

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 928 785**

51 Int. Cl.:

C07D 231/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.10.2018** **PCT/EP2018/077918**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2019** **WO19073052**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2018** **E 18785625 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2022** **EP 3694839**

54 Título: **Sal de edaravona**

30 Prioridad:

13.10.2017 EP 17196400

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
22.11.2022

73 Titular/es:

TREEWAY TW001 B.V. (100.0%)
Sevillaweg 142
3047 AL Rotterdam, NL

72 Inventor/es:

FERNANDEZ CASARES, ANA;
VAN DER GEEST, RONALD y
MOOLENAAR, SYTSKE HYKE

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 928 785 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

Sal de edaravona

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

[0001] La invención se refiere a sales de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (edaravona). Más en particular, la invención se refiere a una sal de edaravona seleccionada entre napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona y hemi-napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] La 3-Metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (edaravona), vendida con los nombres de marca Radicava® y Radicut®, es un medicamento intravenoso que se utiliza para ayudar con la recuperación después de un accidente cerebrovascular y para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Radicut® se vende en ampollas de 20 ml que contienen una solución acuosa de 30 mg de edaravona.

[0003] La edaravona es poco soluble en agua (1,85 mg/l en agua desmineralizada a 25 °C). Además, la edaravona se disuelve muy lentamente en agua.

[0004] Se estima que el 50 % de todas las moléculas de fármacos utilizadas en la terapia medicinal se administran como sales. Una sustancia farmacológica suele tener ciertas propiedades fisicoquímicas o biofarmacéuticas subóptimas que pueden solventarse emparejando una molécula de fármaco básica o ácida con un contraión para crear una versión salina del fármaco.

[0005] Hay innumerables formas de sal disponibles para los científicos farmacéuticos. Los siguientes cuatro parámetros a menudo se consideran criterios importantes para la selección de una fórmula concreta:

- solubilidad acuosa medida a varios valores de pH, dependiendo del perfil farmacéutico deseado;
- alto grado de cristalinidad;
- baja higroscopicidad (es decir, absorción de agua frente a humedad relativa), lo que proporciona un rendimiento constante (por ejemplo, uniformidad de dosificación);
- estabilidad química y en estado sólido óptima en condiciones aceleradas (es decir, degradación química mínima o cambios de estado sólido cuando se almacena a 40 °C y 75 % de humedad relativa);
- número limitado de polimorfos o ausencia de variabilidad debido al polimorfismo;
- facilidad de síntesis, manipulación y desarrollo de formulaciones.

[0006] Veverka et al. (Edaravone cocrystals: synthesis, screening, and preliminary characterization, Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly, September 2013, Volume 144, Issue 9, pp 1335-1349) construyeron cocristales de edaravona y ácidos fenólicos. Se prepararon cocristales de edaravona en diversas proporciones molares. Se expusieron muestras representativas de los cocristales a estrés oxidativo y térmico acelerados para investigar su estabilidad. A partir del cribado según la estabilidad, los cocristales de ácido protocatéutico y ácido gálico se identificaron como candidatos para el desarrollo porque proporcionan formas de cocrystal estables.

[0007] Las sales de napadisilato de fármacos son conocidas en la técnica. El napadisilato de mebhidrolina es un antihistamínico que se vende en varios países con las marcas Bexidal y Diazolin.

[0008] En el documento US 2008/0070973 se describe napadisilato de 2-(metiloxi)-N-[2-metil-1-fenil-2-(1-pirrolidinil)propil]-4,6-bis(trifluorometil)benzamida o uno de sus solvatos.

[0009] En el documento US 2010/0093816 se describe una sal que es napadisilato de [2-(4-cloro-benciloxi)-etil]-[2-((R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-metil)-oxazol-5-ilmetil]-dimetil-amonio.

[0010] En el documento US 2011/0195943 se describe una sal de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxi-quinolin-2(IH)-ona; o uno de sus solvatos aceptable desde el punto de vista farmacéutico; en donde la sal se elige de entre la sal de monoapadisilato cristalina y la sal de heminapadisilato.

[0011] En el documento WO 2013/139712 se describe un polimorfo cristalino de heminapadisilato de 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino)-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxi-quinolin-2(17)-ona, que es (i) un polimorfo hidratado, o (ii) o un polimorfo de tipo β que se puede obtener mediante el secado de dicho polimorfo hidratado.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0012] Los inventores han descubierto que las sales de napadisilato de edaravona ofrecen una sorprendente combinación de propiedades favorables que permite administrar estas sales de edaravona por vías no

intravenosas. La presente invención se refiere específicamente a las sales de edaravona napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona y heminapadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona. La invención también se extiende a los solvatos (incluidos los hidratos) de estas sales de edaravona.

- 5 [0013] Las sales de napadisilato de edaravona (en lo sucesivo, "las sales de edaravona" o simplemente "las sales") son fáciles de fabricar y se disuelven más rápidamente en agua que la base de edaravona libre. Además, las sales de edaravona de la presente invención son muy estables y fáciles de manipular.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS INVENCIONES

- 10 [0014] En consecuencia, un primer aspecto de la invención se refiere a una sal de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (edaravona), en la que la sal es napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona.

- 15 [0015] El término "sal", tal como se usa en el presente documento, también incluye solvatos de la sal, tales como hidratos.

- 20 [0016] El término "solvato", como se usa en el presente documento, se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por la sal de edaravona de la presente invención y un disolvente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Entre los ejemplos de disolventes adecuados se incluyen agua, isopropanol, acetonitrilo y combinaciones de estos.

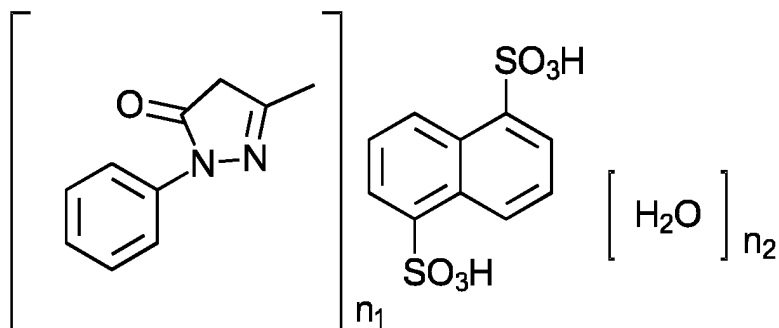
- 25 [0017] El término "napadisilato", como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al residuo aniónico del ácido 1,5-naftalenodisulfónico.

- [0018] El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, abarca el tratamiento terapéutico, paliativo y profiláctico.

- 30 [0019] El término "equivalente de edaravona", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de edaravona (3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona) que está contenida en una cantidad determinada de sal de edaravona. La masa molar de la edaravona es de aproximadamente 174 g/mol. Dado que la sal de edaravona hemi-napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona monohidrato tiene una masa molar de aproximadamente 673 g y que una molécula de esta sal contiene dos bases de edaravona, 1000 mg de esta última sal equivalen a $1000 \times 2 \times 174 / 673 = 517$ mg de equivalente de edaravona. En la siguiente tabla se muestra la conversión a equivalentes de edaravona para varias sales de edaravona.

	Equivalente de edaravona de 1000 mg de sal (en mg)
Sal de hemi-napadisilato de edaravona (anhidra)	547
Sal de hemi-napadisilato de edaravona monohidrato	517
Sal de hemi-napadisilato de edaravona hemihidrato	532
Sal de napadisilato de edaravona (anhidra)	377

- 40 [0020] De acuerdo con una forma de realización particularmente preferida de la presente invención, la sal de edaravona se representa mediante la siguiente fórmula:



en donde n_1 es 1 o 2 y donde n_2 es 0, $\frac{1}{2}$, 1, 2 o 4.

- 45 [0021] La presente invención abarca tanto la forma de napadisilato ($n_1 = 1$) como la forma de hemi-napadisilato ($n_1 = 2$) de la sal de edaravona. Preferiblemente, la sal de edaravona de la presente invención es hemi-napadisilato.

[0022] La presente invención abarcaba las formas tanto anhidra como hidratada de la sal de edaravona. De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, la sal de edaravona es anhidra ($n_2 = 0$). Según otra forma de realización preferida, la sal de edaravona es la sal monohidrato ($n_1 = 1$ y $n_2 = 1$; o $n_1 = 2$ y $n_2 = 2$).

5 [0023] Preferiblemente, la sal de edaravona es un hemi-napadisilato ($n_1 = 2$). En caso de que la sal de edaravona sea un hemi-napadisilato, n_2 preferiblemente es igual a 0, 1 o 2.

[0024] De acuerdo con una forma de realización particularmente preferida, la sal de edaravona de la presente invención es hemi-napadisilato de edaravona monohidrato ($n_1 = 2$; $n_2 = 2$).

10 [0025] La forma anhidra del hemi-napadisilato de edaravona se puede transferir fácilmente a la forma monohidrato, por ejemplo, exponiendo la sal anhidra a condiciones húmedas. Por lo tanto, la sal anhidra de hemi-napadisilato se puede utilizar adecuadamente como producto intermedio en la producción del monohidrato.

15 [0026] La estructura cristalina de la sal de edaravona se puede determinar adecuadamente usando difracción de rayos X en polvo (XRPD). Además, el punto de fusión y la cantidad de agua cristalina se pueden determinar con la ayuda de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA).

20 [0027] La presente invención se refiere específicamente a diferentes formas cristalinas (polimorfos) de las sales de edaravona de la presente invención. Estos polimorfos se describen con más detalle a continuación.

Sal de hemi-napadisilato de edaravona monohidrato - Polimorfo A

25 [0028] La sal de edaravona del polimorfo A de la presente invención tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos 8 picos, más preferiblemente al menos 9 picos y, de la manera más preferible, al menos 10 picos en un ángulo de difracción de 2-theta grados que están dentro de 0,1 grados de 10,1, 11,3, 11,6, 17,3, 19,6, 20,4, 20,9, 21,1, 21,9, 22,7, 24,2, 24,6, 26,5 y 27,0 grados.

30 [0029] De acuerdo con otra forma de realización preferida, el patrón de XRPD del polimorfo A comprende al menos 8 picos, más preferiblemente al menos 9 picos y, de la manera más preferible, al menos 10 picos en distancias interplanares que están dentro de 0,05 Ångströms de 8,74, 7,81, 7,62, 5,14, 4,53, 4,35, 4,26, 4,21, 4,06, 3,91, 3,68, 3,62, 3,37 y 3,30 Ångströms.

35 [0030] En la siguiente tabla se muestra una lista típica de picos de XRPD para el polimorfo A de la presente invención.

PICO	ÁNGULO (2θ)	DISTANCIA INTERPLANAR	INTENSIDAD
1	10,1	8,74	100
2	11,3	7,81	44
3	11,6	7,62	88
4	17,3	5,14	68
5	19,6	4,53	36
6	20,4	4,35	54
7	20,9	4,26	27
8	21,1	4,21	28
9	21,9	4,06	84
10	22,7	3,91	57
11	24,2	3,68	25
12	24,6	3,62	29
13	26,5	3,37	41
14	27,0	3,30	49

40 [0031] El polimorfo A preferiblemente tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que se corresponde con el patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 1a.

[0032] El polimorfo A de la presente invención se caracteriza preferiblemente por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un pico endotérmico entre 249,5 y 252,8 °C. Este pico se atribuye a la fusión de la sal de edaravona anhidra. Aún más preferiblemente, el termograma de DSC de la sal de edaravona muestra un pico endotérmico adicional entre 105 y 130 °C. Se considera que el último pico endotérmico corresponde a la liberación de agua cristalina.

45 [0033] La DSC es una técnica termoanalítica en la que la diferencia en la cantidad de calor necesaria para aumentar la temperatura de una muestra y una referencia se mide en función de la temperatura. La DSC se puede utilizar para medir varias propiedades características de una muestra, lo que permite la observación de

eventos de cristalización. Específicamente, con la DSC es posible observar pequeños cambios de energía que ocurren cuando la materia pasa de un sólido a un cristal líquido y de un cristal líquido a un líquido isotrópico. La presencia de eventos en la curva de DSC se puede utilizar para evaluar la estabilidad del compuesto, así como la presencia de solvatos.

[0034] Los análisis mediante DSC como se describe en este documento se llevaron a cabo de la siguiente manera: se sellaron aproximadamente 1,5 mg de muestra sólida en una bandeja de aluminio estándar de 40 μ l, se perforaron y se calentaron en el calorímetro de 25 °C a 300 °C, a una velocidad de calentamiento de 10 °C./min. Se usó gas de N₂ seco, a una velocidad de flujo de 50 mL/min para purgar el equipo de DSC durante la medición. Las propiedades de fusión se obtuvieron a partir de termogramas de DSC, registrados con un instrumento de flujo de calor DSC822e (Mettler-Toledo GmbH, Suiza). El DSC822e se calibró en temperatura y entalpía con un pequeño trozo de indio (punto de fusión a 156,6 °C; ΔH_f = 28,45 J/g).

[0035] Preferiblemente, la curva de DSC del polimorfo A se corresponde con la curva de DSC que se muestra en la Figura 1b.

[0036] El polimorfo A de la presente invención se caracteriza preferiblemente por un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) que muestra un evento endotérmico entre 240 y 250 °C, más preferiblemente entre 242 y 248 °C y, de la manera más preferible, entre 244 y 246 °C. Este evento endotérmico se atribuye a la fusión de la sal de edaravona anhidra. Aún más preferiblemente, el termograma de TGA de la sal de edaravona muestra un evento endotérmico adicional entre 120 y 150 °C. Este último evento endotérmico se atribuye a la pérdida de agua hidratada.

[0037] El TGA se utiliza para determinar los cambios de peso en relación con el cambio de temperatura, lo que puede revelar la degradación del compuesto y la presencia de solvatos. El análisis de TGA como se describe en este documento se llevó a cabo de la siguiente manera: se pesaron aproximadamente 1,5 mg de muestras sólidas en crisoles de aluminio de 100 μ l y se sellaron. Los sellados se agujerearon y los crisoles se calentaron en el TGA de 25 a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Se usó gas de N₂ seco para la purga. La pérdida de masa debida a la pérdida de disolvente o agua de los cristales se determinó mediante TGA/SDTA. Se hizo un seguimiento del peso de la muestra, durante el calentamiento en un instrumento TGA/SDTA851e (Mettler-Toledo GmbH, Suiza), lo que resultó en una curva de peso frente a temperatura. El TGA/SDTA851e se calibró con muestras de indio y aluminio.

