

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 993**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/08</b>	(2006.01)	<b>C07C 229/60</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 275/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/196</b>	(2006.01)		
<b>C07C 235/38</b>	(2006.01)		
<b>A61P 27/14</b>	(2006.01)		
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		
<b>C07C 65/05</b>	(2006.01)		
<b>C07C 65/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 213/82</b>	(2006.01)		
<b>C07C 275/02</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2013 PCT/IB2013/052545**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13144916**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2013 E 13722102 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2830590**

54 Título: **Composiciones y cocristales de tranilast**

30 Prioridad:

**30.03.2012 US 201261618639 P**

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

**02.10.2017**

73 Titular/es:

**NUFORMIX LIMITED (100.0%)  
Edinburgh House St. Johns Innovation Park  
Cowley Road  
Cambridge, Cambridgeshire CB4 0DS, GB**

72 Inventor/es:

**HOLLAND, JOANNE y  
FRAMPTON, CHRISTOPHER**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 634 993 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

Composiciones y cocristales de tranilast

5 **Campo de la invención**

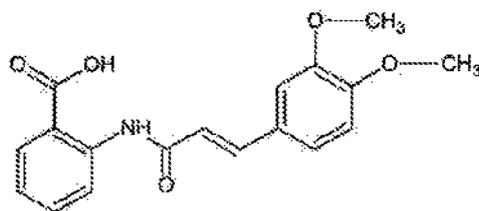
La invención se refiere a nuevas composiciones de tranilast y a cocristales de tranilast. La invención se refiere también a usos terapéuticos de las nuevas composiciones o cocristales de tranilast, así como de las composiciones farmacéuticas que las contienen.

10

**Antecedentes**

El tranilast, (ácido 2-[[3-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-2-propenil]amino] benzoico), mostrado más adelante, es un agente terapéutico que exhibe un efecto antialérgico. Se ha demostrado que inhibe la liberación de mediadores inflamatorios, TALES como la histamina, desde mastocitos y basófilos (P. Zampini. Int J Immunopharmacol. 1983;5(5): 431-5). Tranilast se ha usado como tratamiento antialérgico durante varios años en Japón y Corea del Sur para afecciones tales como conjuntivitis alérgica, asma bronquial, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

15



20

Actualmente, Tranilast está comercializado en Japón y Corea del Sur por Kissei Pharmaceutical Co. Ltd con el nombre comercial Rizaben®. Además de mostrar un efecto antialérgico, se ha demostrado que tranilast posee propiedades antiproliferativas. Se descubrió que tranilast inhibe la proliferación de fibroblastos y suprime la síntesis de colágeno (M. Isaji. Biochem Pharmacol. 1987; 36: 469-474) y también inhibe la transformación de fibroblastos en miofibroblastos y su posterior contracción (M. Isaji. Life Sci. 1994; 55: 287-292). Sobre la base de estos efectos, actualmente tranilast también está indicado para el tratamiento de queloides y cicatrices hipertróficas. Se cree que su acción antifibrótica se debe a su capacidad para inhibir el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) (H. Suzawa. Jpn J Pharmacol. 1992 Oct; 60(2): 91-96). Se sabe que la proliferación de fibroblastos, la diferenciación y la síntesis de colágeno inducidas por TGF-β son factores clave en la progresión de la fibrosis pulmonar idiopática y se ha demostrado *in vivo* que tranilast tiene potencial en el tratamiento de esta enfermedad pulmonar crónica (T. Jiang. Afr J Pharm Pharmacol. 2011;5(10): 1315-1320). También se ha demostrado *in vivo* que tranilast tiene efectos beneficiosos potenciales en el tratamiento de la remodelación de las vías aéreas asociada con el asma crónica (S.C.Kim. J Asthma. 2009;46(9): 884-894).

25

30

35

Se ha publicado que tranilast también tiene actividad como inhibidor de la angiogénesis (M. Isaji. Br J Pharmacol. 1997; 122(6): 1061-1066). Los resultados de este estudio sugirieron que tranilast puede ser beneficioso para el tratamiento de enfermedades angiogénicas, tales como la retinopatía diabética y la degeneración macular relacionada con la edad. Además de mostrar efectos inhibitorios sobre los mastocitos y los fibroblastos, también se ha demostrado que tranilast tiene capacidad para disminuir el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) en macrófagos cultivados (H. O. Pae. Biochem Biophys Res Commun. 371: 361-365) y en linfocitos T (M. Platten. Science. 310: 850-855) e inhibía la activación transcripcional dependiente de NF-κB en células endoteliales (M. Speiker. Mol Pharmacol. 62: 856-863). Estudios recientes han revelado que tranilast atenúa la inflamación e inhibe la destrucción ósea en la artritis inducida por colágeno en ratones, lo que sugiere la posible utilidad de tranilast en el tratamiento de afecciones inflamatorias como la artritis (N. Shiota. Br J Pharmacol. 2010; 159 (3): 626-635).

40

45

Como se ha demostrado recientemente, *in vitro* e *in vivo*, tranilast también posee acción antitumoral. Se ha demostrado que tranilast inhibe la proliferación, apoptosis y migración de varias líneas celulares, incluyendo líneas celulares de cáncer de mama (R. Chakrabarti. Anticancer Drugs. 2009 Jun; 20(5): 334-45) y de cáncer de próstata (S. Sato. Prostate. 2010 Feb; 70(3): 229-38). En un estudio de carcinoma mamario en ratones se encontró que tranilast produce una reducción significativa de la metástasis (R. Chakrabarti. Anticancer Drugs. 2009 Jun; 20(5): 334-45). En un estudio piloto en seres humanos, se demostró que tranilast tiene el potencial de mejorar el pronóstico de pacientes con cáncer de próstata avanzado resistente a la castración (K. Izumi. Anticancer Research. 2010 Jul; 30: 73077-81).

50

55

Se ha publicado que tranilast tiene la capacidad de inducir o potenciar la neurogénesis y, por lo tanto, podría utilizarse como agente para tratar afecciones neuronales, tales como isquemia cerebral, glaucoma, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, trastornos neurodegenerativos de repetición de trinucleótidos, enfermedades neurodegenerativas de almacenamiento lisosomal, lesiones y traumatismos de la médula espinal, demencia, esquizofrenia y neuropatía periférica (A. Schneider. EP2030617).

60

Se ha publicado que las propiedades beneficiosas de tranilast son útiles en varias afecciones oculares. Actualmente,

tranilast está aprobado en Japón y Corea para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica. El documento WO2010137681 reivindica el uso de tranilast como agente profiláctico o terapéutico para el tratamiento de enfermedades de la retina. Se ha publicado de que las propiedades antifibróticas de tranilast son beneficiosas para mantener la burbuja filtrante durante la cirugía de glaucoma, lo que se ha demostrado en un estudio piloto en seres humanos (E. Chihara. J Glaucoma. 1999; 11(2): 127-133). También se han notificado varios casos de uso beneficioso de tranilast en la prevención de la recurrencia postoperatoria del pterigium (C. Fukui. Jap J Ophthalmol. 1999; 12: 547-549). Recientemente, Tsuji ha informado de que tranilast puede ser beneficioso, no solo en la prevención de la recurrencia del pterigium, sino también en la inhibición del simblefaron y la formación del granuloma (A. Tsuji. Tokai J Exp Clin Med. 2011; 36(4): 120-123). Colectivamente, se ha demostrado que tranilast posee propiedades antialérgicas, antifibróticas, antiinflamatorias, antitumorales, potenciadoras de la neurogénesis e inhibidoras de la angiogénesis y, como tal, puede ser útil para el tratamiento de enfermedades asociadas con tales propiedades.

Tranilast se presenta como un polvo cristalino de color amarillo que se identifica con el número de registro CAS: 53902:-12-8. Como es típico de los derivados del ácido cinámico (G. M. J. Schmidt J. Chem. Soc. 1964: 2000) tranilast es fotoquímicamente inestable cuando está en solución, transformándose en las formas de isómero *cis* y dímero al exponerse a la luz (N. Hori. Cehm Pharm Bull. 1999; 47: 1713-1716). Aunque el tranilast cristalino puro es fotoquímicamente estable en estado sólido, es prácticamente insoluble en agua (14,5 µg/ml) y medio ácido (0,7 µg/ml en solución tampón A pH 1,2) (Sociedad de la Farmacopea Japonesa, 2002). Aunque el tranilast ha mostrado actividad en diversas indicaciones, es posible que el potencial terapéutico del fármaco se encuentre actualmente limitado por su escasa solubilidad y fotoestabilidad. Las formas amorfas de alta energía se usan a menudo como un medio para mejorar la solubilidad de los API poco solubles, sin embargo, la literatura muestra que las dispersiones sólidas amorfas de tranilast no son completamente fotoestables en el estado sólido y que sufren fotodegradación durante el almacenamiento cuando se exponen a luz (S. Onoue. Eur J Pharm Sci. 2010; 39: 256-262). En el documento US20110136835 se describe una combinación de tranilast y alopurinol y su uso en el tratamiento de la hiperuricemia asociada con la gota y se menciona una "forma de cocrystal", pero carece de más descripción o caracterización.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar composiciones de tranilast que tengan solubilidad y/o fotoestabilidad mejoradas. Una nueva composición de tranilast y/o cocrystal de la invención responde a una o ambas de estas necesidades. Una nueva composición de tranilast y/o cocrystal de la invención puede tener otras propiedades beneficiosas, tales como aumento de la solubilidad, disolución mejorada y/o aumento de la biodisponibilidad en comparación con el propio tranilast.

Aunque la eficacia terapéutica es la principal preocupación para un ingrediente farmacéutico activo (API), la composición química y la forma de estado sólido (es decir, la forma cristalina o amorfa) del API puede ser crucial para sus propiedades farmacológicas, tales como la biodisponibilidad, y para su desarrollo como candidato farmacéutico viable. Se han utilizado composiciones y formas cristalinas de algunos API para alterar las propiedades fisicoquímicas del API. Cada composición o forma cristalina puede tener diferentes propiedades de estado sólido (físicas y químicas). Las diferencias en las propiedades físicas exhibidas por una nueva forma en estado sólido (tal como, por ejemplo, un polimorfo del API o un cocrystal que contiene el API, que se trata más adelante) pueden afectar a las propiedades farmacéuticas y farmacológicas, tales como la estabilidad durante el almacenamiento, la compresibilidad y la densidad (importante en la formulación y la fabricación de productos), y/o la solubilidad y las velocidades de disolución (factores importantes para determinar la biodisponibilidad). Por ejemplo, la velocidad de disolución de un ingrediente activo en el fluido del estómago de un paciente puede tener consecuencias terapéuticas, ya que afecta a la velocidad a la cual un ingrediente activo administrado por vía oral puede alcanzar la corriente sanguínea del paciente. Debido a que estas propiedades prácticas están influidas por las propiedades del estado sólido, por ejemplo, la forma cristalina del API, pueden afectar a la selección de un compuesto en particular como API, la forma farmacéutica final, la optimización de los procesos de fabricación y la absorción en el cuerpo.

Las propiedades físicas de una API también tienen una influencia importante en la capacidad para administrar un fármaco por un método deseado. Por ejemplo, si un fármaco se administra por inhalación, pueden entrar en juego propiedades físicas relacionadas con el API como una partícula, tales como morfología, densidad, energía superficial, carga, higroscopicidad, estabilidad, propiedades de dispersión y/o aglomeración. La forma de estado sólido del API y, como se describe a continuación, los cocrystal del API, proporcionan oportunidades para abordar, diseñar y/o mejorar una o más de tales propiedades y, por lo tanto, de los métodos de administración.

La obtención de formas cristalinas de un API, cuando es posible, también es extremadamente útil en el desarrollo de fármacos. Permite una mejor caracterización de las propiedades químicas y físicas del candidato a fármaco. Las formas cristalinas a menudo tienen propiedades físicas y químicas mejores que el API en su estado amorfo. Además, el hecho de encontrar la forma en estado sólido más adecuada para desarrollos farmacéuticos adicionales puede reducir el tiempo y el coste de dicho desarrollo.

Puede ser posible conseguir propiedades más deseables de un API particular formando un cocrystal del API. Un cocrystal de un API es una composición química distinta del API y coformador(es) y, generalmente, posee propiedades cristalográficas y espectroscópicas distintas cuando se compara con las del API y el(los) coformador(es) individualmente. Las propiedades cristalográficas y espectroscópicas de las formas cristalinas se miden

típicamente mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD) y cristalografía de rayos X de monocristal, entre otras técnicas. Los cocristales a menudo también exhiben un comportamiento térmico distinto. El comportamiento térmico se mide en el laboratorio mediante técnicas tales como el punto de fusión capilar, análisis termogravimétricos (TGA) y calorimetría de barrido diferencial (DSC). Como las formas cristalinas, los cocristales pueden poseer propiedades de estado sólido, físicas químicas, farmacéuticas y farmacológicas más favorables o pueden ser más fáciles de procesar que las formas o formulaciones conocidas del API. Por ejemplo, un cocrystal puede tener diferentes propiedades de disolución y/o solubilidad que el API y, por lo tanto, puede ser más eficaz en la administración terapéutica. Las nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden un cocrystal de un API dado pueden, por lo tanto, tener propiedades diferentes o superiores en comparación con sus formulaciones de fármaco existentes.

## Sumario de la invención

La invención se refiere a nuevos cocristales de tranilast. En particular, la invención se refiere a un cocrystal de tranilast nicotinamida 1: 1, tranilast sacarina 1:1, tranilast ácido genticólico 1:1, un cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1, un cocrystal de tranilast urea 1:1, un cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1 y un cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico. La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un cocrystal de tranilast de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los cocristales de tranilast pueden usarse de la misma manera que tranilast. Tranilast posee propiedades antialérgicas, antifibróticas, antiinflamatorias, antitumorales, potenciadoras de la neurogénesis e inhibidoras de la angiogénesis y, como tal, puede ser útil para el tratamiento de las enfermedades, trastornos y afecciones asociados con tales propiedades, como se ha tratado anteriormente.

## Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra un diagrama de XRPD del cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1.  
 La figura 2 muestra un dibujo ORTEP del cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1 a 100 K.  
 La figura 3 muestra un patrón de XRPD calculado para el cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1 a 100 K.  
 La figura 4 muestra un trazado de DSC para el cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1.  
 La figura 5 muestra un trazado de TGA para el cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1.  
 La figura 6 muestra el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1.  
 La figura 7 muestra una superposición de los patrones de XRPD del cocrystal de nicotinamida tranilast 1:1 en varios puntos de tiempo durante un estudio de estabilidad acelerada de 6 meses a 40 °C/ HR del 75 %.  
 La figura 8 muestra un diagrama de XRPD del cocrystal de tranilast sacarina 1:1.  
 La figura 9 muestra un trazado de DSC para el cocrystal de tranilast sacarina 1:1.  
 La figura 10 muestra un trazado de TGA para el cocrystal de tranilast sacarina 1:1.  
 La figura 11 muestra el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del cocrystal de tranilast sacarina 1:1.  
 La figura 12 muestra un diagrama de XRPD del cocrystal de tranilast ácido genticólico 1:1.  
 La figura 13 muestra un trazado de DSC para el cocrystal de tranilast ácido genticólico 1:1.  
 La figura 14 muestra un trazado de TGA para el cocrystal de tranilast ácido genticólico 1:1.  
 La figura 15 muestra el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del cocrystal de tranilast ácido genticólico 1:1.  
 La figura 16 muestra un diagrama de XRPD del cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1.  
 La figura 17 muestra un trazado de DSC para el cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1.  
 La figura 19 muestra el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1.  
 La figura 20 muestra un diagrama de XRPD del cocrystal de tranilast urea 1:1.  
 La figura 21 muestra un trazado de DSC para el cocrystal de tranilast urea 1:1.  
 La figura 22 muestra un trazado de TGA para el cocrystal de tranilast urea 1:1.  
 La figura 23 muestra el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del cocrystal de tranilast urea 1:1.  
 La figura 24 muestra un diagrama de XRPD del cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1.  
 La figura 25 muestra un trazado de DSC para el cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1.  
 La figura 26 muestra un trazado de TGA para el cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1.  
 La figura 27 muestra el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1.  
 La figura 28 muestra un diagrama de XRPD del cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico 1:1.  
 La figura 29 muestra un trazado de DSC para el cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico 1:1.  
 La figura 30 muestra un trazado de TGA para el cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico 1:1.  
 La figura 31 muestra el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico 1:1.  
 La figura 32 muestra los perfiles de disolución, durante 30 minutos, para el tranilast cristalino y los cocristales de tranilast de la invención, en agua purificada que contiene SDS al 2 %.

## Descripción detallada

La invención se refiere a nuevos cocristales de tranilast. En particular, la invención se refiere a un cocrystal de tranilast nicotinamida 1: 1, tranilast sacarina 1:1, tranilast ácido genticólico 1:1, un cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1, un cocrystal de tranilast urea 1:1, un cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1 y un cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico. La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un cocrystal de tranilast de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. A continuación se describen complejos y cocristales de tranilast y métodos usados para caracterizarlos.

Usos terapéuticos de los cocristales de Tranilast

La invención se refiere adicionalmente al uso terapéutico de los cocristales de tranilast de la invención, un cocrystal de nicotinamida 1: 1, tranilast sacarina 1:1, un cocrystal de tranilast ácido géntísico 1:1, un cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1, un cocrystal de tranilast urea 1:1, un cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1 y un cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico. Se sabe que tranilast, como se ha tratado anteriormente, posee propiedades antialérgicas, antifibróticas, antiinflamatorias, antitumorales, potenciadoras de la neurogénesis e inhibidoras de la angiogénesis. Por tanto, los complejos de tranilast y los cocristales de la invención pueden usarse, de la misma manera que tranilast, para tratar enfermedades, trastornos y afecciones, tales como las tratadas anteriormente, que están asociadas con tales propiedades. Por consiguiente, la invención se refiere a los complejos definidos anteriormente para su uso en un método de tratamiento de tal enfermedad, trastorno o afección que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo o cocrystal de tranilast de la invención o de administrar a un paciente que lo necesite una composición terapéutica que contiene un complejo o cocrystal de tranilast de la invención.

El término "tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un mamífero, incluyendo: prevenir o proteger contra la enfermedad, trastorno o afección, es decir, hacer que los síntomas clínicos no se desarrollen; inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener o suprimir el desarrollo de síntomas clínicos; y/o aliviar la enfermedad, trastorno o afección (incluyendo el alivio del malestar asociado con la afección o trastorno), es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos. Los expertos en la técnica entenderán que en medicina humana no siempre es posible distinguir entre "prevenir" y "suprimir", ya que el acontecimiento o acontecimientos inductores finales pueden ser desconocidos, estar latentes o no se ha determinado el paciente hasta mucho después de la aparición de acontecimiento o acontecimientos. Por lo tanto, tal como se usa en el presente documento, el término "profilaxis" se entiende como un elemento de "tratamiento" para abarcar tanto "prevenir" como "suprimir" la enfermedad, trastorno o afección. En el término "proyección" se pretende incluir "profilaxis".

Composiciones farmacéuticas que contienen los cocristales de tranilast

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un cocrystal de tranilast de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable (también conocido como excipiente farmacéuticamente aceptable). Como se ha mencionado anteriormente, estas composiciones farmacéuticas son terapéuticamente útiles para tratar o prevenir trastornos tales como los mencionados anteriormente.

Una composición farmacéutica de la invención puede ser cualquier forma farmacéutica que contenga un cocrystal de tranilast de acuerdo con la invención. La composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión líquida, una composición inyectable, una composición tópica, una composición inhalable o una composición transdérmica. Las composiciones farmacéuticas contienen generalmente, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99,9 % en peso de un cocrystal de tranilast de la invención, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 99 % en peso de un cocrystal de tranilast de la invención y, por ejemplo, de 99,5 % a 0,5 % en peso de al menos un excipiente farmacéutico adecuado. En una realización, la composición puede estar entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 75 % en peso de un cocrystal de tranilast de la invención, siendo el resto al menos un excipiente farmacéutico adecuado o al menos otro adyuvante, como se trata a continuación.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz de un cocrystal de tranilast de acuerdo con la invención" es la que se correlaciona con el efecto terapéutico alcanzado actualmente cuando se administran por vía oral aproximadamente 50-aproximadamente 600 mg de tranilast. Como se ha tratado anteriormente, tranilast está comercializado en Japón y Corea del Sur por Kissei Pharmaceutical Co. Ltd con el nombre comercial Rizaben®. Tranilast se prescribe por vía oral para tratar asma bronquial, rinitis alérgica, dermatitis atópica, queloide o cicatriz hipertrófica. La dosis típica en adultos es, actualmente, un comprimido de 100 mg tres veces al día. Hasta ahora, tranilast se ha utilizado por vía oral en cantidades muy elevadas. Esto se debe a que les probable que la biodisponibilidad oral del fármaco sea extremadamente baja. En primer lugar, como se ha tratado anteriormente, tranilast es tan insoluble que solo una pequeña cantidad se absorbe en el sistema gastrointestinal. Pero, en segundo lugar, una gran proporción del fármaco absorbido se elimina mediante metabolismo de primer pase. La biodisponibilidad absoluta en seres humanos no se conoce, pero un estudio farmacocinético en ratas demostró que la biodisponibilidad relativa de tranilast cristalino administrado por vía oral en comparación con la administración intravenosa fue de solo 1,2 % (S. Onoue. Drug Metab Pharmacokinet. 2012). Un cocrystal de tranilast de la invención que tiene una solubilidad mejorada y también se administra por vía sistemática por un medio que evita el metabolismo de primer pase (sublingual, bucal, i.v., tópica, inhalada, oftálmica) puede lograr la misma eficacia que se conoce actualmente para tranilast con una dosis significativamente más baja, incluso tan baja como de aproximadamente 1-2 mg. Por tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz de un cocrystal de tranilast de la invención puede estar en el intervalo mencionado anteriormente, pero también puede oscilar de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 250 mg e incluso de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del propio cocrystal de tranilast. La cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco también puede depender de la vía de administración como se conoce en la técnica. Por ejemplo, en una aplicación tópica tal como con una crema, gotas para los ojos, o en la administración

pulmonar, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser pequeña.

La cantidad real requerida para el tratamiento de cualquier enfermedad, trastorno o afección concreto puede depender de diversos factores, incluyendo, por ejemplo, la enfermedad, trastorno o afección concreto que se esté  
5 tratando; el estado de enfermedad que se está tratando o su gravedad, la composición farmacéutica específica usada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo de administración; el momento de administración; la vía de administración y la tasa de excreción de tranilast; la duración del tratamiento, cualquier fármaco usado en combinación o coincidiendo con el compuesto específico usado y otros  
10 de estos factores bien conocidos en las técnicas médicas. Estos factores se tratan en Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Décima edición, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001, que se incorpora en el presente documento por referencia.

