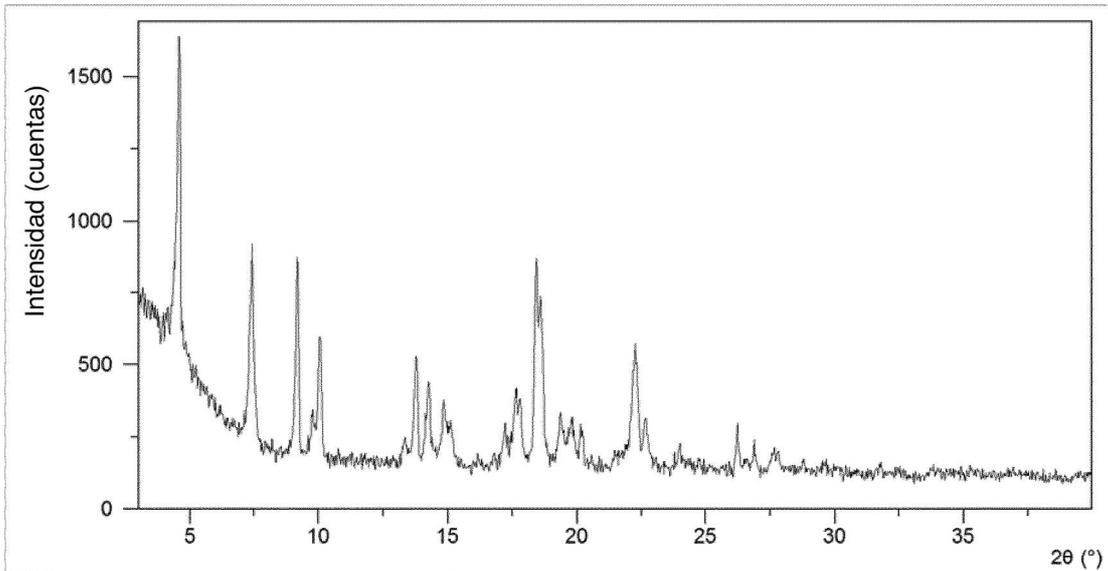


FIG. 11

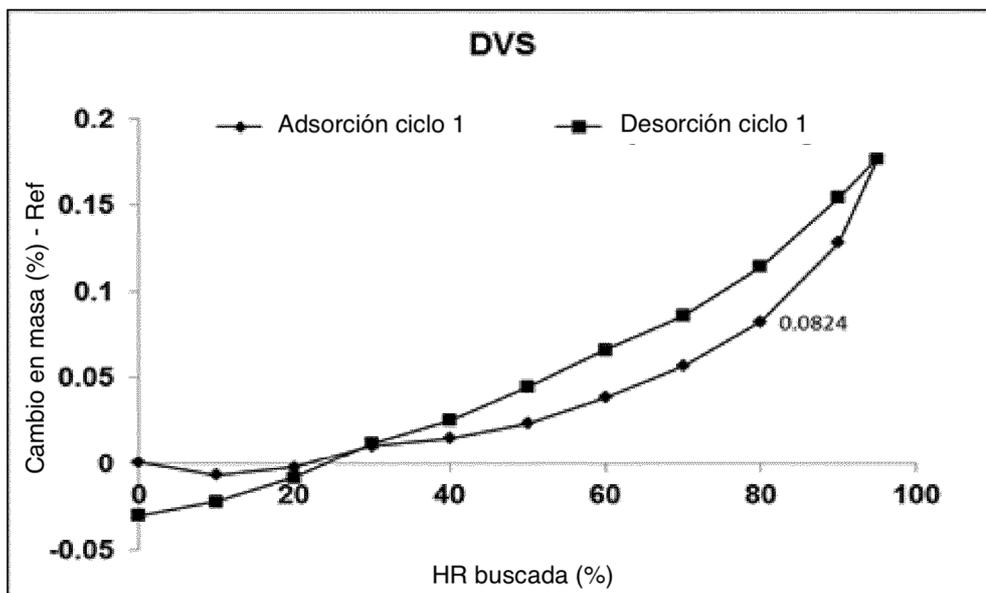


FIG. 12

