

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 011 468**

51 Int. Cl.:

C07D 263/57 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.05.2020 PCT/US2020/033039**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2020 WO20232325**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2020 E 20731638 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2024 EP 3969443**

54 Título: **Formas en estado sólido de tafamidis y sales de lo mismo**

30 Prioridad:

16.05.2019 US 201962848800 P

08.07.2019 US 201962871249 P

03.10.2019 US 201962909903 P

30.10.2019 US 201962927913 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.04.2025

73 Titular/es:

ASSIA CHEMICAL INDUSTRIES LTD. (100.00%)
124 Dvora HaNevi'a St.
Tel Aviv 6944020, IL

72 Inventor/es:

MATECIC MUSANIC , SANJA;
TRAVANCIC , VALENTINA y
PAVLICIC , DUBRAVKA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 3 011 468 T3

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

DESCRIPCIÓN

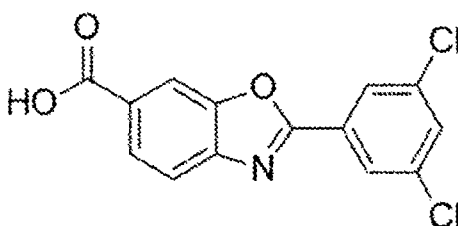
Formas en estado sólido de tafamidis y sales de lo mismo

5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere a formas de estado sólido de Tafamidis y sales de la misma, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas de la misma.

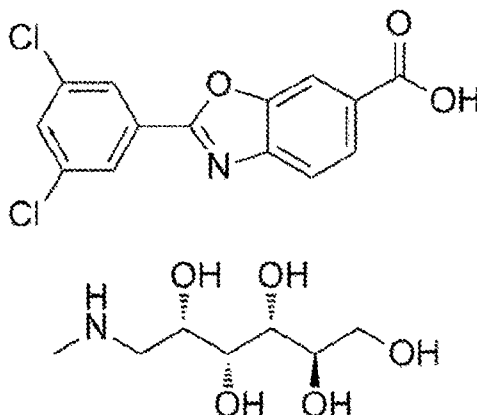
10 Antecedentes

Tafamidis tiene el nombre químico ácido 2-(3,5-diclorofenil)-1,3-benzoxazol-6-carboxílico. Tafamidis tiene la siguiente estructura química:



15

Tafamidis meglumina tiene el nombre químico mono (1-desoxi-1-metilamino-D-glucitol) de ácido 2-(3,5-diclorofenil)-1,3-benzoxazol-6-carboxílico. Tafamidis meglumina tiene la siguiente estructura química:



20

VYNDAQEL (tafamidis meglumina) y VYNDAMAX (tafamidis), son cápsulas para administración oral y contienen tafamidis como porción activa. La Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos ("FDA") ha aprobado VYNDAQEL y VYNDAMAX para el tratamiento de miocardiopatía de tipo silvestre o amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina en adultos para reducir la mortalidad cardiovascular y hospitalización relacionada con enfermedad cardiovascular. EMA ha aprobado VYNDAQEL para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía sintomática de etapa 1 para retrasar el deterioro neurológico periférico.

30

Tafamidis se conoce a partir de la patente de Estados Unidos No. 7.214.695.

Las formas en estado sólido de tafamidis meglumina se conocen de la patente de Estados Unidos No. 9.249.112, publicación internacional No. WO2017190682 y publicación internacional No. WO2019175263. Se conocen formas de tafamidis en estado sólido a partir de la patente de Estados Unidos No. 9.770.441 (que corresponde a US 2017/273953) y la publicación internacional No. WO2019175263.

35

El polimorfismo, la aparición de diferentes formas cristalinas, es una propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares. Un compuesto individual, como tafamidis, puede dar lugar a una variedad de polimorfos que tienen distintas estructuras cristalinas y propiedades físicas como punto de fusión, comportamientos térmicos (por ejemplo, medidos por análisis termogravimétrico - "TGA" o calorimetría diferencial de barrido - "DSC"), patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD), huella de absorción infrarroja, huella de absorción Raman y espectro de RMN en estado sólido (^{13}C -). Una o más de estas técnicas se pueden utilizar para distinguir diferentes formas polimórficas de un compuesto.

45

Las diferentes sales y formas de estado sólido (incluyendo las formas solvatadas) de un principio farmacéutico activo pueden poseer diferentes propiedades. Tales variaciones en las propiedades de diferentes sales y formas de estado sólido y solvatos pueden proporcionar una base para mejorar la formulación, por ejemplo, facilitando mejores características de procesamiento o manipulación, mejorando el perfil de disolución, o mejorando la estabilidad (polimorfo, así como la estabilidad química) y periodo de validez. Estas variaciones en las propiedades de diferentes sales y formas de estado sólido también pueden proporcionar mejoras a la forma final de dosificación, por ejemplo, si sirven para mejorar la biodisponibilidad. Diferentes sales y formas de estado sólido y solvatos de un principio farmacéutico activo también pueden dar lugar a diversos polimorfos o formas cristalinas, lo que a su vez puede proporcionar oportunidades adicionales para utilizar variaciones en las propiedades y características de un principio farmacéutico activo sólido para proporcionar un producto mejorado.

El descubrimiento de nuevas sales, formas de estado sólido, y solvatos de un producto farmacéutico puede proporcionar materiales que tienen propiedades de procesamiento deseables, tales como facilidad de manejo, facilidad de procesamiento, estabilidad de almacenamiento, y facilidad de purificación, o como formas cristalinas intermedias deseables que facilitan la conversión a otras sales o formas polimórficas. Las nuevas sales, formas polimórficas y solvatos de un compuesto farmacéuticamente útil también pueden proporcionar una oportunidad para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico (perfil de disolución, biodisponibilidad, etc.). Amplía el repertorio de materiales que un científico de formulación tiene disponibles para la optimización de la formulación, por ejemplo, proporcionando un producto con diferentes propiedades, por ejemplo, un hábito de cristal diferente, mayor cristalinidad, o estabilidad polimórfica, o solubilidad, que puede ofrecer mejores características de procesamiento o manejo, perfil de disolución mejorado, o vida útil mejorada.

Por al menos estas razones, siguen siendo deseables formas cristalinas (incluidas formas solvatadas) de tafamidis y sales de lo mismo que tienen propiedades deseables.

Sumario

La presente divulgación se refiere a la forma V cristalina de tafamidis, a procesos para la preparación de lo mismo y a composiciones farmacéuticas de lo mismo, como se define en las reivindicaciones.

La presente divulgación también proporciona usos de la forma V cristalina de tafamidis para preparar otras formas en estado sólido de tafamidis, sales de tafamidis y formas en estado sólido de lo mismo.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a la forma V cristalina anhidra de tafamidis para usarse como un medicamento, en realizaciones para el tratamiento de amiloidosis mediada por transtiretina.

En una realización adicional, la presente divulgación proporciona además el uso de la forma V cristalina anhidra de tafamidis descrita de acuerdo con cualquier realización en la presente, para la preparación de una composición farmacéutica o una formulación farmacéutica de tafamidis, donde el tafamidis en la composición o formulación farmacéutica está en una forma sólida, donde la forma sólida puede ser cualquier forma cristalina o una forma amorfa.

La presente divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas que incluyen la forma V cristalina anhidra de tafamidis de acuerdo con la presente divulgación.

En aun otra realización, la presente divulgación abarca formulaciones farmacéuticas que incluyen la forma V cristalina anhidra de tafamidis y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en realizaciones para administración oral en formas de dosis tal como tabletas, cápsulas, etc.

La presente divulgación abarca procesos para preparar estas formulaciones farmacéuticas de tafamidis al combinar la forma V cristalina anhidra de tafamidis y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La forma V cristalina anhidra de tafamidis como se define en la presente, así como las composiciones o formulaciones farmacéuticas de la forma V cristalina anhidra de tafamidis, se pueden usar como medicamentos, en realizaciones para el tratamiento de amiloidosis mediada por transtiretina.

La presente divulgación también proporciona el uso de la forma V cristalina anhidra de tafamidis de la presente divulgación, o al menos una de las composiciones o formulaciones farmacéuticas anteriores, para la fabricación de un medicamento para tratar amiloidosis mediada por transtiretina.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo ("XRD en polvo" o "PXRD") de forma amorfa de tafamidis.

La figura 2 muestra una PXRD de la forma II de tafamidis.

La figura 3 muestra una PXRD de la forma II de tafamidis.

La figura 4 muestra una PXRD de la forma III de tafamidis.
 La figura 5 muestra una PXRD de la forma IV de tafamidis.
 La figura 6 muestra una PXRD de la forma V de tafamidis.
 La figura 6A muestra una PXRD de la forma V de tafamidis.
 La figura 7 muestra una PXRD de la forma 4 de tafamidis.
 La figura 8 muestra RMN ¹³C de la forma anhidra V de tafamidis.

Descripción detallada

10 La presente divulgación se refiere a la forma V cristalina de tafamidis, procesos para la preparación de la misma y a composiciones farmacéuticas que incluyen la forma.

15 La forma V cristalina de tafamidis de acuerdo con la presente divulgación puede tener propiedades ventajosas seleccionadas de al menos uno de: pureza química o polimórfica, fluidez, solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad, morfología o hábito cristalino, estabilidad, tal como estabilidad química, así como estabilidad térmica y mecánica con respecto a la conversión polimórfica, estabilidad hacia la deshidratación y/o estabilidad de almacenamiento, un menor grado de higroscopicidad, bajo contenido de solventes residuales y características ventajosas de procesamiento y manejo, tal como compresibilidad o densidad aparente.

20 En la presente se puede hacer referencia a una forma cristalina que está caracterizada por datos gráficos "como se representa en" una figura. Tales datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X en polvo y espectros de RMN de estado sólido. Como es bien sabido en la técnica, los datos gráficos potencialmente proporcionan información técnica adicional para definir más a fondo la forma de estado sólido respectiva (una llamada "huella digital") que no se puede describir necesariamente por referencia a valores numéricos o posiciones pico solamente.
 25 En cualquier caso, el experto entenderá que tales representaciones gráficas de los datos pueden estar sujetas a pequeñas variaciones, por ejemplo, en intensidades relativas pico y posiciones pico debido a factores tales como variaciones en la respuesta del instrumento y variaciones en la concentración y pureza de la muestra, que son bien conocidas por los expertos. Sin embargo, un experto sería capaz de comparar los datos gráficos en las figuras en la presente con los datos gráficos generados para una forma cristalina desconocida y confirmar si los dos conjuntos de datos gráficos están caracterizando la misma forma cristalina o dos formas cristalinas diferentes. En la presente se puede hacer referencia a una forma cristalina de tafamidis y sales de la misma que está caracterizada por datos gráficos "como se describe en" una figura, y se entenderá que incluye cualquier forma cristalina de tafamidis y sales de la misma, caracterizadas con los datos gráficos que tienen tales variaciones pequeñas, como son bien conocidas por los expertos en la técnica, en comparación con la figura.