Dependiendo del tipo de composición farmacéutica, el vehículo farmacéuticamente aceptable se puede elegir de uno cualquiera o una combinación de vehículos conocidos en la técnica. La elección del vehículo farmacéuticamente  
15 aceptable depende de la forma farmacéutica y el método de administración que se va a usar. Para una composición farmacéutica sólida de la invención, es decir una que contenga un cocrystal de tranilast de la invención, se debería elegir un vehículo que mantenga la forma cristalina. En otras palabras, el vehículo en una composición farmacéutica sólida no debería alterar sustancialmente el cocrystal de la invención. Ni tampoco el vehículo deberá ser incompatible con el cocrystal de tranilast usado, tal como produciendo cualquier efecto biológico indeseado o interactuando de  
20 otro modo de un modo perjudicial con cualquier otro componente(s) de la composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica, por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990) que se incorpora en el presente documento por referencia. En una forma de  
25 dosificación sólida, un complejo o cocrystal de tranilast se puede mezclar con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, citrato sódico o fosfato dicálcico o (a) cargas o expansores, tales como, por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, derivados de celulosa, almidón, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, (c) humectantes, tales como, por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes, tales como, por ejemplo, agar-agar,  
30 carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, croscarmelosa sódica, silicatos complejos y carbonato sódico, (e) retardantes de solución, tales como, por ejemplo, parafina, (f) acelerantes de la absorción, tales como, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, estearato de magnesio y similares (h) adsorbentes, tales como, por ejemplo, caolín y bentonita, y (i) lubricantes, tales como, por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden también comprender agentes tampón.

Los adyuvantes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica de formulación farmacéutica también pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la invención. Estos incluyen, entre otros, agentes conservantes,  
40 humectantes, de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, perfumantes, emulsionantes y de dispensación. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro sódico y similares. Si se desea, una composición farmacéutica de la invención puede contener también cantidades minoritarias de sustancias auxiliares,  
45 tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH, antioxidantes y similares, tales como, por ejemplo, ácido cítrico, monolaurato de sorbitano, trietanolamina oleato, hidroxitolueno butilado etc.

Las formas de dosificación sólidas descritas anteriormente pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros, como se conoce en la técnica farmacéutica. Pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el compuesto o compuestos activos en una  
50 determinada parte del tracto intestinal de un modo retardado. Ejemplos no limitantes de composiciones incluidas que se pueden usar son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilado, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma de tragacanto, o mezclas de estas sustancias y similares. Las formas de dosificación líquidas pueden ser acuosas, pueden contener un disolvente farmacéuticamente  
55 aceptable así como excipientes de forma de dosificación líquida tradicionales conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a los mismos, agentes tampón, aromatizantes, edulcorantes, conservantes y agentes estabilizantes.

Las composiciones para administración rectal son, por ejemplo, supositorios que se pueden preparar mezclando un complejo o cocrystal de tranilast de la invención con, por ejemplo, excipientes o vehículos no irritantes adecuados,  
65 tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que pueden ser sólidos a las temperaturas habituales pero líquidos a temperatura corporal y, por tanto, se funden cuando están en una cavidad corporal adecuada y liberan el compuesto activo en ella.

Las composiciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas, tales como linimentos, lociones, geles, aplicaciones, emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite, tales como cremas, pomadas, pastas o espumas; o soluciones o suspensiones tales como gotas, como se conoce en la técnica. Las composiciones de la invención pueden estar destinadas a la administración tópica, en cuyo caso el vehículo puede comprender adecuadamente una solución, emulsión, pomada o base de gel. El vehículo o base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. Puede haber gentes espesantes presentes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si está destinada a administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de la invención de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % p/v (peso por unidad de volumen).

Además del método de administración por vía tópica descrito anteriormente, existen varios métodos de administración de los cocrystalos de tranilast activo de la invención tópicamente en el pulmón. Uno de tales medios podría implicar una formulación de inhalador de polvo seco de partículas respirables comprendido por los complejos o cocrystalos de tranilast de la invención, que el paciente al que se está tratando inhala. Es habitual que una formulación de polvo seco incluya partículas de vehículo, a las que puedan adherirse las partículas de cocrystalos de tranilast. Las partículas de vehículo pueden ser de cualquier material farmacológicamente inerte aceptable o combinación de materiales. Por ejemplo, las partículas de vehículo pueden estar compuestas por uno o más materiales seleccionados de alcoholes de azúcar, polioles, por ejemplo sorbitol, manitol o xilitol, y azúcares cristalinos, incluyendo monosacáridos y disacáridos; sales inorgánicas, tales como cloruro de sodio y carbonato de calcio; sales orgánicas, tales como lactato sódico; y otros compuestos orgánicos, tales como urea, polisacáridos, por ejemplo ciclodextrinas y dextrinas. Las partículas de vehículo pueden ser un azúcar cristalino, por ejemplo, un monosacárido, tal como glucosa o arabinosa, o un disacárido, tal como maltosa, sacarosa, dextrosa o lactosa. El complejo o cocrystal de tranilast se dispersaría en el tracto respiratorio y, posteriormente, se pondría en contacto con el pulmón inferior en una cantidad farmacéuticamente eficaz.

Otro medio de administrar los compuestos activos por vía tópica en los ojos del sujeto implicaría administrar una suspensión tópica líquido/líquido en forma de gotas para los ojos o de lavado ocular. Las composiciones farmacéuticas líquidas del compuesto activo para producir una formulación de colirio o de lavado ocular se pueden preparar combinando el compuesto activo con un vehículo adecuado, tal como agua estéril apirógena o solución salina estéril mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica.

Además del método de administración por vía tópica descrito anteriormente, existen varios métodos de administración de los complejos y cocrystalos de tranilast activo de la invención por vía sistémica mediante dichos métodos. Uno de tales medios podría implicar una suspensión de aerosol de partículas respirables comprendida por los cocrystalos de tranilast de la invención, que el paciente al que se está tratando inhala. El complejo o cocrystal de tranilast se absorbería en la corriente sanguínea a través de los pulmones en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Las partículas respirables pueden ser líquidas o sólidas, con un tamaño de partícula lo suficientemente pequeño como para pasar a través de la boca y la laringe tras la inhalación.

Dado que la forma cristalina de un cocrystal de tranilast se mantiene con más facilidad durante su preparación se prefieren las formas de dosificación sólidas para la composición farmacéutica de la invención. Se pueden usar formas de dosificación para administración oral, que incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. Pueden utilizarse formas de dosificación para administración pulmonar, que incluye inhalador de dosis medida, inhalador de polvo seco o formulaciones en aerosol. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un excipiente inerte farmacéuticamente aceptable (también conocido como vehículo farmacéuticamente aceptable). Un complejo y cocrystal de tranilast de acuerdo con la invención también se pueden usar para formular composiciones farmacéuticas líquidas o inyectables. La administración del cocrystal de tranilast en forma pura o en una composición farmacéutica adecuada, se puede llevar a cabo a través de los modos de administración o agentes aceptados que sirven para utilidades similares. Por tanto, la administración puede ser, por ejemplo, por vía oral, nasal, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), tópica, transdérmica, intravaginal, intravesical, intrasistémica, oftálmica o rectal, en forma de un polvo sólido, semisólido, liofilizado, o formas de dosificación líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, dosificaciones de gelatina elástica blanda o dura (que pueden estar en cápsulas o comprimidos), polvos, soluciones, suspensiones o aerosoles, o similares, tales como, por ejemplo, en formas de dosificación unitaria adecuadas para la simple administración de dosis exactas. Una vía de administración puede ser administración oral, usando un régimen de dosificación diaria conveniente que se puede ajustar de acuerdo con el grado de gravedad de la afección que se va a tratar.

## Ejemplos

Los siguientes métodos analíticos se usaron para caracterizar los complejos y cocrystalos de tranilast de la invención. Para trabajos realizados a temperatura ambiente (TA), esta es, generalmente, de aproximadamente 25 °C.

Caracterización mediante difracción de rayos X en polvo: Los patrones de difracción en polvo de rayos X para las muestras se adquirieron en un difractómetro Bruker D8 usando radiación de CuK $\alpha$  (40kV, 40mA), un goniómetro  $\theta$ -

2 $\theta$ , hendiduras receptoras V4, un monocromador de Ge y un detector Lynxeye. Se comprueba el rendimiento del instrumento usando un patrón Corundum certificado (NIST 1976). Los datos se recogieron en un intervalo angular de 2° a 42° 2 $\theta$  utilizando un tamaño de paso de 0,05° 2 $\theta$  y un tiempo de paso de 0,5 segundos. Las muestras ensayadas en condiciones ambientales se prepararon como especímenes de placa plana usando polvo según se recibieron sin molienda. Aproximadamente 35 mg de la muestra se introdujeron suavemente en una cavidad cortada en la oblea de silicio de fondo cero (510) pulida. Todas las muestras se analizaron Difracción Plus EVA v11.0.0.2 o v13.0.0.2.

**Difracción de Rayos X en cristal individual (SCXRD):** Los datos se recogieron en un difractor Oxford Diffraction Supernova Dual Source, Cu en cero, Atlas CCD equipado con un dispositivo de refrigeración Oxford Cryosystems Cryostream. Las estructuras se resolvieron usando el programa SHELXS y se afinaron con el programa SHELXL como parte de la suite Bruker SHELXL. A menos que se indique lo contrario, los átomos de hidrógeno unidos a carbono se colocaron geoméricamente y se dejaron afinar con un parámetro de desplazamiento isotrópico. Los átomos de hidrógeno unidos a un heteroátomo se localizaron en una síntesis de diferencia de Fourier y se dejaron afinar libremente con un parámetro de desplazamiento isotrópico.

**Análisis térmico-Calorimetría diferencial de barrido (DSC):** Los datos de DSC se recogieron en un PerkinElmer Pyris 4000 DSC equipado con un soporte de muestras de 45 posiciones. Se verificó la energía y la temperatura del instrumento usando indio certificado. Se colocó una cantidad predefinida de la muestra, 0,5-3,0 mg, en una cazuela de aluminio perforada con pasador y se calentó a 20 °C.min<sup>-1</sup> de 30 a 350 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno seco a 60 ml.min<sup>-1</sup> sobre la muestra. El control del instrumento, la adquisición de datos y el análisis se realizaron con software Pyris v9.0.1.0203.

**Análisis termogravimétrico (TGA):** Los datos de TGA se recogieron en un PerkinElmer Pyris 1 TGA equipado con un automuestreador de 20 posiciones. El instrumento se calibró usando un peso certificado y Alumel y Perkalloy certificados para la temperatura. Una cantidad predefinida de la muestra, 1-5 mg, se cargó en un crisol de aluminio previamente tarado y se calentó a 20 °C.min<sup>-1</sup> desde la temperatura ambiente a 400 °C. Sobre la muestra se mantuvo una purga de nitrógeno a 20 ml.min<sup>-1</sup>. El control del instrumento, la adquisición de datos y el análisis se realizaron con software Pyris v9.0.1.0203.

**RMN de protones en la solución:** Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H se recogieron usando un espectrómetro JEOL EX de 270 MHz equipado con un automuestreador. Las muestras se disolvieron en d<sub>6</sub>-DMSO para el análisis. Los datos se adquirieron utilizando el software de procesamiento y control Delta NMR versión 4.3.

**Caracterización mediante difracción de rayos X en polvo Estudio de estabilidad:** Los patrones de difracción de polvo de rayos X en los puntos de tiempo requeridos se recogieron en un difractor PANalytical usando radiación Cu K $\alpha$  (45 kV, 40 mA), goniómetro  $\theta$ - $\theta$ , espejo de enfoque, hendidura de divergencia (1/2"), hendiduras de Soller en un haz incidente y divergente (4mm) y un detector PIXcel. El software utilizado para la recopilación de datos fue X'Pert Data Collector, versión 2.2f y los datos se presentaron utilizando X'Pert Data Viewer, versión 1.2d. La verificación del instrumento se realizó usando un patrón de silicio y ácido benzoico, realizado con el mismo programa de lotes que se enumeran a continuación para el análisis de muestras. Las muestras se analizaron en condiciones ambientales y se analizaron mediante XRPD de lámina de transmisión, utilizando el polvo tal como se recibió. Se montaron aproximadamente 2-5 mg de la muestra en una placa de muestras de 96 posiciones soportada sobre una película de poliimida (Kapton, 12,7  $\mu$ m de grosor). La altura de la placa (Z) se fijó en 9 mm. Los datos se recogieron en el intervalo de 3-40° 2 $\theta$  con barrido continuo (velocidad de 0,2° 2 $\theta$  /s).

## Ejemplo 1: Cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1

### 1.1 Preparación de un cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1

El lote del cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1 utilizado para la caracterización se preparó del siguiente modo:

el tranilast (100 mg) y la nicotinamida (37.3 mg) se pesaron en un vial de vidrio. Se añadió acetato de isopropilo (1,5 ml) al vial. La suspensión amarilla resultante se colocó en un agitador y se dejó madurar durante 5 días (temperatura ambiente (TA, ~25 °C) a 50 °C en un ciclo de 8 horas, calentando a 50 °C durante 4 horas y, después, enfriando a TA durante 4 horas más). El producto se filtró después al vacío y los cristales incoloros resultantes se secaron en condiciones ambientales durante la noche.

### 1.2 Caracterización mediante XRPD de un cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1

El patrón de XRPD experimental del cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1 se muestra en la Figura 1. En la Tabla 1 se enumeran los ángulos, ° 2 $\theta$   $\pm$  0,2° 2 $\theta$ , y la separación d de los picos identificados en el patrón de XRPD experimental de la figura 1. La lista completa de picos, o un subconjunto de los mismos, puede ser suficiente para caracterizar el cocrystal, así como por un patrón de XRPD sustancialmente similar a la figura 1. Por ejemplo, un cocrystal de tranilast nicotinamida 1: 1 de la invención puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos tres picos seleccionados de 6,0, 8,0, 12,0, 15,0 y 15,6° 2 $\theta$   $\pm$  0,2° 2 $\theta$ .

Tabla 1

Ángulo ° 2θ ± 0,2° 2θ	valor d Angstrom	% de Intensidad
6,0	14,63	20,3
8,0	11,02	21,5
9,0	9,85	29,6
9,2	9,60	43,6
12,0	7,35	3,7
12,9	6,87	13,7
14,0	6,31	21,9
15,0	5,89	100,0
15,6	5,66	16,5
16,1	5,50	6,1
16,7	5,29	4,0
18,0	4,94	71,6
18,4	4,81	37,4
19,4	4,56	10,2
19,7	4,51	14,5
20,7	4,29	17,1
21,1	4,21	18,4
21,6	4,10	10,5
22,2	4,00	9,9
22,9	3,87	31,2
23,3	3,82	29,2
24,2	3,67	10,4
25,0	3,56	20,6
25,2	3,53	11,6
26,2	3,39	15,9
27,3	3,26	9,8
28,4	3,14	30,5
28,7	3,11	22,1
30,3	2,95	6,4
32,5	2,75	9,3
33,8	2,65	6,7
34,6	2,59	4,7
36,5	2,46	4,5
37,0	2,43	5,5
37,8	2,38	8,1

### 1.3 Caracterización mediante SCXRD de un cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1

- 5 El cristal utilizado para la determinación de la estructura monocristal se preparó como sigue: Se colocó aproximadamente 20 mg (estimado a simple vista) del lote de cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1 preparado como se ha descrito previamente en un vial de HPLC de vidrio y se añadió 1 ml de diclorometano. La muestra se colocó en un agitador a 50 °C durante aproximadamente 30 minutos antes de retirar y filtrar rápidamente en un vial de vidrio limpio. El vial se cubrió con una película que después se perforó para permitir la evaporación lenta y la formación de
- 10 cristales. Se aisló un solo cristal adecuado a partir de los cristales que se formaron por este método.

Los datos de monocristal y los parámetros de refinamiento de estructura para la estructura medida a 100 K se presentan en la Tabla 2, a continuación. En la Figura 2 se muestra un diagrama ORTEP del cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1 a 100 K mostrando el sistema de numeración empleado. Los elipsoides de desplazamiento atómico anisotrópico para los átomos que no son de hidrógeno se muestran al nivel de probabilidad del 50 % y los átomos de hidrógeno se muestran como esferas de radio arbitrario. El patrón de XRPD calculado basado en los datos y estructura de monocristal para el cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1 a 100 K se muestra en la Figura 3. También se observa que hay algunos pequeños cambios de temperatura en algunos de los picos debido al hecho de que el patrón de XRPD experimental se recogió a temperatura ambiente y el patrón de XRPD calculado deriva de datos

15 recogidos a 100 K. También hay pequeñas diferencias de intensidad debido a los efectos de orientación preferidos, presentes en el patrón experimental.

20

Tabla 2

Fórmula molecular	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
Peso molecular	449,45
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo de espacio	P21/n

Dimensiones de la celda unitaria	a= 5,1305(4) Å b=19,3861(15) Å c=21,976(2) Å $\alpha$ =90,00° $\beta$ =90,320(9)° $\gamma$ =90,00°
Volumen celular	2185,7(3) Å <sup>3</sup>
z	4
Temperatura	100(1)K
Longitud de onda /tipo de radiación	1,54178 Å/CuK $\alpha$
Bondad del ajuste	1,008
Factor R	0,0584
Morfología	Aguja incolora

#### 1.4 DSC de un cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1

5 El trazado de la calorimetría diferencial de barrido (DSC), la figura 4 muestra una única endotermia con una temperatura de inicio de 168,1 °C y un pico máximo de 175,4 °C correspondiente a la masa fundida del cocrystal.

#### 1.5 TGA de un cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1

10 El trazado del análisis gravimétrico térmico (TGA), la figura 5 no muestra pérdida significativa de peso antes de la temperatura de fusión del cocrystal con el 99,7 % en peso restante a 170 °C. El TGA muestra que hay una pérdida de peso del 27 % entre 170 y 253 °C. Esto corresponde a un equivalente molar de nicotinamida.

#### 1.6 Espectro DE RMN de <sup>1</sup>H del cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1

15 El espectro de RMN de <sup>1</sup>H NMR del cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1, mostrado en la figura 6, muestra los picos siguientes: RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, d6-DMSO)  $\delta$ : 13,65 (1H), 11,31 (1H), 9,04 (1H), 8,71(1H) 8,64 (1H), 8,22 (2H), 8,02 (2H), 7,48-7,66 (4H), 7,40 (1H), 7,26 (1H), 7,18 (1H), 7,01 (1H), 6,81 (1H), 3,84 (3H) y 3,81 (3 H). El pico a 9,04 ppm en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H corresponde a un protón sobre el anillo aromático de nicotinamida. La comparación de la integración de este pico con el de 8,02 ppm, que corresponde a uno de los protones aromáticos de tranilast, indica que el cocrystal tiene una estequiometría API: coformador de 1:1.

#### 1.7 Estudio de estabilidad física del cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1

25 Se llevó a cabo un estudio de estabilidad para examinar la estabilidad física del cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1 con respecto a la disociación en sus componentes de partida en condiciones de aceleración. Se colocaron aproximadamente 1-2 mg del cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1 en siete viales de vidrio transparente. Los viales de vidrio se sellaron de manera laxa con tapas de rosca de plástico para proporcionar una barrera a la transferencia de sólidos pero para permitir aún el equilibrado de la humedad con el entorno exterior. Se estimó que el espacio de la cabeza del vial por encima de la muestra era > 95 % del volumen total del vial. Después se colocaron las siete muestras en una bandeja y se almacenaron en un armario de estabilidad ajustado a 40 °C/75 % de HR. Las muestras individuales se retiraron del armario en puntos de tiempo predeterminados, como se muestra en la Tabla 3, y se examinaron mediante XRPD. En cada punto de tiempo examinado, el patrón de XRPD obtenido era característico del cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1 sin evidencia de ninguno de los materiales de partida o ningún pico nuevo para indicar la conversión a una forma cristalina diferente. La figura 7 ilustra los patrones de XRPD obtenidos en los puntos de tiempo 0, tres meses y seis meses. La figura 7 muestra una superposición de los patrones de XRPD del cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1 en dichos puntos de tiempo durante un estudio de estabilidad acelerada de 6 meses a 40 °C/ HR del 75 %. Se puede observar que no hay un cambio evidente dentro de la muestra durante el período de seis meses y que no hay evidencia de disociación en ninguno de los materiales de partida ni conversión en otra forma cristalina de tranilast, lo que indica que el cocrystal de tranilast nicotinamida 40 1:1 es estable en estas condiciones.

Tabla 3

Puntos de tiempo	Caracterización de XRPD
0	cocrystal
1 semana	cocrystal
2 semana	cocrystal
3 semana	cocrystal
1 mes	cocrystal
2 meses	cocrystal
3 meses	cocrystal
6 meses	cocrystal

**Ejemplo 2: Cocrystal de tranilast sacarina 1:1****2.1 Preparación de un cocrystal de tranilast sacarina 1:1**

5 El lote del cocrystal de tranilast sacarina 1:1 utilizado para la caracterización se preparó del siguiente modo:

El tranilast (250mg) y la sacarina (140 mg) se pesaron en un vial de vidrio. Se añadió diclorometano (2,0 ml) al vial. La suspensión amarilla resultante se colocó en un agitador y se dejó madurar durante 5 días (TA, a 50 °C en un ciclo de 8 horas, calentando a 50 °C durante 4 horas y, después, enfriando a TA durante 4 horas más). El producto se filtró después al vacío en condiciones ambientales durante la noche.

**2.2 Caracterización mediante XRPD de un cocrystal de tranilast sacarina 1:1**

15 El patrón de XRPD experimental del cocrystal de tranilast sacarina 1:1 se muestra en la Figura 8. En la Tabla 4 se enumeran los ángulos,  $^{\circ} 2\theta \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ , y la separación d de los picos identificados en el patrón de XRPD experimental de la figura 8. La lista completa de picos, o un subconjunto de los mismos, puede ser suficiente para caracterizar el cocrystal, así como por un patrón de XRPD sustancialmente similar a la figura 8. Por ejemplo, un cocrystal de tranilast sacarina 1: 1 de la invención puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos tres picos seleccionados de 5,6, 9,5, 14,6, 15,4, 16,2 y  $16,7^{\circ} 2\theta \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ .

**Tabla 4**

<b>Angulo <math>^{\circ} 2\theta \pm 0,2^{\circ} 2\theta</math></b>	<b>valor d Angstrom</b>	<b>% de Intensidad</b>
5,6	15,91	28,5
7,4	12,02	2,8
9,5	9,35	6,4
11,1	7,94	100,0
11,5	7,68	4,1
12,1	7,34	2,4
12,5	7,05	4,9
12,8	6,89	3,0
13,8	6,43	6,1
14,3	6,17	5,5
14,6	6,06	55,8
15,4	5,76	12,9
15,9	5,57	4,4
16,2	5,45	10,1
16,7	5,29	46,5
18,2	4,88	3,7
19,0	4,66	12,2
20,2	4,39	2,7
20,7	4,29	3,3
21,4	4,14	8,5
22,0	4,03	3,1
22,4	3,36	13,3
22,8	3,90	2,7
23,2	3,83	10,7
23,8	3,74	11,3
24,1	3,69	8,8
25,0	3,56	11,2
25,3	3,51	5,6
25,7	3,47	6,1
25,9	3,43	11,4
26,7	3,34	2,4
27,3	3,26	3,7
27,6	3,23	10,1
27,9	3,20	11,1
28,1	3,17	5,4
28,8	3,09	3,0
29,5	3,03	2,8
30,4	2,94	5,0
38,8	2,90	2,4
31,0	2,88	4,6
32,0	2,80	2,4
33,7	2,66	5,1

### 2.3 DSC de un cocrystal de tranilast sacarina 1:1

El trazado de la calorimetría diferencial de barrido (DSC), la figura 9 muestra una única endotermia con una temperatura de inicio de 169,7 °C y un pico máximo de 183,1 °C correspondiente a la masa fundida del cocrystal.

### 2.4 TGA de un cocrystal de tranilast sacarina 1:1

El trazado del análisis gravimétrico térmico (TGA), figura 10, no muestra pérdida significativa de peso antes de la temperatura de fusión del cocrystal con un 99,8 % de peso restante a 180 °C.

### 2.5 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del cocrystal de tranilast sacarina 1:1

El espectro de RMN de <sup>1</sup>H NMR del cocrystal de tranilast sacarina 1:1, mostrado en la figura 11, muestra los picos siguientes: RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, d6-DMSO) δ: 11,29 (1H), 8,64 (1H), 8,17 (1H), 7,90-8,03 (4H), 7,61 (2H), 7,40 (1H), 7,26 (1H), 7,18 (1H), 7,01 (1H), 6,81 (1H), 3,84 (3H) y 3,81 (3 H). El pico a 8,17 ppm en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H corresponde a un protón sobre el anillo aromático de sacarina. La comparación de la integración de este pico con el de 8,64 ppm, que corresponde a uno de los protones aromáticos de tranilast, indica que el cocrystal tiene una estequiometría API: coformador de 1:1.

## Ejemplo 3: Cocrystal de tranilast ácido gentísico 1:1

### 3.1 Preparación de un cocrystal de tranilast ácido gentísico 1:1

El lote del cocrystal de tranilast ácido gentísico 1:1 utilizado para la caracterización se preparó del siguiente modo:

El tranilast (100 mg) en un vial de vidrio. Al vial se añadieron 1,5 ml de una solución saturada de ácido gentísico en acetonitrilo. La suspensión amarilla resultante se colocó en un agitador y se dejó madurar durante 5 días (TA, a 50 °C en un ciclo de 8 horas, calentando a 50 °C durante 4 horas y, después, enfriando a TA durante 4 horas más). El producto se filtró después al vacío y se secó en condiciones ambientales durante la noche.

### 3.2 Caracterización mediante XRPD de un cocrystal de tranilast ácido gentísico 1:1

El patrón de XRPD experimental del cocrystal de tranilast ácido gentísico 1:1 se muestra en la Figura 12. En la Tabla 5 se enumeran los ángulos, °  $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ , y la separación  $d$  de los picos identificados en el patrón de XRPD experimental de la figura 12. La lista completa de picos, o un subconjunto de los mismos, puede ser suficiente para caracterizar el cocrystal, así como por un patrón de XRPD sustancialmente similar a la figura 12. Por ejemplo, un cocrystal de tranilast ácido gentísico 1: 1 de la invención puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos tres picos seleccionados de 7,4, 10,5, 12,2, 14,8, 15,7 y  $26,4^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ .

Tabla 5

Ángulo ° $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	valor $d$ Angstrom	% de Intensidad
4,2	20,85	1,0
6,1	14,48	0,7
7,4	12,00	1,0
10,5	8,43	0,8
12,2	7,23	4,7
12,7	6,99	3,6
13,0	6,82	14,1
13,8	6,41	0,9
14,1	6,26	1,3
14,8	5,95	9,3
15,8	5,60	0,8
17,4	5,08	0,6
18,0	4,93	4,4
18,3	4,84	3,4
18,9	4,70	1,3
20,2	4,38	0,7
22,3	3,98	1,8
23,0	3,86	3,3
23,7	3,75	1,2
24,6	3,61	100,0
25,0	3,56	2,2
35,2	3,53	0,9
25,5	3,48	0,7
26,2	3,40	2,8
26,4	3,37	7,2
26,8	3,32	1,9

Angulo ° 2θ ± 0,2° 2θ	valor d Angstrom	% de Intensidad
27,2	3,28	0,7
28,1	3,17	1,7
29,2	3,05	0,7
32,0	2,80	0,7
32,4	2,76	0,6
34,9	2,57	0,6
36,5	2,46	1,1
37,3	2,41	1,2
37,9	2,37	0,6
38,2	2,35	0,7
39,4	2,28	0,6
39,7	2,27	0,7

### 3.3 DSC de un cocrystal de tranilast ácido gentísico 1:1

5 El trazado de la calorimetría diferencial de barrido (DSC), la figura 13 muestra una única endotermia con una temperatura de inicio de 170,6 °C y un pico máximo de 182,1 °C correspondiente a la masa fundida del cocrystal.

### 3.4 TGA de un cocrystal de tranilast ácido gentísico 1:1

10 El trazado del análisis gravimétrico térmico (TGA), figura 14, no muestra pérdida significativa de peso antes de la temperatura de fusión del cocrystal con un 99,7 % de peso restante a 182 °C.

### 3.5 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del cocrystal de tranilast ácido gentísico 1:1

15 El espectro de RMN de <sup>1</sup>H NMR del cocrystal de tranilast ácido gentísico 1:1, mostrado en la figura 15, muestra los picos siguientes: RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, d6-DMSO) δ: 11,30 (1H), 8,65 (1H), 8,02 (1H), 7,55-7,66 (2H), 7,40 (1H), 7,26 (1H), 7,15-7,21 (2H), 6,94-7,02 (2H), 6,77-6,84 (2H), 3,84 (3H) y 3,81 (3 H). El multiplete entre 6,94 y 7,02 ppm que se integra para 2 protones corresponde a uno de los protones aromáticos del tranilast y a uno de los protones aromáticos del ácido gentísico. Esto indica que el cocrystal tiene una estequiometría de API: coformador de 1:1.

## 20 Ejemplo 4: Cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1

### 4.1 Preparación de un cocrystal de tranilast ácido gentísico 1:1

25 El lote del cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1 utilizado para la caracterización se preparó del siguiente modo:

El tranilast (250 mg) y el ácido salicílico (104 mg) se pesaron en un vial de vidrio. Se añadió diclorometano (2,0 ml) al vial. La suspensión amarilla resultante se colocó en un agitador y se dejó madurar durante 5 días (TA, a 50 °C en un ciclo de 8 horas, calentando a 50 °C durante 4 horas y, después, enfriando a TA durante 4 horas más). El producto se filtró después al vacío en condiciones ambientales durante la noche.

### 4.2 Caracterización mediante XRPD de un cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1

35 El patrón de XRPD experimental del cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1 se muestra en la Figura 16. En la Tabla 6 se enumeran los ángulos, ° 2θ ± 0,2° 2θ, y la separación d de los picos identificados en el patrón de XRPD experimental de la figura 16. La lista completa de picos, o un subconjunto de los mismos, puede ser suficiente para caracterizar el cocrystal, así como por un patrón de XRPD sustancialmente similar a la figura 16. Por ejemplo, un cocrystal de tranilast ácido salicílico 1: 1 de la invención puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos tres picos seleccionados de 4,4, 10,4, 13,1, 16,9 y 18,5° 2θ ± 0,2° 2θ.

40

**Tabla 6**

Angulo ° 2θ ± 0,2° 2θ	valor d Angstrom	% de Intensidad
4,4	20,24	18,7
8,4	10,53	21,1
8,7	10,10	12,7
10,4	8,47	29,8
13,1	6,77	100,0
13,6	6,51	9,8
16,9	5,24	37,0
17,3	5,12	10,3
17,8	4,98	5,9
18,5	4,80	28,8
21,0	4,23	4,8
21,3	4,17	11,7
21,9	4,05	5,6

Angulo ° 2θ ± 0,2° 2θ	valor d Angstrom	% de Intensidad
23,4	3,80	3,4
23,9	3,72	3,7
24,3	3,66	14,8
24,6	3,62	4,7
25,4	3,50	30,8
26,4	3,38	12,5
27,3	3,26	3,5
28,0	3,19	17,0
29,1	3,06	6,8
30,9	2,90	10,9
35,0	2,56	3,4
41,8	2,16	4,1

#### 4.3 DSC de un cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1

El trazado de la calorimetría diferencial de barrido (DSC), la figura 17 muestra una única endotermia con una temperatura de inicio de 170,6 °C y un pico máximo de 177,7 °C.

#### 4.4 TGA de un cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1

El trazado del análisis gravimétrico térmico (TGA) se muestra en la figura 18. Se puede ver que el cocrystal comienza a perder peso a 141 C.

#### 4.5 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1

El espectro de RMN de <sup>1</sup>H NMR del cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1, mostrado en la figura 19, muestra los picos siguientes: RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, d6-DMSO) δ: 11,30 (1H), 8,64 (1H), 8,02 (1H), 7,80 (1H), 7,49-7,66 (3H), 7,40 (%1H), 7,26 (1H), 7,18 (1H), 6,90-7,02 (3H), 6,82 (1H), 3,84 (3H) y 3,81 (3H). El pico a 7,80 ppm en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H corresponde a un protón sobre el anillo aromático de ácido salicílico. La comparación de la integración de este pico con el de 8,64 ppm, que corresponde a uno de los protones aromáticos de tranilast, indica que el cocrystal tiene una estequiometría API: coformador de 1:1.

#### Ejemplo 5: Cocrystal de tranilast urea 1:1

##### 5.1 Preparación de un cocrystal de tranilast urea 1:1

El lote del cocrystal de tranilast urea 1:1 utilizado para la caracterización se preparó del siguiente modo:

Se colocaron tranilast (100 mg) y urea (18,3 mg) en un molino de bolas de acero inoxidable. Se añadió acetato de isopropilo (2 gotas). Los dos componentes se molieron juntos durante 60 minutos a 20 Hz. El producto se retiró del molino y el polvo incoloro resultante se dejó secar a temperatura ambiente durante la noche.

##### 5.2 Caracterización mediante XRPD de un cocrystal de tranilast urea 1:1

El patrón de XRPD experimental del cocrystal de tranilast ácido genticico 1:1 se muestra en la Figura 20. En la Tabla 7 se enumeran los ángulos, ° 2θ ± 0,2° 2θ, y la separación d de los picos identificados en el patrón de XRPD experimental de la figura 20. La lista completa de picos, o un subconjunto de los mismos, puede ser suficiente para caracterizar el cocrystal, así como por un patrón de XRPD sustancialmente similar a la figura 20. Por ejemplo, un cocrystal de tranilast urea 1: 1 de la invención puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos tres picos seleccionados de 8,2, 11,3, 13,8, 15,0, 16,3 y 25,3° 2θ ± 0,2° 2θ.

Tabla 7

Angulo ° 2θ ± 0,2° 2θ	valor d Angstrom	% de Intensidad
8,2	10,76	10,8
11,3	7,81	38,2
12,6	7,00	33,0
12,8	6,93	37,2
13,2	6,71	100,0
13,8	6,42	27,2
15,0	5,91	6,3
16,3	5,43	49,5
17,7	5,00	5,8
18,2	4,86	9,9
18,7	4,73	17,0
21,1	4,21	26,7

Ángulo ° 2θ ± 0,2° 2θ	valor d Angstrom	% de Intensidad
21,4	4,14	23,2
22,3	3,99	28,7
22,5	3,94	45,1
23,1	3,84	27,5
23,5	3,79	9,1
23,8	3,73	6,1
24,7	3,60	19,1
25,3	3,91	86,6
26,4	3,37	6,1
27,7	3,22	10,8
28,2	3,17	59,8
28,8	3,10	21,0
30,5	2,93	9,0
33,0	2,72	11,5
34,4	2,61	9,1
38,0	2,37	9,2

### 5.3 DSC de un cocrystal de tranilast urea 1:1

5 El trazado de la calorimetría diferencial de barrido (DSC), la figura 21, muestra una endotermy brusca con una temperatura de inicio de 176,5 °C y un pico máximo de 193,9 °C seguido de un acontecimiento endotérmico amplio entre 202 y 254 °C.

### 5.4 TGA de un cocrystal de tranilast urea 1:1

10 El trazado del análisis gravimétrico térmico (TGA), figura 22, no muestra pérdida significativa de peso antes de 176,5 °C con un 99,5 % de peso restante a esta temperatura. El TGA muestra que hay una pérdida de peso del 15,5 % entre 177 y 223 °C. Esto corresponde a un equivalente molar de urea.

### 5.5 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del cocrystal de tranilast urea 1:1

15 El espectro de RMN de <sup>1</sup>H NMR del cocrystal de tranilast urea 1:1, mostrado en la figura 23, muestra los picos siguientes: RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, d6-DMSO) δ: 13,64 (1H), 11,32 (1H), 8,64 (1H), 8,02 (1H), 7,55-7,66 (2H), 7,40 (1H), 7,27 (1H), 7,17 (1H), 7,01 (1H), 6,82 (1H), 5,84 (4H), 3,84 (3H) y 3,81 (3H). El pico a 5,84 ppm en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H corresponde a los cuatro protones sobre la urea. La comparación de la integración de este pico con el de 8,64 ppm, que corresponde a uno de los protones aromáticos de tranilast, indica que el cocrystal tiene una estequiometría API: coformador de 1:1.

20

### Ejemplo 6: Cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1

#### 25 6.1 Preparación de un cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1

El lote del cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1 utilizado para la caracterización se preparó del siguiente modo:

30 El tranilast (300 mg) y se pesaron en un vial de vidrio. Al vial se añadieron 3 ml de una solución saturada de ácido 4-aminobenzoico en isopropilacetato. La suspensión amarilla resultante se colocó en un agitador y se dejó madurar durante 5 días (TA, a 50 °C en un ciclo de 8 horas, calentando a 50 °C durante 4 horas y, después, enfriando a TA durante 4 horas más). El producto se filtró después al vacío y los cristales incoloros resultantes se secaron en condiciones ambientales durante la noche.

35

#### 6.2 Caracterización mediante XRPD de un cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1

40 El patrón de XRPD experimental del cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1 se muestra en la Figura 24. En la Tabla 8 se enumeran los ángulos, ° 2θ ± 0,2° 2θ, y la separación d de los picos identificados en el patrón de XRPD experimental de la figura 24. La lista completa de picos, o un subconjunto de los mismos, puede ser suficiente para caracterizar el cocrystal, así como por un patrón de XRPD sustancialmente similar a la figura 24. Por ejemplo, un cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1: 1 de la invención puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos tres picos seleccionados de 5,4, 6,7, 11,5, 12,0, 16,4 y 17,9° 2θ ± 0,2° 2θ.

45

Ángulo ° 2θ ± 0,2° 2θ	valor d Angstrom	% de Intensidad
5,4	16,21	14,8
6,7	13,23	12,9
9,3	9,51	6,7

Angulo ° 2 $\theta$ ± 0,2° 2 $\theta$	valor d Angstrom	% de Intensidad
10,6	8,34	10,5
11,5	7,71	87,3
12,0	7,37	37,7
14,0	6,30	13,9
14,7	6,02	16,9
15,4	5,77	88,4
16,4	5,41	100,0
17,1	5,19	10,4
17,9	4,96	41,2
18,7	4,75	6,3
20,2	4,39	7,3
20,4	4,35	13,1
20,8	4,27	24,6
21,9	4,05	18,7
22,4	3,96	5,4
22,9	3,87	6,9
23,6	3,76	10,3
24,2	3,68	8,9
24,5	3,64	13,9
25,2	3,54	5,4
25,7	3,46	10,4
26,2	3,40	9,3
27,1	3,28	17,9
27,6	3,23	8,3
29,5	3,03	22,6
29,9	2,99	9,0
31,0	2,88	4,4
31,3	2,86	5,8
33,1	2,70	4,5
36,2	2,48	4,8
36,5	2,46	5,3
40,6	2,22	5,8

### 6.3 DSC de un cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1

5 El trazado de la calorimetría diferencial de barrido (DSC), figura 25, muestra una endotermia brusca con un pico máximo de 194,1 °C correspondiente a la masa fundida del cocrystal.

### 6.4 TGA de un cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1

10 El trazado del análisis gravimétrico térmico (TGA), figura 26, no muestra pérdida significativa de peso antes de la temperatura de fusión del cocrystal con un 99,5 % de peso restante a 190 °C.

### 6.5 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1

15 El espectro de RMN de <sup>1</sup>H NMR del cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1, mostrado en la figura 27, muestra los picos siguientes: RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, d6-DMSO)  $\delta$ : 11,31 (1H), 8,64 (1H), 8,02 (1H), 7,55-7,66 (4H), 7,40 (1H), 7,26 (1H), 7,14 (1H), 7,01 (1H), 6,82 (1H), 6,54 (2H), 3,84 (3H) y 3,81 (3H). El pico a 6,54 ppm en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H corresponde a los dos protones sobre el anillo aromático de ácido 4-aminobenzoico. La comparación de la integración de este pico con el de 8,64 ppm, que corresponde a uno de los protones aromáticos de tranilast, indica que el cocrystal tiene una estequiometría API: coformador de 1:1.

20

### Ejemplo 7: cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico 1:1

#### 7.1 Preparación de un cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico 1:1

25 El tranilast (100 mg) se pesó en un vial de vidrio. Al vial se añadieron 3 ml de una solución saturada de ácido 2,4-dihidroxibenzoico en acetonitrilo. La suspensión amarilla resultante se colocó en un agitador y se dejó madurar durante 5 días (TA, a 50 °C en un ciclo de 8 horas, calentando a 50 °C durante 4 horas y, después, enfriando a TA durante 4 horas más). El producto se filtró después al vacío y los cristales incoloros resultantes se secaron en condiciones ambientales durante la noche.

30

#### 7.2 Caracterización mediante XRPD de un cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico 1:1

El patrón de XRPD experimental del cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico 1:1 se muestra en la Figura 28. En la Tabla 9 se enumeran los ángulos, ° 2 $\theta$  ± 0,2° 2 $\theta$ , y la separación d de los picos identificados en el patrón de

XRPD experimental de la figura 28. La lista completa de picos, o un subconjunto de los mismos, puede ser suficiente para caracterizar el cocrystal, así como por un patrón de XRPD sustancialmente similar a la figura 28. Por ejemplo, un cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico 1: 1 de la invención puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos tres picos seleccionados de 3,9, 7,9, 11,5, 11,8, 12,6 y 15,4° 2θ ± 0,2° 2θ.

Tabla 9

Ángulo ° 2θ ± 0,2° 2θ	valor d Angstrom	% de Intensidad
3,9	22,45	17,3
7,9	11,20	18,1
11,8	7,49	100,0
12,6	7,00	9,0
13,7	6,48	3,1
15,4	5,73	85,4
16,8	5,29	6,8
17,3	5,12	3,6
19,0	4,67	4,6
21,4	4,15	2,8
22,6	3,92	2,7
23,3	3,82	10,5
23,7	3,74	6,4
25,4	3,50	6,2
26,5	3,36	4,7
27,1	3,29	4,2
27,7	3,21	4,0
28,4	3,14	3,9
28,8	3,10	3,3

### 7.3 DSC de un cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico 1:1

El trazado de la calorimetría diferencial de barrido (DSC), figura 29, muestra una endotermia brusca con un pico máximo de 182,5 °C correspondiente a la masa fundida del cocrystal.

### 7.4 TGA de un cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico 1:1

El trazado del análisis gravimétrico térmico (TGA), figura 30, no muestra pérdida significativa de peso antes de la temperatura de fusión del cocrystal con el 99,5% en peso restante a 180 °C. El TGA muestra que hay una pérdida de peso del 32 % entre 182 y 251 °C. Esto corresponde a un equivalente molar de ácido 2,4-dihidroxibenzoico.

### 7.5 Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico 1:1

El espectro de RMN de <sup>1</sup>H NMR del cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico 1:1, mostrado en la figura 31, muestra los picos siguientes: RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, d6-DMSO) δ: 13,53 (1H), 11,43 (1H), 11,30 (1H), 10,39 (1H), 8,63 (1H), 8,02 (1H), 7,55-7,66 (3H), 7,40 (1H), 7,26 (1H), 7,18 (1H), 7,01 (1H), 6,81 (1H), 6,34 (1H), 6,27 (1H), 3,84 (3H) y 3,81 (3H). El pico a 6,27 ppm en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H corresponde a un protón sobre el anillo aromático de ácido 2,4-dihidroxibenzoico. La comparación de la integración de este pico con el de 8,63 ppm, que corresponde a uno de los protones aromáticos de tranilast, indica que el cocrystal tiene una estequiometría API: coformador de 1:1.

### Ejemplo 8: Estudio de estabilidad en estado sólido

Se sabe que mientras que el tranilast cristalino puro es fotoestable en forma sólida, otras formas sólidas del API no son tan fotoestables (S. Onoue. Eur J Pharm Sci. 2010; 39: 256-262). Por lo tanto, se llevó a cabo un estudio para determinar la fotoestabilidad en estado sólido del cocrystal de tranilast nicotinamida 1: 1, el cocrystal de tranilast sacarina 1: 1, el cocrystal de tranilast ácido gentísico 1: 1, el cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1, el cocrystal de tranilast urea 1:1, el cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1: 1, el cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico y para comparar esto con la fotoestabilidad en estado sólido de tranilast cristalino puro. Una muestra de 1-2 mg de tranilast cristalino y las siete formas de cocrystal se pesaron cada una y se extendieron sobre la superficie inferior de un vial de vidrio transparente. Los viales se colocaron en un armario Vindon Scientific Photostability y se irradiaron con luz UV (Klux promedio = 18,2 (18,2 Lux/hora), valores de UV promedio = 2,55 vatios/minuto, temperatura = 31,0-32,0 °C). El porcentaje de tranilast que permanece en cada muestra, que no había sufrido degradación en el isómero *cis*, dímero o cualquier otro producto de degradación, se determinó a las 3, 24 y 48 horas usando HPLC. El método de HPLC utilizado se describe en la Tabla 10.

