

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 412**

51 Int. Cl.:

**C07F 9/6512** (2006.01)  
**A61K 31/675** (2006.01)  
**A61P 3/02** (2006.01)  
**A61P 3/00** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2012 PCT/CN2012/083898**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14059702**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2012 E 12886858 (5)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2918593**

54 Título: **Polimorfos de benfotiamina, procedimiento de preparación y uso de los mismos**

30 Prioridad:

**17.10.2012 CN 201210395556**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.01.2018**

73 Titular/es:

**SHANGHAI RI XIN BIOTECHNOLOGY CO., LTD.**  
**(100.0%)**  
**Room 301 Building 3A No. 833 Hongmei South**  
**Road Minhang**  
**Shanghai 200237, CN**

72 Inventor/es:

**ZHONG, CHUNJIU;**  
**HE, YINHUA y**  
**MEI, XUEFENG**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques**  
**o Bemerkungen) en el folleto original publicado**  
**por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 649 412 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

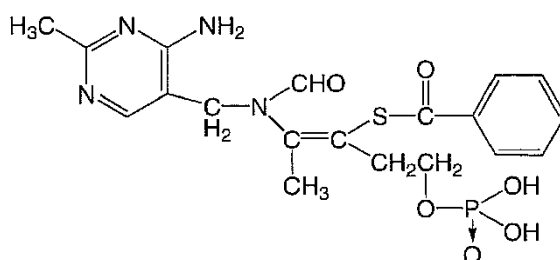
Polimorfos de benfotiamina, procedimiento de preparación y uso de los mismos

## Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a polimorfos cristalinos de benfotiamina, a sus procedimientos de preparación y a su composición farmacéutica en la prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina B1 y los trastornos metabólicos, las enfermedades y trastornos mentales, las complicaciones de la diabetes y las enfermedades neurodegenerativas. La presente invención se refiere al campo de los polimorfos cristalinos de la química médica.

## Antecedentes de la invención

10 La benfotiamina se ha descrito previamente en la patente US 19623064000. Su nombre completo es O-monofosfato de S-benzotiamina, su nombre genérico es benfotiamina, su nombre químico es ácido bencenocarbotioico, la denominación química de su fórmula es éster S-[2-[[[(4)-amino-2-metil-5-pirimidinil]metil]formilamino]-1-[2-(fosfonooxi)etil]-1-propenilo], su fórmula es  $C_{19}H_{23}N_4O_6PS$  y su peso molecular es 466,45. Tiene la siguiente estructura química:



15 Una sustancia con la misma composición química puede cristalizar con dos o más disposiciones espaciales diferentes del retículo. Este fenómeno se denomina polimorfismo. El comportamiento polimórfico de los medicamentos puede tener importancia crucial en farmacia y farmacología, lo que tiene un tremendo impacto en la calidad de los medicamentos. Las formas cristalinas variadas pueden diferir entre sí con respecto a una o más propiedades físicas, como la forma cristalina, la temperatura de fusión, la dureza, la solubilidad y la disociación, la estabilidad del estado y el comportamiento de compactación. Las diferencias en las propiedades físicas exhibidas por los polimorfos afectan a parámetros farmacéuticos como la estabilidad en almacenamiento, la biodisponibilidad y eficacia. Por lo tanto, la investigación y desarrollo (R&D) de nuevos medicamentos debería prestar más atención a la investigación sobre el polimorfismo y el control cristalino de los medicamentos.

25 La benfotiamina es el derivado liposoluble de la vitamina B1, que mejora en gran medida la baja biodisponibilidad de la vitamina B1 soluble en agua, elevando el nivel de tiamina en sangre y tejidos, así como su eficacia terapéutica. Las indicaciones para la benfotiamina son: (1) prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina B1; (2) suplemento adicional por insuficiencia de vitamina B1 debido a mala absorción de la dieta (debido a fatiga, hipertiroidismo, embarazo, lactancia y trabajo físico intenso); (3) encefalopatía de Wernicke; (4) beriberi; (5) cualquier otra enfermedad resultante de deficiencia y trastornos de vitamina B1, como neuropatía, dolores musculares, dolores en las articulaciones, polineuritis periférica, parálisis de nervios periféricos, trastorno metabólico del miocardio, estreñimiento y otras disfunciones gastrointestinales. La benfotiamina se ha industrializado y distribuido en América, Japón, Europa y otros países como suplementos de la vitamina B1. Un estudio reciente demuestra que la benfotiamina también presenta un efecto beneficioso notable sobre la neuropatía periférica diabética y la retinopatía. Además, el presente estudio también ilustra que la benfotiamina es útil en la prevención y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) y el envejecimiento.

