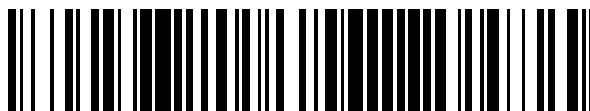


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 207**

51 Int. Cl.:

C07D 249/12 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2011 E 11732089 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 2521716**

54 Título: **Formas polimorfas, cristalinas y en mesofases de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio y sus usos**

30 Prioridad:

08.01.2010 US 293602 P

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

11.03.2016

73 Titular/es:

**ARDEA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
9390 Towne Centre Drive
San Diego CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**ZAMANSKY, IRINA;
GALVIN, GABRIEL y
GIRARDET, JEAN-LUC**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 563 207 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas polimorfas, cristalinas y en mesofases de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio y sus usos

Campo de la invención

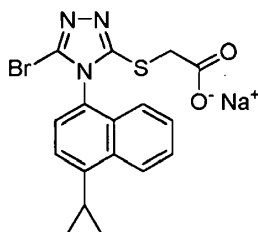
- 5 La presente descripción se refiere a varias formas polimorfas, cristalinas y en mesofases de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, que disminuyen los niveles de ácido úrico. La presente invención se refiere a la Forma polimorfa cristalina A, a sus composiciones, usos y método para su preparación.

Antecedentes de la invención

- 10 La gota está asociada a niveles elevados de ácido úrico que cristaliza y se deposita en las articulaciones, los tendones y los tejidos circundantes. La gota se caracteriza por ataques recurrentes de las articulaciones rojas, tiernas, calientes y/o hinchadas. Los documentos WO 2009/070740 y WO 2010/028190 describen 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato y sus sales.

Sumario de la invención

- 15 En la presente memoria se describen polimorfas cristalinas, mesofases y otras formas de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio:



- 20 del cual su Forma polimorfa cristalina A, sus composiciones, usos y método para su preparación constituyen la presente invención.

- Un caso descrito en la presente memoria es la forma polimorfa cristalina de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio caracterizada por picos a 4,90, 9,83 y 25,29 °2θ ± 0,1 °2θ. En otros caso, dicha forma polimorfa cristalina se caracteriza además por al menos otros dos picos a 6,86, 8,41, 10,13, 17,92 y 23,10 °2θ ± 0,1 °2θ. Incluso en otros casos, la forma polimorfa cristalina presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X sobre polvo mostrado en la Figura 1. Un ejemplo relacionado descrito en la presente memoria es la forma polimorfa cristalina de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, caracterizada por un inicio del punto endotérmico, determinado por calorimetría diferencial de barrido a aproximadamente 62°C. En un caso adicional, la forma polimorfa cristalina se caracteriza por un patrón de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual al patrón de calorimetría diferencial de barrido mostrado en la Figura 2. Otro ejemplo relacionado descrito en esta memoria es la Forma polimorfa cristalina A. Un ejemplo relacionado descrito en esta memoria son composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de difracción anteriormente mencionados, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de calorimetría diferencial de barrido anteriormente mencionados, o una cantidad eficaz de la Forma polimorfa cristalina A, como ingrediente activo; y al menos un excipiente o vehículo. En la presente memoria se describe un método para tratar o prevenir la hiperuricemia o una enfermedad causada por niveles elevados de ácido úrico, que comprende administrar, a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de difracción anteriormente mencionados, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de calorimetría diferencial de barrido anteriormente mencionados, o una cantidad eficaz de la Forma polimorfa cristalina A. En la presente memoria se describe un método para tratar o prevenir la gota, que comprende administrar, a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de difracción anteriormente mencionados, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de calorimetría diferencial de barrido anteriormente mencionados, o una cantidad eficaz de la Forma polimorfa cristalina A.

Un ejemplo descrito en la presente memoria es la forma polimorfa cristalina de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio caracterizada por picos a $4,22$, $8,51$ y $16,95$ $^{\circ}2\theta \pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$. En otro caso, dicha forma polimorfa cristalina se caracteriza además por un pico a 2θ a $12,80$ $^{\circ}2\theta \pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$. Incluso en otros casos, la forma polimorfa cristalina presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X sobre polvo mostrado en la Figura 5. Un ejemplo relacionado descrito en la presente memoria es la forma polimorfa cristalina de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, caracterizada por un inicio del punto endotérmico, determinado por calorimetría diferencial de barrido a aproximadamente 173°C . En otro caso, la forma polimorfa cristalina se caracteriza por un patrón de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual al patrón de calorimetría diferencial de barrido mostrado en la Figura 6. Otro ejemplo relacionado descrito en la presente memoria es la Forma polimorfa cristalina B. Un ejemplo relacionado descrito en la presente memoria son composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de difracción anteriormente mencionados, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de calorimetría diferencial de barrido anteriormente mencionados, o una cantidad eficaz de la Forma polimorfa cristalina B, como ingrediente activo; y al menos un excipiente o vehículo. En la presente memoria se describe un método para tratar o prevenir la hiperuricemia o una enfermedad causada por niveles elevados de ácido úrico, que comprende administrar, a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de difracción anteriormente mencionados, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de calorimetría diferencial de barrido anteriormente mencionados, o una cantidad eficaz de la Forma polimorfa cristalina B. En la presente memoria se describe un método para tratar o prevenir la gota, que comprende administrar, a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de difracción anteriormente mencionados, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de calorimetría diferencial de barrido anteriormente mencionados, o una cantidad eficaz de la Forma polimorfa cristalina B.

Un ejemplo descrito en la presente memoria es la forma polimorfa cristalina de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio caracterizada por un patrón de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X sobre polvo mostrado en la Figura 7. Un ejemplo relacionado descrito en la presente memoria es la forma polimorfa cristalina de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio caracterizada por un patrón de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual al patrón de calorimetría diferencial de barrido mostrado en la Figura 8. Otro ejemplo relacionado descrito en la presente memoria es la Forma polimorfa cristalina B'. Un ejemplo relacionado descrito en la presente memoria son composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de difracción anteriormente mencionados, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de calorimetría diferencial de barrido anteriormente mencionados, o una cantidad eficaz de la Forma polimorfa cristalina B', como ingrediente activo; y al menos un excipiente o vehículo. En la presente memoria se describe un método para tratar o prevenir la hiperuricemia o una enfermedad causada por niveles elevados de ácido úrico, que comprende administrar, a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de difracción anteriormente mencionados, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de calorimetría diferencial de barrido anteriormente mencionados, o una cantidad eficaz de la Forma polimorfa cristalina B'. En la presente memoria se describe un método para tratar o prevenir la gota, que comprende administrar, a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de difracción anteriormente mencionados, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de calorimetría diferencial de barrido anteriormente mencionados, o una cantidad eficaz de la Forma polimorfa cristalina B'.

Un caso descrito en la presente memoria es la forma polimorfa cristalina de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio caracterizada por picos a $6,9$, $10,1$ y $22,6$ $^{\circ}2\theta \pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$. En otro caso, dicha forma polimorfa cristalina se caracteriza además por al menos dos picos a $23,3$, $23,9$, $25,2$, $28,3$ o $29,0$ $^{\circ}2\theta \pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$. Todavía en otro caso, la forma polimorfa cristalina presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X sobre polvo mostrado en la Figura 9. Otro ejemplo relacionado descrito en la presente memoria es la Forma polimorfa cristalina C. Un ejemplo relacionado descrito en la presente memoria son composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de difracción anteriormente mencionados o una cantidad eficaz de la Forma polimorfa cristalina C, como ingrediente activo; y al menos un excipiente o vehículo. En la presente memoria se describe un método para tratar o prevenir la hiperuricemia o una enfermedad causada por niveles elevados de ácido úrico, que comprende administrar, a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de difracción anteriormente mencionados o una cantidad eficaz de la Forma polimorfa cristalina C. En la presente memoria se describe un método para tratar o prevenir la gota, que comprende administrar, a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de difracción anteriormente mencionados o una cantidad eficaz de la Forma polimorfa cristalina C.

Un ejemplo descrito en la presente memoria es la forma polimorfa cristalina de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio caracterizada por picos a 10,3, 17,8 y 25,2 °2θ ± 0,1 °2θ. En otro caso, la forma polimorfa cristalina presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X sobre polvo mostrado en la Figura 10. Otro ejemplo relacionado descrito en la presente memoria es la Forma polimorfa cristalina D. Un ejemplo relacionado descrito en la presente memoria son composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de difracción anteriormente mencionados o una cantidad eficaz de la Forma polimorfa cristalina D, como ingrediente activo; y al menos un excipiente o vehículo. En la presente memoria se describe un método para tratar o prevenir la hiperuricemia o una enfermedad causada por niveles elevados de ácido úrico, que comprende administrar, a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de difracción anteriormente mencionados o una cantidad eficaz de la Forma polimorfa cristalina D. En la presente memoria se describe un método para tratar o prevenir la gota, que comprende administrar, a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de difracción anteriormente mencionados o una cantidad eficaz de la Forma polimorfa cristalina D.

Un ejemplo descrito en la presente memoria es la forma polimorfa cristalina de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio caracterizada por al menos tres picos a 10,5, 22,9, 23,2 o 24,6 °2θ ± 0,1 °2θ. En otro caso, la forma polimorfa cristalina presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X sobre polvo mostrado en la Figura 11. Otro ejemplo relacionado descrito en la presente memoria es la Forma polimorfa cristalina E. Un ejemplo relacionado descrito en la presente memoria son composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de difracción anteriormente mencionados o una cantidad eficaz de la Forma polimorfa cristalina E, como ingrediente activo; y al menos un excipiente o vehículo. En la presente memoria se describe un método para tratar o prevenir la hiperuricemia o una enfermedad causada por niveles elevados de ácido úrico, que comprende administrar, a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de difracción anteriormente mencionados o una cantidad eficaz de la Forma polimorfa cristalina E. En la presente memoria se describe un método para tratar o prevenir la gota, que comprende administrar, a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de la forma polimorfa cristalina caracterizada por los patrones de difracción anteriormente mencionados o una cantidad eficaz de la Forma polimorfa cristalina E.

En la presente memoria se describe una forma en mesofase sólida de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X sobre polvo mostrado en la Figura 12, Figura 13, Figura 14 o Figura 15. También se describen composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden una cantidad eficaz de cualquiera de las formas en mesofase sólidas anteriormente mencionadas de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, o una de sus combinaciones; y al menos un excipiente o vehículo. En la presente memoria se describen métodos para tratar o prevenir la hiperuricemia o una enfermedad causada por niveles elevados de ácido úrico, que comprende administrar una cantidad eficaz de cualquiera de las formas en mesofase sólidas anteriormente mencionadas, o una de sus combinaciones. En la presente memoria se describen métodos para tratar o prevenir la gota, que comprende administrar una cantidad eficaz de cualquiera de las formas en mesofase sólidas anteriormente mencionadas, o una de sus combinaciones.

Un ejemplo adicional son composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden una cantidad eficaz de la Forma cristalina A y al menos una de las otras formas polimorfas cristalinas anteriormente mencionadas de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio; y al menos un excipiente o vehículo.

En la presente memoria se describen métodos para tratar o prevenir la hiperuricemia o una enfermedad causada por niveles elevados de ácido úrico, que comprende administrar una cantidad eficaz de la Forma cristalina A y al menos una de las otras formas polimorfas cristalinas anteriormente mencionadas de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio; y al menos un excipiente o vehículo.

Breve descripción de los dibujos

Las nuevas características de la invención se exponen con detalle en las reivindicaciones que se acompañan. Una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención se obtendrá por referencia a la siguiente descripción detallada, que establece casos ilustrativos en los que se utilizan los principios de la invención, y a los dibujos adjuntos.

La Figura 1 representa un patrón ilustrativo de difracción de rayos X sobre polvo de la Forma polimorfa A.

La Figura 2 representa un patrón ilustrativo de calorimetría diferencial de barrido de la Forma polimorfa A.

La Figura 3 representa un espectro infrarrojo ilustrativo de la Forma polimorfa A.

La Figura 4 representa un espectro Raman ilustrativo de la Forma polimorfa A.

La Figura 5 representa un patrón ilustrativo de difracción de rayos X sobre polvo de la Forma polimorfa B.

La Figura 6 representa un patrón ilustrativo de calorimetría diferencial de barrido de la Forma polimorfa B.

La Figura 7 representa un patrón ilustrativo de difracción de rayos X sobre polvo de la Forma polimorfa B'.

5 La Figura 8 representa un patrón ilustrativo de calorimetría diferencial de barrido de la Forma polimorfa B'.

La Figura 9 representa un patrón ilustrativo de difracción de rayos X sobre polvo de la Forma polimorfa C.

La Figura 10 representa un patrón ilustrativo de difracción de rayos X sobre polvo de la Forma polimorfa D.

La Figura 11 representa un patrón ilustrativo de difracción de rayos X sobre polvo de la Forma polimorfa E.

La Figura 12 representa un patrón ilustrativo de difracción de rayos X sobre polvo de la mesofase 1.

10 La Figura 13 representa un patrón ilustrativo de calorimetría diferencial de barrido cíclico de la mesofase 1.

La Figura 14 representa un patrón ilustrativo de difracción de rayos X sobre polvo de la mesofase 2.

La Figura 15 representa un patrón ilustrativo de difracción de rayos X sobre polvo de la mesofase 3.

Descripción detallada de la invención

15 La presente invención se refiere a la Forma cristalina A de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, que disminuye los niveles de ácido úrico. Esta forma cristalina tiene los picos a 4,90, 9,83 y 25,29 °2θ ± 0,1 °2θ y al menos otros dos picos a 6,86, 8,41, 10,13, 17,92 y 23,10 °2θ ± 0,1 °2θ.

La Forma cristalina A de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente igual al mostrado en la Figura 1 y un perfil de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual al mostrado en la Figura 2.

20 El término "Forma polimorfa B" se refiere a una forma cristalina de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente igual al mostrado en la Figura 5 y un perfil de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual al mostrado en la Figura 6.

25 El término "Forma polimorfa B" se refiere a una forma cristalina de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente igual al mostrado en la Figura 7 y un perfil de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual al mostrado en la Figura 8.

Otras tres formas cristalinas presentan patrones de difracción de rayos X sobre polvo C, D y E sustancialmente iguales a los mostrados en las Figuras 9, 10 y 11, respectivamente.

30 Tres formas sólidas en mesofase 1, 2 y 3 presentan patrones de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente iguales a los mostrados en las Figuras 12, 14 y 15, respectivamente.

35 También se describen métodos para tratar o prevenir enfermedades, que comprenden administrar una cantidad eficaz de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, como la Forma polimorfa cristalina A, la Forma polimorfa cristalina B, la Forma polimorfa cristalina B', la forma cristalina que presenta el patrón C de XRPD, la forma cristalina que presenta el patrón D de XRPD, la forma cristalina que presentan el patrón E de XRPD, la forma sólida en mesofase 1, la forma sólida en mesofase 2, la forma sólida en mesofase 3 o una de sus combinaciones.

40 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica sólida, que comprende, como ingrediente activo, una cantidad eficaz de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, como la Forma polimorfa cristalina A. Se describe también la Forma polimorfa cristalina B, la Forma polimorfa cristalina B', la forma cristalina que presenta el patrón C de XRPD, la forma cristalina que presentan el patrón D de XRPD, la forma cristalina que presenta el patrón E de XRPD, la forma sólida en mesofase 1, la forma sólida en mesofase 2, la forma sólida en mesofase 3 o una de sus combinaciones.

45]Se describen también procedimientos para la preparación de la Forma polimorfa cristalina A, la Forma polimorfa cristalina B, la Forma polimorfa cristalina B', la forma cristalina que presenta el patrón C de XRPD, la forma cristalina que presenta el patrón D de XRPD, la forma cristalina que presenta el patrón E de XRPD, la forma

sólida en mesofase 1, la forma sólida en mesofase 2, la forma sólida en mesofase 3 de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio.

En ciertos ejemplos, se encontró que las formas polimorfas cristalinas de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio presentaban mayor estabilidad en comparación con la forma en estado sólido amorfa del ácido carboxílico. En algunos casos, la mejor estabilidad de las formas polimorfas cristalinas de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio proporciona la preparación de formas de dosificación farmacéuticas que presentan una reducción de la variabilidad en la dosificación presente en una forma de dosificación dada, una reducción de la presencia de impurezas en el producto farmacéutico final y un mejor periodo de validez de las formas de dosificación formuladas cuando se compara con la forma de dosificación farmacéutica preparada con la forma en estado sólido amorfa del ácido carboxílico. En algunos casos, una forma polimorfa descrita en la presente memoria (por ejemplo, Forma A o Forma B o Forma B') no demuestra ninguna degradación (por ejemplo, menos del 0,01%, menos del 0,1%, menos del 0,5% en peso) (i) durante al menos 3 meses en condiciones aceleradas (por ejemplo, 40°C-75% de humedad relativa (HR)), durante al menos 4 meses en condiciones aceleradas (por ejemplo, 40°C-75% HR), durante al menos 5 meses en condiciones aceleradas (por ejemplo, 40°C-75% HR), durante al menos 6 meses en condiciones aceleradas (por ejemplo, 40°C-75% HR), durante al menos 9 meses en condiciones aceleradas (por ejemplo, 40°C-75% HR), durante al menos 12 meses en condiciones aceleradas (por ejemplo, 40°C-75% HR) y/o (ii) durante al menos 12 meses en condiciones a largo plazo (por ejemplo, 25°C-60% HR), durante al menos 18 meses en condiciones a largo plazo (por ejemplo, 25°C-60% HR), durante al menos 24 meses en condiciones a largo plazo (por ejemplo, 25°C-60% HR).

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio

En la presente memoria se describen diversas formas polimorfas, cristalinas y en mesofase de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que disminuyen los niveles de ácido úrico (véanse por ejemplo la publicación de patente de EE.UU. 2009/0197825, la publicación de patente de EE.UU. 2010/0056464 y la publicación de patente de EE.UU. 2010/0056465). Los detalles de los estudios clínicos que implican al 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio se han descrito en la solicitud de patente internacional PCT/US2010/052958.

Forma polimorfa A

En un caso, la Forma polimorfa A del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo caracterizado por el patrón de difracción recogido en la Tabla 1A o Tabla 1B. En algunos casos, en la presente memoria se proporciona una forma polimorfa de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que comprende al menos 3 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A o 1B. En ciertos casos, en la presente memoria se proporciona una forma polimorfa de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que comprende al menos 4 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A o 1B, al menos 5 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A o 1B, al menos 6 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A o 1B, al menos 8 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A o 1B, al menos 10 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A, al menos 15 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A, al menos 20 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A, al menos 25 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A o al menos 30 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A.