Tabla 10

Fase móvil A	0,1 % de ácido fórmico en agua purificada
Fase móvil B	0,1% de ácido fórmico en metanol

<b>Columna</b>	Zorbax Eclipse XDB-C18 50x4,6mm, 1,8 µm PS		
<b>Temperatura de la columna</b>	35 ° C		
<b>Caudal</b>	1,0 ml/min		
<b>Volumen de inyección</b>	5 µl		
<b>Longitud de onda</b>	340 nm		
<b>Tiempo de recorrido</b>	3 minutos		
<b>Programa de Gradiente</b>	<b>Tiempo (min)</b>	<b>% A</b>	<b>% B</b>
	0	80	20
	4	5	95
	8	5	95
	8,1	80	20

5 Los resultados de cada ensayo se muestran en la tabla 11. En la Tabla 11 se puede ver que en el estado sólido los cocristales son todos fotoestables en estas condiciones, sin indicación alguna de fotodegradación. El estudio sugiere que el cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1, el cocrystal de tranilast sacarina 1:1, el cocrystal de tranilast ácido gentísico 1:1, el cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1, el cocrystal de tranilast urea 1:1, el cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1, el cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico todos tienen una fotoestabilidad comparable en estado sólido con la de tranilast cristalino puro.

Tabla 11

<b>Tiempo</b>	<b>3 h</b>	<b>24 h</b>	<b>48 h</b>
<b>Tranilast cristalino</b>	<b>98,9 %</b>	<b>99,8 %</b>	<b>99,7 %</b>
<b>Cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1</b>	<b>99,3 %</b>	<b>99,9 %</b>	<b>99,9 %</b>
<b>Cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1</b>	<b>99,8 %</b>	<b>98,2 %</b>	<b>99,7 %</b>
<b>Cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico 1:1</b>	<b>99,9 %</b>	<b>99,7 %</b>	<b>99,8 %</b>
<b>Cocrystal de tranilast ácido gentísico 1:1</b>	<b>99,6 %</b>	<b>99,8 %</b>	<b>99,9 %</b>
<b>Cocrystal de tranilast sacarina 1:1</b>	<b>99,8 %</b>	<b>99,6 %</b>	<b>99,1 %</b>
<b>Cocrystal de tranilast urea 1:1</b>	<b>99,8 %</b>	<b>99,6 %</b>	<b>99,9 %</b>
<b>Cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1</b>	<b>99,8 %</b>	<b>99,6 %</b>	<b>98,7 %</b>

10

#### **Ejemplo 9: Estudio de la capacidad de fotoestabilidad de la solución.**

15 Tranilast es fotoquímicamente inestable cuando está disuelto en solución, transformándose en formas de isómero *cis* y dímero al exponerse a UV (N. Hori. Cehm Pharm Bull. 1999, 47, 1713-1716). En este estudio se exploró la fotoestabilidad del cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1, el cocrystal de tranilast sacarina 1:1, el cocrystal de tranilast ácido gentísico 1:1, el cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1, el cocrystal de tranilast urea 1:1, el cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1, el cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico una vez disueltos en solución y para comparar con la fotoestabilidad en solución de tranilast puro. Una muestra de 1 mg de tranilast cristalino y las siete formas de cocristales se pesaron cada una en un vial de vidrio transparente. Cada muestra se disolvió en una mezcla de DMSO (200 µl), MeOH (600 µl) y agua (600 µl). Los viales se colocaron en un armario Vindon Scientific Photostability y se irradiaron con luz UV (Klux promedio = 18,2 (18,2 Lux/hora), valores de UV promedio = 2,55 vatios/minuto, temperatura = 31,0-32,0 °C). El porcentaje de tranilast que queda en cada muestra, que no había sufrido degradación en el isómero *cis*, dímero o cualquier otro producto de degradación, se determinó después de 24 horas usando HPLC. El método de HPLC utilizado se describe en la Tabla 10. Los resultados de cada ensayo se muestran en la tabla 12.

25

Tabla 12

<b>Composición</b>	<b>Tiempo 24 h</b>
<b>Tranilast cristalino</b>	<b>66,2 %</b>
<b>Cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1</b>	<b>80,2 %</b>
<b>Cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1</b>	<b>76,2 %</b>
<b>Cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico 1:1</b>	<b>79,1 %</b>
<b>Cocrystal de tranilast ácido gentísico 1:1</b>	<b>76,3 %</b>
<b>Cocrystal de tranilast sacarina 1:1</b>	<b>71,0 %</b>
<b>Cocrystal de tranilast urea 1:1</b>	<b>76,4 %</b>
<b>Cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1</b>	<b>77,5 %</b>

30 Se puede observar en la Tabla 12 que las formas de cocrystal de tranilast tienen mayor fotoestabilidad en solución después de 24 horas en comparación con el tranilast cristalino puro.

**Ejemplo 10: Estudio de disolución**

5 Para fármacos poco solubles, como tranilast, la velocidad de disolución de la forma de fármaco utilizada puede tener un impacto sobre la absorción global y, por lo tanto, la biodisponibilidad del fármaco, especialmente por ejemplo, en el caso de métodos de dosificación de sólidos orales o métodos de administración por inhalación. Por lo tanto, se llevó a cabo un estudio para examinar la velocidad de disolución del cocrystal de tranilast nicotinamida 1: 1, el cocrystal de tranilast sacarina 1: 1, el cocrystal de tranilast ácido gentsísico 1: 1, el cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1, el cocrystal de tranilast urea 1:1, el cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1, el cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico en comparación con la de tranilast cristalino puro. El experimento de disolución se llevó a cabo para tranilast y para cada una de las formas de cocrystal a una concentración equivalente a 0,4 mg de tranilast/ml en agua purificada que contenía SDS al 2 %. Este estudio comparó las velocidades de disolución de los cocrystal frente al tranilast cristalino puro, debido a la solubilidad extremadamente baja del tranilast cristalino en medio acuoso, se añadió el tensioactivo dodecilsulfato sódico (SDS) al medio de disolución para permitir una detección analítica más fácil. Se recogieron las muestras y se analizaron a los puntos de tiempo de 1, 5, 10 y 30 minutos. Las muestras se analizaron mediante HPLC usando el método descrito en la Tabla 10. La figura 32 ilustra los perfiles de disolución de un solo conjunto de datos para cada uno de los cocrystal de tranilast junto con tranilast cristalino durante el período de tiempo de 30 minutos en la solución acuosa de SDS al 2 %. Los datos de disolución se corrigen dentro de los límites de error del método analítico descrito (estimado en  $\pm 10\%$ ). Se puede observar en este gráfico que todos los cocrystal demuestran un comportamiento de disolución acelerada en este medio en comparación con el tranilast cristalino. La mayoría de los cocrystal alcanzan casi su disolución máxima en el primer minuto. En particular, el cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1 muestra una disolución casi completa en 1 minuto, mientras que el tranilast cristalino solo se disuelve aproximadamente al 5 % después de este tiempo. Se puede ver que todos los cocrystal tienen diferentes velocidades de disolución en este medio, lo que demuestra cómo diferentes cocrystal pueden impartir diferentes propiedades al tranilast y que las propiedades exactas de un cocrystal no pueden predecirse simplemente a partir de las propiedades del coformador utilizado.

## REIVINDICACIONES

1. Un cocrystal de tranilast seleccionado de un cocrystal de tranilast nicotinamida 1: 1, un cocrystal de tranilast sacarina 1:1, n cocrystal de tranilast ácido gentísico 1:1, un cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1, un cocrystal de tranilast urea 1:1, un cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1 y un cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico.
2. Un cocrystal de tranilast nicotinamida 1:1 de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado por** al menos uno de:
- un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos tres picos seleccionados de entre 6,0, 8,0, 12,0, 15,0 y  $15,6^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$  o un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar a la figura 1.
3. Un cocrystal de tranilast sacarina 1:1 de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado por** al menos uno de: un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos tres picos seleccionados de entre 5,6, 9,5, 14,6, 15,4, 16,2 y  $16,7^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; o un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar a la figura 8.
4. Un cocrystal de tranilast ácido gentísico 1:1 de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado por** al menos uno de:
- un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos tres picos seleccionados de entre 7,4, 10,5, 12,2, 14,8, 15,7 y  $26,4^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; o un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar a la figura 12.
5. Un cocrystal de tranilast ácido salicílico 1:1 de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado por** al menos uno de:
- un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos tres picos seleccionados de entre 4,4, 10,4, 13,1, 16,9 y  $18,5^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$  o un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar a la figura 16.
6. Un cocrystal de tranilast urea 1:1 de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado por** al menos uno de:
- un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos tres picos seleccionados de entre 8,2, 11,3, 13,8, 15,0, 16,3 y  $25,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; o un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar a la figura 20.
7. Un cocrystal de tranilast ácido 4-aminobenzoico 1:1 de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado por** al menos uno de:
- un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos tres picos seleccionados de entre 5,4, 6,7, 11,5, 12,0, 16,4 y  $17,9^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; o un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar a la figura 24.
8. Un cocrystal de tranilast ácido 2,4-dihidroxibenzoico 1:1 de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado por** al menos uno de:
- un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos tres picos seleccionados de entre 3,9, 7,9, 11,8, 12,6 y  $15,4^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$  o un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar a la figura 28.
9. Una composición farmacéutica, que comprende un cocrystal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Una composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que la composición es una formulación tópica.
11. Una composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que la composición es una formulación inhalable.
12. Un cocrystal de tranilast de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de la reivindicación 9 para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno alérgico, un trastorno fibrótico o un trastorno inflamatorio.
13. Un cocrystal de tranilast de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de la reivindicación 9 para su uso en un método para inhibir el crecimiento tumoral y la metástasis, potenciar la neurogénesis o inhibir la angiogénesis.
14. Uso de un cocrystal de tranilast de la reivindicación 1 para preparar una composición farmacéutica líquida mediante disolución.
15. Un método para preparar una composición farmacéutica líquida que comprende la etapa de disolver un cocrystal de tranilast de la reivindicación 1 en un disolvente farmacéuticamente aceptable.