40 La EA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva relacionada con el envejecimiento, de la cual los primeros síntomas más frecuentes son trastornos cognitivos y de la conducta. La incidencia de la EA aumenta drásticamente con el envejecimiento de la sociedad. Había 6 millones de personas en China con la EA. Se prevé que la EA afecte a 30 millones de individuos en todo el mundo en 2050. Las tasas de mortalidad por cánceres, accidentes cerebrovasculares y enfermedades cardiovasculares como principal causa de muerte disminuyen según el progreso de la terapia médica, pero la incidencia de la EA es clamorosa en un gran porcentaje. Además, debido a la tasa de larga duración y de gran deterioro de la EA, se ha convertido en una de las enfermedades, que ponen en peligro la vida, más graves del siglo XXI. Los costos de tratamiento médico de la EA se han calculado en 604 mil millones de dólares estadounidenses en 2010, lo que representa casi el 1% del PIB mundial.

45 De ahora en adelante, incluidas China y América, se han aprobado dos categorías de medicamentos para el tratamiento de la EA: inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Sin embargo, ningún medicamento ha demostrado claramente retrasar o detener la progresión de la enfermedad. Se ha demostrado que la benfotiamina reduce el depósito de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) en el cerebro y la hiperfosforilación de tau, lo que posteriormente alivia la aparición patológica de la EA.

El documento JPS3716042B describe formas cristalinas de Benfotiamina. La benfotiamina se administra principalmente en forma de comprimidos y polvos, pero la forma cristalina exacta comprendida en estos medicamentos no se describe. No se han llevado a cabo investigaciones sistemáticas en polimorfos cristalinos de benfotiamina. El documento de patente DE 1 130 811 describe un procedimiento para la preparación del derivado S-benzoilo de los ésteres de Vitamina B1 y ácido ortofosfórico, y sus sales. La presente invención se refiere a una visión sistemática de polimorfos cristalinos de benfotiamina. Se describen los caracteres de las diversas formas cristalinas de benfotiamina y su potencial para el desarrollo de nuevos fármacos.

### Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a polimorfos cristalinos de la benfotiamina.

10 La presente invención describe un cristal de benfotiamina, en donde la forma puede ser una cualquiera de las formas cristalinas siguientes:

Forma cristalina A, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de aproximadamente 11,317°, 16,377°, 17,874°, 18,543°, 19,313°, 20,850°, 21,295°, 24,858° y 25,142°.

15 Forma cristalina B, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de aproximadamente 11,459°, 16,883°, 18,644°, 20,669°, 21,295°, 22,773°, 24,817°, 25,728° y 27,327°.

20 Forma C cristalina, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de aproximadamente 10,811°, 11,338°, 14,516°, 16,984°, 18,684°, 19,352°, 20,809°, 21,336° y 22,854°.

Forma cristalina D, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de aproximadamente 10,690°, 11,033°, 14,414°, 15,365°, 15,952°, 18,725°, 24,350°, 25,081° y 25,323°.

25 Forma cristalina E, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de aproximadamente 9,334°, 11,863°, 12,633°, 13,260°, 13,484°, 14,395°, 15,588°, 17,206°, 18,015°, 18,948°, 19,635°, 21,276°, 22,025°, 23,703°, 24,352°, 24,938°, 26,314° y 27,023°.

En una realización, la forma cristalina A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de aproximadamente 8,869°, 11,317°, 13,665°, 14,839°, 16,377°, 17,874°, 18,543°, 19,313°, 20,850°, 21,295°, 22,853°, 24,858°, 25,142°, 27,631° y 28,864°.

30 En una realización adicional, la forma cristalina A es esencialmente consistente con la figura 1a en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

En una realización adicional más, la forma cristalina A es esencialmente consistente con las figuras 1b, 1c y 1d en calorimetría diferencial de barrido (CDB), espectroscopía infrarroja (IR) y espectroscopía Raman, respectivamente.

