

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 925 864**

51 Int. Cl.:

**C07H 19/056** (2006.01)

**A61K 31/70** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2016 PCT/EP2016/081432**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.06.2017 WO17103109**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2016 E 16809870 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2022 EP 3390423**

54 Título: **Formas polimorfas y proceso**

30 Prioridad:

**18.12.2015 EP 15201223**

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

**20.10.2022**

73 Titular/es:

**GALECTO BIOTECH AB (100.0%)  
Cobis Ole Maaløes Vej 3  
2200 Copenhagen, DK**

72 Inventor/es:

**GRAVELLE, LISE y  
PEDERSEN, ANDERS**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 925 864 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 polimorfas y proceso

## 5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una Forma polimorfa 1 de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranósido.

## 10 Antecedentes en la técnica

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) representa un problema de salud mundial muy importante. Es una afección crónica de etiología desconocida en la que una lesión pulmonar aguda repetida causa fibrosis progresiva, dando como resultado la destrucción de la arquitectura pulmonar, que deteriora la función pulmonar con la consecuente insuficiencia respiratoria y muerte. Aunque la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es el arquetipo y la causa más común de fibrosis pulmonar, numerosas enfermedades respiratorias pueden progresar a fibrosis pulmonar, y esto habitualmente significa peor pronóstico. La mediana de tiempo para la muerte desde el diagnóstico es 2,5 años y la incidencia y prevalencia de FPI continúa aumentando. Sigue siendo una de las pocas afecciones respiratorias para las que no existen terapias eficaces, y no existen biomarcadores fiables para predecir el progreso de la enfermedad. Los mecanismos que dan como resultado fibrosis pulmonar no son claros, pero se centran en la cicatrización anómala como consecuencia de lesión epitelial repetitiva cuya causa es aún desconocida. FPI se caracteriza por sitios fibroblásticos que contienen fibroblastos/miofibroblastos que muestran un aumento de respuesta de activación frente a citoquinas fibrogénicas tales como factor de crecimiento transformante β1 (TGF-β1). Existe una gran necesidad insatisfecha de fármacos para el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática.

En Am J Respir Crit Care Med Vol. 185. pág. 1-10, 2012, se describe 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranósido como TD139. En el documento se examina el papel de la galectina-3 en la fibrosis pulmonar. Este estudio demuestra que la galectina-3 regula la función de TGF-β y la patogénesis de la fibrosis pulmonar y destaca la importancia potencial de los inhibidores de galectina-3 como nueva terapia potencial para esta enfermedad.

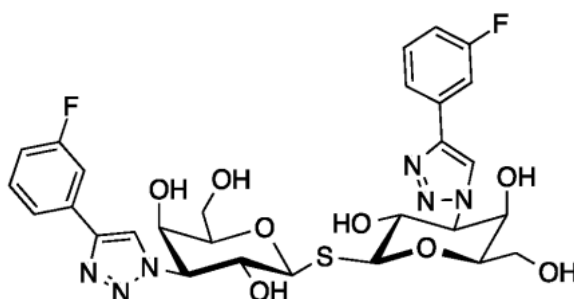
El documento de Patente WO2014/067986 describe el compuesto 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranósido para uso en el tratamiento de fibrosis, en particular fibrosis pulmonar. Se describe la preparación del compuesto, y la forma sólida preparada es amorfa.

En Journal of Pharmaceutical Sciences / 1 Vol. 86, n.º 1, enero de 1997, se describen las características del estado amorfo y algunos de los métodos más comunes que pueden usarse para medirlas. Se presentan ejemplos de situaciones farmacéuticas en donde la presencia del estado amorfo desempeña un papel importante. Además, se proporcionan algunas estrategias para trabajar con características amorfas en sistemas farmacéuticos.

## 40 Sumario de la divulgación

3,3'-Didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranósido es un sólido cristalino de blanco a blanquecino en donde se han identificado 6 polimorfos así como una forma amorfa.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un polimorfo de un compuesto de fórmula (I)



50 en donde el compuesto de fórmula (I) es 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranósido y tiene la Forma polimorfa 1 identificada en la lista de picos de difractograma de XRPD

N.º	Pos. [°2 $\theta$ .]	Int. Rel. [%]
1	7,1269	77,72
2	7,5067	56
3	10,125	36,86
4	14,3791	32,28
5	15,0846	18,59
6	15,8201	35,78
7	16,7088	78,1
8	16,8001	21,29
9	19,7777	100
10	20,3353	57,04
11	21,7744	79,92
12	22,6053	35,8
13	23,4305	45,78
14	24,3658	51,03
15	25,8091	54,36
16	26,7046	25,38
17	29,028	16,19
18	30,2989	28,02
19	32,2693	14,86
20	33,5132	11,55
21	34,6078	11,54
22	35,8435	9,6
23	44,6257	22,73

Además, la Forma polimorfa 1 de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di- $\beta$ -D-galactopiranosido puede identificarse en el difractograma de XRPD de la Figura 1 o la Figura 2.

5

En otro aspecto de la presente invención, se designa un polimorfo de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di- $\beta$ -D-galactopiranosido como Forma 1 y es una forma cristalina hidratada. El hidrato no es estequiométrico, sino que es un hidrato de canal. Aunque la Forma 1 se seca tras la síntesis, recoge humedad y se equilibra a aproximadamente un 3-5 % de contenido de agua. La Forma 1 es estable y no se convierte en otras formas a lo largo del tiempo. Además, la forma 1 puede procesarse adicionalmente por micronización, lo que es particularmente útil cuando se prepara una composición para uso en el suministro de polvo seco a los pulmones, en particular a las partes más estrechas del tejido pulmonar que son los bronquiolos y los alvéolos.

10

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de la presente invención, y opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable.

15

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un polimorfo de la presente invención que comprende las etapas de suspender o disolver 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di- $\beta$ -D-galactopiranosido en un disolvente orgánico y a continuación preparar la forma 1 mediante ciclado de temperatura, enfriamiento rápido o evaporación, o una combinación de los mismos.

20

Breve descripción de las figuras

Figura 1: difractograma de XRPD de la Forma 1.

25

Figura 2: difractograma de XRPD de la Forma 1.

Figura 3: difractograma de XRPD de la Forma 2, que no forma parte de la presente invención.

Figura 4: difractograma de XRPD de la Forma 3, que no forma parte de la presente invención.

5

Figura 5: difractograma de XRPD de la Forma 4, que no forma parte de la presente invención.

Figura 6: difractograma de XRPD de la Forma 5, que no forma parte de la presente invención.

10

Figura 7: difractograma de XRPD de la Forma 6, que no forma parte de la presente invención.

Figura 8: difractograma de XRPD de la forma micronizada 1.

Figura 9: difractograma de XRPD de la forma micronizada 1.

15

Figura 10: difractograma de XRPD de la forma micronizada 1.

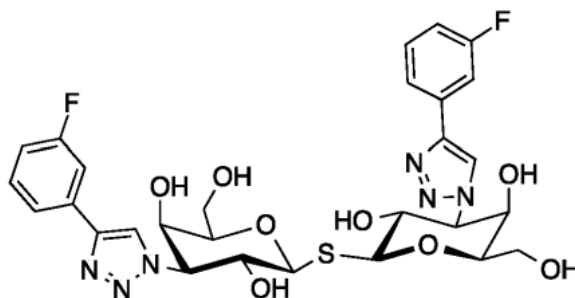
Descripción detallada

20 El compuesto de fórmula (I) tiene el nombre químico (IUPAC) 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-*il*]-1,1'-sulfanodiiil-di- $\beta$ -D-galactopiranosido.

El compuesto de fórmula (I) puede prepararse como se describe en los documentos de Patente US2014/0121179 o WO2014/067986, en donde se produce un sólido amorfo.