35 En la presente se puede hacer referencia a una forma de estado sólido (o polimorfo) como polimorfo puro o sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido (o polimórfica). Como se utiliza en la presente en este contexto, se entenderá que la expresión "sustancialmente libre de cualquier otra forma" significa que la forma de estado sólido contiene aproximadamente 20 % o menos, aproximadamente 10 % o menos, aproximadamente 5 % o menos, aproximadamente 2 % o menos, aproximadamente 1 % o menos, o aproximadamente 0 % de cualquier otra forma del compuesto objeto según lo medido, por ejemplo, por PXRD. Por lo tanto, se entendería que las formas en estado sólido de tafamidis y sales de tafamidis, descritas en la presente como sustancialmente libres de cualquier otra forma en estado sólido, contienen más de aproximadamente 80 % (p/p), más de aproximadamente 90 % (p/p), más de aproximadamente 95 % (p/p), más de aproximadamente 98 % (p/p), más de aproximadamente 99 % (p/p) o aproximadamente 100 % (p/p) de la presente forma en estado sólido de tafamidis y/o sales de tafamidis. Por consiguiente, en algunas realizaciones de la divulgación, las formas en estado sólido descritas de tafamidis y/o sales de tafamidis pueden contener de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % (p/p), de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % (p/p), o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % (p/p) de una o más formas en estado sólido del mismo tafamidis y/o sales de tafamidis.

50 Como se usa en la presente, a menos que se señale de otro modo, los picos de PXRD reportados en la presente se miden usando radiación CuK_α, λ = 1,5418Å.

55 Como se usa en la presente, el término "aislado" en referencia a formas en estado sólido de tafamidis y sales de tafamidis de la presente divulgación corresponde a formas en estado sólido de tafamidis y sales de tafamidis que se separan físicamente de la mezcla de reacción en la cual se forma.

60 Una cosa, por ejemplo, un mezcla de reacción, puede caracterizarse en la presente por estar a, o dejarse llegar a "temperatura ambiente", a menudo abreviado "TA". Esto significa que la temperatura de la cosa es cercana a, o la misma que, la del espacio, por ejemplo, la habitación o campana de extracción, en la que se encuentra la cosa. Normalmente, la temperatura ambiente es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C, de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 27 °C, o aproximadamente 25 °C. En la presente se puede hacer referencia a un proceso o paso que se lleva a cabo "durante la noche". Esto se refiere a un intervalo de tiempo, por ejemplo, para el proceso o paso, que abarca el tiempo durante la noche, cuando ese proceso o paso puede no ser observado activamente. Este intervalo de tiempo es de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 horas, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 18 horas, en las realizaciones de aproximadamente 16 horas.

El término "solvato", como se utiliza en la presente y a menos que se indique lo contrario, se refiere a una forma cristalina que incorpora un disolvente en la estructura cristalina. Cuando el disolvente es agua, el solvato a menudo se conoce como un "hidrato". El disolvente en un solvato puede estar presente en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica.

5 Se cree que el hidrato de cristal indicado por análisis de agua por titulación de Karl Fischer (KF) o por análisis de TGA del producto se ha producido como resultado de agua introducida de la atmósfera en la que se procesó este material, o por trazas de agua presentes en los solventes que estuvieron en contacto con el material, o una combinación de estos factores.

10 La cantidad de solvente empleado en un proceso químico, por ejemplo, una reacción o cristalización, se puede referir en la presente como un número de "volúmenes" o "vol" o "V". Por ejemplo, se puede referir un material como suspendido (o disuelto) en 10 volúmenes (o 10 vol o 10 V) de un solvente. En este contexto, se entendería que esta expresión significa mililitros del solvente por gramo del material que se suspende (o disuelve), de modo que el suspender (o disolver) 5 gramos de un material en 10 volúmenes de un solvente, significa que el solvente se usa en una cantidad de 10 mililitros del solvente por gramo del material que se suspende (o disuelve) o, en este ejemplo, 50 ml del solvente. En otro contexto, el término "v/v" puede utilizarse para indicar el número de volúmenes de un disolvente que se añaden a una mezcla líquida con base en el volumen de esa mezcla. Por ejemplo, la adición de metil terc-butil éter (MTBE) (1,5 v/v) a una mezcla de reacción de 100 ml indicaría que se añadieron 150 ml de MTBE.

20 Como se utiliza en la presente, el término "presión reducida" se refiere a una presión de aproximadamente 1 kPa (10 mbar) a aproximadamente 5 kPa (50 mbar).

25 Como se usa en la presente, la forma 4 de tafamidis se describe en la patente de Estados Unidos No. 9.770.441. La patente de Estados Unidos No. 9.770.441 describe la forma 4 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2-theta) de $15,9 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$ y $27,3 \pm 0,2$. De manera alternativa, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2-theta) esencialmente iguales como se muestra en la figura 7.

30 Como se usa en la presente, a menos que se señale de otro modo, los espectros de RMN ^{13}C CP/MAS reportados en la presente se miden a 125 MHz, preferentemente a una temperatura de $293 \text{ K} \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$.

35 La presente divulgación abarca una forma amorfa de tafamidis. La forma amorfa de tafamidis se puede caracterizar por un patrón de PXRD como se representa en la figura 1.

40 La presente divulgación incluye una forma cristalina de tafamidis designada como forma I. La forma cristalina I de tafamidis se puede caracterizar por datos seleccionados de uno o más de lo siguiente: un patrón de PXRD que tiene picos a 5,1, 8,4, 18,5, 21,0 y 25,8 grados 2-theta $\pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de PXRD como se representa en la figura 2, y combinaciones de estos datos.

45 La forma cristalina I de tafamidis puede caracterizarse además por un patrón de PXRD que tiene picos en 5,1, 8,4, 18,5, 21,0 y 25,8 grados 2-theta $\pm 0,2$ grados 2-theta, y también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales en 10,2, 10,5, 15,3, 24,4 y 27,1 grados 2-theta $\pm 0,2$ grados 2-theta.

La forma cristalina I de tafamidis puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por un patrón de PXRD que tiene picos en 5,1, 8,4, 18,5, 21,0 y 25,8 grados 2-theta $\pm 0,2$ grados 2-theta y un patrón de PXRD como se muestra en la figura 2.

50 La forma cristalina I de tafamidis puede caracterizarse alternativamente por un patrón de PXRD que tiene picos en 5,1, 8,4, 10,2, 10,5, 15,3, 18,5, 21,0, 24,4, 25,8 y 27,1 grados 2-theta $\pm 0,2$ grados 2-theta.

La forma cristalina I de tafamidis de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones anteriores puede ser un hidrato.

55 La presente divulgación incluye una forma cristalina de tafamidis designada como forma II. La forma cristalina II de tafamidis puede caracterizarse por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de PXRD que tiene picos en 3,9, 11,3, 13,3, 16,0 y 27,2 grados 2-theta $\pm 0,2$ grados 2-theta; un patrón de PXRD como se muestra en la figura 3 y combinaciones de estos datos.

60 La forma cristalina II de tafamidis puede caracterizarse además por un patrón de PXRD que tiene picos en 3,9, 11,3, 13,3, 16,0 y 27,2 grados 2-theta $\pm 0,2$ grados 2-theta, y también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales en 5,3, 6,4, 17,8, 19,2 y 22,0 grados 2-theta $\pm 0,2$ grados 2-theta.

65 La forma cristalina II de tafamidis puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por un patrón de PXRD que tiene picos en 3,9, 11,3, 13,3, 16,0 y 27,2 grados 2-theta $\pm 0,2$ grados 2-theta y un patrón de PXRD como se muestra en la figura 3.

ES 3 011 468 T3

La forma cristalina II de tafamidis puede caracterizarse alternativamente por un patrón de PXRD que tiene picos en 3,9, 5,3, 6,4, 11,3, 13,3, 16,0, 17,8, 19,2, 22,0 y 27,2 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta.

5 La presente divulgación incluye una forma cristalina de tafamidis designada como forma III. La forma cristalina III de tafamidis puede caracterizarse por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de PXRD que tiene picos en 5,5, 10,9, 14,7, 19,6 y 21,7 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta; un patrón de PXRD como se muestra en la figura 4; y combinaciones de estos datos.

10 La forma cristalina III de tafamidis puede caracterizarse además por un patrón de PXRD que tiene picos en 5,5, 10,9, 14,7, 19,6 y 21,7 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta, y también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales en 10,3, 11,3, 16,3, 18,6 y 25,7 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta.

15 La forma cristalina III de tafamidis puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por un patrón de PXRD que tiene picos en 5,5, 10,9, 14,7, 19,6 y 21,7 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta y un patrón de PXRD como se muestra en la figura 4.

La forma cristalina III de tafamidis puede caracterizarse alternativamente por un patrón de PXRD que tiene picos en 5,5, 10,3, 10,9, 11,3, 14,7, 16,3, 18,6, 19,6, 21,7 y 25,7 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta.

20 La forma cristalina III de tafamidis de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones anteriores puede ser un solvato de ácido acético.

25 La presente divulgación incluye una forma cristalina de tafamidis designada como forma IV. La forma cristalina IV de tafamidis puede caracterizarse por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de PXRD que tiene picos en 7,5, 12,9, 15,1, 17,7 y 25,4 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta; un patrón de PXRD como se muestra en la Figura 5; y combinaciones de estos datos.

30 La forma cristalina IV de tafamidis puede caracterizarse además por un patrón de PXRD que tiene picos en 7,5, 12,9, 15,1, 17,7 y 25,4 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta, y también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales en 20,2, 21,3, 22,7, 23,7 y 27,0 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta.

35 La forma cristalina IV de tafamidis puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por un patrón de PXRD que tiene picos en 7,5, 12,9, 15,1, 17,7 y 25,4 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta y un patrón de PXRD como se muestra en la figura 5.

La forma cristalina IV de tafamidis puede caracterizarse alternativamente por un patrón de PXRD que tiene picos en 7,5, 12,9, 15,1, 17,7, 20,2, 21,3, 22,7, 23,7, 25,4 y 27,0 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta.

40 La forma cristalina IV de tafamidis de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones anteriores puede ser un solvato de ácido acético.

La presente divulgación incluye una forma cristalina de tafamidis designada como forma V, que se caracteriza por un patrón de PXRD que tiene picos a 6,0, 19,9, 20,6, 23,9 y 29,2 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta.