Figura 1

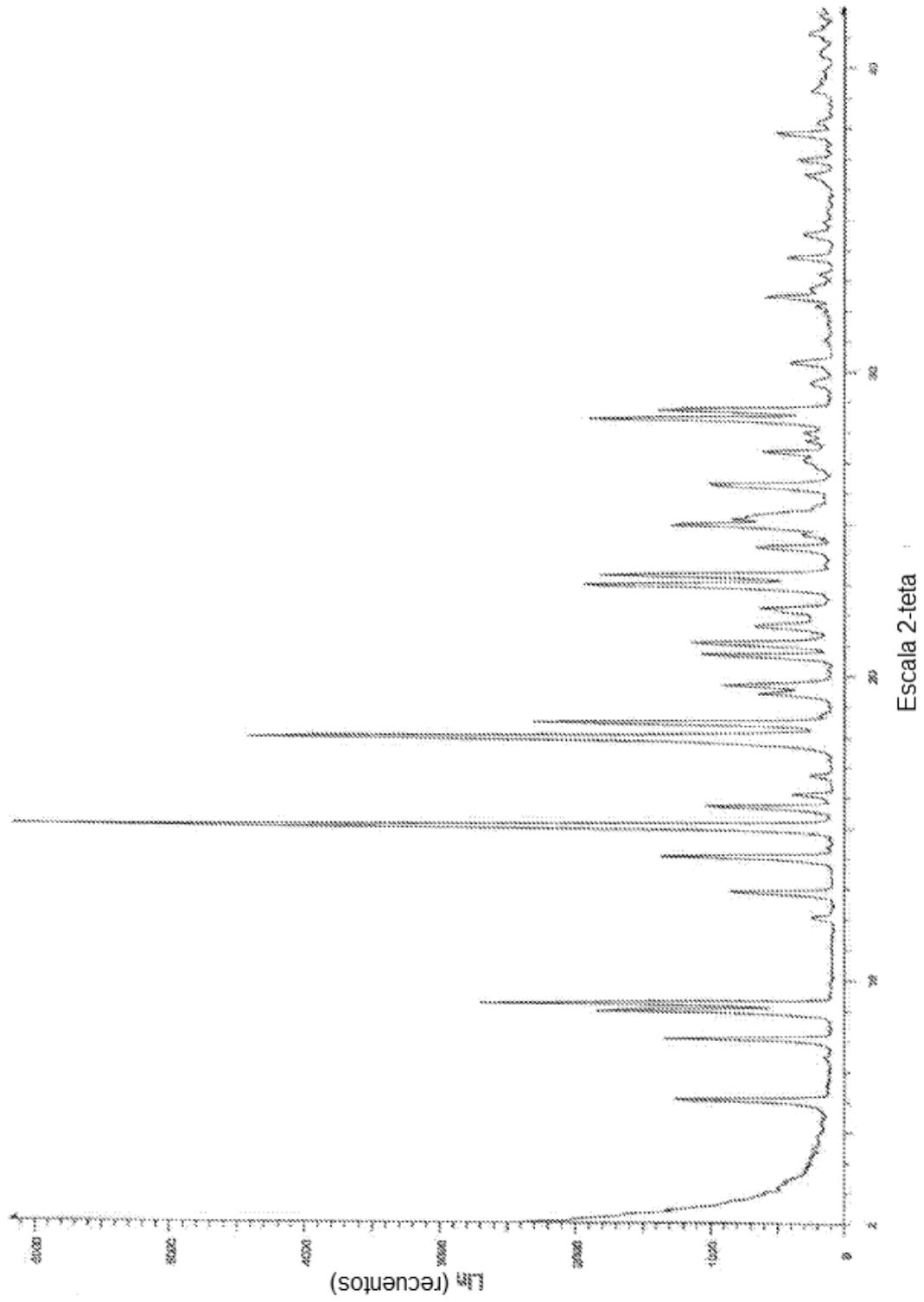


Figura 2

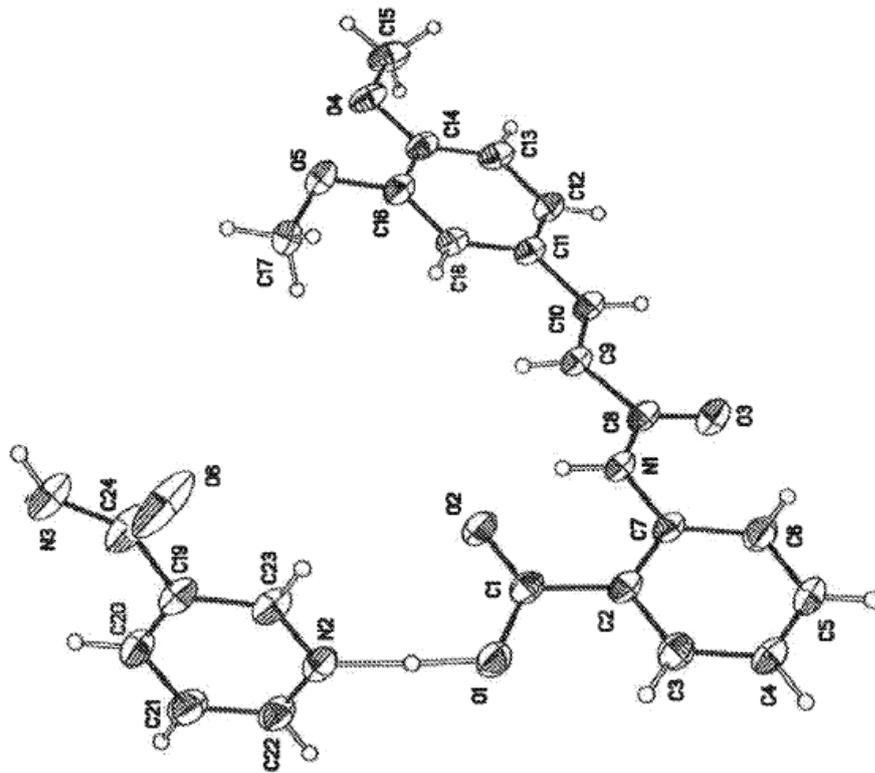


Figura 3

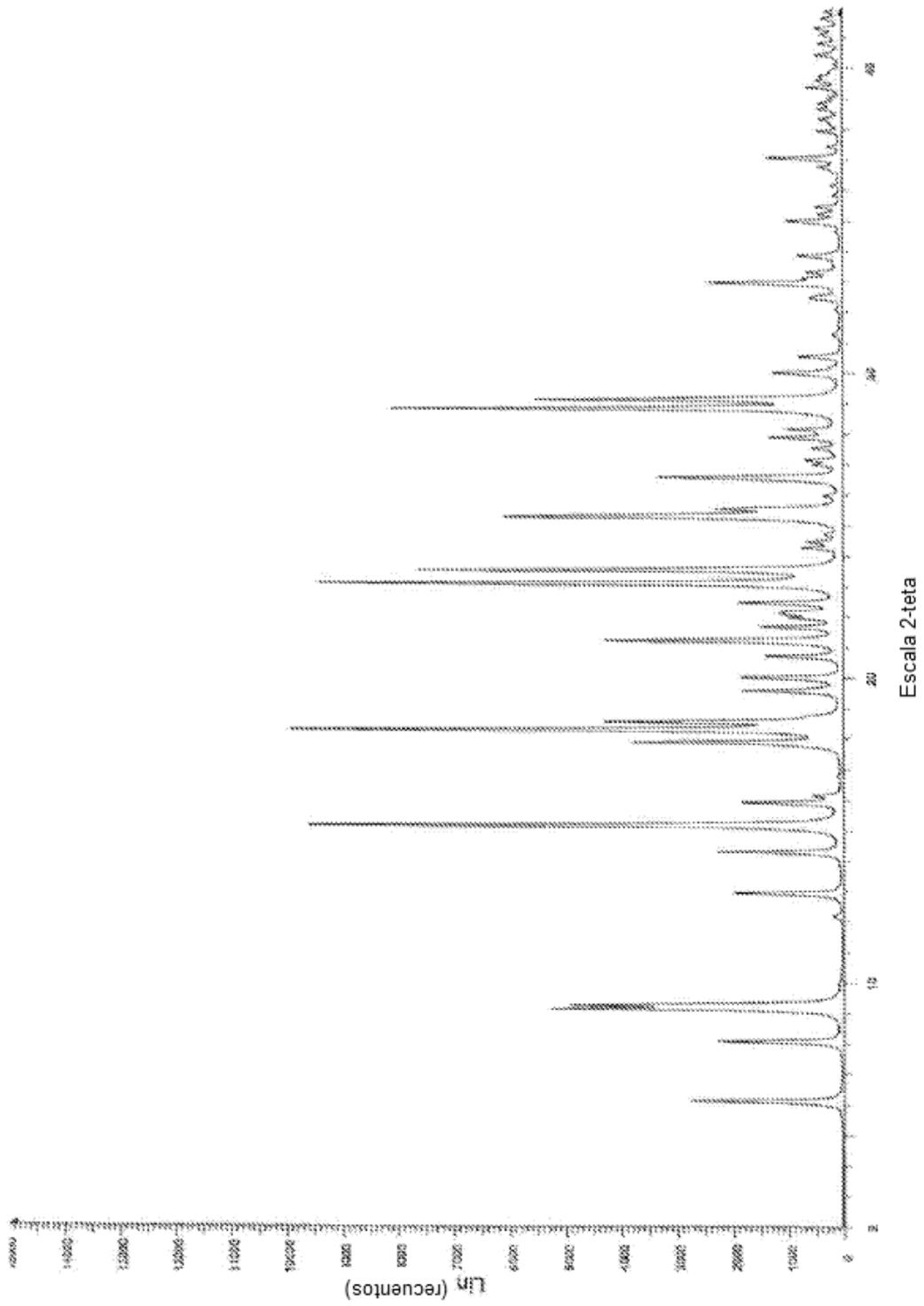


Figura 4

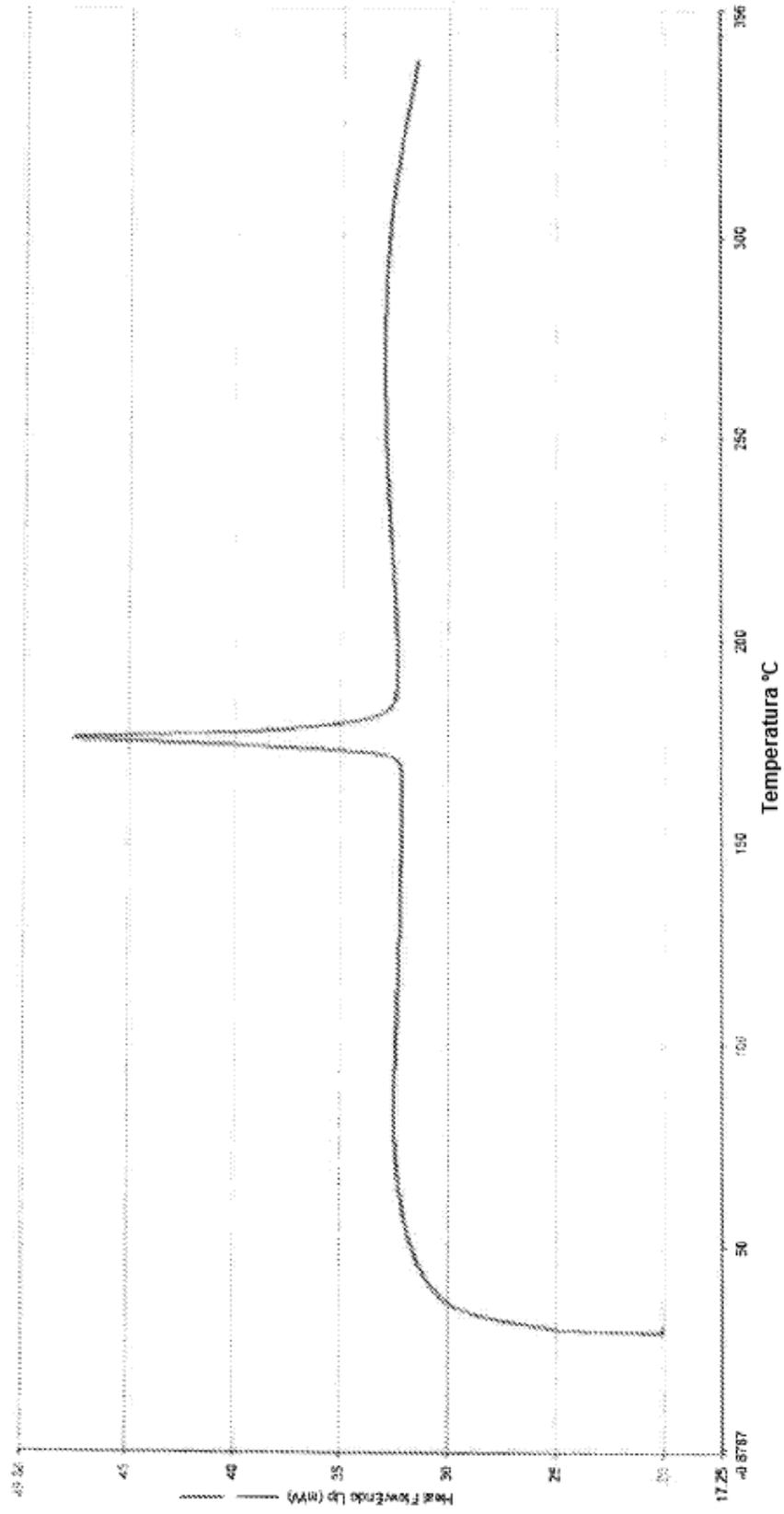


Figura 5

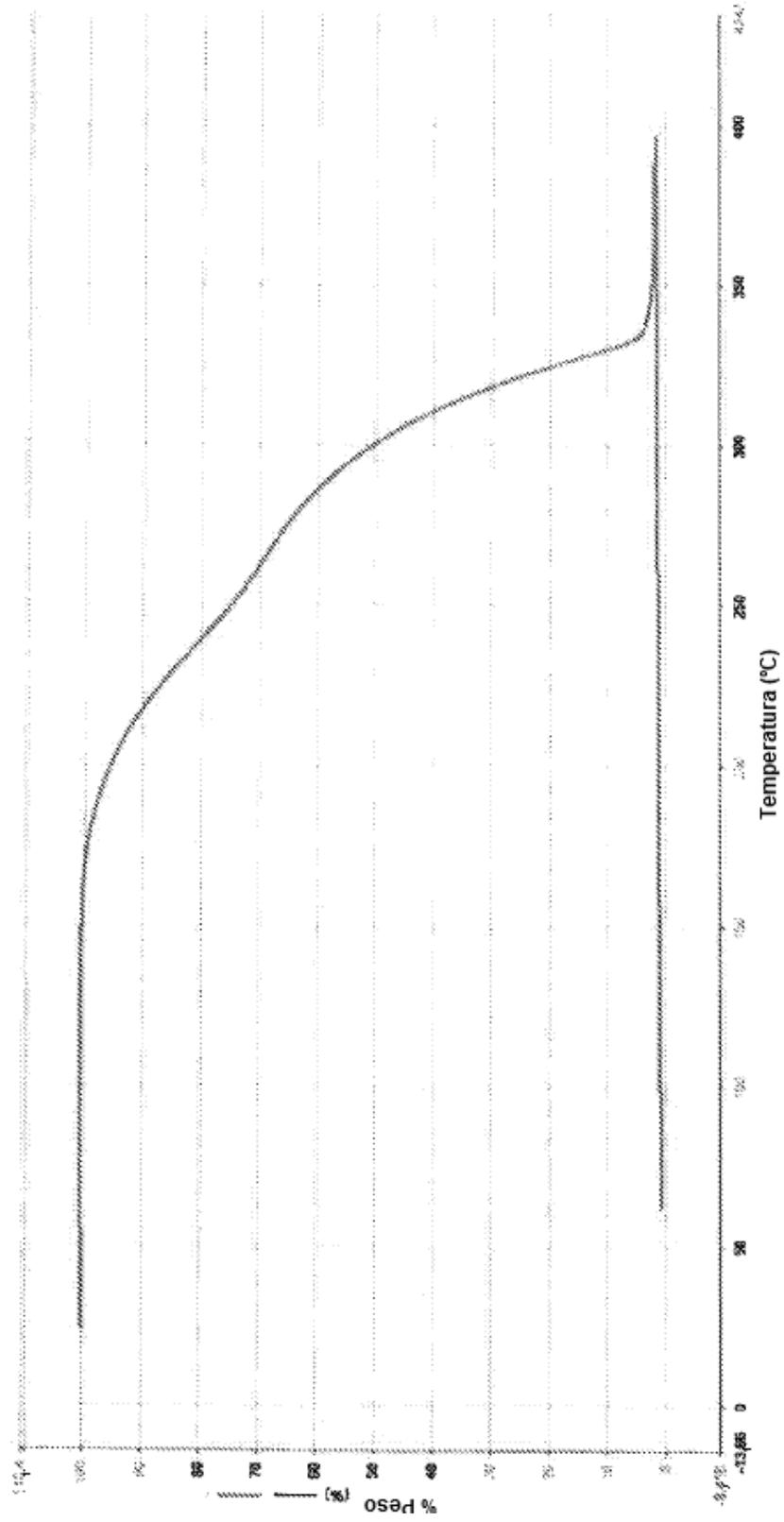


Figura 6

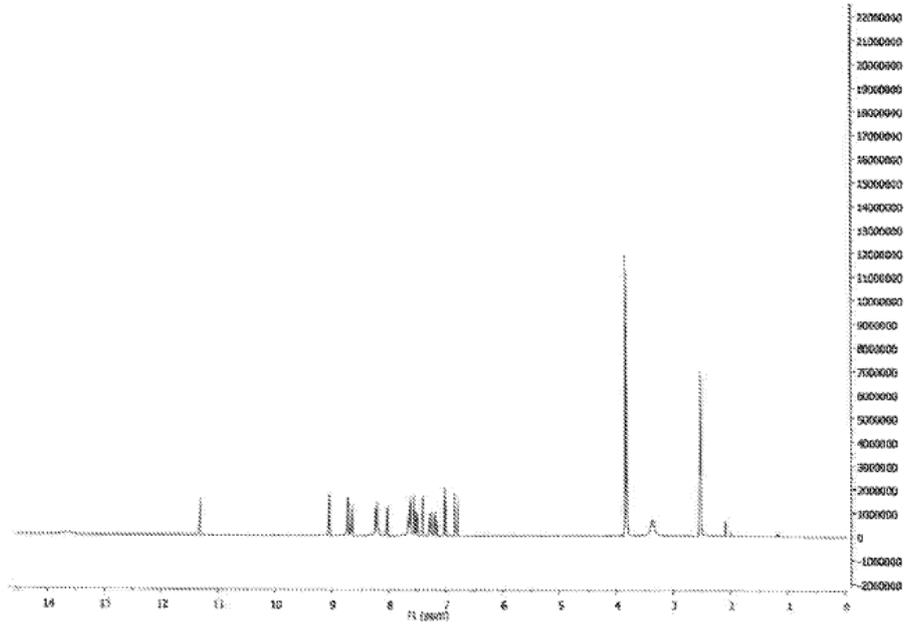


Figura 7

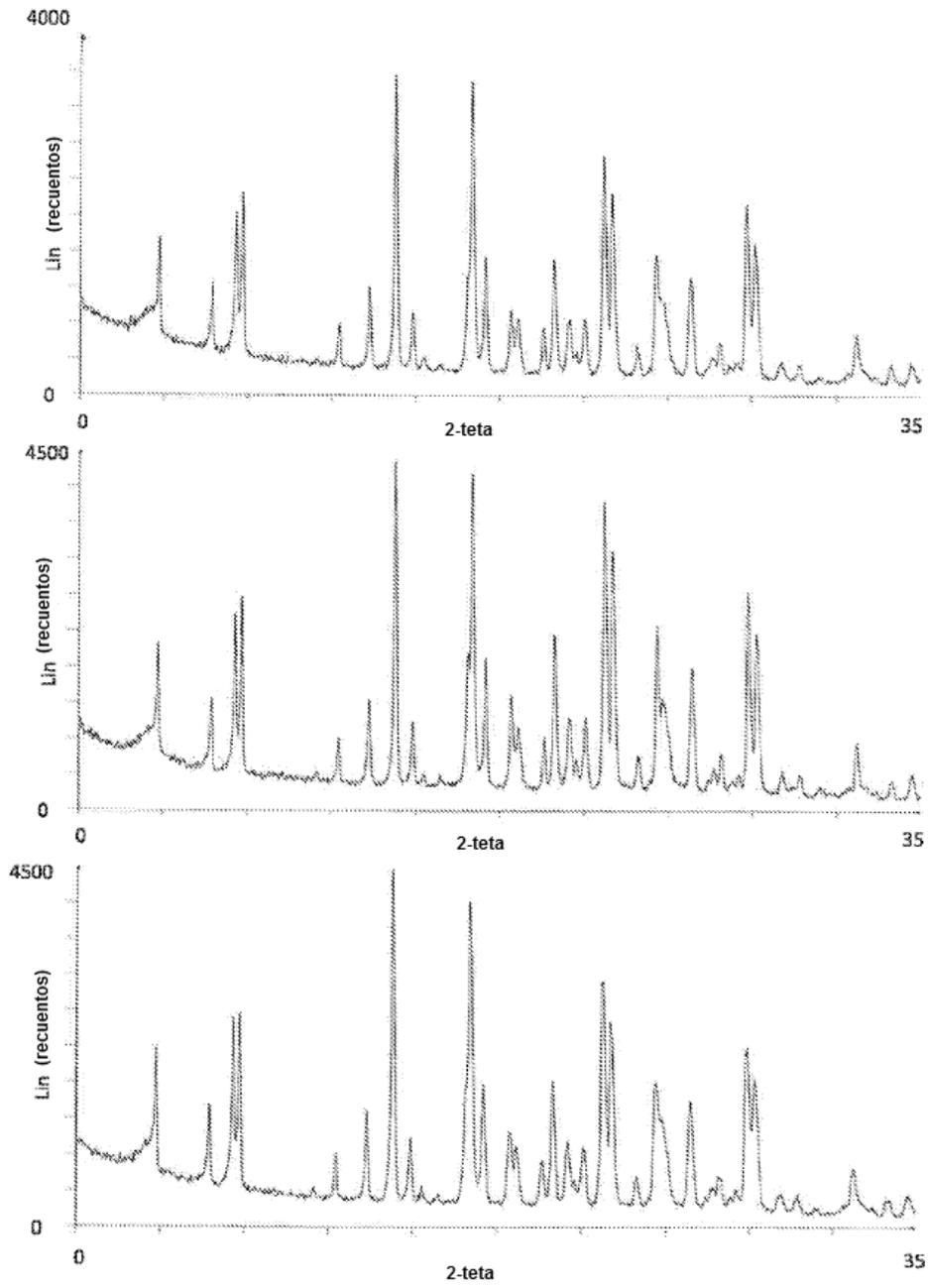


Figura 8

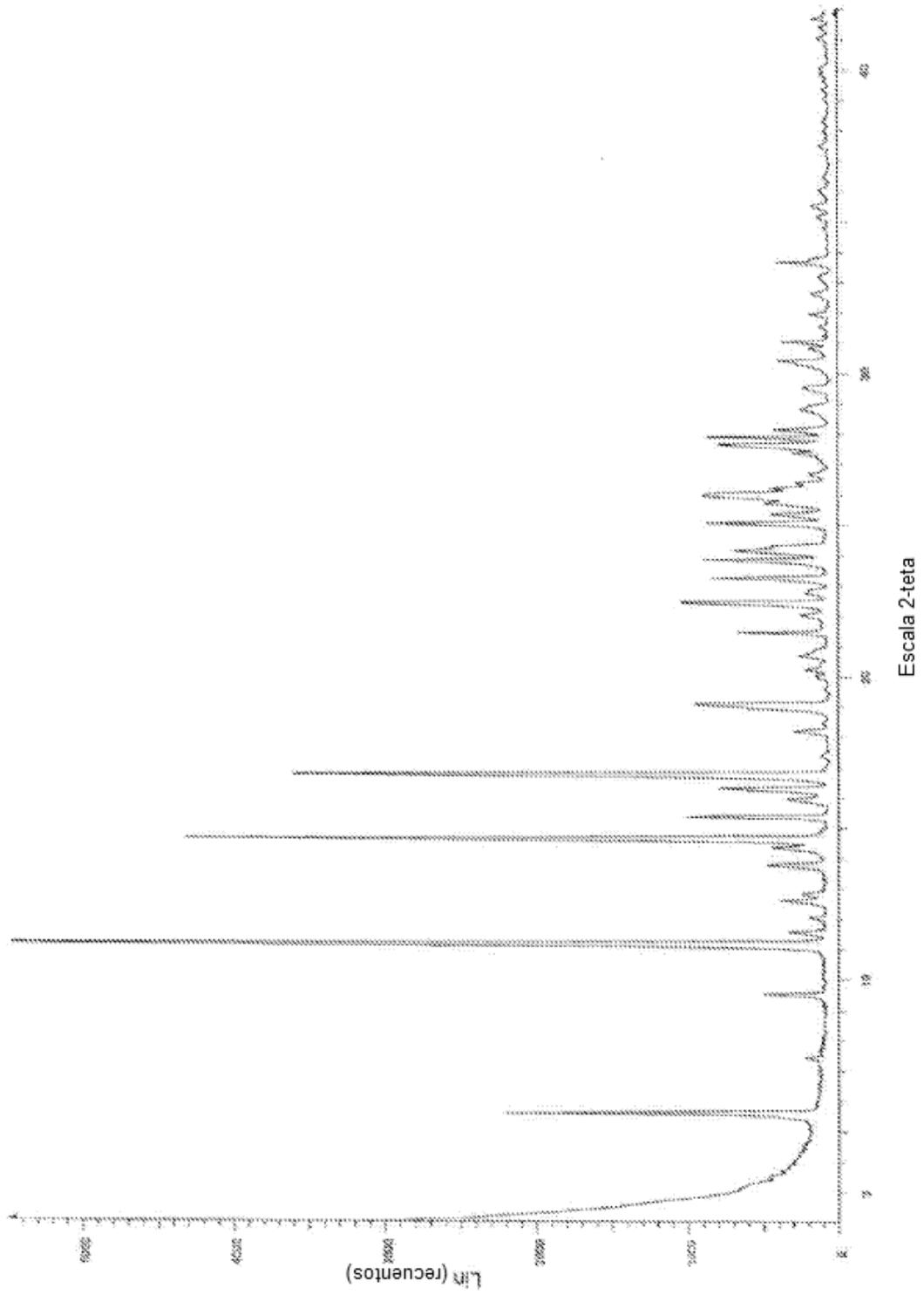