25

La presente invención se refiere a un polimorfo de un compuesto de fórmula (I)



30 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-*il*]-1,1'-sulfanodiiil-di- $\beta$ -D-galactopiranosido y tiene la forma polimorfa 1 identificada en la lista de picos de difractograma de XRPD

N.º	Pos. [°2 $\theta$ .]	Int. Rel. [%]
1	7,1269	77,72
2	7,5067	56
3	10,125	36,86
4	14,3791	32,28
5	15,0846	18,59
6	15,8201	35,78
7	16,7088	78,1
8	16,8001	21,29
9	19,7777	100
10	20,3353	57,04

(continuación)

N.º	Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
11	21,7744	79,92
12	22,6053	35,8
13	23,4305	45,78
14	24,3658	51,03
15	25,8091	54,36
16	26,7046	25,38
17	29,028	16,19
18	30,2989	28,02
19	32,2693	14,86
20	33,5132	11,55
21	34,6078	11,54
22	35,8435	9,6
23	44,6257	22,73

El compuesto de fórmula (I) es 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido y tiene la forma polimorfa 1 identificada en el difractograma de XRPD de la Figura 1.

5 El compuesto de fórmula (I) es 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido y tiene la forma polimorfa 1 identificada en el difractograma de XRPD de la Figura 2.

10 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido en forma de hidrato.

En otra realización más, el hidrato de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido contiene un 3-5 % de agua (% en peso).

15 En otra realización más, el polimorfo es un polvo seco, tal como Forma polimorfa 1 micronizada.

En otra realización, la Forma polimorfa 1 está micronizada hasta un tamaño que pueda alcanzar las partes más estrechas del tejido pulmonar del ser humano, tales como los bronquiolos y alvéolos.

20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a la Forma polimorfa 1 de la presente invención para uso en un método para el tratamiento de fibrosis pulmonar en un ser humano.

25 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la Forma polimorfa 1 de la presente invención, y opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable. Habitualmente, el polimorfo usado en la composición es la Forma 1 en forma de polvo seco, tal como polvo seco micronizado puro o mezclado con un aditivo, tal como lactosa.

30 Otro aspecto se refiere a un proceso para preparar una Forma polimorfa 1 de la presente invención que comprende las etapas de suspender o disolver 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido en un disolvente orgánico y a continuación preparar la Forma 1 por ciclado de temperatura, enfriamiento rápido (*crash cooling*) o evaporación, o una combinación de los mismos. El compuesto 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido usado como material de partida puede ser amorfo o cualquier forma cristalina, dado que el proceso anterior generará la Forma 1. En otra realización, el disolvente orgánico se selecciona entre metanol, etanol, acetona, acetonitrilo, tolueno, *terc*-butil metil éter, hexano  
35 y diisopropil éter, así como mezclas de los mismos.

En otra realización, la fibrosis pulmonar es fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

40 Cuando la Forma polimorfa 1 del compuesto de fórmula (I) se formula en forma de un polvo seco, puede estar presente en un tamaño de partícula adecuado seleccionado entre un diámetro aerodinámico de masa media (MMAD) entre 0,1 y 20 μm, tal como un MMAD entre 0,5 y 10 μm, tal como entre 1 y 5 μm, habitualmente entre 2 y 3 μm. Los intervalos seleccionados no excluyen la presencia de tamaños de partícula fuera de estos intervalos, sino que los intervalos seleccionados son los que proporcionan el efecto deseado descrito en el presente documento.

Las partes más estrechas del tejido pulmonar son los bronquiolos y alvéolos.

5 Los términos "tratamiento" y "tratar", como se usan en el presente documento, significan la gestión y cuidado de un paciente con el fin de combatir una afección, tal como una enfermedad o trastorno. El término pretende incluir el espectro completo de tratamientos para una afección dada que padece el paciente, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar el progreso de la enfermedad, trastorno o afección, para aliviar o paliar los síntomas y complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección así como para prevenir la afección, en donde la prevención se ha de entender como la gestión y cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir el inicio de los síntomas o complicaciones. El tratamiento se realiza de forma crónica. El paciente que se trata es un sujeto humano diagnosticado con fibrosis pulmonar u otros tipos de fibrosis de los pulmones.

15 La expresión "una cantidad eficaz para tratar fibrosis pulmonar" de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención, como se usa en el presente documento, significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de fibrosis pulmonar y sus complicaciones. Las cantidades eficaces para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión así como del peso y estado general del sujeto. Se ha de entender que la determinación de una dosificación apropiada puede conseguirse usando experimentación de rutina, construyendo una matriz de valores y sometiendo a ensayo diferentes puntos de la matriz, todo lo cual pertenece a las habilidades habituales del médico o veterinario experto en la materia.

20 Como se usa en el presente documento, "aditivo farmacéuticamente aceptable" pretende incluir, sin limitación, vehículos, excipientes, diluyentes, adyuvantes, colorantes, aromatizantes, conservantes, etc., que el experto en la materia consideraría usar cuando se formula un compuesto de la presente invención con el fin de preparar una composición farmacéutica.

30 Los adyuvantes, diluyentes, excipientes y/o vehículos que pueden usarse en la composición de la invención deben ser farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con el compuesto de fórmula (I) y los demás ingredientes de la composición farmacéutica, y no perjudiciales para el receptor de la misma. Se pretende que las composiciones no contengan ningún material que pueda causar una reacción adversa, tal como una reacción alérgica. Los expertos en la materia conocen bien los adyuvantes, diluyentes, excipientes y vehículos que pueden usarse en la composición farmacéutica de la invención.

35 Como se ha mencionado anteriormente, las composiciones, y particularmente las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento, pueden comprender adicionalmente, además de los compuestos desvelados en el presente documento, al menos un adyuvante, diluyente, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica contiene el compuesto de fórmula I puro. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden de un 1 a un 99 % en peso de dicho al menos un adyuvante, diluyente, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable y de un 1 a un 99 % en peso de un compuesto de fórmula I desvelado en el presente documento. La cantidad combinada del ingrediente activo y el adyuvante, diluyente, excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable no puede constituir más de un 100 % en peso (100 % p/p) de la composición, particularmente la composición farmacéutica. De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica puede consistir en compuesto de fórmula I puro (es decir, un 100 % p/p de compuesto de fórmula I) o puede contener un 1-90 % p/p, tal como un 2-20 % p/p, por ejemplo una mezcla de un 3 % p/p del compuesto de fórmula I o una mezcla de un 10 % p/p del compuesto de fórmula I. Habitualmente, la mezcla de un 3 % p/p es una composición farmacéutica que contiene un 3 % p/p del compuesto de fórmula I y un 97 % p/p del vehículo lactosa. Habitualmente, la mezcla de un 10 % p/p es una composición farmacéutica que contiene un 10 % p/p del compuesto de fórmula I y un 90 % p/p del vehículo lactosa.

50 El experto en la materia conoce bien que las partículas con un diámetro aerodinámico de masa media (MMAD) entre 0,1 y 20  $\mu\text{m}$  (micrómetros) tienen una mayor probabilidad de depositarse en las regiones bronquiales y alveolares terminales. Este intervalo de tamaño de partícula es ideal para numerosas indicaciones en el suministro farmacológico pulmonar, dado que una parte del material también se depositará en las vías aéreas superiores (véase, Controlled Pulmonary Drug Delivery, Smith y Hickey, Editores, Springer 2011, capítulo 13).

55 De acuerdo con Controlled Pulmonary Drug Delivery, Smith y Hickey, Editores, Springer 2011, en particular los capítulos 13, 14 y 15, el experto en la materia conocerá cómo formular los compuestos, tales como el compuesto de fórmula (I), para suministro farmacológico pulmonar.

