

FORMA CRISTALINA DE UN COMPUESTO DE ÓXIDO DE NITRÓGENO DE PIRIDINA Y USO DE LA MISMA

La presente solicitud reivindica los siguientes derechos de prioridad: Número de solicitud: CN
5 202110265997,3, fecha de solicitud: 11 de marzo de 2021; Número de solicitud: CN
202210195905,3, fecha de solicitud: 1 de marzo de 2022.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente divulgación se refiere a una forma cristalina de un compuesto representado por
la fórmula (I), una composición farmacéutica, y un uso como un bloqueador del canal de sodio
10 controlado por voltaje (NaV) del mismo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El dolor es uno de los síntomas clínicos más comunes y es el quinto signo vital después de la
respiración, el pulso, la presión arterial y la temperatura corporal, y afecta gravemente la
calidad de vida de los pacientes. Según las estadísticas, el mercado mundial de analgésicos
15 fue de aproximadamente US\$36 mil millones en 2018 y se espera que alcance US\$56 mil
millones en 2023. Los pacientes agudos moderados y graves dependen principalmente de los
opioides que representan aproximadamente dos tercios de la cuota de mercado de
analgésicos, que crecerán de manera constante a una tasa de crecimiento anual compuesta
del 2,5 % en el futuro. El número de pacientes con dolor crónico, principalmente los que
20 padecen dolor neuropático y dolor de artritis, está aumentando año tras año, y se espera que
el mercado muestre una tasa de crecimiento anual compuesta de aproximadamente el 18 %,
que será la principal fuerza impulsora para el crecimiento continuo del mercado mundial de
dolor durante la próxima década.

El dolor neuropático es un dolor crónico causado por daño o enfermedad del sistema
25 nervioso somatosensorial periférico, y sus síntomas incluyen dolor espontáneo y alodinia a

estimulación inofensiva normal. La etiología común del dolor neuropático incluye: diabetes, herpes zóster, lesión de la médula espinal, apoplejía, esclerosis múltiple, cáncer, infección por VIH, radiculopatía lumbar o cervical, y traumatismo o daño neurológico postoperatorio. La osteoartritis, también conocida como artritis degenerativa, es la degeneración del hueso y el cartílago articular causada por diversos factores, que pueden conducir a superficies desiguales del hueso articular, y pueden formar espolones óseos, y las manifestaciones clínicas son principalmente dolor articular y rigidez articular. El dolor a largo plazo no sólo afecta la capacidad del paciente para dormir, trabajar y vivir, sino que también aumenta la incidencia de trastornos emocionales, tal como la depresión o la ansiedad, lo que trae una pesada carga económica para la familia y la sociedad del paciente.

Según los datos publicados por el Grupo de Interés Especial sobre el Dolor Neuropático (NeuPSIG), la prevalencia del dolor neuropático es de aproximadamente el 3,3 % al 8,2 %. Según este cálculo, sólo en China hay al menos 50 millones de pacientes. En 2017, había 30,5 millones de pacientes con dolor neuropático en los EE. UU., Japón y los cinco principales mercados de la UE (Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido), y la tendencia está aumentando año tras año. El dolor neuropático es una de las enfermedades más difíciles de tratar, y la mayoría de las opciones terapéuticas actuales siguen siendo insatisfactorias. Se ha reportado que sólo el 14,9 % de los pacientes ambulatorios pueden obtener alivio oportuno del dolor a través del tratamiento con fármaco, es decir, aproximadamente el 85 % de los pacientes con dolor no reciben tratamiento fármaco oportuno y efectivo, por lo que algunos pacientes tienen que buscar tratamiento mediante intervención quirúrgica. En la actualidad, los fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento clínico del dolor neuropático son principalmente moduladores de los canales de calcio (tales como pregabalina, gabapentina), antidepresivos tricíclicos y 5-hidroxitriptamina, inhibidores de la recaptación de norepinefrina (tales como duloxetina, venlafaxina y otros anticonvulsivos, y antidepresivos). Estos fármacos tienen una eficacia limitada y se asocian a diversas reacciones adversas. La duloxetina es uno de los medicamentos de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático, y los principales efectos secundarios incluyen reacción

gastrointestinal, náuseas, somnolencia, boca seca, sudoración y mareos, causando una tasa de retiro del 15 % al 20 %. La gabapentina y la pregabalina de los medicamentos antiepilépticos son los principales medicamentos para el tratamiento del dolor neuropático, causando muchos otros efectos adversos de mareos, somnolencia, edema periférico, aumento de peso, debilidad, dolor de cabeza y boca seca. En los últimos años, también se ha encontrado que la pregabalina causa la ideación suicida relacionada con el uso de fármaco y el comportamiento de autolesión en un número muy pequeño de pacientes.

El número de pacientes con osteoartritis es enorme; se estima que hay más de 400 millones de pacientes con osteoartritis en el mundo, y el número de pacientes en China supera los 100 millones. Actualmente no existe un tratamiento eficaz para el dolor de la osteoartritis. Los tratamientos disponibles clínicamente incluyen fisioterapia, terapia con fármacos y cirugía. La fisioterapia incluye hipertermia, hidroterapia, ultrasonido y masaje, etc., así como dispositivos de asistencia para reducir la presión articular y aliviar el dolor, pero el efecto es limitado, y la mayoría de los pacientes aún necesita depender de los medicamentos para el tratamiento. Todos estos medicamentos tienen diferentes grados de efectos secundarios. Los antiinflamatorios no esteroideos sólo son adecuados para el dolor leve a moderado y tienen efectos secundarios gastrointestinales, y riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los analgésicos opioides se usan para el dolor intenso, pero tienen efectos secundarios significativos, tales como náuseas y vómitos, estreñimiento y dependencia de fármaco, y no son adecuados para el uso a largo plazo. Por lo tanto, es de gran importancia económica y social desarrollar nuevos mecanismos para apuntar a nuevos objetivos, así como analgésicos seguros y eficaces, para satisfacer necesidades clínicas no cubiertas.

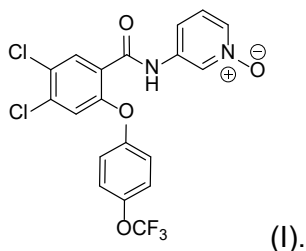
Los resultados de investigaciones recientes han revelado gradualmente que el subtipo 1,8 del canal de sodio (NaV1,8) juega un papel importante en la aparición y transmisión de la sensación de dolor. NaV1,8 es un canal de sodio controlado por voltaje, que se expresa principalmente en neuronas aferentes, incluidas las neuronas sensoriales, y desempeña un papel importante en el mantenimiento de la excitabilidad de las neuronas sensoriales

nociceptivas, el liberación y la persistencia de los potenciales de acción, y la regulación de la sensibilidad al dolor mediante el control de iones de sodio dentro y fuera de las células. Los pacientes con mutaciones activadoras de NaV1,8 desarrollan dolor paroxístico debido a la neuropatía de las fibras pequeñas (el daño de las fibras de A δ y la fibra C no mielinizada principalmente responsable de la transmisión del dolor). Enfermedades como la inflamación crónica y la diabetes pueden causar aumento de la expresión o alteración de las propiedades de NaV1,8, que sensibilizan las neuronas nociceptivas, causando diversos dolores. Sin embargo, los ratones knockout NaV1,8 son insensibles al dolor.

Con la determinación del estado de NaV1,8 en el dolor crónico, la investigación de fármacos basada en este objetivo también es cada vez más popular. En la actualidad, internacionalmente hay un bloqueador de moléculas pequeñas en la fase clínica II, y muchos otros bloqueadores de moléculas pequeñas y anticuerpos están en desarrollo preclínico, mientras que no hay otros medicamentos nuevos en investigación y desarrollo para este objetivo en China. A la vanguardia de la investigación y el desarrollo está el bloqueador de moléculas pequeñas Nav1,8 VX-150 de la compañía estadounidense Vertex, que ha sido probado en un ensayo clínico de fase II en pacientes con osteoartritis, dolor agudo y dolor causado por la neuropatía de fibra pequeña, en donde los tres estudios han producido resultados positivos, lo que indica que inhibir la actividad de Nav1,8 puede aliviar diversos dolores, incluido el dolor neuropático. En la actualidad, VX-150 ha obtenido la designación de la terapia de avance otorgada por la FDA en los EE. UU. para el tratamiento del dolor moderado a grave, una vez más demostrando que NaV1,8 es un objetivo potencial para la analgesia. Además, el mecanismo y los ensayos clínicos de fase II de los bloqueadores NaV1,8 muestran que tienen una amplia gama de aplicaciones, incluyendo dolor neuropático, dolor por osteoartritis, dolor agudo por lesiones y otro dolor. Además, tiene una seguridad relativamente alta, no causa adicción, y no tiene los efectos secundarios gastrointestinales, y efectos secundarios cardiovasculares y cerebrovasculares de medicamentos antiinflamatorios no esteroides; también puede ser utilizado en combinación con otros analgésicos para mejorar la eficacia y reducir los efectos secundarios.

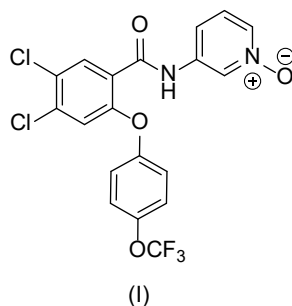
En los últimos años, los estudios también han demostrado que el subtipo 1,8 del canal de sodio (NaV1,8) tiene un cierto efecto regulador sobre la tos, y los bloqueadores NaV1,8 pueden usarse como medicamentos potenciales para el tratamiento de la tos.

La solicitud No. PCT/CN2020/114700 (la fecha de solicitud es el 11 de septiembre de 2020) proporciona un bloqueador NaV1,8, la estructura siendo la siguiente:



BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona una forma cristalina A de un compuesto representado por la fórmula (I), el patrón de difracción de polvo de rayos X del mismo comprende picos de difracción característicos en los siguientes ángulos de 2θ : $16,63\pm 0,2^\circ$, $18,04\pm 0,2^\circ$, $20,59\pm 0,2^\circ$, $23,38\pm 0,2^\circ$, $23,96\pm 0,2^\circ$, $29,19\pm 0,2^\circ$.



En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina A comprende picos de difracción característicos en los siguientes ángulos de 2θ : $12,46\pm 0,2^\circ$, $13,11\pm 0,2^\circ$, $16,63\pm 0,2^\circ$, $18,04\pm 0,2^\circ$, $20,59\pm 0,2^\circ$, $23,38\pm 0,2^\circ$, $23,96\pm 0,2^\circ$, $27,66\pm 0,2^\circ$, $29,19\pm 0,2^\circ$ y $29,82\pm 0,2^\circ$.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina A tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X,

sustancialmente como se muestra en la FIGURA 1.

