

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 820 354**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2013 E 17192651 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3290410**

54 Título: **Forma sólida aislada de monohidrocloruro de anamorelina con baja proporción molar de cloruro:anamorelina**

30 Prioridad:

20.04.2012 US 201261636108 P

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

20.04.2021

73 Titular/es:

**HELSINN HEALTHCARE SA (100.0%)
Via Pian Scairolo 9
6912 Lugano- Pazzallo, CH**

72 Inventor/es:

**KUWABE, SHIN-ITSU;
YANAGIMACHI, TAKEHIKO;
YOSHIYAMA, HIDEYUKI;
DE GROOT, ELEANOR;
GARCIA RUBIO, SILVINA;
MANINI, PETER y
PINES, SEEMON**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 820 354 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

Forma sólida aislada de monohidrocloruro de anamorelina con baja proporción molar de cloruro:anamorelina

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención está relacionada con las formas mejoradas de hidrocloreuro de anamorelina (también denominado 'clorhidrato de anamorelina') que contienen menos impurezas y tienen un contenido de cloruro controlado, y también está relacionada con los procesos mejorados para fabricar y usar hidrocloreuro de anamorelina.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La hormona del crecimiento es un factor principal en el control de diversos procesos fisiológicos complejos, incluyendo el crecimiento y el metabolismo. Se sabe que la hormona del crecimiento tiene diversos efectos sobre los procesos metabólicos, como estimular la síntesis de proteínas, movilizar los ácidos grasos libres y provocar un cambio en el metabolismo energético desde los carbohidratos al metabolismo de ácidos grasos. Las deficiencias en la hormona del crecimiento pueden provocar enanismo y otros trastornos médicos graves.

15

[0003] La liberación de hormona del crecimiento desde la glándula pituitaria se controla directa e indirectamente mediante diversas hormonas y neurotransmisores. La liberación de hormona del crecimiento puede estimularse mediante la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) y puede inhibirse mediante la somatostatina.

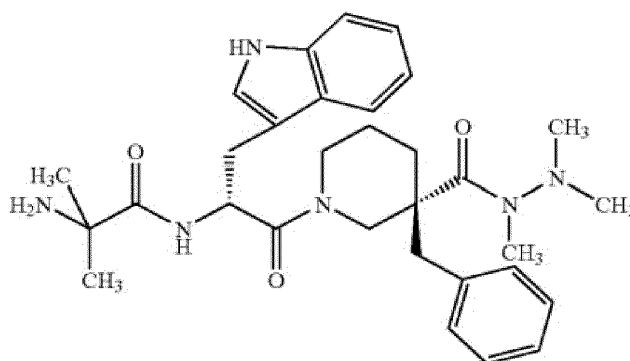
20

[0004] Anteriormente ya se había propuesto el uso de ciertos compuestos para aumentar los niveles de hormona del crecimiento en mamíferos. La anamorelina es uno de estos compuestos. La anamorelina es un compuesto sintético oralmente activo que se sintetizó originalmente en la década de 1990 como un secretagogo de hormona del crecimiento para tratar la caquexia por cáncer. La base libre de la anamorelina se define químicamente de la siguiente manera:

25

· 1,2,2-trimetilhidrazida de ácido (3R)-1-(2-metilalanil-D-triptofil)-3-(fenilmetil)-3-piperidinecarboxílico,
 · 3-((2R)-3-((3R)-3-benzil-3-((trimetilhidrazino)carbonil)piperidin-1-il)-2-((2-metilalanil)amino)-3-oxopropil)-1H-indol, o
 · 2-Amino-N-((1R)-2-((3R)-3-benzil-3-(N,N,N'-trimetilhidrazino-carbonil)piperidin-1-il)-1-(1H-indol-3-ilmetil)-2-oxoetil)-2-metilpropionamida, y tiene la siguiente estructura química:

30



35

[0005] La Patente de EE. UU. n° 6,576,648, de Ankersen, analiza un proceso para preparar anamorelina como sal de fumarato, de manera que la sal de hidrocloreuro (o sal de clorhidrato) se produce como un intermediario en el paso (j) del ejemplo 1. La Patente de EE. UU. n° 7,825,138, de Lorimer, describe un proceso para preparar formas cristalinas de la base libre de anamorelina.

40

[0006] WO2010/099522 describe el uso de la familia general del compuesto mimético grelina (entre otros, hay un compuesto denominado 'hidrocloreuro de anamorelina') en el tratamiento de la migraña. WO2008/100448 describe el uso de la familia general del secretagogo de la hormona del crecimiento (entre otros, hay un compuesto denominado 'anamorelina') en el tratamiento de los trastornos de proliferación celular.

45

[0007] Existe una necesidad de desarrollar monohidrocloreuro de anamorelina como un ingrediente farmacéutico activo con un contenido menor de impurezas y una estabilidad mejorada respecto a las formas anteriores de hidrocloreuro de anamorelina en este campo, por ejemplo las que se describen en la Patente de EE. UU. n° 6,576,648, y que tenga una buena solubilidad, biodisponibilidad y procesabilidad. También existe una necesidad de desarrollar métodos para producir formas farmacéuticamente aceptables de monohidrocloreuro de anamorelina que tengan un mejor rendimiento o producción respecto a los procesos previos en este campo, menos solventes

50

residuales y una distribución controlada del contenido de cloruro.

RESUMEN DE LA INVENCION

5 **[0008]** De manera inesperada, se ha descubierto que el proceso para preparar la sal de hidrocioruro de anamorelina que se describe en el paso (j) de la Patente de EE. UU. n° 6,576,648 puede dar como resultado unos niveles excesivos de cloruro en el producto final, y que este exceso de cloruro da como resultado una inestabilidad a largo plazo del producto final debido -al menos parcialmente- a un aumento de la cantidad de la -menos estable- sal de dihidrocioruro de anamorelina. A la inversa, puesto que la base libre de la anamorelina es menos soluble en agua que la sal de hidrocioruro, un contenido deficiente de cloruro en el producto final puede provocar una menor solubilidad de la molécula. Con el proceso que se describe en la Patente de EE. UU. n° 6,576,648 también se obtiene un producto final que contiene más de 5000 ppm (un 0,5%) de solventes residuales, lo cual hace que el producto sea menos conveniente desde un punto de vista farmacéutico, tal y como se explica en la guía 'Harmonized Tripartite Guideline' de ICH (ver 'Impurities: Guideline for residual solvents' Q3C(R3)). Para ofrecer una solución a estos problemas se han desarrollado diversos métodos que, por primera vez, permiten un control 'in situ' preciso y eficiente de la reacción entre la base libre de anamorelina y el ácido clorhídrico (o ácido hidrociorico), aumentando así la producción o rendimiento del monohidrocioruro de anamorelina obtenido de la reacción y reduciendo la incidencia de dihidrocioruro de anamorelina no deseado. De acuerdo con el método, la base libre de anamorelina se disuelve en un solvente orgánico y se combina con agua y ácido clorhídrico, de manera que la proporción o relación molar de anamorelina y cloruro se controla estrictamente para evitar o prevenir un exceso de cloruro en el producto final. El agua y el ácido clorhídrico pueden añadirse secuencialmente o al mismo tiempo, siempre y cuando se formen dos fases separadas. Sin pretender vernos limitados por ninguna teoría, se cree que, a medida que el ácido clorhídrico protona la base libre de anamorelina presente en la fase orgánica, esta migra a la fase acuosa. El ratio o proporción controlada de la base libre de anamorelina y el ácido clorhídrico y la distribución homogénea en la fase acuosa permiten una formación controlada de sal de monohidrocioruro respecto al dihidrocioruro, y la distribución controlada de los niveles resultantes de cloruro en los lotes individuales y en los múltiples lotes de monohidrocioruro de anamorelina.