[0038] Preferiblemente, el polimorfo A tiene una curva de TGA que se corresponde con la curva de TGA que se muestra en la Figura 1c.

[0039] De acuerdo con una forma de realización particularmente preferida, la estructura monocristalina del polimorfo A se corresponde con la estructura monocristalina que se muestra en las Tablas 1 y 2 de los Ejemplos.

[0040] El polimorfo A de la sal de hemi-napadisilato de edaravona monohidrato ofrece la ventaja de que no es higroscópico y es muy estable.

Sal de hemi-napadisilato de edaravona monohidrato- Polimorfo B

[0041] La sal de edaravona del polimorfo B de la presente invención tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos 8 picos, más preferiblemente al menos 9 picos y, de la manera más preferible, al menos 10 picos en un ángulo de difracción de 2-theta grados que están dentro de 0,1 grados de 13,1, 14,5, 16,7, 19,5, 21,1, 21,8, 23,3, 23,6, 24,0, 25,6, 26,3 y 30,1 grados.

[0042] De acuerdo con otra forma de realización preferida, el patrón de XRPD del polimorfo B comprende al menos 8 picos, más preferiblemente al menos 9 picos y, de la manera más preferible, al menos 10 picos en distancias interplanares que están dentro de 0,05 Ångstrom de 6,76, 6,12, 5,31, 4,56, 4,22, 4,07, 3,82, 3,76, 3,70, 3,48, 3,39 y 2,97 Ångstroms.

[0043] En la siguiente tabla se muestra una lista típica de picos de XRPD para el polimorfo B.

PICO	ÁNGULO (2 θ)	DISTANCIA INTERPLANAR	INTENSIDAD
1	13,1	6,76	100
2	14,5	6,12	67
3	16,7	5,31	36
4	19,5	4,56	98
5	21,1	4,22	84
6	21,8	4,07	53
7	23,3	3,82	20

8	23,6	3,76	27
9	24,0	3,70	90
10	25,6	3,48	48
11	26,3	3,39	25
12	30,1	2,97	28

[0044] El polimorfo B preferiblemente tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que se corresponde con el patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 2a.

[0045] El polimorfo B de la presente invención se caracteriza preferiblemente por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un pico endotérmico entre 240 y 246 °C y/o entre 250 y 255 °C. Estos picos se atribuyen a la fusión de las sales de edaravona anhidras. Aún más preferiblemente, el termograma de DSC de la sal muestra un pico endotérmico adicional entre 125 y 132 °C. Se considera que el último pico endotérmico corresponde a la liberación de agua cristalina.

[0046] Preferiblemente, la curva de DSC del polimorfo B se corresponde con la curva de DSC que se muestra en la Figura 2b.

[0047] El polimorfo B de la presente invención se caracteriza preferiblemente por un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) que muestra un evento endotérmico entre 240 y 250 °C, más preferiblemente entre 242 y 248 °C y, de la manera más preferible, entre 244 y 246 °C. Este evento endotérmico se atribuye a la fusión de la sal de edaravona anhidra. Aún más preferiblemente, el termograma de TGA de la sal de edaravona muestra un evento endotérmico adicional entre 100 y 140 °C. Este último evento endotérmico se atribuye a la pérdida de agua hidratada.

[0048] Preferiblemente, la sal de edaravona del polimorfo B de la presente invención tiene una curva de TGA que se corresponde con la curva de TGA que se muestra en la Figura 2c.

[0049] El polimorfo B de la sal de hemi-napadisilato de edaravona monohidrato ofrece la ventaja de que no es higroscópico y es muy estable.

Sal de hemi-napadisilato de edaravona monohidrato- Polimorfo C

[0050] Según una forma de realización particularmente preferida, la estructura monocristalina del polimorfo C corresponde a la estructura monocristalina que se muestra en las Tablas 1 y 2 de los Ejemplos.

Sal de hemi-napadisilato de edaravona hemihidrato - Polimorfo D

[0051] La sal de edaravona del polimorfo D de la presente invención tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos 8 picos, más preferiblemente al menos 9 picos y, de la manera más preferible, al menos 10 picos en un ángulo de difracción de 2-theta grados que están dentro de 0,1 grados de 8,4, 11,6, 13,0, 13,6, 13,8, 17,1, 18,8, 19,1, 20,8, 22,6, 24,0, 24,4 y 26,1 grados.

[0052] De acuerdo con otra forma de realización preferida, el patrón de XRPD del polimorfo D comprende al menos 8 picos, más preferiblemente al menos 9 picos y, de la manera más preferible, al menos 10 picos en distancias interplanares que están dentro de 0,05 Ångstrom de 10,54, 7,61, 6,82, 6,52, 6,43, 5,18, 4,71, 4,65, 4,27, 3,93, 3,71, 3,64 y 3,41 Ångstroms.

[0053] En la siguiente tabla se muestra una lista típica de picos de XRPD para el polimorfo D.

PICO	ÁNGULO (2Θ)	DISTANCIA INTERPLANAR	INTENSIDAD
1	8,4	10,54	50
2	11,6	7,61	35
3	13,0	6,82	100
4	13,6	6,52	43
5	13,8	6,43	43
6	17,1	5,18	29
7	18,8	4,71	33
8	19,1	4,65	77
9	20,8	4,27	75
10	22,6	3,93	32
11	24,0	3,71	73
12	24,4	3,64	44
13	26,1	3,41	47

[0054] El polimorfo D preferiblemente tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que se corresponde con el patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 3a,

5 [0055] El polimorfo D de la presente invención se caracteriza preferiblemente por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un pico endotérmico entre 242 y 252 °C. Este pico se atribuye a la fusión de la sal de edaravona anhidra.

10 [0056] Aún más preferiblemente, el termograma de DSC de la sal muestra un pico endotérmico adicional entre 40 y 95 °C. Se considera que el último pico endotérmico corresponde a la liberación de agua cristalina.

[0057] Preferiblemente, la curva de DSC del polimorfo D se corresponde con la curva de DSC que se muestra en la Figura 3b.

15 [0058] El polimorfo D de la presente invención se caracteriza preferiblemente por un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) que muestra un evento endotérmico entre 240 y 260 °C, más preferiblemente entre 242 y 255 °C y más preferiblemente entre 244 y 250 °C. Este evento endotérmico se atribuye a la fusión de la sal de edaravona anhidra. Aún más preferiblemente, el termograma de TGA de la sal de edaravona muestra un evento endotérmico adicional entre 60 y 100 °C. Este último evento endotérmico se atribuye a la pérdida de agua hidratada.

[0059] Preferiblemente, la sal de edaravona del polimorfo D de la presente invención tiene una curva de TGA que se corresponde con la curva de TGA que se muestra en la Figura 3c.

25 [0060] El polimorfo D de la sal de hemi-napadisilato de edaravona monohidrato ofrece la ventaja de que se puede convertir fácilmente en el polimorfo B mediante la absorción de agua (a >50 % de HR).

Sal de hemi-napadisilato de edaravona (anhidra) - Polimorfo E

30 [0061] La sal de edaravona del polimorfo E de la presente invención tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos 8 picos, más preferiblemente al menos 8 picos y, de la manera más preferible, al menos 9 picos en un ángulo de difracción de 2-theta grados que están dentro de 0,1 grados de 10,2, 10,7, 11,1, 12,6, 16,2, 19,1, 19,4, 20,2, 21,7, 22,3 y 26,5 grados.

35 [0062] De acuerdo con otra forma de realización preferida, el patrón de XRPD del polimorfo E comprende al menos 8 picos, más preferiblemente al menos 9 picos y, de la manera más preferible, al menos 9 picos en distancias interplanares que están dentro de 0,05 Ångstrom de 8,70, 8,25, 7,94, 7,02, 5,49, 4,66, 4,57, 4,39, 4,09, 3,98 y 3,36 Ångstroms.

40 [0063] En la siguiente tabla se muestra una lista típica de picos de XRPD para el polimorfo C.

PICO	ÁNGULO (2Θ)	DISTANCIA INTERPLANAR	INTENSIDAD
1	10,2	8,70	91
2	10,7	8,25	22
3	11,1	7,94	41
4	12,6	7,02	43
5	16,2	5,49	47
6	19,1	4,66	100
7	19,4	4,57	22
8	20,2	4,39	21
9	21,7	4,09	47
10	22,3	3,98	38
11	26,5	3,36	43

[0064] El polimorfo E preferiblemente tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que se corresponde con el patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 4a,

45 [0065] El polimorfo E de la presente invención se caracteriza preferiblemente por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un pico endotérmico de entre 249 y 252 °C. Este pico se atribuye a la fusión de la sal de edaravona anhidra.

50 [0066] Preferiblemente, la curva de DSC del polimorfo E se corresponde con la curva de DSC como se muestra en la Figura 4b.

[0067] El polimorfo E de la presente invención se caracteriza preferiblemente por un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) que muestra un evento endotérmico entre 240 y 252 °C, más preferiblemente entre 242 y 250 °C y, de la manera más preferible, entre 244 y 248 °C. Este evento endotérmico se atribuye a la fusión de la sal de edaravona.

[0068] Preferiblemente, la sal de edaravona del polimorfo E de la presente invención tiene una curva de TGA que se corresponde con la curva de TGA que se muestra en la Figura 4c.

Sal de hemi-napadisilato de edaravona (anhidra) - Polimorfo F

[0069] La sal de edaravona del polimorfo F de la presente invención tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende al menos 8 picos, más preferiblemente al menos 9 picos y, de la manera más preferible, al menos 10 picos en un ángulo de difracción de 2-theta grados que están dentro de 0,1 grados de 11,54, 13,91, 14,09, 16,84, 18,25, 18,55, 19,11, 22,39, 22,76, 24,63 y 25,58 grados.

[0070] De acuerdo con otra forma de realización preferida, el patrón de XRPD del polimorfo F comprende al menos 8 picos, más preferiblemente al menos 9 picos y, de la manera más preferible, al menos 9 picos en distancias interplanares que están dentro de 0,05 Ångstrom de 7,66, 6,36, 6,28, 5,26, 4,86, 4,78, 4,64, 3,97, 3,90, 3,61 y 3,48 Ångstroms.

[0071] En la siguiente tabla se muestra una lista típica de picos de XRPD para el polimorfo F.

PICO	ÁNGULO (2Θ)	DISTANCIA INTERPLANAR	INTENSIDAD
1	11,54	7,66	100
2	13,91	6,36	29
3	14,09	6,28	21
4	16,84	5,26	33
5	18,25	4,86	30
6	18,55	4,78	47
7	19,11	4,64	28
8	22,39	3,97	54
9	22,76	3,90	21
10	24,63	3,61	59
11	25,58	3,48	71

[0072] El polimorfo F preferiblemente tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que se corresponde con el patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 5a,

[0073] El polimorfo F de la presente invención se caracteriza preferiblemente por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con un pico endotérmico entre 242 y 246 °C. Este pico se atribuye a la fusión de la sal de edaravona anhidra. Aún más preferiblemente, el termograma de DSC de la sal muestra un pico endotérmico adicional entre 250 y 252 °C. Se considera que el último pico endotérmico corresponde a la fusión del polimorfo E.

[0074] Preferiblemente, la curva de DSC del polimorfo F se corresponde con la curva de DSC que se muestra en la Figura 5b.

[0075] El polimorfo F de la presente invención se caracteriza preferiblemente por un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) que muestra un evento endotérmico entre 235 y 258 °C, más preferiblemente entre 237 y 256 °C y más preferiblemente entre 239 y 254 °C. Este evento endotérmico se atribuye a la fusión de la sal de edaravona.

[0076] Preferiblemente, la sal de edaravona del polimorfo F de la presente invención tiene una curva de TGA que se corresponde con la curva de TGA como se muestra en la Figura 5c.

[0077] El polimorfo F de la sal monohidratada de napadisilato de edaravona ofrece el poder convertirse fácilmente en el polimorfo D a través de la absorción de agua (a >75 % de HR).

[0078] Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una sal de edaravona según la presente invención.

[0079] Los ejemplos de composiciones farmacéuticas abarcadas por la presente invención incluyen composiciones sólidas (por ejemplo, comprimidos o polvos), composiciones líquidas (por ejemplo, soluciones o suspensiones) y composiciones semisólidas (por ejemplo, cremas o geles).

[0080] Según una forma de realización preferida, la composición farmacéutica es una dosis unitaria en forma oral. Los ejemplos de dosis unitaria en forma oral que están abarcadas por la presente invención incluyen comprimidos, cápsulas y pastillas para chupar. Típicamente, la dosis unitaria en forma oral contiene la sal de edaravona en una concentración de 50-1000 mg/g de sal de edaravona, más preferiblemente de 75-800 mg/g de sal de edaravona y, de la manera más preferible, de 100-600 mg/g de sal de edaravona.

[0081] La dosis unitaria en forma oral según la presente invención tiene preferiblemente un peso de 50 a 5000 mg, más preferiblemente de 100 a 2500 mg y, de la manera más preferible, de 200 a 1500 mg.

[0082] La cantidad total de sal de edaravona en la dosis unitaria en forma oral está preferiblemente en el rango de 15-450 mg de equivalente de edaravona, más preferiblemente en el rango de 30-300 mg de equivalente de edaravona y, de la manera más preferible, en el rango de 60-210 mg de equivalente de edaravona.

[0083] De acuerdo con otra forma de realización preferida, la composición farmacéutica es un polvo (por ejemplo, un granulado). Dicho polvo se puede disolver en líquido acuoso para preparar una formulación líquida que se puede ingerir o que se puede administrar por vía gástrica. Preferiblemente, este polvo contiene la sal de edaravona en una concentración de 40-1000 mg/g de sal de edaravona, más preferiblemente de 75-800 mg/g de sal de edaravona y, de la manera más preferible, de 100-600 mg/g de sal de edaravona.