60 Los inhaladores de polvo seco (DPI) se conocen bien para dispensar medicamentos a los pulmones de un paciente. Los DPI preferentes para uso en la presente invención son un inhalador de polvo seco de monodosis Plastiap (HQ, Osnago, Italia), en particular el inhalador de polvo seco monodosis modelo RS01.

65 Los diseños de DPI actuales incluyen inhaladores predosificados y dosificados por dispositivo, los cuales puede estar impulsados únicamente por la inspiración del paciente o con ayuda energética de algún tipo. Los DPI

predosificados contienen dosis o fracciones de dosis medidas previamente en algún tipo de unidades (por ejemplo, presentaciones individuales o múltiples en blíster, cápsulas u otras cavidades) que posteriormente se insertan en el dispositivo durante la fabricación o por el paciente antes de su uso. A continuación, la dosis puede inhalarse directamente desde la unidad predosificada o puede transferirse a una cámara antes de inhalarse por el paciente.

Los DPI dosificados por dispositivo tienen un recipiente interno que contiene suficiente formulación para múltiples dosis que se dosifican por el propio dispositivo durante el accionamiento por parte del paciente. La amplia diversidad de diseños de DPI, muchos con características únicas de diseño, presentará desafíos en el desarrollo de información para ayudar a una aplicación. Independientemente del diseño del DPI, los atributos más cruciales son la reproducibilidad de la dosis y la distribución de tamaño de partícula. Mantener estas cualidades a lo largo del período de caducidad y garantizar la funcionalidad del dispositivo a lo largo de su vida útil en condiciones de uso para el paciente representará probablemente el desafío más formidable.

Los inhaladores de dosis medida presurizados (pMDI) también pueden ser dispositivos de suministro adecuados para el presente compuesto de fórmula (I) y se describen en Controlled Pulmonary Drug Delivery, Smith y Hickey, Editores, Springer 2011, capítulo 8.

Se han proporcionado anteriormente varios tipos de inhaladores de polvo seco accionados por respiración que no son aerosoles. Por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.503.144 de Bacon muestra un inhalador de polvo seco accionado por respiración. El dispositivo incluye un depósito de polvo seco que contiene un medicamento en polvo seco, una cámara de dosificación para retirar el medicamento en polvo del depósito en cantidades discretas, y una entrada de aire para introducir el medicamento en polvo retirado a través de una boquilla tras la inhalación del paciente.

El documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.458.135 desvela un método y aparato para producir una dosis aerosolizada de un medicamento para inhalación posterior por parte de un paciente. El método comprende dispensar en primer lugar una cantidad preseleccionada del medicamento en un volumen predeterminado de gas, habitualmente aire. La dispersión puede formarse a partir de un líquido o un polvo seco. El método depende de hacer fluir básicamente la dosis aerosolizada completa en una cámara que está inicialmente llena con aire y abierta a través de una boquilla al ambiente. Después de que el medicamento aerosolizado se haya transferido a la cámara, el paciente inhalará la dosis completa en una única respiración.

El documento de Patente US 6.065.472 desvela un dispositivo de inhalación de polvo que comprende un alojamiento que contiene un compuesto farmacológicamente activo, un conducto con una salida que se extiende en el alojamiento a través de la que un usuario puede inhalar para crear un flujo de aire a través del conducto, una unidad de dosificación para suministrar una dosis del compuesto al conducto y deflectores dispuestos dentro de dicho conducto para ayudar a la disgregación de los aglomerados de polvo que entren en dicho flujo de aire.

Independientemente de si se usa un inhalador de aerosol o no aerosol, es de suma importancia que las partículas del medicamento en polvo seco dispensado sean lo suficientemente pequeñas para asegurar la penetración adecuada del medicamento en la región bronquial de los pulmones del paciente durante la inhalación. Sin embargo, debido a que el medicamento en polvo seco está compuesto por partículas muy pequeñas, y a menudo se proporciona en una composición que incluye un vehículo tal como lactosa, se forman aleatoriamente aglomerados o agregados no definidos del medicamento antes de dispensarse. Por tanto, se ha descubierto que es preferente proporcionar inhaladores de polvo seco accionados por respiración con medios para descomponer los aglomerados del medicamento o del medicamento y el vehículo antes de la inhalación del medicamento.

Cuando se trata fibrosis pulmonar, en particular FPI, es importante obtener concentraciones locales adecuadamente elevadas del compuesto terapéutico en las partes más estrechas del tejido pulmonar, incluyendo bronquiolos y alvéolos. Además, es importante que el compuesto terapéutico obtenga un tiempo de residencia adecuado en el sitio de acción en el tejido pulmonar. Sin embargo, la tos es un síntoma principal en los pacientes con fibrosis pulmonar y en particular con FPI, un síntoma que probablemente se agrave si se introduce un irritante en el pulmón. Sin embargo, el suministro del compuesto usando un nebulizador, tal como un nebulizador electrónico, es particularmente beneficioso, ya que permite el suministro del compuesto a los compartimentos más pequeños del pulmón sin causar irritación en el pulmón. Tales sistemas nebulizadores pertinentes se describen en los documentos de solicitud de patente publicada US20040089295, US20050056274, US20060054166, US20060097068, US20060102172, US20080060640, US20110155768, y US20120167877, todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia. Otros nebulizadores adecuados son el sistema de inhalación Tyvaso de United Therapeutics, el sistema nebulizador Allera de Gilead, el inhalador Bronchitol de Pharmaxis, Diskhaler de GSK, nebulizadores de inyección y ultrasónicos de Actelion y Profile Pharma.

En el presente documento se describen otras realizaciones del proceso en la sección experimental.

Las realizaciones anteriores deberían considerarse como referidas a uno cualquiera de los aspectos (tales como "método de tratamiento", "composición farmacéutica", "compuesto para uso como medicamento" o "compuesto para uso en un método") descritos en el presente documento, así como a una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, a menos que se especifique que una realización se refiere a cierto aspecto o aspectos de la

presente invención.

Todos los títulos y subtítulos se usan en el presente documento únicamente por conveniencia y no deberían interpretarse como limitantes de la invención en modo alguno.

5 Cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de los mismos está incluida en la invención a menos que se indique de otro modo en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente.

10 Se ha de interpretar que los términos "un", "una", "uno", "la" y "el" y las referencias similares usadas en el contexto de la descripción de la invención incluyen tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente.

15 La enumeración de intervalos de valores en el presente documento solo pretende servir como método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que entre dentro del intervalo, a menos que se indique de otro modo en el presente documento, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se enumerara individualmente en el presente documento. A menos que se indique de otro modo, todos los valores exactos proporcionados en el presente documento son representativos de valores aproximados correspondientes (por ejemplo, puede considerarse que todos los valores ejemplares exactos proporcionados con respecto a un factor o medición particular también proporcionan una medida aproximada correspondiente, modificada por "aproximadamente", cuando sea apropiado).

20 Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otro modo en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente.

25 El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento, está destinado meramente a ilustrar mejor la invención y no supone una limitación del alcance de la invención a menos que se indique de otro modo. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe ser interpretado como una indicación de que algún elemento es esencial para la práctica de la invención, a menos que se indique explícitamente.

30 La mención e incorporación de documentos de patente en el presente documento se hace solo por conveniencia y no refleja ninguna opinión sobre la validez, patentabilidad y/o aplicabilidad de dichos documentos de patente.

35 La descripción en el presente documento de cualquier aspecto o realización de la invención que use términos tales como "comprender", "tener", "incluir" o "contener" con referencia a un elemento o elementos pretende proporcionar soporte a un aspecto o realización similar de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en" o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos particulares, a menos que se indique de otro modo o el contexto lo contradiga claramente (por ejemplo, se ha de entender que una composición descrita en el presente documento que comprende un elemento particular también describe una composición que consiste en ese elemento, a menos que se indique de otro modo o el contexto lo contradiga claramente).