Tabla 1A			Tabla 1B		
2θ	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)	2θ	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
$4,90 \pm 0,10$	$18,027 \pm 0,375$	71	$4,90 \pm 0,10$	$18,027 \pm 0,375$	71
$6,86 \pm 0,10$	$12,891 \pm 0,191$	100	$6,86 \pm 0,10$	$12,891 \pm 0,191$	100
$8,41 \pm 0,10$	$10,512 \pm 0,126$	61	$8,41 \pm 0,10$	$10,512 \pm 0,126$	61
$9,83 \pm 0,10$	$8,996 \pm 0,092$	63	$9,83 \pm 0,10$	$8,996 \pm 0,092$	63
$10,13 \pm 0,10$	$8,730 \pm 0,087$	97	$10,13 \pm 0,10$	$8,730 \pm 0,087$	97
$10,60 \pm 0,10$	$8,346 \pm 0,079$	16	$17,92 \pm 0,10$	$4,950 \pm 0,028$	70

Tabla 1A			Tabla 1B		
°2θ	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)	°2θ	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
11,92 ± 0,10	7,424 ± 0,063	45	23,10 ± 0,10	3,850 ± 0,017	55
12,32 ± 0,10	7,183 ± 0,059	45	25,29 ± 0,10	3,522 ± 0,014	68
12,57 ± 0,10	7,041 ± 0,056	45			
13,07 ± 0,10	6,772 ± 0,052	42			
14,01 ± 0,10	6,322 ± 0,045	21			
14,48 ± 0,10	6,118 ± 0,042	35			
14,80 ± 0,10	5,988 ± 0,041	23			
15,15 ± 0,10	5,850 ± 0,039	52			
16,28 ± 0,10	5,444 ± 0,033	18			
16,70 ± 0,10	5,309 ± 0,032	20			
16,90 ± 0,10	5,246 ± 0,031	22			
17,92 ± 0,10	4,950 ± 0,028	70			
18,64 ± 0,10	4,761 ± 0,025	36			
20,88 ± 0,10	4,255 ± 0,020	42			
21,35 ± 0,10	4,163 ± 0,019	25			
21,68 ± 0,10	4,099 ± 0,019	18			
22,42 ± 0,10	3,966 ± 0,018	38			
23,10 ± 0,10	3,850 ± 0,017	55			
23,54 ± 0,10	3,780 ± 0,016	20			
23,95 ± 0,10	3,715 ± 0,015	37			
24,67 ± 0,10	3,609 ± 0,014	44			
25,29 ± 0,10	3,522 ± 0,014	68			
26,38 ± 0,10	3,379 ± 0,013	33			
26,96 ± 0,10	3,307 ± 0,012	33			
27,63 ± 0,10	3,229 ± 0,012	22			

Tabla 1A			Tabla 1B		
$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)	$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
$28,36 \pm 0,10$	$3,147 \pm 0,011$	29			
$29,07 \pm 0,10$	$3,072 \pm 0,010$	35			

En un caso proporcionado en la presente memoria, la Forma polimorfa A del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio se caracteriza por picos de un patrón de difracción rayos X sobre polvo a $4,90$, $9,83$ y $25,29$ $^{\circ}2\theta \pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$. En otros casos, la Forma polimorfa A se caracteriza además por al menos un pico que aparece a $6,86$, $8,41$, $10,13$, $17,92$ y $23,10$ $^{\circ}2\theta \pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$. En otros casos, la Forma polimorfa A se caracteriza además por al menos dos picos que aparecen a $6,86$, $8,41$, $10,13$, $17,92$ y $23,10$ $^{\circ}2\theta \pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$. Todavía en otros casos más, la forma polimorfa presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X sobre polvo mostrado en la Figura 1.

Forma polimorfa B

En un caso, la Forma polimorfa B del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo caracterizado por el patrón de difracción recogido en la Tabla 2A o 2B. En algunos casos, en la presente memoria se proporciona una forma polimorfa de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que comprende al menos 2 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 2A o 2B. En ciertos casos, se proporciona en la presente memoria una forma polimorfa de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que comprende al menos 3 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 2A o 2B, al menos 4 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 2A o 2B, al menos 5 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 2A, al menos 6 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 2A, al menos 8 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 2A, al menos 10 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 2A, al menos 12 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 2A, al menos 14 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 2A o al menos 16 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 2A.

TABLA 2

A			B		
$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)	$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
$4,22 \pm 0,10$	$20,939 \pm 0,508$	100	$4,22 \pm 0,10$	$20,939 \pm 0,508$	100
$8,51 \pm 0,10$	$10,392 \pm 0,123$	79	$8,51 \pm 0,10$	$10,392 \pm 0,123$	79
$12,80 \pm 0,10$	$6,917 \pm 0,054$	40	$12,80 \pm 0,10$	$6,917 \pm 0,054$	40
$13,97 \pm 0,10$	$6,337 \pm 0,045$	20	$16,95 \pm 0,10$	$5,231 \pm 0,031$	45
$14,46 \pm 0,10$	$6,126 \pm 0,042$	21			
$16,19 \pm 0,10$	$5,475 \pm 0,034$	23			
$16,95 \pm 0,10$	$5,231 \pm 0,031$	45			
$18,40 \pm 0,10$	$4,821 \pm 0,026$	22			
$19,13 \pm 0,10$	$4,639 \pm 0,024$	26			
$19,48 \pm 0,10$	$4,558 \pm 0,023$	24			

A			B		
$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)	$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
20,03 $\pm$ 0,10	4,433 $\pm$ 0,022	25			
21,28 $\pm$ 0,10	4,176 $\pm$ 0,019	23			
22,56 $\pm$ 0,10	3,942 $\pm$ 0,017	32			
22,90 $\pm$ 0,10	3,883 $\pm$ 0,017	27			
23,53 $\pm$ 0,10	3,781 $\pm$ 0,016	24			
25,64 $\pm$ 0,10	3,474 $\pm$ 0,013	28			
27,27 $\pm$ 0,10	3,271 $\pm$ 0,012	18			
28,17 $\pm$ 0,10	3,168 $\pm$ 0,011	15			
28,72 $\pm$ 0,10	3,108 $\pm$ 0,011	19			

En un caso proporcionado en la presente memoria, la Forma polimorfa B de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X sobre polvo a 4,22, 8,51 y 16,95 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. En un caso adicional, la Forma polimorfa B se caracteriza además por un pico que aparece a 12,80 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$. Incluso todavía en otros casos, la forma polimorfa presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X sobre polvo mostrado en la Figura 5.

Forma polimorfa B'

En un caso, la Forma polimorfa B' del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo caracterizado por el patrón de difracción recogido en la Figura 7.

Forma polimorfa C

En un caso, la Forma polimorfa C del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo caracterizado por el patrón de difracción recogido en la Tabla 3A o 3B. En algunos casos, en la presente memoria se proporciona una forma polimorfa de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que comprende al menos 3 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 3A o 3B. En ciertos casos, se proporciona en la presente memoria una forma polimorfa de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que comprende al menos 4 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 3A o 3B, al menos 5 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 3A o 3B, al menos 6 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 3A o 3B, al menos 8 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 3A o 3B, al menos 10 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 3A, al menos 15 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 3A, al menos 20 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 3A o al menos 25 picos de ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) de la Tabla 3A.

TABLA 3

A			B		
$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)	$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
6,9 $\pm$ 0,1	12,774 $\pm$ 0,187	100	6,9 $\pm$ 0,1	12,774 $\pm$ 0,187	100

ES 2 563 207 T3

A			B		
*2 θ	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)	°2 θ	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
7,7 $\pm$ 0,1	11,512 $\pm$ 0,152	6	10,1 $\pm$ 0,1	8,758 $\pm$ 0,087	88
8,2 $\pm$ 0,1	10,809 $\pm$ 0,134	6	22,6 $\pm$ 0,1	3,941 $\pm$ 0,017	87
8,6 $\pm$ 0,1	10,306 $\pm$ 0,121	10	23,3 $\pm$ 0,1	3,811 $\pm$ 0,016	74
10,1 $\pm$ 0,1	8,758 $\pm$ 0,087	88	23,9 $\pm$ 0,1	3,726 $\pm$ 0,015	80
11,0 $\pm$ 0,1	8,014 $\pm$ 0,073	24	25,2 $\pm$ 0,1	3,534 $\pm$ 0,014	84
12,5 $\pm$ 0,1	7,059 $\pm$ 0,057	32	28,3 $\pm$ 0,1	3,158 $\pm$ 0,011	66
13,1 $\pm$ 0,1	6,779 $\pm$ 0,052	26	29,0 $\pm$ 0,1	3,075 $\pm$ 0,010	70
14,0 $\pm$ 0,1	6,308 $\pm$ 0,045	14			
15,4 $\pm$ 0,1	5,746 $\pm$ 0,037	10			
16,7 $\pm$ 0,1	5,315 $\pm$ 0,032	12			
17,6 $\pm$ 0,1	5,051 $\pm$ 0,029	34			
18,4 $\pm$ 0,1	4,827 $\pm$ 0,026	23			
19,1 $\pm$ 0,1	4,656 $\pm$ 0,024	11			
19,8 $\pm$ 0,1	4,480 $\pm$ 0,022	13			
20,2 $\pm$ 0,1	4,388 $\pm$ 0,022	20			
21,1 $\pm$ 0,1	4,215 $\pm$ 0,020	19			
21,8 $\pm$ 0,1	4,081 $\pm$ 0,019	42			
22,6 $\pm$ 0,1	3,941 $\pm$ 0,017	87			
23,3 $\pm$ 0,1	3,811 $\pm$ 0,016	74			
23,9 $\pm$ 0,1	3,726 $\pm$ 0,015	80			
25,2 $\pm$ 0,1	3,534 $\pm$ 0,014	84			
26,4 $\pm$ 0,1	3,376 $\pm$ 0,013	40			
27,1 $\pm$ 0,1	3,295 $\pm$ 0,012	34			
28,3 $\pm$ 0,1	3,158 $\pm$ 0,011	66			
29,0 $\pm$ 0,1	3,075 $\pm$ 0,010	70			

- En un caso proporcionado en la presente memoria, la Forma polimorfa C de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X sobre polvo a 6,9, 10,1 y 22,6 °2θ ± 0,1 °2θ. En otros casos, la Forma polimorfa C se caracteriza además por al menos un pico que aparece a 23,3, 23,9, 25,2, 28,3 y 29,0 °2θ ± 0,1 °2θ. En otros casos, la Forma polimorfa C se caracteriza además por al menos dos picos que aparecen a 23,3, 23,9, 25,2, 28,3 y 29,0 °2θ ± 0,1 °2θ. Incluso todavía en otros casos, la forma polimorfa presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X sobre polvo mostrado en la Figura 9.

Forma polimorfa D

- En un caso, la Forma polimorfa D del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo caracterizado por el patrón de difracción recogido en la Tabla 4A o 4B. En algunos casos, en la presente memoria se proporciona una forma polimorfa de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que comprende al menos 2 picos de (± 0,1 °2θ) de la Tabla 4A o 4B. En ciertos casos, se proporciona en la presente memoria una forma polimorfa de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que comprende al menos 3 picos de (± 0,1 °2θ) de la Tabla 3A o 3B, al menos 4 picos de (± 0,1 °2θ) de la Tabla 3A, al menos 5 picos de (± 0,1 °2θ) de la Tabla 3A, al menos 6 picos de (± 0,1 °2θ) de la Tabla 3A, al menos 8 picos de (± 0,1 °2θ) de la Tabla 3A, al menos 10 picos de (± 0,1 °2θ) de la Tabla 3A, al menos 15 picos de (± 0,1 °2θ) de la Tabla 3A o al menos 20 picos de (± 0,1 °2θ) de la Tabla 3A.

TABLA 4

A			B		
°2θ	Espaciado <i>d</i> (Å)	Intensidad (%)	°2θ	Espaciado <i>d</i> (Å)	Intensidad (%)
6,1 ± 0,1	14,585 ± 0,244	20	10,3 ± 0,1	8,605 ± 0,084	100
6,5 ± 0,1	13,599 ± 0,212	10	17,8 ± 0,1	4,994 ± 0,028	43
6,9 ± 0,1	12,737 ± 0,186	11	25,2 ± 0,1	3,531 ± 0,014	66
7,3 ± 0,1	12,177 ± 0,170	31			
10,3 ± 0,1	8,605 ± 0,084	100			
12,6 ± 0,1	7,048 ± 0,056	29			
12,9 ± 0,1	6,842 ± 0,053	23			
17,8 ± 0,1	4,994 ± 0,028	43			
18,1 ± 0,1	4,896 ± 0,027	21			
20,7 ± 0,1	4,287 ± 0,021	22			
21,9 ± 0,1	4,062 ± 0,018	26			
22,5 ± 0,1	3,959 ± 0,017	38			
23,0 ± 0,1	3,874 ± 0,017	16			
23,3 ± 0,1	3,815 ± 0,016	20			
23,6 ± 0,1	3,764 ± 0,016	21			

A			B		
$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)	$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
$24,3 \pm 0,1$	$3,663 \pm 0,015$	31			
$25,2 \pm 0,1$	$3,531 \pm 0,014$	66			
$26,0 \pm 0,1$	$3,425 \pm 0,013$	23			
$27,3 \pm 0,1$	$3,267 \pm 0,012$	14			
$27,9 \pm 0,1$	$3,198 \pm 0,011$	11			
$28,5 \pm 0,1$	$3,132 \pm 0,011$	32			
$28,9 \pm 0,1$	$3,087 \pm 0,010$	29			
$29,7 \pm 0,1$	$3,012 \pm 0,010$	18			

En un caso proporcionado en la presente memoria, la Forma polimorfa D de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X sobre polvo a $10,3$, $17,8$ y $25,2$ $^{\circ}2\theta \pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$. Incluso todavía en otros casos, la forma polimorfa presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X sobre polvo mostrado en la Figura 10.

Forma polimorfa E

En un caso, la Forma polimorfa E del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo caracterizado por el patrón de difracción recogido en la Tabla 5. En algunos casos, en la presente memoria se proporciona una forma polimorfa de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que comprende al menos 2 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A o 5B. En ciertos casos, se proporciona en la presente memoria una forma polimorfa de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que comprende al menos 3 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A o 5B, al menos 4 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A o 5B, al menos 5 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A o 5B, al menos 6 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A o 5B, al menos 8 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A o 5B, al menos 10 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A, al menos 15 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A, al menos 20 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A, al menos 25 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A o al menos 30 picos de ($\pm 0,1$ $^{\circ}2\theta$) de la Tabla 5A.

TABLA 5

A			B		
$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)	$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
$6,8 \pm 0,1$	$13,038 \pm 0,195$	38	$10,5 \pm 0,1$	$8,425 \pm 0,081$	100
$7,6 \pm 0,1$	$11,694 \pm 0,157$	17	$22,9 \pm 0,1$	$3,890 \pm 0,017$	64
$8,5 \pm 0,1$	$10,378 \pm 0,123$	20	$23,2 \pm 0,1$	$3,834 \pm 0,016$	70
$10,0 \pm 0,1$	$8,828 \pm 0,089$	21	$24,6 \pm 0,1$	$3,616 \pm 0,015$	60

A			B		
°2θ	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)	°2θ	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
10,5 ± 0,1	8,425 ± 0,081	100			
11,3 ± 0,1	7,844 ± 0,070	32			
12,2 ± 0,1	7,243 ± 0,060	38			
12,9 ± 0,1	6,863 ± 0,053	33			
13,3 ± 0,1	6,647 ± 0,050	15			
13,8 ± 0,1	6,417 ± 0,047	14			
14,7 ± 0,1	6,026 ± 0,041	7			
15,5 ± 0,1	5,724 ± 0,037	13			
15,8 ± 0,1	5,623 ± 0,036	15			
16,2 ± 0,1	5,471 ± 0,034	7			
16,6 ± 0,1	5,328 ± 0,032	11			
17,1 ± 0,1	5,198 ± 0,030	28			
17,5 ± 0,1	5,068 ± 0,029	45			
19,4 ± 0,1	4,566 ± 0,023	9			
20,2 ± 0,1	4,405 ± 0,022	16			
21,1 ± 0,1	4,215 ± 0,020	26			
21,8 ± 0,1	4,081 ± 0,019	32			
22,4 ± 0,1	3,973 ± 0,018	33			
22,9 ± 0,1	3,890 ± 0,017	64			
23,2 ± 0,1	3,834 ± 0,016	70			
23,8 ± 0,1	3,739 ± 0,016	49			
24,6 ± 0,1	3,616 ± 0,015	60			
25,7 ± 0,1	3,472 ± 0,013	34			
26,2 ± 0,1	3,396 ± 0,013	44			
27,2 ± 0,1	3,283 ± 0,012	26			

A			B		
°2θ	Espaciado <i>d</i> (Å)	Intensidad (%)	°2θ	Espaciado <i>d</i> (Å)	Intensidad (%)
28,1 ± 0,1	3,176 ± 0,011	45			
28,7 ± 0,1	3,115 ± 0,011	35			
29,1 ± 0,1	3,071 ± 0,010	32			
29,5 ± 0,1	3,028 ± 0,010	43			
30,0 ± 0,1	2,979 ± 0,010	36			

En un caso proporcionado en la presente memoria, la Forma polimorfa E de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X sobre polvo a 10,5, 22,9, 23,2 y 24,6 °2θ ± 0,1 °2θ. Incluso todavía en otros casos, la forma polimorfa presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X sobre polvo mostrado en la Figura 11.

En ciertos casos, cualquiera de las formas polimorfas descritas en la presente memoria (por ejemplo, la Forma A) comprende opcionalmente (o está entremezclada o en combinación con) una cierta cantidad de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio amorfo. En algunos casos, el componente amorfo de la forma polimorfa (por ejemplo, la Forma A) o combinación de formas polimorfas comprende menos de 50% en peso de la forma polimorfa o combinación de formas polimorfas, menos de 25% en peso de la forma polimorfa o combinación de formas polimorfas, menos de 15% en peso de la forma polimorfa o combinación de formas polimorfas, menos de 10% en peso de la forma polimorfa o combinación de formas polimorfas, o menos de 5% en peso de la forma polimorfa o combinación de formas polimorfas.

Hidratos

Se describe en la presente memoria un 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio hidratado. En algunos casos, el 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio hidratado es cristalino. Incluso en otros casos, el 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio hidratado cristalino comprende 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio y agua en una relación molar entre 1:1 y 1:5. En algunos casos, el 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio y agua en una relación molar entre 1:1,5 y 1:3,5 o entre 1:1,8 y 1:3 o entre 1:2 y 1:2,8 o aproximadamente 1:2 o aproximadamente 1:2,5. En algunos casos, se proporciona en la presente memoria un 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio hidratado que comprende al menos 5% en peso de agua. En ciertos casos, se proporciona en la presente memoria un 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio hidratado que comprende al menos 9% en peso de agua, 9-15% en peso de agua, 10-13% en peso de agua, 5-25% en peso de agua o similar.

Tamaño de partículas

En ciertos casos, se proporciona en la presente memoria partículas polimorfas de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio (por ejemplo, cristalinas o que comprenden un componente cristalino). En algunos casos, se proporciona en la presente memoria una forma polimorfa de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio (por ejemplo, cristalina o que comprende un componente cristalino) que tiene un tamaño de partículas de aproximadamente 5-50 micrómetros. En algunos casos, el tamaño medio de partículas es al menos 10 micrómetros, 15-50 micrómetros, 15-35 micrómetros, 35-45 micrómetros, 35-40 micrómetros, aproximadamente 40 micrómetros, o similares. En algunos casos, las partículas de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio (por ejemplo, cristalinas o que comprenden un componente cristalino, tal como una forma polimorfa de la Forma A) que tienen un diámetro medio mayor que 5 o 10 micrómetros tienen mejores parámetros de estabilidad en comparación con las de diámetros más pequeños. En algunos casos, se proporciona en la presente memoria, o se usa en cualquier composición o método descrito en la presente memoria, una forma polimorfa de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que no está micronizada.

El ácido úrico es el resultado de la oxidación de la xantina. Los trastornos del metabolismo del ácido úrico incluyen, aunque sin limitación, policitemia, metaplasia mieloide, gota, un ataque de gota recurrente, artritis gotosa, hiperuricemia, hipertensión, una enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, enfermedad renal, cálculos renales, insuficiencia renal, inflamación de las articulaciones, artritis, urolitiasis, plumbismo, hiperparatiroidismo, psoriasis o sarcoidosis.