35 En una realización, la forma cristalina B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de aproximadamente 11,459°, 15,122°, 16,883°, 17,693°, 18,644°, 19,271°, 20,669°, 21,295°, 22,773°, 24,817°, 25,728°, 27,327° y 29,128°.

En una realización adicional, la forma cristalina B es esencialmente consistente con la figura 2a en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

40 En una realización adicional más, la forma cristalina B es esencialmente consistente con las figuras 2b, 2c y 2d en calorimetría diferencial de barrido (CDB), espectroscopía infrarroja (IR) y espectroscopía Raman, respectivamente.

En una realización, la forma cristalina C se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de aproximadamente 8,889°, 10,811°, 11,338°, 13,908°, 14,516°, 15,223°, 16,984°, 17,793°, 18,684°, 19,352°, 20,809°, 21,336°, 22,854°, 23,276°, 25,424°, 28,561° y 33,054°.

45 En una realización adicional, la forma cristalina C es esencialmente consistente con la figura 3a en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

En una realización adicional más, la forma cristalina C es esencialmente consistente con las figuras 3b, 3c y 3d en calorimetría diferencial de barrido (CDB), espectroscopía infrarroja (IR) y espectroscopía Raman, respectivamente.

50 En una realización, la forma cristalina D se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de aproximadamente 10,690°, 11,033°, 14,414°, 15,365°, 15,952°, 18,725°, 19,310°, 19,797°, 21,032°, 21,256°, 24,350°, 25,081°, 25,323° y 28,318°.

En una realización adicional, la forma cristalina D es esencialmente consistente con la figura 4a en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

En una realización adicional más, la forma cristalina D es esencialmente consistente con las figuras 4b, 4c y 4d en calorimetría diferencial de barrido (CDB), espectroscopía infrarroja (IR) y espectroscopía Raman, respectivamente.

5 En una realización, la forma cristalina E se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de aproximadamente  $9,334^\circ$ ,  $11,863^\circ$ ,  $12,633^\circ$ ,  $13,260^\circ$ ,  $13,484^\circ$ ,  $14,395^\circ$ ,  $15,588^\circ$ ,  $17,206^\circ$ ,  $18,015^\circ$ ,  $18,948^\circ$ ,  $19,635^\circ$ ,  $20,042^\circ$ ,  $21,276^\circ$ ,  $22,025^\circ$ ,  $23,703^\circ$ ,  $24,352^\circ$ ,  $24,938^\circ$ ,  $26,314^\circ$ ,  $27,023^\circ$ ,  $30,828^\circ$  y  $32,083^\circ$ .

10 En una realización adicional, la forma cristalina E es esencialmente consistente con la figura 5a en un patrón de difracción de rayos X en polvo.

En una realización adicional más, la forma cristalina E es esencialmente consistente con las figuras 5b, 5c y 5d en calorimetría diferencial de barrido (CDB), espectroscopía infrarroja (IR) y espectroscopía Raman, respectivamente.

La presente invención se refiere al proceso de preparación de la benfotiamina cristalina mediante los siguientes procedimientos:

15 Procedimiento 1: La forma cristalina E de benfotiamina se suspendió en un disolvente orgánico, seguido de agitación hasta disolución completa. Después, se obtuvo la forma cristalina A de benfotiamina por evaporación lenta a  $25^\circ\text{C}$ ; o

20 Procedimiento 2: La forma cristalina E de benfotiamina se suspendió en una mezcla de disolventes orgánicos de metanol y diclorometano (relación en volumen 1:3), seguido de agitación hasta disolución completa. Después, se añadió lentamente otro disolvente orgánico mediocre con agitación. Después, se obtuvo la forma cristalina A por filtración y evaporación al aire; o

Procedimiento 3: La forma cristalina E de benfotiamina se suspendió en un disolvente orgánico, seguido de agitación en un horno híbrido durante al menos 24 h. Después, la forma cristalina B se obtuvo por filtración y evaporación al aire; o

25 Procedimiento 4: La forma cristalina E de benfotiamina se suspendió en un disolvente orgánico y la mezcla se calentó a  $60^\circ\text{C}$  con agitación hasta disolución completa. Después de finalizar la adición, la mezcla se enfrió en un baño de hielo con agitación. Después, la forma cristalina C se obtuvo por filtración y evaporación al aire; o

Procedimiento 5: La forma cristalina E de benfotiamina se suspendió en un disolvente orgánico, seguido de agitación utilizando un agitador durante al menos 24 h. Después, la forma cristalina D se obtuvo por filtración y evaporación al aire.