[0084] De acuerdo con otra forma de realización preferida, la composición farmacéutica es un líquido acuoso, más preferiblemente un líquido acuoso estéril. Dicho líquido acuoso puede usarse adecuadamente para administrar la sal de edaravona por vía oral, gástrica o parenteral. Preferiblemente, el líquido acuoso contiene la sal de edaravona en una concentración de 0,15-6 mg/g de equivalente de edaravona, más preferiblemente de 0,25-5 mg/g de equivalente de edaravona y, de la manera más preferible, de 0,4-4 mg/g de equivalente de edaravona.

[0085] Según otra forma de realización preferida, la composición farmacéutica es un sistema de administración transdérmica, como una película o un parche. El sistema de administración transdérmica preferiblemente comprende una dispersión de la edaravona en una matriz aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0086] Otro aspecto más de la presente invención se refiere al uso de la composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente en el presente documento en un tratamiento de un mamífero, especialmente en un tratamiento de un ser humano.

[0087] El presente tratamiento comprende preferiblemente un tratamiento terapéutico o paliativo.

[0088] El uso de la composición farmacéutica en un tratamiento comprende preferiblemente la administración entérica o parenteral de la composición. Entre los ejemplos de administración entérica se incluyen la administración oral, la administración gástrica y la administración rectal.

[0089] En una forma de realización particularmente preferida, el uso comprende la administración oral o gástrica de la composición farmacéutica para administrar una dosis de 15 a 450 mg de equivalente de edaravona, más preferiblemente de 30 a 300 mg de equivalente de edaravona y, de la manera más preferible, de 60 a 210 mg de equivalente de edaravona.

[0090] De acuerdo con otra forma de realización preferida, el tratamiento de acuerdo con la presente invención comprende la administración oral o gástrica de la composición farmacéutica para administrar 15-450 mg/día de equivalente de edaravona, más preferiblemente 30-300 mg/día de equivalente de edaravona y, de la manera más preferible, 60-450 mg/día de equivalente de edaravona y de la manera más preferible 210 mg/día de equivalente de edaravona.

[0091] Una forma de realización alternativa del tratamiento según la presente invención comprende la administración intravenosa de la composición farmacéutica para administrar una dosis de 7 a 450 mg de equivalente de edaravona, preferiblemente de 15 a 250 mg de equivalente de edaravona y más preferiblemente de 30 a 180 mg de equivalente de edaravona.

[0092] El tratamiento que utiliza la administración intravenosa proporciona preferiblemente 7-450 mg/día de equivalente de edaravona, más preferiblemente 15-250 mg/día de equivalente de edaravona y, de la manera más preferible, 30-180 mg/día de equivalente de edaravona.

[0093] La composición farmacéutica de la presente invención puede usarse adecuadamente para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas; angiopatía amiloide cerebral (AAC); enfermedades autoinmunes; infarto de miocardio; y enfermedades cerebrovasculares.

[0094] Otro aspecto más de la presente invención se refiere a un método para preparar una sal de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona como se ha descrito anteriormente en este documento, donde dicho método comprende:

- proporcionar una solución de edaravona que contiene 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona en forma catiónica;
- combinar la solución de edaravona con napadisilato o soluto de napadisilato; y
- precipitar napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona y/o hemi-napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona.

[0095] La solución de edaravona que contiene edaravona en forma catiónica contiene preferiblemente uno o más disolventes seleccionados de entre acetonitrilo, isopropanol, etanol, metanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, tolueno y mezclas de estos.

[0096] En una forma de realización preferida, el napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona precipitado y/o el hemi-napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona precipitado se seca al vacío.

[0097] La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

[0098] Se preparó una sal de hemi-napadisilato de edaravona cristalina monohidrato (polimorfo A) como sigue.

[0099] Se disolvió 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (508 mg) en 10,8 ml de acetonitrilo en condiciones ambientales. A la solución transparente resultante se añadieron 547,2 mg de ácido 1,5-naftalenodisulfónico disueltos en 1,5 ml de agua. La solución se termocicló entre temperatura ambiente y 50 °C con agitación continua. Durante el ciclo de temperatura la sal cristalizó. La fracción sólida se filtró y se secó al vacío (condiciones ambientales, 5 mbar). Se obtuvo una sustancia cristalina blanca.

[0100] El análisis mediante H-RMN¹ mostró que la sal de edaravona cristalina era hemi-napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona monohidrato.

[0101] La sustancia cristalina se analizó mediante XRPD, DSC y TGA. Los resultados de estos análisis se muestran en las Figuras 1a (XRPD), 1b (DSC) y 1c (TGA).

[0102] Se usaron monocristales de la sal de edaravona para determinar la estructura cristalina y los parámetros celulares. Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2. En la Tabla 2 se muestran las coordenadas atómicas y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes. U_{eq} se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado.

[0103] La estructura monocristalina mostró que la sal de edaravona cristalina era hemi-napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona monohidrato.

Tabla 1

Temperatura	296(2) K
λ [Å]	0,71073
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Dimensiones de celda unitaria	
a [Å]	9,7390(3)
b [Å]	9,7600(2)
c [Å]	10,3732(3)
α [°]	117,7875(16)
β [°]	96,7748(15)
γ [°]	108,2123(16)
V [Å ³]	786,76(4)
Z	2
D _c [g/cm ³]	1,420
μ	0,233
F(000)	352
Tamaño del cristal [mm ³]	0,28 × 0,16 × 0,12
rango θ para la recopilación de datos [°]	2,337 → 32,432.
Reflexiones recogidas	13632
Reflexiones independientes	5618 [$R_{int} = 0,0444$]

Completitud a $\theta = 25,242^\circ$ [%]	99,3
Corrección de absorción	Integración
Transmisión máx. y mín.	0,981 y 0,945
Datos / restricciones / parámetros	5618/0/272
Bondad de ajuste en F^2	1,025
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0481, wR2 = 0,1174
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0647, wR2 = 0,1304
Coeficiente de extinción	n / A
Mayor diferencia pico y agujero [$e/\text{\AA}^3$]	0,288 y -0,412

Tabla 2

	x	y	z	U_{eq} o U_{iso}
N1	0,59487(15)	0,82745(15)	0,52467(14)	0,0414(3)
N2	0,46539(14)	0,68754(16)	0,48043(14)	0,0404(3)
H2	0,452(2)	0,585(3)	0,413(2)	0,055(5)
C3	0,37524(17)	0,73541 (19)	0,56183(18)	0,0414(3)
C4	0,2311 (2)	0,6063(3)	0,5437(3)	0,0595(5)
H4A	0,168(4)	0,654(4)	0,587(4)	0,106(9)
H4B	0,249(4)	0,558(5)	0,597(4)	0,144(14)
H4C	0,181(5)	0,538(5)	0,450(5)	0,151(15)
C5	0,44498(19)	0,9108(2)	0,66056(19)	0,0458(3)
H5	0,407(2)	0,981 (3)	0,735(2)	0,059(6)
C6	0,58287(19)	0,96492(18)	0,63600(17)	0,0425(3)
O7	0,69606(16)	1,11591(15)	0,69717(16)	0,0593(3)
H7	0,675(3)	1,198(3)	0,781(3)	0,085(8)
C8	0,72754(17)	0,81032(17)	0,48561(16)	0,0376(3)
C9	0,8566(2)	0,8707(2)	0,60197(18)	0,0473(3)
H9A	0,853(3)	0,927(3)	0,707(3)	0,072(6)
C10	0,9839(2)	0,8526(2)	0,5655(2)	0,0537(4)
H10	1,072(3)	0,892(3)	0,639(2)	0,061 (6)
C11	0,9816(2)	0,7737(2)	0,4142(2)	0,0547(4)
H11	1,070(3)	0,768(3)	0,390(2)	0,068(6)
C12	0,8514(2)	0,7135(2)	0,2991(2)	0,0567(4)
H12	0,850(3)	0,660(3)	0,194(3)	0,083(7)
C13	0,7229(2)	0,7318(2)	0,33368(18)	0,0478(4)
H13	0,632(3)	0,696(3)	0,257(2)	0,065(6)
O21	0,39584(13)	0,36048(13)	0,27039(12)	0,0481 (3)
O22	0,49962(13)	0,22013(14)	0,07246(15)	0,0492(3)
O23	0,34820(15)	0,35954(15)	0,03557(15)	0,0525(3)
S24	0,37645(4)	0,26957(4)	0,10678(4)	0,03550(10)
C25	0,20981 (15)	0,07703(15)	0,02664(14)	0,0322(2)
C26	0,22783(17)	-0,07206(17)	-0,03026(17)	0,0396(3)
H26A	0,323(2)	-0,073(2)	-0,035(2)	0,045(5)
C27	0,10122(19)	-0,22682(18)	-0,0874(2)	0,0449(3)
H27	0,119(2)	-0,331 (3)	-0,125(2)	0,056(5)
C29	0,06411 (15)	0,07902(15)	0,02886(14)	0,0312(2)
O30	0,65389(19)	0,34187(17)	-0,08483(18)	0,0639(4)
H30A	0,647(3)	0,429(4)	-0,077(3)	0,098(9)
H30B	0,604(3)	0,312(3)	-0,031 (3)	0,078(7)
C28	-0,03995(17)	-0,23071 (17)	-0,08681 (17)	0,0395(3)
H28	-0,131 (2)	-0,337(3)	-0,119(2)	0,057(5)

[0104] La sal de edaravona se mantuvo durante 28 días a 40 °C y 75 % de HR sin mostrar degradación significativa.

[0105] La solubilidad de la sal de edaravona en agua fue de 2,8 y 3,2 mg/ml después de 7 horas de equilibrio, mientras que la base libre de edaravona tenía una solubilidad entre 2,0 y 3,0 mg/ml después de 7 horas de equilibrio. La velocidad de disolución intrínseca en agua de la sal de edaravona fue de 0,37 mg/min/cm², mientras que la velocidad de disolución de la base libre fue de 0,22 mg/min/cm².

Ejemplo 2

[0106] Se preparó una sal de hemi-napadisilato de edaravona monohidrato cristalina (polimorfo C) como sigue.

[0107] Se disolvió 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (40 mg) en 850 μL de acetonitrilo en condiciones ambientales. A la solución transparente resultante se le añadieron 93,2 mg de ácido 1,5-naftalenodisulfónico disueltos en 250 μL de agua. La solución se calentó a 60 °C y luego se enfrió a 5 °C sin agitación. Durante el envejecimiento a 5 °C se cristalizaron monocristales. Los cristales se recogieron por filtración.

[0108] Se usaron monocristales de la sal de edaravona para determinar la estructura cristalina y los parámetros celulares. Los resultados se muestran en las Tablas 3 y 4. En la Tabla 4 se muestran las coordenadas atómicas y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes. U_{eq} se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado.

[0109] La estructura monocristalina mostró que la sal de edaravona cristalina era hemi-napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona monohidrato.

Tabla 3

Temperatura	296(2) K
λ [Å]	0,71073
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	$P2_12_12_1$
Dimensiones de celda unitaria	
a [Å]	7,9705(6)
b [Å]	18,8542(12)
c [Å]	20,7017(12)
V [Å ³]	3111,0(4)
Z	8
D_c [g/cm ³]	1,436
μ	0,236
$F(000)$	1408
Tamaño del cristal [mm ³]	0,25 × 0,18 × 0,15
rango θ para la recopilación de datos [°]	2,2 → 32,5
Reflexiones recogidas	23655
Reflexiones independientes	10907 [$R_{\text{int}} = 0,0600$]
Complejidad a $\theta = 25,242^\circ$ [%]	98,9
Corrección de absorción	Integración
Máx. y mín. transmisión	0,985 y 0,958
Datos / restricciones / parámetros	10907 / 0 / 521
Bondad de ajuste en F^2	1,029
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0649$, $wR2 = 0,1115$
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0,1278$, $wR2 = 0,1397$
Parámetro de estructura absoluta	0,01(5)
Coefficiente de extinción	n / A
Mayor diferencia pico y agujero [e/Å ³]	0,260 y -0,399

Tabla 4

	x	y	z	U_{eq} o U_{iso}
N1	0,9163(5)	0,6370(2)	0,74158(17)	0,0442(8)
N2	0,8932(5)	0,6686(2)	0,68250(19)	0,0432(9)
H2A	0,852(7)	0,648(3)	0,647(3)	0,067(17)
C3	0,9546(6)	0,7346(2)	0,6845(2)	0,0419(10)
C4	0,9459(8)	0,7816(3)	0,6276(3)	0,0650(16)
H4A	1,0007	0,8257	0,6371	0,098
H4B	0,8306	0,7904	0,6168	0,098
H4C	1,0008	0,7592	0,5917	0,098
C5	1,0188(7)	0,7467(3)	0,7454(2)	0,0454(11)
H5A	1,075(6)	0,786(3)	0,761(2)	0,041 (13)
C6	0,9938(6)	0,6847(3)	0,7803(2)	0,0446(11)
O7	1,0330(5)	0,6681(2)	0,83991(17)	0,0605(10)
H7	1,079(10)	0,705(4)	0,861(4)	0,11(3)
C8	0,8602(6)	0,5660(3)	0,7531(2)	0,0449(11)
C9	0,8110(7)	0,5462(3)	0,8152(3)	0,0568(13)
H9A	0,819(7)	0,580(3)	0,851(2)	0,058(16)
C10	0,7521(8)	0,4783(4)	0,8250(4)	0,0710(18)
H10A	0,722(7)	0,462(3)	0,866(3)	0,068(18)

