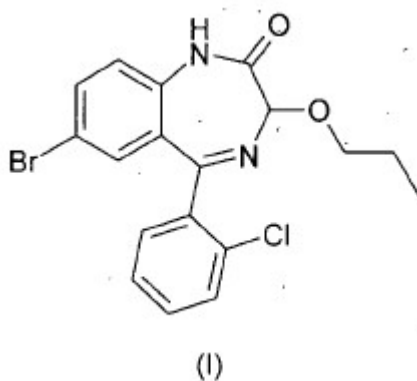


**COMPUESTO FARMACÉUTICO, MÉTODO DE FABRICACIÓN Y USO COMO
AGENTE MEDICINAL**

La invención se refiere a una forma cristalina del
5 compuesto (I)



10 en la que la forma cristalina muestra su reflexión más fuerte,
15 indicada como valor 2θ , a $25 \pm 0.2^\circ$, en un patrón de difracción
de polvo de rayos X. La invención también se refiere a un
método de fabricación de la forma cristalina, así como a
composiciones farmacéuticas que comprenden la forma
cristalina. Además, la invención se relaciona con métodos de
20 uso de esta forma cristalina" como medicamento y en el
tratamiento del dolor.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto (I) (7-bromo-3-propoxi-5-(2-clorofenilo)-1,3-dihidrobenczo-[e]-[1,4]-diazepin-2-ona) es un compuesto conocido en la técnica. Por ejemplo, la 7-bromo-3-propoxi-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidrobenczo-[e]-[1,4]-diazepin-2-ona y un método para su síntesis se describen en la patente ucraniana No. 108246 ("Use of 3-alkoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzdiazepin-2-ones as highly active analgesic agents", Pavlovskii V, Semenishina K, Andronaty S, Kabanova T, Khalimova O, Reder A; solicitud No. a 2013 01685; Patente publicada el 10.04.2015, Boletín No. 7).

El documento WO 2018/067102 se refiere a la química médica, en particular al uso de la 7-bromo-5-(o-clorofenil)-3-propoxi-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepina-2-ona como fármaco que inhibe el dolor neuropático sin la formación de defectos en la mucosa gástrica (efecto ulcerogénico), y posee una propiedad anticonvulsiva.

El estado cristalino de un compuesto puede ser importante cuando éste se usa con fines farmacéuticos. En comparación con un sólido amorfo, las propiedades físicas sólidas de un compuesto cristalino pueden cambiar, lo que puede afectar a su idoneidad para el uso farmacéutico.

El polimorfismo es la capacidad de un material sólido de existir en más de una forma cristalina, cada una de las cuales tiene diferentes orientaciones y/o conformaciones de

las moléculas en la red cristalina. Cada estado cristalino, o "polimorfo", presenta un conjunto único de propiedades fisicoquímicas debido a las diferencias en la estructura cristalina.

5 Además, las formas polimórficas pueden tener diferentes propiedades mecánicas, como la fluidez y la capacidad de compactación, que afectan a las propiedades tecnológicas del compuesto. La estabilidad y la duración del almacenamiento del compuesto también pueden depender del
10 polimorfo.

 Los polimorfos pueden distinguirse entre sí de diferentes maneras. Los polimorfos presentan claramente propiedades espectroscópicas, y pueden determinarse por el uso de, por ejemplo, la espectroscopia infrarroja, la
15 espectroscopia Raman y la espectroscopia ^{13}C -NMR. Dado que cada forma cristalina refracta los rayos X de forma diferente, también se puede usar la difracción de rayos X en polvo (XPD) para caracterizar los polimorfos. Además, los métodos térmicos como la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y el análisis
20 termogravimétrico (TTA) pueden proporcionar información única sobre un polimorfo concreto.

 Se ha descubierto que el compuesto (I) descrito en la patente ucraniana No. 108246 y en el documento WO 2018/067102 tiene una estructura cristalina particular, que en
25 este documento se denota como "Forma I". La Figura 1 muestra

el patrón de difracción de polvo de rayos X del compuesto cristalino descrito en la patente ucraniana No. 108246 y WO 2018/067102. Como se muestra en la Figura 1, la reflexión más fuerte, indicada como valor 2Θ , se encuentra a aproximadamente 19°. La Figura 2 muestra un termograma DSC de una muestra del compuesto cristalino descrito en la patente ucraniana No. 108246 y WO 2018/067102. Como se muestra en la Figura 2, se observa una transición endotérmica con una temperatura aproximada de 195 °C. Por lo tanto, la forma I tiene un punto de fusión de aproximadamente 195 °C.

Los siguientes objetivos se basan en la invención:

Es un objetivo de la presente invención superar al menos algunas de las desventajas de la técnica anterior o proporcionar una alternativa comercialmente útil a la misma.

Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar una forma cristalina que tenga un efecto analgésico mejorado o similar en comparación con las formas cristalinas conocidas del compuesto (I).