30 En una realización, el disolvente orgánico incluye al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en cetonas, éteres, hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, ésteres, nitrilos, alcoholes, hidrocarburos halogenados, y mezclas de los mismos, que disuelve la benfotiamina y no altera su estructura.

35 En una realización adicional, el disolvente orgánico incluye al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, pentanol, acetona, 2-butanona, tetrahidrofurano, nitrometano, acetonitrilo, cloroformo, diclorometano, éter metil-ter-butílico, y mezclas de los mismos.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de benfotiamina cristalina según las reivindicaciones 1 a 16 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 En una realización, los excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden al menos un miembro seleccionado de cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes y mezclas de los mismos.

En otra realización, las cargas comprenden al menos un miembro seleccionado de almidón, lactosa, celulosa cristalina, dextrina, manitol, oxidasa, sulfato de calcio y mezclas de los mismos.

45 En otra realización, los disgregantes comprenden al menos un miembro seleccionado de carboximetilcelulosa y su sal, carboximetilcelulosa reticulada y su sal, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilalmidón sódico, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y mezclas de los mismos.

En otra realización, los aglutinantes comprenden al menos un miembro seleccionado de polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, suspensión de almidón y mezclas de los mismos.

En otra realización, los lubricantes comprenden al menos un miembro seleccionado de estearato de magnesio, estearato de calcio y mezclas de los mismos.

50 Los polimorfos cristalinos de benfotiamina de la presente invención son útiles ya que actúan directamente sobre el

tratamiento de la deficiencia de la Vitamina B1, los trastornos metabólicos, las enfermedades y trastornos mentales, las complicaciones de la diabetes y las enfermedades neurodegenerativas.

En una realización, las enfermedades neurodegenerativas incluyen la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular y el retraso mental.

- 5 La presente invención es un procedimiento para preparar y transformar diversas formas cristalinas A, B, C, D, E de benfotiamina a través de diferentes rutas de síntesis y disolventes variados y combinaciones. Los polimorfos cristalinos de la presente invención son básicamente puros. La presente invención no solo proporciona nuevas formas cristalinas de benfotiamina, sino que también proporciona sus nuevos solvatos, especialmente hidratos.

#### **Breve descripción de los dibujos**

- 10 La figura 1a es un patrón característico de Difracción de Rayos X en Polvo (XRPD) de la forma cristalina A de benfotiamina.

La figura 1b es un termograma característico de Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) de la forma cristalina A de benfotiamina.

La figura 1c es un patrón característico de espectroscopía infrarroja (IR) de la forma cristalina A de benfotiamina.

- 15 La figura 1d es un patrón característico de espectroscopía Raman de la forma cristalina A de benfotiamina.

La figura 2a es un patrón característico de Difracción de Rayos X en Polvo (XRPD) de la forma cristalina B de benfotiamina.

La figura 2b es un termograma característico de Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) de la forma cristalina B de benfotiamina.

- 20 La figura 2c es un patrón característico de espectroscopía infrarroja (IR) de la forma cristalina B de benfotiamina.

La figura 2d es un patrón característico de espectroscopía Raman de la forma cristalina B de benfotiamina.

La figura 3a es un patrón característico de Difracción de Rayos X en Polvo (XRPD) de la forma cristalina C de benfotiamina.

- 25 La figura 3b es un termograma característico de Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) de la forma cristalina C de benfotiamina.

La figura 3c es un patrón característico de espectroscopía infrarroja (IR) de la forma cristalina C de benfotiamina.

La figura 3d es un patrón característico de espectroscopía Raman para la forma cristalina C de benfotiamina.

La figura 4a es un patrón característico de Difracción de Rayos X en Polvo (XRPD) de la forma cristalina D de benfotiamina.

- 30 La figura 4b es un termograma característico de Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) de la forma cristalina D de benfotiamina.

La figura 4c es un patrón característico de espectroscopía infrarroja (IR) de la forma cristalina D de benfotiamina.

La figura 4d es un patrón característico de espectroscopía Raman de la forma cristalina D de benfotiamina.