ES 2 928 785 T3

C11	0,7408(9)	0,4308(4)	0,7742(4)	0,080(2)
H11	0,699(8)	0,383(4)	0,780(3)	0,10(2)
C12	0,7913(9)	0,4513(3)	0,7130(4)	0,0754(19)
H12A	0,783(7)	0,419(3)	0,676(3)	0,073(18)
C13	0,8524(8)	0,5183(3)	0,7020(3)	0,0595(14)
H13A	0,900(7)	0,534(3)	0,658(3)	0,064(16)
N21	0,9245(5)	0,8610(2)	0,23104(17)	0,0439(8)
N22	1,0038(5)	0,8387(2)	0,17523(19)	0,0437(9)
H22A	0,995(7)	0,866(3)	0,142(2)	0,060(15)
C23	1,0624(6)	0,7729(2)	0,1833(2)	0,0432(10)
C24	1,1514(8)	0,7352(3)	0,1309(2)	0,0594(14)
H24A	1,2641	0,7249	0,1444	0,089
H24B	1,1541	0,7645	0,093	0,089
H24C	1,094	0,6917	0,1213	0,089
C25	1,0247(7)	0,7519(3)	0,2453(2)	0,0457(12)
H25A	1,048(6)	0,712(3)	0,265(2)	0,042(14)
C26	0,9363(6)	0,8071(3)	0,2736(2)	0,0433(11)
O27	0,8663(5)	0,8136(2)	0,33083(17)	0,0586(10)
H27	0,894(8)	0,770(3)	0,353(3)	0,08(2)
C28	0,8587(6)	0,9315(3)	0,2373(2)	0,0451(11)
C29	0,8617(9)	0,9644(3)	0,2968(3)	0,0658(16)
H29A	0,914(7)	0,939(3)	0,331(3)	0,065(17)
C30	0,7987(10)	1,0316(4)	0,3024(4)	0,082(2)
H30A	0,804(7)	1,056(3)	0,344(3)	0,072(18)
C31	0,7370(9)	1,0671(3)	0,2495(4)	0,0748(19)
H31A	0,693(8)	1,114(4)	0,255(3)	0,09(2)
C32	0,7353(8)	1,0339(3)	0,1907(4)	0,0700(17)
H32A	0,703(7)	1,060(3)	0,155(2)	0,059(16)
C33	0,7942(7)	0,9658(3)	0,1839(3)	0,0573(14)
H33A	0,800(7)	0,945(3)	0,145(3)	0,066(17)
O41	0,7431(4)	0,61231(18)	0,57835(16)	0,0543(9)
O42	0,7545(4)	0,61813(17)	0,46222(15)	0,0475(8)
O43	0,6270(4)	0,71375(15)	0,52219(17)	0,0476(8)
S44	0,66194(12)	0,63813(6)	0,51998(5)	0,0353(2)
C45	0,4654(5)	0,5937(2)	0,5158(2)	0,0327(8)
C46	0,3217(5)	0,6334(2)	0,5199(2)	0,0382(9)
H46A	0,330(6)	0,682(3)	0,523(2)	0,053(14)
C47	0,1645(6)	0,6003(2)	0,5190(2)	0,0430(10)
H47A	0,067(7)	0,626(3)	0,521(3)	0,068(16)
C48	0,1511(5)	0,5291(2)	0,5141(2)	0,0404(10)
H48A	0,043(6)	0,506(2)	0,516(2)	0,057(15)
C49	0,2955(4)	0,4851(2)	0,50838(19)	0,0314(8)
C50	0,2887(4)	0,41004(19)	0,5009(2)	0,0312(8)
S51	0,09276(11)	0,36448(5)	0,49844(5)	0,0345(2)
O52	-0,0024(4)	0,39577(16)	0,44499(15)	0,0434(7)
O53	0,0127(4)	0,37656(17)	0,56033(15)	0,0460(8)
O54	0,1311(4)	0,28988(15)	0,48749(16)	0,0457(8)
C55	0,4323(4)	0,3701(2)	0,4957(2)	0,0350(8)
H55A	0,428(6)	0,317(3)	0,489(2)	0,061 (15)
C56	0,5909(5)	0,4028(2)	0,4979(2)	0,0406(10)
H56A	0,691(5)	0,375(2)	0,497(2)	0,047(12)
C57	0,6026(5)	0,4744(2)	0,5054(2)	0,0382(9)
H57A	0,710(5)	0,4964(19)	0,5067(19)	0,032(11)
C58	0,4587(4)	0,51806(19)	0,5099(2)	0,0310(8)
O61	0,9588(6)	0,7049(2)	0,39202(19)	0,0596(11)
H61A	0,900(7)	0,681(3)	0,407(3)	0,049(17)
H61B	1,027(16)	0,728(5)	0,430(5)	0,20(5)
O62	1,1882(5)	0,7718(2)	0,88851 (19)	0,0502(9)
H62A	1,125(9)	0,803(3)	0,903(3)	0,08(2)
H62B	1,252(10)	0,758(3)	0,914(3)	0,09(3)

Ejemplo 3

[0110] Se preparó una sal de hemi-napadisilato de edaravona hemihidrato cristalina (polimorfo D) como sigue.

[0111] Se disolvió 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (381 mg) en 3,5 ml de acetonitrilo en condiciones ambientales. A la solución transparente resultante se le añadieron 404 mg de ácido 1,5-naftalenodisulfónico disueltos en 1 ml de agua. La solución se liofilizó y el sólido resultante se termocicló en metanol/agua (97/3, v/v) entre temperatura ambiente y 50 °C con agitación continua. Durante el ciclo de temperatura la sal cristalizó. La fracción sólida se filtró y se secó al vacío (60 °C, 5 mbar). Se obtuvo una sustancia cristalina blanca.

[0112] El análisis mediante ¹H-RMN mostró que la sal de edaravona cristalina era hemi-napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona hemihidrato.

[0113] La sustancia cristalina se analizó mediante XRPD, DSC y TGA. Los resultados de estos análisis se muestran en las Figuras 4a (XRPD), 4b (DSC) y 4c (TGA).

[0114] La sal de edaravona se mantuvo durante 28 días a 25 °C y 0 % de HR sin mostrar ningún signo de degradación.

Ejemplo 4

[0115] Se preparó una sal de hemi-napadisilato de edaravona monohidrato cristalina (polimorfo B) exponiendo la sal de hemi-napadisilato de edaravona hemihidrato del Ejemplo 3 (polimorfo D) a una humedad relativa del 75 % durante 3 días.

[0116] El análisis mediante ¹H-RMN mostró que se había formado la sal de edaravona cristalina hemi-napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona monohidrato.

[0117] La sustancia cristalina se analizó mediante XRPD, DSC y TGA. Los resultados de estos análisis se muestran en las Figuras 2a (XRPD), 2b (DSC) y 2c (TGA).

[0118] La sal de edaravona se mantuvo durante 28 días a 40 °C y 75 % de HR sin mostrar degradación significativa.

Ejemplo 5

[0119] Se preparó una sal de hemi-napadisilato de edaravona anhidra cristalina (polimorfo E) secando la sal de hemi-napadisilato de edaravona monohidrato del Ejemplo 1 a una temperatura de 160 °C durante 15 minutos.

[0120] El análisis mediante ¹H-RMN mostró que la sal de edaravona cristalina era hemi-napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona anhidro.

[0121] La sustancia cristalina se analizó mediante XRPD, DSC y TGA. Los resultados de estos análisis se muestran en las Figuras 5a (XRPD), 5b (DSC) y 5c (TGA).

Ejemplo 6

[0122] Se preparó una sal de hemi-napadisilato de edaravona anhidra cristalina (polimorfo F) equilibrando el disolvente de la sal de hemi-napadisilato de edaravona monohidrato del Ejemplo 1 en metanol/agua (97/3). La suspensión se termocicló entre temperatura ambiente y 50 °C con agitación continua. Durante el ciclo de temperatura la sal se cristalizó. La fracción sólida se filtró y se secó al vacío (condiciones ambientales, 5 mbar). Se obtuvo una sustancia cristalina blanca.

[0123] El análisis mediante ¹H-RMN mostró que la sal de edaravona cristalina era napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona anhidro.

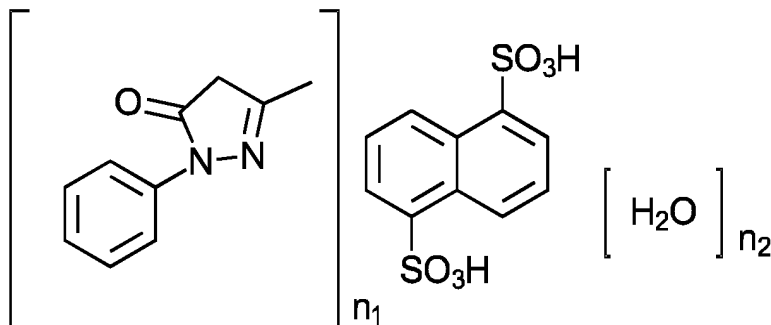
[0124] La sustancia cristalina se analizó mediante XRPD, DSC y TGA. Los resultados de estos análisis se muestran en las Figuras 5a (XRPD), 5b (DSC) y 5c (TGA).

[0125] La sal de edaravona se mantuvo durante 2 días a 40 °C y 75 % de HR sin mostrar degradación significativa.

REIVINDICACIONES

1. Sal de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (edaravona), en donde la sal es hemi-napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona o napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona.

2. Sal según la reivindicación 1, en donde la sal está representada por la siguiente fórmula:



en donde n_1 es 1 o 2 y donde n_2 es 0, $\frac{1}{2}$, 1, 2 o 4.

3. Sal según la reivindicación 2, en donde n_1 es 2

4. Sal según la reivindicación 3, en donde n_2 es 0, 1 o 2.

5. Sal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal es un polimorfo de sal de hemi-napadisilato de edaravona monohidrato, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos 8 picos en un ángulo de difracción de 2-theta grados que están dentro de 0,1 grados de 10,1, 11,3, 11,6, 17,3, 19,6, 20,4, 20,9, 21,1, 21,8, 22,7, 24,6, 26,5 y 27,0 grados

6. Sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la sal es un polimorfo de la sal de hemi-napadisilato de edaravona monohidrato caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos 8 picos en un ángulo de difracción de 2-theta grados que están dentro de 0,1 grados de 13,1, 14,5, 16,7, 19,5, 21,1, 21,8, 23,3, 23,6, 24,0, 25,6, 26,3 y 30,1 grados.

7. Sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la sal cristalina es un polimorfo de la sal de hemi-napadisilato de edaravona monohidrato, caracterizada por la estructura monocristalina que se muestra en las siguientes tablas

Temperatura	296(2) K
λ [Å]	0,71073
Sistema cristalino	Ortorrómico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensiones de celda unitaria	
A [Å]	7,9705(6)
b [Å]	18,8542(12)
c [Å]	20,7017(12)
V [Å ³]	3111,0(4)
Z	8
D _c [g/cm ³]	1,436
μ	0,236
F(000)	1408
Tamaño del cristal [mm ³]	0,25 × 0,18 × 0,15
rango θ para la recopilación de datos [°]	2,2 → 32,5
Reflexiones recogidas	23655
Reflexiones independientes	10907 [R _{Ent} = 0,0600]
Complejidad a $\theta = 25,242^\circ$ [%]	98,9
Corrección de absorción	Integración
Máx. y mín. transmisión	0,985 y 0,958
Datos / restricciones / parámetros	10907 / 0 / 521
Bondad de ajuste en F ²	1,029
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0649, wR2 = 0,1115
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,1278, wR2 = 0,1397
Parámetro de estructura absoluta	0,01(5)

ES 2 928 785 T3

Coeficiente de extinción	n / A
Mayor diferencia pico y agujero [e/Å ³]	0,260 y -0,399

	x	y	z	U _{eq} o U _{iso}
N1	0,9163(5)	0,6370(2)	0,74158(17)	0,0442(8)
N2	0,8932(5)	0,6686(2)	0,68250(19)	0,0432(9)
H2A	0,852(7)	0,648(3)	0,647(3)	0,067(17)
C3	0,9546(6)	0,7346(2)	0,6845(2)	0,0419(10)
C4	0,9459(8)	0,7816(3)	0,6276(3)	0,0650(16)
H4A	1,0007	0,8257	0,6371	0,098
H4B	0,8306	0,7904	0,6168	0,098
H4C	1,0008	0,7592	0,5917	0,098
C5	1,0188(7)	0,7467(3)	0,7454(2)	0,0454(11)
H5A	1,075(6)	0,786(3)	0,761(2)	0,041 (13)
C6	0,9938(6)	0,6847(3)	0,7803(2)	0,0446(11)
O7	1,0330(5)	0,6681(2)	0,83991(17)	0,0605(10)
H7	1,079(10)	0,705(4)	0,861(4)	0,11(3)
C8	0,8602(6)	0,5660(3)	0,7531(2)	0,0449(11)
C9	0,8110(7)	0,5462(3)	0,8152(3)	0,0568(13)
H9A	0,819(7)	0,580(3)	0,851(2)	0,058(16)
C10	0,7521(8)	0,4783(4)	0,8250(4)	0,0710(18)
H10A	0,722(7)	0,462(3)	0,866(3)	0,068(18)
C11	0,7408(9)	0,4308(4)	0,7742(4)	0,080(2)
H11	0,699(8)	0,383(4)	0,780(3)	0,10(2)
C12	0,7913(9)	0,4513(3)	0,7130(4)	0,0754(19)
H12A	0,783(7)	0,419(3)	0,676(3)	0,073(18)
C13	0,8524(8)	0,5183(3)	0,7020(3)	0,0595(14)
H13A	0,900(7)	0,534(3)	0,658(3)	0,064(16)
N21	0,9245(5)	0,8610(2)	0,23104(17)	0,0439(8)
N22	1,0038(5)	0,8387(2)	0,17523(19)	0,0437(9)
H22A	0,995(7)	0,866(3)	0,142(2)	0,060(15)
C23	1,0624(6)	0,7729(2)	0,1833(2)	0,0432(10)
C24	1,1514(8)	0,7352(3)	0,1309(2)	0,0594(14)
H24A	1,2641	0,7249	0,1444	0,089
H24B	1,1541	0,7645	0,093	0,089
H24C	1,094	0,6917	0,1213	0,089
C25	1,0247(7)	0,7519(3)	0,2453(2)	0,0457(12)
H25A	1,048(6)	0,712(3)	0,265(2)	0,042(14)
C26	0,9363(6)	0,8071(3)	0,2736(2)	0,0433(11)
O27	0,8663(5)	0,8136(2)	0,33083(17)	0,0586(10)
H27	0,894(8)	0,770(3)	0,353(3)	0,08(2)
C28	0,8587(6)	0,9315(3)	0,2373(2)	0,0451(11)
C29	0,8617(9)	0,9644(3)	0,2968(3)	0,0658(16)
H29A	0,914(7)	0,939(3)	0,331(3)	0,065(17)
C30	0,7987(10)	1,0316(4)	0,3024(4)	0,082(2)
H30A	0,804(7)	1,056(3)	0,344(3)	0,072(18)
C31	0,7370(9)	1,0671(3)	0,2495(4)	0,0748(19)
H31A	0,693(8)	1,114(4)	0,255(3)	0,09(2)
C32	0,7353(8)	1,0339(3)	0,1907(4)	0,0700(17)
H32A	0,703(7)	1,060(3)	0,155(2)	0,059(16)
C33	0,7942(7)	0,9658(3)	0,1839(3)	0,0573(14)
H33A	0,800(7)	0,945(3)	0,145(3)	0,066(17)
O41	0,7431(4)	0,61231(18)	0,57835(16)	0,0543(9)
O42	0,7545(4)	0,61813(17)	0,46222(15)	0,0475(8)
O43	0,6270(4)	0,71375(15)	0,52219(17)	0,0476(8)
S44	0,66194(12)	0,63813(6)	0,51998(5)	0,0353(2)
C45	0,4654(5)	0,5937(2)	0,5158(2)	0,0327(8)
C46	0,3217(5)	0,6334(2)	0,5199(2)	0,0382(9)
H46A	0,330(6)	0,682(3)	0,523(2)	0,053(14)
C47	0,1645(6)	0,6003(2)	0,5190(2)	0,0430(10)
H47A	0,067(7)	0,626(3)	0,521(3)	0,068(16)
C48	0,1511(5)	0,5291(2)	0,5141(2)	0,0404(10)