45 De manera alternativa, la forma cristalina V de tafamidis se puede caracterizar por datos seleccionados de uno o más de lo siguiente: un patrón de PXRD que tiene picos a 6,0, 19,9, 20,6, 23,9 y 29,2 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta; o un patrón de PXRD como se representa en la figura 6 o figura 6A.

50 La forma cristalina V de tafamidis puede caracterizarse además por un patrón de PXRD que tiene picos en 6,0, 19,9, 20,6, 23,9 y 29,2 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta, y también tiene uno, dos, tres, o cuatro picos adicionales en 17,8, 25,8, 27,3 y 31,1 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta.

55 La forma cristalina V de tafamidis puede caracterizarse por cada una de las características anteriores por sí sola o por todas las combinaciones posibles, por ejemplo, por un patrón de PXRD que tiene picos en 6,0, 19,9, 20,6, 23,9 y 29,2 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta y un patrón de PXRD como se muestra en la figura 6 o en la figura 6A.

La forma cristalina V de tafamidis puede ser una forma anhidra o una forma solvatada. En realizaciones específicas, la forma V cristalina puede ser una forma anhidra o un solvato de metanol.

60 La forma cristalina V de tafamidis puede caracterizarse alternativamente por un patrón de PXRD que tiene picos en 6,0, 17,8, 19,9, 20,6, 23,9, 25,8, 27,3, 29,2 y 31,1 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta.

En cualquier realización de la invención, la forma cristalina V puede ser una forma anhidra o un solvato de metanol.

65 En cualquier realización de la presente invención, la forma V anhidra de tafamidis se puede caracterizar de manera alternativa o adicionalmente por un espectro de RMN ¹³C en estado sólido que tiene picos a 171,5, 161,0, 149,1,

144,7, 131,0 ± 0,2 ppm. La forma V anhidra de tafamidis se puede caracterizar de manera alternativa o adicionalmente por un espectro de RMN ¹³C en estado sólido que tiene las siguientes diferencias absolutas de desplazamiento químico de un pico de referencia a 109,5 ppm ± 0,2 ppm de 62,1, 51,6, 39,6, 35,2, 21,5 ± 0,1 ppm. En cualquier realización de la presente invención, la forma V anhidra de tafamidis se puede caracterizar de manera alternativa o adicionalmente por un espectro de RMN ¹³C en estado sólido sustancialmente como se representa en la figura 8.

Las formas en estado sólido de tafamidis y sales de tafamidis divulgadas en la presente se pueden usar para preparar otras formas en estado sólido de tafamidis, sales de tafamidis y formas en estado sólido de lo mismo.

La presente divulgación abarca además procesos para preparar otras formas en estado sólido de tafamidis, o formas en estado sólido de lo mismo, así como otras sales de tafamidis o formas en estado sólido de lo mismo. El proceso incluye preparar la forma V cristalina de tafamidis y convertirla en otras formas en estado sólido de tafamidis. De manera alternativa, el proceso incluye preparar la forma V cristalina de tafamidis y convertirla en sal de tafamidis. La conversión se puede hacer, por ejemplo, por un proceso que incluye hacer reaccionar el tafamidis obtenido con una base apropiada tal como meglumina, bases de metales alcalinos/alcalinotérreos tal como potasio, sodio, calcio, magnesio, amoníaco o alquilaminas (en realizaciones C₁₋₆ mono-, di- o trialquilaminas). En realizaciones, las bases de metales alcalinos/alcalinotérreos se seleccionan del grupo que consiste en hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato ácido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio, hidróxido de calcio o hidróxido de magnesio.

En otra realización, la presente divulgación abarca la forma V cristalina anhidra de tafamidis, para usarse en la preparación de composiciones y/o formulaciones farmacéuticas, en realizaciones para el tratamiento de amiloidosis mediada por transtiretina. En realizaciones, la presente divulgación abarca el uso de la forma V cristalina anhidra de tafamidis para la preparación de una composición farmacéutica que comprende tafamidis o una sal de lo mismo.

En otra realización, la presente divulgación se refiere al uso de la forma V cristalina anhidra de tafamidis para la preparación de composiciones y/o formulaciones farmacéuticas, en realizaciones, formulaciones orales, por ejemplo, tabletas o cápsulas. En realizaciones, la presente divulgación abarca la forma V cristalina anhidra de tafamidis para la preparación de una composición o formulación farmacéutica, en realizaciones una formulación oral en la forma de una dispersión que incluye tafamidis o sal del mismo.

La presente divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas que incluyen la forma V cristalina anhidra de tafamidis, de acuerdo con la presente divulgación.

En aun otra realización, la presente divulgación abarca formulaciones farmacéuticas que incluyen la forma V cristalina anhidra de tafamidis, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente divulgación contienen la forma V cristalina anhidra de tafamidis de la presente divulgación. Además del principio activo, las formulaciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden contener uno o más excipientes. Los excipientes se añaden a la formulación con diversos fines.

Los diluyentes aumentan el volumen de una composición farmacéutica sólida y pueden hacer que una forma de dosificación farmacéutica que contenga la composición sea más fácil de manejar para el paciente y el cuidador. Los diluyentes para composiciones sólidas incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel[®]), celulosa microfina, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, carbonato de calcio, sulfato de calcio, azúcar, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato cálcico dibásico dihidratado, fosfato cálcico tribásico, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos (por ejemplo, Eudragit[®]), cloruro de potasio, celulosa en polvo, cloruro de sodio, sorbitol y talco.

Las composiciones farmacéuticas sólidas que se compactan en una forma de dosificación, tal como un comprimido, pueden incluir excipientes cuyas funciones incluyen ayudar a unir el principio activo y otros excipientes tras la compresión. Los aglutinantes para composiciones farmacéuticas sólidas incluyen acacia, ácido algínico, carbómero (por ejemplo, carbopol), carboximetilcelulosa sódica, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel[®]), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Methocel[®]), glucosa líquida, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, metilcelulosa, polimetacrilatos, povidona (por ejemplo, Kollidon[®], Plasdone[®]), almidón pregelatinizado, alginato de sodio y almidón.

La tasa de disolución de una composición farmacéutica sólida compactada en el estómago del paciente puede aumentarse añadiendo un desintegrante a la composición. Los desintegrantes incluyen ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol[®], Primellose[®]), dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona (por ejemplo, Kollidon[®], Polyplasdone[®]), goma guar, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polacrilina de potasio, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, almidón glicolato de sodio (por ejemplo, Explotab[®]) y almidón.

ES 3 011 468 T3

Se pueden añadir deslizantes para mejorar la fluidez de una composición sólida no compactada y para mejorar la precisión de la dosificación. Los excipientes que pueden funcionar como deslizantes incluyen dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato de calcio tribásico.

5 Cuando se fabrica una forma de dosificación como un comprimido mediante la compactación de una composición en polvo, ésta se somete a la presión de un punzón y troquel. Algunos excipientes y principios activos tienen tendencia a adherirse a las superficies del punzón y troquel, lo que puede hacer que el producto presente picaduras y otras irregularidades superficiales. Puede añadirse un lubricante a la composición para reducir la adherencia y facilitar la liberación del producto del troquel. Los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, 10 monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato de zinc.

15 Los agentes aromatizantes y potenciadores del sabor hacen que la forma de dosificación sea más apetecible para el paciente. Los agentes aromatizantes y potenciadores del sabor habituales para productos farmacéuticos que pueden incluirse en la composición de la presente divulgación incluyen maltol, vainillina, etilvainillina, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etilmaltol y ácido tartárico.

20 Las composiciones sólidas y líquidas también pueden teñirse con cualquier colorante farmacéuticamente aceptable para mejorar su apariencia y/o facilitar al paciente la identificación del producto y el nivel de dosificación unitario.

25 En las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente divulgación, el principio activo y cualquier otro excipiente sólido se disuelven o suspenden en un portador líquido tal como agua, aceite vegetal, alcohol, polietilenglicol, propilenglicol o glicerina.

30 Las composiciones farmacéuticas líquidas pueden contener agentes emulsionantes para dispersar uniformemente en toda la composición un principio farmacéutico activo u otro excipiente que no sea soluble en el portador líquido. Los agentes emulsionantes que pueden ser útiles en las composiciones líquidas de la presente divulgación incluyen, por ejemplo, gelatina, yema de huevo, caseína, colesterol, acacia, tragacanto, condro, pectina, metilcelulosa, carbómero, alcohol cetosteárico y alcohol cetílico.

35 Las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente divulgación también pueden contener un agente intensificador de viscosidad para mejorar la sensación en la boca del producto y/o recubrir el revestimiento del tracto gastrointestinal. Estos agentes incluyen acacia, bentonita de ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulosa de calcio o sodio, alcohol cetosteárico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma guar de gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, alcohol polivinílico, povidona, carbonato de propileno, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, glicolato de almidón de sodio, tragacanto de almidón y goma xantana.

40 Pueden añadirse agentes edulcorantes como sorbitol, sacarina, sacarina de sodio, sacarosa, aspartamo, fructosa, manitol y azúcar invertido para mejorar el sabor.

45 Pueden añadirse conservantes y agentes quelantes, tales como alcohol, benzoato de sodio, hidroxil tolueno butilado, hidroxianisol butilado y ácido tetraacético etilendiamino a niveles seguros para la ingestión con el fin de mejorar la estabilidad de almacenamiento.

50 Según la presente divulgación, una composición líquida también puede contener un amortiguador, tal como ácido glucónico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido acético, gluconato de sodio, lactato de sodio, citrato de sodio o acetato de sodio. La selección de los excipientes y las cantidades utilizadas pueden ser determinadas fácilmente por el científico de la formulación basándose en la experiencia y en la consideración de los procedimientos estándar y las obras de referencia en la materia.

55 Las composiciones sólidas de la presente divulgación incluyen polvos, granulados, agregados y composiciones compactadas. Las dosificaciones incluyen dosis adecuadas para la administración oral, bucal, rectal, parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular e intravenosa), inhalatoria y oftálmica. Aunque la administración más adecuada en cada caso dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección tratada, en algunas realizaciones la vía de administración es oral. Las dosificaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

60 Las formas de dosificación incluyen formas de dosificación sólidas como comprimidos, polvos, cápsulas, supositorios, sobres, trociscos y pastillas, así como jarabes líquidos, suspensiones y elixires.

65 La forma de dosis de la presente divulgación puede ser una cápsula que contiene la composición, en realizaciones una composición sólida en polvo o granulada de la divulgación, dentro de una cubierta dura o blanda. La cubierta se puede elaborar de gelatina y contener opcionalmente un plastificante tal como glicerina y sorbitol y un agente opacificante o colorante.

El principio activo y los excipientes pueden formularse en composiciones y formas de dosificación según métodos conocidos en la técnica.