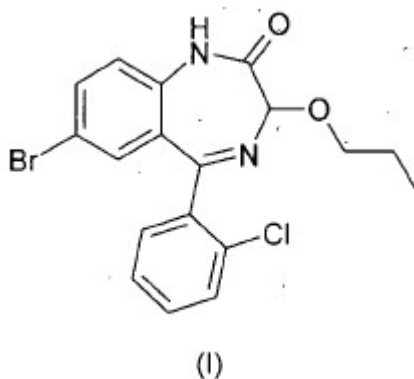
Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar una forma cristalina que exhiba una biodisponibilidad mejorada o similar en comparación con las formas cristalinas conocidas del compuesto (I) o las composiciones del mismo.

Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar una forma cristalina que exhiba una toxicidad

reducida o similar en comparación con las formas cristalinas conocidas del compuesto (I) o las composiciones del mismo.

La tarea se resuelve

5 En un primer aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina del compuesto (I),



15 en la que la forma cristalina muestra su reflexión más fuerte, indicada como valor 2θ , a $25 \pm 0.2^\circ$, en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

Cada aspecto o modalidad definida en el presente documento puede combinarse con cualquier otro aspecto o modalidad, a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de fabricación de la forma cristalina descrita en el presente documento, el método que comprende:

(i) disolver el compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo para proporcionar una solución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo;

(ii) añadir la solución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo al agua para proporcionar una suspensión del compuesto (I);

(iii) permitir que el compuesto (I) suspendido en la suspensión del compuesto (I) precipite para proporcionar la forma cristalina como se describe en el presente documento.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina descrita en el presente documento y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona la forma cristalina descrita en el presente documento, o la composición farmacéutica descrita en el presente documento, para su uso en terapia.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona la forma cristalina descrita en el presente documento, o la composición farmacéutica descrita en el presente documento, para su uso como medicamento.

 En otro aspecto, la presente invención proporciona la forma cristalina descrita en el presente documento, o la composición farmacéutica descrita en el presente documento,

para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor neuropático.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la forma cristalina descrita en el presente documento, o la
5 composición farmacéutica descrita en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor nociceptivo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la forma cristalina descrita en el presente documento, o la
10 composición farmacéutica descrita en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la prevención de la neuropatía diabética.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir el dolor neuropático en un
15 paciente humano o animal, que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad eficaz de la forma cristalina descrita en el presente documento, o de la composición farmacéutica descrita en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona
20 un método para tratar o prevenir el dolor nociceptivo en un paciente humano o animal que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de una forma cristalina como la descrita en el presente documento, o la composición farmacéutica descrita en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir la neuropatía diabética en un paciente humano o animal que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de una forma cristalina como la descrita en el presente documento, o la
5 composición farmacéutica descrita en el presente documento.

Otras modalidades preferidas de los compuestos según la invención aparecen a lo largo de la especificación y en particular en los ejemplos.

10 Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que la forma cristalina de la presente invención tiene un efecto analgésico mejorado o similar en comparación con las formas cristalinas conocidas del compuesto (I).

15 Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que la forma cristalina de la presente invención presenta una biodisponibilidad mejorada o similar en comparación con las formas cristalinas conocidas del compuesto (I) o las composiciones del mismo.

20 Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que la forma cristalina de la presente invención exhibe una toxicidad similar en comparación con las formas cristalinas conocidas del compuesto (I) o composiciones del mismo.

Sin querer estar limitado por la teoría, se cree que la forma cristalina de la presente invención tiende a mostrar los efectos ventajosos discutidos anteriormente debido a su estructura cristalina.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

A menos que se defina de otro modo en el presente documento, los términos científicos y técnicos usados en relación con la presente invención tendrán el significado que comúnmente entienden las personas con conocimientos comunes en la materia. El significado y el alcance de los términos deben ser claros, sin embargo, en caso de cualquier ambigüedad latente, las definiciones proporcionadas en el presente documento tienen prioridad sobre cualquier diccionario o

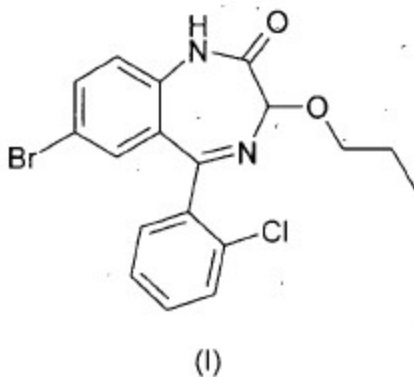
10

15

definición extrínseca.

La presente invención proporciona una forma cristalina del compuesto (I)

20



en la que la forma cristalina muestra su reflexión más fuerte, indicada como valor 2Θ , a $25 \pm 0.2^\circ$, en un patrón de difracción de polvo de rayos X.

A menos que se indique explícitamente lo contrario,
5 todos los patrones de difracción de rayos X en polvo se determinan por el uso de radiación de cobre.