En algunas modalidades de la presente divulgación, los datos analíticos del patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina A se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

2 θ (grados)	Altura de pico (recuento)	Anchura de semipico izquierdo (2 θ , grados)	Espaciado interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
9,12	194,66	0,1023	9,69	7,34
10,45	62,68	0,0768	8,46	2,36
12,46	474,47	0,1279	7,10	17,89
13,11	484,66	0,0768	6,75	18,28
13,69	313,40	0,0768	6,47	11,82
14,08	307,40	0,1023	6,29	11,59
16,26	297,26	0,0768	5,45	11,21
16,63	1162,91	0,1023	5,33	43,85
18,04	2179,55	0,1023	4,92	82,19
18,27	999,88	0,0768	4,86	37,70
18,87	459,70	0,1023	4,70	17,33
20,09	530,66	0,1023	4,42	20,01
20,37	538,27	0,0768	4,36	20,30
20,59	1214,61	0,1023	4,31	45,80
21,55	480,61	0,1279	4,12	18,12
22,90	315,04	0,1023	3,88	11,88
23,38	1059,72	0,1279	3,81	39,96
23,96	2651,91	0,1535	3,71	100,00
24,80	255,01	0,0768	3,59	9,62

24,98	236,50	0,1023	3,56	8,92
25,81	373,11	0,1023	3,45	14,07
26,01	351,26	0,1535	3,43	13,25
26,35	323,75	0,1023	3,38	12,21
27,66	351,59	0,1279	3,22	13,26
28,01	659,34	0,1279	3,19	24,86
29,19	952,09	0,1560	3,06	35,90
29,29	790,62	0,0936	3,05	29,81
29,82	596,15	0,1560	2,99	22,48
30,37	119,63	0,1560	2,94	4,51
30,91	137,38	0,1560	2,89	5,18
31,64	253,56	0,1560	2,83	9,56
32,30	492,61	0,1248	2,77	18,58
32,49	440,62	0,1872	2,75	16,62
33,01	87,51	0,2496	2,71	3,30
33,68	59,86	0,1560	2,66	2,26
34,00	46,50	0,1248	2,63	1,75
35,68	39,26	0,3744	2,51	1,48
36,30	87,36	0,1872	2,47	3,29
36,74	112,34	0,1872	2,44	4,24
37,05	51,08	0,1872	2,42	1,93
38,22	143,30	0,0936	2,35	5,40

En algunas modalidades de la presente divulgación, cuando la forma cristalina A es sometida a análisis termogravimétrico (TGA), la forma cristalina A calentada a 150 °C tiene una pérdida de peso del 3,9 %, con una tolerancia de error de $\pm 0,2$ %.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina A tiene un análisis termogravimétrico sustancialmente como se muestra en la FIGURA 2.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la forma cristalina A tiene un pico endotérmico a $101,1\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina A tiene una curva de calorimetría de barrido diferencial DSC sustancialmente como se muestra en la

5 FIGURA 3.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina A es un hidrato, y el contenido de humedad del hidrato es de 2,0 % en peso a 6,0 % en peso, con una tolerancia de error de $\pm 0,2\text{ }%$.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina A es un hidrato,
10 y el contenido de humedad del hidrato es de 3,0 % en peso a 5,0 % en peso, con una tolerancia de error de $\pm 0,2\text{ }%$.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina A es un hidrato, y el contenido de humedad del hidrato es de 2,1 % en peso, 2,3 % en peso, 2,5 % en peso, 2,8 % en peso, 3,1 % en peso, 3,2 % en peso, 3,5 % en peso, 3,8 % en peso, 4,1 % en peso,
15 4,2 % en peso, 4,5 % en peso, 4,8 % en peso, 5,1 % en peso, 5,2 % en peso, 5,5 % en peso, 5,8 % en peso, o 6,1 % en peso, con una tolerancia de error de $\pm 0,2\text{ }%$.

En un aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona una forma cristalina B del compuesto representado por la fórmula (I), el patrón de difracción de polvo de rayos X del mismo comprende picos de difracción característicos en los siguientes
20 ángulos de 2θ : $12,28\pm 0,2^{\circ}$, $14,47\pm 0,2^{\circ}$, $18,86\pm 0,2^{\circ}$, $23,09\pm 0,2^{\circ}$, $25,50\pm 0,2^{\circ}$ y $27,58\pm 0,2^{\circ}$.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina B comprende picos de difracción característicos en los siguientes ángulos de 2θ : $12,28\pm 0,2^{\circ}$, $14,47\pm 0,2^{\circ}$, $16,81\pm 0,2^{\circ}$, $18,86\pm 0,2^{\circ}$, $19,78\pm 0,2^{\circ}$, $23,09\pm 0,2^{\circ}$, $25,09\pm 0,2^{\circ}$, $25,50\pm 0,2^{\circ}$, $27,58\pm 0,2^{\circ}$ y $28,19\pm 0,2^{\circ}$.

25 En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de difracción de polvo

de rayos X de la forma cristalina B tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X, sustancialmente como se muestra en la FIGURA 4.

En algunas modalidades de la presente divulgación, los datos analíticos del patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina B se muestran en la Tabla 2.

5 Tabla 2

2 θ (grados)	Altura de pico (recuento)	Anchura de semipico izquierdo (2 θ , grados)	Espaciado interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
12,28	472,40	0,1023	7,21	44,21
12,86	233,62	0,1023	6,88	21,86
12,98	243,81	0,0768	6,82	22,82
14,47	616,06	0,0768	6,12	57,65
15,26	130,53	0,1279	5,81	12,21
16,81	333,57	0,1279	5,27	31,22
17,68	178,98	0,1279	5,02	16,75
18,86	858,34	0,1023	4,70	80,33
19,62	491,77	0,0768	4,53	46,02
19,78	565,46	0,1279	4,49	52,92
20,08	287,82	0,1279	4,42	26,93
20,74	122,89	0,1023	4,28	11,50
21,75	144,28	0,1535	4,09	13,50
22,27	422,29	0,1535	3,99	39,52
22,94	460,81	0,0768	3,88	43,12
23,09	725,40	0,1535	3,85	67,88
23,37	317,93	0,1279	3,81	29,75

2 θ (grados)	Altura de pico (recuento)	Anchura de semipico izquierdo (2 θ , grados)	Espaciado interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
23,80	361,16	0,1279	3,74	33,80
24,70	219,92	0,0768	3,60	20,58
25,09	664,34	0,1535	3,55	62,17
25,50	689,54	0,1791	3,49	64,53
25,87	488,02	0,1279	3,44	45,67
26,68	147,73	0,1535	3,34	13,82
27,58	1068,58	0,1791	3,23	100,00
28,19	733,98	0,1791	3,17	68,69
28,89	349,01	0,1535	3,09	32,66
29,15	298,10	0,1791	3,06	27,90
29,64	67,14	0,1535	3,01	6,28
30,69	32,97	0,3070	2,91	3,09
31,34	133,89	0,2047	2,85	12,53
32,10	115,56	0,1023	2,79	10,81
32,80	90,71	0,1023	2,73	8,49
33,49	156,59	0,1791	2,68	14,65
34,96	149,08	0,2047	2,57	13,95
35,41	127,35	0,2558	2,54	11,92
36,72	69,79	0,1535	2,45	6,53
37,44	62,41	0,1535	2,40	5,84
37,85	81,06	0,2047	2,38	7,59
38,52	89,49	0,2047	2,34	8,37
39,01	78,00	0,2047	2,31	7,30

En algunas modalidades de la presente divulgación, cuando la forma cristalina B es sometida a análisis termogravimétrico (TGA), la forma cristalina B calentada a 150 °C tiene una pérdida de peso del 1,2 %, con una tolerancia de error de $\pm 0,1$ %.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina B tiene un análisis termogravimétrico sustancialmente como se muestra en la FIGURA 5.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la forma cristalina B tiene un pico endotérmico a $148,4 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina B tiene una curva de calorimetría de barrido diferencial DSC sustancialmente como se muestra en la FIGURA 6.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina B es una forma cristalina anhidra.

En un aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona una forma cristalina C del compuesto representado por la fórmula (I), el patrón de difracción de polvo de rayos X del mismo comprende picos de difracción característicos en los siguientes ángulos de 2θ : $8,22 \pm 0,2^{\circ}$, $17,33 \pm 0,2^{\circ}$, $19,55 \pm 0,2^{\circ}$, $20,27 \pm 0,2^{\circ}$, $21,99 \pm 0,2^{\circ}$ y $24,90 \pm 0,2^{\circ}$.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina C comprende picos de difracción característicos en los siguientes ángulos de 2θ : $8,22 \pm 0,2^{\circ}$, $13,80 \pm 0,2^{\circ}$, $17,33 \pm 0,2^{\circ}$, $19,55 \pm 0,2^{\circ}$, $20,27 \pm 0,2^{\circ}$, $21,99 \pm 0,2^{\circ}$, $23,00 \pm 0,2^{\circ}$, $23,95 \pm 0,2^{\circ}$, $24,90 \pm 0,2^{\circ}$ y $26,10 \pm 0,2^{\circ}$.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina C tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X, sustancialmente como se muestra en la FIGURA 7.

En algunas modalidades de la presente divulgación, los datos analíticos del patrón de

difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina C se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

2 θ (grados)	Altura de pico (recuento)	Anchura de semipico izquierdo (2 θ , grados)	Espaciado interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
5,79	83,95	0,1535	15,26	3,81
6,91	96,81	0,2047	12,80	4,40
8,22	393,33	0,0768	10,75	17,87
9,15	66,45	0,3070	9,67	3,02
13,80	345,63	0,1023	6,42	15,71
14,40	124,15	0,1279	6,15	5,64
15,36	98,48	0,1535	5,77	4,47
16,66	163,54	0,1279	5,32	7,43
17,33	360,24	0,1279	5,12	16,37
18,30	236,07	0,1023	4,85	10,73
18,95	269,47	0,1279	4,68	12,25
19,55	463,42	0,1279	4,54	21,06
20,27	2200,59	0,1535	4,38	100,00
20,59	369,74	0,0768	4,31	16,80
21,48	509,04	0,1279	4,14	23,13
21,99	614,82	0,1279	4,04	27,94
22,46	118,99	0,2558	3,96	5,41
23,00	566,12	0,1279	3,87	25,73
23,95	625,19	0,2303	3,71	28,41
24,90	800,88	0,1535	3,58	36,39
25,49	180,75	0,1279	3,49	8,21

26,10	469,25	0,1791	3,41	21,32
26,70	231,05	0,1535	3,34	10,50
28,06	247,13	0,2047	3,18	11,23
28,44	251,73	0,1023	3,14	11,44
29,04	559,88	0,1535	3,08	25,44
30,02	78,93	0,5117	2,98	3,59
30,88	133,85	0,1535	2,90	6,08
32,85	182,12	0,1535	2,73	8,28

En algunas modalidades de la presente divulgación, cuando la forma cristalina C se somete al análisis termogravimétrico (TGA), la forma cristalina C calentada a 80 °C tiene una pérdida de peso del 1,2 %, y la forma cristalina C calentada de 80 °C a 150 °C tiene una pérdida de peso de paso de 7,0 %, con una tolerancia de error de $\pm 0,1$ %.

- 5 En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina C tiene un análisis termogravimétrico sustancialmente como se muestra en la FIGURA 8.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la forma cristalina C tiene un pico endotérmico superpuesto a $106,6 \pm 3$ °C y $111,3 \pm 3$ °C.

- 10 En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina C tiene una curva de calorimetría de barrido diferencial DSC sustancialmente como se muestra en la FIGURA 9.