Una composición para la preparación de comprimidos o para el llenado de cápsulas puede prepararse mediante granulación húmeda. En la granulación en húmedo, algunos o todos los principios activos y excipientes en forma de polvo se mezclan y entonces se mezclan adicionalmente en la presencia de un líquido, en realizaciones agua, que provoca que los polvos se agrupen en gránulos. El granulado se criba y/o se muele, se seca y, a continuación, se criba y/o se muele hasta obtener el tamaño de partícula deseado. A continuación, el granulado puede comprimirse, o pueden añadirse otros excipientes antes del comprimido, tal como un deslizante y/o un lubricante.

La composición de un comprimido puede prepararse convencionalmente mediante mezclado en seco. Por ejemplo, la composición mezclada de los activos y los excipientes puede compactarse en una cápsula o una lámina y luego triturarse en gránulos compactados. Los gránulos compactados pueden comprimirse posteriormente en un comprimido.

Como alternativa a la granulación en seco, una composición mezclada puede comprimirse directamente en una forma de dosificación compactada mediante técnicas de compresión directa. La compresión directa produce un comprimido más uniforme y sin gránulos. Entre los excipientes especialmente adecuados para la preparación de comprimidos por compresión directa figuran la celulosa microcristalina, la lactosa secada por aspersion, el fosfato dicálcico dihidratado y la sílice coloidal. El uso adecuado de estos y otros excipientes en la preparación de comprimidos por compresión directa es conocido por los expertos en la técnica con experiencia y habilidad en los retos particulares de formulación de la preparación de comprimidos por compresión directa.

Una cápsula de relleno de la presente divulgación puede incluir cualquiera de las mezclas y granulados antes mencionados que se describieron con referencia a la preparación de comprimidos, pero no se someten a una fase final de preparación de comprimidos.

Una formulación farmacéutica de tafamidis se puede formular para administración a un mamífero, en realizaciones un humano. Tafamidis se puede formular, por ejemplo, como una solución o suspensión líquida viscosa, en realizaciones una solución clara, para inyección. La formulación puede contener uno o más disolventes. Se puede seleccionar un disolvente adecuado teniendo en cuenta la estabilidad física y química del disolvente a distintos niveles de pH, la viscosidad (que permitiría la jeringabilidad), la fluidez, el punto de ebullición, la miscibilidad y la pureza. Los disolventes adecuados incluyen el alcohol USP, el alcohol bencílico NF, el benzoato de bencilo USP y el aceite de ricino USP. Se pueden adicionar sustancias adicionales a la formulación tal como amortiguadores, solubilizantes y antioxidantes, entre otros, incluidos aquellos descritos en Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed. La presente divulgación abarca un proceso para preparar las formulaciones de tafamidis al combinar la forma V cristalina anhidra de tafamidis y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La forma V cristalina anhidra de tafamidis, así como las composiciones o formulaciones farmacéuticas de tafamidis se pueden usar como medicamentos, en realizaciones para el tratamiento de amiloidosis mediada por transtiretina.

La presente divulgación también proporciona el uso de la forma V cristalina anhidra de tafamidis de la presente divulgación, o al menos una de las composiciones o formulaciones farmacéuticas anteriores para la fabricación de un medicamento para tratar amiloidosis mediada por transtiretina, en realizaciones cardiomiopatía de amiloidosis mediada por transtiretina tipo silvestre o hereditaria, o amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía sintomática en etapa 1, para retrasar el deterioro neurológico periférico.

Después de haber descrito la invención con referencia a ciertas realizaciones preferidas, otras realizaciones se harán evidentes para un experto en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva. La invención se ilustra adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos que describen con detalle la preparación de la composición y los métodos de uso de la composición. Será evidente para aquellos expertos en la técnica que se pueden practicar muchas modificaciones, tanto a materiales como a métodos, sin apartarse del alcance de la divulgación.

Métodos analíticos

Método de patrón de difracción de rayos X en polvo ("PXRD"):

La muestra después de que se pulveriza en un mortero y maja se aplica directamente sobre un soporte de placa de silicio. El patrón de difracción de rayos X en polvo se midió con un difractómetro de rayos X en polvo Philips X'Pert PRO, equipado con una fuente de irradiación de $\text{Cu} = 1,54184 \text{ \AA}$ (Angstrom), un detector X'Celer (2,022° 2 θ). Parámetros de escaneo: intervalo de ángulo: 3-40 grados, tamaño de paso 0,0167, tiempo por paso 37 s, escaneo continuo.

Método de resonancia magnética nuclear de estado sólido ^{13}C ("ss-RMN" o RMN de estado sólido ^{13}C)

Los espectros de RMN en estado sólido se midieron a 11,7 T usando un espectrómetro de RMN Bruker Avance III HD 500 US/WB (Karlsruhe, Alemania, 2013). Los espectros de RMN ^{13}C CP/MAS que emplean polarización cruzada se adquirieron usando el esquema de pulso estándar a una frecuencia de giro de 11 kHz. El retardo de reciclado fue de 8 s y el tiempo de contacto de polarización cruzada de 2 ms. La fuerza de los campos de bloqueo de giro B1 (^{13}C) expresada en unidades de frecuencia $\omega/1/2\pi = \gamma B1$ fue 64 kHz.

La escala de RMN ^{13}C se hizo referencia a α -glicina (176,03 ppm). El calentamiento por fricción de las muestras de giro se compensó por enfriamiento activo, y la calibración de temperatura se realizó con $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$. El espectrómetro de RMN se calibró completamente y todos los parámetros experimentales se optimizaron cuidadosamente antes de la investigación. El ángulo mágico se estableció usando KBr durante el procedimiento de optimización estándar y la homogeneidad del campo magnético se optimizó usando una muestra de adamantano (el ancho de línea resultante a la mitad de la altura $\Delta\nu/2$ fue menor de 3,5 Hz a 250 ms de tiempo de adquisición).

Ejemplos

Tafamidis se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos No. 7.214.695. Los ejemplos marcados con un asterisco (*) se proporcionan solo como referencia.

*Ejemplo 1: Preparación de Tafamidis amorfo

Tafamidis (2,730 gramos) se sometió a molienda en molino de bolas (frasco de ágata, 3 bolas de ágata $\Phi = 7$ mm, frecuencia: 25 Hz, tiempo: 6 h). Se analizó el sólido obtenido. La forma amorfa de Tafamidis se confirmó por PXRD.

*Ejemplo 2: Preparación de la Forma I de Tafamidis

La forma amorfa de Tafamidis obtenida de acuerdo con el ejemplo 1 (100 mg) se expuso a vapor de mezcla de agua/solvente de acetona (relación en volumen agua/acetona = 97/3) durante 33 días a 25 °C. Se analizó el sólido obtenido. La Forma I de Tafamidis se confirmó por PXRD.

*Ejemplo 3: Preparación de la Forma I de Tafamidis

La forma amorfa de Tafamidis obtenida de acuerdo con el ejemplo 1 (100 mg) se expuso a vapor de mezcla de agua/solvente de metanol (relación en volumen agua/metanol = 99/1) durante 33 días a 25 °C. Se analizó el sólido obtenido. La Forma I de Tafamidis se confirmó por PXRD.

*Ejemplo 4: Preparación de la Forma I de Tafamidis

La forma amorfa de Tafamidis obtenida de acuerdo con el ejemplo 1 (100 mg) se expuso a vapor de agua durante 33 días a 25 °C. Se analizó el sólido obtenido. La Forma I de Tafamidis se confirmó por PXRD.

*Ejemplo 5: Preparación de la Forma I de Tafamidis

La forma amorfa de Tafamidis obtenida de acuerdo con el ejemplo 1 (100 mg) se expuso a 100 % de humedad relativa a 25 °C, durante 30 días. Se analizó el sólido obtenido. La Forma I de Tafamidis se confirmó por PXRD.

*Ejemplo 6: Preparación de la Forma I de Tafamidis

Tafamidis (1000 mg) se disolvió en 50 ml de tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente. La solución obtenida se adicionó gota a gota a 200 ml de agua enfriada a una temperatura de 10 °C. La cristalización se obtuvo momentáneamente y la suspensión se mezcló adicionalmente durante una hora. El sólido obtenido se aisló por filtración al vacío (973 mg) y se analizó por PXRD. Se obtuvo la Forma I de Tafamidis.

*Ejemplo 7: Preparación de la Forma II de Tafamidis

Tafamidis (122 mg) se disolvió en 7 ml de 2-metil tetrahidrofurano a 61°C. La solución obtenida se enfrió por choque en baño frío, y a 7 °C se obtuvo la cristalización. El sólido obtenido se aisló por filtración al vacío (33 mg) y se analizó por PXRD. Se obtuvo la Forma II de Tafamidis.

*Ejemplo 8: Preparación de la Forma II de Tafamidis

Se disolvió Tafamidis (20 mg) en 4 ml de 2-metil tetrahidrofurano a 25 °C. La solución obtenida se dejó evaporar lentamente a temperatura ambiente al unir holgadamente la tapa durante 7 días. El sólido obtenido se analizó mediante PXRD. Se obtuvo la Forma II de Tafamidis.

*Ejemplo 9: Preparación de la Forma III de Tafamidis

Se disolvió Tafamidis (20 mg) en ácido acético (6 ml) a temperatura de reflujo (118 °C). La solución obtenida se dejó evaporar lentamente. Después de 24 horas se obtuvo la cristalización. El sólido obtenido se aisló por filtración al vacío y se analizó por PXRD. Se obtuvo la Forma III de Tafamidis.

5 ***Ejemplo 10:** Preparación de la Forma III de Tafamidis

Tafamidis (100 mg) se sometió a molienda en molino de bolas (frasco de ágata, 5 bolas de ágata $\Phi = 7$ mm, frecuencia: 25 Hz, tiempo: 30 minutos). Se adicionó ácido acético gota a gota (tres gotas) en un molino de bolas. El sólido obtenido se analizó mediante PXRD. Se obtuvo la Forma III de Tafamidis.

10

***Ejemplo 11:** Preparación de la Forma III de Tafamidis

Tafamidis (113 mg) se disolvió en 20,5 ml de ácido acético a 92°C. La solución obtenida se enfrió por choque en baño frío, y a 65 °C se obtuvo la cristalización. El sólido obtenido se aisló por filtración al vacío (75 mg) y se analizó por PXRD. Se obtuvo la Forma III de Tafamidis.

15

***Ejemplo 12:** Preparación de la Forma III de Tafamidis

Tafamidis (100 mg) se agitó en 1 ml de ácido acético a temperatura ambiente (25 °C). Se analizó el sólido obtenido por PXRD después de 4 horas que se obtuvo la Forma III de Tafamidis.