Preferiblemente, la forma cristalina muestra además una o más reflexiones, indicadas como valor 2Θ , en uno o más de los $17.8 \pm 0.2^\circ$, $19.4 \pm 0.2^\circ$, $20.9 \pm 0.2^\circ$ y $27.5 \pm 0.2^\circ$, en
10 un patrón de difracción de polvos de rayos X. Más preferiblemente, la forma cristalina muestra además dos o más reflexiones, indicadas como valores 2Θ , en dos o más de $17.8 \pm 0.2^\circ$, $19.4 \pm 0.2^\circ$, $20.9 \pm 0.2^\circ$ y $27.5 \pm 0.2^\circ$, en un patrón de difracción de rayos X. Más preferiblemente, la forma
15 cristalina muestra además tres o más reflexiones, indicadas como valores 2Θ , en tres o más de $17.8 \pm 0.2^\circ$, $19.4 \pm 0.2^\circ$, $20.9 \pm 0.2^\circ$ y $27.5 \pm 0.2^\circ$, en un patrón de difracción de rayos X. Más preferiblemente, la forma cristalina muestra además cuatro reflexiones, indicadas como valores 2Θ , en todos los
20 $17.8 \pm 0.2^\circ$, $19.4 \pm 0.2^\circ$, 20.9 ± 0.2 y $27.5 \pm 0.2^\circ$, en un patrón de difracción de rayos X.

Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X de la forma cristalina descrita en el presente documento no muestra una reflexión, expresada como valor 2Θ , a $15.1 \pm 0.2^\circ$.

Preferiblemente, la forma cristalina tiene un punto de fusión de 186 °C a 191 °C. Más preferiblemente, la forma cristalina tiene un punto de fusión de 187 °C a 190 °C. Más preferiblemente aún, la forma cristalina tiene un punto de fusión de 187.5 °C a 189.5 °C. Más preferiblemente, la forma cristalina tiene un punto de fusión de aproximadamente 188 °C a aproximadamente 189 °C.

A menos que se indique explícitamente lo contrario, los puntos de fusión se determinan mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC).

La presente invención proporciona un método para hacer la forma cristalina como se describe en el presente documento, el método comprende:

(i) disolver el compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo para proporcionar una solución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo;

(ii) añadir la solución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo al agua para proporcionar una suspensión del compuesto (I);

(iii) permitir que el compuesto (I) suspendido en la suspensión del compuesto (I) precipite para proporcionar la forma cristalina descrita en el presente documento.

El compuesto (I) en el paso (i) puede estar en cualquier forma. Por ejemplo, el compuesto (I) en el paso (I) puede ser amorfo, o en una forma cristalina, como la forma I,

que es la forma cristalina del compuesto (I) cuando se prepara según el proceso descrito en la patente ucraniana No. 108246 y WO2018/067102. Preferiblemente, el compuesto (I) en el paso (i) está en la forma cristalina del compuesto (I) cuando se prepara según el proceso descrito en la patente ucraniana No. 108246 y WO2018/067102.

Preferiblemente, la disolución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo es una disolución saturada del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo.

Preferiblemente, el paso de disolución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo comprende disolver de 0.5g a 1.5g de compuesto (I) por 5 a 15 ml de sulfóxido de dimetilo. Más preferiblemente, el paso de disolución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo comprende disolver de 0.75g a 1.25g de compuesto (I) por 8 a 12 ml de sulfóxido de dimetilo. Más preferiblemente, el paso de disolución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo comprende disolver de 0.9g a 1.1g de Compuesto (I) por 9 a 11 ml de sulfóxido de dimetilo.

Preferiblemente, la adición de la solución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo al agua (paso (ii)) se realiza a una temperatura de 15 °C a 25 °C. Más preferiblemente, la adición de la solución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo al agua (paso (ii)) se realiza a una temperatura de 17 °C a 23 °C, o de 18 °C a 22 °C, más preferiblemente de 19 °C a 21 °C.

Preferiblemente, la adición de la solución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo al agua (paso (ii)) se lleva a cabo a una presión de 100 KPa a 103 KPa. Más preferiblemente, la adición de la solución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo al agua (paso (ii)) se realiza a una presión de 100.5 KPa a 102.5 KPa, más preferiblemente aún de 101 KPa a 102 KPa. Lo más preferible es

la adición de la solución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo al agua (paso (ii)) se lleva a cabo a aproximadamente 101.325 KPa (presión atmosférica).

Preferiblemente, el paso de adición de la solución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo al agua (paso (ii)) comprende la adición de 5 ml a 15 ml de la solución por cada 50 ml a 150 ml de agua. Más preferiblemente, el paso de adición de la solución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo al agua (paso (ii)) comprende la adición de 7.5 ml a 12.5 ml de la solución por 75 ml a 125 ml de agua. Más preferiblemente, el paso de añadir la solución del compuesto (I) en sulfóxido de dimetilo al agua (paso (ii)) comprende añadir de 9ml a 11ml de la solución por 90ml a 1.10ml de agua.