40 La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que, sin embargo, no se han de interpretar como limitantes del alcance de protección. Las características desveladas en la descripción precedente y en los siguientes ejemplos pueden ser, tanto por separado como en una combinación de las mismas, material para realizar la invención en diversas formas de la misma.

#### Experimental

50 El presente proceso para fabricar la Forma polimorfa 1 de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido implica una etapa de purificación final con trituración o cristalización en etanol para producir la Forma 1.

55 La Forma 1 de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido puede prepararse mediante trituración siguiendo las siguientes etapas:

- Suspender 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido cristalino o amorfo en etanol (3,6 vol).
- 60 ● Calentar la suspensión a 70 °C ± 5 °C.
- Agitar la mezcla durante 30 min a 70 °C ± 5 °C.
- Dejar que la mezcla se enfríe a 20 °C ± 5 °C.
- 65 ● Filtrar y aclarar con ocho partes de etanol (8 x 0,75 vol).

● Pasar aire a través de la torta de filtro durante un mínimo de 15 min.

5 ● Secar la torta de filtro al vacío a 70 °C con purga de aire para proporcionar 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiil-di-β-D-galactopiranosido purificado.

La Forma 1 de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiil-di-β-D-galactopiranosido puede prepararse mediante cristalización siguiendo las siguientes etapas:

10 ● Combinar 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiil-di-β-D-galactopiranosido cristalino o amorfo con etanol (3,5 vol) y agua (1,5 vol).

● Calentar la mezcla a 45-50 °C durante 60 a 90 minutos.

● Clarificar la mezcla a través de un filtro de 1 μm a 18-23 °C.

15 ● Ajustar la temperatura a 30-40 °C (objetivo 38 °C) y concentración de la mezcla a presión reducida a aproximadamente 5 vol.

● Añadir etanol (10 vol) a la mezcla a una temperatura de 30-40 °C (objetivo 38 °C).

● Reconcentrar la mezcla a aproximadamente 5 vol.

● Calentar la mezcla a 65-75 °C (objetivo 70 °C) y agitar durante 30-40 minutos.

● Enfriar la mezcla a 18-23 °C (objetivo 20 °C) durante al menos 90 minutos.

20 ● Agitar la mezcla durante al menos 45 minutos a 18-23 °C (objetivo 20 °C).

● Filtrar y lavar la torta de filtro con etanol a 18-23 °C (objetivo 20 °C).

● Secar la torta de filtro a 18-23 °C para proporcionar 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiil-di-(β-D-galactopiranosido purificado.

25 Se realizó un cribado de polimorfos usando material de Forma 1 generado mediante trituración como etapa de purificación final. Los resultados del cribado de polimorfos indicaron que había 6 polimorfos potenciales de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiil-di-β-D-galactopiranosido. La Tabla 2 indica las condiciones que generaron cada polimorfo (Forma 1-6).

30 Tabla 2: condiciones para generar 6 polimorfos de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiil-di-β-D-galactopiranosido.

Disolvente	Ciclado de temperatura	Enfriamiento rápido (2 °C)	Enfriamiento rápido (-20 °C)	Adición de antidisolvente	Evaporación		
Acetona						Forma 1	
Acetona:Agua (20 %)		PLM	PLM			Forma 2 (no es parte de la presente invención)	
Acetonitrilo		WD		PLM	PLM	Forma 3 (no es parte de la presente invención)	
Diclorometano					PLM	Forma 4 (no es parte de la presente invención)	
Diisopropil éter					Am	Forma 5 (no es parte de la presente invención)	
Dimetilacetamida					Am	Forma 6 (no es parte de la presente invención)	
Dimetilformamida		Am	PLM			No sólido (no es parte de la presente invención)	
Dimetilsulfóxido	WD	Congelado	Congelado	PLM	Goma	Am	Amorfo por PLM (no es parte de la presente invención)
1,4-Dioxano	Am	Congelado	Congelado		PLM	PLM	Cristalino por PLM (no es parte de la presente invención)
Etanol						WD	Datos débiles (cristalino) (no es parte de la presente invención)

(continuación)

Disolvente	Ciclado de temperatura	Enfriamiento rápido (2 °C)	Enfriamiento rápido (-20 °C)	Adición de antisolvente	Evaporación		
Acetato de etilo	■				WD	Goma	Goma (no es parte de la presente invención)
Hexano	■				Am	■	Experimento no realizado
Acetato de isopropilo	■				PLM		
Metanol	■				■		
Metil etil cetona	■				WD		
Metil isobutil cetona	■				PLM		
N-metil 2-pirrolidona	■	PLM			Goma		
2-Propanol	■				PLM		
terc-Butil metil éter	■				Am		
Tetrahidrofurano	■		PLM	■	Am		
Tolueno	■				Am		
Agua	WD		Congelado		PLM		
Agua:Propilenglicol (75:25)	WD		Congelado				
Agua:PEG400:Etanol (65:25:10)	WD		Congelado		Goma		

5 ● La Forma 1 es una forma hidratada que puede producirse a partir de experimentos de ciclado de temperatura, enfriamiento rápido y evaporación en 8 disolventes diferentes incluyendo metanol, etanol, acetona, acetonitrilo, tolueno, *terc*-butil metil éter, hexano y diisopropil éter.

10 ● La Forma 2 (no es parte de la presente invención) es un hidrato de canal o forma higroscópica y puede producirse a partir de experimentos de ciclado de temperatura, enfriamiento rápido, adición de antisolvente y evaporación en 7 disolventes diferentes incluyendo acetona, acetona:agua (20 %), metil etil cetona, tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida y dimetilacetamida.

15 ● La Forma 3 (no es parte de la presente invención) es un solvato y puede producirse a partir de ciclado de temperatura, adición de antisolvente y evaporación en 9 disolventes diferentes incluyendo diclorometano, dimetilacetamida, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metil isobutil cetona, tetrahidrofurano, acetona, acetona:agua (20 %) y dimetilacetamida.

20 ● La Forma 4 (no es parte de la presente invención) es un solvato y puede producirse a partir de ciclado de temperatura en 2-propanol.

● La Forma 5 (no es parte de la presente invención) es un hidrato y puede producirse a partir de ciclado de temperatura en dimetilsulfóxido, agua, agua:propilenglicol (75:25) y agua:PEG400:etanol (65:25:10).

25 ● La Forma 6 (no es parte de la presente invención) es un hidrato/solvato y puede producirse a partir de experimentos de ciclado de temperatura y evaporación en dimetilformamida y *N*-metil-2-pirrolidona.

También se ha preparado la Forma 5 de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido (no es parte de la presente invención) mediante microfluidización (pulido en húmedo) usando agua como antisolvente.

30 La forma amorfa de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido (no es parte de la presente invención) se ha preparado mediante secado por pulverización a partir de una solución de acetona:agua.

35 Para comparar el rendimiento *in vitro* de las diferentes formas para uso en productos de inhalación, se realizó una determinación de tamaño de partícula aerodinámico (APSD) mediante el equipo New Generation Impactor (NGI) para el material de Forma 5 producido mediante microfluidización y la forma amorfa producida mediante secado por

5 pulverización. Estas se compararon con la APSD obtenida del material de Forma 1 micronizado. Para cada ensayo de APSD, se llenaron 20 mg de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido en una cápsula de HPMC de tamaño 3 y se accionaron usando el dispositivo inhalador monodosis Plastiape. Los resultados del NGI se proporcionan en la Tabla 3 y demuestran que las tres formas (Forma 1, Forma 5 y amorfa) tienen rendimiento de aerosol *in vitro* aceptable con una fracción de partícula fina (FPF) superior al 60 % y valores de MMAD en el intervalo respirable.