Figura 9

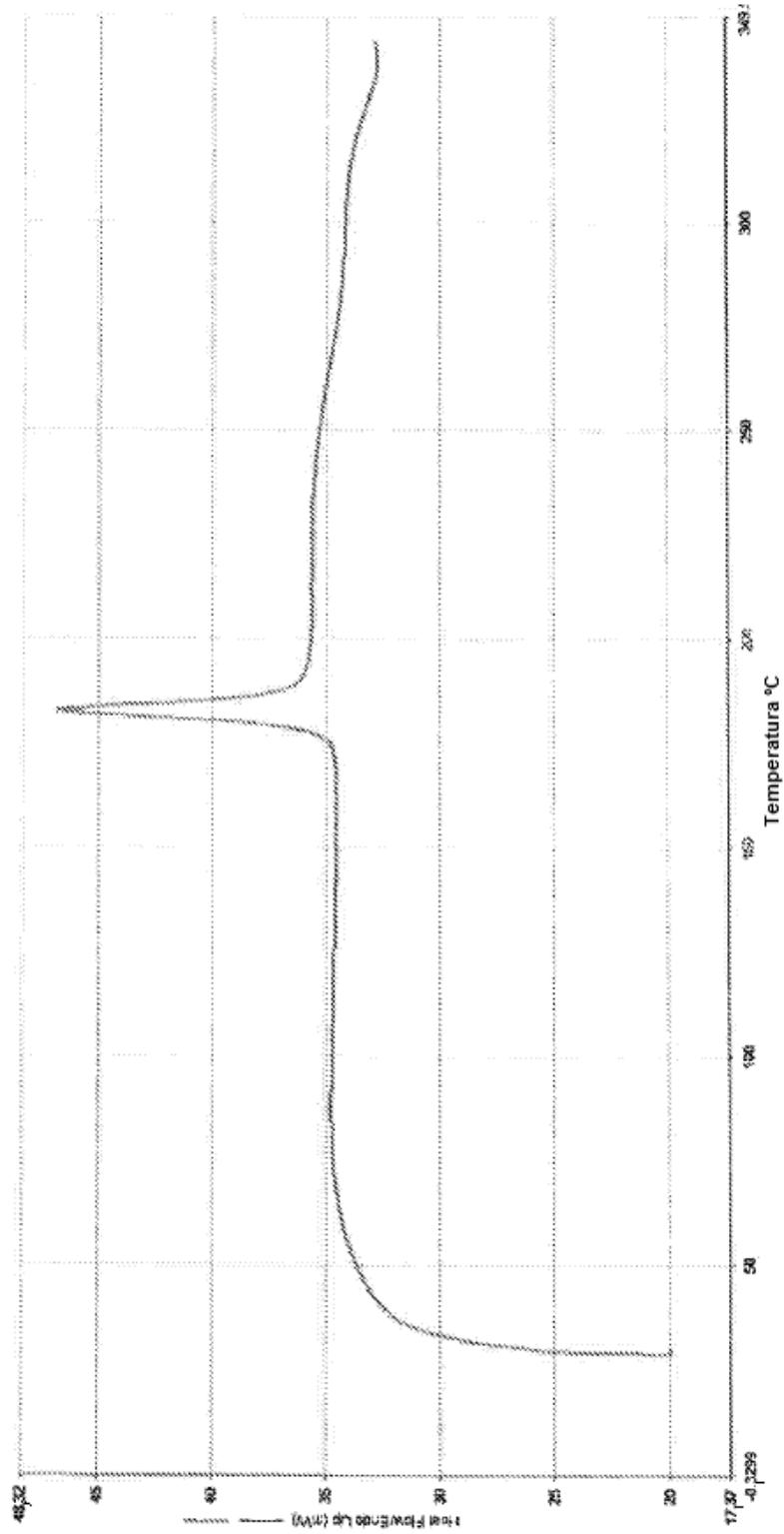


Figura 10

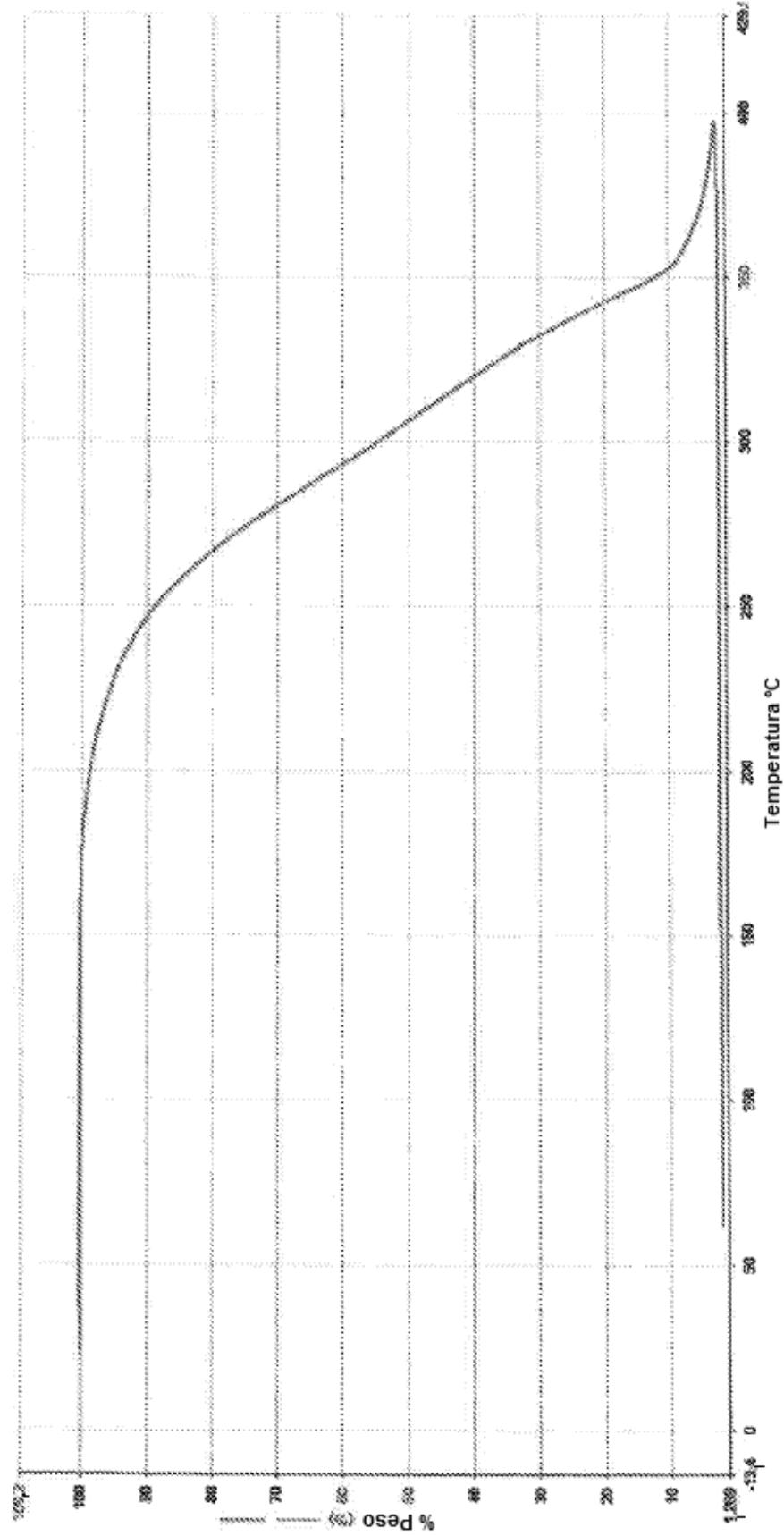


Figura 11

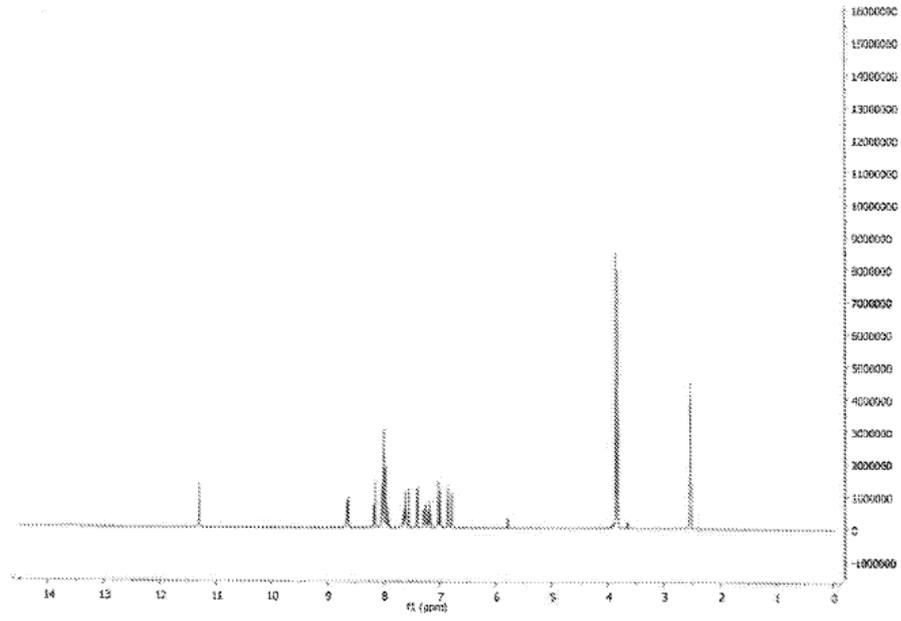


Figura 12

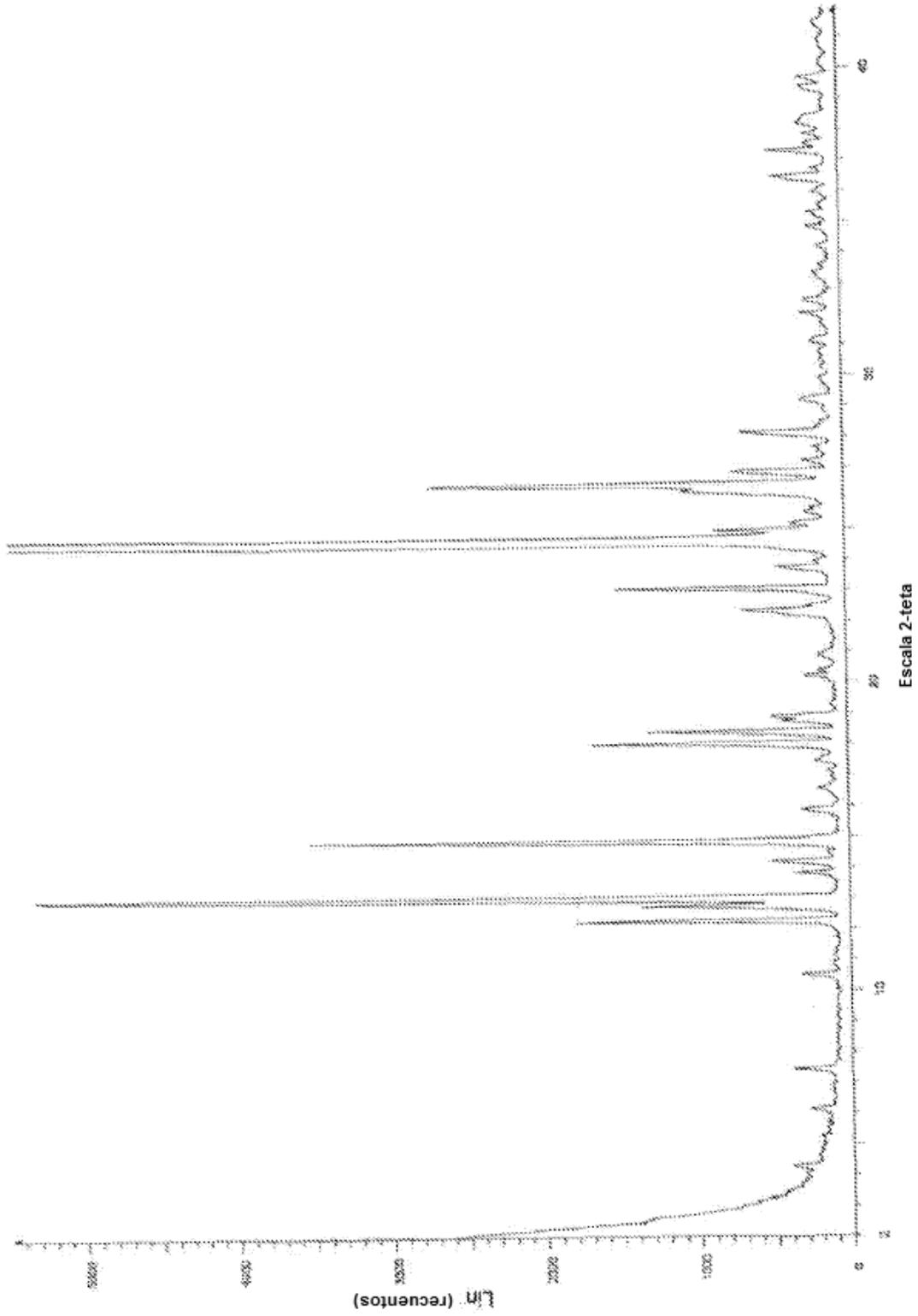


Figura 13

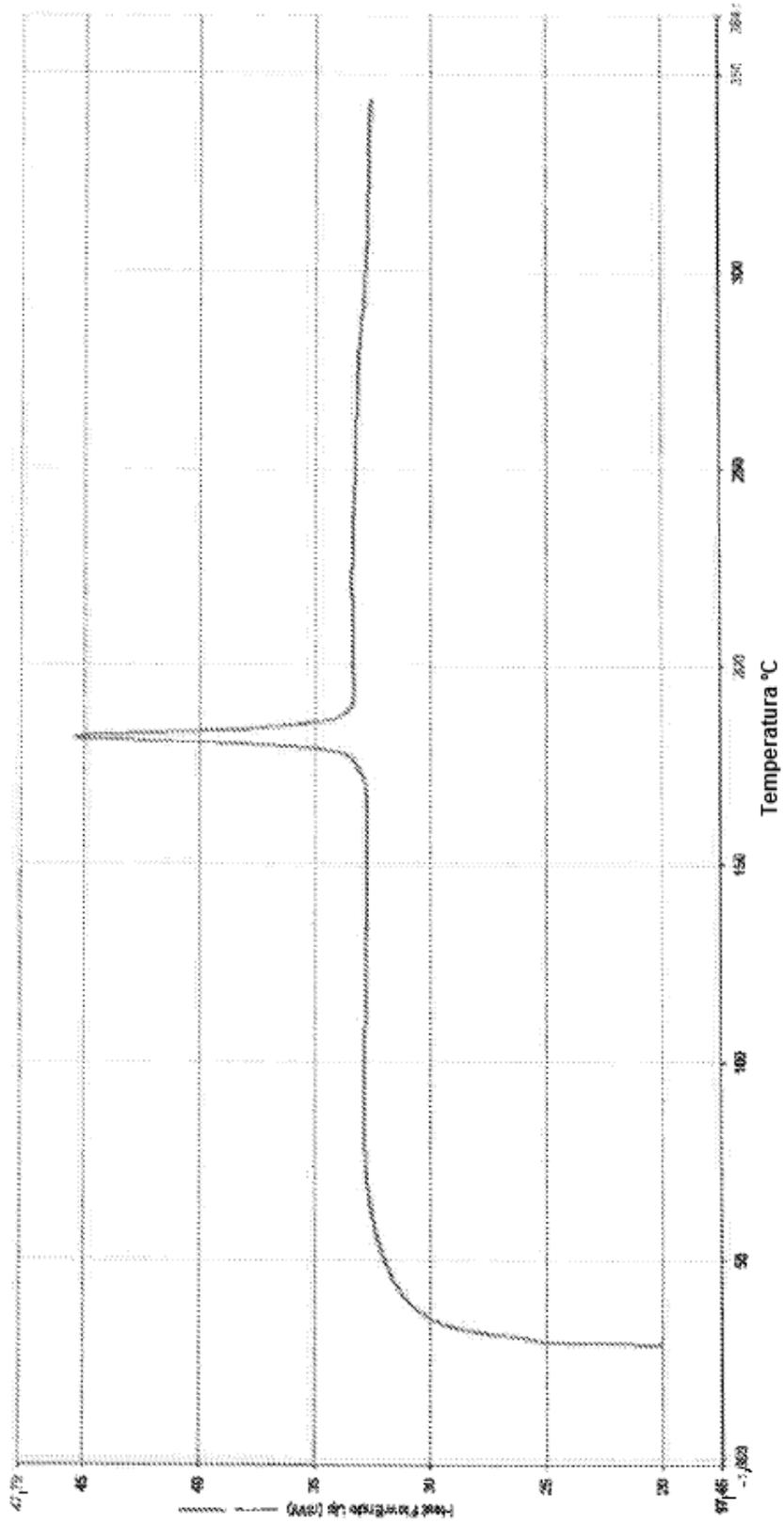


Figura 14

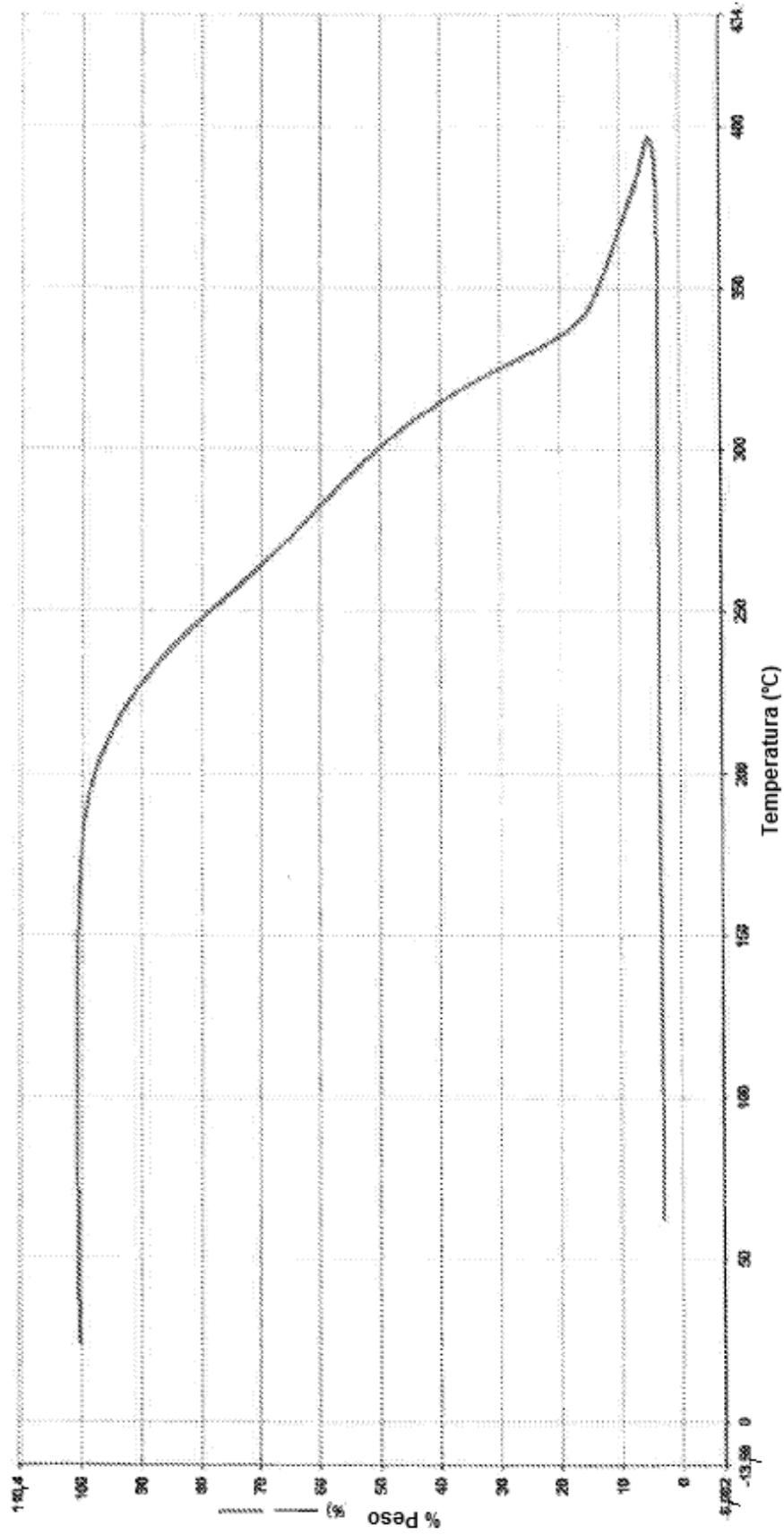


Figura 15

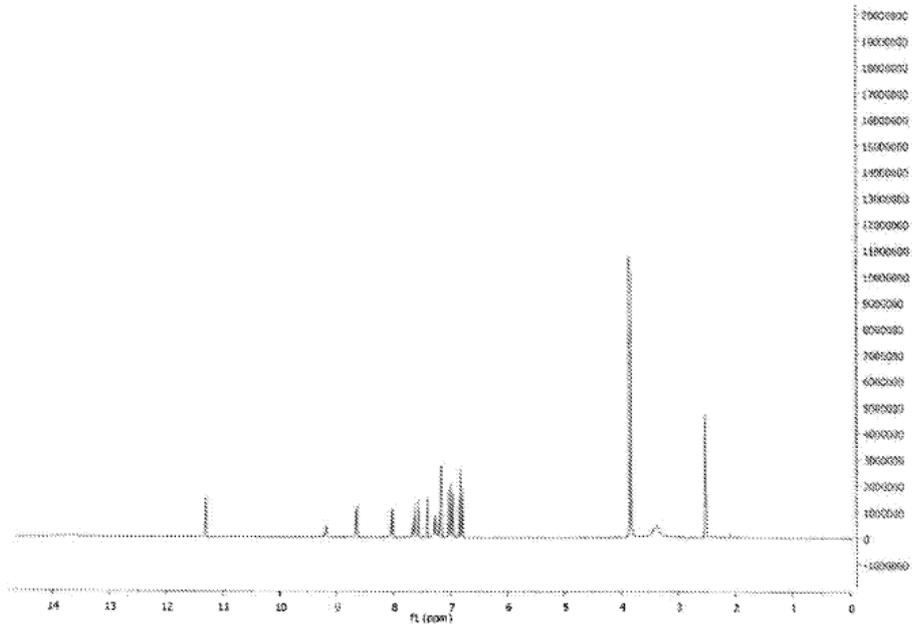


Figura 16

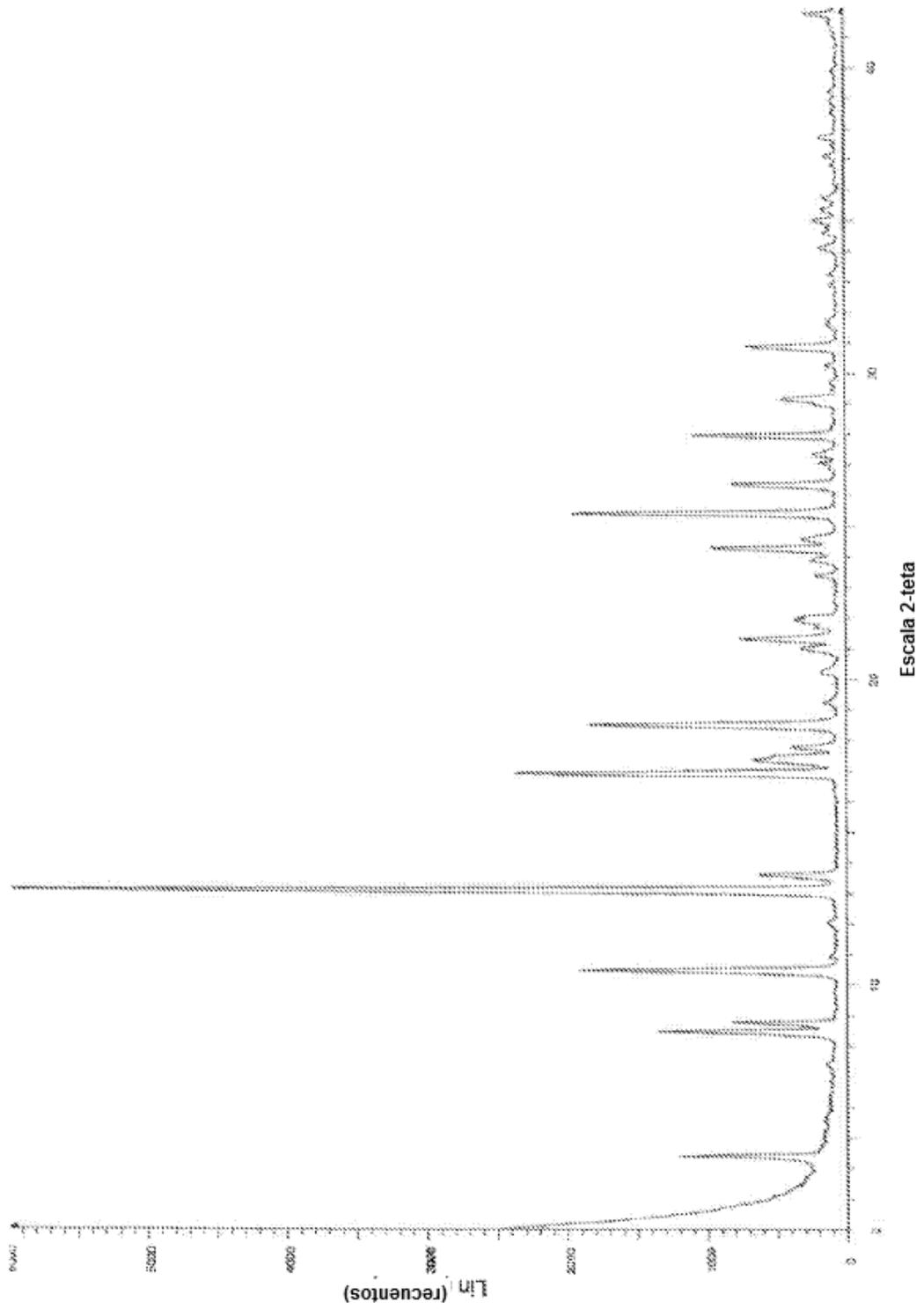