Preferiblemente, dejar que el compuesto (I) suspendido en la suspensión del compuesto (I) se precipite (paso (iii)) se lleva a cabo a una temperatura de 15 °C a 25 °C. Más preferiblemente, dejar precipitar el compuesto (I) suspendido en la suspensión de compuesto (I) (paso (iii)) se

lleva a cabo a una temperatura de 17 °C a 23 °C, o de 18 °C a 22 °C, más preferiblemente de 19 °C a 21 °C.

Preferiblemente, la precipitación del compuesto (I) en suspensión (paso (iii)) se realiza a una presión de 100 KPa a 103 KPa. Más preferiblemente, dejar que el compuesto (I) suspendido en la suspensión del compuesto (I) precipite (paso (iii)) se lleva a cabo a una presión de 100.5 KPa a 102.5 KPa, más preferiblemente aún de 101 KPa a 102 KPa. Más preferiblemente, permitir que el compuesto (I) suspendido en la suspensión del compuesto (I) se precipite (paso (iii)) se lleva a cabo a aproximadamente 101.325 KPa (presión atmosférica).

Preferiblemente, la suspensión proporcionada en el paso (ii) se mezcla/agita durante al menos 10 minutos, más preferiblemente al menos 15 minutos, más preferiblemente al menos 20 minutos, más preferiblemente durante aproximadamente 30 minutos, antes de permitir que el compuesto (I) suspendido precipite en el paso (iii).

Preferiblemente, el compuesto (I) suspendido en la suspensión de compuesto (I) se deja precipitar (paso (iii)) durante un período de tiempo de 30 minutos a 10 horas, preferiblemente de 1 hora a 7 horas, más preferiblemente de 1 hora a 5 horas, más preferiblemente de 2 horas a 4 horas.

Preferiblemente, el proceso comprende además filtrar la forma cristalina del compuesto (I) después de que haya

precipitado en el paso (iii). Preferiblemente el proceso comprende además filtrar al vacío la forma cristalina del compuesto (I) después de que haya precipitado en el paso (iii).

Preferiblemente, el proceso comprende además lavar
5 con agua la forma cristalina del compuesto (I) proporcionada en el paso (iii). Alternativamente, preferiblemente, la forma cristalina del compuesto (I) proporcionada en el paso (iii) se filtra y se lava posteriormente con agua.

Preferiblemente, el proceso comprende además secar
10 la forma cristalina del compuesto (I) proporcionada en el paso (iii). Alternativamente, preferiblemente, la forma cristalina del compuesto (I) proporcionada en el paso (iii) se filtra y posteriormente se seca. Alternativamente, más preferiblemente, la forma cristalina del compuesto (I) proporcionada en el paso
15 (iii) se filtra, se lava posteriormente con agua y se seca. Preferiblemente, la forma cristalina del compuesto (I) se seca a una temperatura de 100°C a 140°C, más preferiblemente de 110°C a 130°C, más preferiblemente de 115°C a 125°C.

La presente invención proporciona una composición
20 farmacéutica que comprende la forma cristalina descrita en el presente documento y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados serían conocidos por el experto en la materia, por
25 ejemplo, grasas, agua, solución salina fisiológica, alcohol

(p. ej., etanol), glicerol, polioles, solución acuosa de glucosa, agente extensor, agente desintegrador, aglutinante, lubricante, agente humectante, estabilizador, emulsionante, dispersante, conservante, edulcorante, colorante, agente
5 sazonador o aromatizante, agente concentrador, diluyente, sustancia tampón, disolvente o agente solubilizante, producto químico para conseguir el efecto de almacenamiento, sal para modificar la presión osmótica, agente de recubrimiento o antioxidante, sacáridos como la lactosa o la glucosa; almidón
10 de maíz, trigo o arroz; ácidos grasos como el ácido esteárico; sales inorgánicas como el metasilicato de magnesio o el fosfato de calcio anhidro; polímeros sintéticos como la polivinilpirrolidona o el polialquilenglicol; alcoholes como el alcohol estearílico o el alcohol bencílico derivados
15 sintéticos de la celulosa, como la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa, la etilcelulosa o la hidroxipropilmetilcelulosa; y otros aditivos usados convencionalmente, como la gelatina, el talco, el aceite vegetal y la goma arábiga.

20 Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

La presente invención proporciona la forma cristalina descrita en el presente documento, o la composición

farmacéutica como se describe en el presente documento, para su uso en la terapia.

La presente invención proporciona la forma cristalina descrita en el presente documento, o la composición
5 farmacéutica como se describe en el presente documento, para su uso como medicamento.

La presente invención proporciona la forma cristalina como se describe en el presente documento, o la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, para
10 su uso en el tratamiento o la prevención del dolor neuropático. Preferiblemente, el dolor neuropático es un dolor neuropático central.