Tabla 3: resultados de APSD para Forma 1, Forma 5 y forma amorfa de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido

Forma	Dosis de partícula fina (FPD)	Fracción de partícula fina (FPF)	Diámetro aerodinámico de masa media (MMAD)	Desviación estándar geométrica (GSD)
Forma 1 (micronizada)	7,4 mg	77 %	2,6 μm	1,8 μm
Forma 5 (microfluidización) (no es parte de la presente invención)	7,7 mg	63 %	2,3 μm	2,3 μm
Amorfa (secado por pulverización) (no es parte de la presente invención)	11,8 mg	91 %	1,7 μm	1,8 μm

10 La Forma 1 micronizada se estabilizó en condiciones de ICH y los resultados de la Tabla 3A demuestran que la Forma 1 es estable tanto química como físicamente. No hay aumento de las impurezas y tanto el tamaño de partícula como la forma cristalina permanecen sin cambios.

15 Tabla 3A: resultados de estabilidad para la Forma 1 micronizada

Ensayo	Criterios de aceptación	Inicial	6 meses a 40 °C/HR 75	12 meses a 25 °C/HR 60
Aspecto	Sólido blanco a blanquecino	Conforme	Conforme	Conforme
Ensayo	95,0-105,0 % p/p <sup>1</sup>	97,9 %	97,2 %	97,7 %
Impurezas especificadas	DEX283 ≤ 1 % (a/a) DEX-IMP-284-A ≤ 1 % (a/a) DEX-IMP-284-B ≤ 1 % (a/a) DEX-IMP-284-C ≤ 1 % (a/a)	ND ND 0,90 % 0,03 %	ND ND 0,89 % 0,05 %	ND ND 0,89 % 0,04 %
Impurezas no especificadas	≤ 1 % cada una (a/a)	0,922RRT: 0,12 % 1,057RRT: 0,08 % 1,184RRT: 0,34 %	0,922RRT: 0,12 % 1,057RRT: 0,11 % 1,184RRT: 0,34 %	0,922RRT: 0,12 % 1,057RRT: 0,10 % 1,184RRT: 0,34 %
Impurezas totales	≤ 2,5 % (a/a)	1,54 %	1,57 %	1,54 %
Contenido de agua	Resultado de informe	4,2 %	5,2 %	4,4 %
Límites microbianos	TAMC: NMT 100 ufc/g	< 10 ufc/g	< 10 ufc/g	< 10 ufc/g
	TYMC: NMT 10 ufc/g	< 10 ufc/g	< 10 ufc/g	< 10 ufc/g
	<i>S. aureus</i> : ausente en 1 g	ausente/g	ausente/g	ausente/g
	<i>P. aeruginosa</i> : ausente en 1 g	ausente/g	ausente/g	ausente/g
	Bacterias gramnegativas tolerantes a bilis: ausentes en 1 g	ausente/g	ausente/g	ausente/g
Polimorfismo	Forma de informe	Forma 1	Forma 1	Forma 1

(continuación)

Ensayo	Criterios de aceptación	Inicial	6 meses a 40 °C/HR 75	12 meses a 25 °C/HR 60
Tamaño de partícula: Resultados D10 Resultados D50 Resultados D90	Resultados de informe (Objetivo: D50 ~ 2 µm D90 ≤ 5 µm)	Resultados D10: 0,56 µm Resultados D50: 2,37 µm Resultados D90: 5,09 µm	Resultados D10: 0,50 µm Resultados D50: 1,97 µm Resultados D90: 4,68 µm	Resultados D10: 0,51 µm Resultados D50: 1,84 µm Resultados D90: 4,29 µm

La Figura 8 muestra un barrido de XRPD en el punto temporal inicial.

5 La Figura 9 muestra un barrido de XRPD a 6 meses a 40 °C/HR 75.

La Figura 10 muestra un barrido de XRPD a 12 meses a 25 °C/HR 60.

Ejemplos:

10

Preparación de la Forma 1

15 Se añadieron 3 ml de metanol a 300 mg de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido (por ejemplo, forma amorfa) o alternativamente se añadieron 900 ul de metanol a 100 mg de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido (por ejemplo, forma amorfa) para formar una suspensión. La suspensión se cicló por temperatura entre la temperatura ambiente (TA) y 40 °C (ciclos de 4 horas) durante aproximadamente 6 o 7 días. La muestra se filtró y se dejó secar al ambiente seguido de aproximadamente 2 horas de secado al vacío.

20 La Forma 1 ha mostrado tener características adecuadas que justifican su uso en un inhalador de polvo seco (DPI).

Preparación de la Forma 2 (no es parte de la presente invención)

25 Se añadieron 3 ml de acetona:agua (20 %) a 300 mg de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido (por ejemplo, forma amorfa) o alternativamente se añadieron 300 ul de acetona:agua (20 %) a 100 mg de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido (por ejemplo, forma amorfa) para formar una suspensión. La suspensión se cicló por temperatura entre TA y 40 °C (ciclos de 4 horas) durante aproximadamente 6-7 días. La muestra se filtró y se dejó secar al ambiente seguido de aproximadamente 2 horas de secado al vacío.

30

Preparación de la Forma 3 (no es parte de la presente invención)

35 Se añadieron 2,5 ml de metil isobutil cetona (MIBK) a 300 mg de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido (por ejemplo, forma amorfa) o alternativamente se añadieron 900 ul de MIBK a 100 mg de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido (por ejemplo, forma amorfa) para formar una suspensión. La suspensión se cicló por temperatura entre TA y 40 °C (ciclos de 4 horas) durante aproximadamente 6-7 días. La muestra se filtró y se dejó secar al ambiente seguido de aproximadamente 2-3 horas de secado al vacío.

40 Preparación de la Forma 4 (no es parte de la presente invención)

45 Se añadieron 2 ml de 2-propanol a 300 mg de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido (por ejemplo, forma amorfa) o alternativamente se añadieron 500 ul de 2-propanol a 100 mg de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido (por ejemplo, forma amorfa) para formar una suspensión. La suspensión se cicló por temperatura entre TA y 40 °C (ciclos de 4 horas) durante aproximadamente 6-7 días. La muestra se filtró y se dejó secar al ambiente seguido de aproximadamente 2-3 horas de secado al vacío.

50 Preparación de la Forma 5 (no es parte de la presente invención)

55 Se añadieron 2,5 ml de agua a 300 mg de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido (por ejemplo, forma amorfa) o alternativamente se añadieron 800 ul de agua a 100 mg de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido (por ejemplo, forma amorfa) para formar una suspensión. La suspensión se cicló por temperatura entre TA y 40 °C (ciclos de 4 horas) durante aproximadamente 6-7 días. La muestra se filtró y se dejó secar al ambiente seguido de aproximadamente 2-3 horas de secado al vacío.

La Forma 5 también puede prepararse por microfluidización para producir material con un tamaño de partícula en el intervalo respirable. Se suspendieron 10 g de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido (por ejemplo, forma amorfa) en 190 g de agua. La suspensión se procesó usando un equipo Microfluidics High Pressure Homogenizer equipado con un módulo de procesamiento auxiliar de 200 μm y una cámara de interacción de 100 μm. La unidad se operó a una presión de aproximadamente 750 bar. Como etapa final, el material se secó por pulverización para aislar el material de Forma 5 seco.

La Forma 5 es estable y es particularmente adecuada para administración mediante un nebulizador.