- 15 En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina C es un solvato de 1,4-dioxano, y el contenido del 1,4-dioxano es de 3 % en peso a 17 % en peso, con una tolerancia de error de $\pm 0,2$ %.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina C es un solvato de 1,4-dioxano, y el contenido del 1,4-dioxano es de 6 % en peso a 16 % en peso, con una

tolerancia de error de $\pm 0,2$ %.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina C es un solvato de 1,4-dioxano, y el contenido de 1,4-dioxano es de 3,1 % en peso, 3,3 % en peso, 3,5 % en peso, 3,8 % en peso, 4,1 % en peso, 4,3 % en peso, 4,5 % en peso, 4,8 % en peso, 5,1 % en peso, 5,3 % en peso, 5,5 % en peso, 5,8 % en peso, 6,1 % en peso, 6,3 % en peso, 6,5 % en peso, 6,8 % en peso, 7,1 % en peso, 7,3 % en peso, 7,5 % en peso, 7,8 % en peso, 8,1 % en peso, 8,3 % en peso, 8,5 % en peso, 8,8 % en peso, 9,1 % en peso, 9,3 % en peso, 9,5 % en peso, 9,7 % en peso, 10,1 % en peso, 10,3 % en peso, 10,5 % en peso, 10,8 % en peso, 11,1 % en peso, 11,3 % en peso, 11,5 % en peso, 11,8 % en peso, 12,1 % en peso, 12,3 % en peso, 12,5 % en peso, 12,8 % en peso, 13,1 % en peso, 13,3 % en peso, 13,5 % en peso, 13,8 % en peso, 14,1 % en peso, 14,3 % en peso, 14,5 % en peso, 14,8 % en peso, 15,1 % en peso, 15,3 % en peso, 15,5 % en peso, 15,8 % en peso, 16,1 % en peso, 16,3 % en peso, 16,5 % en peso, 16,8 % en peso, o 17,1 % en peso, con una tolerancia de error de $\pm 0,02$ %.

En un aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona una forma cristalina D del compuesto representado por la fórmula (I), el patrón de difracción de polvo de rayos X del mismo comprende picos de difracción característicos en los siguientes ángulos de 2θ : $5,63 \pm 0,2^\circ$, $16,81 \pm 0,2^\circ$, $20,40 \pm 0,2^\circ$, $21,50 \pm 0,2^\circ$, $22,23 \pm 0,2^\circ$ y $26,08 \pm 0,2^\circ$.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina D comprende picos de difracción característicos en los siguientes ángulos de 2θ : $5,63 \pm 0,2^\circ$, $11,02 \pm 0,2^\circ$, $16,81 \pm 0,2^\circ$, $19,58 \pm 0,2^\circ$, $20,40 \pm 0,2^\circ$, $21,50 \pm 0,2^\circ$, $22,23 \pm 0,2^\circ$, $24,17 \pm 0,2^\circ$, $26,08 \pm 0,2^\circ$ y $28,44 \pm 0,2^\circ$.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina D tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X, sustancialmente como se muestra en la FIGURA 10.

En algunas modalidades de la presente divulgación, los datos analíticos del patrón de

difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina D se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

2 θ (grados)	Altura de pico (recuento)	Anchura de semipico izquierdo (2 θ , grados)	Espaciado interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
5,63	413,93	0,1535	15,71	71,28
7,55	124,98	0,2558	11,71	21,52
11,02	198,60	0,1279	8,03	34,20
11,78	72,39	0,1535	7,52	12,47
12,70	34,66	0,1535	6,97	5,97
13,90	99,56	0,2047	6,37	17,14
14,60	164,05	0,0768	6,07	28,25
15,94	82,72	0,1535	5,56	14,24
16,81	329,74	0,1535	5,27	56,78
17,57	113,52	0,1023	5,05	19,55
17,85	80,20	0,0768	4,97	13,81
18,91	141,15	0,0768	4,69	24,31
19,33	180,52	0,0768	4,59	31,08
19,58	191,08	0,1791	4,53	32,90
20,40	250,42	0,1279	4,35	43,12
21,00	220,24	0,1535	4,23	37,92
21,50	580,73	0,1535	4,13	100,00
22,23	349,48	0,1023	4,00	60,18
22,57	323,98	0,1279	3,94	55,79
24,17	227,60	0,1279	3,68	39,19
24,75	84,42	0,1535	3,60	14,54

25,62	215,20	0,1279	3,48	37,06
26,08	248,26	0,1023	3,42	42,75
26,77	88,81	0,1535	3,33	15,29
27,36	98,02	0,1535	3,26	16,88
28,44	216,72	0,1279	3,14	37,32
29,28	119,82	0,2047	3,05	20,63
29,86	138,38	0,1791	2,99	23,83
31,94	108,97	0,2047	2,80	18,76
32,43	71,24	0,1535	2,76	12,27

En algunas modalidades de la presente divulgación, cuando la forma cristalina D se somete al análisis termogravimétrico (TGA), la forma cristalina D calentada a 80 °C tiene una pérdida de peso del 0,9 %, y la forma cristalina D calentada de 80 °C a 150 °C tiene una pérdida de peso de 7,0 %, con una tolerancia de error de $\pm 0,1$ %.

- 5 En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina D tiene un análisis termogravimétrico sustancialmente como se muestra en la FIGURA 11.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la forma cristalina D tiene dos picos endotérmicos a $97,8 \pm 3$ °C y $149,2 \pm 3$ °C.

- 10 En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina D tiene una curva de calorimetría de barrido diferencial DSC sustancialmente como se muestra en la FIGURA 12.

- 15 En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina D es un solvato de metiletilcetona, y el contenido de metiletilcetona es de 4 % en peso a 14 % en peso, con una tolerancia de error de $\pm 0,2$ %.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina D es un solvato

de metiletilcetona, y el contenido de metiletilcetona es de 6 % en peso a 14 % en peso, con una tolerancia de error de $\pm 0,2$ %

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina D es un solvato de metiletilcetona, y el contenido de la metiletilcetona es de 4,1 % en peso, 4,3 % en peso, 4,5 % en peso, 4,8 % en peso, 5,1 % en peso, 5,3 % en peso, 5,5 % en peso, 5,8 % en peso, 6,1 % en peso, 6,3 % en peso, 6,5 % en peso, 6,8 % en peso, 7,1 % en peso, 7,3 % en peso, 7,4 % en peso, 7,5 % en peso, 7,8 % en peso, 8,1 % en peso, 8,3 % en peso, 8,5 % en peso, 8,8 % en peso, 9,1 % en peso, 9,3 % en peso, 9,5 % en peso, 9,8 % en peso, 10,1 % en peso, 10,3 % en peso, 10,5 % en peso, 10,7 % en peso, 10,9 % en peso, 11,1 % en peso, 11,3 % en peso, 11,5 % en peso, 11,8 % en peso, 12,1 % en peso, 12,3 % en peso, 12,5 % en peso, 12,8 % en peso, 13,1 % en peso, 13,3 % en peso, 13,5 % en peso, 13,6 % en peso, 13,8 % en peso o 14,1 % en peso, con una tolerancia de error de $\pm 0,2$ %.

En un aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona una forma cristalina E del compuesto representado por la fórmula (I), el patrón de difracción de polvo de rayos X del mismo comprende picos de difracción característicos en los siguientes ángulos de 2θ : $5,75 \pm 0,2^\circ$, $13,71 \pm 0,2^\circ$, $18,29 \pm 0,2^\circ$, $20,18 \pm 0,2^\circ$, $22,92 \pm 0,2^\circ$ y $23,96 \pm 0,2^\circ$.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina E comprende picos de difracción característicos en los siguientes ángulos de 2θ : $5,75 \pm 0,2^\circ$, $13,71 \pm 0,2^\circ$, $16,65 \pm 0,2^\circ$, $17,17 \pm 0,2^\circ$, $18,29 \pm 0,2^\circ$, $20,18 \pm 0,2^\circ$, $22,92 \pm 0,2^\circ$, $23,96 \pm 0,2^\circ$, $24,76 \pm 0,2^\circ$ y $29,18 \pm 0,2^\circ$.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina E tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X, sustancialmente como se muestra en la FIGURA 13.

En algunas modalidades de la presente divulgación, los datos analíticos del patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina E se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

2θ (grados)	Altura de pico (recuento)	Anchura de semipico izquierdo (2θ , grados)	Espaciado interplanar ($\text{\AA}$)	Intensidad relativa (%)
5,75	423,32	0,0768	15,38	51,60
8,23	74,27	0,2047	10,75	9,05
9,14	278,10	0,1023	9,67	33,90
9,69	57,21	0,1535	9,13	6,97
13,71	434,75	0,0768	6,46	52,99
15,28	89,43	0,1023	5,80	10,90
16,27	90,44	0,0768	5,45	11,02
16,65	268,17	0,0768	5,33	32,69
17,17	371,35	0,1279	5,16	45,26
18,05	241,81	0,0768	4,91	29,47
18,29	820,39	0,1023	4,85	100,00
19,46	95,74	0,1535	4,56	11,67
20,18	428,58	0,1535	4,40	52,24
20,60	212,87	0,1023	4,31	25,95
21,79	148,23	0,1023	4,08	18,07
22,92	634,67	0,1279	3,88	77,36
23,36	99,40	0,1535	3,81	12,12
23,96	561,62	0,1279	3,71	68,46
24,76	284,98	0,1535	3,60	34,74
25,49	72,78	0,1535	3,49	8,87
26,07	126,02	0,1535	3,42	15,36
26,63	91,36	0,1535	3,35	11,14

27,64	83,91	0,1535	3,23	10,23
28,04	253,71	0,1279	3,18	30,93
29,18	477,61	0,1023	3,06	58,22
29,82	87,63	0,1535	3,00	10,68
30,92	65,42	0,2047	2,89	7,97
31,67	52,63	0,1535	2,83	6,42
32,32	138,25	0,1023	2,77	16,85
32,49	196,14	0,0768	2,76	23,91

En algunas modalidades de la presente divulgación, cuando la forma cristalina E se somete al análisis termogravimétrico (TGA), la forma cristalina E calentada a 80 °C tiene una pérdida de peso del 1,9 %, y la forma cristalina E calentada de 80 °C a 150 °C tiene una pérdida de peso de 4,9 %, con una tolerancia de error de $\pm 0,1$ %.

- 5 En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina E tiene un análisis termogravimétrico sustancialmente como se muestra en la FIGURA 14.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la forma cristalina E tiene un pico endotérmico amplio a $94,1 \pm 3$ °C.

- 10 En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina E tiene una curva de calorimetría de barrido diferencial DSC sustancialmente como se muestra en la FIGURA 15.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina E es un solvato de tetrahydrofurano, y el contenido del tetrahydrofurano es de 2 % en peso a 14 % en peso, con una tolerancia de error de $\pm 0,2$ %.

- 15 En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina E es un solvato de tetrahydrofurano, y el contenido del tetrahydrofurano es de 2,1 % en peso, 2,3 % en peso, 2,5 % en peso, 2,8 % en peso, 3,1 % en peso, 3,3 % en peso, 3,5 % en peso, 3,8 % en peso,

4,1 % en peso, 4,3 % en peso, 4,5 % en peso, 4,8 % en peso, 5,1 % en peso, 5,3 % en peso, 5,5 % en peso, 5,8 % en peso, 6,1 % en peso, 6,3 % en peso, 6,5 % en peso, 6,8 % en peso, 7,1 % en peso, 7,3 % en peso, 7,4 % en peso, 7,5 % en peso, 7,8 % en peso, 8,1 % en peso, 8,3 % en peso, 8,5 % en peso, 8,8 % en peso, 9,1 % en peso, 9,3 % en peso, 9,5 % en peso , 9,8 % en peso, 10,1 % en peso, 10,3 % en peso, 10,5 % en peso, 10,7 % en peso, 10,9 % en peso, 11,1 % en peso, 11,3 % en peso, 11,5 % en peso, 11,8 % en peso, 12,1 % en peso, 12,3 % en peso, 12,5 % en peso, 12,8 % en peso, 13,1 % en peso, 13,3 % en peso, 13,5 % en peso, 13,6 % en peso, 13,8 % en peso, o 14,1 % en peso, con una tolerancia de error de $\pm 0,02$ %.