10
15
20
25
30 Por consiguiente, el primer objetivo de la presente invención es una forma sólida aislada de monohidrocioruro de anamorelina, de manera que el mencionado monohidrocioruro de anamorelina tiene una relación molar cloruro:anamorelina de entre 0,9 y 0,99.

El segundo objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz del monohidrocioruro de anamorelina descrito anteriormente y (b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 El tercer objetivo de la presente invención es un método para obtener una forma de dosificación farmacéutica que incluye: (a) combinar una cantidad terapéuticamente eficaz del monohidrocioruro de anamorelina descrito anteriormente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla y (b) procesar dicha mezcla para obtener una forma de dosificación acabada.

El cuarto objetivo de la invención es un método para preparar el monohidrocioruro de anamorelina descrito anteriormente, que incluye: (a) disolver la base libre de anamorelina en un solvente orgánico para formar una solución; (b) mezclar dicha solución con agua y ácido clorhídrico durante el tiempo suficiente para: (i) hacer reaccionar la mencionada base libre de anamorelina con el mencionado ácido clorhídrico y (ii) formar una fase orgánica y una fase acuosa; (c) separar la fase acuosa de la fase orgánica; y (d) aislar el mencionado monohidrocioruro de anamorelina de la fase acuosa, de manera que el mencionado ácido clorhídrico se añade en una proporción molar de entre 0,90 y 1,0 en relación con la mencionada anamorelina, preferiblemente de entre 0,90 y 0,99, por ejemplo de entre 0,93 y 0,97.

40
45 **[0009]** La composición que contiene monohidrocioruro de anamorelina se aísla de la fase acuosa mediante secado por rociado, preferiblemente precedido por una destilación. Esta técnica ha demostrado ser especialmente útil para la fabricación de una composición que contiene monohidrocioruro de anamorelina debido a la gran reducción observada en los niveles de solvente y a la producción de una forma amorfa estable de una composición que contiene monohidrocioruro de anamorelina.

50

BREVE DESCRIPCION DE LAS ILUSTRACIONES

[0010]

55 La Figura 1 (FIG. 1) es un patrón de la difracción de rayos X en polvo ('DRX' o 'XRPD', en inglés) de una composición que contiene monohidrocioruro de anamorelina amorfo que se ha preparado de acuerdo con los métodos de la presente invención.

60 La Figura 2 es un espectro infrarrojo en KBr de una composición que contiene monohidrocioruro de anamorelina amorfo que se ha preparado de acuerdo con los métodos de la presente invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

65 **[0011]** La presente invención podrá entenderse mejor tomando como referencia la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas de la invención y los ejemplos que se incluyen en esta.

Definiciones y uso de los términos

5 **[0012]** 'Un', 'uno', 'una', 'el' y 'la' incluyen sus referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a 'un ingrediente' incluye las mezclas de ingredientes, la referencia a un 'agente farmacéutico activo' incluye más de un agente farmacéutico activo, etc.

10 **[0013]** Debe entenderse que 'comprender', 'contener' y las variantes como 'comprende', 'contiene', 'que comprende' o 'que contiene' implican la inclusión del elemento, componente, número o paso mencionados, o de un grupo de elementos, componentes, números o pasos, pero no implica la exclusión de cualquier otro elemento, componente, número o paso, o de un grupo de elementos, componentes, números o pasos.

15 **[0014]** 'Farmacéuticamente aceptable' significa que una cosa es útil para preparar una composición farmacéutica que en general es segura y no tóxica y que no es 'no recomendable' biológicamente ni de ningún otro modo, de manera que incluye aquello que es aceptable para uso veterinario y uso farmacéutico en humanos.

[0015] Todos los porcentajes y partes (esto es, ppm) expresados en el presente documento se utilizan en base a su peso, a menos que se indique específicamente lo contrario.

20 **[0016]** A menos que se indique específicamente lo contrario, debe entenderse que todos los intervalos y valores numéricos del presente documento pueden matizarse mediante los términos 'alrededor de' o 'aproximadamente' para adaptarlos al grado de imprecisión o variabilidad permitido en la industria farmacéutica debido a las imprecisiones de fabricación, la degradación con el paso del tiempo y las equivalencias genéricas. A menos que se indique lo contrario, se permite y se prevé una variabilidad de $\pm 10\%$ en cualquier intervalo o figura numérica ofrecidos en esta solicitud, y se expresa mediante los términos 'alrededor de' y 'aproximadamente'.

25 **[0017]** El término 'impureza' hace referencia a cualquier compuesto químico presente en un ingrediente o producto farmacéutico además del monohidrocloruro de anamorelina -como el propio ingrediente- y el agua. Por lo tanto, las impurezas incluyen los subproductos de la reacción, los contaminantes, los productos de la degradación y los solventes residuales como las impurezas orgánicas volátiles.

30 **[0018]** 'Solvente residual' hace referencia a cualquier solvente orgánico que se usa para preparar monohidrocloruro de anamorelina.

35 **[0019]** 'Aislado/a' hace referencia a un estado que es adecuado para usarse como ingrediente farmacéutico activo - en forma sólida- antes de mezclarse con cualesquiera excipientes farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, generalmente el término implica que el ingrediente mencionado esté presente como un material sólido y aislado - excluyendo cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable- y que, preferiblemente, tenga menos de un 10%, 5%, 3%, 1% o 0,5% de impurezas.

40 **[0020]** 'Monohidrocloruro de anamorelina' hace referencia a la forma salina de anamorelina que tiene una relación estequiométrica exacta de 1:1 de anamorelina y HCl (por ejemplo, con un 6,08% en peso de Cl-). Sin embargo, el monohidrocloruro de anamorelina puede estar presente en una composición que no tenga una relación o proporción exacta de 1:1 de anamorelina y HCl, ya que, por ejemplo, la composición puede contener pequeñas cantidades de base libre de anamorelina y/o hidrocloreuro de anamorelina (por ejemplo, dihidrocloreuro de anamorelina), además del monohidrocloruro de anamorelina, que no afectan de forma significativa a la estabilidad de la composición. Por lo tanto, si se expresa como el porcentaje en peso del contenido de cloruro, el 'monohidrocloruro de anamorelina' o una 'composición que contiene monohidrocloruro de anamorelina' pueden tener entre un 5,6% y un 6,3% en peso de cloruro; preferiblemente, entre un 5,8% y un 6,2% en peso y, más preferiblemente, entre un 5,9% (o un 6,0%) y un 6,1% en peso de cloruro. El contenido de cloruro de la composición se calcula mediante la fórmula que se describe en el Ejemplo 1. En el presente documento, el término 'anamorelina' se usa para referirse a la sal de hidrocloreuro de anamorelina y también a la base libre, y no debe entenderse que se refiere a la base libre a menos que se indique de forma expresa.