Preparación de la Forma 6 (no es parte de la presente invención)

Se añadió 1 ml de dimetilformamida (DMF) a 300 mg de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido (por ejemplo, forma amorfa) o alternativamente se añadieron 200 μl de DMF a 100 mg de 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido (por ejemplo, forma amorfa) para formar una suspensión. La suspensión se cicló por temperatura entre TA y 40 °C (ciclos de 4 horas) durante aproximadamente 0,5-1 días. La muestra formó una solución y se dejó evaporar. La muestra se secó durante aproximadamente 2 horas al vacío. Alternativamente, una vez se observó precipitación durante la etapa de evaporación, la muestra se cicló por temperatura durante aproximadamente 1 día adicional y se secó durante aproximadamente 1 día al vacío.

Preparación de forma amorfa (no es parte de la presente invención)

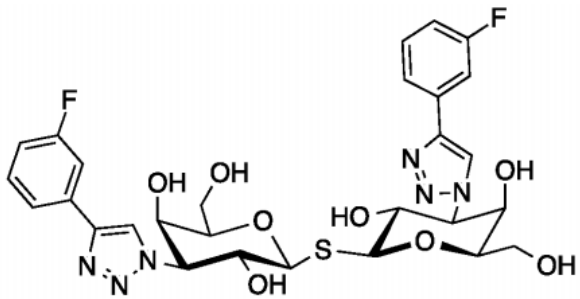
La Tabla 4 proporciona un ejemplo de condiciones de secado por pulverización usadas para preparar 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido amorfo. Alternativamente, el disolvente de secado por pulverización puede tener otras proporciones de acetona:agua de 50:50 a 80:20.

Tabla 4: condiciones de secado por pulverización para 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido amorfo (API)

Disolvente	Acetona:agua (50:50) - 250 ml
API	8,0 g
Concentración de alimentación	3,5 % p/p
Saturación relativa de gas de secado en la salida de la cámara de secado	1,4/0,1 %
Caudal de alimentación del secador por pulverización	5 ml/min
Rotámetro	60 mm
Temperatura del gas de secado en la entrada de la cámara de secado	144 °C
Temperatura del gas de secado en la salida de la cámara de secado	75 °C
Temperatura en la salida del condensador	5 °C
Tiempo de secado	50 min

## REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo de un compuesto de fórmula (I)



5

en donde el compuesto de fórmula (I) es 3,3'-dideoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido y tiene la forma polimorfa 1 identificada en la lista de picos de difractograma de XRPD

N.º	Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
1	7,1269	77,72
2	7,5067	56
3	10,125	36,86
4	14,3791	32,28
5	15,0846	18,59
6	15,8201	35,78
7	16,7088	78,1
8	16,8001	21,29
9	19,7777	100
10	20,3353	57,04
11	21,7744	79,92
12	22,6053	35,8
13	23,4305	45,78
14	24,3658	51,03
15	25,8091	54,36
16	26,7046	25,38
17	29,028	16,19
18	30,2989	28,02
19	32,2693	14,86
20	33,5132	11,55
21	34,6078	11,54
22	35,8435	9,6
23	44,6257	22,73

10

2. El polimorfo de la reivindicación 1 en donde el compuesto de fórmula (I) es 3,3'-dideoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di-β-D-galactopiranosido en forma de un hidrato.

3. El polimorfo de la reivindicación 2 en donde el hidrato de 3,3'-dideoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-

il]-1,1'-sulfanodiiil-di- $\beta$ -D-galactopiranosido contiene un 3-5 % de agua (% en peso).

4. El polimorfo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde el polimorfo está micronizado.

5 5. El polimorfo de la reivindicación 4 en donde el polimorfo está micronizado a un tamaño que pueda alcanzar las partes más estrechas del tejido pulmonar del ser humano.

6. El polimorfo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso en un método para tratamiento de fibrosis pulmonar en un ser humano.

10 7. Una composición farmacéutica que comprende el polimorfo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable.

15 8. Un proceso para preparar una Forma polimorfa 1 de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que comprende las etapas de suspender o disolver 3,3'-didesoxi-3,3'-bis-[4-(3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-1,1'-sulfanodiiil-di- $\beta$ -D-galactopiranosido en un disolvente orgánico seleccionado entre metanol, etanol, acetona, acetonitrilo, tolueno, *tert*-butil metil éter, hexano y diisopropil éter así como mezclas de los mismos, y a continuación preparar la Forma 1 por ciclado de temperatura, enfriamiento rápido (*crash cooling*) o evaporación, o una combinación de los mismos.