Definiciones

El término "sujeto", como se usa en la presente memoria con referencia a individuos que padecen un trastorno, y similares, abarca mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, aunque sin limitación, cualquier miembro de la clase de mamíferos: seres humanos, primates no humanos, tales como chimpancés y otros simios y especies de monos; animales de granja, tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, aunque sin limitación, aves, peces y similares. En un caso de los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria, el mamífero es un ser humano.

Los términos "cantidad eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" como se usan en la presente memoria, se refieren a una cantidad de al menos un agente o compuesto que se administra que es suficiente para tratar o prevenir la enfermedad o afección particular. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto, como se describe en la presente memoria, requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa de una enfermedad. Una cantidad apropiada "eficaz" en cualquier caso individual se puede determinar utilizando técnicas, tales como un estudio de escalonamiento de la dosis.

El término "sustancialmente igual a" como se usa en la presente memoria, se refiere a un patrón de difracción de rayos X sobre polvo o a un patrón de calorimetría diferencial de barrido que puede no ser idéntico a los representados en la presente memoria, pero que se encuentra dentro de los límites del error experimental, cuando son considerados por un experto en la técnica.

"Picos representativos" son los picos prominentes de un patrón de difracción de rayos X sobre polvo. Obsérvese que los picos prominentes se identifican sólo si están disponibles múltiples patrones de XRPD de múltiples difractómetros y son insignificantes los efectos tanto de los datos estadísticos de las partículas (reproducibilidad entre patrones de XRPD) y de la orientación preferida (consistencia de intensidad relativa entre los patrones de XRPD).

"Picos característicos" son un subconjunto de picos representativos y se utilizan para diferenciar una forma polimorfa cristalina de otra forma polimorfa cristalina. Los picos característicos se pueden determinar evaluando que picos representativos, si los hay, están presentes en una forma polimorfa cristalina de un compuesto frente a todas las demás formas polimorfas cristalinas conocidas de dicho compuesto. No todas las formas polimorfas cristalinas de un compuesto tienen necesariamente al menos un pico característico.

Modulación de la actividad de URAT-1

En la presente memoria se describen métodos para modular la actividad de URAT-1 poniendo en contacto URAT-1 con una cantidad de una forma polimorfa, cristalina o en mesofase, de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, como se describe en la presente memoria, suficiente para modular la actividad de URAT-1. La modulación se puede realizar inhibiendo o activando la actividad de URAT-1. También se describen métodos para inhibir la actividad de URAT-1 poniendo en contacto URAT-1 con una cantidad de una forma polimorfa, cristalina o en mesofase, de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, como se describe en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1. También se describen métodos para inhibir la actividad de URAT-1 en una solución poniendo en contacto dicha solución con una cantidad de una forma polimorfa, cristalina o en mesofase, de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, como se describe en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en dicha solución. También se describen métodos para inhibir la actividad de URAT-1 en una célula poniendo en contacto dicha célula con una cantidad de una forma polimorfa, cristalina o en mesofase, de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, como se describe en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en dicha célula. También se describen métodos para inhibir la actividad de URAT-1 en un tejido poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad de una forma polimorfa, cristalina o en mesofase, de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, como se describe en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en dicho tejido. También se describen métodos para inhibir la actividad de URAT-1 en la sangre poniendo en contacto la sangre con una cantidad de una forma polimorfa, cristalina o en mesofase, de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, como se describe en la presente

memoria, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en sangre. También se describen métodos para inhibir la actividad de URAT-1 en plasma poniendo en contacto el plasma con una cantidad de una forma polimorfa, cristalina o en mesofase, de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, como se describe en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en plasma. También se describen métodos para inhibir la actividad de URAT-1 en un animal poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de una forma polimorfa, cristalina o en mesofase, de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, como se describe en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en dicho animal. También se describen métodos para inhibir la actividad de URAT-1 en un mamífero poniendo en contacto dicho mamífero con una cantidad de una forma polimorfa, cristalina o en mesofase, de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, como se describe en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en dicho mamífero. También se describen métodos para inhibir la actividad de URAT-1 en un ser humano poniendo en contacto dicho ser humano con una cantidad de una forma polimorfa, cristalina o en mesofase, de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, como se describe en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en dicho ser humano.

Composiciones farmacéuticas

En la presente memoria se describen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de una forma polimorfa, cristalina o en mesofase, de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, como se describe en la presente memoria. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad eficaz de una forma polimorfa, cristalina o en mesofase, de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, como se describe en la presente memoria, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento de trastornos. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento de trastornos en un mamífero. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento de trastornos en un ser humano. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento o la profilaxis de trastornos del metabolismo del ácido úrico. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento o la profilaxis de la hiperuricemia. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento o la profilaxis de gota.

Modos de administración, formulaciones y formas de dosificación

En la presente memoria se describen composiciones farmacéuticas que comprenden una forma polimorfa, cristalina o en mesofase, de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, como se describe en la presente memoria. El compuesto, formas compuestas y composiciones descritos en la presente memoria se pueden administrar solos o en combinación con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. La administración se puede efectuar por cualquier método que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen, aunque sin limitación, el suministro por vías enterales (incluyendo tubo de alimentación oral, gástrico o duodenal, supositorio rectal y enema rectal), vías parenterales (inyección o infusión, incluyendo intraarterial, intracardiaca, intradérmica, intraduodenal, intramedular, intramuscular, intraósea, intraperitoneal, intratecal, intravascular, intravenosa, intravítrea, epidural y subcutánea), administración por inhalación, transdérmica, transmucosal, sublingual, bucal y tópica (incluyendo epicutánea, dérmica, enema, colirio, gotas para oídos, intranasal, vaginal), aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, de la afección y trastorno del receptor. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con las técnicas de administración que se pueden emplear con los compuestos y métodos de la invención. A modo de ejemplo solamente, los compuestos, formas compuestas y composiciones descritos en la presente memoria, se pueden administrar localmente a la zona que necesite el tratamiento, por ejemplo, por infusión local durante una cirugía, aplicación tópica tales como cremas o pomadas, inyección, catéter o implante, estando formado dicho implante por ejemplo, de un material poroso, no poroso o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas sialásticas, o fibras. La administración también puede ser por inyección directa en el sitio de un tejido u órgano enfermo.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden estar, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral como comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación prolongada, solución, suspensión, para inyección parenteral en forma de una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica en forma de una pomada o crema o para administración rectal en forma de un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para una única administración de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes, vehículos, adyuvantes, etc., medicinales o farmacéuticos.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos de la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en

asociación un compuesto o forma compuesta de la invención objeto o una de sus sales, ésteres, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables ("ingrediente activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y a continuación, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada. Los métodos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica.

Dosis

La cantidad de composiciones farmacéuticas administradas dependerá en primer lugar del mamífero que está siendo tratado. En los casos en los que las composiciones farmacéuticas se administran a un sujeto humano, la dosificación diaria será determinada normalmente por el médico que la prescribe variando generalmente la dosificación según la edad, el sexo, la dieta, el peso, la salud general y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, la indicación o afección precisa que se va a tratar, la gravedad de la indicación o afección que se va a tratar, el tiempo de administración, la vía de administración, la disposición de la composición, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la discreción del médico que la prescribe. También, la vía de administración puede variar dependiendo de la afección y su gravedad. La composición farmacéutica puede estar en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el fin deseado. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular es bien conocida en la técnica. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse, si se desea, en porciones durante el día. La cantidad y frecuencia de administración será regulada de acuerdo con el criterio del médico de cabecera teniendo en cuenta factores tales como los descritos anteriormente. Por tanto, la cantidad de composición farmacéutica que se ha de administrar puede variar ampliamente. La administración puede realizarse en una cantidad entre aproximadamente 0,001 mg/kg de peso a aproximadamente 100 mg/kg de peso al día (administrada en dosis únicas o divididas), o al menos aproximadamente 0,1 mg/kg de peso al día. Una dosificación terapéutica particular puede incluir, por ejemplo, desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 7000 mg de compuesto o, por ejemplo, desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 2500 mg. En otros casos, una dosificación terapéutica particular, se selecciona desde aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg o aproximadamente 700 mg. La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación se puede variar o ajustar desde aproximadamente 0,1 mg hasta 1000 mg, desde aproximadamente 1 mg hasta 300 mg o 10 mg a 200 mg, según la aplicación particular. En otros casos, una dosificación unitaria particular se selecciona de 100 mg, 200 mg o 300 mg. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo antes mencionado, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, por ejemplo, dividiendo dichas dosis mayores en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día. En aplicaciones de combinación en las que el compuesto no es la única terapia, puede ser posible administrar cantidades menores de compuesto y todavía tener efecto terapéutico o profiláctico.

Terapias de combinación

Los compuestos o formas compuestas descritos en la presente memoria se pueden administrar como una única terapia o en combinación con otra terapia o terapias.

Solamente a modo de ejemplo, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente al recibir un compuesto o forma compuesta como se describe en la presente memoria es hipertensión, entonces puede ser apropiado administrar un agente anti-hipertensor en combinación con el compuesto. O, solamente a modo de ejemplo, la eficacia terapéutica de un compuesto o forma compuesta como se describe en la presente memoria se puede mejorar por la administración de un adyuvante (es decir, el adyuvante por sí mismo solamente puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se potencia el beneficio terapéutico global al paciente). O, solamente a modo de ejemplo, el beneficio experimentado por un paciente se puede aumentar administrando un compuesto o forma compuesta como se describe en la presente memoria con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tenga beneficio terapéutico. Independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se ha de tratar, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

En los casos en los que los compuestos o formas compuestas como se describe en la presente memoria se administran con otros agentes terapéuticos, no necesitan ser administrados en la misma composición farmacéutica como otros agentes terapéuticos, y pueden, debido a las diferentes características físicas y químicas, ser administrados por una vía diferente. Por ejemplo, el compuesto o forma compuesta como se describe en la presente memoria se puede administrar por vía oral para generar y mantener buenos niveles en sangre del mismo, mientras que el otro agente terapéutico se puede administrar por vía intravenosa. La

determinación del modo de administración y la conveniencia de administración, cuando sea posible, en la misma composición farmacéutica, está al alcance de los médicos expertos. La administración inicial se puede realizar, por ejemplo, de acuerdo con protocolos establecidos conocidos en la técnica y, a continuación, basándose en los efectos observados, la dosificación, modos de administración y tiempos de administración pueden ser

Los compuestos, formas compuestas y composiciones descritos en la presente memoria (y cuando sea apropiado otro agente quimioterapéutico) se pueden administrar de modo concurrente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente de modo simultáneo o dentro del mismo protocolo de tratamiento), secuencialmente o por separado, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, el estado del paciente y la elección real de otro agente quimioterapéutico que se administre. Para aplicaciones y usos de combinación los compuestos, formas compuestas y composiciones descritos en la presente memoria y el agente quimioterapéutico no necesitan ser administrados simultáneamente o esencialmente de modo simultáneo. Por tanto, se pueden administrar en primer lugar los compuestos, las formas compuestas y las composiciones descritos en la presente memoria seguidos por la administración del agente quimioterapéutico; o se puede administrar en primer lugar el agente quimioterapéutico seguido por la administración de los compuestos, las formas compuestas y las composiciones descritos en la presente memoria. Esta administración alternativa se puede repetir durante un único protocolo de tratamiento. La determinación del orden de administración y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, está al alcance de los médicos expertos después de evaluación de la enfermedad que se ha de tratar y el estado del paciente. Por ejemplo, se puede administrar en primer lugar el agente quimioterapéutico, especialmente si es un agente citotóxico y luego se continua el tratamiento con la administración de los compuestos, las formas compuestas y las composiciones descritos en la presente memoria seguido, cuando se determine ventajoso, por la administración del agente quimioterapéutico, y así sucesivamente hasta que se complete el protocolo de tratamiento. Así, de acuerdo con la experiencia y el conocimiento, el médico puede modificar cada protocolo de administración para el tratamiento de acuerdo con las necesidades individuales del paciente, a medida que avance el tratamiento. El médico de cabecera, al juzgar si el tratamiento es eficaz a la dosificación administrada, tendrá en cuenta el bienestar general del paciente, así como los signos más definidos, tales como el alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad. Se pueden utilizar también el alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad, tal como el dolor, y la mejoría en el estado global para ayudar a juzgar la eficacia del tratamiento.

Ejemplos específicos, no limitativos de posibles terapias de combinación incluyen el uso de los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria con febuxostat, alopurinol, probenacid, sulfipirazona, losartan, fenofibrato, benzbromarona o inhibidores de la PNP (tales como, aunque sin limitación, forodesina, BCX-1777 o BCX-4208). Esta lista no debe interpretarse como cerrada, sino que debe servir como un ejemplo ilustrativo común con el área terapéutica relevante en la actualidad. Por otra parte, los regímenes de combinación pueden incluir una variedad de vías de administración, incluyendo, aunque sin limitación, las vías oral, intravenosa, intraocular, subcutánea, dérmica, tópica y por inhalación.

Enfermedades

En la presente memoria se describen métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un individuo que padece dicha enfermedad o trastorno, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una forma polimorfa cristalina o en mesofase como se describe en la presente memoria de 2-(5-bromo 4-(4-ciclopropilnftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il tio)acetato de sodio.

La invención se extiende al uso de los compuestos y formas compuestas descritos en la presente memoria en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno.

En algunos casos, la enfermedad o trastorno es hiperuricemia. En ciertos casos, la hiperuricemia se caracteriza por niveles de ácido úrico en sangre superiores a los normales, mantenidos durante largos períodos de tiempo. En ciertos casos, el aumento de los niveles de urato en sangre puede deberse al aumento de la producción de ácido úrico (~10-20%) y/o a la disminución de la excreción renal (~80-90%) de ácido úrico. En ciertos casos, las causas de hiperuricemia pueden incluir obesidad/ aumento de peso, consumo excesivo de alcohol, ingesta excesiva de purinas en la dieta (alimentos como mariscos, huevas de pescado, vieiras, guisantes, lentejas, judías y carne roja, particularmente asadura - cerebro, riñones, callos, hígado), ciertos medicamentos, incluyendo aspirina en dosis bajas, diuréticos, niacina, ciclosporina, pirazinamida, etambutol, algunos fármacos para la presión arterial alta y algunos agentes quimioterapéuticos para cáncer, agentes inmunosupresores y citotóxicos, estados patológicos específicos, en particular los relacionados con una alta tasa de metabolismo celular (tal como en tumores malignos, leucemia, linfoma o psoriasis) e incluyendo también presión arterial alta, enfermedades de hemoglobina, anemia hemolítica, anemia falciforme, diversas nefropatías, enfermedades mieloproliferantes y linfoproliferantes, hiperparatiroidismo, enfermedad renal, afecciones asociadas a la resistencia a insulina y diabetes mellitus y en los receptores de trasplantes y posiblemente enfermedades cardíacas, defectos enzimáticos hereditarios, función renal anómala (por ejemplo, aumento del metabolismo del ATP, disminución de la filtración del urato glomerular) y exposición a plomo (plumbismo o "gota saturnina").

En ciertos casos, la hiperuricemia puede ser asintomática, aunque se asocia a las siguientes afecciones: gota, artritis gotosa, cálculos de ácido úrico en el tracto urinario (urolitiasis), depósitos de ácido úrico en tejidos blandos (tofós), depósitos de ácido úrico en los riñones (nefropatía por ácido úrico) e insuficiencia renal, que posiblemente conducen a una insuficiencia renal crónica y aguda.

En otros casos, la enfermedad o trastorno es gota, que es una afección que resulta de cristales de ácido úrico que se depositan en los tejidos del cuerpo. Frecuentemente se relaciona con una anomalía hereditaria en la capacidad del cuerpo para procesar el ácido úrico, pero también puede ser exacerbada por una dieta alta en purinas. El procesamiento defectuoso del ácido úrico puede conducir a niveles elevados de ácido úrico en sangre que causa ataques recurrentes de inflamación de las articulaciones (artritis), depósitos de ácido úrico en las articulaciones y alrededor de ellas, gota tofácea, formación de tofos, disminución de la función renal y cálculos renales. Aproximadamente 3-5 millones de personas en Estados Unidos padecen ataques de gota con ataques 6 a 9 veces más comunes en los hombres que en las mujeres (véase Sanders and Wortmann, "*Harrison's Principles of Internal Medicine*", 16th edition, 2005; *Food and Drug Administration (FDA) Advisory Committee Meeting*, presentación en Terkeltaub, junio de 2004; Terkeltaub, "*Gout*", *N.Engl. J. Med.*, 349, 1647-1655, **2003**). En ciertos casos, la gota es una de las formas más comunes de la artritis, que representa aproximadamente 5% de todos los casos de artritis. En ciertos casos, la insuficiencia renal y la urolitiasis se presentan en 10-18% de los individuos con gota y son fuentes comunes de morbilidad y mortalidad a causa de la enfermedad.

La gota está asociada a la hiperuricemia. En ciertos casos, los individuos que padecen gota excretan aproximadamente 40% menos de ácido úrico que los individuos no gotosos y para cualquier concentración dada de urato en plasma. En ciertos casos, los niveles de urato aumentan hasta que se alcanza el punto de saturación. En ciertos casos, la precipitación de cristales de urato se produce cuando se alcanza el punto de saturación. En ciertos casos, estos depósitos cristalizados y endurecidos (tofós) se forman en las articulaciones y la piel, causando inflamación de las articulaciones (artritis). En ciertos casos, los depósitos se pueden producir en el líquido articular (líquido sinovial) y/o los recubrimientos de la articulación (recubrimiento sinovial). Las zonas comunes para estos depósitos son los dedos gordos de los pies, los pies, los tobillos y las manos (las zonas menos comunes son los oídos y los ojos). En ciertos casos, la piel alrededor de una articulación afectada se enrojece y abrillanta, siendo la zona afectada blanda y dolorosa al tacto. En ciertos casos, los ataques de gota aumentan en frecuencia. En ciertos casos, los ataques agudos de gota no tratados conducen a daños permanentes en las articulaciones y a discapacidad. En ciertos casos, la deposición de urato en tejidos conduce a: artritis inflamatoria aguda, artritis crónica, deposición de cristales de urato en el parénquima renal y urolitiasis. En ciertos casos, la incidencia de la artritis gotosa aumenta 5 veces en individuos con niveles de urato en suero de 7 a 8,9 mg/dL y hasta 50 veces en individuos con niveles > 9 mg/dL (530 µmol/L). En ciertos casos, los individuos con gota desarrollan insuficiencia renal y enfermedad renal en fase terminal (es decir, "nefropatía gotosa"). En ciertos casos, la nefropatía gotosa se caracteriza por una nefropatía intersticial crónica, que es promovida por la deposición medular del urato monosódico.

En ciertos casos, la gota incluye ataques dolorosos de artritis inflamatoria monoarticular aguda, deposición de cristales de urato en las articulaciones, deposición de cristales de urato en el parénquima renal, urolitiasis (formación de cálculos en el tracto urinario) y nefrolitiasis (formación de cálculos renales). En ciertos casos, la gota secundaria se produce en individuos con cáncer, particularmente leucemia, y los que padecen otras enfermedades de la sangre (por ejemplo, policitemia, metaplasia mieloide, etc).

En ciertos casos, los ataques de gota se desarrollan muy rápidamente, con frecuencia el primer ataque ocurre por la noche. En ciertos casos, los síntomas incluyen dolor intenso y repentino de las articulaciones y sensibilidad extrema en la zona de las articulaciones, inflamación de las articulaciones y piel brillante de color rojo o morado alrededor de las articulaciones. En ciertos casos, los ataques son poco frecuentes durando 5-10 días, sin síntomas entre los episodios. En ciertos casos, los ataques se hacen más frecuentes y más duraderos, especialmente si no se controla la enfermedad. En ciertos casos, los episodios dañan la(s) articulación(es) afectada(s), dando como resultando rigidez, hinchazón, movimiento limitado y/o dolor persistente leve a moderado.