10 En un aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona una forma cristalina F del compuesto representado por la fórmula (I), el patrón de difracción de polvo de rayos X del mismo comprende picos de difracción característicos en los siguientes ángulos de 2θ : $17,24 \pm 0,2^\circ$, $20,28 \pm 0,2^\circ$, $23,03 \pm 0,2^\circ$, $23,96 \pm 0,2^\circ$, $24,89 \pm 0,2^\circ$ y $28,96 \pm 0,2^\circ$.

15 En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina F comprende picos de difracción característicos en los siguientes ángulos de 2θ : $5,78 \pm 0,2^\circ$, $14,31 \pm 0,2^\circ$, $17,24 \pm 0,2^\circ$, $20,28 \pm 0,2^\circ$, $22,06 \pm 0,2^\circ$, $23,03 \pm 0,2^\circ$, $23,96 \pm 0,2^\circ$, $24,89 \pm 0,2^\circ$, $26,27 \pm 0,2^\circ$ y $28,96 \pm 0,2^\circ$.

20 En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina F tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X, sustancialmente como se muestra en la FIGURA 16.

En algunas modalidades de la presente divulgación, los datos analíticos del patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina F se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

2 θ (grados)	Altura de pico (recuento)	Anchura de semipico	Espaciado interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
---------------------	------------------------------	------------------------	------------------------------	----------------------------

		izquierdo (2θ, grados)		
5,78	239,22	0,1023	15,30	24,50
9,72	155,38	0,1023	9,10	15,91
13,86	142,42	0,0768	6,39	14,59
14,31	153,72	0,1023	6,19	15,74
15,12	151,09	0,1279	5,86	15,47
16,21	49,24	0,1535	5,47	5,04
17,24	805,54	0,1279	5,14	82,50
17,48	231,23	0,1023	5,07	23,68
18,47	24,44	0,1535	4,80	2,50
19,47	167,16	0,0768	4,56	17,12
19,71	177,73	0,0768	4,50	18,20
20,28	976,41	0,1023	4,38	100,00
21,28	159,45	0,1535	4,18	16,33
21,73	196,57	0,0768	4,09	20,13
22,06	222,84	0,1791	4,03	22,82
22,49	83,39	0,1535	3,95	8,54
23,03	461,85	0,1023	3,86	47,30
23,96	419,97	0,2047	3,71	43,01
24,89	565,92	0,1535	3,58	57,96
25,48	196,78	0,1535	3,50	20,15
26,27	230,50	0,1023	3,39	23,61
26,62	205,17	0,1023	3,35	21,01
28,39	253,15	0,1535	3,14	25,93
28,96	534,42	0,1023	3,08	54,73
30,35	43,92	0,2047	2,94	4,50
30,90	130,26	0,1791	2,89	13,34

32,80	86,80	0,2047	2,73	8,89
34,32	46,84	0,4093	2,61	4,80
35,45	39,99	0,2047	2,53	4,10

En algunas modalidades de la presente divulgación, cuando la forma cristalina F se somete a análisis termogravimétrico (TGA), la forma cristalina F calentada a 150 °C tiene una pérdida de peso del 11,5 %, con una tolerancia de error de $\pm 0,1$ %.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina F tiene un
5 análisis termogravimétrico sustancialmente como se muestra en la FIGURA 17.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina F tiene un pico endotérmico a 105,2 °C $\pm$ 3 °C.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina F tiene una
10 curva de calorimetría de barrido diferencial DSC sustancialmente como se muestra en la FIGURA 18.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina F es un solvato de cloroformo, y el contenido del cloroformo es de 5 % en peso a 21 % en peso, con una tolerancia de error de $\pm 0,2$ por ciento.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina F es un solvato
15 de cloroformo, y el contenido del cloroformo es de 11 % en peso a 21 % en peso, con una tolerancia de error de $\pm 0,2$ por ciento.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina F es un solvato de cloroformo, y el contenido del cloroformo es de 5,1 % en peso, 5,3 % en peso, 5,5 % en peso, 5,8 % en peso, 6,1 % en peso, 6,3 % en peso, 6,5 % en peso, 6,8 % en peso, 7,1 % en peso, 7,3 % en peso, 7,4 % en peso, 7,5 % en peso, 7,8 % en peso, 8,1 % en peso, 8,3 % en peso, 8,5 % en peso, 8,8 % en peso, 9,1 % en peso, 9,3 % en peso, 9,5 % en peso, 9,8 % en peso, 10,1 % en peso, 10,3 % en peso, 10,5 % en peso, 10,7 % en peso, 10,9 % en peso,
20

11,1 % en peso, 11,3 % en peso, 11,5 % en peso, 11,8 % en peso, 12,1 % en peso, 12,3 % en peso, 12,5 % en peso, 12,8 % en peso, 13,1 % en peso, 13,3 % en peso, 13,5 % en peso, 13,6 % en peso, 13,8 % en peso, 14,1 % en peso, 14,3 % en peso, 14,5 % en peso, 14,8 % en peso, 15,1 % en peso, 15,3 % en peso, 15,5 % en peso, 15,8 % en peso, 16,1 % en peso, 16,3 % en peso, 16,5 % en peso, 16,8 % en peso, 17,1 % en peso, 17,3 % en peso, 17,5 % en peso, 17,8 % en peso, 18,1 % en peso, 18,3 % en peso, 18,5 % en peso, 18,8 % en peso, 19,1 % en peso, 19,3 % en peso, 19,5 % en peso, 19,8 % en peso, 20,1 % en peso, 20,3 % en peso, 20,5 % en peso, 20,6 % en peso, 20,7 % en peso, 20,8 % en peso o 21,1 % en peso, con una tolerancia de error de $\pm 0,02$ %.

10 En un aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona una forma cristalina G del compuesto representado por la fórmula (I), el patrón de difracción de polvo de rayos X del mismo comprende picos de difracción característicos en los siguientes ángulos de 2θ : $15,53 \pm 0,2^\circ$, $17,08 \pm 0,2^\circ$, $21,41 \pm 0,2^\circ$, $23,23 \pm 0,2^\circ$, $26,00 \pm 0,2^\circ$ y $28,49 \pm 0,2^\circ$

15 En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina G comprende picos de difracción característicos en los siguientes ángulos de 2θ : $10,54 \pm 0,2^\circ$, $13,02 \pm 0,2^\circ$, $15,53 \pm 0,2^\circ$, $17,08 \pm 0,2^\circ$, $21,41 \pm 0,2^\circ$, $23,23 \pm 0,2^\circ$, $25,10 \pm 0,2^\circ$, $26,00 \pm 0,2^\circ$, $27,17 \pm 0,2^\circ$ y $28,49 \pm 0,2^\circ$.

20 En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina G tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X, sustancialmente como se muestra en la FIGURA 19.

En algunas modalidades de la presente divulgación, los datos analíticos del patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina G se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

2θ (grados)	Altura de pico (recuento)	Anchura de semipico	Espaciado interplanar (Å)	Intensidad relativa (%)
--------------------	------------------------------	------------------------	------------------------------	----------------------------

		izquierdo (20, grados)		
5,26	166,80	0,1535	16,79	7,21
10,54	521,78	0,1023	8,39	22,56
12,28	149,34	0,1535	7,21	6,46
13,02	404,54	0,1023	6,80	17,49
14,42	160,92	0,1535	6,14	6,96
15,53	625,10	0,1023	5,71	27,02
17,08	661,47	0,1279	5,19	28,60
17,68	132,53	0,2047	5,02	5,73
18,89	303,22	0,1023	4,70	13,11
19,77	156,95	0,3070	4,49	6,78
21,13	585,57	0,0768	4,20	25,31
21,41	1033,95	0,1279	4,15	44,70
22,24	130,35	0,1535	4,00	5,64
22,85	311,38	0,1023	3,89	13,46
23,23	1481,52	0,1535	3,83	64,05
23,57	613,05	0,1023	3,78	26,50
25,10	518,34	0,1023	3,55	22,41
25,47	235,60	0,1023	3,50	10,18
26,00	2313,18	0,1023	3,43	100,00
27,17	515,97	0,1023	3,28	22,31
28,49	904,11	0,1279	3,13	39,09
28,89	163,06	0,1535	3,09	7,05
29,32	495,64	0,1023	3,05	21,43
29,75	139,77	0,1535	3,00	6,04
31,02	245,24	0,1279	2,88	10,60
31,79	132,59	0,1535	2,82	5,73

33,05	97,60	0,1535	2,71	4,22
33,88	113,47	0,1535	2,65	4,91

En algunas modalidades de la presente divulgación, cuando la forma cristalina G se somete a análisis termogravimétrico (TGA), la forma cristalina G calentada a 160 °C tiene una pérdida de peso del 2,3 %, con una tolerancia de error de $\pm 0,1$ %.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina G tiene un
5 análisis termogravimétrico sustancialmente como se muestra en la FIGURA 20.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el patrón de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina G tiene un pico endotérmico a 149,0 °C $\pm$ 3 °C.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la forma cristalina G tiene una
10 curva de calorimetría de barrido diferencial DSC sustancialmente como se muestra en la FIGURA 21.

En algunas modalidades de la presente revelación, la forma cristalina G es una forma cristalina anhidra.

En otro aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación también divulga una composición farmacéutica. En algunas modalidades de la presente divulgación, la
15 composición farmacéutica comprende la forma cristalina A a G.

En algunas modalidades de la presente divulgación, la composición farmacéutica comprende además un portador, excipiente, diluyente, adyuvante, vehículo farmacéuticamente aceptable, o su combinación.

En otro aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación también divulga el
20 uso de las formas cristalinas A a G, o la composición farmacéutica en la fabricación de un medicamento para inhibir un canal de sodio controlado por voltaje de un individuo.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el canal de sodio controlado por

voltaje es NaV1.8.

En otro aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación también divulga un uso de las formas cristalinas A a G en la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir el dolor, la tos o aliviar su gravedad en un individuo.

5 En algunas modalidades de la presente divulgación, el dolor se selecciona de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor primario, dolor postoperatorio, dolor visceral, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia y arritmia.

10 En algunas modalidades de la presente divulgación, el dolor intestinal se selecciona de dolor de enfermedad inflamatoria intestinal, dolor de enfermedad de Crohn y dolor de cistitis intersticial.

15 En algunas modalidades de la presente divulgación, el dolor neuropático se selecciona de neuralgia postherpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial dolorosa relacionada con el VIH, neuralgia del trigémino, síndrome de quemadura bucal, dolor postoperatorio tras amputación, dolor fantasma, neuroma doloroso, neuroma traumático, neuroma muerto, lesión por aplastamiento del nervio, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, radiculalgia, ciática, avulsión nerviosa, avulsión del plexo braquial, síndrome de dolor regional complejo, neuralgia causada por terapia farmacológica, neuralgia causada por quimioterapia contra el cáncer, neuralgia causada por terapia antirretroviral, dolor tras lesión medular, neuropatía 20 primaria de fibras pequeñas, neuropatía sensorial primaria, y cefalea autonómica del trigémino.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el dolor musculoesquelético se selecciona de dolor de osteoartritis, dolor de espalda, dolor por frío, dolor por quemaduras y dolor de muelas.