20

***Ejemplo 13:** Preparación de la Forma III de Tafamidis

Tafamidis (100 mg) se agitó en 1 ml de ácido acético a 50 °C. El sólido obtenido se analizó por PXRD después de 2 horas. Se obtuvo la Forma III de Tafamidis.

25

***Ejemplo 14:** Preparación de la Forma IV de Tafamidis

Se disolvió Tafamidis (511 mg,) en ácido acético (35 ml) a una temperatura de 105 °C. La solución obtenida se enfrió lentamente (espontáneamente). La cristalización se obtuvo a 89 °C. La suspensión se agitó durante una hora y entonces se aisló por filtración al vacío (495 mg). El sólido obtenido se analizó mediante PXRD. Se obtuvo la Forma IV de Tafamidis (solvato de ácido acético).

30

***Ejemplo 15:** Preparación de la Forma V de Tafamidis

Se disolvió Tafamidis (172 mg) en THF (12 ml) a temperatura ambiente. El antisolvente (metanol) se enfrió a 0 °C (baño de hielo) y se adicionó gota a gota a la solución (48 ml). La cristalización fue momentánea. La suspensión se agitó durante una hora y entonces se aisló por filtración al vacío (108 mg). El sólido obtenido se lavó con una mezcla de solventes THF:metanol (1:4). El sólido obtenido se analizó mediante PXRD. Se obtuvo la Forma V de Tafamidis.

35

40

***Ejemplo 16:** Preparación de la Forma 4 de Tafamidis

La Forma II (solvato de 2-metil THF) obtenida a partir de la cristalización por enfriamiento por choque (Ejemplo 7) se secó en un secador de vacío a 150 °C durante 20 minutos. El sólido obtenido se analizó mediante PXRD. Se obtuvo la Forma 4 pura (pureza de HPLC: 99,99%).

45

***Ejemplo 17:** Preparación de la Forma 4 de Tafamidis

La Forma III (solvato de ácido acético) obtenida a partir de la cristalización por enfriamiento por choque (Ejemplo 11) se secó en un secador de vacío a 100 °C durante 1 hora. El sólido obtenido se analizó mediante PXRD. Se obtuvo la Forma 4 pura.

50

***Ejemplo 18:** Preparación de la Forma 4 de Tafamidis

La Forma IV (solvato de ácido acético) se secó en un secador de vacío a 80 °C. Después de 5 horas, la Forma IV comenzó a convertirse en una mezcla de la Forma IV y Forma 4. La muestra se dejó secar durante 22 horas. El sólido obtenido se analizó mediante PXRD. El resultado fue la Forma 4 pura.

55

***Ejemplo 19:** Preparación de la Forma 4 de Tafamidis

La Forma I (forma de hidrato), obtenida a partir de la cristalización inversa de solvente y antisolvente (Ejemplo 6), se secó en un secador de vacío a 150 °C durante 20 minutos. El sólido obtenido se analizó mediante PXRD. Se obtuvo la Forma 4 pura.

60

65

***Ejemplo 20:** Preparación de la Forma 4 de Tafamidis

La Forma V obtenida a partir de la cristalización de solvente-antisolvente (Ejemplo 15), se calentó en DSC hasta 160 °C, durante 10 minutos. El sólido obtenido se analizó mediante PXRD. Se obtuvo la Forma 4 pura.

5 ***Ejemplo 21:** Preparación de la Forma V de Tafamidis

10 Tafamidis (1,0 gramo, 3,25 mmol, Forma 1) se disolvió en una mezcla de solventes tolueno/NMP (15 V; 15 % NMP) al calentar hasta 70-75 °C. La solución se enfrió espontáneamente a 30 °C y se adicionó lentamente a metanol frío (30 V) a 0-5 °C. La cristalización fue momentánea. La suspensión obtenida se agitó a 0-5 °C durante 2 horas. Los cristales obtenidos se aislaron por filtración al vacío. El sólido obtenido se lavó con metanol (10 V) y se secó en un secador de vacío a 80 °C, 2 kPa (20 mbar) durante 6 horas (se obtuvieron 0,9 gramos de cristales, pureza cromática de 99 %). El sólido obtenido se analizó mediante PXRD. Se obtuvo la Forma V de Tafamidis.

15 ***Ejemplo 22:** Preparación de la Forma V de Tafamidis

20 Se disolvió Tafamidis (498 mg, Forma 1) en THF (28 ml) a temperatura ambiente. El antisolvente (metanol) se enfrió a 0 °C (baño de hielo) y se adicionó gota a gota a la solución (92 ml). La cristalización fue momentánea. La suspensión se agitó durante una hora y entonces se aisló por filtración al vacío (427 mg). El sólido obtenido se lavó con una mezcla de solventes THF:metanol (1:4). El sólido obtenido se analizó mediante XRD. Se obtuvo la Forma V de Tafamidis (solvato de metanol). El sólido obtenido se sometió a calentamiento en un secador de vacío a 80 °C durante 2 horas. El sólido obtenido se analizó mediante PXRD. Se obtuvo la Forma V (anhidra) de Tafamidis.

25 ***Ejemplo 23:** Preparación de la Forma V anhidra de Tafamidis

30 Ácido 4-(3,5-diclorobenzamido)-3-hidroxibenzoico (25,00 gramos; 76,7 mmol), tolueno (281,3 ml), N-metil-pirrolidona (93,8 ml) y ácido metanosulfónico (14,9 ml; 230,0 mmol; 3,0 eq) se cargaron en el reactor a 20-25 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo (117-119 °C) y se agitó hasta que se completó la reacción (aproximadamente 15 horas). La mezcla de reacción entonces se enfrió a 100-110 °C y el pH se ajustó a 1,4-1,8 con la adición de trietilamina (32 ml; 230,0 mmol; 3,0 eq.). La mezcla de reacción se adicionó gota a gota a metanol frío (750 ml; previamente enfriado a 0-5 °C) durante 1 hora. Se presentó cristalización. La suspensión se agitó a 0-5 °C durante 3 horas adicionales. Los cristales de solvato de metanol de Tafamidis se filtraron sobre un embudo Buchner y se lavaron con metanol (2 x 100 ml). Los cristales húmedos se suspendieron en metanol fresco (375 ml) a 20-25 °C durante 3-6 h. Los cristales de solvato de metanol de Tafamidis se filtraron sobre un embudo Buchner, se lavaron con metanol (2 x 50 ml) y se secaron a 80 °C, 2 kPa (20 mbar), 10 horas. Se obtuvieron cristales blancos de la Forma V anhidra de Tafamidis.

35 ***Ejemplo 24:** Preparación de la Forma III de Tafamidis

40 Tafamidis (100 mg) se agitó en 1 ml de ácido acético a temperatura ambiente (25 °C) durante 4 horas. La mezcla se filtró y el sólido obtenido se analizó por PXRD. Se obtuvo la Forma III de Tafamidis.

***Ejemplo 25:** Preparación de la Forma III de Tafamidis

45 Tafamidis (100 mg) se agitó en 1 ml de ácido acético a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y el sólido obtenido se analizó por PXRD. Se obtuvo la Forma III de Tafamidis.