El plumbism o "gota saturnina" es una hiperuricemia inducida por plomo que resulta de la inhibición por plomo del transporte tubular de urato que causa una disminución de la excreción renal de ácido úrico. En ciertos casos, más de 50% de los individuos que padecen nefropatía por plomo padecen gota. En ciertos casos, los ataques agudos de gota saturnina se producen en las rodillas con más frecuencia que los dedos gordos de los pies. En ciertos casos, la enfermedad renal es más frecuente y más grave en la gota saturnina que en la gota primaria. En ciertos casos, el tratamiento consiste en excluir al individuo de más exposición al plomo, el uso de agentes quelantes para eliminar el plomo y el control de la artritis gotosa aguda e hiperuricemia. En ciertos casos, la gota saturnina se caracteriza por ataques menos frecuentes que la gota primaria. En ciertos casos, la gota asociada al plomo se produce en mujeres pre-menopáusicas, un hecho poco común en la gota no asociada al plomo.

En ciertos casos, el síndrome de Lesch-Nyhan (LNS o síndrome de Nyhan) afecta a aproximadamente uno de cada 100.000 nacidos vivos. En ciertos casos, el LNS es causado por una deficiencia genética de la enzima

hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HGPRT). En ciertos casos, el LNS es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. En ciertos casos, el LNS está presente al nacer en bebés varones. En ciertos casos, la enfermedad conduce a gota grave, defectuoso control muscular y retraso mental moderado, que aparece en el primer año de vida. En ciertos casos, la enfermedad también se traduce en conductas de auto-mutilación (por ejemplo, mordedura de labios y dedos, golpeo de la cabeza) a partir del segundo año de vida. En ciertos casos, la enfermedad también da como resultado hinchazón en las articulaciones similar a la de la gota y problemas renales graves. En ciertos casos, la enfermedad conduce a síntomas neurológicos que incluyen muecas faciales, retorcimientos involuntarios y movimientos repetitivos de los brazos y las piernas similares a los observados en la enfermedad de Huntington. El pronóstico para los individuos con LNS es malo. En ciertos casos, la esperanza de vida de un individuo con LNS no tratado es inferior a aproximadamente 5 años. En ciertos casos, la esperanza de vida de un individuo tratado con LNS es superior a aproximadamente 40 años.

En ciertos casos, la hiperuricemia se encuentra en individuos con enfermedad cardiovascular (ECD) y/o enfermedad renal. En ciertos casos, la hiperuricemia se encuentra en individuos con prehipertensión, hipertensión, aumento de la reabsorción proximal de sodio, microalbuminuria, proteinuria, enfermedad renal, obesidad, hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia y enfermedad periférica de las arterias coronaria y carótida, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular (ictus), síndrome de lisis tumoral, disfunción endotelial, estrés oxidante, niveles elevados de renina, niveles elevados de endotelina y/o niveles elevados de proteína C reactiva. En ciertos casos, la hiperuricemia se encuentra en individuos con obesidad (por ejemplo, obesidad central), presión arterial alta, hiperlipidemia y/o alteración de la glucosa en ayunas. En ciertos casos, la hiperuricemia se encuentra en individuos con síndrome metabólico. En ciertos casos, la artritis gotosa es indicativa de un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio. En algunos casos, la administración de un compuesto descrito en la presente memoria a un individuo es útil para disminuir la probabilidad de un episodio clínico asociado a una enfermedad o afección relacionada con la hiperuricemia, incluyendo, aunque sin limitación, pre-hipertensión, hipertensión, aumento de la reabsorción del sodio proximal, microalbuminuria, proteinuria, enfermedad renal, obesidad, hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia, enfermedad periférica de las arterias coronaria y carótida, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular (ictus), síndrome de lisis tumoral, disfunción endotelial, estrés oxidante, elevados niveles de renina, elevados niveles de endotelina y/o elevados niveles de proteína C reactiva.

En algunos casos, un compuesto o forma compuesta como se describe en la presente memoria se administra a un individuo que padece una enfermedad o afección que requiere tratamiento con un diurético. En algunos casos, un compuesto o forma compuesta como se describe en la presente memoria se administra a un individuo que padece una enfermedad o afección que requiere tratamiento con un diurético, en el que el diurético causa retención renal de urato. En algunos casos, la enfermedad o afección es insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión esencial.

En algunos casos, la administración de un compuesto o forma compuesta o como se describe en la presente memoria a un individuo es útil para mejorar la motilidad o mejorar la calidad de vida.

En algunos casos, la administración de un compuesto o forma compuesta como se describe en la presente memoria a un individuo es útil para tratar o disminuir los efectos secundarios del tratamiento de cáncer.

En algunos casos, la administración de un compuesto o forma compuesta como se describe en la presente memoria a un individuo es útil para disminuir la toxicidad renal del cisplatino.

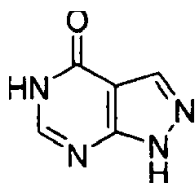
En ciertos casos, la gota se trata disminuyendo la producción de ácido úrico. En ciertos casos, la gota se trata aumentando la excreción de ácido úrico. En ciertos casos, la gota se trata por URAT-1, xantina-oxidasa, xantina-deshidrogenasa, xantina-oxidorreductasa, un inhibidor de la purina-nucleósido-fosforilasa (PNP), un inhibidor del transportador de ácido úrico (URAT), un inhibidor del transportador de glucosa (GLUT), un inhibidor de GLUT-9, una familia de transportadores de solutos 2 (transportador de glucosa facilitado), un inhibidor del miembro 9 (SLC2A9), un inhibidor del transportador de aniones orgánicos (OAT), un inhibidor de OAT-4 o sus combinaciones. En general, los objetivos del tratamiento de la gota son: i) reducir el dolor, la hinchazón y la duración de un ataque agudo, y ii) prevenir futuros ataques y daños en las articulaciones. En ciertos casos, los ataques de gota se tratan con éxito utilizando una combinación de tratamientos. En ciertos casos, la gota es una de las formas más tratables de la artritis.

i) Tratamiento del ataque de gota. En ciertos casos, el dolor y la inflamación asociados a un ataque agudo de gota se pueden tratar con medicamentos como paracetamol, esteroides, fármacos anti-inflamatorios no esteroides (AINE), hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o colchicina. En ciertos casos, la medicación adecuada controla la gota en 12 a 24 horas y el tratamiento se detiene después de unos días. En ciertos casos, la medicación se utiliza junto con reposo, aumento de la ingesta de líquidos, bolsas de hielo, elevación y/o protección de la(s) zona(s) afectada(s). En ciertos casos, los tratamientos mencionados anteriormente no

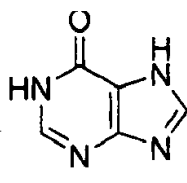
previenen ataques recurrentes y no afectan a las enfermedades subyacentes del metabolismo anómalo del ácido úrico.

ii) *Prevención de futuros ataques.* En ciertos casos, la disminución de los niveles séricos de ácido úrico en suero por debajo del nivel de saturación es la meta para prevenir futuros ataques de gota. En algunos casos, esto se logra por disminución de la producción de ácido úrico (por ejemplo, alopurinol) o por aumento de la excreción de ácido úrico con agentes uricosúricos (por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona).

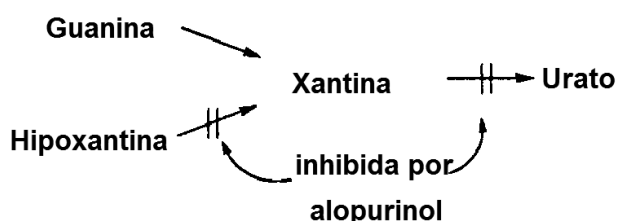
En ciertos casos, el alopurinol inhibe la formación de ácido úrico, dando como resultado una disminución de los niveles de ácido úrico tanto en suero como en orina y llega a ser totalmente eficaz después de 2 a 3 meses.



Alopurinol



Hipoxantina



En ciertos casos, el alopurinol es un análogo estructural de la hipoxantina (diferiendo sólo en la transposición de los átomos de carbono y nitrógeno en las posiciones 7 y 8), que inhibe la acción de la xantina-oxidasa, la enzima responsable de la conversión de hipoxantina en xantina y xantina en ácido úrico. En ciertos casos, se metaboliza a los correspondientes análogos de xantina, aloxantina (oxipurinol), que es también un inhibidor de la xantina-oxidasa. En ciertos casos, la aloxantina, aunque más potente en la inhibición de la xantina-oxidasa, es menos aceptable farmacéuticamente debido a su baja biodisponibilidad oral. En ciertos casos, se han descrito con alopurinol reacciones mortales debido a hipersensibilidad, supresión de la médula ósea, hepatitis y vasculitis. En ciertos casos, la incidencia de efectos secundarios puede llegar a ser 20% de todos los individuos tratados con el fármaco. El tratamiento para las enfermedades del metabolismo del ácido úrico no ha evolucionado significativamente en las siguientes dos décadas desde la introducción de alopurinol.

En ciertos casos, agentes uricosúricos (por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona y benzobromarona) aumentan la excreción de ácido úrico. En ciertos casos, el probenecid provoca un aumento de la secreción de ácido úrico por los túbulos renales y, cuando se usa crónicamente, moviliza las reservas corporales de urato. En ciertos casos, 25-50% de los individuos tratados con probenecid fracasan no logran la disminución de los niveles de ácido úrico en suero <6 mg/dL. En ciertos casos, la insensibilidad al probenecid resulta de la intolerancia al fármaco, la ingestión simultánea de salicilatos y la insuficiencia renal. En ciertos casos, una tercera parte de los individuos desarrollan intolerancia al probenecid. En ciertos casos, la administración de agentes uricosúricos también da como resultado cálculos urinarios, obstrucción gastrointestinal, ictericia y anemia.

El tratamiento satisfactorio tiene como objetivo reducir tanto el dolor asociado con el episodio de la gota aguda como los daños a largo plazo a las articulaciones afectadas (Emerson, "The Management of Gout", *N. Engl. J. Med.*, 334 (7), 445 a 451, 1996). Las metas terapéuticas incluyen proporcionar alivio rápido y seguro del dolor, prevenir nuevos ataques, prevenir la formación de tofos y la artritis posterior, y evitar la exacerbación otras afecciones médicas. El inicio del tratamiento depende de las causas subyacentes de la hiperuricemia, tales como la función renal, la dieta y medicamentos. Aunque la gota es una afección tratable, hay tratamientos limitados disponibles para la gestión de la gota aguda y crónica y una serie de efectos adversos están asociados con las terapias actuales. El tratamiento de la gota con medicamentos incluye la gestión del dolor, la prevención o disminución de la inflamación de las articulaciones durante un ataque gotoso aguda, y la terapia crónica a largo plazo para mantener la disminución de los niveles de ácido úrico en suero.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) son medicamentos anti-inflamatorios eficaces para la gota aguda, pero se asocian frecuentemente con la irritación del sistema gastrointestinal (GI), ulceración del estómago y los intestinos, y ocasionalmente hemorragia intestinal (Schlesinger, "Management of Acute and Chronic Gout Arthritis Present State-of-the-Art"; *Medications*, 64 (21), 2399 a 2416, 2004; Pascual and Sivera, "Therapeutic advances in gout"; *Curr. Opin. Rheumatol.*, Mar., 19(2), 122-7, 2007). La colchicina para la gota aguda se administra más comúnmente por vía oral en forma de comprimidos (cada 1-2 horas hasta que hay una mejora significativa del dolor o el paciente desarrolla efectos secundarios gastrointestinales, tales como diarrea grave, náuseas y vómitos) o por vía intravenosa. Los corticosteroides dados en periodos cortos se pueden administrar por vía oral o ser inyectados directamente en la articulación inflamada.

Los medicamentos están disponibles para la disminución de los niveles de ácido úrico en sangre que o bien aumentan la excreción renal del ácido úrico inhibiendo la recaptación o bien reducen la producción de ácido úrico por bloqueo de la xantina-oxidasa. Estos medicamentos generalmente no se inician hasta después que ha disminuido la inflamación por la artritis gotosa aguda, puesto que pueden intensificar el ataque. Si ya se están tomando antes del ataque, se continúan y sólo se ajustan después que se haya resuelto el ataque. Dado que muchos sujetos con niveles elevados de ácido úrico en sangre pueden no desarrollar ataques de gota o cálculos renales, se individualiza la decisión para el tratamiento prolongado con medicamentos para disminuir el ácido úrico.

Kits

Los compuestos, formas compuestas, composiciones y métodos descritos en la presente memoria proporcionan kits para el tratamiento de enfermedades y trastornos, tales como los descritos en la presente memoria. Estos kits comprenden un compuesto, una forma compuestas, compuestos, formas compuestas o composiciones descritos en la presente memoria en un envase y, opcionalmente, instrucciones que enseñan el uso del kit de acuerdo con los diversos métodos y enfoques descritos en esta memoria. Estos kits pueden incluir también información, tales como referencias a la literatura científica, prospectos, resultados de ensayos clínicos y/o resúmenes de éstos y similares, que indican o establecen las actividades y/o las ventajas de la composición y/o que describen la dosificación, administración, efectos secundarios, interacciones con otros fármacos u otra información útil para el profesional sanitario. Dicha información puede basarse en los resultados de varios estudios, por ejemplo, los estudios que utilizan animales de experimentación que implican modelos *in vivo* y estudios basados en ensayos clínicos en seres humanos. Los kits descritos en esta memoria pueden ser proporcionados, comercializados y/o promocionados a los profesionales sanitarios, incluyendo médicos, enfermeras, farmacéuticos, funcionarios de los formularios y similares. En algunas realizaciones los kits descritos también pueden ser también comercializados directamente al consumidor.

En ciertas realizaciones se proporcionan composiciones o kits que comprenden 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio (por ejemplo, uno de sus formas polimorfas, tal como la Forma A), una bolsa doble de plástico de polietileno de baja densidad, y un envase de HDPE. En realizaciones adicionales, la composición o kit comprende además una bolsa de papel de aluminio (por ejemplo, una bolsa de papel de aluminio anhidro, tal como una bolsa de papel de aluminio anhidro termosellada). En algunas realizaciones, la composición o kit comprende además un desecante; todavía en otras realizaciones, no es necesario ni hace falta que esté presente un desecante. En algunos casos, dicho envase mejora la estabilidad del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio (por ejemplo, la Forma A).

Los compuestos, formas compuestas y composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria pueden ser utilizadas para el diagnóstico y como reactivos de investigación. Por ejemplo, los compuestos, formas compuestas y composiciones farmacéuticas, ya sea solos o en combinación con otros compuestos, se pueden utilizar como herramientas en análisis diferencial y/o combinatorio para elucidar los patrones de expresión de los genes expresados en células y tejidos. Como un ejemplo no limitativo, los patrones de expresión en células o tejidos tratados con uno o más compuestos se comparan con células o tejidos de control no tratados con los compuestos y se analizan los patrones producidos para detectar los niveles diferenciales de expresión génica, puesto que pertenecen, por ejemplo, a asociación a enfermedades, vía de señalización, localización celular, nivel de expresión, tamaño, estructura o función de los genes examinados. Estos análisis se pueden realizar en células estimuladas o no estimuladas y en presencia o ausencia de otros compuestos que afecten a los patrones de expresión.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, los compuestos, formas compuestas y composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos), animales exóticos y animales de granja (por ejemplo, caballos), incluyendo mamíferos, roedores y similares.

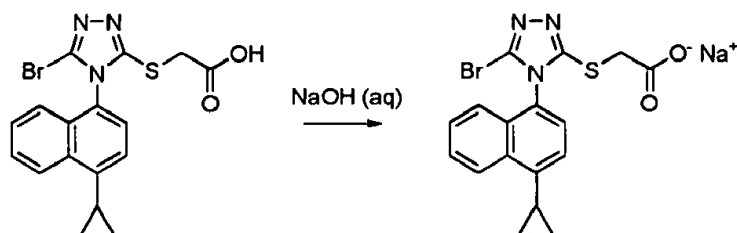
Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran adicionalmente y ejemplifican la Forma cristalina A de la presente invención y métodos útiles para preparar esta forma cristalina y otras formas cristalinas y formas mesomeras (que no pertenecen a la invención).

Ejemplos

I Preparación de compuestos

Ejemplo 1: Preparación de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio.

El 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente (véase la publicación de patente de EE.UU. 2009/0197825), y como se esquematiza a continuación.

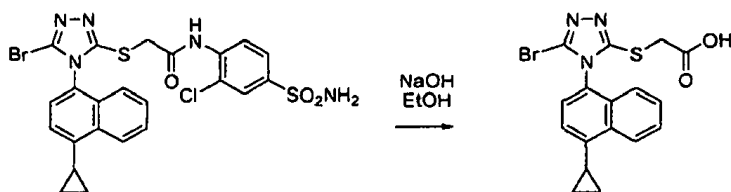


Una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 2,0 mL, 2,0 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos a una solución de ácido 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (810 mg, 2,0 mmol) en etanol (10 mL) a 10°C. La mezcla se agitó a 10°C durante otros 10 minutos. Los disolventes volátiles se eliminaron a vacío hasta sequedad proporcionando 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio en forma de un sólido (850 mg, 100%).

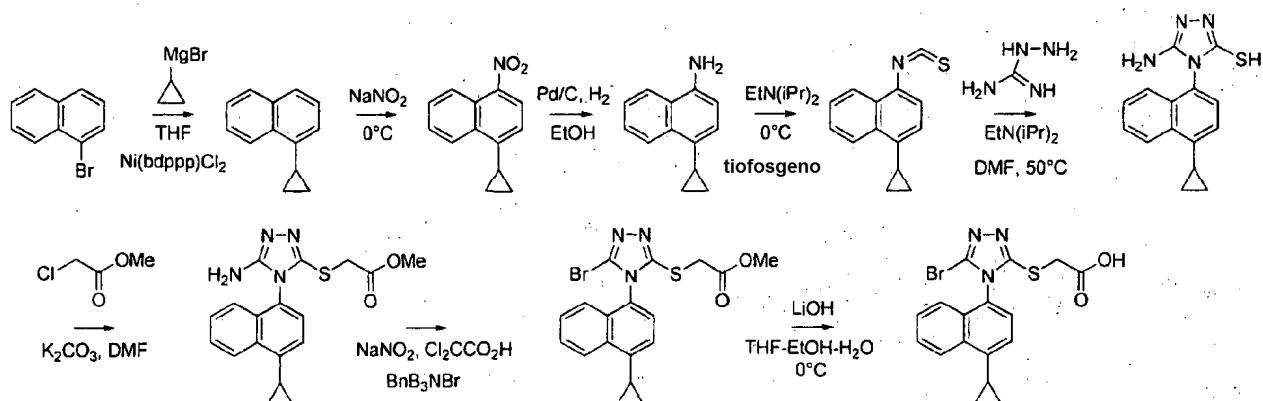
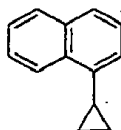
Ejemplo 2: Preparación de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-triazol-3-iltio-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético

El ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente (véase la publicación de patente de EE.UU. 2009/0197825), y como se esquematiza a continuación.