H48A	0,043(6)	0,506(2)	0,516(2)	0,057(15)
C49	0,2955(4)	0,4851(2)	0,50838(19)	0,0314(8)
C50	0,2887(4)	0,41004(19)	0,5009(2)	0,0312(8)
S51	0,09276(11)	0,36448(5)	0,49844(5)	0,0345(2)
O52	-0,0024(4)	0,39577(16)	0,44499(15)	0,0434(7)
O53	0,0127(4)	0,37656(17)	0,56033(15)	0,0460(8)
O54	0,1311(4)	0,28988(15)	0,48749(16)	0,0457(8)
C55	0,4323(4)	0,3701(2)	0,4957(2)	0,0350(8)
H55A	0,428(6)	0,317(3)	0,489(2)	0,061 (15)
C56	0,5909(5)	0,4028(2)	0,4979(2)	0,0406(10)
H56A	0,691(5)	0,375(2)	0,497(2)	0,047(12)
C57	0,6026(5)	0,4744(2)	0,5054(2)	0,0382(9)
H57A	0,710(5)	0,4964(19)	0,5067(19)	0,032(11)
C58	0,4587(4)	0,51806(19)	0,5099(2)	0,0310(8)
O61	0,9588(6)	0,7049(2)	0,39202(19)	0,0596(11)
H61A	0,900(7)	0,681(3)	0,407(3)	0,049(17)
H61B	1,027(16)	0,728(5)	0,430(5)	0,20(5)
O62	1,1882(5)	0,7718(2)	0,88851 (19)	0,0502(9)
H62A	1,125(9)	0,803(3)	0,903(3)	0,08(2)
H62B	1,252(10)	0,758(3)	0,914(3)	0,09(3)

- 5 8. Sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la sal cristalina es un polimorfo de la sal de hemi-napadisilato de edaravona hemihidrato, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos 8 picos en un ángulo de difracción de 2-theta grados que están dentro de 0,1 grados de 8,4, 11,6, 13,0, 13,6, 13,8, 17,1, 18,8, 19,1, 20,8, 22,6, 24,0, 24,4 y 26,1 grados
- 10 9. Sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la sal cristalina es un polimorfo de la sal de hemi-napadisilato de edaravona anhidra, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos 7 picos en un ángulo de difracción de 2-theta grados que están dentro de 0,1 grados de 10,2, 10,7, 11,1, 12,6, 16,2, 19,1, 19,4, 20,2, 21,7, 22,3 y 26,5 grados.
- 15 10. Sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la sal cristalina es un polimorfo de la sal de hemi-napadisilato de edaravona anhidra, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos 7 picos en un ángulo de difracción de 2-theta grados que están dentro de 0,1 grados de 11,54, 13,91, 14,09, 16,84, 18,25, 18,55, 19,11, 22,39, 22,76, 24,63 y 25,58 grados.
11. Composición farmacéutica que comprende una sal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 20 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en donde la composición es una dosis unitaria en forma oral, un polvo, un líquido acuoso o un sistema de administración transdérmica.
13. Composición farmacéutica para su uso en un tratamiento de un mamífero, en donde la composición farmacéutica es una composición farmacéutica según la reivindicación 11 o 12.
- 25 14. Método para preparar una sal de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (edaravona) según la reivindicación 1, donde dicho método comprende
- 30
- proporcionar una solución de edaravona que contenga 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona en forma catiónica;
 - combinar la solución de edaravona con napadisilato o soluto de napadisilato; y
 - precipitar napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona y/o hemi-napadisilato de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona.