REIVINDICACIONES

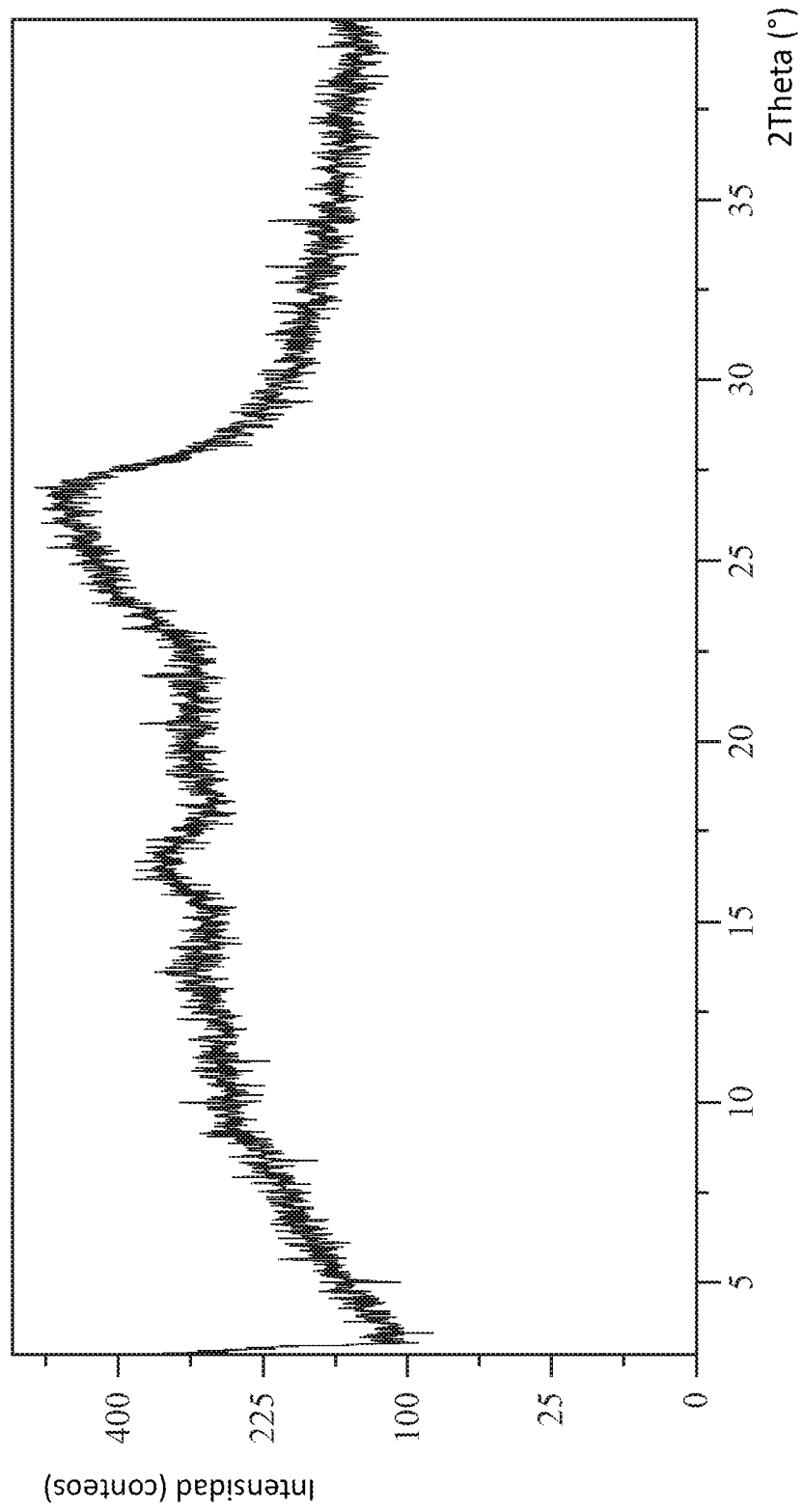
- 5 1. Una forma cristalina de tafamidis designada como forma V , que se **caracteriza por** un patrón de PXRD que tiene picos a 6,0, 19,9, 20,6, 23,9 y 29,2 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta; donde los datos de PXRD se miden usando una fuente de irradiación de Cu con una longitud de onda de 1,54184 Å.
- 10 2. Una forma cristalina de tafamidis de acuerdo con la reivindicación 1, que se **caracteriza por** un patrón de PXRD que tiene picos a 6,0, 19,9, 20,6, 23,9 y 29,2 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta, y que también tiene uno, dos, tres o cuatro picos adicionales a 17,8, 25,8, 27,3 y 31,1 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta.
- 15 3. Una forma cristalina de tafamidis de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, **caracterizada por** un patrón de PXRD que tiene picos a 6,0, 17,8, 19,9, 20,6, 23,9, 25,8, 27,3, 29,2 y 31,1 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta; o un patrón de PXRD como se representa en la figura 6 o figura 6A.
- 20 4. Una forma cristalina de tafamidis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que se además **caracteriza por** datos seleccionados de:
(i) un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido que tiene picos a 171,5, 161,0, 149,1, 144,7, 131,0 \pm 0,2 ppm;
(ii) un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido que tiene las siguientes diferencias absolutas de desplazamiento químico de un pico de referencia a 109,5 ppm \pm 0,2 ppm de 62,1, 51,6, 39,6, 35,2, 21,5 \pm 0,1 ppm; y
(iii) un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido como se representa en la figura 8, donde los datos de RMN ^{13}C se miden a 125 MHz y a una temperatura de 293 \pm 0,3 K.
- 25 5. Una forma cristalina de tafamidis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, que es una forma anhidra.
- 30 6. Una forma cristalina de tafamidis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, que es un solvato de metanol.
- 35 7. Uso de una forma cristalina de tafamidis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 o 6, para preparar otras formas en estado sólido de tafamidis, sales de tafamidis y formas en estado sólido de sales de tafamidis.
- 40 8. Un proceso para preparar otras formas en estado sólido de tafamidis, otras sales de tafamidis o formas en estado sólido de los mismos, que comprende preparar una forma cristalina de tafamidis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y convertirla en otras formas en estado sólido o sales de tafamidis, opcionalmente donde el proceso comprende hacer reaccionar la forma cristalina de tafamidis con una base, para formar una sal, preferentemente donde la base se selecciona de meglumina, o una base de metales alcalinos/alcalinotérreos, preferentemente donde la base de metales alcalinos/alcalinotérreos se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato ácido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio, hidróxido de calcio o hidróxido de magnesio, amoníaco o alquilaminas, preferentemente mono, di o tri(alquil C1-6)aminas C1-6.
- 45 9. Uso de una forma cristalina de tafamidis de acuerdo con la reivindicación 5, para preparar una formulación farmacéutica o una composición farmacéutica, o una formulación farmacéutica o composición farmacéutica que comprende otra forma en estado sólido de tafamidis o una sal de tafamidis, opcionalmente donde la formulación farmacéutica es una formulación oral, preferentemente donde la formulación oral es una tableta o cápsula, o donde la formulación farmacéutica es una cápsula, preferentemente una cápsula de gelatina blanda.
- 50 10. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de tafamidis de acuerdo con la reivindicación 5, que está opcionalmente en la forma de una dispersión.
- 55 11. Una formulación farmacéutica que comprende una forma cristalina de tafamidis de acuerdo con la reivindicación 5, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 60 12. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, donde es una formulación oral, preferentemente donde la formulación oral es una tableta o cápsula, y preferentemente donde la formulación oral es una cápsula de gelatina blanda.
- 65 13. Un proceso para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 que comprende combinar una forma cristalina de tafamidis de acuerdo con la reivindicación 5, con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. Una forma cristalina de tafamidis de acuerdo con la reivindicación 5; una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10; o una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o reivindicación 12, para usarse como un medicamento, opcionalmente para usarse en el tratamiento de amiloidosis mediada por transtiretina, preferentemente para usarse en el tratamiento de polineuropatía amiloide familiar, cardiomiopatía de

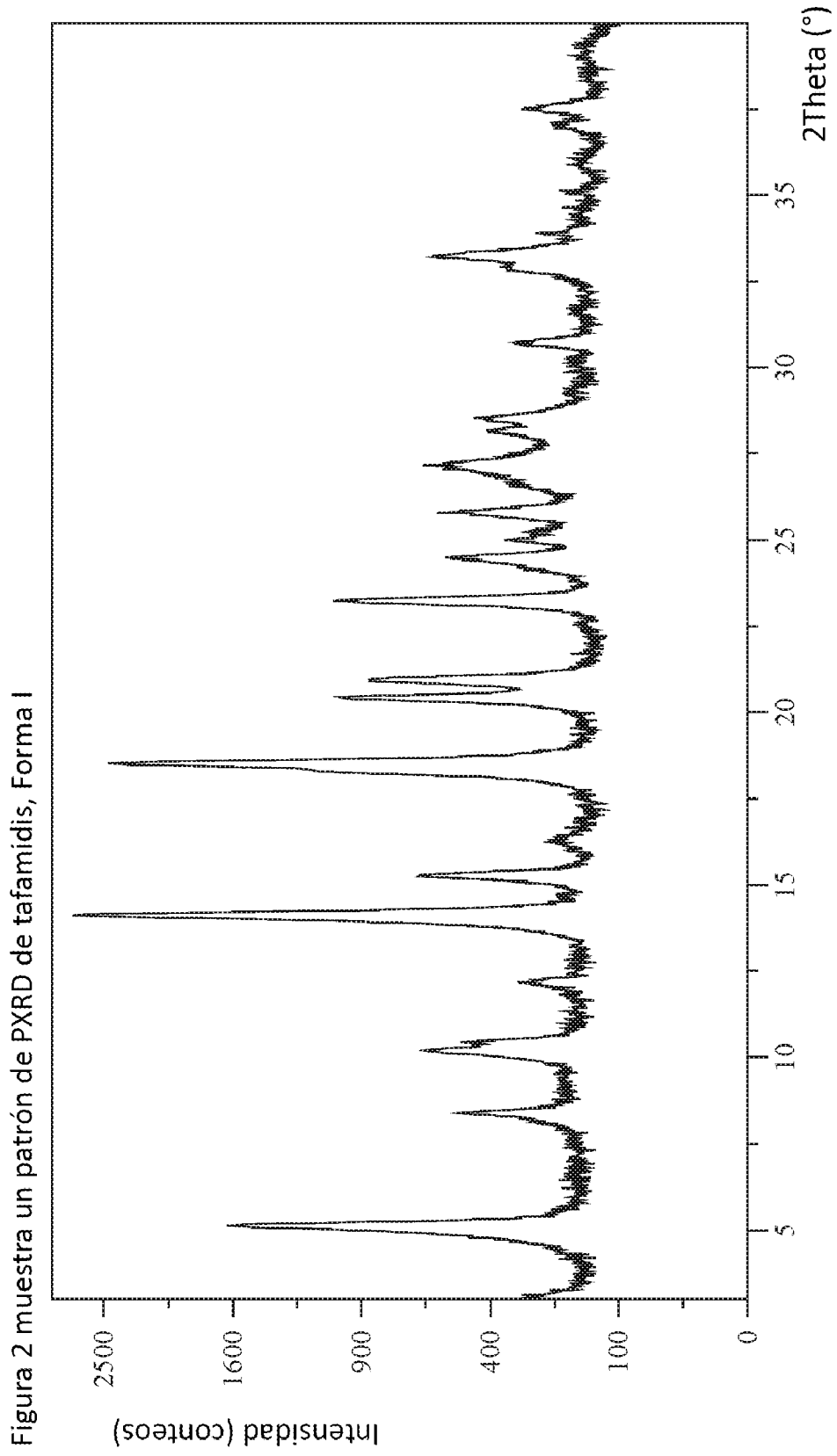
amiloidosis mediada por transtiretina tipo silvestre o hereditaria, o amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía sintomática de etapa 1.

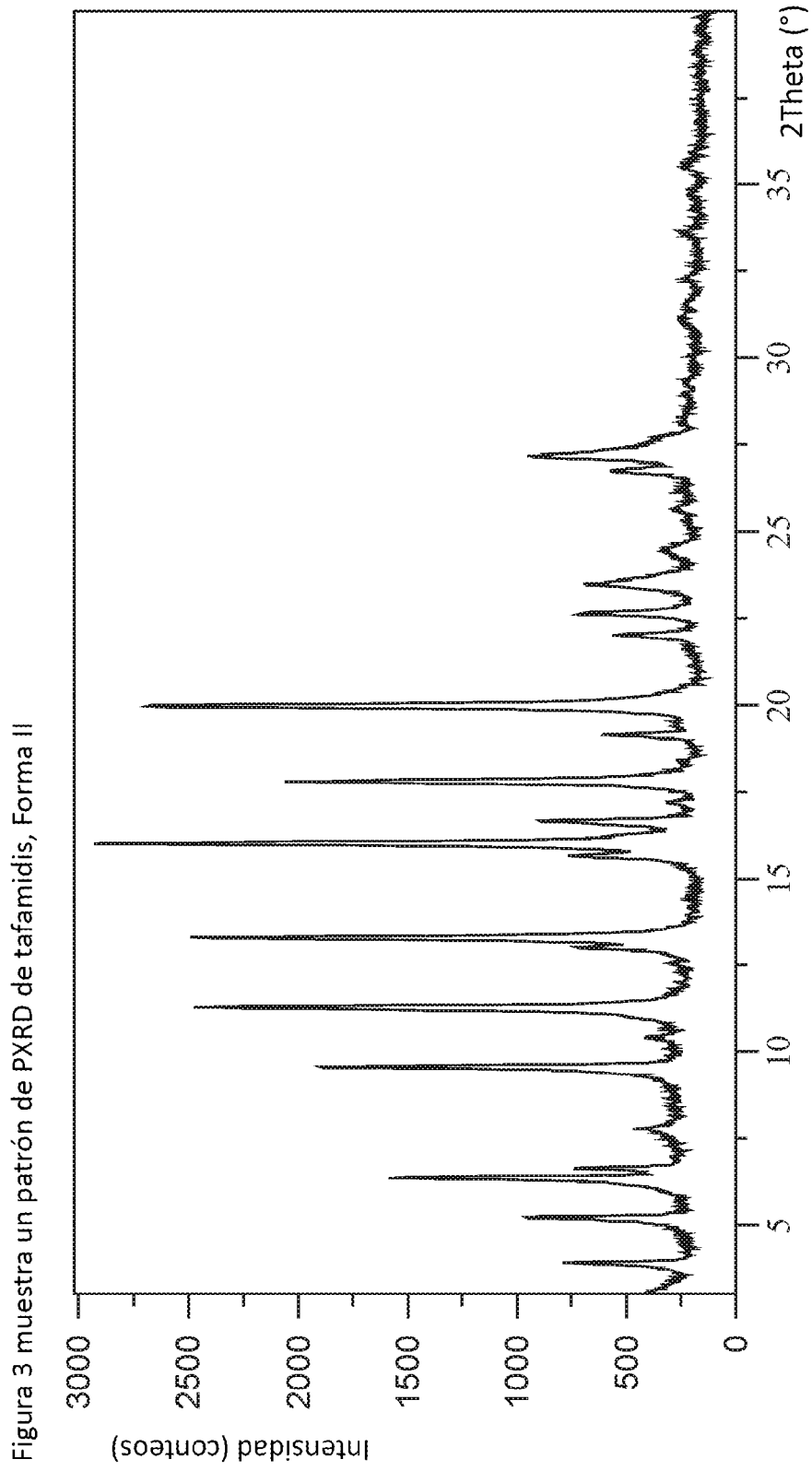
- 5 15. Uso de una forma cristalina de tafamidis de acuerdo con la reivindicación 5; una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10; o la formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o reivindicación 12, para la fabricación de un medicamento para tratar amiloidosis mediada por transtiretina, preferentemente para tratar polineuropatía amiloide familiar, cardiomiopatía de amiloidosis mediada por transtiretina tipo silvestre o hereditaria, o amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía sintomática de etapa 1.