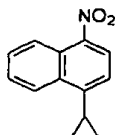
Ruta i:



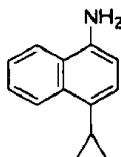
Una solución de hidróxido de sodio (acuosa 2M, 33,7 mL, 67 mmol, 2 eq.) se añadió a una suspensión de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-N-(2-cloro-4-sulfamoilfenil)acetamida (preparada por procedimientos publicados previamente, véase la publicación de patentes de EE.UU. 2009/0197825; 20 g, 34 mmol) en etanol (200 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Se añadió carbón (10 g), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y el carbón se retiró por filtración. El carbón se lavó varias veces con etanol y después se concentró el filtrado. Se añadió agua (200 mL) y después se concentró hasta aproximadamente un tercio de volumen para eliminar todo el etanol. Se añadieron agua (200 mL) y acetato de etilo (250 mL), la mezcla se agitó enérgicamente durante 15 minutos y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se enfrió hasta 0°C y se acidificó por tratamiento con HCl (1N), dando como resultado la formación de un precipitado oleoso turbio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró dando ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético en forma de un sólido blancuzco (11,2 g, 82%).

Ruta ii:**Etapas A: 1-Ciclopropilnaftaleno**

- 5 Bromuro de ciclopropilmagnesio (150 mL, 0,5 M en tetrahidrofurano) se añadió lentamente a una solución de 1-bromonaftaleno (10 g, 50 mmol) y [1,3-bis (difenilfosfino) propano]dicloro-níquel (II) en tetrahidrofurano (10 mL) agitada a 0°C , y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso. Después de la extracción, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice dando 1-ciclopropilnaftaleno (6,4 g, 76%).

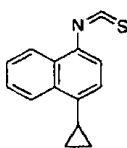
Etapas B: 1-Ciclopropil-4-nitronaftaleno

- 15 Se añadió lentamente (más de 2 horas) nitrito de sodio (30 mL) a 1-ciclopropilnaftaleno (6,4 g, 38 mmol) agitado a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante un 30 minutos más y luego se vertió lentamente sobre hielo. Se añadió agua, seguida por acetato de etilo. Después de extracción, la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio acuoso (1%) y agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando 1-ciclopropil-4-nitronaftaleno (5,2 g, 64%).

Etapas C: 1-Amino-4-ciclopropilnaftaleno

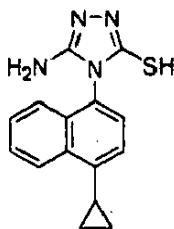
- 20 Una solución de 1-ciclopropil-4-nitronaftaleno (5 g, 23 mmol) en etanol (200 mL) se agitó bajo hidrógeno en presencia de Pd/C (10% neto, 1,8 g). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se filtró sobre Celite, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando 1-amino-4-ciclopropilnaftaleno (3,1 g, 73%).

Etapas D: 1-Ciclopropil-4-isotiocianatonaftaleno

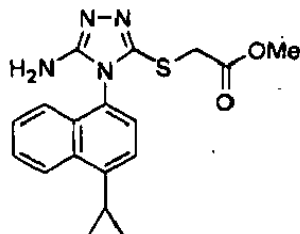


- 5 Se añadió tiofosgeno (1,1 g, 9,7 mmol) a una solución agitada de 1-amino-4-ciclopropilnaftaleno (1,8 g, 9,7 mmol) y diisopropiletilamina (2 eq.) en diclorometano (50 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a 0°C y después se añadió HCl acuoso (solución al 1%). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió hexano, y se filtró el precipitado resultante. El disolvente se evaporó dando 1-ciclopropil-4-isotiocianatonaftaleno (1,88 g, 86%).

Etapas E: 5-Amino-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol



- 10 Una mezcla de hidrocloreto de aminoguanidina (3,18 g, 29 mmol), 1-ciclopropil-4-isotiocianatonaftaleno (3,24 g, 14 mmol) y diisopropiletilamina (3 eq.) en DMF (20 mL) se agitó a 50°C durante 15 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió tolueno y el disolvente se evaporó de nuevo. Se añadió una solución de hidróxido de sodio (2M, 30 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 60 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se neutralizó con HCl acuoso (2 M). La mezcla se volvió a filtrar y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando 5-amino-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (2,0 g, 49%).



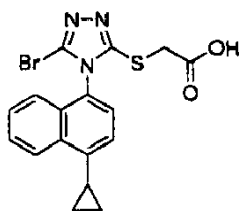
Etapas F: 2-(5-Amino-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de metilo.

- 20 Se añadió 2-cloroacetato de metilo (0,73 mL, 8,3 mmol) gota a gota durante 5 minutos a una suspensión de 5-amino-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (2,24 g, 7,9 mmol) y carbonato de potasio (1,21 g, 8,7 mmol) en DMF (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se vertió lentamente en una solución de agua-hielo agitada. El precipitado de color canela se recogió por filtración a vacío y se secó bajo alto vacío a 50°C durante 16 horas en presencia de P₂O₅ dando 2-(5-amino-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de metilo (2,24 g, 80%).

- 25 Etapas G: 2-(5-Bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de metilo

- 30 Se añadió nitrito de sodio (2,76 g, 40 mmol) a una solución de 2-(5-amino-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio) de metilo (0,71 g, 2 mmol) y cloruro de benciltriethylamonio (1,63 g, 6 mmol) en bromoformo (10 mL). A continuación, se añadió ácido dicloroacético (0,33 mL, 4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se cargó directamente en una columna de 17,78 cm (7 pulgadas) de gel de sílice, rellena con diclorometano (DCM). La columna se eluyó primero con DCM hasta que eluyó todo el bromoformo, a continuación, se eluyó con acetona/DCM (5:95) dando 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de metilo (713 mg, 85%).

Etapas H: Ácido 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-triazol-3-iltio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acético



Una solución de hidróxido de litio (98 mg, 4,1 mmol) en agua (10 mL) se añadió gota a gota durante 5 minutos a una solución de 2-(5-bromo-4- (1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de metilo (1,14 g, 2,7 mmol) en etanol (10 mL) y THF (10 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante otros 45 minutos y después se neutralizó a pH 7 por adición de una solución de HCl 0,5 N a 0°C. La mezcla resultante se concentró a vacío hasta 1/5 de su volumen original, después se diluyó con agua (~ 20 mL) y se acidificó a pH 2-3 por adición de HCl 0,5 N dando un sólido pegajoso. (Si el producto se produce en forma de aceite durante la acidificación se recomienda la extracción con diclorometano). El sólido de color canela se recogió por filtración a vacío y se secó a alto vacío a 50°C durante 16 horas en presencia de P₂O₅ dando ácido 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (1,02 g, 93%).

II Preparación y análisis de diversas Formas polimorfas, cristalinas y en mesofase.

Técnicas generales de disolventes

Disolventes: Los disolventes eran o bien de calidad para HPLC o calidad para ACS.

Evaporación: Los disolventes se añadieron a los sólidos pesados y calentados, agitados y/o tratados con ultrasonidos para facilitar la disolución según era necesario. Las soluciones resultantes se filtraron en recipientes limpios y se dejaron sin tapar (evaporación rápida) o con una tapa suelta (evaporación lenta) en una campana de humos de laboratorio en condiciones ambientales o en una placa de agitación a temperaturas ambiente, elevada o sub-ambiente. Las muestras se evaporaron hasta que no era visible disolvente, generalmente hasta sequedad.

Suspensión: Las suspensiones se prepararon añadiendo suficientes sólidos a un disolvente dado o mezcla de disolventes de manera que estuviera presente un exceso de sólidos. Después la mezcla se agitó en un vial sellado (a menos que fuera suspensión para evaporación) a temperatura ambiente, elevada o sub-ambiente. Los sólidos se aislaron por filtración a vacío o presión positiva o decantación del disolvente. Las suspensiones en disolventes de baja solubilidad se impurificaron con un pequeño volumen de disolvente de alta solubilidad para fomentar la conversión. Las suspensiones a temperatura elevada buscando un mayor rendimiento de sólidos y/o iniciación de la cristalización se enfriaron lentamente retirando la fuente de calor.

Trituración: Las muestras que generaron aceite y/o gel fueron rascadas/frotadas con un palillo de dientes o una espátula para fomentar la cristalización.

Formas polimorfas A, B y B'

Se prepararon tres formas polimorfas de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio.

Amorfa $\xrightarrow{\text{Ej. 3}}$ Forma polimorfa A $\xrightarrow{\text{Ej. 4}}$ Forma polimorfa B $\xrightarrow{\text{Ej. 6}}$ Forma polimorfa B'

Ejemplo 3A: Preparación de la Forma polimorfa cristalina A de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio.

Se añadió agua desionizada (0,5 mL) a una suspensión agitada de 2-(5-bromo-4- (4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio amorfo (1,00 g que contenía 1,8% en peso de agua) y acetato de etilo (4 mL) produciendo una mezcla bifásica que se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión resultante se filtró a vacío y los sólidos se lavaron con acetato de etilo (2 x 10 mL). La torta de filtración se secó a vacío a 18-20°C con un barrido de nitrógeno durante 4,5 horas dando 0,78 g de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que contenía 13,0% en peso de agua (recuperación 70,3%, base anhidra). El sólido aislado se denominó Forma A.

Ejemplo 3B: Análisis de la Forma polimorfa cristalina A de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio

Difracción de rayos X sobre polvo

Se analizaron los patrones de XRPD en un difractómetro *Panalytical* y en un difractómetro *Inel*. La reproducibilidad y las intensidades relativas de los picos estaban en buen acuerdo con los patrones de difracción de rayos X sobre polvo, lo que indica buenos datos estadísticos de partículas y orientación. El patrón de XRPD para la Forma A se muestra en la Figura 1; los picos observados y representativos del patrón de XRPD se muestran en las siguientes tablas:

5

Forma A Observada			Forma A Representativa		
$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)	$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
$4,90 \pm 0,10$	$18,027 \pm 0,375$	71	$4,90 \pm 0,10$	$18,027 \pm 0,375$	71
$6,86 \pm 0,10$	$12,891 \pm 0,191$	100	$6,86 \pm 0,10$	$12,891 \pm 0,191$	100
$8,41 \pm 0,10$	$10,512 \pm 0,126$	61	$8,41 \pm 0,10$	$10,512 \pm 0,126$	61
$9,83 \pm 0,10$	$8,996 \pm 0,092$	63	$9,83 \pm 0,10$	$8,996 \pm 0,092$	63
$10,13 \pm 0,10$	$8,730 \pm 0,087$	97	$10,13 \pm 0,10$	$8,730 \pm 0,087$	97
$10,60 \pm 0,10$	$8,346 \pm 0,079$	16	$17,92 \pm 0,10$	$4,950 \pm 0,028$	70
$11,92 \pm 0,10$	$7,424 \pm 0,063$	45	$23,10 \pm 0,10$	$3,850 \pm 0,017$	55
$12,32 \pm 0,10$	$7,183 \pm 0,059$	45	$25,29 \pm 0,10$	$3,522 \pm 0,014$	68
$12,57 \pm 0,10$	$7,041 \pm 0,056$	45			
$13,07 \pm 0,10$	$6,772 \pm 0,052$	42			
$14,01 \pm 0,10$	$6,322 \pm 0,045$	21			
$14,48 \pm 0,10$	$6,118 \pm 0,042$	35			
$14,80 \pm 0,10$	$5,988 \pm 0,041$	23			
$15,15 \pm 0,10$	$5,850 \pm 0,039$	52			
$16,28 \pm 0,10$	$5,444 \pm 0,033$	18			
$16,70 \pm 0,10$	$5,309 \pm 0,032$	20			
$16,90 \pm 0,10$	$5,246 \pm 0,031$	22			
$17,92 \pm 0,10$	$4,950 \pm 0,028$	70			
$18,64 \pm 0,10$	$4,761 \pm 0,025$	36			
$20,88 \pm 0,10$	$4,255 \pm 0,020$	42			
$21,35 \pm 0,10$	$4,163 \pm 0,019$	25			
$21,68 \pm 0,10$	$4,099 \pm 0,019$	18			
$22,42 \pm 0,10$	$3,966 \pm 0,018$	38			

Forma A Observada			Forma A Representativa		
$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)	$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
23,10 $\pm$ 0,10	3,850 $\pm$ 0,017	55			
23,54 $\pm$ 0,10	3,780 $\pm$ 0,016	20			
23,95 $\pm$ 0,10	3,715 $\pm$ 0,015	37			
24,67 $\pm$ 0,10	3,609 $\pm$ 0,014	44			
25,29 $\pm$ 0,10	3,522 $\pm$ 0,014	68			
26,38 $\pm$ 0,10	3,379 $\pm$ 0,013	33			
26,96 $\pm$ 0,10	3,307 $\pm$ 0,012	33			
27,63 $\pm$ 0,10	3,229 $\pm$ 0,012	22			
28,36 $\pm$ 0,10	3,147 $\pm$ 0,011	29			
29,07 $\pm$ 0,10	3,072 $\pm$ 0,010	35			

La gráfica de la calorimetría diferencial de barrido de la Forma A se muestra en la Figura 2.

El espectro de absorción infrarroja de la Forma A se muestra en la Figura 3.

El espectro Raman de la Forma A se muestra en la Figura 4.

- 5 La Forma A de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio se analizó en diversas condiciones para determinar su estabilidad termodinámica. No se observó degradación de la Forma A envasada durante 6 meses en condiciones aceleradas (40°C-75% HR). Por otra parte, no se observó degradación de la Forma A envasada durante 12 meses en condiciones a largo plazo (25°C-60% HR). El envase era una bolsa doble de plástico polietileno de baja densidad en el interior de una bolsa de papel de aluminio anhidro termosellada en un recipiente de HDPE. Los resultados de la estabilidad de la Forma A demostraron una mejora sobre el ácido libre amorfo en estado sólido.
- 10

Ejemplo 4A: Preparación de la Forma polimorfa cristalina B de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio

- 15 *Preparación I:* Una mezcla de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio (3,02 g, Forma A) y acetato de etilo saturado de agua (6 mL) se agitó a 45-50°C durante 16 horas produciendo una mezcla bifásica, que se enfrió gradualmente hasta la temperatura ambiente durante 2 horas y se agitó durante un período adicional de 21 horas dando una suspensión uniforme. La suspensión se filtró a vacío, se lavó con acetato de etilo y la torta de filtración se secó a vacío a 18-20°C con un barrido de nitrógeno durante 2 horas dando 2,77 g de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1 il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que contenía 12,9% en peso de agua (recuperación 91,7%, base anhidra).
- 20

Preparación II: 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio (Forma A) se agitó a ~50°C en acetato de etilo saturado con agua (0,5 mL) durante una noche, convirtiéndose los sólidos en aceite. El aceite se rascó con un palillo de dientes y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de ~3 días, la microscopía óptica indicó sólidos cristalinos. El líquido se separó por decantación y se aislaron los sólidos.

- 25 Los sólidos aislados se denominaron Forma B.

Ejemplo 4B: Análisis de la Forma polimorfa cristalina B de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio

Difracción rayos X sobre polvo

Se analizaron los patrones de XRPD en un difractómetro *Panalytical* y en un difractómetro *Inel*. La reproducibilidad y las intensidades relativas de los picos estaban en buen acuerdo con los patrones de difracción de rayos X sobre polvo, lo que indica buenos datos estadísticos de partículas y orientación. El patrón de XRPD de la Forma B se muestra en la Figura 5; los picos observados y representativos del patrón de XRPD se muestran en las siguientes tablas:

5

Forma B Observada			Forma B Representativa		
$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)	$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad
$4,22 \pm 0,10$	$20,939 \pm 0,508$	100	$4,22 \pm 0,10$	$20,939 \pm 0,508$	(%) 100
$8,51 \pm 0,10$	$10,392 \pm 0,123$	79	$8,51 \pm 0,10$	$10,392 \pm 0,123$	79
$12,80 \pm 0,10$	$6,917 \pm 0,054$	40	$12,80 \pm 0,10$	$6,917 \pm 0,054$	40
$13,97 \pm 0,10$	$6,337 \pm 0,045$	20	$16,95 \pm 0,10$	$5,231 \pm 0,031$	45
$14,46 \pm 0,10$	$6,126 \pm 0,042$	21			
$16,19 \pm 0,10$	$5,475 \pm 0,034$	23			
$16,95 \pm 0,10$	$5,231 \pm 0,031$	45			
$18,40 \pm 0,10$	$4,821 \pm 0,026$	22			
$19,13 \pm 0,10$	$4,63 \pm 0,024$	26			
$19,48 \pm 0,10$	$4,558 \pm 0,023$	24			
$20,03 \pm 0,10$	$4,433 \pm 0,022$	25			
$21,28 \pm 0,10$	$4,176 \pm 0,019$	23			
$22,56 \pm 0,10$	$3,942 \pm 0,017$	32			
$22,90 \pm 0,10$	$3,883 \pm 0,017$	27			
$23,53 \pm 0,10$	$3,781 \pm 0,016$	24			
$25,64 \pm 0,10$	$3,474 \pm 0,013$	28			
$27,27 \pm 0,10$	$3,271 \pm 0,012$	18			
$28,17 \pm 0,10$	$3,168 \pm 0,011$	15			
$28,72 \pm 0,10$	$3,108 \pm 0,011$	19			

La gráfica de la calorimetría diferencial de barrido de la Forma B se muestra en la Figura 6.

Ejemplo 5A: Preparación de la Forma polimorfa cristalina B' de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio

- 10 El 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio (Forma B que contenía 12,9% en peso de agua) se secó a vacío a temperatura ambiente durante 1-3 días dando como resultado un sólido blancuzco, denominado Forma B'.

Ejemplo 5B: Análisis de la Forma polimorfa cristalina B' de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio

El patrón de difracción de rayos X sobre polvo de la Forma B', mostrado en la Figura 7, se asemeja al de la Forma B, sin embargo con cambios de pico no uniformes entre los patrones, lo que sugiere un estado de solvatación diferente de la misma forma polimorfa. La gráfica de la calorimetría diferencial de barrido de la Forma B' se muestra en la Figura 8.

Estabilidad de la forma polimorfa cristalina del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio.

Se encontró que las formas polimorfas cristalinas de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio presentaban una mayor estabilidad en comparación con la forma amorfa en estado sólido del ácido carboxílico. La mejor estabilidad de las formas polimorfas cristalinas del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio facilita la preparación de formas de dosificación farmacéuticas que presentan una variabilidad reducida en la dosificación presente en una forma de dosificación dada, la reducción de la presencia de impurezas en el producto farmacéutico final, y un mejor periodo de validez de las formas de dosificación formuladas cuando se comparan con la forma de dosificación farmacéutica preparada con la forma amorfa en estado sólido del ácido carboxílico.

Patrones de difracción de rayos X sobre polvo de las Formas cristalinas únicas C, D y E

Ejemplo 6: El 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio generó tres patrones adicionales de difracción de rayos X sobre polvo de las formas cristalinas únicas - los patrones C, D y E preparados como sigue:

Patrón C: evaporación rápida de metanol a ~97% de humedad relativa.

Patrón D: cristalización en frío en etanol/agua.

Patrón E: cristalización en frío en 2-propanol/agua.

Ejemplo 6A: 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que presenta el patrón de difracción de rayos X sobre polvo de la forma cristalina única C.