25 En algunas modalidades de la presente divulgación, el dolor inflamatorio se selecciona de dolor de artritis reumatoide y vulvodinia.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el dolor primario se selecciona de la fibromialgia.

En otro aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación también proporciona un método para tratar o aliviar el dolor en un sujeto.

5 En algunas modalidades de la presente divulgación, el método comprende administrar un cantidad terapéuticamente eficaz de las formas cristalinas A a G o la composición farmacéutica. En algunas modalidades de la presente divulgación, el dolor en el sujeto es como se define en la presente.

10 En otro aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación también proporciona un método para inhibir el canal de sodio controlado por voltaje en un sujeto.

En algunas modalidades de la presente divulgación, el método comprende administrar un cantidad terapéuticamente eficaz de las formas cristalinas A a G o la composición farmacéutica. En algunas modalidades de la presente divulgación, el canal de sodio controlado por voltaje es NaV1,8.

15 **Definición y descripción**

A menos que se especifique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente divulgación tienen el mismo significado que los entendidos comúnmente por los expertos en la técnica a la que pertenece la presente divulgación. Todas las patentes y publicaciones mencionadas en la presente se incorporan en su totalidad como
20 referencia. Aunque cualquier método y material similar o idéntico a los descritos en la presente se pueden utilizar en la práctica o pruebas de la presente divulgación, los métodos, dispositivos y materiales preferidos se describen en la presente.

“Cristal” o “forma cristalina” se refiere a un sólido con una estructura química muy regular, incluyendo, pero sin limitarse a, cristal de un solo componente o multicomponente,
25 y/o polimorfo, solvato, hidrato, clatrato, cocristales, sal, solvato de sal, hidrato de sal del

compuesto. La forma cristalina de la sustancia se puede obtener por muchos métodos conocidos en la técnica. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, cristalización por fusión, enfriamiento por fusión, cristalización por disolvente, cristalización en un espacio confinado, por ejemplo, en nanoporos o capilares, cristalización en la superficie o molde, por ejemplo, sobre polímeros, cristalización en presencia de aditivos como antimoléculas co-cristalizadas, desolvatación, deshidratación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor, sublimación, cristalización por reacción, adición de antidisolvente, molienda y molienda por gota de disolvente.

“Amorfismo” o “forma amorfa” se refiere a una sustancia formada cuando sus partículas (moléculas, átomos, iones) están dispuestas en un espacio tridimensional sin periodicidad, que se caracteriza por un patrón difuso de difracción de polvo de rayos X sin picos agudos. El amorfo es una forma física especial de sustancia sólida, y sus características estructurales ordenadas localmente sugieren que está inextricablemente vinculado con sustancias cristalinas. La forma amorfa de la sustancia se puede obtener por muchos métodos conocidos en la técnica. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, método de enfriamiento por shock, método de floculación anti-disolvente, método de molienda por bolas, método de secado por pulverización, y método de secado por congelación, método de granulación húmeda y tecnología de dispersión sólida, etc.

“Disolvente” se refiere a una sustancia (típicamente un líquido) que puede disolver total o parcialmente otra sustancia (típicamente un sólido). Los disolventes utilizados en la práctica de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, agua, ácido acético, acetona, acetonitrilo, benceno, cloroformo, tetracloruro de carbono, diclorometano, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, etanol, acetato de etilo, butanol, *terc*-butanol, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, formamida, ácido fórmico, heptano, hexano, isopropanol, metanol, metiletilcetona, 1-metil-2-pirrolidona, mesitileno, nitrometano, polietilenglicol, propanol, 2-propanona, piridina, tetrahidrofurano, tolueno, xileno, mezclas de los mismos, etc.

“Anti-disolvente” se refiere a un fluido que facilita la precipitación de un producto (o

producto precursor) de un disolvente. El anti-disolvente puede comprender un gas frío, o un fluido que promueve la precipitación a través de una reacción química, o un fluido que reduce la solubilidad del producto en el disolvente; puede ser el mismo líquido que el disolvente pero a una temperatura diferente, o puede ser un líquido diferente al disolvente.

5 “Solvato” significa que el cristal tiene un disolvente en la superficie, o en la celosía, o ambos en la superficie y en la celosía, en donde el disolvente puede ser agua, ácido acético, acetona, acetonitrilo, benceno, cloroformo, tetracloruro de carbono, diclorometano, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, etanol, acetato de etilo, butanol, terc-butanol, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, formamida, ácido fórmico, heptano, hexano,
10 isopropanol, metanol, metiletilcetona, metil-pirrolidona, mesitileno, nitrometano, polietilenglicol, propanol, 2-propanona, piridina, tetrahidrofurano, tolueno, xileno, y mezclas de los mismos, etc. Un ejemplo específico de solvato es el hidrato, en donde el disolvente en la superficie, o en la celosía, o en la superficie y en la red es agua. En la superficie de la sustancia, o en la celosía, o en la superficie y en la celosía, el hidrato puede o no tener un disolvente distinto del
15 agua.

La forma cristalina o la forma amorfa se pueden identificar mediante diversas técnicas, tales como difracción de polvo de rayos X (XRPD), espectroscopía de absorción infrarroja (IR), método de punto de fusión, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), resonancia magnética nuclear, espectroscopía Raman, difracción
20 monocristalina de rayos X, calorimetría de disolución, microscopía electrónica de barrido (SEM), análisis cuantitativo, solubilidad y tasa de disolución, etc.

La difracción del polvo de la radiografía (XRPD) puede detectar el cambio de la forma cristalina, de la cristalinidad, de la estructura cristalina y de otra información, y es un método común para identificar la forma cristalina. Las posiciones pico de los patrones XRPD dependen
25 principalmente de la estructura de la forma cristalina y son relativamente insensibles a los detalles experimentales, mientras que sus alturas de pico relativas dependen de muchos factores relacionados con la preparación de la muestra y la geometría del instrumento. Por lo

tanto, en algunas modalidades, la forma cristalina de la presente divulgación se caracteriza por un patrón XRPD con ciertas posiciones de pico, que es sustancialmente como se muestra en el patrón XRPD proporcionado en los dibujos de la presente divulgación. Al mismo tiempo, la medición de 2θ del patrón XRPD puede tener errores experimentales, y la medición de 2θ del espectro XRPD puede ser ligeramente diferente entre diferentes instrumentos y diferentes muestras, por lo que el valor de 2θ no puede considerarse como absoluto. De acuerdo con la condición del instrumento utilizado en el experimento de la presente divulgación, el pico de difracción tiene una tolerancia de error de $\pm 0,2^\circ$.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) es una técnica controlada por programa que mide la diferencia de energía entre una muestra y una referencia inerte (comúnmente α - Al_2O_3) en función de la temperatura mediante calentamiento o enfriamiento continuo. La altura del pico de fusión de la curva DSC depende de muchos factores relacionados con la preparación de la muestra y la geometría del instrumento, mientras que la posición del pico es relativamente insensible a los detalles experimentales. Por lo tanto, en algunas modalidades, la forma cristalina de la presente divulgación se caracteriza por un patrón DSC con posiciones de pico características, que es sustancialmente como se muestra en el patrón DSC proporcionado en los dibujos de la presente divulgación. Al mismo tiempo, el patrón DSC puede tener errores experimentales, y la posición del pico y el valor del pico del patrón DSC pueden ser ligeramente diferentes entre diferentes instrumentos y diferentes muestras, por lo que la posición del pico y el valor del pico del pico endotérmico DSC no pueden considerarse absolutos. De acuerdo con la condición del instrumento utilizado en el experimento de la presente divulgación, el pico de fusión tiene una tolerancia de error de $\pm 3^\circ\text{C}$.

La transición vítrea se refiere a la transición de una sustancia amorfa entre un estado altamente elástico y un estado vítreo, que es la propiedad inherente de la sustancia; y su temperatura de transición correspondiente es la temperatura de transición vítrea (T_g), que es una propiedad física importante de las sustancias amorfas. La transición vítrea es un fenómeno relacionado con el movimiento molecular, y, por lo tanto, la temperatura de

transición vítrea (T_g) depende principalmente de la estructura de la sustancia y es relativamente insensible a los detalles experimentales, etc. En algunas modalidades, la temperatura de transición vítrea (T_g) amorfa de la presente divulgación se determina por calorimetría diferencial de barrido (DSC), y en donde la temperatura de transición vítrea amorfa tiene una temperatura de transición vítrea de 107,44 °C. De acuerdo con el condición del instrumento utilizado en el experimento de la presente divulgación, la temperatura de transición vítrea tiene una tolerancia de error de ± 3 °C.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) también se puede utilizar para detectar y analizar si la forma cristalina tiene el fenómeno de transformación cristalina o cristal mezclado.

Los sólidos con la misma composición química, bajo diferentes condiciones termodinámicas, a menudo forman homómeros con diferentes estructuras cristalinas, o variantes, lo que se llama polimorfismo o fenómeno polifásico homogéneo. Cuando las condiciones de temperatura y presión cambian, las variantes se transformarán entre sí, lo que se llama transformación cristalina. Debido a la transformación del cristal, las propiedades mecánicas, eléctricas y magnéticas del cristal cambiarán enormemente. Cuando la temperatura de la transformación del cristal está en el rango medible, el proceso de transformación se puede observar en un patrón de calorimetría diferencial de barrido (DSC), en donde el patrón DSC tiene un pico exotérmico que refleja este proceso de transformación, y hay dos o más picos endotérmicos al mismo tiempo, que son los picos endotérmicos característicos de diferentes formas cristalinas antes y después de la transformación. La forma cristalina o la forma amorfa del compuesto de la presente divulgación puede someterse a la transformación de la forma cristalina en condiciones apropiadas.

El análisis termogravimétrico (TGA) es una técnica para determinar la masa de una sustancia con temperatura bajo control de programa, que es adecuada para comprobar la pérdida de disolvente en cristal o el proceso de sublimación y descomposición de muestras, y puede inferir la presencia de agua cristalina o disolventes cristalinos en los cristales. El cambio de masa mostrado por la curva TGA depende de muchos factores, tales como la

preparación de la muestra y el instrumento; el cambio de masa detectado por TGA varía ligeramente entre diferentes instrumentos y entre diferentes muestras. En algunas modalidades, la forma cristalina A de sal de calcio de la divulgación actual pierde alrededor del 5,1 % de peso a aproximadamente 150 °C. De acuerdo con la condición del instrumento
5 utilizado en el experimento de la presente divulgación, el cambio de masa tiene una tolerancia de error de $\pm 0,3$ %.

En el contexto de la presente divulgación, los valores de 2θ en el patrón de difracción de polvo de rayos X están todos en grados ($^{\circ}$).

Debe tenerse en cuenta que “% en peso” se refiere a la relación de masa (g/g), por
10 ejemplo, en hidrato, el contenido de humedad de la forma cristalina A es de 3,0 % en peso, lo que significa que la relación entre la masa de agua en la forma cristalina A y la masa de la forma cristalina A (g/g) es de 3,0; por ejemplo, en disolventes, el contenido de 1,4-dioxano en la forma cristalina C es de 3 % en peso, lo que significa que la masa de 1,4-dioxano en la forma cristalina C y la masa de la forma cristalina C (g/g) es de 3,1.