DIBUJOS

Figura 1 muestra un patrón de PXRD de forma amorfa de tafamidis







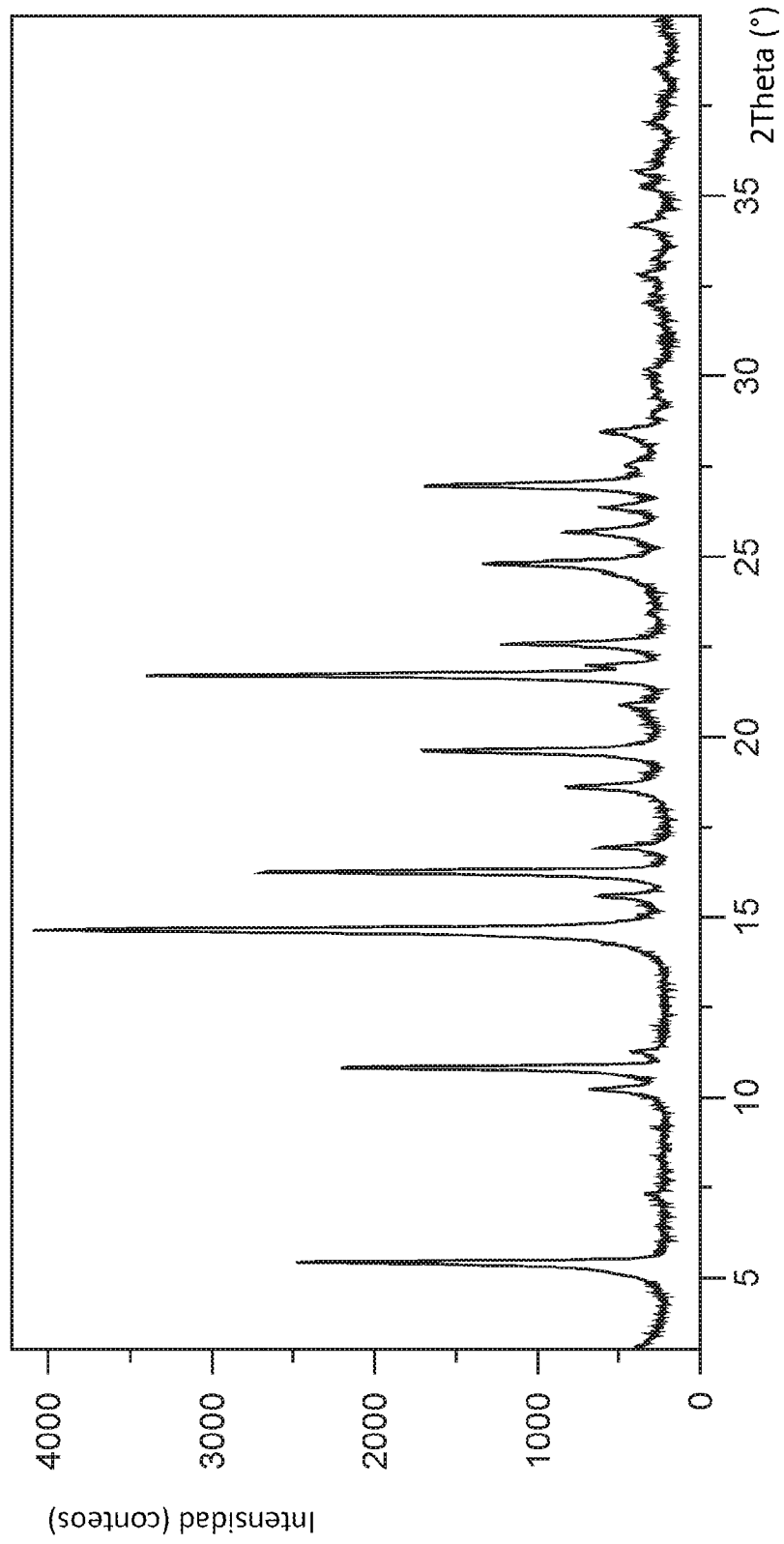


Figura 4 muestra un patrón de PXRD de tafamidis, Forma III

Figura 5 muestra un patrón de PXRD de tafamidis, Forma IV

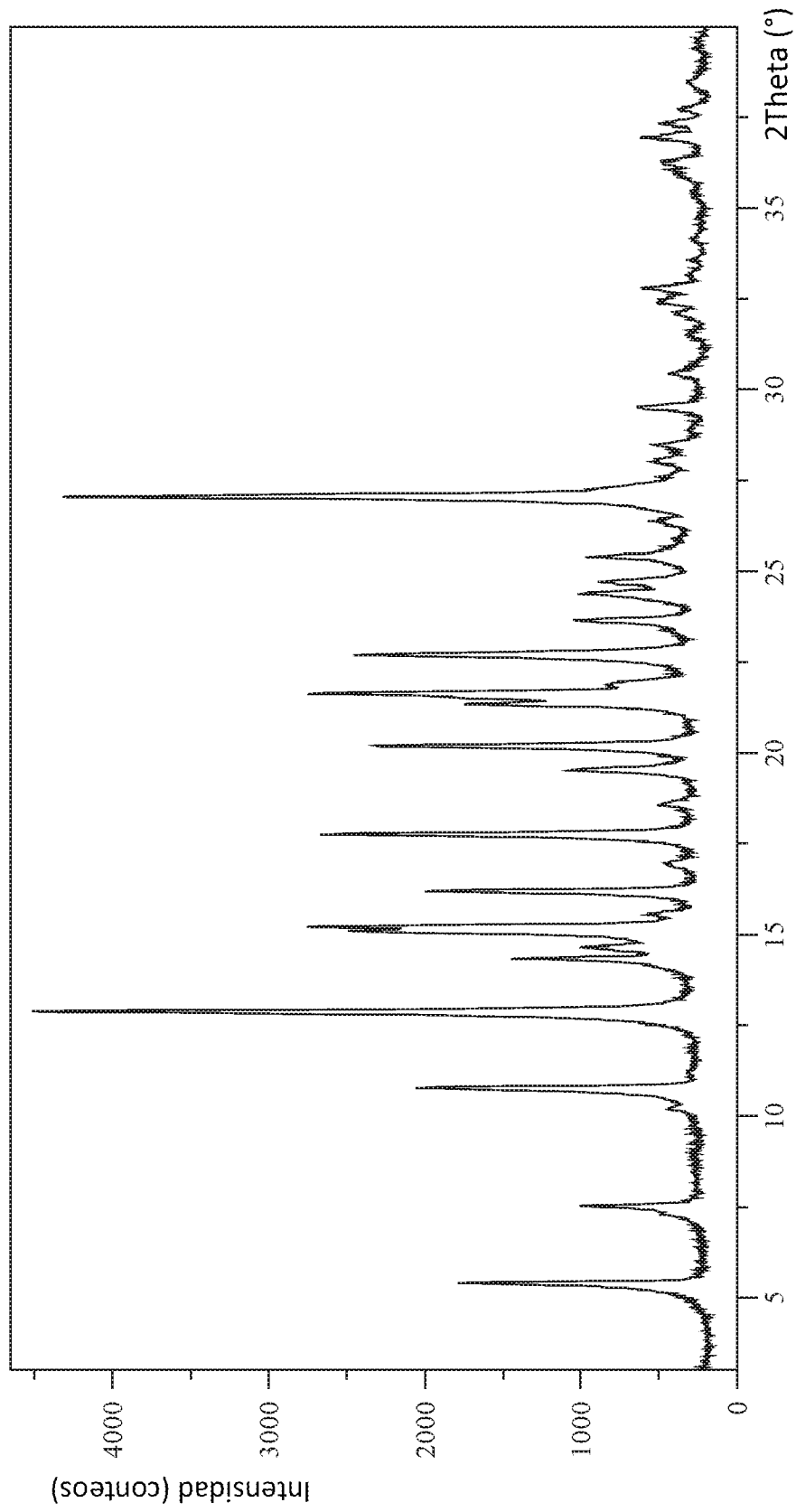


Figura 6 muestra un patrón de PXRD de tafamidis, Forma V