Una porción de la Forma A se disolvió en metanol, seguido por evaporación rápida a una humedad relativa del 97%. Se analizó un patrón de XRPD en un difractómetro *Bruker* para este material, y los efectos preferidos de los datos estadísticos de partículas y orientación, se determinaron por evaluación de los dos patrones de dispersión dimensional. Los anillos no interrumpidos y consistentes desprovistos de manchas sugieren buenos datos estadísticos de partículas y orientación. El patrón de XRPD de la Forma C se muestra en la Figura 9; los picos observados y representativos del patrón de XRPD se muestran en la siguiente tabla:

Patrón de la Forma C Observado			Patrón de la Forma C Representativo		
2θ	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)	2θ	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
$6,9 \pm 0,1$	$12,774 \pm 0,187$	100	$6,9 \pm 0,1$	$12,774 \pm 0,187$	100
$7,7 \pm 0,1$	$11,512 \pm 0,152$	6	$10,1 \pm 0,1$	$8,758 \pm 0,087$	88
$8,2 \pm 0,1$	$10,809 \pm 0,134$	6	$22,6 \pm 0,1$	$3,941 \pm 0,017$	87
$8,6 \pm 0,1$	$10,306 \pm 0,121$	10	$23,3 \pm 0,1$	$3,811 \pm 0,016$	74
$10,1 \pm 0,1$	$8,758 \pm 0,087$	88	$23,9 \pm 0,1$	$3,726 \pm 0,015$	80
$11,0 \pm 0,1$	$8,014 \pm 0,073$	24	$25,2 \pm 0,1$	$3,534 \pm 0,014$	84
$12,5 \pm 0,1$	$7,059 \pm 0,057$	32	$28,3 \pm 0,1$	$3,158 \pm 0,011$	66
$13,1 \pm 0,1$	$6,779 \pm 0,052$	26	$29,0 \pm 0,1$	$3,075 \pm 0,010$	70

Patrón de la Forma C Observado			Patrón de la Forma C Representativo		
2θ	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)	2θ	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
14,0 ± 0,1	6,308 ± 0,045	14			
15,4 ± 0,1	5,746 ± 0,037	10			
16,7 ± 0,1	5,315 ± 0,032	12			
17,6 ± 0,1	5,051 ± 0,029	34			
18,4 ± 0,1	4,827 ± 0,026	23			
19,1 ± 0,1	4,656 ± 0,024	11			
19,8 ± 0,1	4,480 ± 0,022	13			
20,2 ± 0,1	4,388 ± 0,022	20			
21,1 ± 0,1	4,215 ± 0,020	19			
21,8 ± 0,1	4,081 ± 0,019	42			
22,6 ± 0,1	3,941 ± 0,017	87			
23,3 ± 0,1	3,811 ± 0,016	74			
23,9 ± 0,1	3,726 ± 0,015	80			
25,2 ± 0,1	3,534 ± 0,014	84			
26,4 ± 0,1	3,376 ± 0,013	40			
27,1 ± 0,1	3,295 ± 0,012	34			
28,3 ± 0,1	3,158 ± 0,011	66			
29,0 ± 0,1	3,075 ± 0,010	70			

Ejemplo 6B: Preparación de 2-(5-bromo-4- (4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que presenta el patrón de difracción de rayos X sobre polvo de la Forma cristalina única D

- 5 Una porción de la Forma A se cristalizó en un congelador en una solución de etanol/agua (1/1). Se analizó el patrón de XRPD en un difractómetro Bruker para este material, y los efectos preferidos de los datos estadísticos de partículas y orientación se determinaron por evaluados de los dos patrones de dispersión dimensional. Los anillos no interrumpidos y consistentes desprovistos de manchas sugieren buenos datos estadísticos de partículas y orientación. El patrón de XRPD de la Forma D se muestra en la Figura 10; los picos observados y representativos del patrón de XRPD se muestran en la siguiente tabla:

Patrón de la Forma D Observado			Patrón de la Forma D Representativo		
2θ	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)	2θ	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)

Patrón de la Forma D Observado			Patrón de la Forma D Representativo		
2θ	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)	2θ	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
$6,1 \pm 0,1$	$14,585 \pm 0,244$	20	$10,3 \pm 0,1$	$8,605 \pm 0,084$	100
$6,5 \pm 0,1$	$13,599 \pm 0,212$	10	$17,8 \pm 0,1$	$4,994 \pm 0,028$	43
$6,9 \pm 0,1$	$12,737 \pm 0,186$	11	$25,2 \pm 0,1$	$3,531 \pm 0,014$	66
$7,3 \pm 0,1$	$12,177 \pm 0,170$	31			
$10,3 \pm 0,1$	$8,605 \pm 0,084$	100			
$12,6 \pm 0,1$	$7,048 \pm 0,056$	29			
$12,9 \pm 0,1$	$6,842 \pm 0,053$	23			
$17,8 \pm 0,1$	$4,994 \pm 0,028$	43			
$18,1 \pm 0,1$	$4,896 \pm 0,027$	21			
$20,7 \pm 0,1$	$4,287 \pm 0,021$	22			
$21,9 \pm 0,1$	$4,062 \pm 0,018$	26			
$22,5 \pm 0,1$	$3,959 \pm 0,017$	38			
$23,0 \pm 0,1$	$3,874 \pm 0,017$	16			
$23,3 \pm 0,1$	$3,815 \pm 0,016$	20			
$23,6 \pm 0,1$	$3,764 \pm 0,016$	21			
$24,3 \pm 0,1$	$3,663 \pm 0,015$	31			
$25,2 \pm 0,1$	$3,531 \pm 0,014$	66			
$26,0 \pm 0,1$	$3,425 \pm 0,013$	23			
$27,3 \pm 0,1$	$3,267 \pm 0,012$	14			
$27,9 \pm 0,1$	$3,198 \pm 0,011$	11			
$28,5 \pm 0,1$	$3,132 \pm 0,011$	32			
$28,9 \pm 0,1$	$3,087 \pm 0,010$	29			
$29,7 \pm 0,1$	$3,012 \pm 0,010$	18			

Ejemplo 6C: Preparación de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que presenta el patrón de difracción de rayos X sobre polvo de la Forma cristalina única E.

Preparación I: Una porción de la Forma A se mezcló con etanol y agua (1/1) para formar una suspensión, que luego se sometió a evaporación lenta/evaporación rápida en una habitación fría.

5 *Preparación II.* Una porción de la Forma A se mezcló con alcohol isopropílico y agua (9/1) para formar una suspensión, que se enfrió lentamente desde 50°C, y luego se sometió a evaporación lenta/ evaporación rápida en un refrigerador. Se analizó el patrón de XRPD en un difractómetro Bruker para este material, y los efectos preferidos de los datos estadísticos de partículas y orientación se determinaron por evaluados de los dos patrones de dispersión dimensional. Los anillos no interrumpidos y consistentes desprovistos de manchas sugieren buenos datos estadísticos de partículas y orientación. El patrón de XRPD de la Forma E se muestra en la Figura 11; los picos observados y representativos del patrón de XRPD se muestran en la siguiente tabla:

Patrón de la Forma E Observado			Patrón E de la forma E Representativo		
°2θ	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)	°2θ	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
6,8 ± 0,1	13,038 ± 0,195	38	10,5 ± 0,1	8,425 ± 0,081	100
7,6 ± 0,1	11,694 ± 0,157	17	22,9 ± 0,1	3,890 ± 0,017	64
8,5 ± 0,1	10,378 ± 0,123	20	23,2 ± 0,1	3,834 ± 0,016	70
10,0 ± 0,1	8,828 ± 0,089	21	24,6 ± 0,1	3,616 ± 0,015	60
10,5 ± 0,1	8,425 ± 0,081	100			
11,3 ± 0,1	7,844 ± 0,070	32			
12,2 ± 0,1	7,243 ± 0,060	38			
12,9 ± 0,1	6,863 ± 0,053	33			
13,3 ± 0,1	6,647 ± 0,050	15			
13,8 ± 0,1	6,417 ± 0,047	14			
14,7 ± 0,1	6,026 ± 0,041	7			
15,5 ± 0,1	5,724 ± 0,037	13			
15,8 ± 0,1	5,623 ± 0,036	15			
16,2 ± 0,1	5,471 ± 0,034	7			
16,6 ± 0,1	5,328 ± 0,032	11			
17,1 ± 0,1	5,198 ± 0,030	28			
17,5 ± 0,1	5,068 ± 0,029	45			
19,4 ± 0,1	4,566 ± 0,023	9			
20,2 ± 0,1	4,405 ± 0,022	16			
21,1 ± 0,1	4,215 ± 0,020	26			
21,8 ± 0,1	4,081 ± 0,019	32			

Patrón de la Forma E Observado			Patrón E de la forma E Representativo		
$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)	$^{\circ}2\theta$	Espaciado d (Å)	Intensidad (%)
22,4 $\pm$ 0,1	3,973 $\pm$ 0,018	33			
22,9 $\pm$ 0,1	3,890 $\pm$ 0,017	64			
23,2 $\pm$ 0,1	3,834 $\pm$ 0,016	70			
23,8 $\pm$ 0,1	3,739 $\pm$ 0,016	49			
24,6 $\pm$ 0,1	3,616 $\pm$ 0,015	60			
25,7 $\pm$ 0,1	3,472 $\pm$ 0,013	34			
26,2 $\pm$ 0,1	3,396 $\pm$ 0,013	44			
27,2 $\pm$ 0,1	3,283 $\pm$ 0,012	26			
28,1 $\pm$ 0,1	3,176 $\pm$ 0,011	45			
28,7 $\pm$ 0,1	3,115 $\pm$ 0,011	35			
29,1 $\pm$ 0,1	3,071 $\pm$ 0,010	32			
29,5 $\pm$ 0,1	3,028 $\pm$ 0,010	43			
30,0 $\pm$ 0,1	2,979 $\pm$ 0,010	36			

Patrones de las mesofases 1, 2 y 3.

Ejemplo 7A: 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que presenta el patrón de la mesofase 1

- 5 Sólidos aislados por diversos procedimientos descritos a continuación produjeron un material en mesofase, denominado mesofase 1 (mesofase indica un patrón amorfo de rayos X con relativamente pocas reflexiones, lo que sugiere un orden limitado en los sólidos), que muestra una fuerte reflexión amplia a $\sim 4^{\circ} 2\theta$, pero no birrefringencia por microscopía óptica:
 - a) evaporación de metanol, etanol, acetona, metiletilcetona, metiletilcetona + heptanos o agua;
 - b) secado a vacío de la Forma A;
 - c) secado a vacío de una mezcla de la Forma A y el patrón C a temperatura ambiente durante ~ 23 horas;
 - d) precipitación de una suspensión de acetonitrilo;
 - e) precipitación de suspensiones de la Forma A y la Forma B' en 2-propanol, preparadas a temperaturas ambiente y fría ($\sim 2-8^{\circ}\text{C}$).
- 10
- 15 El patrón de difracción de rayos X sobre polvo de la mesofase 1 se muestra en la Figura 12.

La gráfica calorimetría diferencial de barrido cíclico del patrón de la mesofase 1 se muestra en la Figura 13.

Ejemplo 7B: 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)- 4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que presenta el patrón de la mesofase 2.

Se prepararon sólidos del patrón de la mesofase por precipitación en 2-propanol/etanol, y presentaban una fuerte reflexión aguda a $\sim 3^\circ 2\theta$ y varias reflexiones potenciales amplias/débiles.

El patrón de difracción de rayos X sobre polvo del patrón de la mesofase 2 se muestra en la Figura 14.

Ejemplo 7C: 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio que presenta el patrón de la mesofase 3.

Se prepararon sólidos del patrón de la mesofase 3 por evaporación bajo presión de vapor. Se evaporaron soluciones de diclorometano y tetrahidrofurano a una humedad relativa de $\sim 97\%$ generando inicialmente aceites, que presentaban gradualmente cristalización parcial y eventual rigidización a un gel.

El patrón de difracción de rayos X sobre polvo del patrón de la mesofase 3 se muestra en la Figura 15. Adviértase que las señales de sólidos cristalinos pueden ser oscurecidas por el gel.

Ejemplo 8: Determinación del contenido de agua según Karl Fischer

Se llevó a cabo una análisis colorimétrico de Karl Fischer (KF) para la determinación de agua usando un dispositivo de valoración *Mettler Toledo DL39 KF*. Antes del análisis se llevó a cabo una valoración de una muestra en blanco. La muestra se preparó bajo una atmósfera de nitrógeno seco; donde $\sim 1,13$ mg de la muestra se disolvieron en aproximadamente 1 mL de Hydranal - Coulomat AD seco en un vial previamente secado. La solución completa se añadió al colorímetro de Karl Fischer través de un tabique y se mezcló durante 10 segundos. A continuación, la muestra se valoró por medio de un electrodo generador, que produce yodo por oxidación electroquímica ($2\text{I}^- \rightarrow \text{I}_2 + 2\text{e}^-$). Las muestras se analizaron por duplicado; los valores medios se muestran a continuación, medidos con una precisión de 0,1 por ciento.

	Análisis Karl Fisher (% en peso de agua)
Forma A	10,2% (Valor medio de dos lotes)
Forma B'	2,3%

III Técnicas instrumentales

Ejemplo 9: Difracción de rayos X sobre polvo (XRPD)

Se recogieron patrones de difracción de rayos X sobre polvo usando un difractómetro Inel XRG-3000 equipado con un detector sensible a la posición curvada con un intervalo 2θ de 120° . Se usó un haz incidente de radiación $K\alpha$ del cobre (40 kV, 30 mA) para recoger datos en tiempo real con una resolución de $0,03^\circ 2\theta$. Antes del análisis, se analizó un patrón de silicio (NIST SRM 640c) para verificar la posición del pico de Si 111. Las muestras se prepararon para el análisis envasándolas en capilares de vidrio de pared delgada. Cada capilar se montó sobre una cabeza de goniómetro y se hizo girar durante la adquisición de datos. La ranura del monocromador se fijó en 5 mm por $160\text{ }\mu\text{m}$.

Alternativamente, se recogieron patrones de difracción de rayos X sobre polvo usando un difractómetro *Bruker D-8 Discover* y un sistema detector general de Bruker (GADDS, v. 4.1.20). Se produjo un microhaz incidente de la radiación $K\alpha$ del cobre usando un tubo de enfoque fino (40 kV, 40 mA), un espejo Göbel, y un colimador de doble agujero de 0,5 mm. Antes del análisis, se analizó un patrón de silicio (NIST SRM 640c) para verificar la posición del pico de Si 111. La muestra se envasó entre películas de $3\text{ }\mu\text{m}$ de espesor para formar un espécimen portátil en forma de disco. La muestra preparada se cargó en un soporte fijado a una etapa de traslación. Se usaron una cámara de vídeo y un láser para posicionar la zona de interés para intersectar el haz incidente en la geometría de transmisión. Se escaneó el haz incidente y se agrandó para optimizar los datos estadísticos de orientación. Se usó un deflector de haces para minimizar la dispersión en aire desde el haz incidente. Los patrones de difracción se recogieron usando un detector de zona Hi-Star situado a 15 cm de la muestra y se procesó utilizando GADDS. La intensidad de la imagen de GADDS del patrón de difracción se integró usando un tamaño de paso de $0,04^\circ 2\theta$. Los patrones integrados muestran intensidad de difracción en función de 2θ .

Ahora bien, los patrones de difracción de rayos X sobre polvo se recogieron usando un difractómetro *Panalytical X'Pert Pro*. Se produjo un haz incidente de radiación $K\alpha$ del cobre utilizando una fuente larga de foco fino Optix. Se usó un espejo multicapa elípticamente graduado para enfocar los rayos X $d\text{ }K\alpha$ del cobre de la fuente a través de la muestra y sobre el detector. Se recogieron y analizaron datos usando el programa informático *X'Pert Pro Data Collector* (v. 2.2b). Antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640c) para verificar la posición del pico de Si 111. La muestra se emparedó entre películas de $3\text{ }\mu\text{m}$ de espesor, se analizó en

geometría de transmisión, y se hizo girar para optimizar los datos estadísticos de orientación. Se usó un deflector de haces para minimizar el fondo generado por la dispersión en aire. Se usaron rendijas *Soller* para los haces incidente y difractado para minimizar la divergencia axial. Los patrones de difracción se recogieron usando un detector sensible a la posición de barrido (X'Celerator) situado a 240 mm de la muestra.

- 5 Los picos dentro del intervalo de hasta aproximadamente $30^\circ 2\theta$ se recogen en las tablas, aunque se utilizaron diferentes algoritmos de redondeo para redondear cada pico al valor más próximo a $0,1^\circ$ o $0,01^\circ 2\theta$, dependiendo del instrumento utilizado para recoger los datos y/o de la resolución inherente de los picos. Las localizaciones de los picos a lo largo del eje x ($^\circ 2\theta$) en las tablas se determinaron automáticamente usando el programa informático *PatternMatch™ 3.0.1* y se redondearon hasta una o dos cifras significativas después del punto decimal en base a los criterios anteriores. Las variabilidades de las posiciones de los picos se dan dentro de $\pm 0,1^\circ 2\theta$ en base a las recomendaciones señaladas por la Farmacopea de Estados Unidos, USP 32, NF 27, Vol. 1, p. 392, 2009. La longitud de onda utilizada para calcular los espacios d (distancias interplanares) era $1.541874\text{\AA}$, un valor medio ponderado de las longitudes de onda Cu- $K_{\alpha 1}$ y Cu- $K_{\alpha 2}$. La variabilidad asociada con las estimaciones del espaciado d se calculó a partir de la recomendación de la USP, en cada espaciado d .
- 10
- 15 Si están disponibles múltiples patrones de difracción, después son posibles evaluaciones de los datos estadísticos de partículas (PS) y/o la orientación preferida (PO). La reproducibilidad entre los patrones de XRPD de múltiples muestras analizadas en un solo difractómetro indica que son adecuados los datos estadísticos de partículas. La consistencia de intensidad relativa entre los patrones de XRPD de múltiples difractómetros indica buenas datos estadísticos de orientación. Alternativamente, el patrón de XRPD observado puede ser comparado con un patrón de XRPD calculado en base a una sola estructura cristalina, si está disponible. También se pueden utilizar para evaluar PS/ PO los patrones de dispersión bidimensional que utilizan detectores de zona. Si se determinan que son insignificantes los efectos tanto de PS como de PO, entonces el patrón de XRPD es representativo de la intensidad media sobre polvo para la muestra y los picos prominentes pueden ser identificados como picos representativos.
- 20
- 25 Los picos característicos son un subconjunto de los picos representativos y se utilizan para diferenciar una forma polimorfa cristalina de otra forma polimorfa cristalina. Los picos característicos se determinan evaluando cuales de los picos representativos, si los hay, están presentes en una forma polimorfa cristalina de un compuesto frente a las otras formas polimorfas cristalinas conocidas de dicho compuesto dentro de $\pm 0,1^\circ 2\theta$. No todas las formas polimorfas cristalinas de un compuesto tienen necesariamente al menos un pico característico.

30 **Ejemplo 10: Calorimetría diferencial de barrido (DSC)**

La calorimetría diferencial de barrido se realizó usando un calorímetro diferencial de barrido de TA Instruments Q2000. La calibración de temperaturas se realizó usando metal indio rastreable NIST. La muestra se colocó en una bandeja de aluminio para DSC, y el peso se registró con precisión. La bandeja se cubrió con una tapa, y la tapa se ajustó. Se colocó una bandeja de aluminio ajustada y pesada sobre el lado de referencia de la celda. La celda con la muestra se equilibró a la temperatura inicial y se calentó bajo una purga de nitrógeno. Para medir la temperatura de transición vítrea (T_g) la celda con muestra se equilibró primero a -30°C , y luego se calentó bajo nitrógeno gaseoso a una velocidad de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$, realizando el ciclo tres veces a 90°C . En cada ciclo, la celda con la muestra se dejó enfriar y equilibrar a -30°C . A continuación, la celda con la muestra se calentó a $10^\circ\text{C}/\text{min}$ hasta una temperatura final de 250°C .