55 **[0021]** 'Una composición que contiene monohidrocloruro de anamorelina' se refiere al ingrediente farmacéutico activo que contiene monohidrocloruro de anamorelina y no incluye ningún excipiente farmacéuticamente aceptable.

60 **[0022]** La 'pureza' hace referencia al valor convertido de la base libre de anamorelina presente en la muestra cuando el monohidrocloruro de anamorelina o una composición que comprende monohidrocloruro de anamorelina que se haya preparado siguiendo los métodos de la presente invención se miden mediante una HPLC (o cromatografía líquida de alta eficacia) con las condiciones que se describen en el Ejemplo 3.

Métodos de producción

65 **[0023]** Tal y como se ha explicado anteriormente, la presente invención proporciona diversos métodos para producir monohidrocloruro de anamorelina de alta calidad como ingrediente farmacéutico activo, y también proporciona el producto obtenido con estos métodos. Si bien el hidrocloreuro de anamorelina resultante se denomina simplemente

'hidrocloruro de anamorelina', es una composición que comprende monohidrocloruro de anamorelina debido a la presencia de impurezas y productos de degradación.

5 [0024] Así, en una realización, la presente invención describe diversos métodos para preparar una composición que comprende monohidrocloruro de anamorelina y que tiene una distribución y un contenido controlado de cloruro, de manera que los métodos incluyen: (a) disolver una base libre de anamorelina en un solvente orgánico para formar una solución; (b) mezclar dicha solución con agua y ácido clorhídrico durante el tiempo suficiente para: (i) hacer reaccionar la mencionada base libre de anamorelina con el mencionado ácido clorhídrico y (ii) formar una fase orgánica y una fase acuosa; (c) separar la fase acuosa de la fase orgánica; y (d) aislar el monohidrocloruro de anamorelina de la fase acuosa.

10 [0025] Preferiblemente, el solvente orgánico utilizado para preparar la solución inicial es uno en el que (i) la base libre de anamorelina es más soluble que en el agua, (ii) el monohidrocloruro de anamorelina es menos soluble que en el agua, (iii) el solvente orgánico tiene una miscibilidad limitada con el agua, y (iv) el solvente orgánico forma un azeótropo con agua o tiene un punto de ebullición más bajo que el agua. Los ejemplos de solventes orgánicos adecuados para la base libre de anamorelina incluyen -pero no se limitan a- los siguientes: acetato de butilo, acetato de propilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de metilo, metiletil cetona, metilisobutil cetona y 2-metiltetrahidrofurano; preferiblemente, acetato de isopropilo.

15 [0026] La concentración de la solución de ácido clorhídrico se rige principalmente por la proporción o relación molar deseada de anamorelina y cloruro en la composición final, que determinará el número de moles de ácido clorhídrico en la fase acuosa. En una realización preferida, la molaridad de la solución de ácido clorhídrico es de entre alrededor de 0,1 y alrededor de 13 o de entre alrededor de 1,0 y alrededor de 10, de manera que la molaridad de la solución y la cantidad de anamorelina que se ha de reaccionar determinan el volumen de la solución. Una vez que se ha completado la reacción de la anamorelina con el ácido clorhídrico, la fase orgánica puede separarse de la fase acuosa mediante cualquier técnica de extracción de fases adecuada, incluyendo la extracción física de una fase de la mezcla o la destilación. La destilación puede realizarse utilizando diversos medios, como una destilación simple, una destilación fraccionada, una destilación al vacío y, preferiblemente, una destilación azeotrópica. La temperatura de destilación se determina basándose en el punto de ebullición de los solventes orgánicos particulares que pretenden extraerse.

20 [0027] Una vez que la fase acuosa se ha separado de la fase orgánica, el monohidrocloruro de anamorelina o una composición que contiene monohidrocloruro de anamorelina pueden aislarse de la fase acuosa mediante técnicas conocidas, incluyendo la decantación o asentamiento, la sedimentación y la concentración. El método preferido es la concentración, más particularmente la concentración mediante secado por rociado, opcionalmente en presencia de un gas inerte.

25 [0028] El secado por rociado -o secado por atomización- es un método para obtener un polvo seco a partir de un líquido o 'slurry' (lechada) secándolos rápidamente con un gas caliente. Es muy adecuado para la producción continua de sólidos secos en forma de aglomerado, granulado o polvo a partir de materias primas líquidas como soluciones, emulsiones y suspensiones bombeables. El secado por rociado es un proceso ideal en el que el producto final debe cumplir unos estándares de calidad precisos en cuanto a la distribución del tamaño de las partículas, el contenido de humedad residual, la densidad aparente o densidad volumétrica y/o la forma de las partículas.

30 [0029] El secado por rociado incluye atomizar o pulverizar una materia prima líquida para convertirla en gotitas de rociado, y poner en contacto las gotitas con el aire caliente de una cámara de secado. El rociado o atomización se obtiene mediante una ruedecilla giratoria o un atomizador con boquilla. La evaporación de la humedad de las gotitas y la formación de partículas secas se realizan en condiciones controladas de temperatura y flujo de aire. El polvo se descarga continuamente desde la cámara de secado. Las condiciones de funcionamiento y el diseño de la secadora se seleccionan según las características de secado del producto y las especificaciones del polvo.

35 [0030] Una secadora de atomización o secadora de rociado ('spray dryer', en inglés) es un dispositivo que se utiliza en el secado por atomización o secado por rociado ('spray drying', en inglés). Recoge un chorro o corriente líquida y separa el soluto o la suspensión de una fase líquida evaporando el solvente. Normalmente, el sólido se recoge en un cilindro, un tambor o un separador ciclónico. La corriente líquida de entrada se rocía o atomiza a través de una boquilla o tobera, pasa a ser una corriente de vapor caliente y se vaporiza. Los sólidos se forman a medida que la humedad abandona rápidamente las gotitas. Normalmente se usa una boquilla para hacer que las gotitas sean lo más pequeñas posibles, maximizando la transferencia de calor y el ritmo o tasa de vaporización del agua. Una secadora de rociado característica incluye una bomba de alimentación, un atomizador, un calentador de aire, un dispersor de aire, una cámara de secado y diversos sistemas para la limpieza del aire y la recuperación del polvo. La selección del atomizador, el patrón más adecuado del flujo de aire y el diseño de la cámara de secado están determinados por las características de secado y los requisitos de calidad del producto en particular.

40 [0031] El contacto inicial entre las gotitas de rociado y el aire de secado controla el ritmo de evaporación y la temperatura del producto en la secadora. Existen tres modos de contacto: 1) 'Co-corriente': el aire de secado y las

partículas se mueven a través de la cámara de secado en la misma dirección; 2) 'Contracorriente': el aire de secado y las partículas se mueven a través de la cámara de secado en direcciones opuestas; y 3) 'Flujo mixto': el movimiento de las partículas a través de la cámara de secado experimenta fases de 'co-corriente' y de 'contracorriente'.