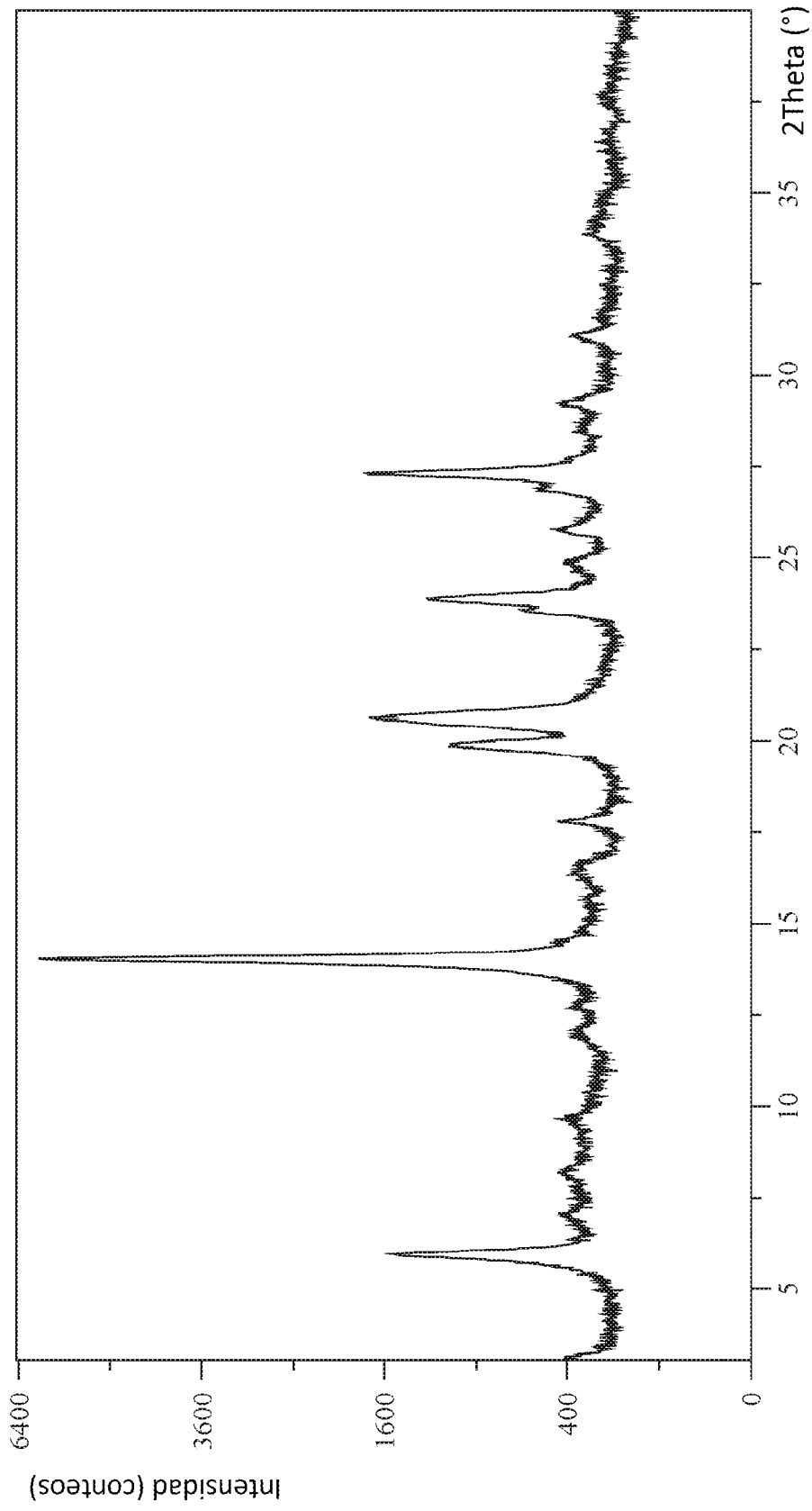


Figura 6A muestra un patrón de PXRD de tafamidis, Forma V

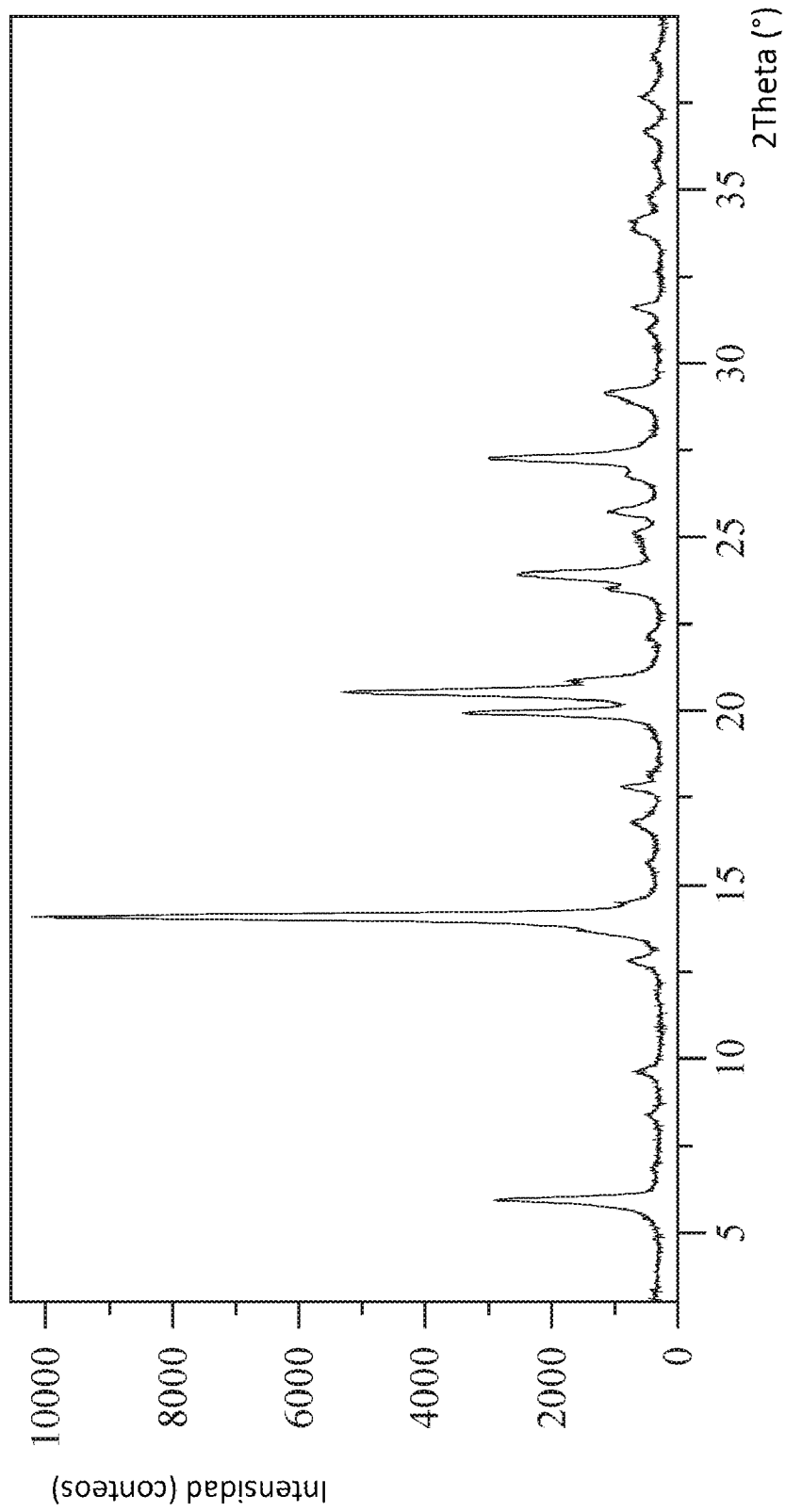


Figura 7 muestra un patrón de PXRD de tafamidis, Forma 4

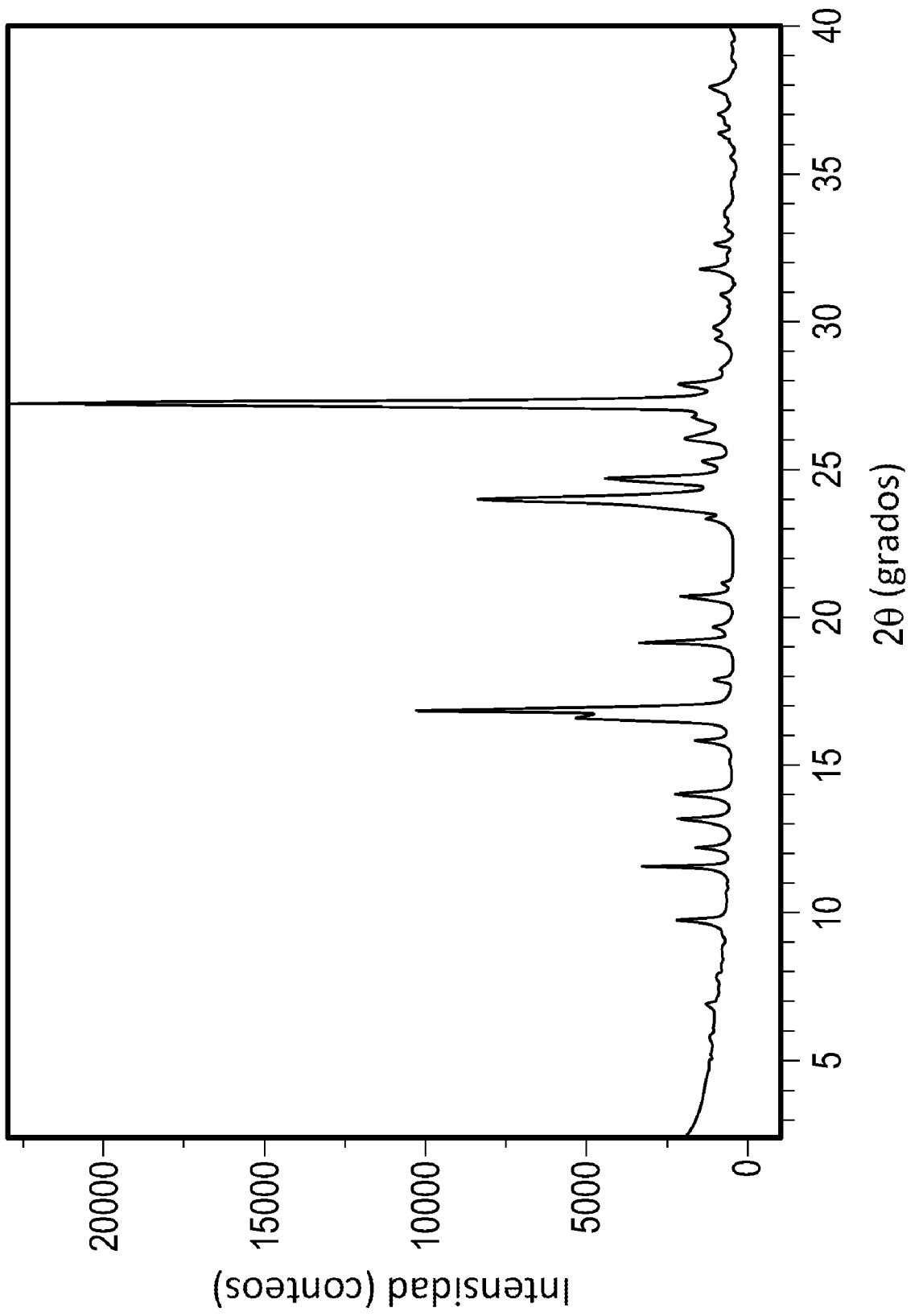


Figura 8 muestra un espectro de RMN ¹³C en estado sólido de forma V de tafamidis (anhidra)