35

40 **Ejemplo 11: Espectroscopía infrarroja (IR)**

Se recogieron espectros IR en un espectrofotómetro (Thermo Nicolet) de infrarrojos con transformada de Fourier (FT-IR) Magna-IR 860® equipado con una fuente de infrarrojos media/lejos Ever-Glo, un divisor de haces de bromuro de potasio (KBr) de intervalo extendido, y un detector de sulfato de triglicina deuterado (DTGS). La verificación de la longitud de onda se realizó con NIST SRM 1921 b (poliestireno). Para la toma de muestras se usó un accesorio de reflectancia difusa (*The Collector™, Thermo Spectra-Tech*). La preparación de la muestra consistió en mezclar físicamente la muestra con KBr, colocarla muestra en una copa de 13 mm de diámetro y nivelar el material. El conjunto de datos de fondo se recogió con el polvo de KBr. Se obtuvo un espectro Log 1 /R (R = reflectancia) tomando una relación de estos dos conjuntos de datos uno frente al otro y luego convirtiéndolos a unidades de Kubelka-Munk.

45

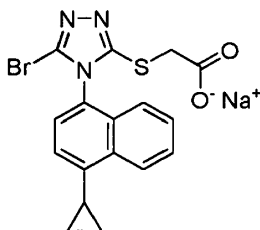
50 **Ejemplo 12: Espectroscopia FT-Raman**

Se realizaron espectros Raman en un espectrómetro FT-Raman 960 (Thermo Nicolet) equipado con un detector de arseniuro de indio y galio (InGaAs). La verificación de las longitudes de onda se realizó usando azufre y ciclohexano. Cada muestra se preparó para el análisis colocando la muestra en un tubo de vidrio y situando el tubo en un soporte de tubo recubierto de oro. La muestra se irradió con un láser de Nd:YVO₄ (longitud de onda de excitación 1064 nm).

55

REIVINDICACIONES

1. La Forma polimorfa cristalina A de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio:



5

caracterizada por picos a 4,90, 9,83 y 25,29 °2θ ± 0,1 °2θ y por al menos dos picos más a 6,86, 8,41, 10,13, 17,92 y 23,10 °2θ ± 0,1°2θ.

2. La Forma polimorfa cristalina A de la reivindicación 1, para uso en el tratamiento o prevención de la hiperuricemia o una enfermedad causada por niveles elevados de ácido úrico.

10 3. La Forma polimorfa cristalina A de la reivindicación 1, para uso en el tratamiento o prevención de la gota.

4. Una composición farmacéutica sólida que comprende la Forma polimorfa cristalina A de la reivindicación 1, como ingrediente activo y al menos un excipiente o vehículo.

5. Una composición de la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento o prevención de la hiperuricemia o una enfermedad causada por niveles elevados de ácido úrico.

15 6. Una composición de la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento o prevención de la gota.

7. Un método para preparar una Forma polimorfa cristalina A de la reivindicación 1, que comprende:

a) poner en contacto 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio amorfo con agua y un disolvente aprótico; y

b) aislar los sólidos de la mezcla preparada en la etapa a).

20 8. El método de la reivindicación 7, en el que el disolvente aprótico es acetato de etilo.

9. Una composición farmacéutica sólida según la reivindicación 4, que comprende una cantidad eficaz de la Forma polimorfa cristalina A según la reivindicación 1 y al menos una forma adicional de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio seleccionada del grupo que consiste en:

25 la Forma polimorfa cristalina B como ingrediente activo caracterizada por picos a 4,22, 8,51 y 16,95 °2θ ± 0,1 °2θ;

la Forma polimorfa cristalina B' como ingrediente activo que presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X sobre polvo mostrado en la Figura 7;

la Forma cristalina C como ingrediente activo caracterizada por picos a 6,9, 10,1 y 22,6 °2θ ± 0,1 °2θ;

la Forma cristalina D como ingrediente activo caracterizada por picos a 10,3, 17,8 y 25,2 °2θ ± 0,1 °2θ; y

30 la Forma cristalina E como ingrediente activo caracterizada por al menos tres picos a 10,5, 22,9, 23,2 o 24,6 °2θ ± 0,1 °2θ.

10. El 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio para uso según la reivindicación 2, para tratar o prevenir la hiperuricemia o una enfermedad causada por niveles elevados de ácido úrico, en el que el 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio comprende la Forma polimorfa cristalina A según la reivindicación 1 y al menos una forma adicional seleccionada del grupo que consiste en:

35

la forma polimorfa cristalina B como ingrediente activo caracterizada por picos a 4,22, 8,51 y 16,95 °2θ ± 0,1 °2θ;

la Forma polimorfa cristalina B' como ingrediente activo que presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X sobre polvo mostrado en la Figura 7;

la Forma cristalina C como ingrediente activo caracterizada por picos a 6,9, 10,1 y 22,6 °2θ ± 0,1 °2θ;

la Forma cristalina D como ingrediente activo caracterizada por picos a 10,3, 17,8 y 25,2 °2θ ± 0,1 °2θ; y

5 la Forma cristalina E como ingrediente activo caracterizada por al menos tres picos a 10,5, 22,9, 23,2 o 24,6 °2θ ± 0,1 °2θ.

11. El 2-(5-bromo-4- (4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio para uso según la reivindicación 3, para el tratamiento o prevención de la gota, en el que el 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio comprende al menos la Forma polimorfa cristalina A según la

10 reivindicación 1 y al menos una forma adicional seleccionada del grupo que consiste en:

la Forma polimorfa cristalina B como ingrediente activo caracterizada por picos a 4,22, 8,51 y 16,95 °2θ ± 0,1 °2θ;

la Forma polimorfa cristalina B' como ingrediente activo que presenta un patrón de difracción de rayos X sobre polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X sobre polvo mostrado en la Figura 7;

15 la Forma cristalina C como ingrediente activo caracterizada por picos a 6,9, 10,1 y 22,6 °2θ ± 0,1 °2θ;

la Forma cristalina D como ingrediente activo caracterizada por picos a 10,3, 17,8 y 25,2 °2θ ± 0,1 °2θ; y

la Forma cristalina E como ingrediente activo caracterizada por al menos tres picos a 10,5, 22,9, 23,2 o 24,6 °2θ ± 0,1 °2θ.

FIGURA 1

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio, Forma polimorfa A: Patrón de difracción de rayos X sobre polvo.

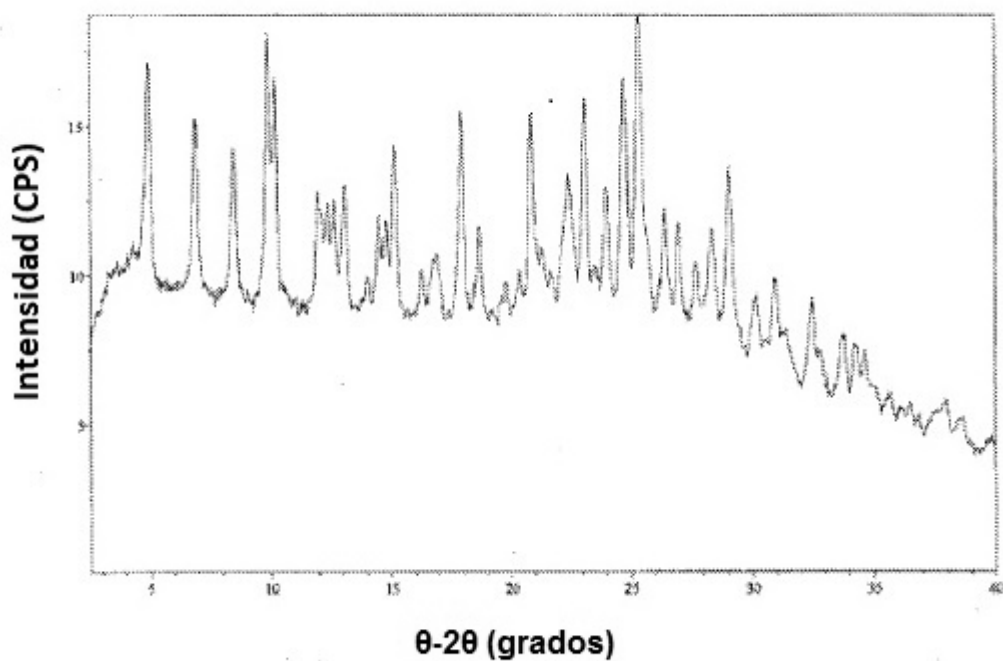


FIGURA 2

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio. Forma polimorfa A: Calorimetría diferencial de barrido

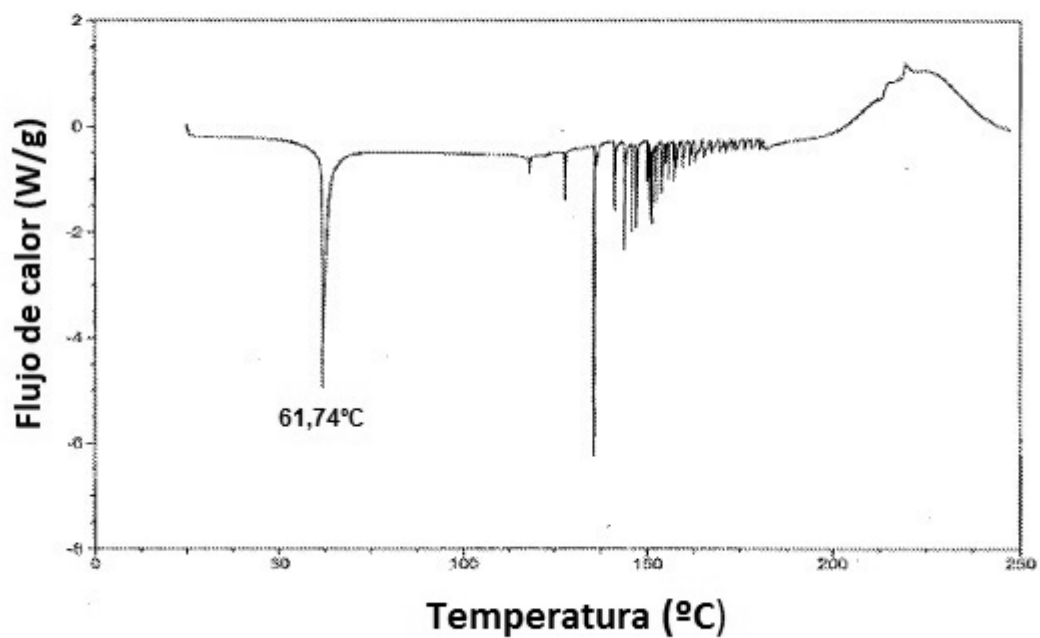


FIGURA 3

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol -3-iltio)acetato de sodio. Forma polimorfa A: Espectro infrarrojo

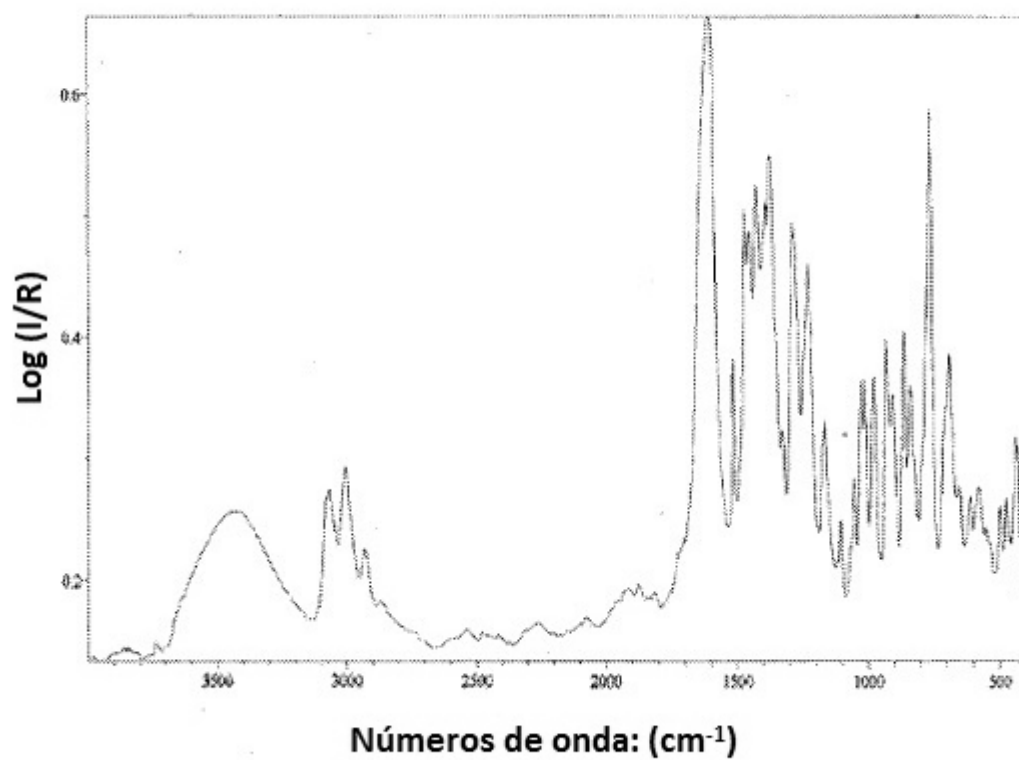


FIGURA 4

**2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol -3-iltio)
acetato de sodio. Forma polimorfa A: Espectro Raman**

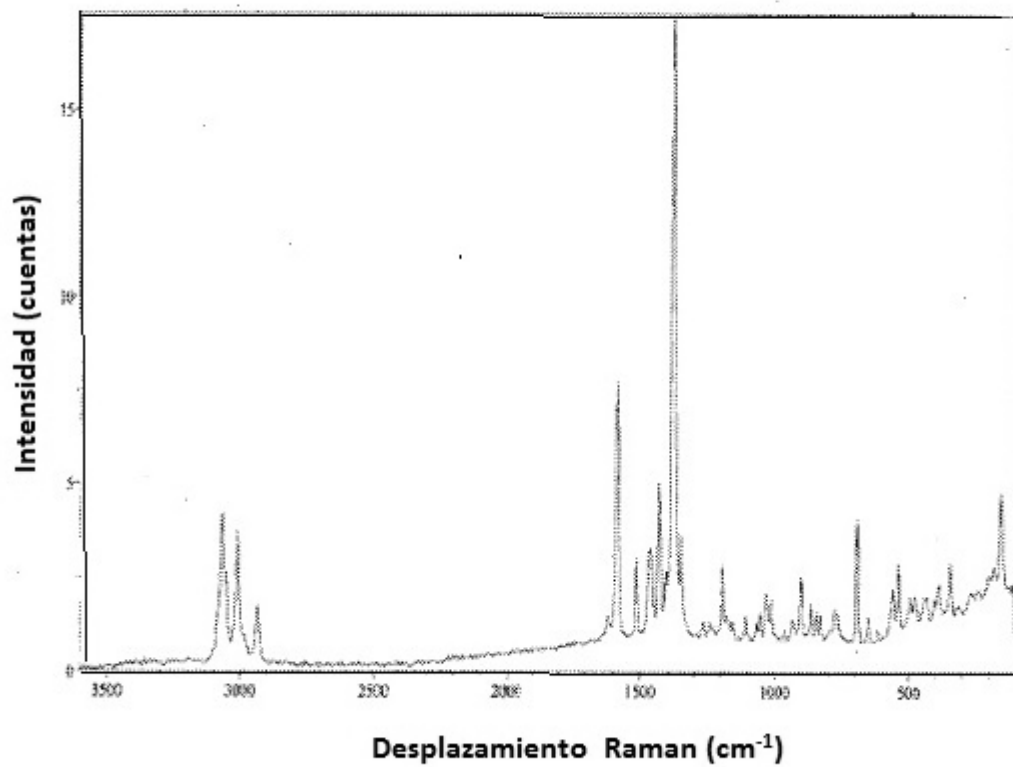


FIGURA 5

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio. Forma polimorfa B: Patrón de difracción de rayos X sobre polvo.

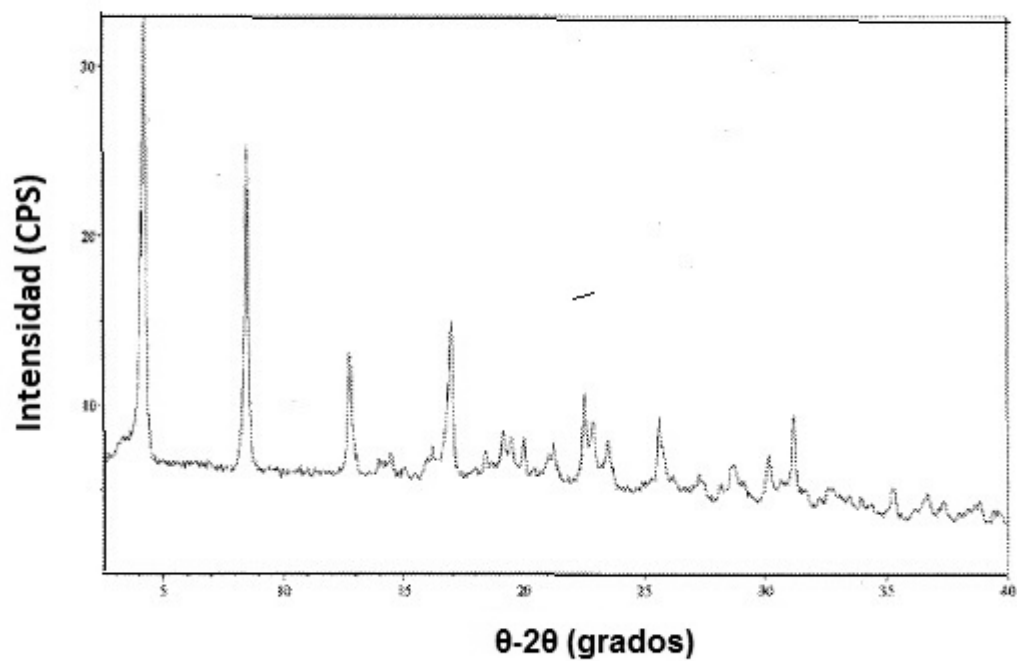


FIGURA 6

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio. Forma polimorfa B: Calorimetría diferencial de barrido

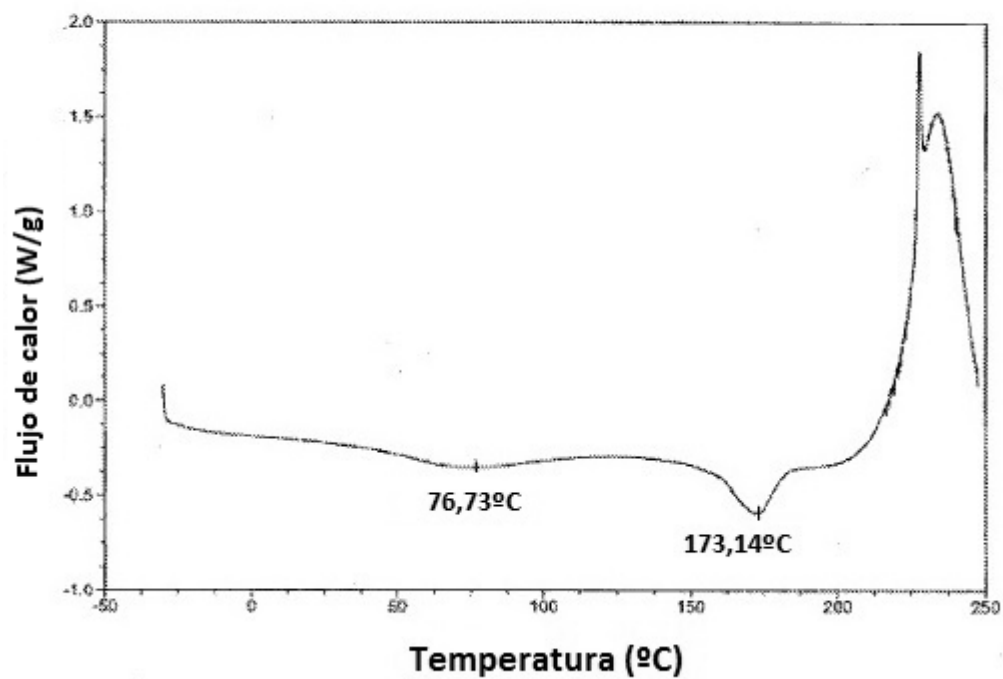


FIGURA 7

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio. Forma polimorfa B' : Patrón de difracción de rayos X sobre polvo