Figura 1  
CUMENTAS

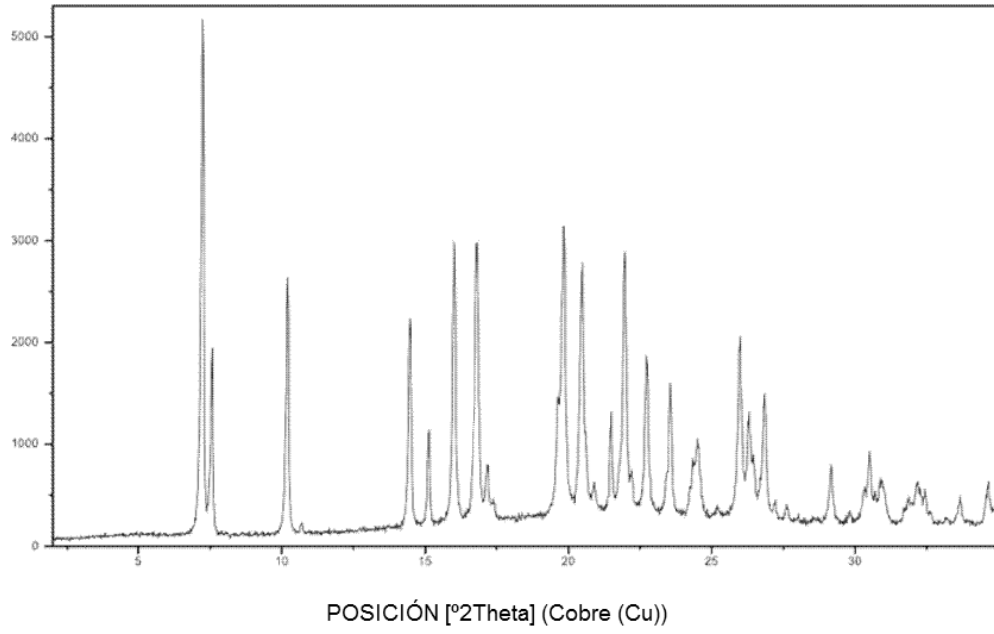


Figura 2

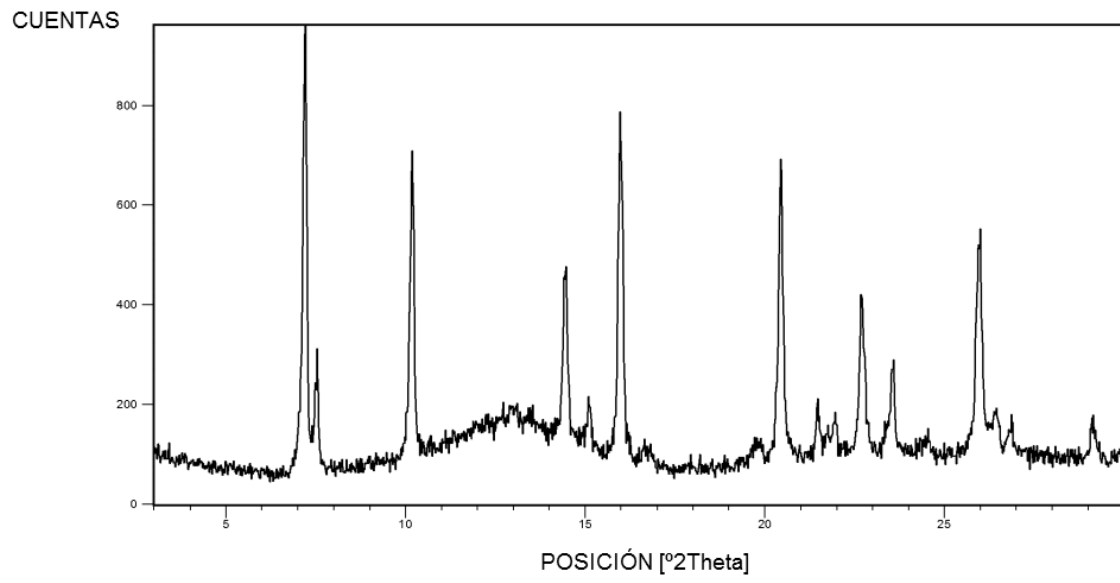


Figura 3

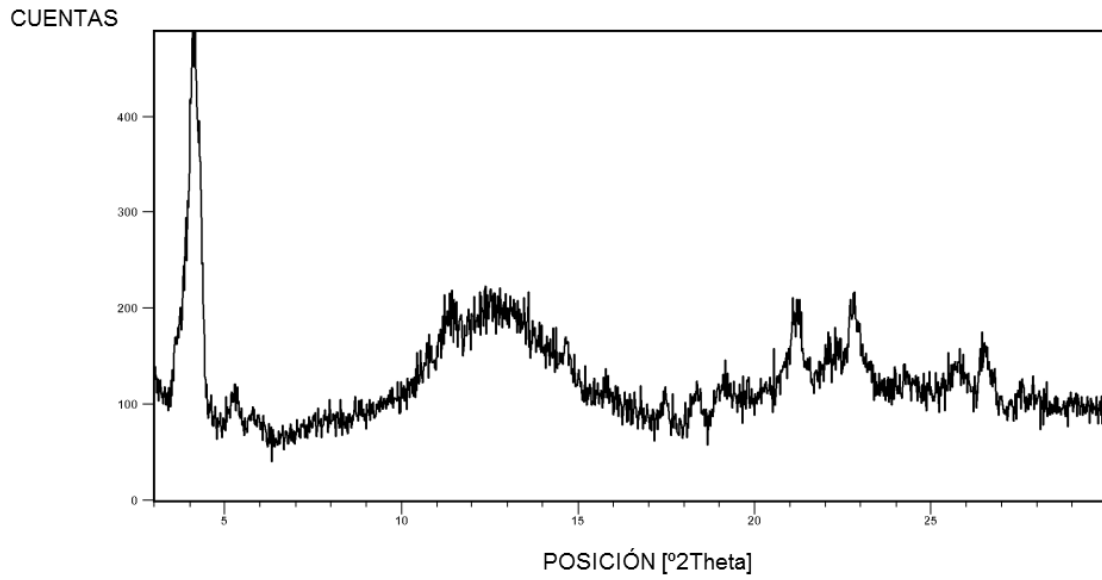


Figura 4

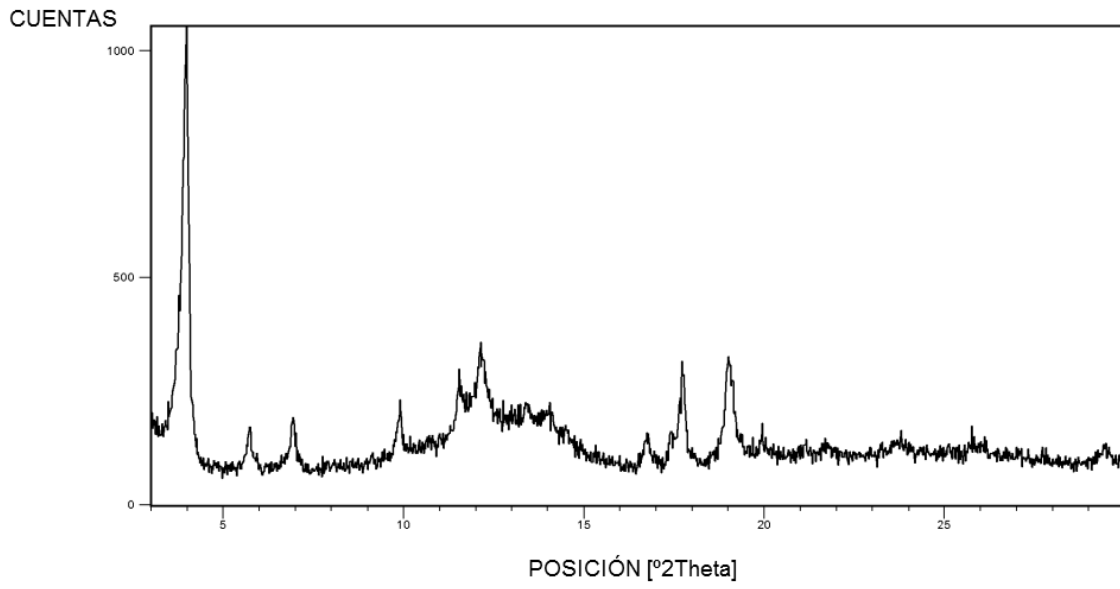


Figura 5

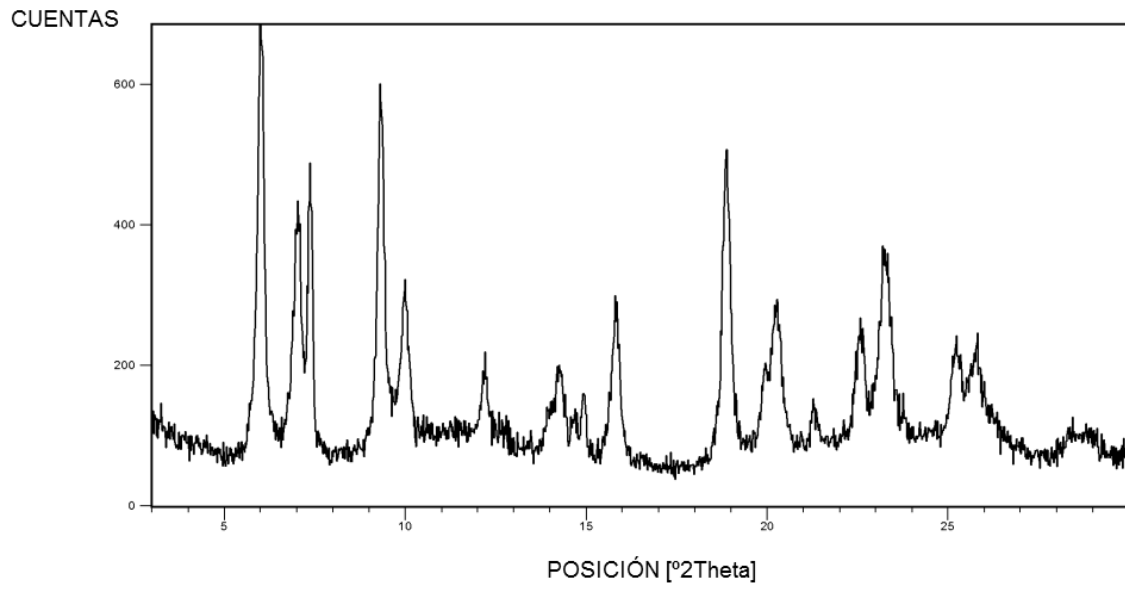