Figura 17

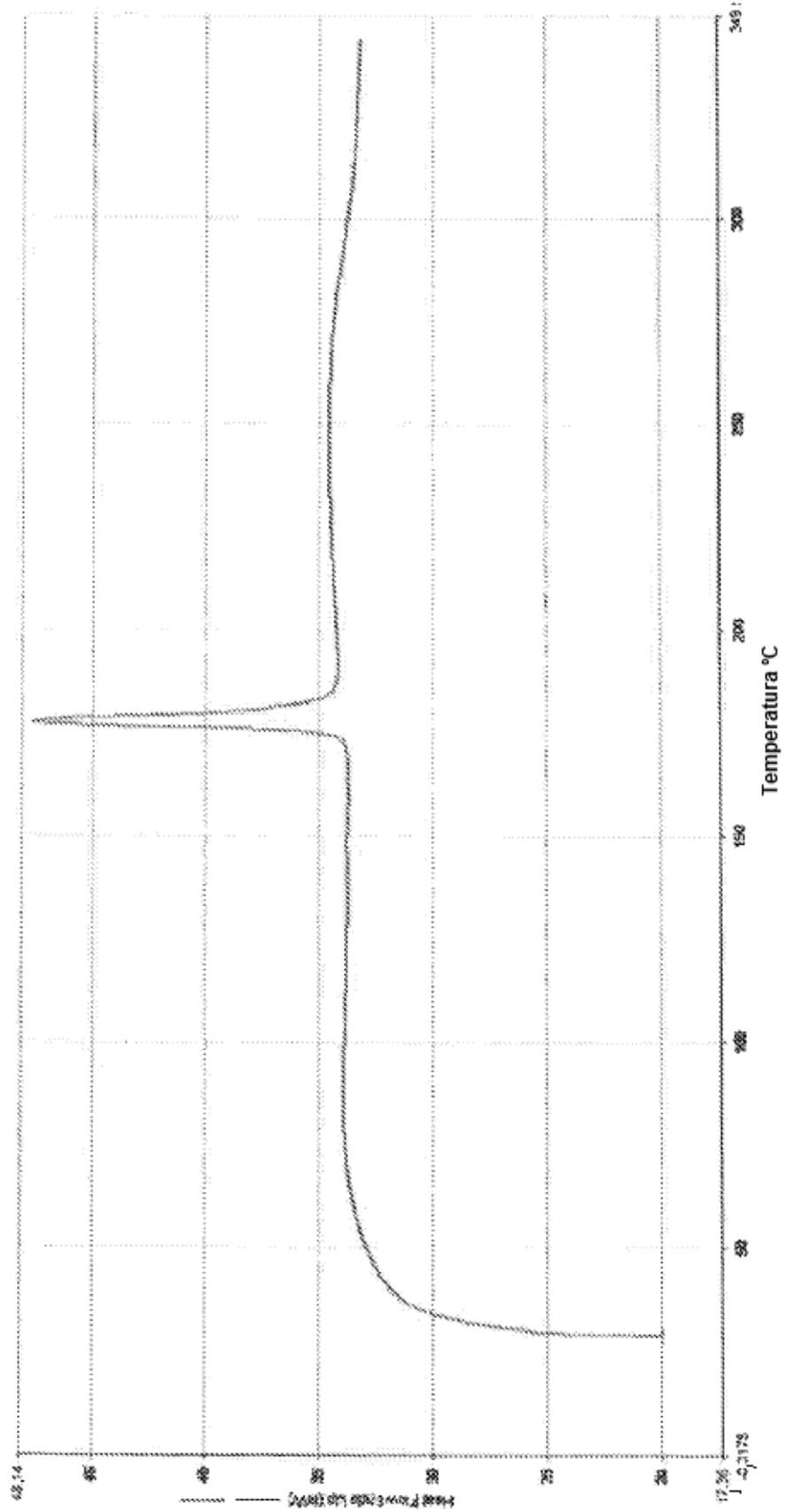


Figura 18

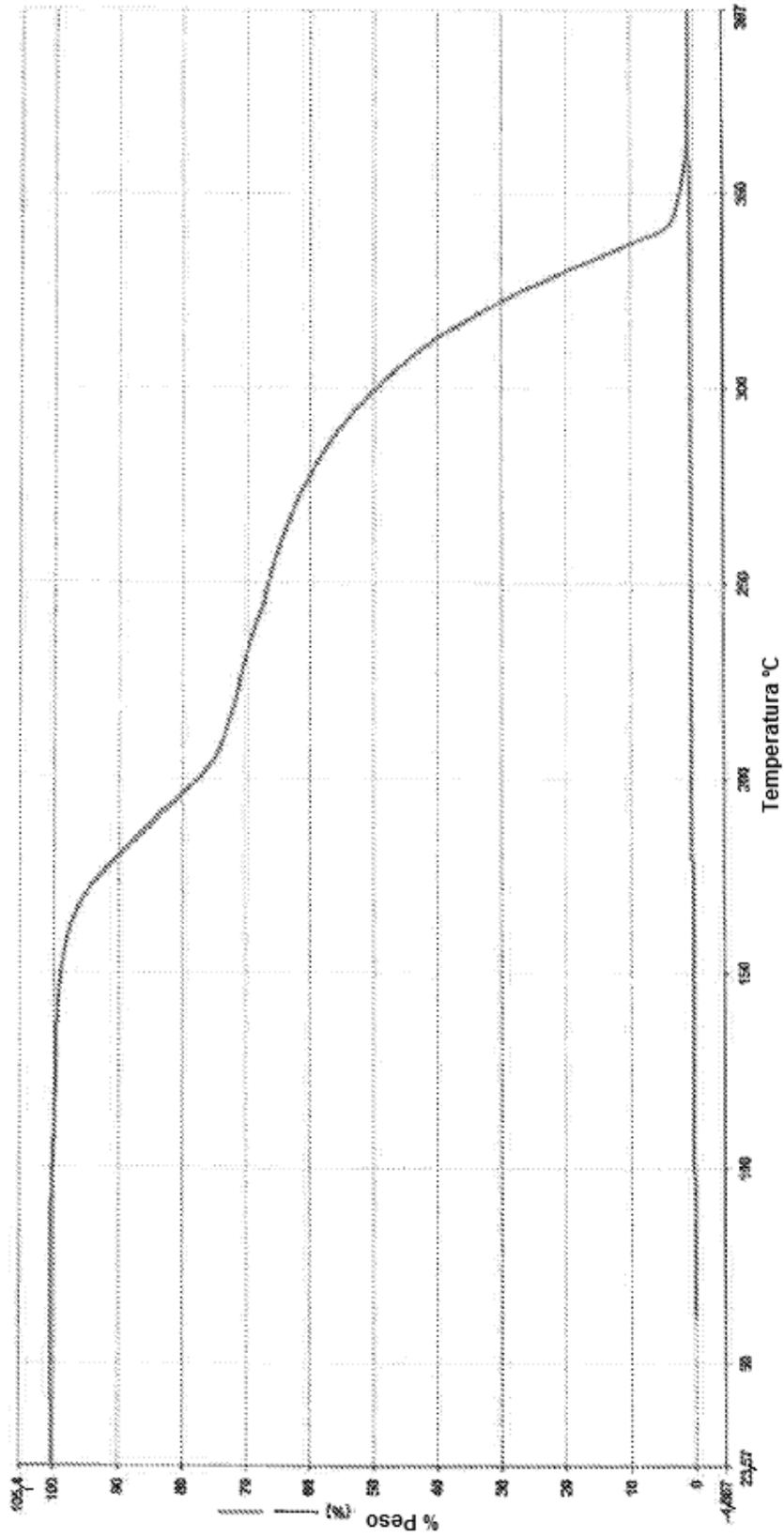


Figura 19

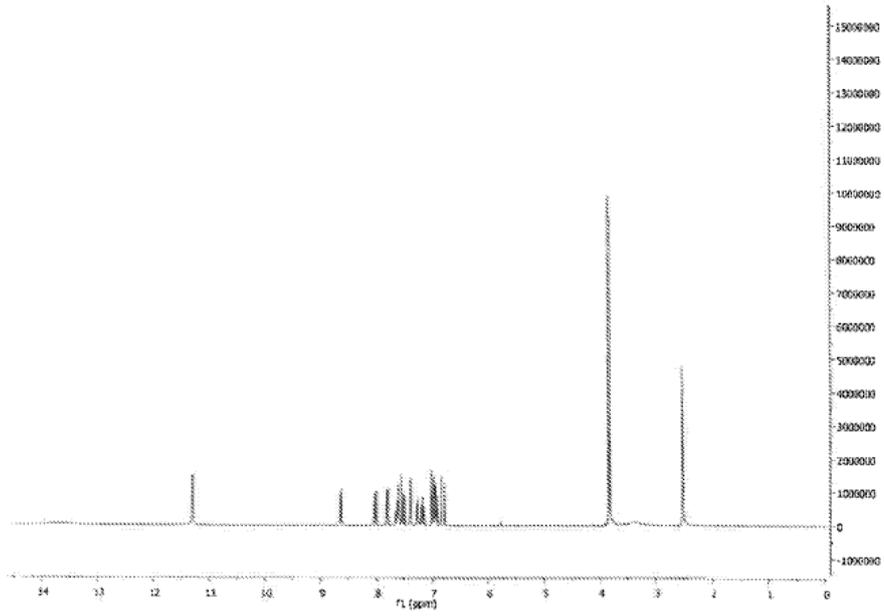


Figura 20

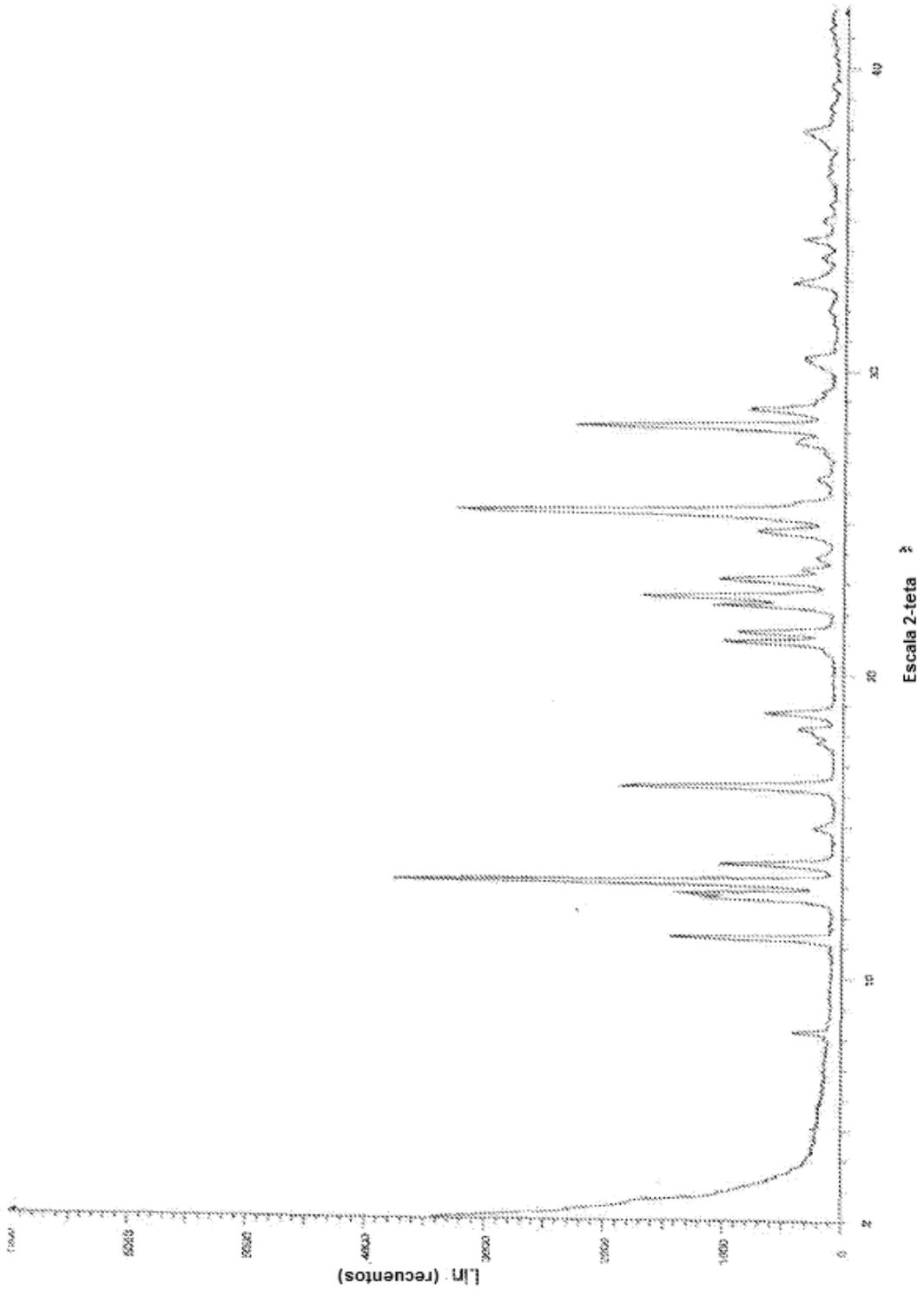


Figura 21

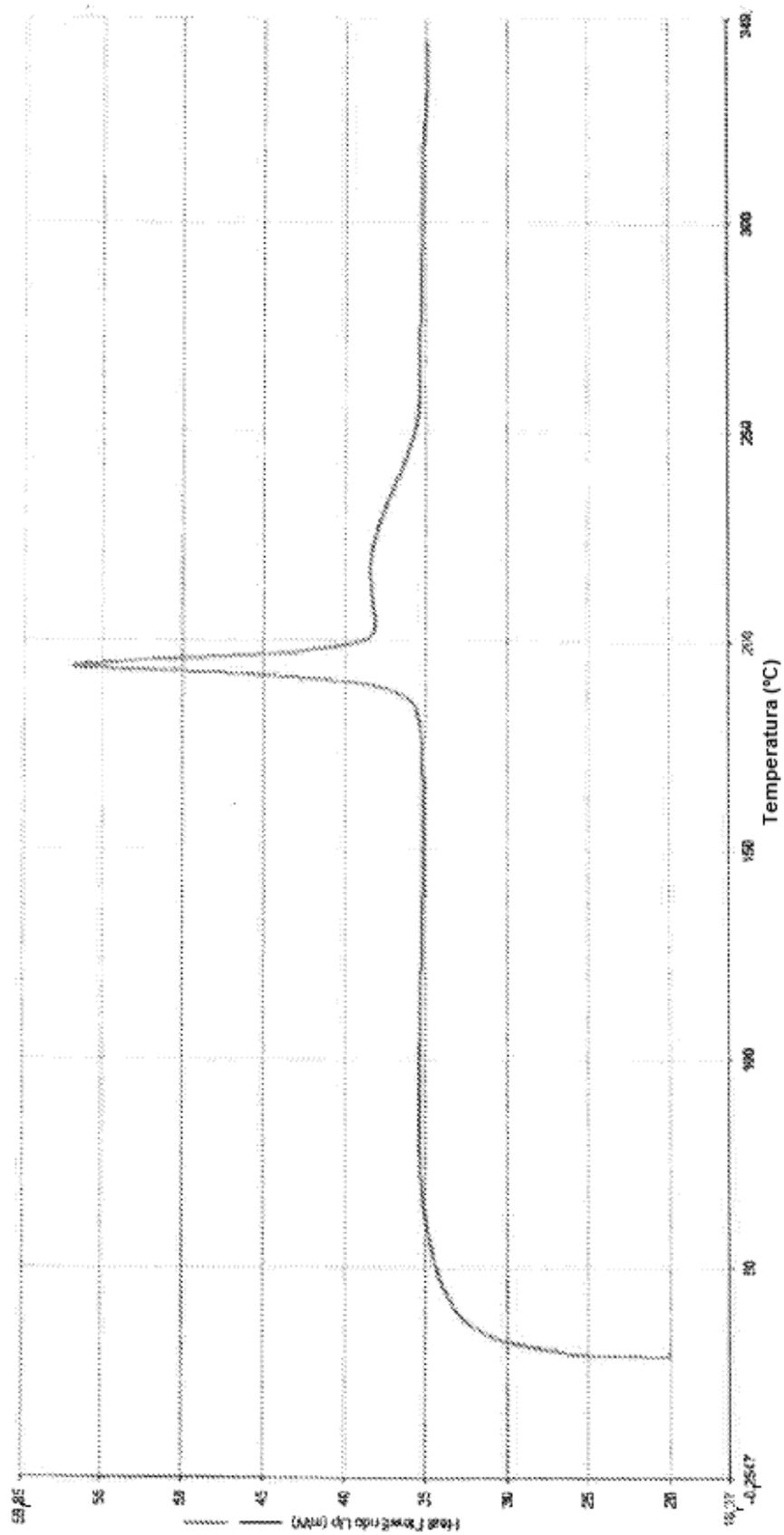


Figura 22

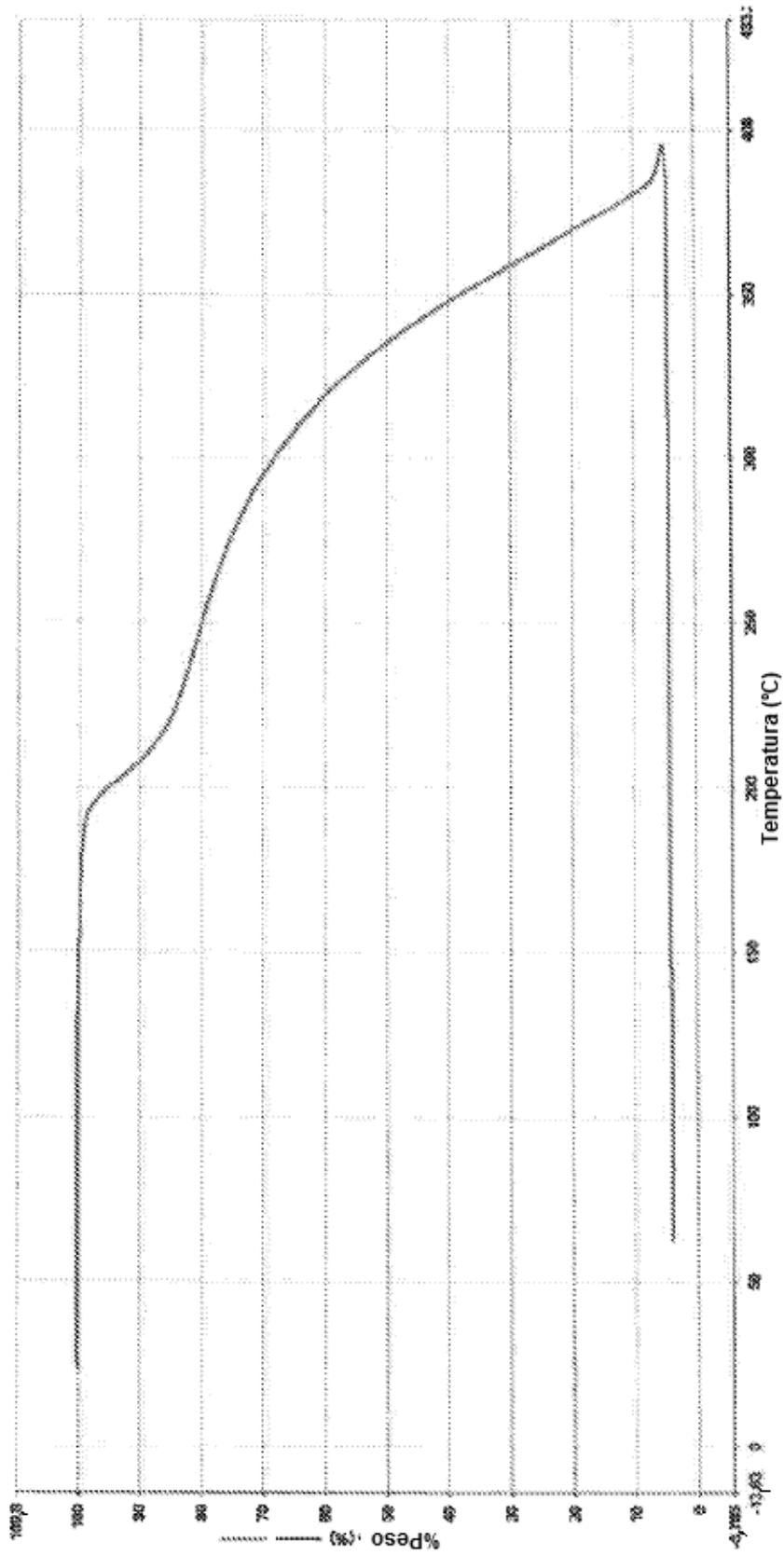


Figura 23

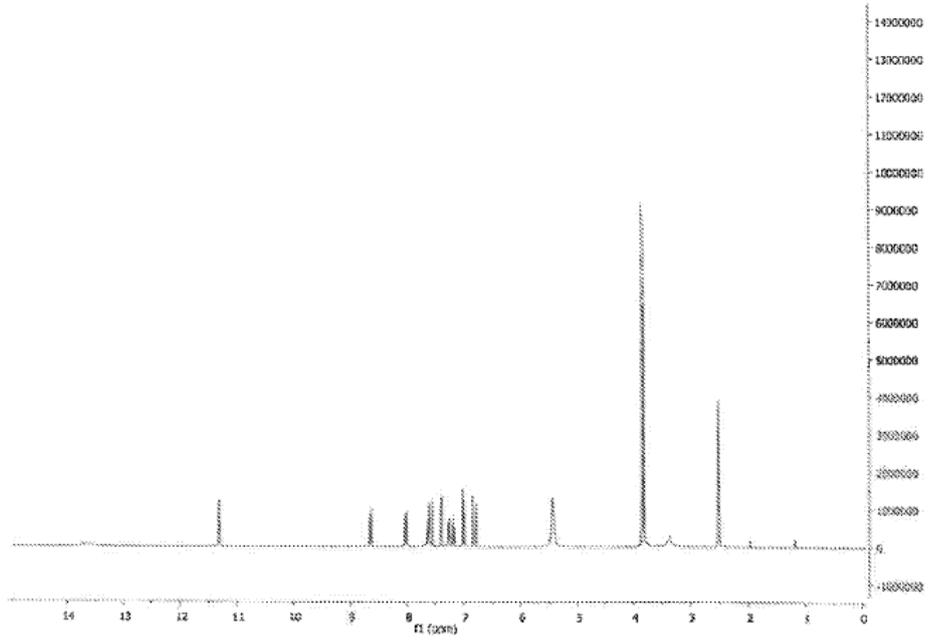


Figura 24