5
 [0032] Hay muchas secadoras de rociado disponibles comercialmente que pueden usarse en el paso o etapa de secado por rociado de acuerdo con la presente invención. Un ejemplo representativo es la 'Mini-Spray Dryer' (Modelo: Buchi 190, Suiza), que funciona en modo 'co-corriente', es decir, el producto rociado y el flujo gaseoso de secado van en la misma dirección. Otras secadoras de rociado adecuadas incluyen la 'Niro Mobile Minor' (marca registrada, GEA Process Engineering Inc.), la 'Niro QSD-3.6' (marca registrada, GEA Process Engineering Inc.), la 'L-8i' (Ohkawara Kakoki Co., Ltd.), etc. El gas de secado puede ser aire o gases inertes como el nitrógeno, el argón o el dióxido de carbono. Preferiblemente, el secado por rociado se lleva a cabo de manera que la temperatura del gas de entrada es de entre alrededor de 180° C y alrededor de 200° C y la temperatura del gas de salida es de entre alrededor de 80° C y alrededor de 100° C. En los ejemplos del presente documento se explican los métodos preferidos para secar por rociado el hidrocloreto de anamorelina.

Monohidrocloreto de anamorelina

20 [0033] Las composiciones de la presente invención que contienen monohidrocloreto de anamorelina pueden tener un contenido de cloruro controlado uniformemente en todos los lotes; por ejemplo, un contenido de cloruro 'intra-lotes' (es decir, lote a lote) que no varía más de un 7%, un 5%, un 3% e incluso un 2%, por ejemplo un contenido de cloruro 'intra-lotes' de entre un 5,8% y un 6,2%, un 5,9% y un 6,2%, un 5,9% y un 6,1% o de entre un 6,0% y un 6,1%.

25 [0034] Las composiciones de la presente invención que contienen monohidrocloreto de anamorelina tienen una proporción o relación molar de cloruro respecto a anamorelina de entre 0,9 y 0,99, por ejemplo de 0,92 o 0,95. Esta proporción puede darse en todo un lote, como promedio de las muestras tomadas del lote, o en una o más muestras de un lote.

30 [0035] Las composiciones de la presente invención contienen monohidrocloreto de anamorelina en un estado amorfo. Este estado amorfo puede representarse mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo (DRX) básicamente como se muestra en la Figura 1 o, de manera adicional o alternativa, mediante el espectro de resonancia infrarroja que se muestra en la Figura 2.

35 [0036] Preferiblemente, la composición de la presente invención que contiene monohidrocloreto de anamorelina es muy soluble en agua. Por ejemplo, preferiblemente la solubilidad en agua es mayor que aproximadamente 100 mg/ml.

40 La composición de la presente invención que contiene monohidrocloreto de anamorelina puede tener un bajo contenido de solventes residuales, es decir, menos de 5000 ppm, por ejemplo menos de 3000 ppm, o incluso menos de 1000 ppm. De manera adicional o alternativa, la composición de la presente invención que contiene monohidrocloreto de anamorelina puede tener un contenido de solventes residuales de menos de aproximadamente un 0,5%, un 0,3% o incluso un 0,1% basándose en el peso total del monohidrocloreto de anamorelina o de la composición que contiene monohidrocloreto de anamorelina.

45 [0037] La composición de la presente invención que contiene monohidrocloreto de anamorelina viene en una forma farmacéuticamente aceptable con una pureza mayor que un 97%, un 98% o incluso un 99%.

Usos médicos

50 [0038] Como la composición de la presente invención que contiene monohidrocloreto de anamorelina presenta actividad de secretagogos de la hormona del crecimiento, es útil para prevenir y/o tratar trastornos que requieren unos niveles más altos de hormona de crecimiento en plasma, por ejemplo en el caso de las personas con deficiencias de la hormona del crecimiento, los pacientes ancianos y el ganado. La composición que contiene monohidrocloreto de anamorelina es particularmente útil en el tratamiento de la caquexia por cáncer.

Formas de dosificación farmacéutica

60 [0039] La composición de la presente invención que contiene monohidrocloreto de anamorelina puede estar presente en un estado aislado o, de manera alternativa, puede prepararse o formularse como una forma de dosificación farmacéutica (esto es, una composición farmacéutica) que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Tal y como se usa en el presente documento, la expresión 'excipiente farmacéuticamente aceptable' incluye los siguientes: solventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes tonificantes, 'búffers' o tampones, antioxidantes, conservantes, agentes retardadores de la absorción, y similares, que sean compatibles con la administración farmacéutica.

65

[0040] Las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un envase, recipiente o dispensador junto con las instrucciones para su administración.

5 **[0041]** Una composición farmacéutica se formula o prepara para que sea compatible con la vía o ruta prevista para su administración. Los ejemplos de rutas de administración incluyen las siguientes: parenteral, oral, transmucosal y rectal. Los compuestos que se usan en el método de la presente invención pueden prepararse o formularse para su administración por cualquier ruta adecuada, por ejemplo una administración oral, parenteral o transmucosal (por ejemplo, sublingual, lingual, (trans)bucal, nasal, (trans)dérmica y (trans)rectal).

10 **[0042]** Las composiciones adecuadas y las formas de dosificación incluyen los siguientes: comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, pastillas, cápsulas de gel, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, jarabes, gránulos, bolitas, geles, polvos, perlas, píldoras, tabletas, discos, supositorios, espráis líquidos o polvos secos.

15 **[0043]** Es preferible que la composición que contiene monohidrocloruro de anamorelina se administre oralmente. Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, por ejemplo, las pastillas, las cápsulas o los comprimidos que se preparan mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables como agentes aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio); y/o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Si se desea, las pastillas o los comprimidos pueden revestirse -por ejemplo, para facilitar la acción de tragar o para proporcionar una liberación retardada de los ingredientes activos- utilizando los métodos adecuados. Normalmente, las pastillas y los comprimidos se forman mediante métodos de compresión, mientras que las cápsulas se forman introduciendo una mezcla seca en una carcasa exterior dura.

25 **[0044]** Las preparaciones líquidas pueden estar en forma de soluciones, jarabes o suspensiones, y se preparan mezclando los excipientes junto con el hidrocloruro de anamorelina en un medio líquido adecuado como agua o alcohol. Las preparaciones líquidas (por ejemplo, soluciones, suspensiones y jarabes) que son adecuadas para su administración oral pueden prepararse mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia); medios o vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres aceitosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, ácido sórbico o benzoatos de hidroxipropil o hidroximetil).

EJEMPLOS

35 **[0045]** Los siguientes ejemplos se ofrecen a fin de proporcionar a aquellas personas con conocimientos y habilidades comunes en este campo una descripción y una divulgación completa de cómo se fabrican y evalúan los compuestos, composiciones, artículos, productos, dispositivos y/o métodos que se reivindican en el presente documento. Se han hecho esfuerzos para garantizar la precisión en cuanto a las cifras (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deben tenerse en cuenta posibles errores o desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes por peso, la temperatura se ofrece en °C o se refiere a la temperatura ambiente, y la presión es atmosférica o cercana a la presión atmosférica.

Ejemplo 1. Preparación del hidrocloruro de anamorelina

45 **[0046]** Se han desarrollado diversos métodos para preparar la sal de ácido clorhídrico de anamorelina, obteniendo diferentes resultados.