Fig. 1A

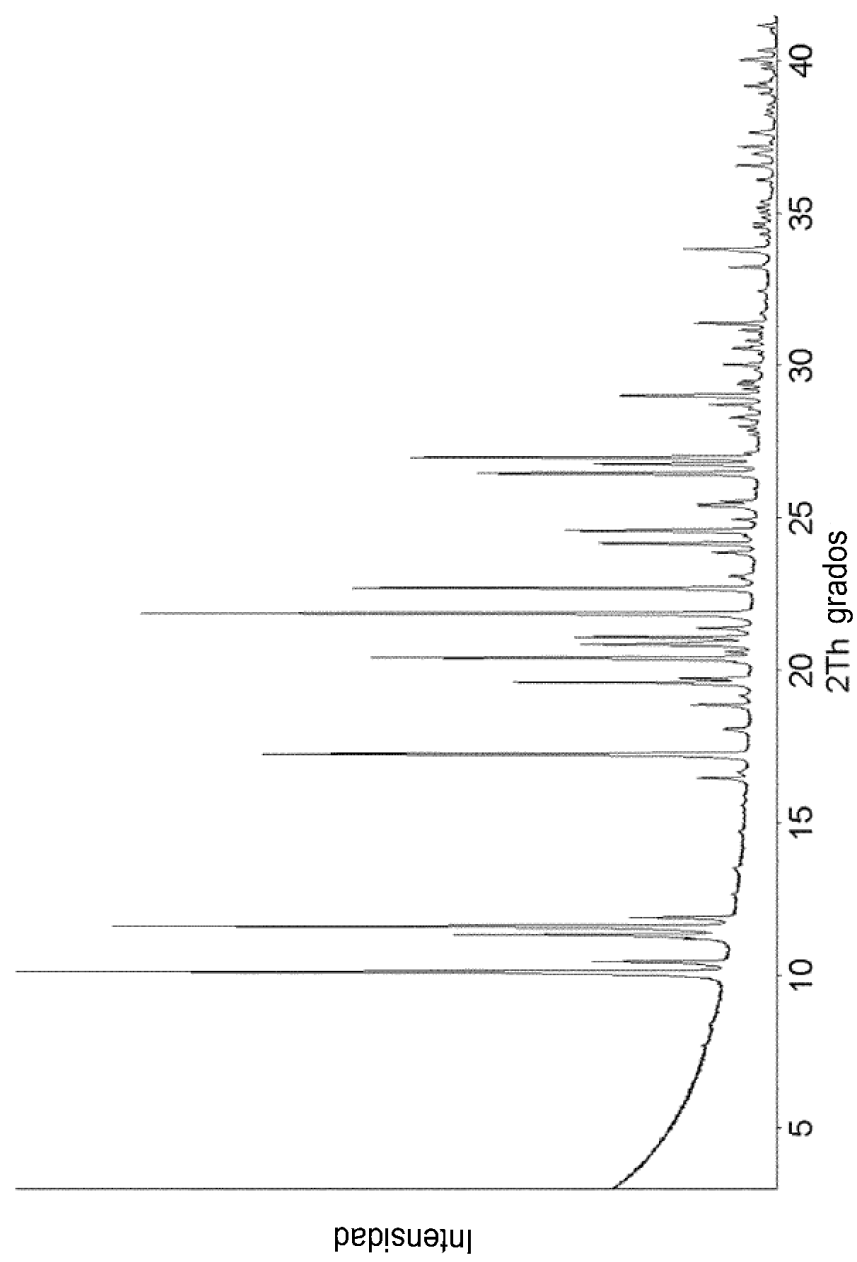


Fig. 1B

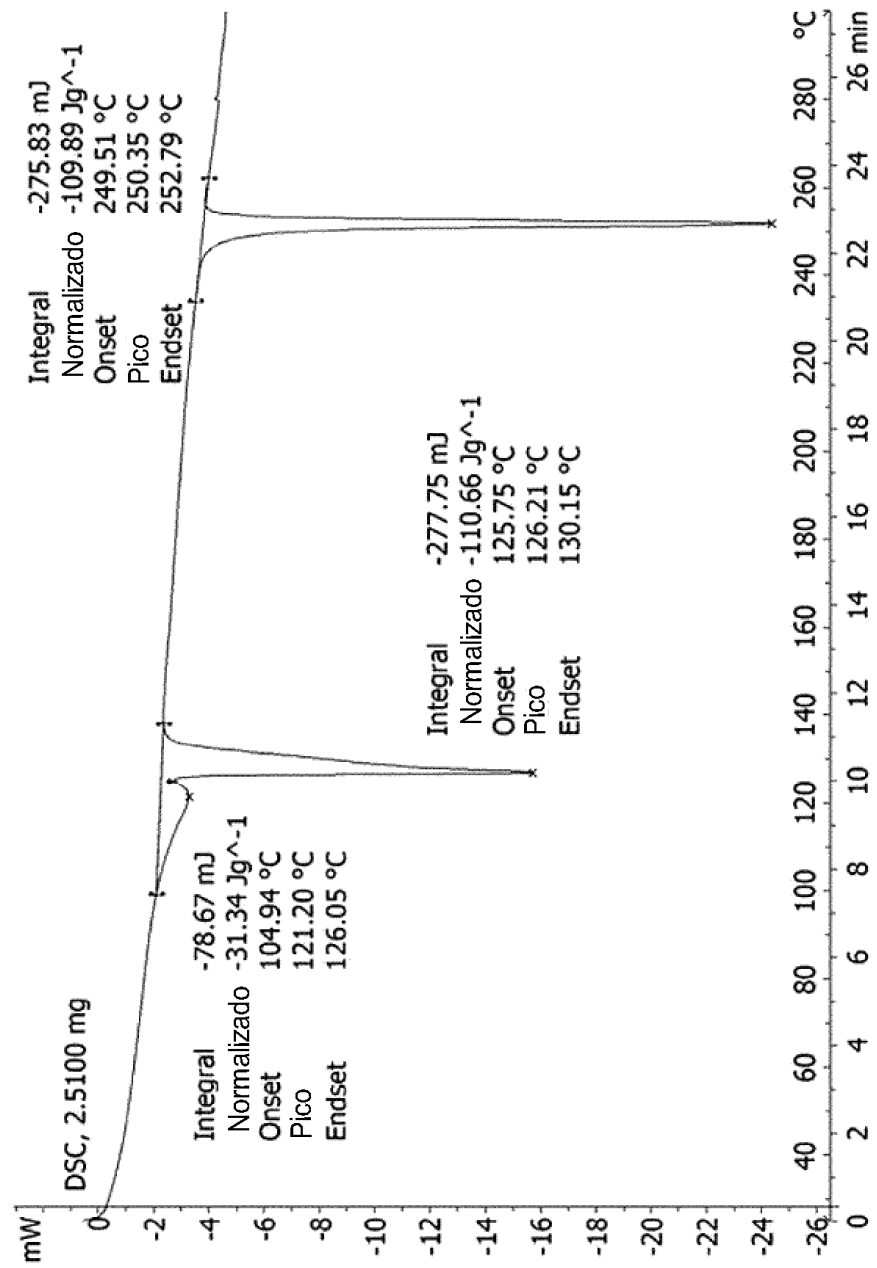


Fig. 1C

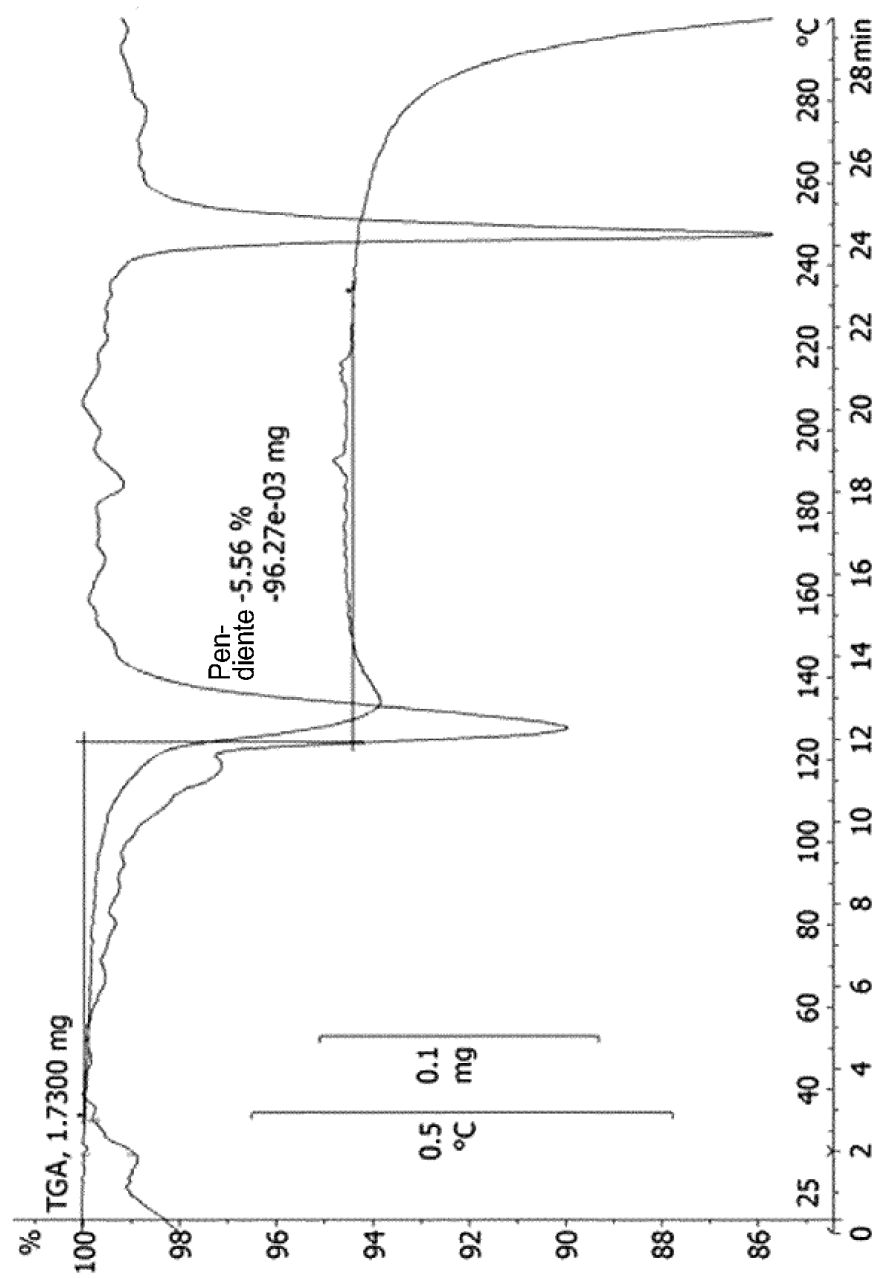


Fig. 2A

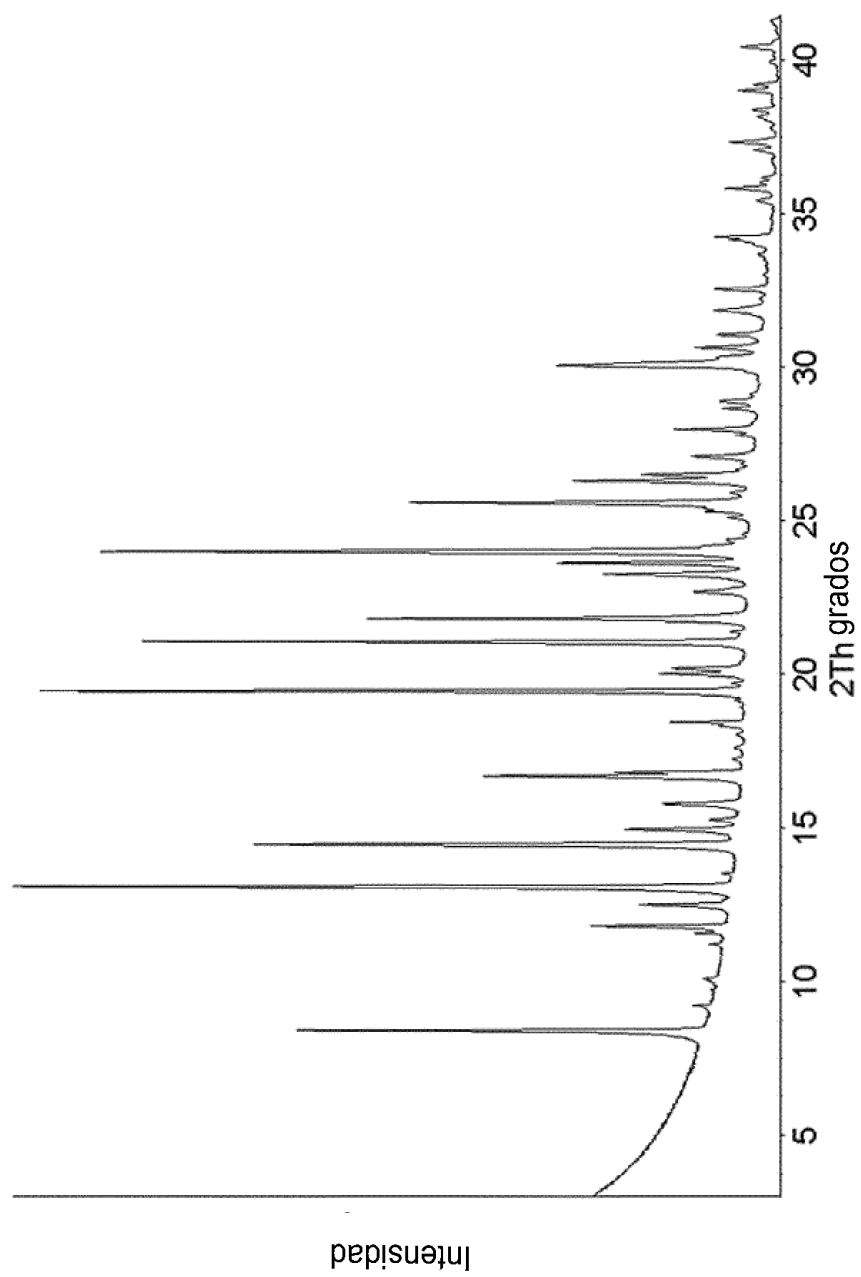


Fig. 2B