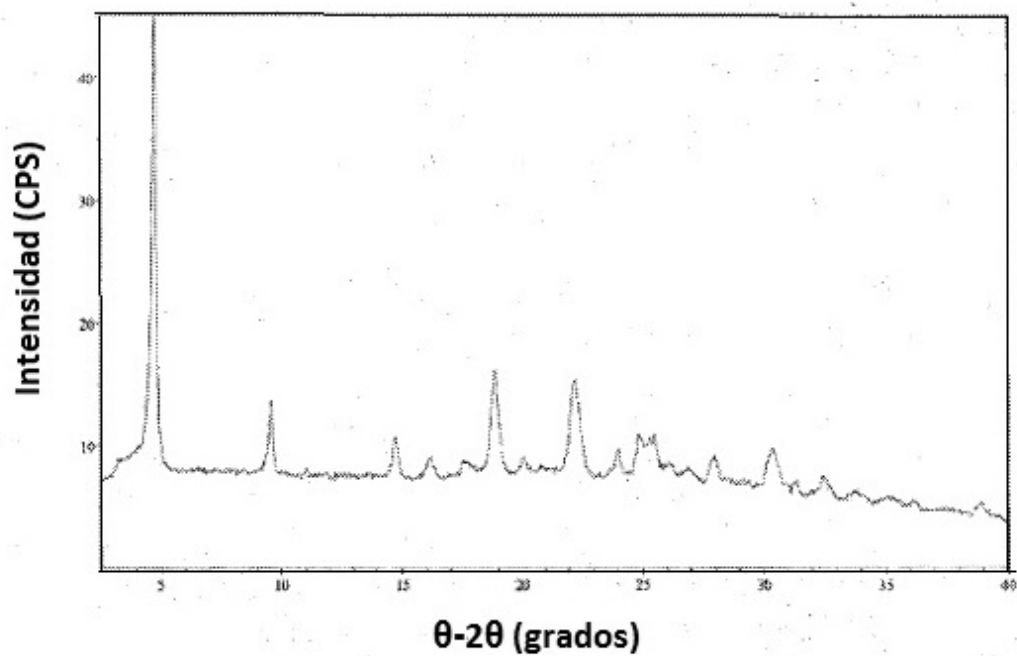


FIGURA 8

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio. Forma polimorfa B' : Calorimetría diferencial de barrido

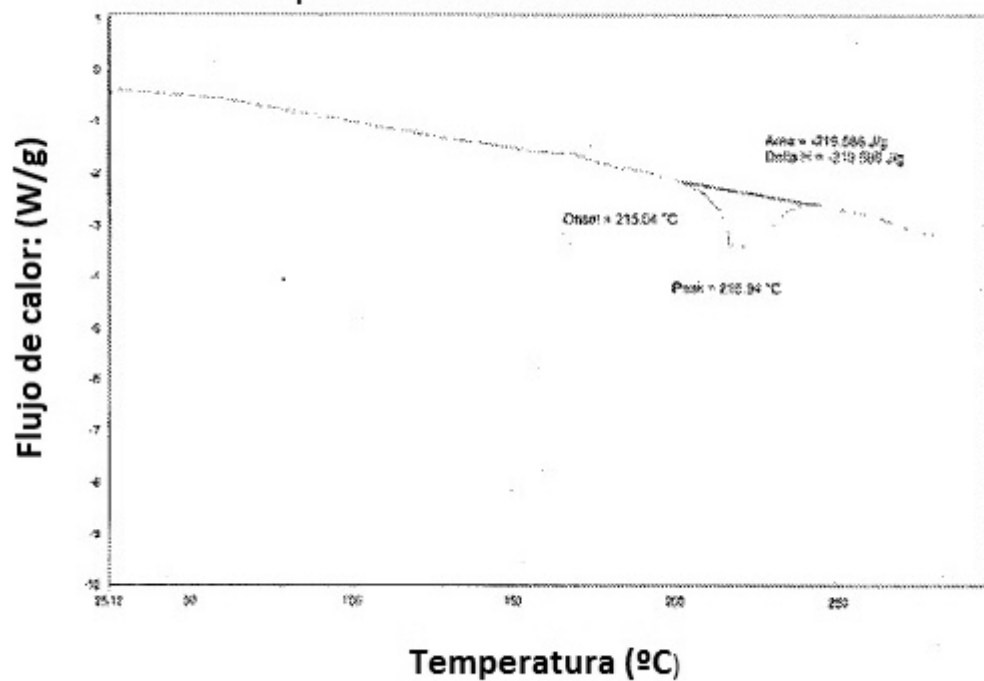


FIGURA 9

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio. Forma polimorfa C: Patrón de difracción de rayos X sobre polvo

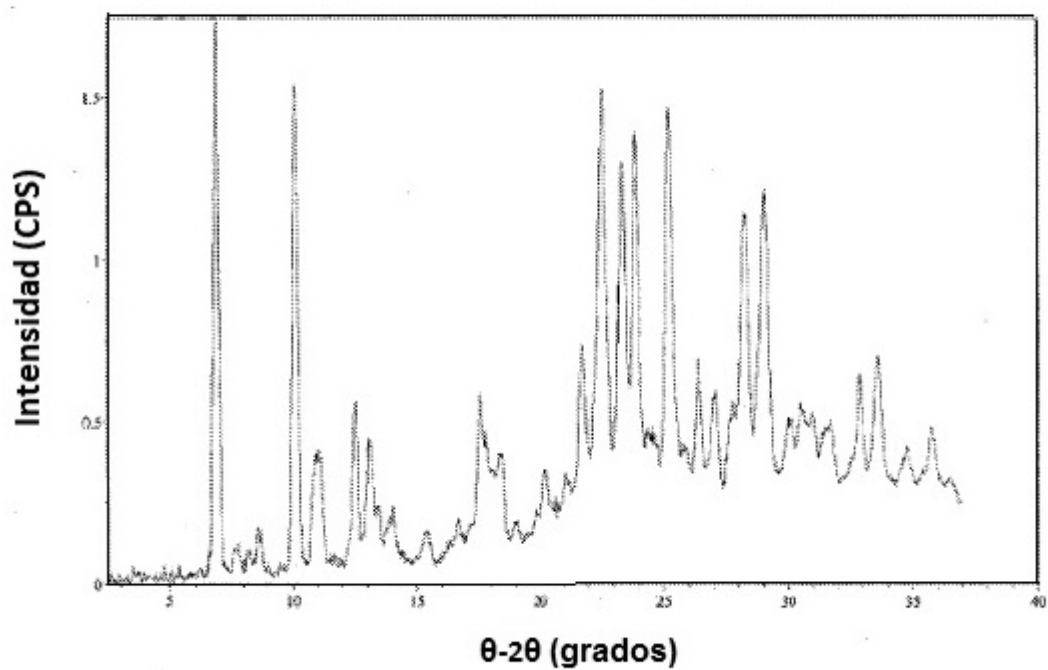


FIGURA 10

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio. Forma polimorfa D: Patrón de difracción de rayos X sobre polvo

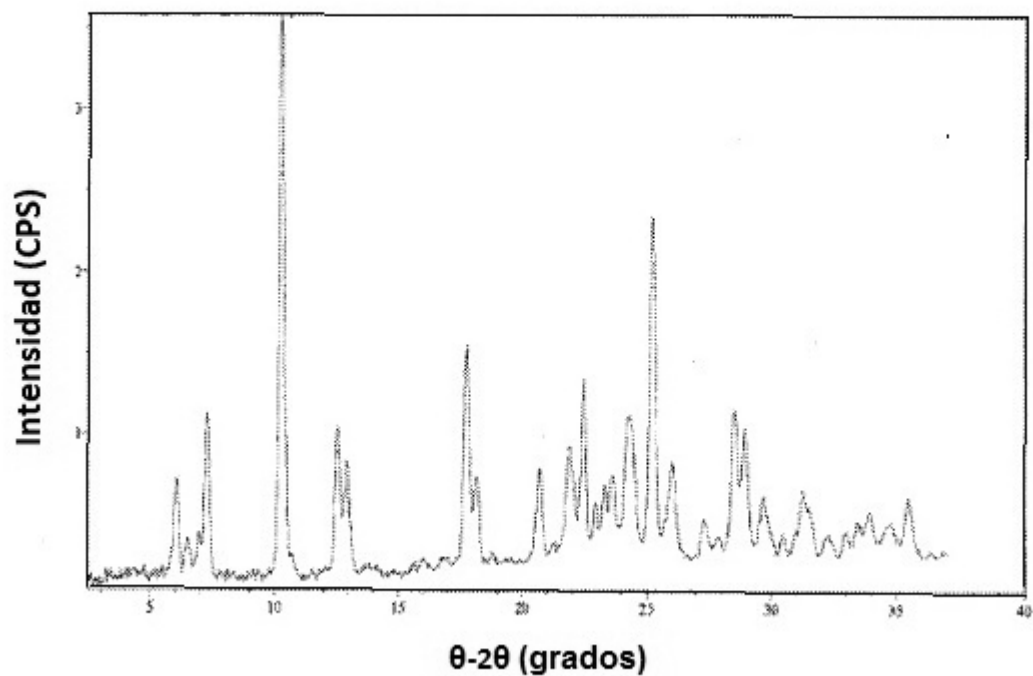


FIGURA 11

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio. Forma polimorfa E: Patrón de difracción de rayos X sobre polvo

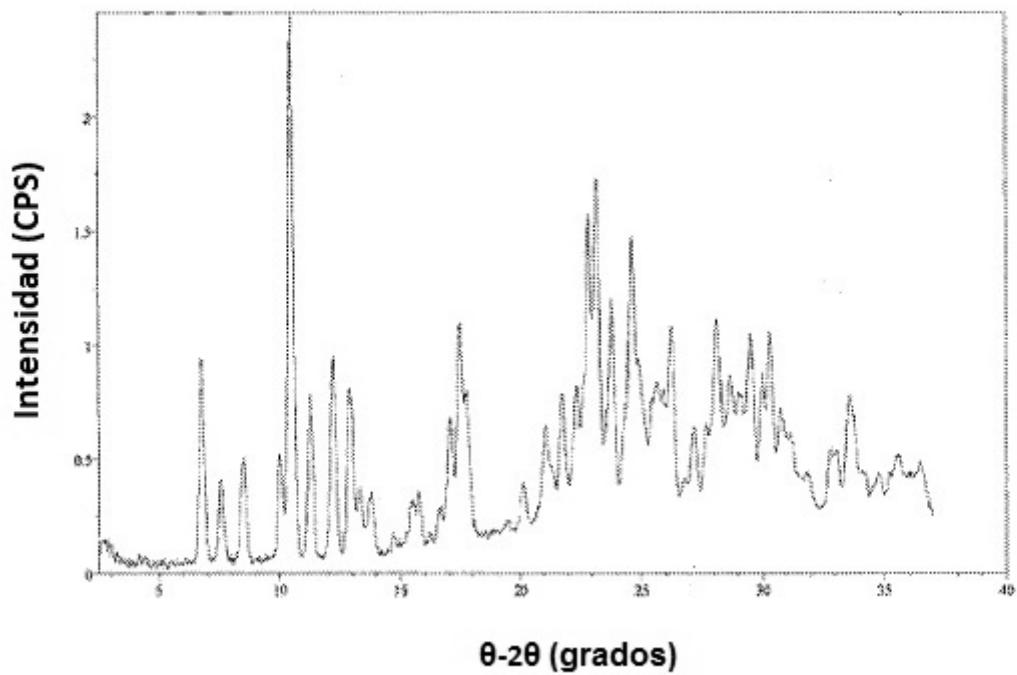


FIGURA 12

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol -3-iltio)acetato de sodio: Patrón de difracción de rayos X de la mesofase 1

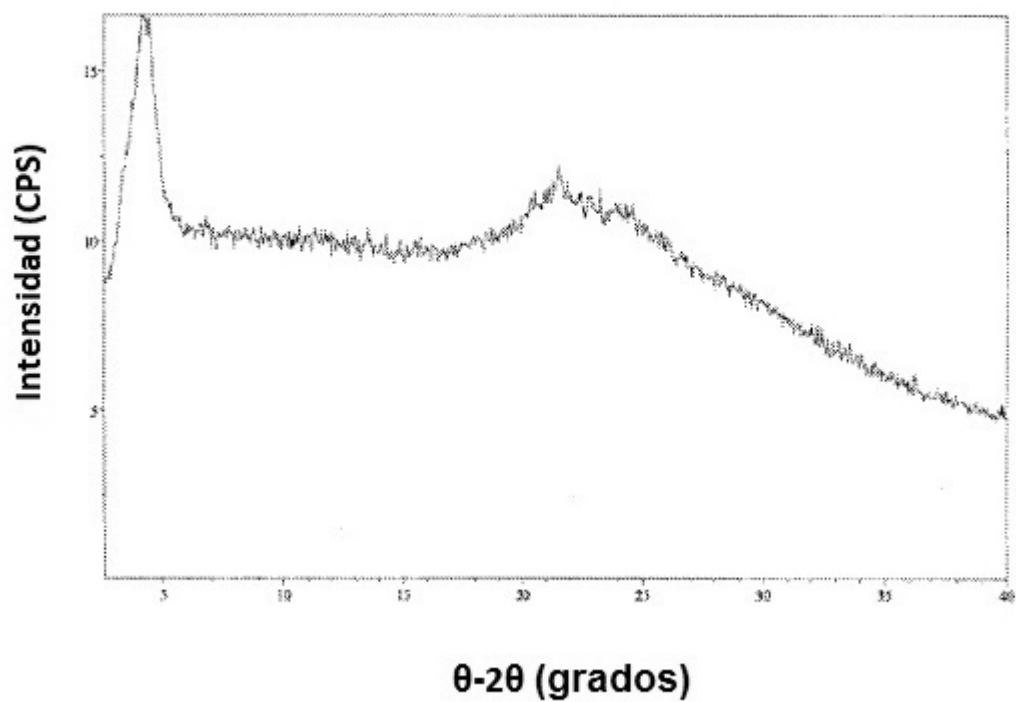


FIGURA 13

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio: Calorimetría diferencial de barrido cíclico de la mesofase 1

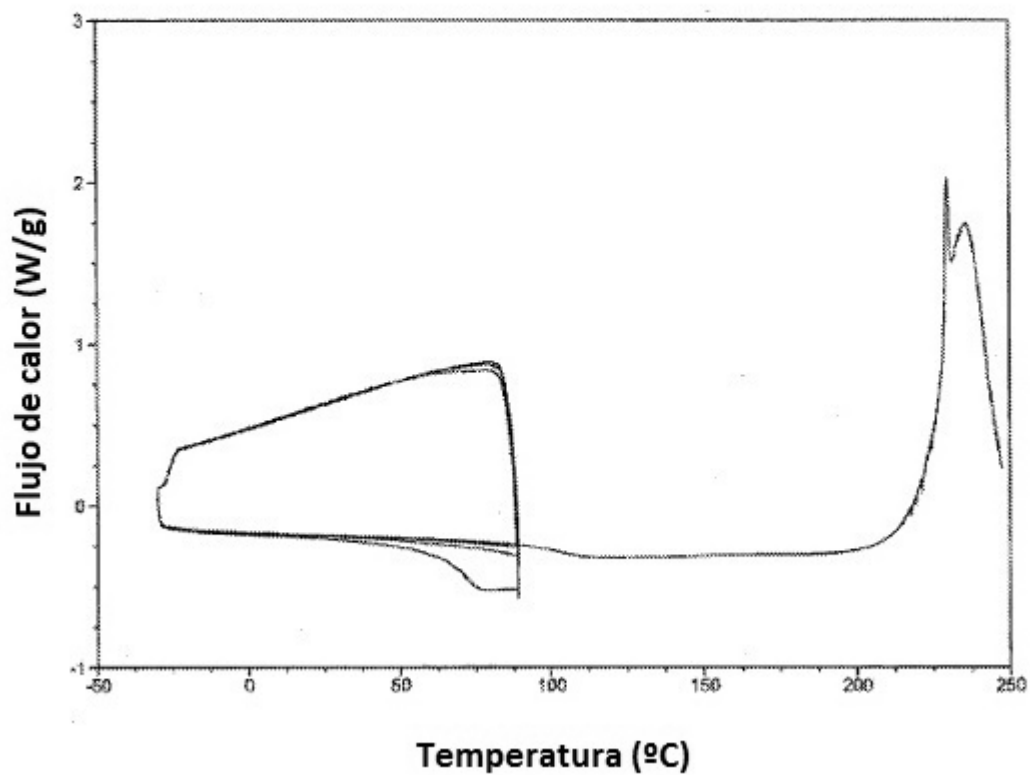


FIGURA 14

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio: Patrón de difracción de rayos X sobre polvo de la mesofase 2

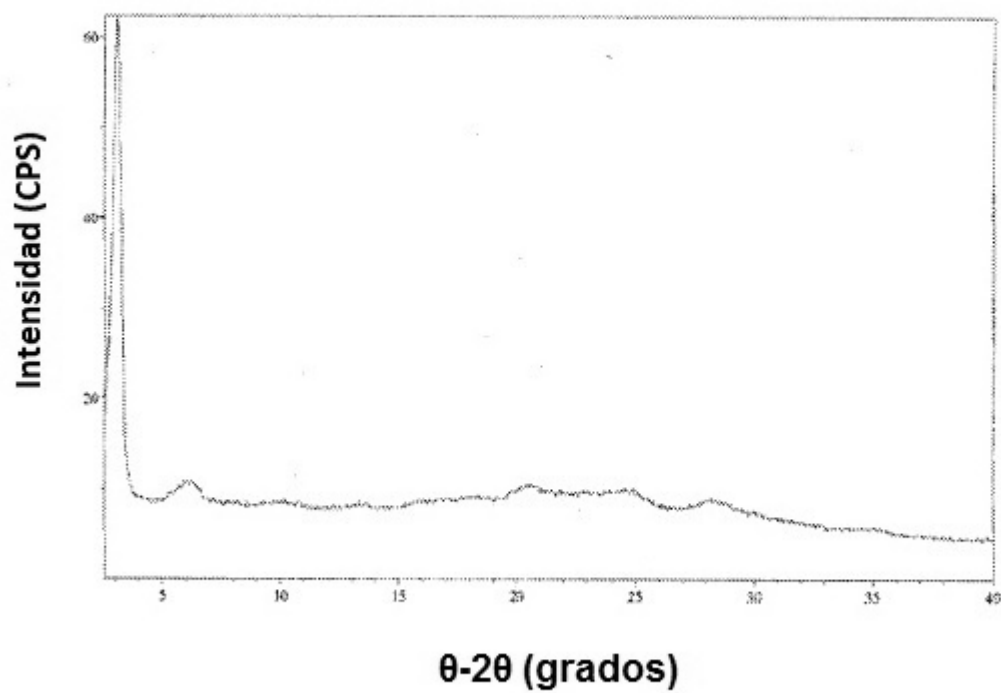


FIGURA 15

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio: Patrón de difracción de rayos X sobre polvo de la mesofase 3.