50 **[0047]** En el primer método, que es el método preferido de la presente invención, la base libre de anamorelina se midió cuidadosamente y se disolvió en acetato de isopropilo. La base libre de anamorelina se preparó de acuerdo con un método conocido (por ejemplo, el de la Patente de EE. UU. n° 6,576,648). Después, se combinó un volumen fijo de HCl en agua (que tenía diversas proporciones molares [0,80, 0,95, 1,00 o 1,05] de HCl respecto a la base libre de anamorelina) con la solución de anamorelina / acetato de isopropilo a fin de obtener una mezcla con una fase orgánica y una fase acuosa. La fase acuosa de la mezcla se separó de la fase orgánica, y la fase acuosa resultante se concentró mediante secado por rociado para obtener los lotes o remesas de monohidrocloruro de anamorelina (o una composición que contenía monohidrocloruro de anamorelina) que se muestran en la Tabla 1A.

60 **[0048]** Aproximadamente 150 mg de la muestra resultante de monohidrocloruro de anamorelina (o de una composición que contenía monohidrocloruro de anamorelina), secada mediante rociado, se pesaron con precisión y se disolvieron en metanol (50 mL). Se añadió ácido acético (5 mL) y agua destilada (5 mL) a la mezcla. La mezcla resultante se tituló o valoró potenciométricamente utilizando 0,01 N de nitrato de plata y se determinó el extremo o punto final. También se llevó a cabo una determinación en blanco -o análisis preliminar- y se realizaron correcciones (si fueran necesarias). El contenido de cloruro de la muestra se calculó mediante la siguiente fórmula. Este método para medir el contenido de cloruro se llevó a cabo sin ningún catión, aparte del protón (H⁺).

65
$$\text{Contenido de cloruro (\%)} = V \times N \times 35,453 \times 100 \times 100 / \{W \times [100 - (\text{contenido de agua (\%)} - (\text{solvente(s) residual(es)})]$$

(%)}}}

V: volumen en el extremo o punto final (mL)
 N: normalidad real de 0,01 mol/L de nitrato de plata
 5 35,453: peso atómico del cloro
 W: peso de la muestra (mg)

Tabla 1A

HCl (equivalente)	Contenido de cloro (% en peso)
0,80	5,7
0,95	5,9
1,00	6,0
1,05	6,3

10 **[0049]** Estos datos demostraron que el monohidrocloreto de anamorelina obtenido o producido mediante un volumen fijo de HCl en agua que tenía 0,80 o 1,05 equivalentes molares de HCl en relación con la base libre de anamorelina presentaba niveles de cloruro no deseables, y que estaban relacionados con la inestabilidad del producto, tal y como se muestra en el Ejemplo 3.

15 **[0050]** De manera alternativa, se usó un volumen fijo de HCl en agua que contenía 0,95 moles de HCl en relación con la base libre de anamorelina para preparar monohidrocloreto de anamorelina (esto es, una composición que contenía monohidrocloreto de anamorelina) del siguiente modo. En un matraz de 1000 mL se mezcló base libre de anamorelina (18,8g, 34,4 mmol) y acetato de isopropilo (341,8g). La mezcla se calentó a 40±5°C para confirmar la disolución de los cristales y después se enfrió a 25±5° C. Se añadió agua destilada (22,3 g) y ácido clorhídrico diluido en un 3,6% (33,1 g, 32,7 mmol, 0,95 equivalentes) al matraz y se lavaron con agua destilada. Tras remover durante 30 minutos, la reacción se mantuvo estable durante más de 15 minutos y la capa inferior (la capa acuosa) se transfirió a un matraz separado de 250 mL. Se añadió agua destilada al matraz y se concentró bajo presión a 50±5° C. Después, se filtró la solución acuosa resultante y se aisló el producto mediante secado por rociado para obtener monohidrocloreto de anamorelina A (la presente invención).

20 **[0051]** Las propiedades físicas del monohidrocloreto de anamorelina A se compararon con el monohidrocloreto de anamorelina obtenido mediante un método comparativo tradicional ('monohidrocloreto de anamorelina B') (ejemplo comparativo). El monohidrocloreto de anamorelina B del ejemplo comparativo se obtuvo aplicando burbujas de gas de HCl a acetato de isopropilo para obtener una solución de 2M de HCl, y haciendo reaccionar 0,95 equivalentes molares de de los 2M de HCl en acetato de isopropilo con la base libre de anamorelina. Las propiedades físicas del monohidrocloreto de anamorelina B se muestran en la Tabla 1B. Estos datos demuestran que, cuando se añaden 0,95 equivalentes de HCl a la base libre de anamorelina, el contenido de cloruro (o la cantidad de dihidrocloreto de anamorelina) aumenta, incluso cuando la relación estequiométrica del hidrocloreto respecto a la anamorelina es menor que 1,0, posiblemente debido a la precipitación descontrolada. Además, estos datos demuestran que la concentración de solventes residuales en el monohidrocloreto de anamorelina B era mayor que la concentración en el monohidrocloreto de anamorelina A.

Tabla 1B

Sal de HCl de anamorelina / Propiedades	HCl	Contenido de cloruro (% en peso)	Concentración de solvente(s) residual(es) (ppm)
A	mono	5,9	< 1000
B	mono	6,3	30 000 - 50 000

45 Se observó una disminución similar de la concentración de solvente(s) residual(es) cuando se usó 2-metiltetrahidrofurano como solvente disolvente para la base libre de anamorelina en vez de acetato de isopropilo en el proceso para preparar monohidrocloreto de anamorelina A secado por rociado (los datos no se muestran).

[0052] La concentración de solventes residuales (impurezas orgánicas volátiles), específicamente acetato de isopropilo, del monohidrocloruro de anamorelina de la Tabla 1B se midió usando cromatografía de gases (GC-2010, Shimadzu Corporation) de acuerdo con las condiciones que se muestran en la Tabla 1C.

5

Tabla 1C

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Condiciones del cromatograma de gases	
Detector	Detector de ionización de llama
Columna	DB624 (longitud: 30m; i.d.: 0,32 mm; grosor de película: 1,8µm, J&W) o equivalent
Gas portador	Helio
Ritmo o tasa de flujo	39 cm/sec (aproximadamente 2,5 mL/min)
Temperatura de la columna	40° C (0-6 min) a (10° C/min) a 80° C a (50° C/min) a 250° C (13,425 min)
Temperatura de inyección	150° C
Temperatura del detector	260° C
Gas de reposición	Nitrógeno 40mL/min
Duración del ciclo	11 min
Condiciones de los espacios vacíos	
Temperatura del horno	80° C
Temperatura de la aguja	130° C
Temperatura de transferencia	140° C
Tiempo de equilibración	20 min
Tiempo presurizado	1,0 min
Tiempo de trasvase	1,0 min
Presión del gas portador	159 kPa
Tiempo de inyección	0,08 min

Ejemplo 2. Métodos de secado por rociado

60

[0053] Se han desarrollado diversos métodos de secado por rociado variando el tipo de boquilla, las condiciones de la boquilla, la temperatura de entrada y salida, la temperatura del condensador y el ritmo o tasa de alimentación. La cantidad de monohidrocloruro de anamorelina (esto es, una composición que contenía monohidrocloruro de anamorelina) producida, el rendimiento o producción de cada proceso y los parámetros procesales representativos de acuerdo con la presente invención al usar una 'Niro QSD-3.6' (marca registrada, GEA process engineering Inc.) se muestran en la Tabla 2A.