Figura 6

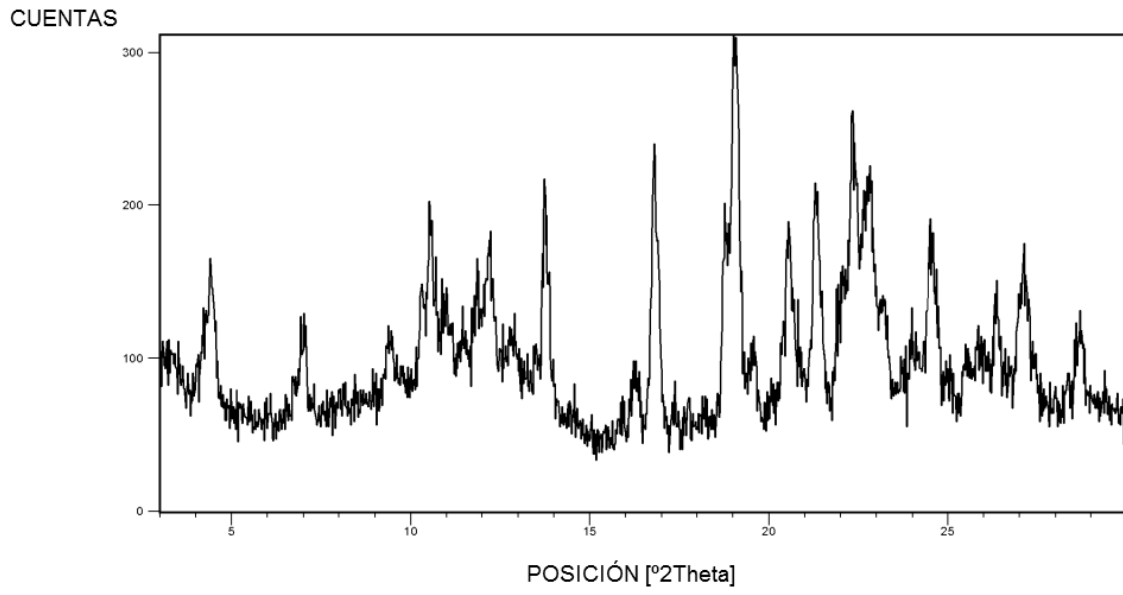


Figura 7

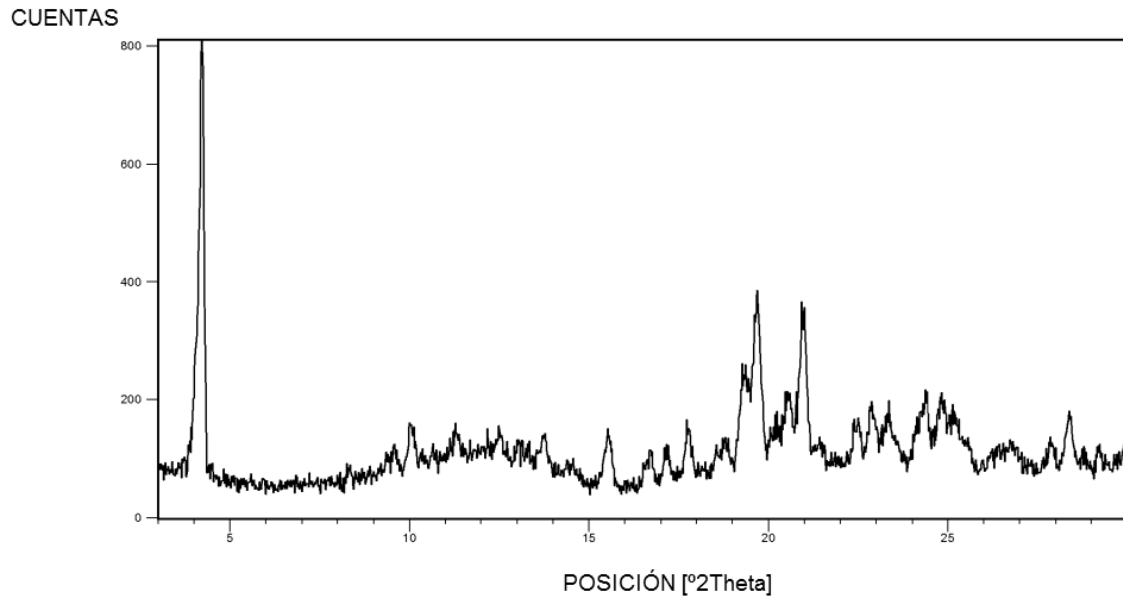


Figura 8

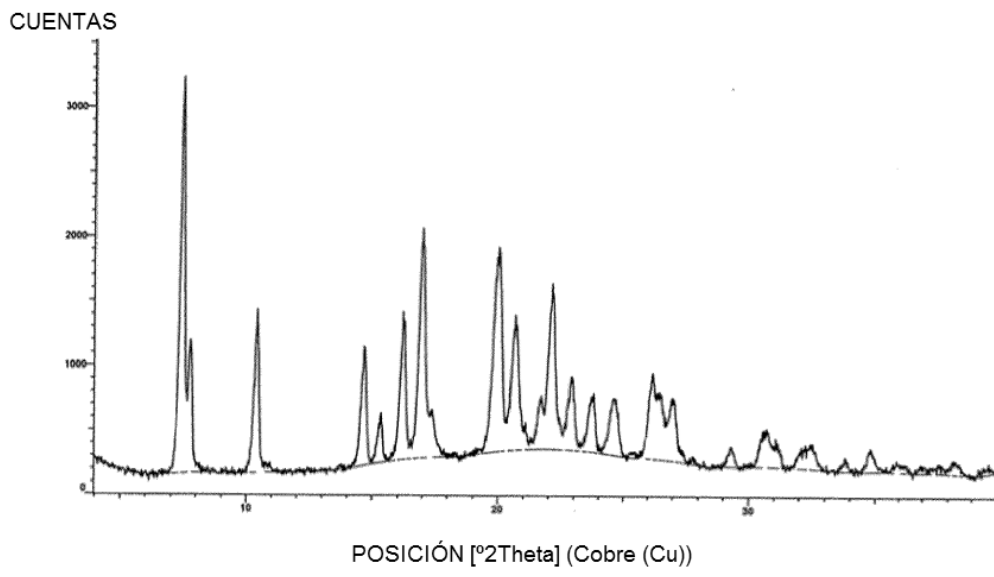


Figura 9

CUENTAS

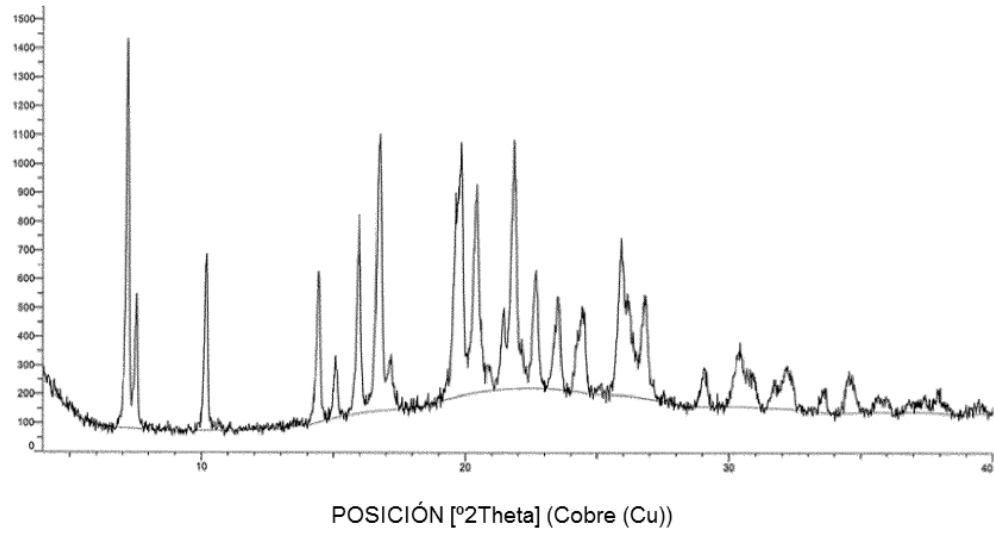


Figura 10

CUENTAS