Como alternativa, preferiblemente, el dolor neuropático es un dolor neuropático periférico.

15 La presente invención proporciona la forma cristalina descrita en el presente documento, o la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor nociceptivo.

La presente invención proporciona la forma cristalina
20 tal como se describe en el presente documento, o la composición farmacéutica como se describe aquí, para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor neuropático.

También se proporciona el uso de la forma cristalina como se describe en el presente documento, o la composición
25 farmacéutica como se describe en el presente documento, para

la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el dolor neuropático. Preferiblemente, el dolor neuropático es un dolor neuropático central. Como alternativa, preferiblemente, el dolor neuropático es un dolor neuropático periférico.

5 También se proporciona el uso de la forma cristalina como se describe en el presente documento, o la composición farmacéutica como se describe en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la neuropatía diabética.

10 También se proporciona el uso de la forma cristalina como se describe aquí, o la composición farmacéutica como se describe aquí, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el dolor nociceptivo.

La presente invención proporciona un método para
15 tratar o prevenir el dolor neuropático en un paciente humano o animal que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de una forma cristalina como la descrita en el presente documento, o la composición farmacéutica como la descrita en el presente documento. Preferiblemente, el dolor
20 neuropático es un dolor neuropático central.

Como alternativa, preferiblemente, el dolor neuropático es un dolor neuropático periférico.

La presente invención proporciona un método para
tratar o prevenir el dolor nociceptivo en un paciente humano o
25 animal que comprende administrar a un paciente que lo necesita

una cantidad efectiva de una forma cristalina como la descrita en el presente documento, o la composición farmacéutica descrita en el presente documento.

La presente invención proporciona un método para
5 tratar o prevenir la neuropatía diabética en un paciente humano o animal que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de una forma cristalina como la descrita en el presente documento, o la composición farmacéutica como la descrita en el presente documento.

10 Cuando se introducen elementos de la presente divulgación o de la(s) modalidad(es) preferida(s) de la misma, los artículos "un", "una", "el" y "dicho" pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser
15 inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales además de los elementos enumerados.

La descripción detallada anterior se ha proporcionado a modo de explicación e ilustración, y no pretende limitar el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Muchas variaciones
20 en las modalidades preferidas ilustradas en el presente documento serán evidentes para un experto en la materia, y permanecen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

Estos y otros aspectos de la invención se describirán
25 ahora con referencia a las Figuras adjuntas, en las que:

La Figura 1 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X del compuesto cristalino descrito en la patente ucraniana No. 108246 y WO 2018/067102 (Forma I/Ejemplo comparativo 1).

5 La Figura 2 muestra el termograma DSC del compuesto cristalino descrito en la patente ucraniana No. 108246 y WO 2018/067102 (Forma I/Ejemplo comparativo 1).

La Figura 3 muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina del Ejemplo Inventivo 1
10 (Forma II).

La Figura 4 muestra el termograma DSC de la forma cristalina del Ejemplo Inventivo 1 (Forma II).

SECCIÓN EXPERIMENTAL

15 Los estudios de difracción de rayos X en polvo se realizaron con un difractómetro "Siemens D500" (radiación de cobre, monocromador de grafito en el haz secundario, geometría Bragg-Brentano).

Los estudios de rayos X monocristalinos se realizaron
20 en un difractómetro "Xcalibur3" (radiación de molibdeno, monocromador de grafito, detector CCD "Sapphire3", barrido ω , $2\theta_{\text{MaKC}} = 50^\circ$) a temperatura ambiente (aproximadamente 20°C) y a presión atmosférica (aproximadamente 101.325 KPa).

El estudio termográfico se realizó en un calorímetro
25 diferencial de barrido DSC Q2000 "Thermo Sientific", con una

velocidad de calentamiento de 5 °C/min y un rango de calentamiento de 20-210 °C.

La información sobre el tamaño de los cristales se obtuvo en un difractómetro Mastersizer 3000 "Malvent"; la
5 sustancia se introdujo en un dispersante que contenía una solución acuosa de lauril sulfato de sodio al 1 %, y se mantuvo bajo ultrasonidos durante 5 minutos, apagando el láser al 8-13%.

La micronización se llevó a cabo en un laboratorio
10 de control Tube Mill de IKA, Alemania, por el uso de métodos conocidos en la técnica.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran aún
15 más la presente invención.

Ejemplo comparativo 1

El compuesto (I) se preparó como se describe en la patente ucraniana No. 108246 y WO2018/067102.

20 Una muestra de este compuesto (I) se analizó mediante difracción de rayos X en polvo por el uso de radiación de cobre en un difractómetro "Siemens D500" (radiación de cobre, monocromador de grafito en el haz secundario, la geometría Bragg-Brentano). El patrón de difracción de rayos X en polvo
25 de este compuesto (I) se muestra en la Figura 1. En particular,

la reflexión más fuerte, indicada como valor 2Θ , se encuentra a aproximadamente 19° . El compuesto (I) preparado como se describe en la patente ucraniana No. 108246 y WO2018/067102 tiene una estructura cristalina particular, aquí denotada

5 "Forma I".