65

Tabla 2A

Lote	Boquilla de 'co-corriente'		T de entrada (° C)	T de salida (° C)	T del condensador (° C)	Tasa de alimentación (kg/h)	Cantidad del producto (kg)	Rendimiento
	Ø (mm)	Flujo (kg/h) / P (bares)						
1	2	25 1,6	190	95	2	13,5	6,15	92,5%
A	2	25 1,6	190	95	2	25	49,85	94,6
B	2	25 1,6	190	95	2	25	130,4	98,6
Lote	Boquilla giratoria		T de entrada (° C)	T de salida (° C)	T del condensador (° C)	Tasa de alimentación (kg/h)	Cantidad del producto (kg)	Rendimiento
	P (bares)	Flujo (kg/h)						
2	3,3	10,1	190	95	2	13,5	6,12	98,5%
3	4,4	13,6	190	95	2	13,5	5,97	99,2%
4	5,0	15,6	190	95	2	13,5	6,39	97,8%

Se evaluaron diversas propiedades físicas del monohidrocloruro de anamorelina (esto es, una composición que contenía monohidrocloruro de anamorelina) preparado de acuerdo con los ejemplos anteriores y se muestran a continuación en la Tabla 2B.

Tabla 2B

Lote	KF (%)	Tamaño de las partículas (µm)			Densidad aparente (g/mL)	% de Pureza	% de Cl	OVI (ppm)
		D10	D50	D90				
1	2,0	3,0	17,0	43,0	0,29	99,9	6,0	<1000
A	2,0	4,2	16,0	40,6	0,29	100,0	6,0	<1000
B	2,1	4,4	17,0	40,4	0,27	100,0	5,9	<1000
2	2,1	1,6	22,3	52,4	0,32	99,9	6,0	<1000
3	2,2	2,9	21,8	47,6	0,31	99,9	6,0	<1000
4	2,2	4,4	24,7	52,5	0,32	99,9	6,0	<1000

*Pureza determinada mediante HPLC; solo incluye compuestos relacionados.

**OVI: impurezas orgánicas volátiles ('Organic Volatile Impurities', en inglés).

5 **[0054]** De manera similar, la cantidad de monohidrocloruro de anamorelina (esto es, una composición que contenía monohidrocloruro de anamorelina) producida, el rendimiento o producción de cada proceso y los parámetros procesales representativos de acuerdo con la presente invención al usar una 'Niro Mobile Minor' (marca registrada, GEA process engineering Inc.) se muestran en las Tablas 2C y 2D.

Tabla 2C

10

Lote	Boquilla giratoria		T de entrada (° C)	T de salida (° C)	Tasa de alimentación (kg/h)	Cantidad del producto (kg)	Rendimiento
	P (bares)	Flujo (kg/h)					
1	2,8	80	188-192	83-87	3,3	26,0	98,6%
2	2,8	80	188-192	83-87	3,3	23,0	98,4%

15

20

Tabla 2D

25

Lote	KF (%)	Tamaño de las partículas (µm)			% de Pureza	% de Cl	OVI (ppm)
		D10	D50	D90			
1	2,4	6,4	16,8	33,6	99,9	6,1	173
2	2,5	7,3	19,8	38,6	100,0	6,0	No detectado

30

35

40 **[0055]** Tal y como puede observarse, el monohidrocloruro de anamorelina (esto es, una composición que contenía monohidrocloruro de anamorelina) preparado de acuerdo con el método de la presente invención presentaba un contenido de cloruro adecuado, menos solventes residuales y una elevada pureza cuando se producía con un rango o intervalo determinado de condiciones de secado por rociado.

Ejemplo 3. Análisis de estabilidad

45 **[0056]** La estabilidad del monohidrocloruro de anamorelina (esto es, una composición que contenía monohidrocloruro de anamorelina) preparado de acuerdo con los ejemplos anteriores se evaluó a 25° C con un 75% de humedad relativa y a 40° C con un 75% de humedad relativa durante uno, tres y seis meses. La pureza del monohidrocloruro de anamorelina (esto es, una composición que contenía monohidrocloruro de anamorelina) se midió mediante cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) (Hewlett-Packard, HP 1100 HPLC System, Agilent Technologies Inc.). La solución acuosa concentrada de monohidrocloruro de anamorelina A del ejemplo 1 se concentró mediante secado por rociado utilizando una 'Niro QSD-3.6' (marca registrada, GEA process engineering Inc.) para obtener un monohidrocloruro de anamorelina -en un estado amorfo- que se denomina 'Lote A' ('Batch A') en las Tablas 2A y 2B. El producto amorfo resultante se disolvió en acetonitrilo:agua (1:1) y se midió con las condiciones que se muestran en la Tabla 3A. Los resultados se muestran más adelante en la Tabla 3B. 'RRT' es el tiempo de retención relativo de la impureza en comparación con la anamorelina. Además, la pureza se convirtió en la cantidad de base libre de anamorelina en una muestra sin ningún otro solvente orgánico, ya que el monohidrocloruro de anamorelina (esto es, una composición que contenía monohidrocloruro de anamorelina) se disolvió en el solvente para medirse en condiciones de HPLC.

60

65

ES 2 820 354 T3

Tabla 3A

Detector	UV280nm		
Columna	Zorbax Bonus RP (4,6 mm x 250 mm; 3,5 µm; Agilent)		
Temperatura de la columna	55° C		
Fase móvil	Fase móvil A: 0,1% de solución acuosa de ácido trifluoroacético Fase móvil B: 0,1% de solución de acetonitrilo de ácido trifluoroacético		
	Gradiente		
	Tiempo (min)	Fase A (%)	Fase B (%)
	0	84	16
	12	74	26
	26	69,5	30,5
	29	69,5	30,5
	41	64	36
	50	7	93
	54	7	93
	54,1	84	16
	62	84	16
Flujo	0,85 mL/min (tiempo de retención de la anamorelina: 32 min)		
Duración del ciclo	62 min		
Volumen de inyección	10 µL		

Tabla 3B

	Mes	Anamorelina	Impureza 1	Impureza 2	Impureza 3	Impureza 4	Impureza 5	Impureza 6	Impureza 7
	Inicial	100,0%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	25° C / 60% HR	1	100,0%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
		3	100,0%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
		6	100,0%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	40° C / 75% HR	1	100,0%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
		3	100,0%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
		6	100,0%	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

[0057] Tal y como puede observarse, la estabilidad del monohidrocloreto de anamorelina (esto es, una composición que contenía monohidrocloreto de anamorelina) preparado de acuerdo con la presente invención permaneció casi inalterada y la elevada pureza se mantuvo durante seis meses con todos los grupos de condiciones.

[0058] Se evaluó la estabilidad a largo plazo de tres lotes separados de monohidrocloreto de anamorelina (esto es, una composición que contenía monohidrocloreto de anamorelina) que tenían diferentes contenidos de cloruro y dicha estabilidad se analizó a 25° C y con un 60% de humedad relativa durante uno, dos y tres años, y a 40° C y con un 75% de humedad relativa durante uno, tres y seis meses. Los resultados se muestran más abajo en la Tabla 3C. El aumento porcentual (%) en la Tabla 3C se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Aumento porcentual (\%)} = (M - I) / I \times 100$$

I: impureza total inicial (%)

M: impureza total medida (%) en un momento específico (por ejemplo, 3 meses, 6 meses, etc.)