15 El término “sustancialmente como se muestra” significa que al menos el 50 %, o al menos el 60 %, o al menos el 70 %, o al menos el 80 %, o al menos el 90 %, o al menos el 95 %, o al menos el 99 % de los picos en el patrón de difracción de polvo de rayos X o patrón DSC o resultado de TGA, se muestran en el diagrama.

20 Cuando se refiere a un patrón y/o datos que aparecen en el patrón, “pico” se refiere a una característica que puede ser reconocida por los expertos en la técnica y no se atribuye al ruido de fondo.

“Sustancialmente puro” significa que una forma cristalina está sustancialmente libre de una o más formas cristalinas, por ejemplo, la pureza de la forma cristalina es de al menos 80 %, o al menos 85 %, o al menos 90 %, o al menos 93 %, o al menos 95 %, o al menos
25 98 %, o al menos 99 %, o al menos 99,5 %, o al menos 99,6 %, o al menos 99,7 %, o al menos 99,8 %, o al menos 99,9 %, o la forma cristalina contiene otras formas cristalinas, el porcentaje

de las otras formas cristalinas en el volumen total o el peso total de la forma cristalina es inferior al 20 %, o inferior al 10 %, o inferior al 5 %, o inferior al 3 %, o inferior al 1 %, o inferior al 0,5 %, o inferior al 0,1 %, o inferior al 0,01 %.

5 “Sustancialmente libre” significa que el porcentaje de una o más formas cristalinas en el volumen total o el peso total de la forma cristalina es inferior al 20 %, o inferior al 10 %, o inferior al 5 %, o inferior al 4 %, o inferior al 3 %, o inferior al 2 %, o inferior al 1 %, o inferior al 0,5 %, o inferior al 0,1 %, o inferior al 0,01 %.

10 “Intensidad relativa” se refiere a la relación entre la intensidad de los otros picos y la intensidad del primer pico fuerte cuando la intensidad del primer pico fuerte entre todos los picos de difracción en el patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) es del 100 %.

En el contexto de la presente divulgación, cuando la palabra “alrededor de” o “aproximadamente” se usa o no, significa dentro del 10 % de un valor o rango dado, apropiadamente dentro del 5 %, especialmente dentro del 1 %. O, para los expertos en la técnica, el término “alrededor de” o “aproximadamente” significa que está dentro del rango de error estándar aceptable del valor promedio. Siempre que se divulgue un número con un valor de N, cualquier número con $N \pm 1$ %, $N \pm 2$ %, $N \pm 3$ %, $N \pm 5$ %, $N \pm 7$ %, $n \pm 8$ % o $N \pm$ números dentro del 10 % del valor se divulgan explícitamente, en donde “+/-” significa más o menos.

20 El término “comprender” es una definición abierta; es decir, incluye los contenidos especificados en la presente divulgación, pero no excluye otros aspectos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIGURA 1 es el patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la forma cristalina A;

La FIGURA 2 es el patrón de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina A;

La FIGURA 3 es el patrón de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina A;

La FIGURA 4 es el patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la forma cristalina B;

5 La FIGURA 5 es el patrón de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina B;

La FIGURA 6 es el patrón de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina B;

La FIGURA 7 es el patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la forma cristalina C;

10 La FIGURA 8 es el patrón de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina C;

La FIGURA 9 es el patrón de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina C;

La FIGURA 10 es el patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la forma cristalina D;

15 La FIGURA 11 es el patrón de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina D;

La FIGURA 12 es el patrón de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina D;

20 La FIGURA 13 es el patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la forma cristalina E;

La FIGURA 14 es el patrón de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina E;

La FIGURA 15 es el patrón de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina E;

La FIGURA 16 es el patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la forma cristalina F;

5 La FIGURA 17 es el patrón de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina F;

La FIGURA 18 es el patrón de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina F;

10 La FIGURA 19 es el patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la forma cristalina G;

La FIGURA 20 es el patrón de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina G;

La FIGURA 21 es el patrón de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina G;

15 La FIGURA 22 es el patrón de resonancia magnética nuclear protónica (^1H NMR, por sus siglas en inglés) de la forma cristalina B;

La FIGURA 23 es el patrón de ^1H NMR de la forma cristalina C;

La FIGURA 24 es el patrón de ^1H NMR de la forma cristalina E;

La FIGURA 25 es el patrón de ^1H NMR de la forma cristalina F;

20 La FIGURA 26 es el patrón de ^1H NMR de la forma cristalina G;

La FIGURA 27 es el patrón de apilamiento XRPD (I/III) de los sólidos después de la competición de suspensión;

La FIGURA 28 es el patrón de apilamiento XRPD (II/III) de los sólidos después de la competición de suspensión;

La FIGURA 29 es el patrón de apilamiento XRPD (III/III) de los sólidos después de la competición de suspensión.

5 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA MODALIDAD PREFERIDA**

La presente divulgación se describe en detalle por las modalidades a continuación, pero no significa que haya restricciones adversas en la presente divulgación. La presente divulgación ha sido descrita en detalle en la presente, en donde también se divulgan modalidades específicas de la misma, y será evidente para los expertos en la técnica que se pueden hacer
10 varias variaciones y mejoras a las modalidades específicas de la presente divulgación sin apartarse del espíritu y el alcance de la presente divulgación.

Los resultados de XRPD de la presente divulgación se recopilaron en el analizador de difracción de rayos X en polvo Empyrean y X'Pert3 de PANalytical, y los parámetros de barrido se muestran en la siguiente Tabla 8.

15 Tabla 8

Modelo de instrumento	X'Pert ³ (reflexión)	Empyrean (reflexión/temperatura variable)
Rayos X	Cu, $\text{K}\alpha$; $\text{K}\alpha_1$ (Å): 1,540598, $\text{K}\alpha_2$ (Å): 1,544426 Relación de intensidad de $\text{K}\alpha_2/\text{K}\alpha_1$: 0,50	Cu, $\text{K}\alpha$; $\text{K}\alpha_1$ (Å): 1,540598, $\text{K}\alpha_2$ (Å): 1,544426 Relación de intensidad de $\text{K}\alpha_2/\text{K}\alpha_1$: 0,50
Configuración del tubo de rayos X	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA
Ranura divergente	1/8°	Automático

Tipo de barrido	Continuo	Continuo
Rango de barrido (°2TH)	3° a 40°	3° a 40°
Tiempo de paso de barrido (°2TH)	0,0263	0,0167
Tiempo de barrido por paso (s)	46,665	17,780/33,020
Tiempo de barrido (s)	5 min 03 s	5 min 32 s/10 min 13 s

Los patrones TGA y DSC de la presente divulgación se recopilan en el analizador termogravimétrico TA Q5000/Discovery 5500 y el calorímetro de barrido diferencial TA Discovery 2500, respectivamente, y los parámetros de prueba se enumeran en la Tabla 9.

Tabla 9

Parámetro	TGA	DSC
Método	Calentamiento lineal	Calentamiento lineal
Bandeja de muestras	Bandeja de aluminio, apertura	Bandeja de aluminio, prensacables
Rango de temperatura	TA-350 °C	TA-Temperatura objetivo
Tasa de calentamiento	10 °C/min	10 °C/min
Gas protector	Nitrógeno	Nitrógeno

- 5 La curva de adsorción dinámica de humedad (DVS) de la presente divulgación se recolecta en DVS intrínseco de Sistemas de medición de superficies (SMS). La humedad relativa a 25 °C se corrige con el punto de deliquescencia de LiCl, Mg(NO₃)₂ y KCl. Los parámetros de prueba de DVS se enumeran en la Tabla 10.

Tabla 10

Parámetro	DVS
Temperatura	25°C

Volumen de muestra	20 a 40 mg
Gas protector y tasa de flujo	N ₂ , 200 mL/min
dm/dt	0,002%/ min
Tiempo mínimo de equilibrio dm/dt	10min
Tiempo máximo de equilibrio	180min
Rango de HR	0 % de HR a 95 % de HR
Gradiente de HR	0 % a 0% de HR a 95 % de HR 10 % de HR (0 % de HR a 90 % de HR y 90 % de HR a 0 % de HR) 5 % de HR (90 % de HR a 95 % de HR y 95 % de HR a 90 % de HR)

El espectro magnético nuclear líquido del espectro de hidrógeno de la presente divulgación se recolecta en un espectrómetro de resonancia magnética nuclear Bruker 400M, y se utiliza DMSO-*d*₆ como disolvente.

- La prueba de estabilidad en la prueba de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizada en la presente divulgación se realiza mediante un cromatógrafo líquido de alto rendimiento Agilent 1260, y las condiciones analíticas se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11

HPLC	Agilent 1260 (detector DAD)	
Columna cromatográfica	Waters Xbridge C18, 150 x 4,6 mm, 5 μm	
Fase móvil	A 0,1 % TFA en H ₂ O	
	B: 0,1 % TFA en ACN	
Gradiente de ejecución	Pureza	
	Tiempo (min)	%B
	0,0	10
	5,0	10

	15,0	90
	20,0	90
	20,1	10
	25,0	10
Tiempo de ejecución	25min	
Tiempo posterior a la ejecución	0,0min	
Tasa de flujo de fase móvil	1,0 mL/min	
Volumen de inyección	5 µL	
Longitud de onda de detección	UV a 254 nm	
Temperatura de la columna	30 °C	
Temperatura del inyector	RT	
Diluyente	ACN:H ₂ O (1:1, v:v)	

Las abreviaturas o significados en chino del disolvente utilizado en la presente divulgación se muestran en la siguiente Tabla 12:

Tabla 12

Inglés	Chino	Inglés	Chino
MeOH	Metanol	MTBE	Metil terc-butil éter
EtOH	Etanol	THF	Tetrahidrofurano
IPA	Isopropanol	2-MeTHF	2-Metiltetrahidrofurano
CHCl ₃	Cloroformo	ACN	Acetonitrilo
MIBK	Metilisobutilcetona	n-Heptano	n-Heptano
EtOAc	Acetato de etilo	Tolueno	Tolueno
IPAc	Acetato de isopropilo	H ₂ O	Agua

DMSO	Dimetil sulfóxido	DCM	Diclorometano
Anisol	Anisol	1,4-Dioxano	1,4-Dioxano
MEK	Metiletilcetona	DMF	Dimetilformamida
Cumeno	Cumeno	n-Hexano	n-Hexano

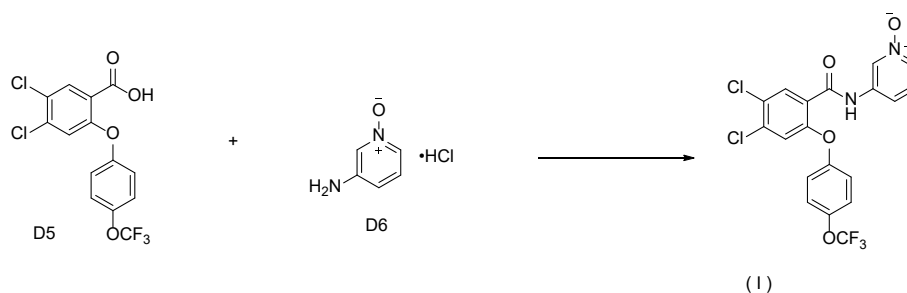
Las modalidades de la presente divulgación divulgan las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) y el método de preparación de las mismas. Los expertos en la técnica pueden aprender del contenido de la presente divulgación y mejorar adecuadamente los parámetros del proceso a lograr. Debe señalarse particularmente que todas las

5 sustituciones y modificaciones similares serán aparentes para los expertos en la técnica, y se consideran incluidas en la presente divulgación. Los métodos de la presente divulgación han sido descritos mediante las modalidades preferidas, y es obvio que las personas relevantes son capaces de realizar modificaciones o cambios apropiados a los métodos descritos en la presente, o combinarlos sin apartarse del contenido, espíritu y alcance de la presente

10 divulgación, con el fin de implementar y aplicar la tecnología de la presente divulgación.