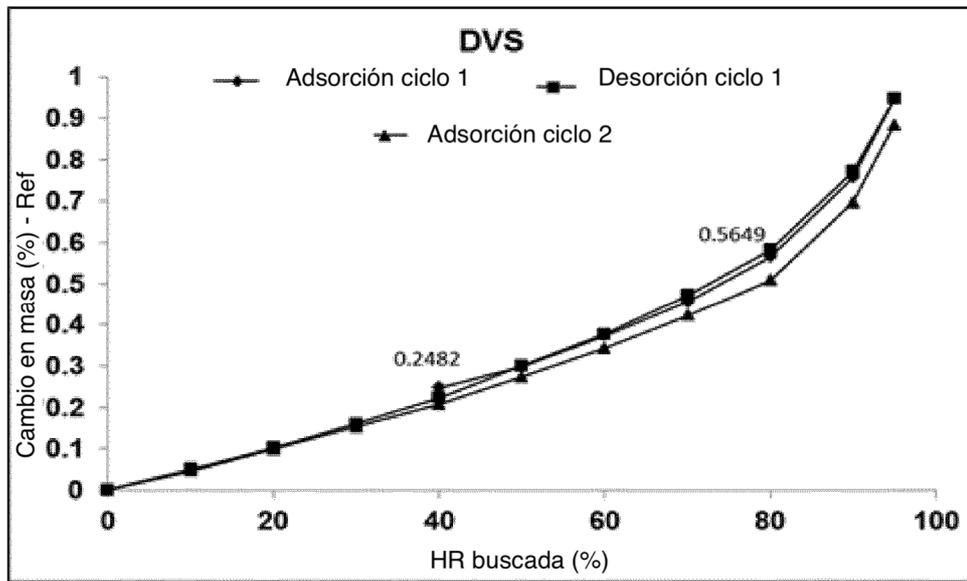


FIG. 13

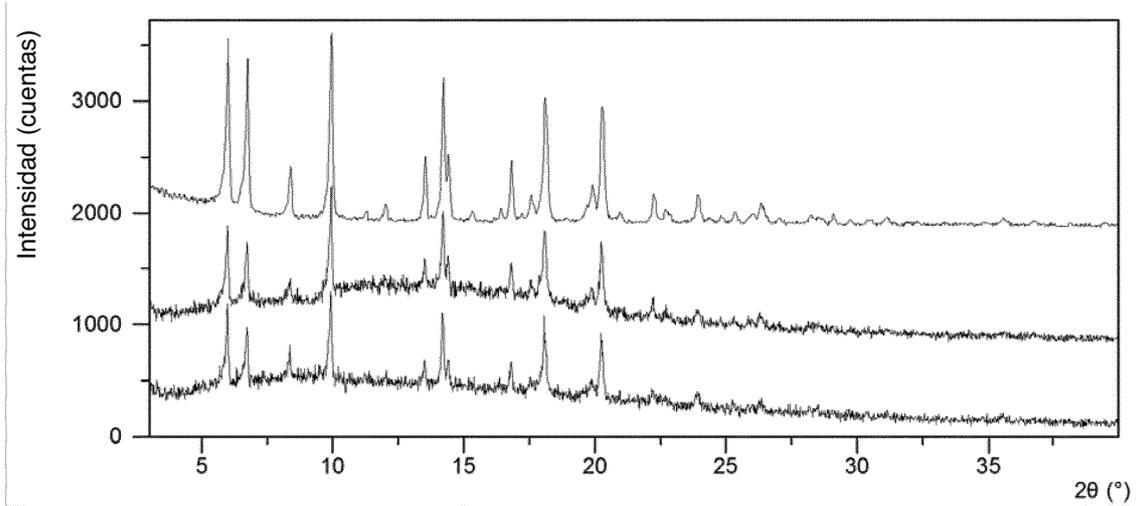


FIG. 14

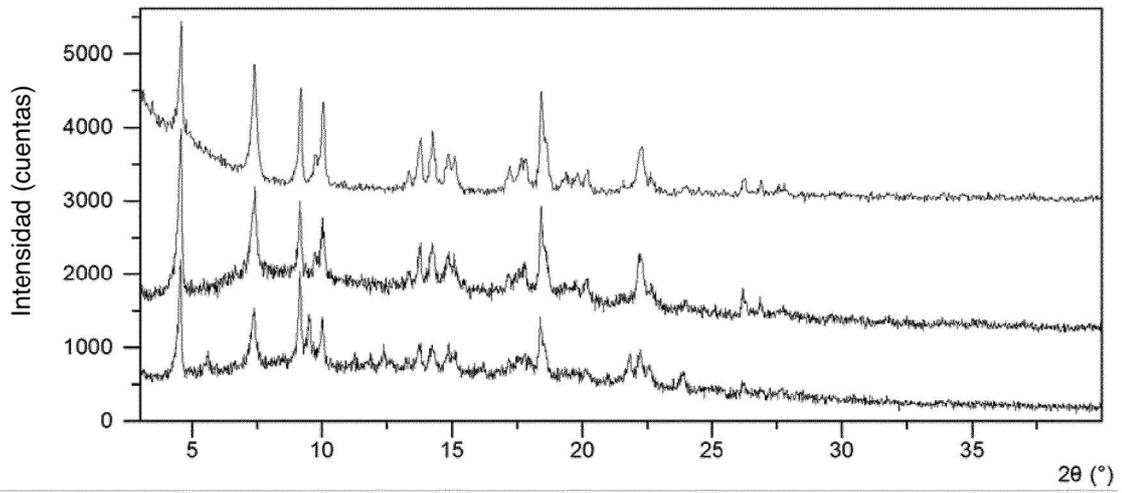