Una muestra del mismo compuesto (Forma I) se analizó mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC). El termograma DSC se muestra en la Figura 2. Como se muestra en la Figura 2, se observa una transición endotérmica con una

10 temperatura aproximada de 195°C . Por lo tanto, la forma I tiene un punto de fusión de aproximadamente 195°C .

También se llevaron a cabo estudios de rayos X monocristalinos sobre la forma I del compuesto I. Los resultados se muestran en la Tabla 1. Los cristales de la Forma

15 I se obtuvieron mediante la evaporación isotérmica prolongada (20°C) (aproximadamente 1 mes) de una muestra del Compuesto (I) en la Forma I (Ejemplo comparativo 1) previamente disuelta en alcohol etílico en un frasco de muestra cerrado con un tapón esmerilado de vidrio sin lubricante.

20

Ejemplo inventivo 1

Una muestra del Compuesto (I), preparada como se describe en la patente ucraniana No. 108246 y WO2018/067102, se disuelve en sulfóxido de dimetilo. En particular, se

25 disuelve 1g de la muestra del Compuesto (I) por 10 ml de

sulfóxido de dimetilo a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C). La solución obtenida se añade lentamente al agua a temperatura ambiente (10 ml de la solución por 100 ml de agua) bajo agitación vigorosa y la suspensión formada se mezcla durante 30 minutos. A continuación, se interrumpe la agitación y se deja que la suspensión precipite durante tres horas. El precipitado disperso se filtra al vacío con papel de filtro, se lava tres veces con agua purificada (100 ml cada vez) y se seca en una cámara de secado y calentamiento (cámara de secado y calentamiento universal FD-115, disponible en Binder GmbH, Alemania) a 120°C.

La muestra cristalina resultante se analizó mediante difracción de rayos X en polvo por el uso de radiación de cobre en un difractómetro "Siemens D500" (radiación de cobre, monocromador de grafito en el haz secundario, la geometría Bragg-Brentano). En la Figura 3 se muestra el patrón de difracción de rayos X de la muestra resultante. En particular, la reflexión más fuerte, indicada como valor 2Θ , se encuentra a aproximadamente $25 \pm 0.2^\circ$. La forma cristalina se denomina Forma II.

Se analizó una muestra de la forma II mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC). El termograma DSC se muestra en la Figura 4. Como se muestra en la Figura 4, se observa una transición endotérmica con una temperatura

aproximada de 188 °C. Por tanto, la forma II tiene un punto de fusión de aproximadamente 188 °C.

También se llevaron a cabo estudios de rayos X monocristalinos sobre la Forma II del Compuesto I. Para
5 preparar la muestra para el estudio de rayos X monocristalino, se obtuvieron cristales de la Forma II mediante la evaporación isotérmica prolongada (20 °C) (aproximadamente un mes) de una muestra del Compuesto (I) en la Forma II (Ejemplo Inventivo 1) previamente disuelta en alcohol isobutílico en un frasco de
10 muestra sellado con un tapón esmerilado de vidrio sin lubricante. Como se muestra a continuación en la Tabla 1, la Forma II cristaliza en el grupo espacial monoclinico Cc con los parámetros de la red cristalina $a = 10.9301$ (9) Å, $b = 19.7560$ (14) Å, $c = 8.5894$ (8) Å, $\beta = 108.165$ (11) y un volumen
15 de celda de 1762.3 (3) Å³.

En la Tabla 1 se ofrece una comparación de los principales datos cristalográficos de las dos formas polimórficas del Compuesto I.

20 **Comparación del Ejemplo Inventivo 1 y el Ejemplo Comparativo 1**

Los datos cristalográficos básicos y el refinamiento de estructuras para la Forma I y la Forma II del Compuesto I (datos monocristalinos).