Con el fin de comprender más a fondo la presente divulgación, la presente divulgación se describe en detalle a continuación con referencia a las modalidades.

Modalidad 1: Preparación del compuesto de fórmula (I)



15 Según el método en WO2019014352, el intermedio D5 fue sintetizado. Se añadieron 200 ml de diclorometano en un matraz de reacción, y se añadieron 40 g de D5, 53,8 g de HATU y 19,1 g de D6 en el matraz de reacción bajo la condición de agitación, y la disolución de reacción se agitó continuamente. 42,2 g de DIPEA se añadió lentamente en el matraz de

reacción, y la temperatura interna del matraz de reacción no fue superior a 35 °C durante la adición gota a gota. Después de que se completó la reacción, la temperatura interna del matraz de reacción se mantuvo en 30 a 35 °C y la disolución de reacción se agitó continuamente durante 16 horas. Una vez finalizada la reacción, el sistema de reacción se
5 enfrió a 25 a 30 °C, se añadieron 100 ml de diclorometano y se añadieron 240 mL de disolución acuosa de carbonato de potasio al 5 % preparada al sistema, se agitó la mezcla durante 0,5 horas y se dejó reposar para la separación de líquidos. La fase orgánica se lavó con disolución acuosa de ácido cítrico al 5 %, disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 7 % y agua purificada a su vez, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto de
10 fórmula (I).

LCMS: m/z 459,0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,83 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00 – 7,98 (m, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 3H), 7,21- 7,16 (m, 2H).

Modalidad 2: Preparación e identificación de la forma cristalina A

15 Se suspendieron 20,2 mg del compuesto de fórmula (I) en 0,3 mL de MTBE durante 10 días a temperatura ambiente para obtener la forma cristalina A. La forma cristalina A de los resultados de XRPD se muestra en la FIGURA 1, la forma cristalina A de los resultados de TGA se muestra en la FIGURA 2, y la forma cristalina A de los resultados de DSC se muestra en la FIGURA 3. Los resultados de TGA mostraron que la muestra calentada a 150 °C tuvo
20 una pérdida de peso del 3,9 % (el contenido teórico de agua cristalina es de aproximadamente el 3,8 %). Los resultados de DSC mostraron que la muestra tiene un pico endotérmico amplio a 86,3 °C (temperatura inicial).

Modalidad 3: Preparación e identificación de la forma cristalina B

Se suspendieron 19,9 mg del compuesto de fórmula (I) en 0,3 mL de acetona durante
25 10 días a temperatura ambiente para obtener la forma cristalina B. Los resultados de XRPD se muestran en la FIGURA 4, los resultados de TGA se muestran en la FIGURA 5 y los

resultados de DSC se muestran en la FIGURA 6. Los resultados de TGA mostraron que la muestra calentada a 150 °C tuvo una pérdida de peso del 1,2 %. Los resultados de DSC mostraron que la muestra tiene un pico endotérmico a 146,6 °C (temperatura inicial). Los resultados de la ¹H NMR (FIGURA 22) mostraron que sólo se observó una cantidad muy pequeña (0,04 % en peso) de residuo de acetona en esta muestra.

Modalidad 4: Preparación e identificación de la forma cristalina C

Se disolvieron 20,0 mg del compuesto de fórmula (I) en 0,5 mL de 1,4-dioxano/tolueno (1:4, v/v) durante 10 días a temperatura ambiente para obtener la forma cristalina C. Los resultados de XRPD se muestran en la FIGURA 7, los resultados de TGA se muestran en la FIGURA 8, y los resultados de DSC se muestran en la FIGURA 9. Los resultados de TGA mostraron que la muestra calentada a 80 °C tuvo una pérdida de peso del 1,2 %, y la muestra calentada a 150 °C tuvo una pérdida de peso escalonada del 7,0 %. Los resultados de DSC mostraron que se observaron picos endotérmicos superpuestos en la muestra a 106,6 °C y 111,3 °C (temperatura pico). Los resultados de la ¹H NMR mostraron (FIGURA 23) que se detectó un 6,3 % en peso de 1,4-dioxano.

Modalidad 5: Preparación e identificación de la forma cristalina D

Se difundieron como gas-sólido 15,0 mg del compuesto de fórmula (I) en 4 mL de MEK durante una semana para obtener la forma cristalina B. Los resultados de XRPD se muestran en la FIGURA 10, los resultados de TGA se muestran en la FIGURA 11, y los resultados de DSC se muestran en la FIGURA 12. Los resultados de TGA mostraron que la muestra calentada a 80 °C tuvo una pérdida de peso del 0,9 %, y la muestra calentada a 150 °C tuvo una pérdida de peso del 7,0 %. Los resultados de DSC mostraron que la muestra tenía dos picos endotérmicos a 97,8 °C y 149,2 °C (temperatura pico).

Modalidad 6: Preparación e identificación de la forma cristalina E

Se difundieron como gas-sólido 15,0 mg del compuesto de fórmula (I) en 4 mL de THF

durante una semana a temperatura ambiente para obtener la forma cristalina E. Los resultados de XRPD se muestran en la FIGURA 13, los resultados de TGA se muestran en la FIGURA 14, y los resultados de DSC se muestran en la FIGURA 15. Los resultados de TGA mostraron que la muestra calentada a 80 °C tuvo una pérdida de peso del 1,9 %, y la muestra
5 calentada a una temperatura de 80 °C a 150 °C tuvo una pérdida de peso del 4,9 %. Los resultados de DSC mostraron que la muestra tiene un pico endotérmico amplio a 85,1 °C (temperatura inicial). Los resultados de la ¹H NMR mostraron (FIGURA 24) que se detectó 3,8 % en peso de THF.

Modalidad 7: Preparación e identificación de la forma cristalina F

10 Se difundieron como gas-sólido 15,1 mg del compuesto de fórmula (I) en 4 mL de CHCl₃ durante una semana a temperatura ambiente para obtener la forma cristalina E. Los resultados de XRPD se muestran en la FIGURA 16, los resultados de TGA se muestran en la FIGURA 17, y los resultados de DSC se muestran en la FIGURA 18. Los resultados de TGA mostraron que la muestra calentada a 150 °C tuvo una pérdida de peso del 11,5 %. Los
15 resultados de DSC mostraron que la muestra tiene un pico endotérmico a 95,7 °C (temperatura inicial). Los resultados de la ¹H NMR mostraron (FIGURA 25) que se detectó un 11,1 % en peso de CHCl₃ (consistente con la pérdida de peso de TGA).

Modalidad 8: Preparación e identificación de la forma cristalina G

Se difundieron como gas-sólido aproximadamente 20 mg del compuesto de fórmula (I)
20 en DMSO durante aproximadamente cuatro días a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 100 °C bajo la protección del nitrógeno y luego se enfrió a temperatura ambiente para obtener la forma cristalina G. Los resultados de XRPD se muestran en la FIGURA 19, los resultados de TGA se muestran en la FIGURA 20 y los resultados de DSC se muestran en la FIGURA 21. Los resultados de TGA mostraron que la muestra de la forma cristalina G
25 calentada a 160 °C tuvo una pérdida de peso del 2,3 %. Los resultados de DSC mostraron que la muestra tiene un pico endotérmico a 146,8 °C (temperatura inicial). Los resultados de

la ^1H NMR mostraron (FIGURA 26) que se detectó 1,0 % en peso de residuo de disolvente DMSO.

Modalidad 9: Experimento de estabilidad de estado sólido

Para evaluar la estabilidad sólida de la forma cristalina B anhidra libre, se pesó una cantidad adecuada de la muestra, colocada a 60 °C durante 24 horas, y expuesta a 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR durante una semana. Los cambios cristalinos de las muestras sólidas colocadas bajo diferentes condiciones fueron probados por XRPD, y la estabilidad química fue evaluada por HPLC. Los resultados de la caracterización se resumen en la Tabla 13. Los resultados mostraron que la pureza de HPLC de la muestra de cristal de forma B no se redujo obviamente bajo las condiciones de prueba, y la forma de cristal no se cambió.

Tabla 13

Muestra	Condición	Tiempo	Pureza (% de área)	Relativa a la pureza inicial (%)	Variación de la forma cristalina
Forma cristalina libre B	--	Inicio	99,91	--	--
	25 °C/60 % de HR/exposición	Una semana	99,90	99,99	Constante
	40 °C/75 % de HR/exposición	Una semana	99,90	99,99	Constante
	60 °C/cerrado	24 horas	99,91	100,00	Constante

Para estudiar más a fondo la relación de transformación entre la forma cristalina anhidra libre y la forma cristalina hidrato, se llevó a cabo una competición de suspensión prueba en la forma de cristal anhidro B/G y la forma cristalina hidrato A. En primer lugar, la prueba de competición de suspensión entre la forma amorfa B y G se estableció a 5 °C, temperatura ambiente y 50 °C en ACN, y temperatura ambiente en EtOAc. Los pasos específicos son los siguientes: 1) se preparó una disolución saturada del estado libre en

diferentes sistemas de disolvente a las temperaturas correspondientes; 2) se añadió la muestra de forma cristalina libre correspondiente en 0,5 mL de la disolución saturada para formar una suspensión; 3) el mezcla se agitó magnéticamente bajo las condiciones de temperatura correspondientes; 4) después de la agitación durante 1 a 5 días, el sólido se separó para la prueba XRPD. Los resultados se muestran en la Tabla 14, y sólo se obtuvo la forma cristalina libre B bajo las condiciones de prueba.

Por lo tanto, se estableció un prueba de competición de suspensión de forma cristalina B anhidra estable a temperatura ambiente y forma A hidratada con diferentes actividades acuáticas ($a_w=0/0,2/0,4/0,6/0,8/1,0$) de ACN/H₂O a temperatura ambiente. Los resultados se muestran en la Tabla 14, la forma cristalina B anhidra se obtuvo bajo la condición de $a_w=0$ a 0,4, y la forma cristalina A hidrato se obtuvo en $a_w=0,6$ a 1 (agua pura). Los patrones XRPD del sólido obtenido en los experimentos son como se muestra en la FIGURA 27 a **¡Error!**

Fuente de referencia no encontrada.