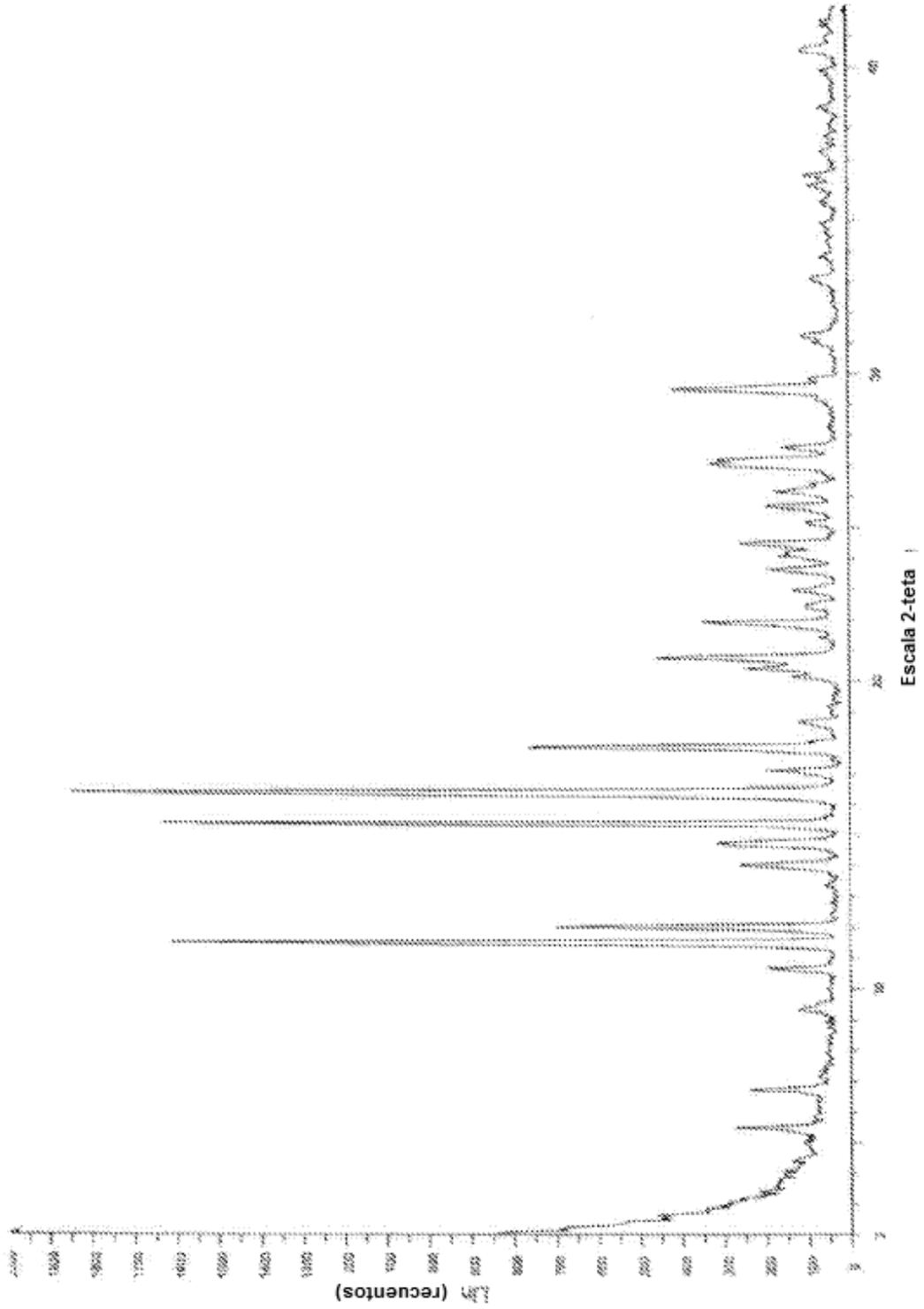


Figura 25

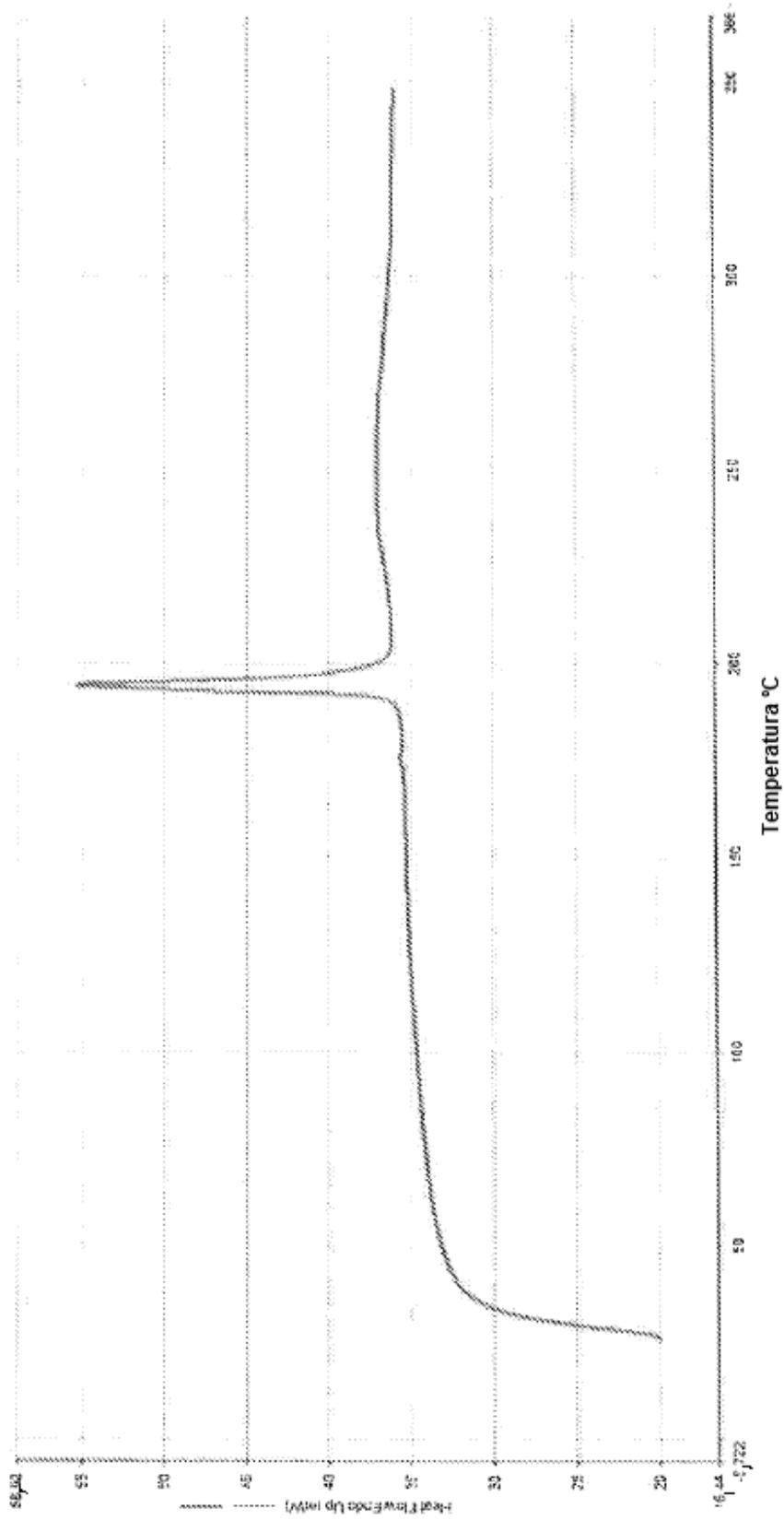


Figura 26

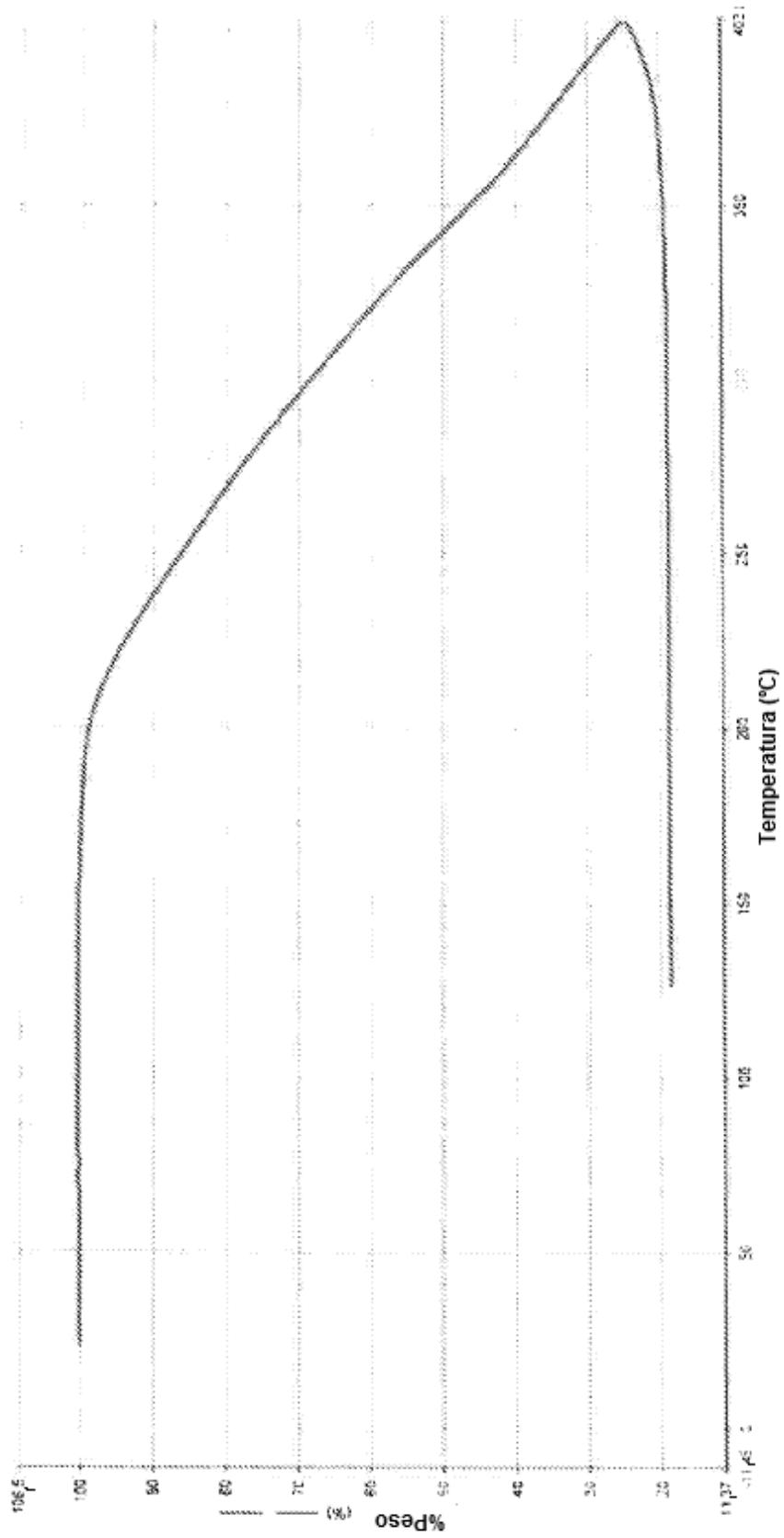


Figura 27

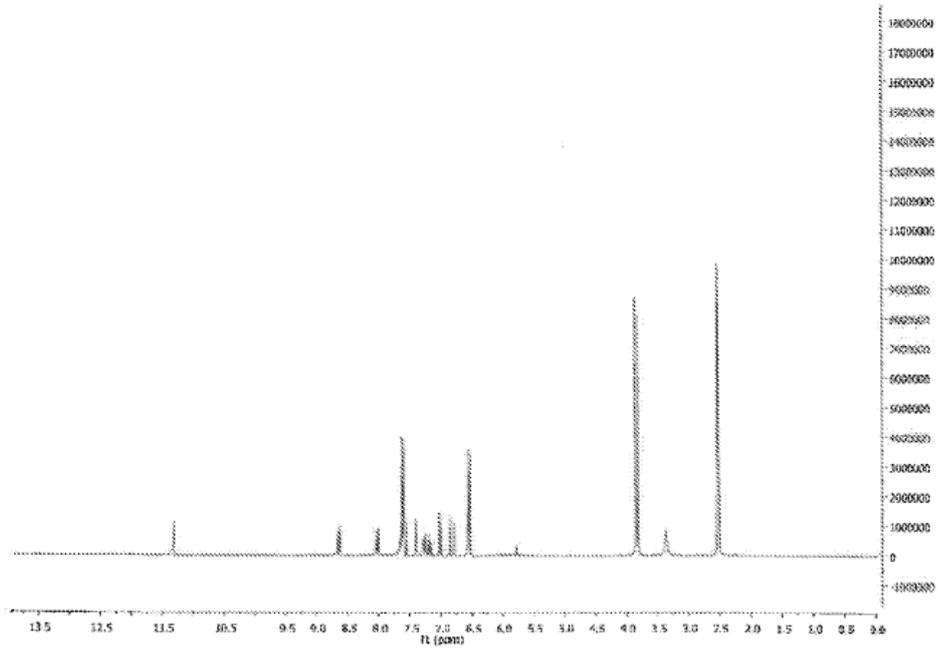


Figura 28

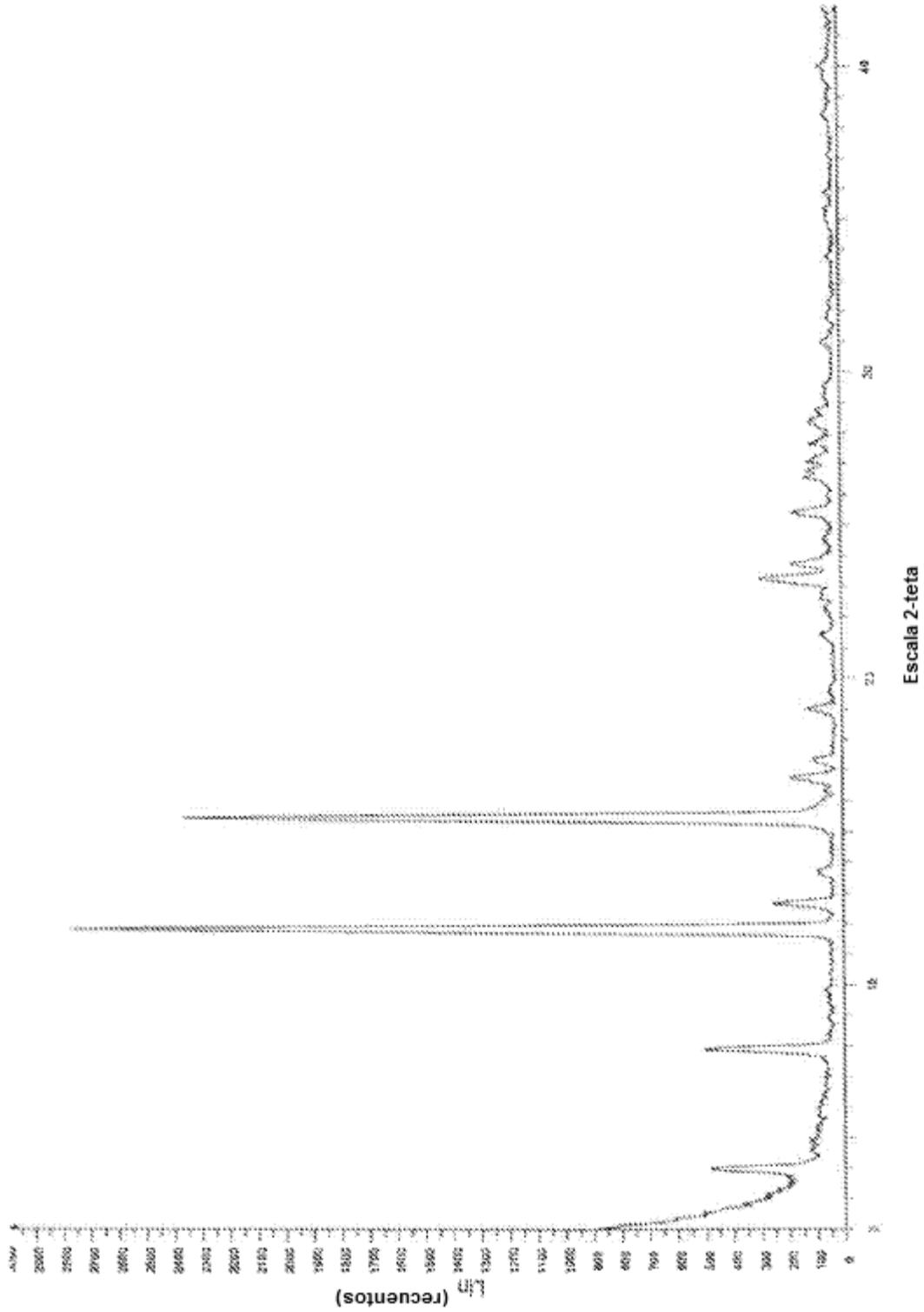


Figura 29

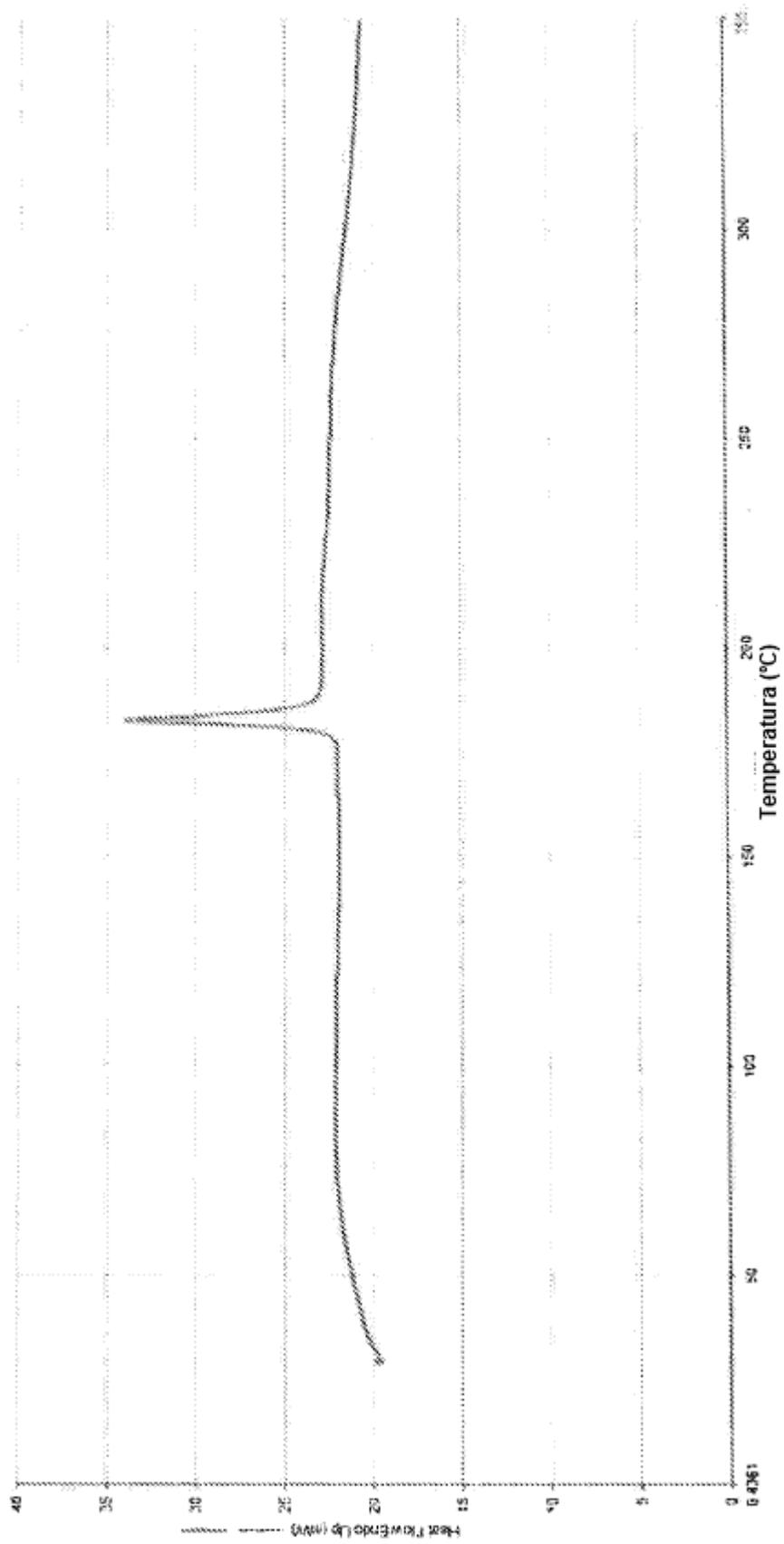


Figura 30

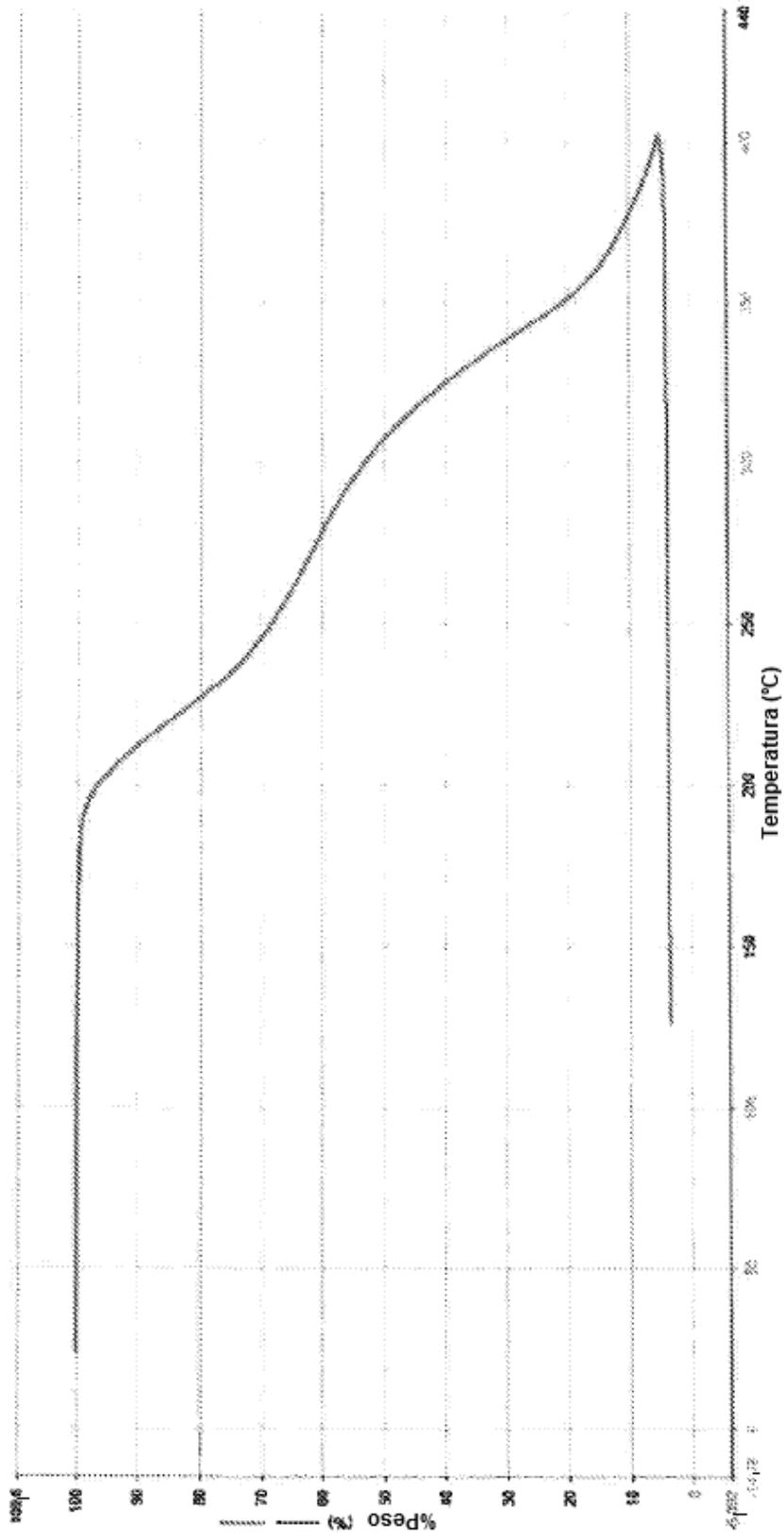


Figura 31

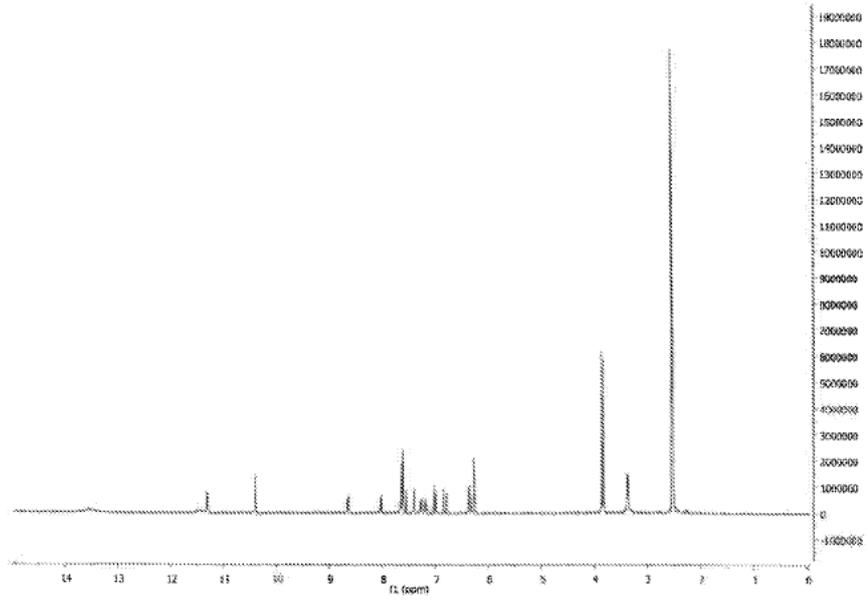


Figura 32