Tabla 1

Muestra	Forma I	Forma II
La fórmula empírica	$C_{18}H_{16}BrClN_2O_2$	
M_r , a.m.u.	407.69	
Temperatura, T , K	293 (2)	
Longitud de onda, λ (MoK α), Å	0.71073	
Sinergia, grupo espacial	Monoclínico, P 2 ₁ / c	Monoclínico, Cc
Parámetros de celosía (Å, °)	a = 11.7032 (15), b = 21.5185 (17), c = 14.509 (2) β = 92.867 (12)	a = 10.9301 (9), b = 19.7560 (14), c = 8.5894 (8), β = 108.165 (11)
Volumen celular V, Å ³	3649.3 (7)	1762.3 (3)
Cantidad de unidades de fórmula, Z	8	4
Densidad d_x , g / cm ³	1.484	1.537
Relación de atenuación μ (MoK α), Mm ⁻¹	2.411	2.497
Factor estructural, F ₀₀₀	1648	824
Tamaño de cristal, mm	0.40 x 0.12 x 0.01	0.15 x 0.12 x 0.05
Intervalo de ángulo, °	2.97 ≤ θ ≤ 26.00	3.66 ≤ θ ≤ 26.00
Restricción de índice	-13 ≤ h ≤ 14, -26 ≤ k ≤ 26, -17 ≤ l ≤ 17	-13 ≤ h ≤ 13, -24 ≤ k ≤ 24, -10 ≤ l ≤ 9
Reflexiones medidas/independientes	26808/6741 (R _{int} = 0.202)	6317/2698 (R _{int} = 0.0971)
Cobertura, %	93.9	97.4
Transmisión T _{max} / T _{min}	0.598 / 0.128	0.885 / 0.706
Método de refinado	Matriz completa LSM F ² _{hkl}	
Datos/parámetros en LSM	6741/434	2698/222
S	0.980	0.964
Parámetro Flack	-	0.02 (2)
R-factor para reflexión observada (I > 2 σ I)	R ₁ = 0.0796, wR ₂ = 0.1357	R ₁ = 0.0590, wR ₂ = 0.1096
Factor R para reflexión	R ₁ = 0.2195, wR ² = 0.1837	R ₁ = 0.1137, wR ² = 0.1391
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$, E. / Å ³	0.806 / -0.364	0.381 / -0.386

Ejemplo 2

Determinación de la dosis letal media (DL₅₀) de las formas polimórficas del compuesto (I)

La asignación preliminar de una sustancia a una
5 determinada clase de toxicidad se basa en un indicador que
caracteriza cuantitativamente la toxicidad aguda del
compuesto: la dosis de la sustancia que provoca un efecto letal
en el 50 % de la población (DL₅₀). La determinación de este
indicador en uno de los tipos de animales de experimentación
10 permite extrapolarlo para otras especies y justificar los
límites de dosis para la primera fase de los ensayos clínicos.

Para estimar la dosis letal media de varias formas
polimórficas del Compuesto (I) se administraron (en forma de
suspensión estabilizada en una solución isotónica de cloruro
15 sódico) a dosis crecientes por vía oral (una de las vías de
administración previstas en el uso clínico, por ejemplo) a
animales de experimentación (ratones) y se observó el efecto
letal en los grupos experimentales supervisados a lo largo de
14 días después de la administración. Para calcular la dosis
20 media, se usaron las tasas de mortalidad/supervivencia de los
animales al final del periodo de observación.

Los valores de la DL₅₀ para las muestras de la Forma
I y la Forma II resultaron ser de $1\,121 \pm 190$ mg/kg para la
Forma I y de $1\,475 \pm 402$ mg/kg para la Forma II. Los dos valores
25 de DL₅₀ no son significativamente diferentes desde el punto de

vista estadístico, por lo que se puede concluir que en las dosis usadas, las dos modificaciones polimórficas del compuesto (I) (propoxazepam) tienen una toxicidad comparable. Sobre la base de los valores de DL_{50} para las diferentes formas polimórficas administradas por vía oral, el compuesto puede 5 asignarse a la clase de toxicidad IV (compuestos de baja toxicidad), independientemente de la modificación polimórfica.

Ejemplo 3

10 **Actividad analgésica de las formas cristalinas del Compuesto (!) en el modelo de nocicepción térmica (prueba de "giro de cola")**

Se evaluó la actividad antinociceptiva (analgésica) en un modelo de "giro de cola" de rata por el uso de un haz de luz enfocado en ratas. El tiempo de latencia se determinó al 15 alejar la cola de la fuente del haz, expresado en segundos. Los animales fueron aleatorizados con respecto al valor inicial del periodo de latencia, con un índice de 4 a 12 segundos. La magnitud del efecto antinociceptivo se indicó mediante el aumento de la duración del período latente (umbral de 20 sensibilidad al dolor, PST). Se compararon los índices iniciales del PST y sus cambios 2 horas después de la administración del compuesto de prueba. El cálculo de la DE_{50} (la dosis media efectiva de actividad analgésica en este modelo 25 para ratas) se realizó mediante el método de mínimos cuadrados.

Se prepararon tres muestras del compuesto (I) y se usaron en la prueba de "giro de cola":

La primera muestra se preparó por el uso de la muestra del ejemplo comparativo 1, es decir, la forma I, en su estado
5 cristalino grueso natural. En particular, la muestra cristalina gruesa del Ejemplo Comparativo 1 se dispersa en una solución salina y se estabiliza con Tween 80). La estructura cristalina (forma I) permanece sin alteración.

La segunda muestra se preparó micronizando (moliendo
10 mecánicamente) la muestra cristalina gruesa del Ejemplo Comparativo 1, para preparar una muestra de la Forma I que tuviera un tamaño medio de partícula más pequeño. En particular, la muestra micronizada se dispersa en una solución salina y se estabiliza con Tween 80). La estructura cristalina
15 (Forma I) permanece sin alteración.