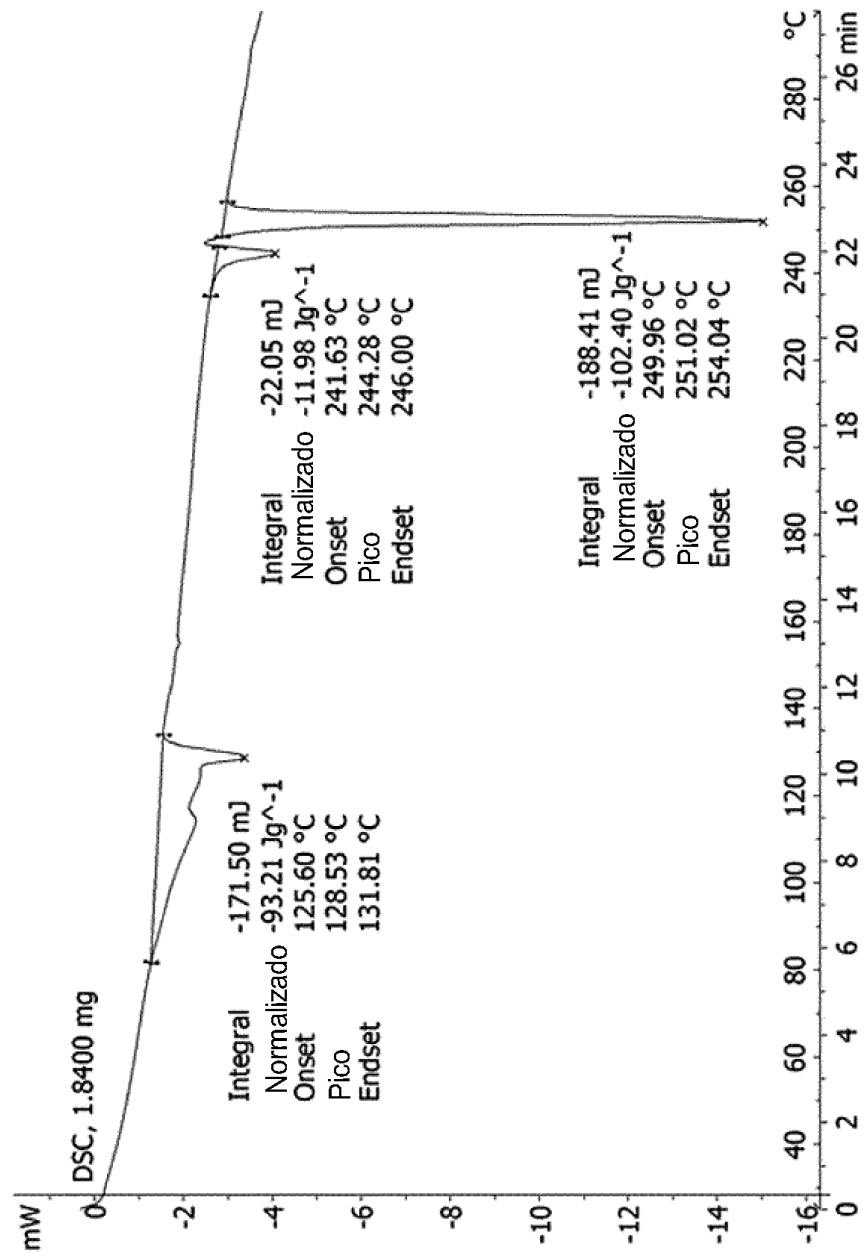


Fig. 2C

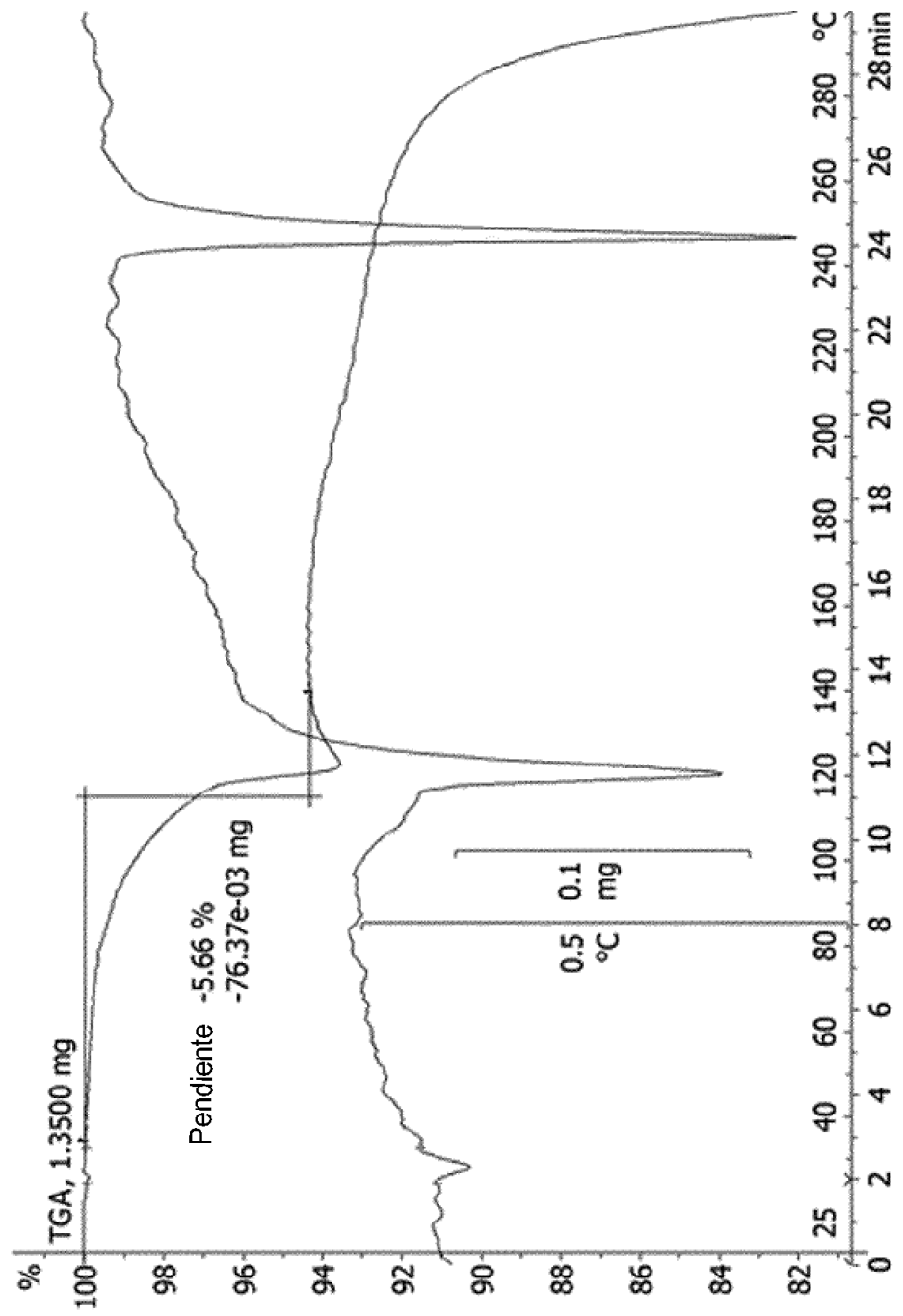


Fig. 3A

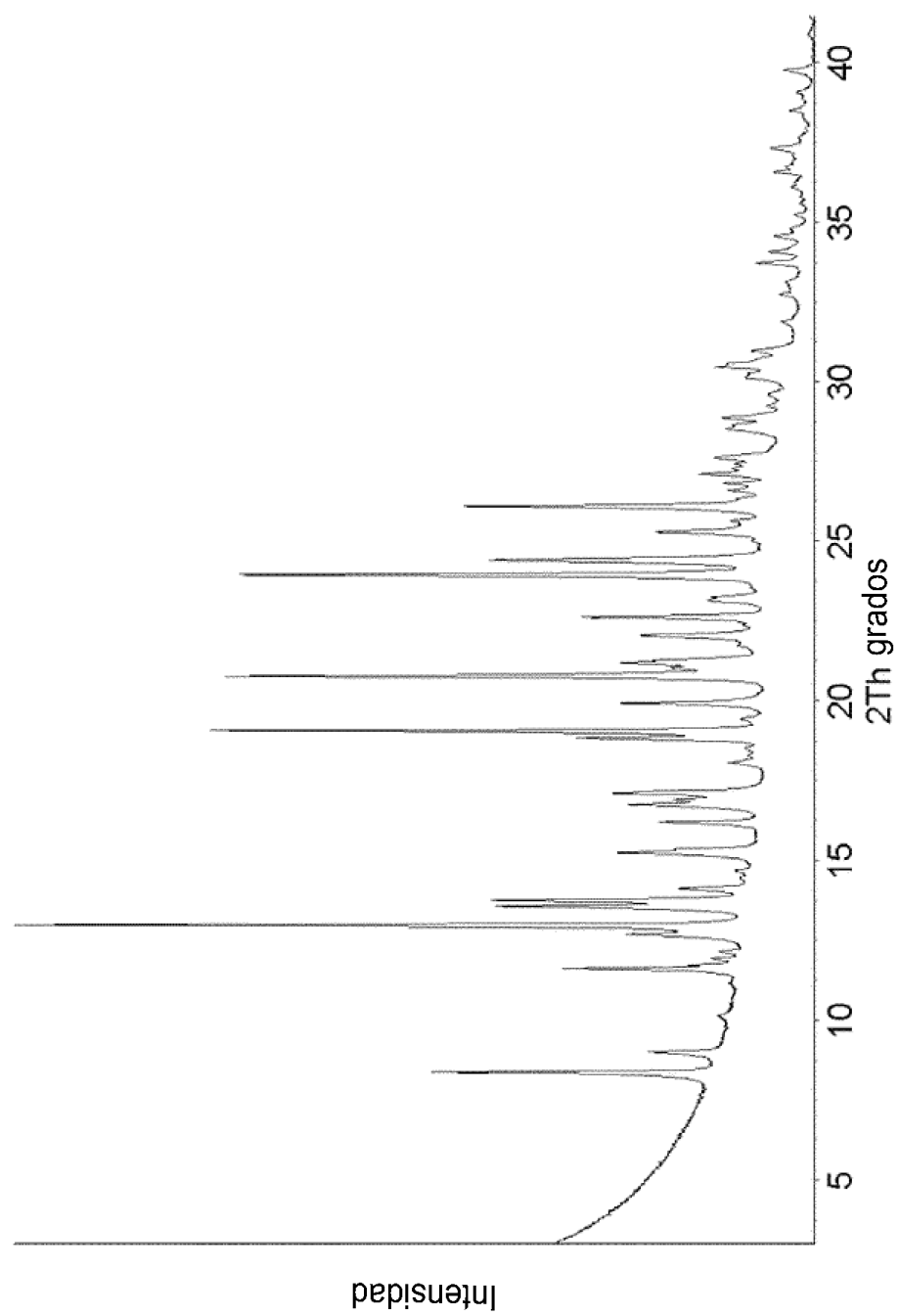


Fig. 3B

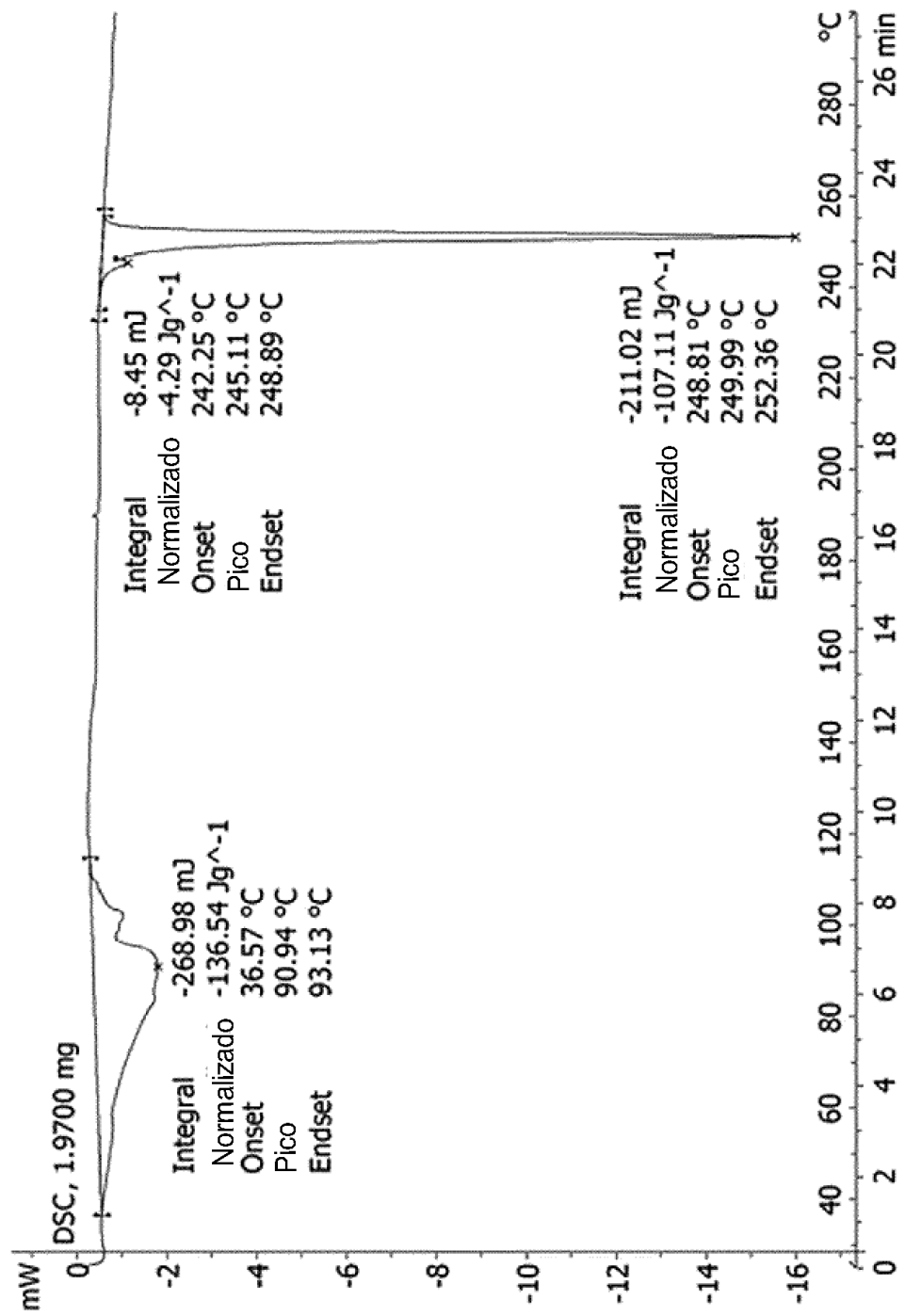
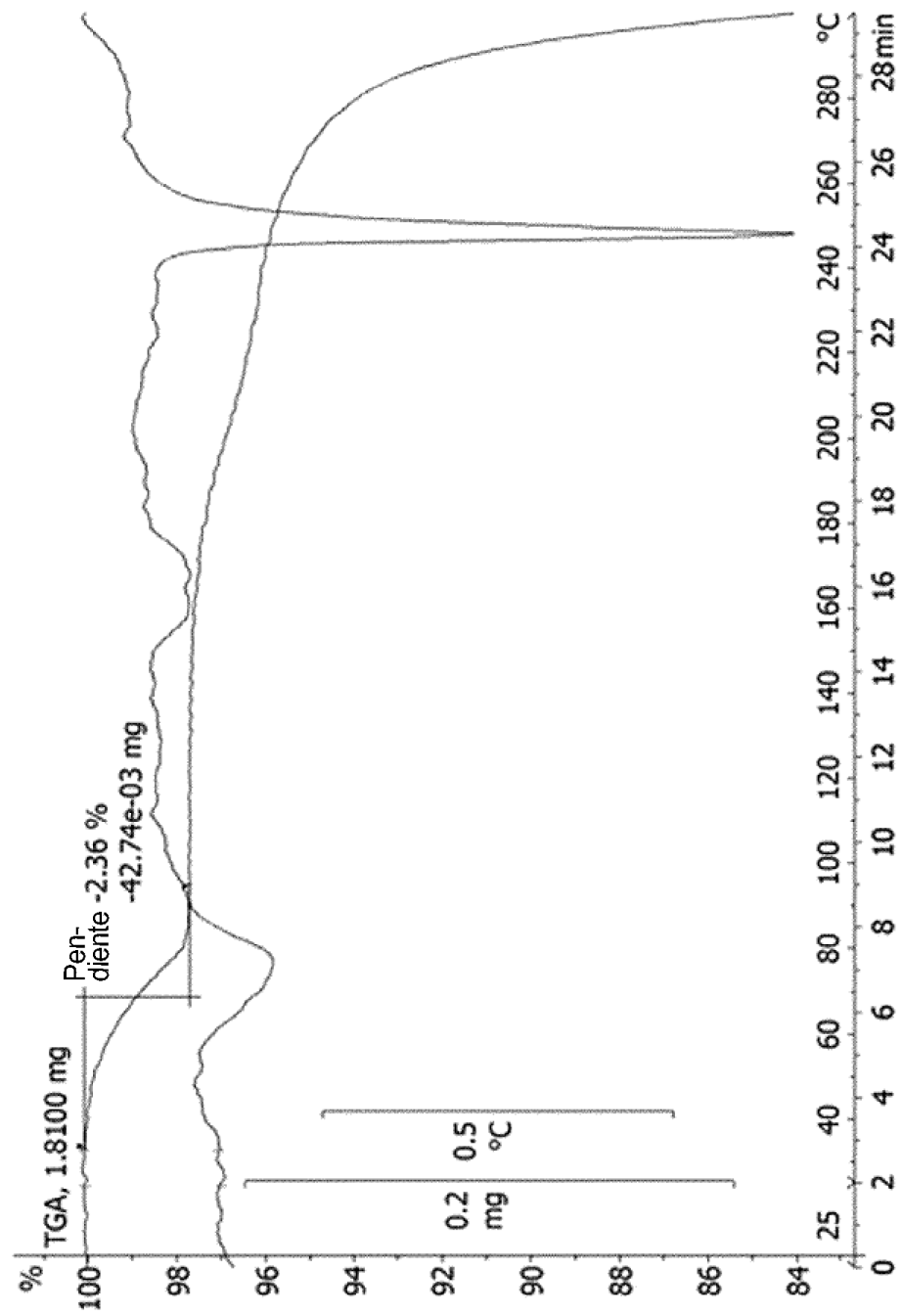