Tabla 14. Resultados de la prueba de competición de diferentes suspensiones cristalinas en estado libre

Número de prueba (821726-)	Muestra inicial	Disolvente (v:v)	Temperatura	resultado
22-B1	Estado libre Forma cristalina B/G (relación de mezclado 1:1)	ACN (a_w a 0)	5 °C	Forma cristalina libre B
22-B2		ACN (a_w a 0)	Temperatura ambiente	Forma cristalina libre B
22-B3		ACN (a_w a 0)	50 °C	Forma cristalina libre B

Número de prueba (821726-)	Muestra inicial	Disolvente (v:v)	Temperatura	resultado
22-B4		EtOAc (a_w a 0)	Temperatura ambiente	Forma cristalina libre B
22-A1	Estado libre Forma cristalina A/B (relación de mezclado 1:1)	ACN (a_w a 0)	Temperatura ambiente	Forma cristalina libre B
22-A2		ACN/H ₂ O (981:19, a_w a 0,2)		Forma cristalina libre B
22-A3		ACN/H ₂ O (957:43, a_w a 0,4)		Forma cristalina libre B
22-A4		ACN/H ₂ O (924:76, a_w a 0,6)		Forma cristalina libre B
22-A5		ACN/H ₂ O (87:13, a_w a 0,8)		Forma cristalina libre B
22-A6		H ₂ O (a_w a 1,0)		Forma cristalina libre B

Se puede ver en la tabla anterior que la forma cristalina B anhidra libre puede existir de forma estable bajo ciertas condiciones de actividad del agua, y la forma cristalina hidratada puede tener el riesgo de deshidratación en el desarrollo posterior, por lo que la forma cristalina B anhidra tiene una mejor estabilidad y la farmacabilidad posterior.

Modalidad del efecto:

I. Actividad de bloqueo del compuesto de fórmula (I) en el canal de sodio 1,8 (NaV1,8)

1. Método de prueba: se utilizó la técnica de patch-clamp para detectar los efectos del compuesto en las corrientes de subtipos de canales de sodio dependientes de voltaje (NaV) 1,1 a 1,8

2. Preparación y análisis de la preparación administrada

2,1 Método de preparación de disolución de almacenamiento de preparación administrada

10 **Control:** Se ha pesado el volumen adecuado de DMSO como disolución de almacenamiento.

Compuesto de prueba: se pesó una masa adecuada del compuesto de fórmula (I) (cantidad real = concentración teórica * volumen x peso molecular/pureza), se calculó el volumen requerido de DMSO de acuerdo con la fórmula y luego se convirtió la masa final requerida de DMSO. A continuación, el polvo se disolvió con el DMSO pesado. La concentración real de la disolución de almacenamiento se calculó a partir del uso final de DMSO, y generalmente la concentración real de la disolución de almacenamiento era ligeramente diferente de la concentración teórica.

20 2,2 Método de preparación y concentración de disolución de trabajo de preparación administrada

Antes de la prueba de corriente del canal NaV, las disoluciones de almacenamiento del compuesto de control y de prueba se diluyeron en 10 mL de líquido extracelular como disolución de trabajo, y se realizó un tratamiento ultrasónico durante 20 minutos

3. Sistema experimental

3,1. Cultivo celular

1) La información específica de la línea celular CHO que expresa de forma estable el canal NaV1,8 fue la siguiente: SCN10A: NM_006514

2) Las células se cultivaron en medio HAM'S/F-12 que contenía 10 % de suero fetal bovino, 10 µg/mL de blasticidina, 200 µg/mL de higromicina B y 100 µg/mL de Zeocina a 37 °C y 5 % de concentración de dióxido de carbono.

3) Pasaje celular: se retiró el medio anterior y se lavó una vez con PBS, y luego se añadió 1 mL de disolución de tripsina-EDTA al 0,25 % y se incubó a 37 °C durante 1,5 minutos. Cuando las células se separaron de la parte inferior de la placa, se añadieron 5 ml de medio completo pre-calentado a 37 °C. La suspensión celular se pipeteó suavemente para disociar las células agregadas. La suspensión celular se transfirió a un tubo de centrifuga estéril, y las células se recolectaron por centrifugación a 1000 rpm durante 5 minutos. Para el cultivo de expansión o mantenimiento, las células se sembraron en placas de cultivo celular de 6 cm, y el número de células sembradas en cada placa de cultivo celular fue de $2,5 \times 10^5$ células (volumen final: 5 mL).

1) Para mantener la actividad electrofisiológica de las células, la densidad celular no debe exceder el 80 %.

2) Para la detección de patch-clamp, las células se separaron con 0,25 % de tripsina-EDTA antes del experimento, se sembraron en una placa de 24 pocillos con un cubreobjetos pre-colocado a una densidad de 8×10^3 células por pozo (volumen final: 500 µL), se añadió tetraciclina y se probó al día siguiente.

3,2. Disolución electrofisiológica

1) Fluido extracelular: 140 mM NaCl, 3,5 mM KCl, 2 mM CaCl_2 , 10 mM HEPES, 1,25 mM NaH_2PO_4 , 1 mM MgCl_2 , 10 mM Glucosa, pH=7,4 (NaOH).

2) Fluido intracelular: 50 mM CsCl, 10 mM NaCl, 10 mM HEPES, 20 mM EGTA, 60 mM CsF, pH=7,2 (CsOH).

4. Método de prueba

4,1. Los instrumentos se muestran en la siguiente Tabla 15

5 Tabla 15: Proveedores y modelos de instrumentos

Nombre	Proveedor	Modelo
Amplificador	HEKA (Alemania)	EPC10
Manipulador de microelectrodos	Sutter Instruments (EE. UU.)	MP285
Extractor de micropipetas	Sutter Instruments (EE. UU.)	P97
Microscopio	Olympus (Japón)	IX71
Tubo de vidrio de piel	Sutter Instruments (EE. UU.)	BF150-86-10
Software de adquisición y análisis de datos	HEKA (Alemania)	PATCHMASTER PATCHMASTER e IGOR

4,2 Detección de patch-clamp

La disolución de estimulación de voltaje de la corriente del canal de registro de NaV de patch-clamp de célula entera fue la siguiente: en primer lugar, el potencial de la membrana celular se fijó a -130 mV, y luego el voltaje fue escalonado a -40 mV o -8 mv durante dos segundos en un intervalo de paso de 10 mv. La tensión de la pinza se mantuvo en 120 mV y la adquisición de datos se repitió cada 20 segundos. La amplitud máxima de la corriente interna se midió para determinar su voltaje semi-inactivo.

El potencial eléctrico de la abrazadera de la célula se fijó en -120 mV. La inhibición en reposo y semi-inactiva de la corriente de sodio se midió mediante el modo de doble pulso. El

modo de doble pulso se realizó mediante dos pulsos prueba de despolarización de 0 mV (TP1 y TP2) durante 50 ms. El voltaje condicional entre dos pulsos de despolarización se fijó cerca del voltaje semi-inactivo (durante 8 s). Antes de que se diera un segundo pulso despolarizador, el potencial de la membrana celular se fijó a -120 mV durante 20 ms para permitir la separación
5 del compuesto, y se restauraron los canales inactivos. La adquisición de datos se repitió a intervalos de veinte segundos y se midieron los picos de corriente a dos pulsos de prueba.

Los datos experimentales fueron adquiridos por el amplificador EPC-10 (HEKA) y almacenados en el software PATCHMASTER (HEKA) (versión de software: V2x73,2).

Los tubos de vidrio capilar (BF150-86-10, Sutter Instruments) se introdujeron en
10 electrodos de registro mediante un extractor de micropipetas (P97, Sutter Instruments). El manipulador de microelectrodos (MP285) fue manipulado bajo un microscopio invertido (IX71) para tocar las células con el electrodo de registro, y se administró una succión de presión negativa para formar un sello GΩ. Después de que se formó el sello GΩ, se llevó a cabo una compensación de capacitancia rápida, y luego se aplicó presión negativa continuamente para
15 succionar la membrana celular, formando un modo de registro de célula entera. Luego, se compensó el condensador lento y se registró la capacitancia de la película y la resistencia en serie, sin compensación de fugas.

Mientras que la corriente del canal de NaV registrada en la célula entera era estable, se administró el fármaco, y cada concentración de fármaco se aplicó durante 5 minutos (o la
20 corriente se estabiliza) y luego se detectó la siguiente concentración, cada compuesto de prueba se detectó en concentraciones múltiples. Se colocó un cubreobjetos recubierto de células en un baño de registro en un microscopio invertido, y el compuesto de prueba y el fluido externo sin el compuesto fluyeron secuencialmente a través de la cámara de registro de baja concentración a alta concentración utilizando el método de perfusión por gravedad para
25 actuar sobre la célula, y el fluido fue intercambiado usando una bomba de vacío en el registro. La corriente detectada por cada célula en el fluido externo sin los compuestos se utilizó como su propio grupo de control. Se detectaron múltiples células de forma independiente y repetida.

Todos los experimentos electrofisiológicos se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

4,3 Análisis de datos

En primer lugar, se estandarizó la corriente después de cada concentración de fármaco y la corriente de control en blanco, y luego se calculó la tasa de bloqueo correspondiente a cada concentración de fármaco. La media y el error estándar fueron calculados para cada concentración, y todos los valores anteriores fueron calculados usando Microsoft Excel 2013. Además, la concentración semi-inhibitoria de cada compuesto se calculó mediante la siguiente ecuación utilizando el software IGOR: Índice de bloqueo = $1/[1+(IC_{50}/c)^h]$.

El efecto dependiente de la dosis se ajustó de forma no lineal mediante la ecuación anterior, en donde C representó la concentración de fármaco, IC_{50} fue la concentración semi-inhibitoria y H representó el coeficiente de Hill. El ajuste de curvas y el cálculo de IC_{50} se completaron con el software IGOR (versión de software: 6,0,1,0).

En esta modalidad, se determinó la actividad de bloqueo medio (IC_5) del compuesto de fórmula (I) para Nav1,8 como se muestra en la Tabla 16.

Tabla 16: Valores IC_{50} de la actividad de bloqueo del compuesto de fórmula (I) para Nav1,8 (nM)

Numeración	Nav1,8 IC_{50} (nM)
Compuesto de fórmula (I)	6,2

El compuesto de fórmula (I) tiene un efecto de bloqueo obvio en la actividad de Nav1,8 canales.

II. Experimentos farmacocinéticos del compuesto de fórmula (I)

En esta modalidad experimental, se evaluó la evaluación farmacocinética *in vivo* en ratas mediante inyección intravenosa única o administración oral intragástrica.

Métodos y condiciones experimentales: ratas macho Sprague Dawley, todos los animales ayunaron durante la noche, y se les dio una dosis única del compuesto a probar a 1 mg/kg (inyección intravenosa, disolvente de 5 % DMSO/10 % Solutol/85 % solución salina) y 10 mg/kg (administración intragástrica) respectivamente, a 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de la administración de fármaco, se recolectó sangre de la vena submandibular, se recolectó aproximadamente 0,20 mL por muestra, se utilizó heparina sódica para la anticoagulación, y luego se colocó en hielo después de la recolección, y se centrifugó en 1 hora para separar el plasma para la prueba. La concentración de fármaco en el plasma se midió mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS), y la concentración medida se utilizó para calcular los parámetros farmacocinéticos. Los resultados se muestran en las siguientes Tablas 17 y 18:

Tabla 17: Farmacocinética de administración intravenosa (1 mg/kg)

Numeración	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng*h/mL)	V_z (mL/kg)	CL (mL/min/kg)
Compuesto de fórmula (I)	0,70	1462,27	699,19	11,44

Tabla 18: Farmacocinética de la administración de inyección intragástrica (10 mg/kg)

Numeración	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng*h/mL)	F (%)
Compuesto de fórmula (I)	2,51	1326,67	10614,74	72,59

El compuesto de fórmula (I) tiene buena absorción farmacocinética en ratas y tiene una ventaja farmacocinética.