Tabla 3C

5	Contenido inicial de cloruro (porcentaje [%] en peso)	Aumento porcentual (%) de las impurezas totales (a 25° C y con un 60% de HR [humedad relativa])		
		1 año	2 años	3 años
10	6,2%	85%	114%	100%
	6,3%	200%	340%	360%
15	5,6%	10%	48%	29%
	5,9%	0%	20%	20%
20		Aumento porcentual (%) de las impurezas totales (a 40° C y con un 75% de HR [humedad relativa])		
		1 mes	3 meses	6 meses
25	6,2%	107%	100%	171%
	6,3%	140%	400%	500%
30	5,9%	0%	21%	17%

35 **[0059]** Tal y como puede observarse, la estabilidad a largo plazo del monohidrocloruro de anamorelina (esto es, una composición que contenía monohidrocloruro de anamorelina; con un contenido de cloruro de entre un 5,3% y un 6,3%) preparado de acuerdo con la presente invención permaneció casi inalterada y la elevada pureza se mantuvo durante tres años en condiciones ambientales de almacenamiento (a 25° C y con un 60% de humedad relativa [HR]).

40 **[0060]** El análisis de estabilidad del dihidrocloruro de anamorelina en relación con el monohidrocloruro y la base libre de anamorelina (a 40° C y con un 75% de humedad relativa) se muestra más abajo en la Tabla 3D. Para la preparación del dihidrocloruro de anamorelina, la base libre de anamorelina se disolvió en acetato de etilo y se añadió a la muestra un exceso o excedente molar de ácido clorhídrico en acetato de etilo para precipitar el dihidrocloruro de anamorelina. El dihidrocloruro de anamorelina resultante se filtró y se secó (contenido de cloruro de aproximadamente un 12,2%). El porcentaje (%) del área de HPLC en la Tabla 3D hace referencia a la cantidad del valor convertido de la base libre de anamorelina de las muestras.

50 **[0061]** Como puede observarse, fue fácil modificar la estabilidad a largo plazo del dihidrocloruro de anamorelina en relación con el monohidrocloruro. Por lo tanto, cuando se aumenta el contenido de dihidrocloruro de anamorelina presente en la composición, la composición se vuelve menos estable.

Tabla 3D

55		Base libre de anamorelina			Mono-HCl de anamorelina			Di-HCl de anamorelina		
		Tiempo inicial	1 mes	3 meses	Tiempo inicial	1 mes	3 meses	Tiempo inicial	1 mes	3 meses
60	Porcentaje (%) del área de HPLC	99,7%	99,9%	99,7%	99,9%	99,3%	99,2%	98,9%	98,2%	97,1%

65

Ejemplo 4. Prueba de solubilidad

[0062] Se preparó una solución de curva estándar a 356 $\mu\text{mol/L}$ diluyendo la sustancia estándar (base libre de anamorelina [valor cuantitativo: 93,90%], 86,6 mmol/L, solución de acetato de isopropilo) con acetonitrilo. Además, se preparó una solución de muestra de acuerdo con el proceso y se añadió el compuesto de prueba (alrededor de 100 mg) a agua destilada (10,00 g); la solución se mezcló durante 10 minutos a 50° C y después se guardó durante la noche; la suspensión obtenida se filtró con una jeringa con filtro (0,2 μm) y el filtrado (48,93 mg) se diluyó con acetonitrilo (10 mL). Una solución de curva estándar y una solución de muestra (cada una de 5 μL) se determinaron inyectándolas en una HPLC (GULLIVER1500 HPLC system, JASCO Corporation). Al disolverse completamente el monohidrocloreto de anamorelina en la solución de un 25% de monohidrocloreto de anamorelina (esto es, el monohidrocloreto de anamorelina [1g] se disolvió en agua destilada [3 mL]), la solubilidad del monohidrocloreto de anamorelina fue >333 mg/mL.

Tabla 4

Ciclo		Solvente	mg/mL
1	Monohidrocloreto de anamorelina	Agua destilada (pH inicial: 7)	>333
2	Base libre de anamorelina	Agua destilada (pH inicial: 7)	0,04

[0063] Como puede verse, la solubilidad del monohidrocloreto de anamorelina es superior a la de la base libre de anamorelina en agua destilada, lo cual desvela que la reducción del contenido de cloruro en el monohidrocloreto de anamorelina (esto es, la composición que contiene monohidrocloreto de anamorelina) puede provocar una disminución de la solubilidad.

Ejemplo 5. Descripción física

[0064] La forma amorfa del monohidrocloreto de anamorelina (esto es, la composición que contenía monohidrocloreto de anamorelina) obtenida mediante secado por rociado se evaluó usando difracción de rayos X en polvo (XRPD) y resonancia infrarroja (IR) con las siguientes condiciones de medición. Los espectros de XRPD y los espectros IR observados se muestran en las Figuras 1 y 2.

-Equipo de espectros de difracción de rayos X en polvo: BRUKER D8 DISCOVER con GADDS, fabricado por BRUKER axs.

Objetivo: Cu
 Filtro: ninguno
 Voltaje: 40 kV
 Corriente: 40 mA
 Exposición a la luz: 5 min

-Espectro de resonancia infrarroja

-Equipo: FTIR-660 Plus producido por JASCO Corporation; DURASCOPE producido por SENSIR.
 -Método de medición: se añadió bromuro de potasio a la máquina de fabricación de comprimidos y se presionó con las manos para preparar una fina película. Esta muestra se midió como trasfondo. Posteriormente, se combinaron la muestra amorfa (1 mg) y el bromuro de potasio (100 mg) y la mezcla se añadió a la máquina de fabricación de comprimidos para preparar una fina película y después se midió.

-Rendimiento de la disolución: 2 cm^{-1}
 -Número de veces del escaneo o barrido: 16 veces