Fig. 3C



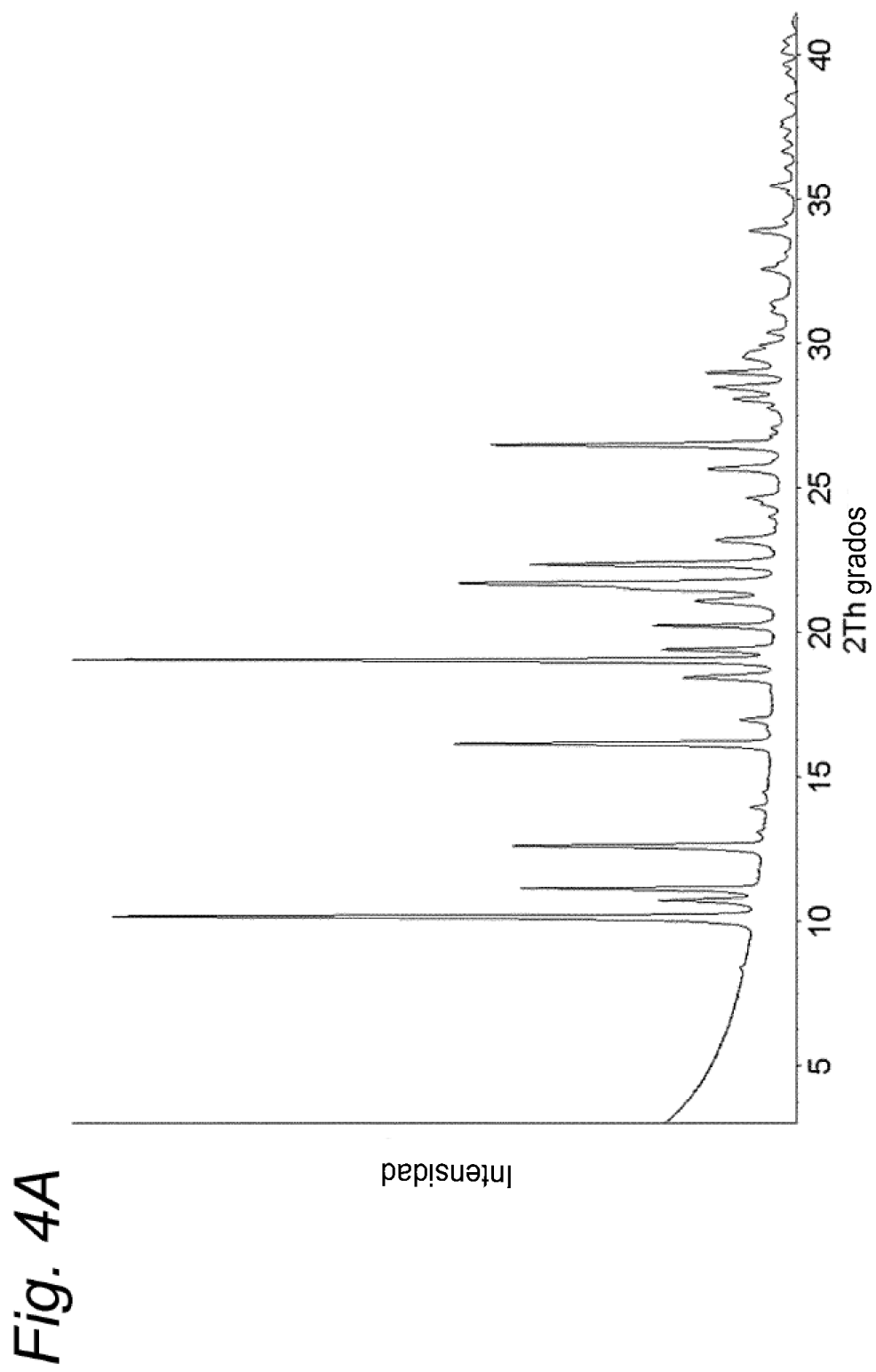


Fig. 4B

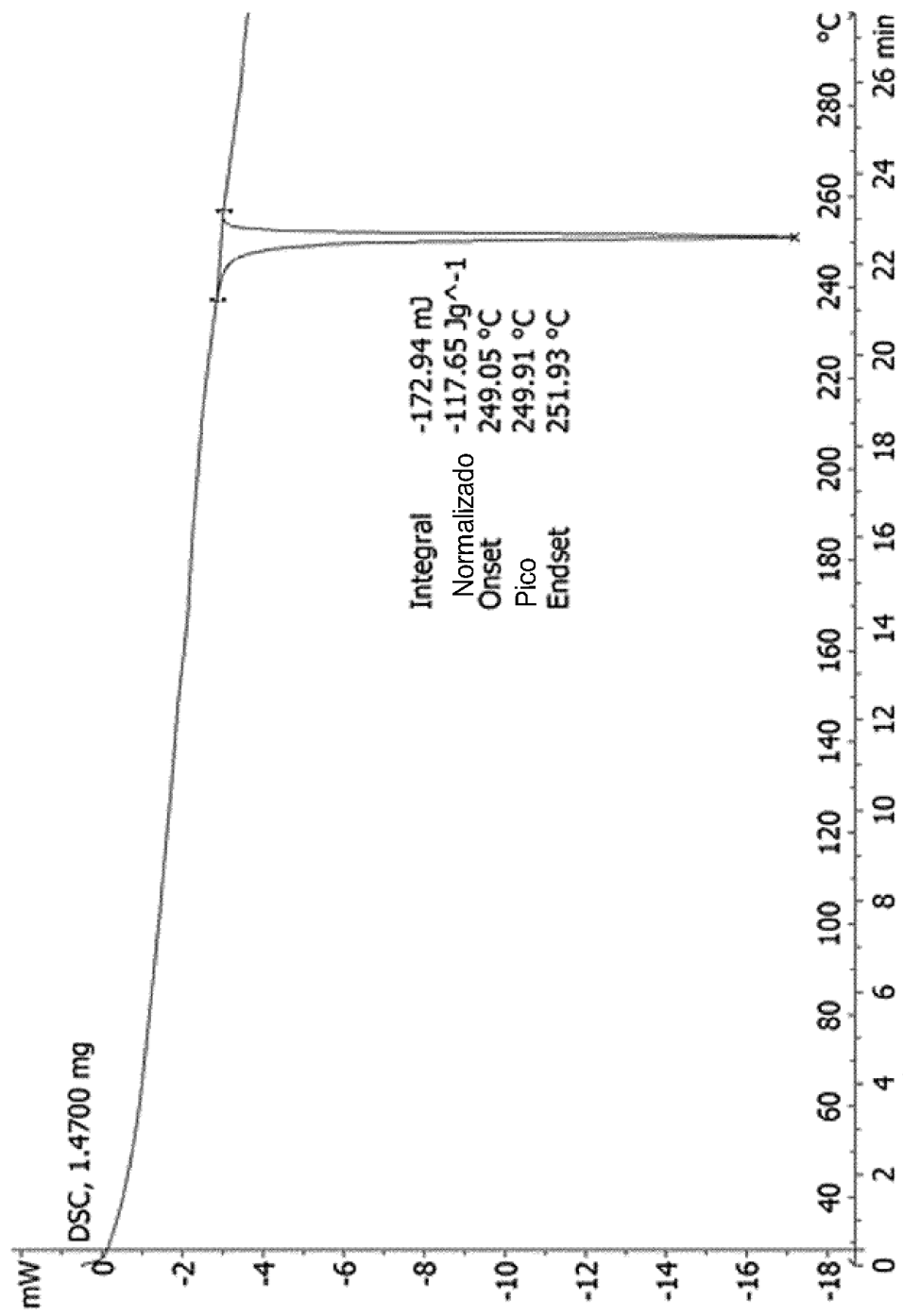


Fig. 4C

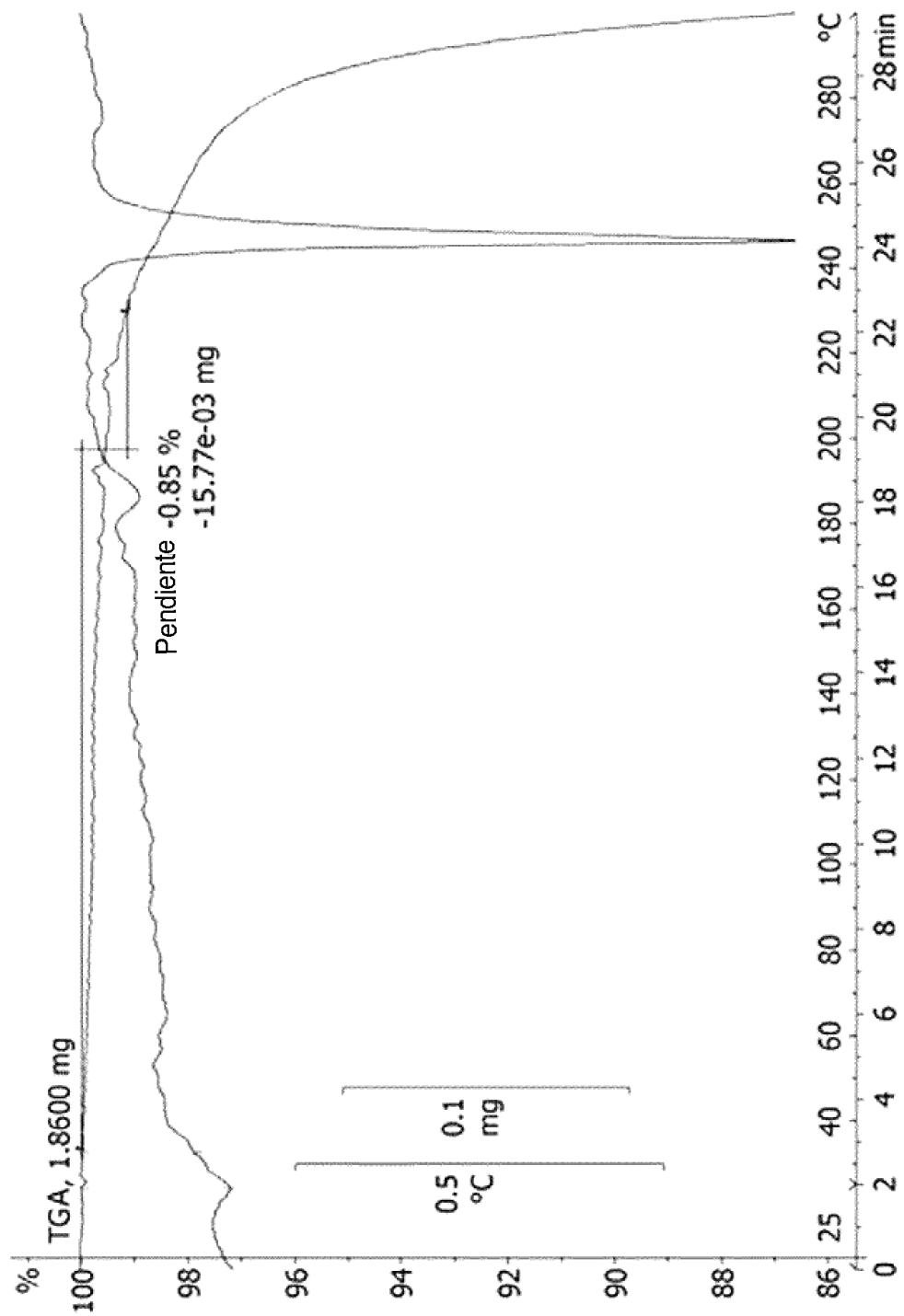


Fig. 5A

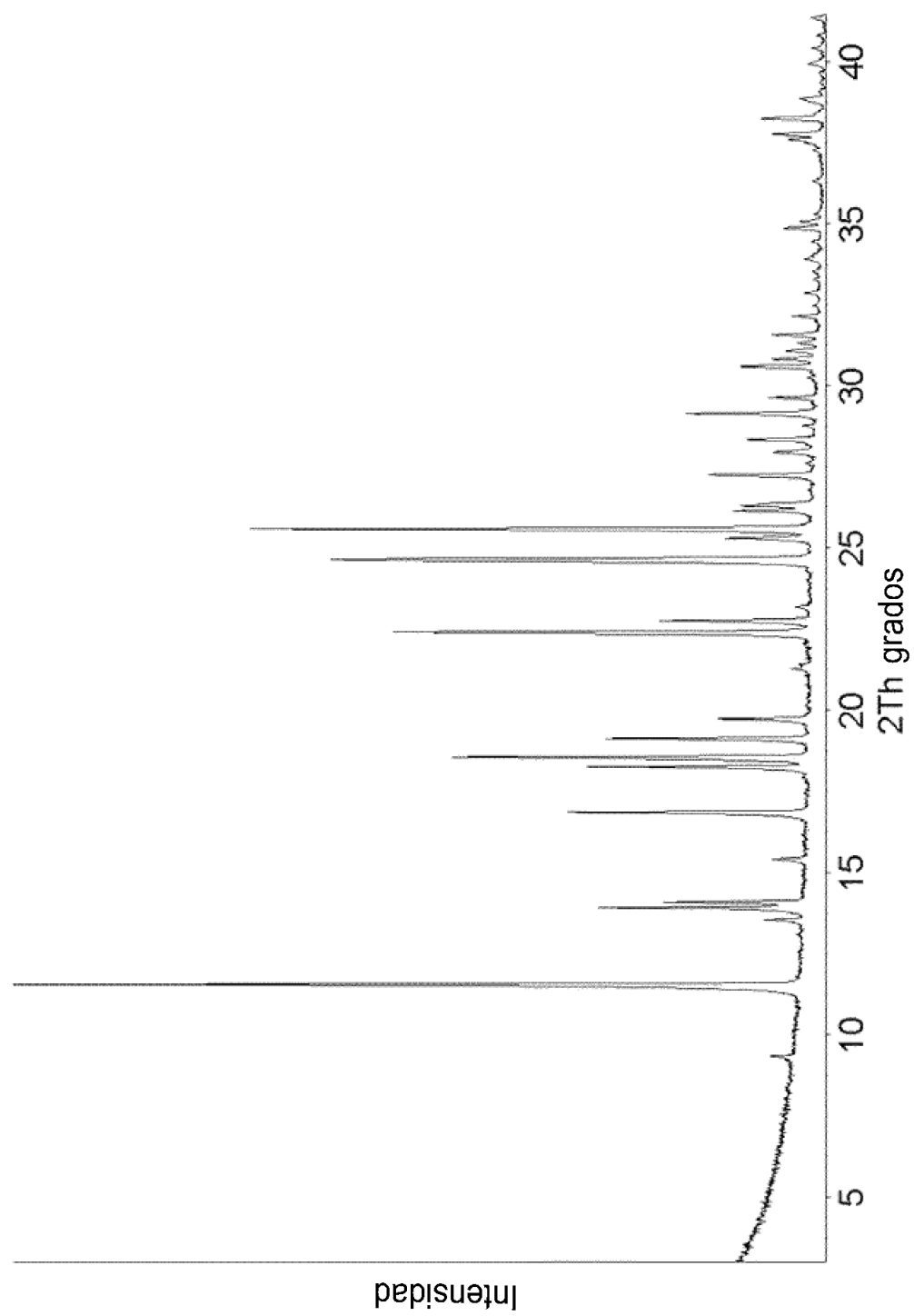


Fig. 5B

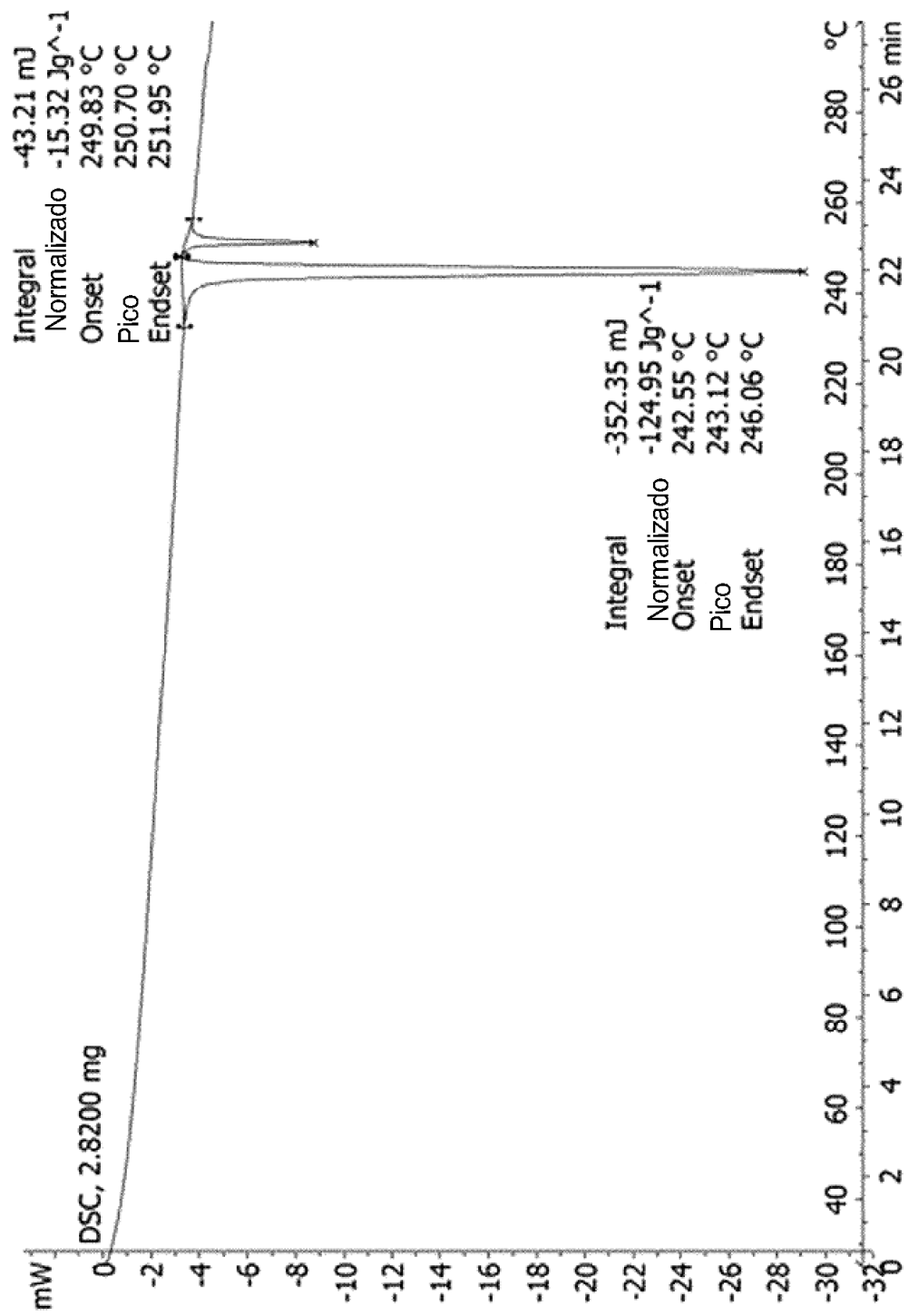


Fig. 5C