FIG. 15

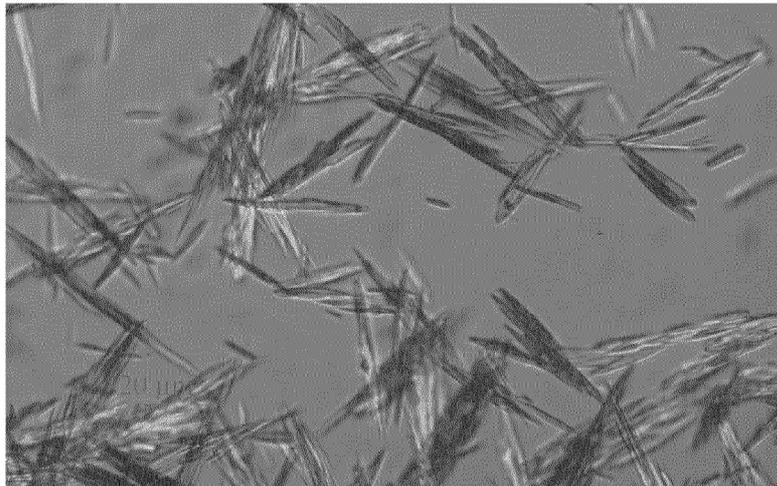


FIG. 16

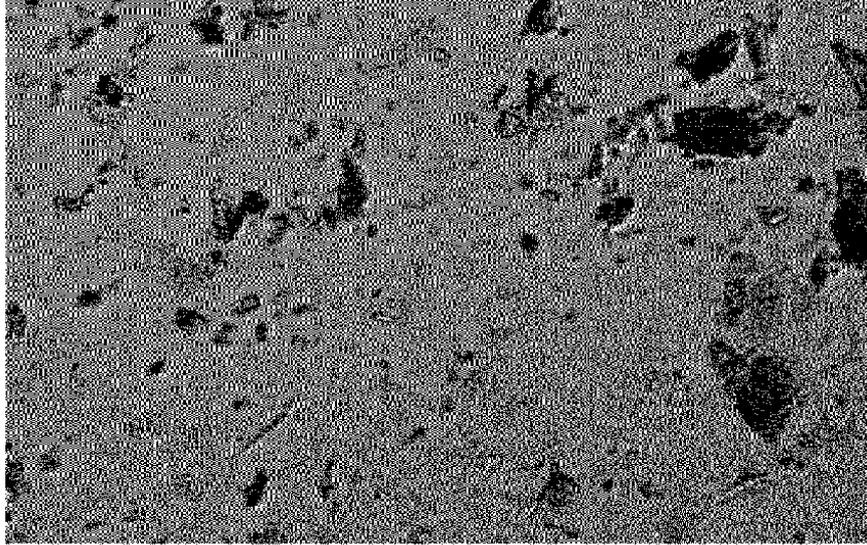


FIG. 17