A lo largo de la presente solicitud se ha hecho referencia a diversas publicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una forma sólida aislada de monohidrocloruro de anamorelina (también denominado 'monoclorhidrato de anamorelina'), de manera que el mencionado monohidrocloruro de anamorelina tiene una proporción o relación molar 'cloruro:anamorelina' de entre 0,9 y 0,99.
- 2.** La forma aislada de monohidrocloruro de anamorelina de la reivindicación 1 en un estado amorfo.
- 10 **3.** La forma aislada de monohidrocloruro de anamorelina de las reivindicaciones 1-2, de manera que contiene menos de un 0,5% en peso de impurezas.
- 4.** La forma aislada de monohidrocloruro de anamorelina de las reivindicaciones 1-2, de manera que contiene entre un 1% y un 3% en peso de agua.
- 15 **5.** La forma aislada de monohidrocloruro de anamorelina de la reivindicación 3, de manera que las impurezas se seleccionan de subproductos, contaminantes, productos de la degradación y solventes residuales.
- 6.** La forma aislada de monohidrocloruro de anamorelina de la reivindicación 5, de manera que comprende un solvente residual que se selecciona de entre los siguientes: metanol, acetato de butilo, acetato de propilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de metilo, metiletil cetona, metilisobutil cetona, 2-metiltetrahidrofurano y combinaciones de estos compuestos en una cantidad de menos de 1000 ppm.
- 20 **7.** La forma aislada de monohidrocloruro de anamorelina de la reivindicación 6, de manera que el solvente residual es acetato de isopropilo.
- 25 **8.** La forma aislada de monohidrocloruro de anamorelina de las reivindicaciones 1-2, de manera que tiene una pureza de más de un 99%.
- 9.** Un proceso para preparar la forma sólida aislada de monohidrocloruro de anamorelina de la reivindicación 1, de manera que el proceso incluye:
- 30 a) disolver la base libre de anamorelina en un solvente orgánico para formar una solución;
b) mezclar dicha solución con agua y ácido clorhídrico (o ácido hidrocórico) durante el tiempo suficiente para:
- 35 i) hacer reaccionar la mencionada base libre de anamorelina con el mencionado ácido clorhídrico, y
ii) formar una fase orgánica y una fase acuosa;
- c) separar la fase acuosa de la fase orgánica; y
d) aislar el mencionado monohidrocloruro de anamorelina de la mencionada fase acuosa, de manera que el mencionado ácido clorhídrico se añade en una proporción o relación molar de entre 0,90 y 1,0 en relación con la mencionada anamorelina.
- 40 **10.** El proceso de la reivindicación 9, de manera que la mencionada agua y el mencionado ácido clorhídrico del paso b) se añaden secuencialmente o al mismo tiempo a la mencionada solución.
- 45 **11.** El proceso de la reivindicación 9, de manera que el mencionado solvente orgánico se selecciona de entre los siguientes: acetato de butilo, acetato de propilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, acetato de metilo, metiletil cetona, metilisobutil cetona y 2-metiltetrahidrofurano.
- 50 **12.** El proceso de la reivindicación 11, de manera que el mencionado solvente orgánico es acetato de isopropilo.
- 13.** El proceso de la reivindicación 9, de manera que el monohidrocloruro de anamorelina se aísla de la mencionada fase acuosa mediante secado por rociado.
- 55 **14.** El proceso de la reivindicación 9, que además incluye procesar la forma sólida aislada de monohidrocloruro de anamorelina para obtener una forma de dosificación acabada.
- 15.** Una composición farmacéutica, que contiene:
- 60 a) una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma sólida aislada del monohidrocloruro de anamorelina de las reivindicaciones 1 o 2; y
b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 16.** Un método para producir una forma de dosificación farmacéutica, de manera que el método incluye:
- 65 a) combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma sólida aislada del monohidrocloruro de

anamorelina de las reivindicaciones 1 o 9 con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla; y
b) procesar dicha mezcla para obtener una forma de dosificación acabada.

- 5 **17.** Una forma de dosificación farmacéutica oral que contiene la forma sólida aislada del monohidrocloruro de anamorelina de las reivindicaciones 1 o 9 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

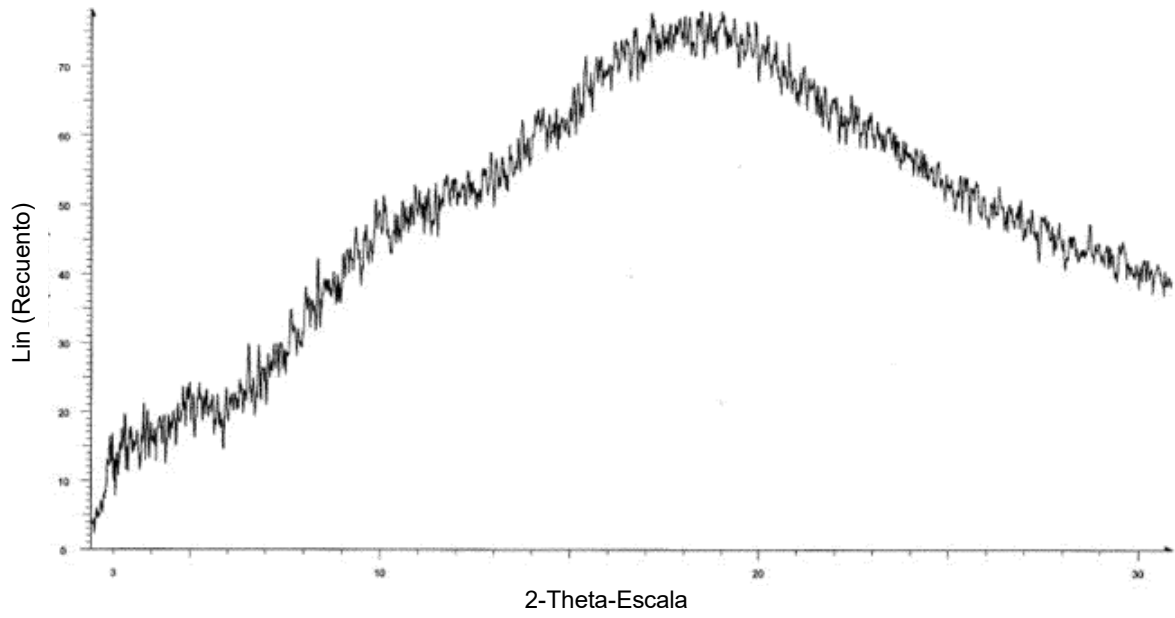


FIG 1

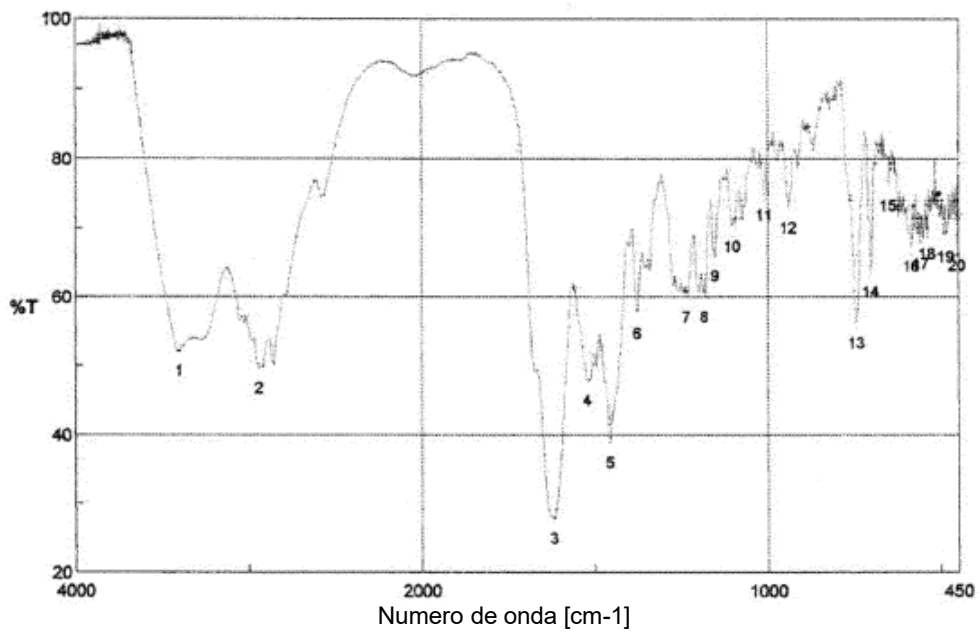


FIG 2