La tercera muestra es una muestra dispersa del Ejemplo Inventivo 1, es decir, el compuesto (I) en forma cristalina II. En particular, una muestra del Ejemplo Inventivo 1 se dispersa en una solución salina y se estabiliza con Tween
20 80). La estructura cristalina (Forma II) permanece sin alteración. La tercera muestra tiene un tamaño medio de partícula similar al de la segunda muestra para una comparación por separado.

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Forma cristalina del compuesto (I)	Forma I (cristalina gruesa)	Forma I (micronizada)	Forma II
Tamaño de partícula promedio	(90% de partículas por volumen < 530 micras)	(90% de partículas por volumen <~50 micras)	(90% de partículas por volumen <~50 micras)
DE ₅₀ (Dosis efectiva promedio (50%)), mg/kg	1.82	1.06	0.17

5 Como se muestra en la Tabla 2, el valor de la dosis efectiva media para la Forma II (0.17 mg/kg) es sustancialmente menor que para la Forma I cristalina gruesa (1.82 mg/kg). El valor de la dosis media efectiva para la Forma II es también sustancialmente menor (0.17 mg/kg) que para la Forma I

10 micronizada (1.06 mg. kg), a pesar de que el tamaño medio de las partículas es sustancialmente el mismo (90 % de las partículas en volumen <~50 micras).

Estos resultados indican, por tanto, que, con respecto al dolor nociceptivo, la Forma II (Ejemplo Inventivo 1) muestra sorprendentemente una mayor biodisponibilidad en comparación con la Forma I (Ejemplo Comparativo 1).

5

Ejemplo 4

Actividad analgésica de las formas cristalinas del compuesto (I) en el modelo de dolor inducido por ácido acético (calambres) en ratones

10 Para reproducir el dolor agudo visceral y somático profundo (dolor nociceptivo), se usó el método de "dolor inducido por ácido acético (calambres)" en ratones. Los ratones recibieron una solución de ácido acético al 0.75% por vía intraperitoneal (a una dosis de 0.1 ml/10 g de peso corporal),
15 2 horas después de la administración de los compuestos de prueba. Se contó el número de calambres desde el primer hasta el vigésimo minuto (inclusive) después de modelar el estado patológico. El cálculo de la DE_{50} (la dosis media efectiva de actividad analgésica en este modelo para ratones) se realizó
20 mediante el método de mínimos cuadrados.

Se prepararon dos muestras del compuesto (I) y se usaron en el ensayo de "giro de cola":

La primera muestra es una muestra dispersa de la forma I. Se preparó añadiendo una solución saturada caliente
25 (65 °C) del ejemplo comparativo 1 (forma I) en alcohol etílico

al agua a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) y presión atmosférica (aproximadamente 101,325 KPa). La Forma I dispersa tiene un tamaño de partícula (D(50)) de alrededor de 29 µm.

5 La segunda muestra es una muestra dispersa del Ejemplo Inventivo 1, es decir, el compuesto (I) en la forma cristalina II. Esta muestra se prepara dispersando el Ejemplo Inventivo 1 en una solución salina estabilizada con Tween-80. La estructura cristalina permanece sin alteración. La Forma II
10 dispersa tiene un tamaño de partícula (D(50)) de alrededor de 24.3 µm.

Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

15

Forma cristalina del compuesto (I)	Forma I dispersa	Forma II dispersa
DE ₅₀ (Dosis efectiva promedio (50%)), mg/kg	1.87 mg/kg.	0.89 mg/kg

Como se muestra en la Tabla 3, el valor de la dosis efectiva media para la Forma II dispersa (0.89 mg/kg) es sustancialmente menor que para la Forma I dispersa (1.87
20 mg/kg). Con respecto a este modelo de dolor (es decir, el tratamiento del dolor nociceptivo), la Forma II posee

sorprendentemente más del doble de actividad que la Forma I. Estos resultados indican, por tanto, que, con respecto al dolor nociceptivo, la Forma II (Ejemplo Inventivo 1) muestra sorprendentemente una biodisponibilidad mayor en comparación
5 con la Forma I (Ejemplo comparativo 1).

Se sabe que el compuesto (I) presenta propiedades analgésicas, como se ha mostrado anteriormente y en WO2018/067102, por ejemplo. Los resultados de los Ejemplos 3 y 4 indican que la Forma II del compuesto (I) mostrará una
10 biodisponibilidad mejorada similar con respecto a la neuropatía (central y periférica) y la neuropatía diabética.

Las siguientes características esenciales nos permiten obtener dicho resultado técnico: desarrollar una forma fácil de obtener una forma cristalina del Compuesto (I) y una
15 composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y la prevención del dolor neuropático, la prevención del dolor nociceptivo.