- 35 La figura 5a es un patrón característico de Difracción de Rayos X en Polvo (XRPD) de la forma cristalina E de benfotiamina.

La figura 5b es un termograma característico de Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) de la forma cristalina E de benfotiamina.

La figura 5c es un patrón característico de espectroscopía infrarroja (IR) de la forma cristalina E de benfotiamina.

La figura 5d es un patrón característico de espectroscopía Raman de la forma cristalina E de benfotiamina.

- 40 La figura 6 es un patrón de superposición de las figuras 1a-5a.

La figura 7 es un patrón de superposición de las figuras 1b-5b.

#### **Detallada descripción de la invención**

Los anteriores y otros objetivos, características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción más concreta de las realizaciones preferidas de la invención, como se ilustra en los dibujos que se

adjuntan.

Condiciones de laboratorio:

5 Los patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de los polimorfos se miden en un difractor D2 Phaser de Bruker de rayos X en polvo utilizando radiación de Cu-Ka a temperatura ambiente. El voltaje y el amperaje del tubo se fijaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Se utilizó un barrido continuo de theta de dos theta a 0,1 s/etapa de 2θ desde 3° a 40°.

10 En una realización adicional, el patrón cristalino es característico en los patrones de difracción de rayos X en polvo. La banda, especialmente en ángulos pequeños, puede cambiarse ligeramente en la intensidad relativa, dependiendo del estado de cristalización, del tamaño de partícula, de la concentración relativa de la mezcla y de otras condiciones de medición. Por lo tanto, la intensidad relativa del ángulo 2θ de difracción de la forma cristalina no es característica. La identificación de la forma cristalina se debe determinar con referencia a las posiciones de los picos, pero no a su intensidad relativa. Además, la identificación de la forma cristalina no debe depender de un único pico, sino del análisis exhaustivo del sistema d/II específico. Además, durante la identificación de la mezcla, puede aparecer alguna deficiencia de pico debido a la disminución en la concentración de la muestra. Por lo tanto, no es necesario encontrar las bandas seguras que se presentan en las muestras muy puras. Incluso una sola banda puede identificar la forma cristalina.

15 Los termogramas de Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) de los polimorfos se midieron en un DSC8500 (Perkin Elmer, EE.UU.). Las condiciones de análisis fueron 10 °C/min con purga de nitrógeno.

20 Los patrones de espectroscopía infrarroja (IR) de los polimorfos se midieron en un FT-IR750 Nicolet-Magna (Nicolet-Magna, EE.UU.) a temperatura ambiente explorando entre 4.000-350 cm<sup>-1</sup>.

Los patrones de espectroscopía Raman de los polimorfos se midieron en DXR (Thermo Scientific, EE.UU.) a temperatura ambiente explorando entre 3.500-50 cm<sup>-1</sup>.

Ejemplo 1: Preparación de la forma cristalina E de benfotiamina

25 Etapa 1: en un vial de vidrio, se mezclaron 135 g de ácido fosfórico (85 %) con 155 g de pentóxido de fósforo, seguido de agitación hasta disolución completa. Después, a la mezcla se añadieron 100 g de hidrócloruro de tiamina, seguido de agitación hasta que no se observaba desprendimiento de gas. Se añadió ácido hidróclórico gota a gota hasta que dejó de observarse desprendimiento de gas.

30 Etapa 2: la mezcla resultante se añadió a acetona. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. El monofosfato de tiamina resultante se disolvió en agua, seguido de la adición de 30 % de hidróxido de sodio a pH 12. Después, a la mezcla se añadió lentamente cloruro de benzoilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración.

Etapa 3: se obtuvo la forma cristalina E de benfotiamina lavando con etanol los cristales precipitados formados en la etapa 2.

35 El patrón de difracción de rayos X en polvo mostró que el compuesto era la forma cristalina E, como se describe a continuación:

Tabla 1: Lista de datos de los picos de la forma cristalina E de benfotiamina

2θ°	d/Å	% de Intensidad
8,545	10,3399	5,1
9,334	9,4673	25,2
10,465	8,4459	7,9
10,893	8,1155	4,6
11,863	7,4539	100
12,633	7,0011	53,2
13,26	6,6717	20,8

ES 2 649 412 T3

2 $\theta$ °	d/Å	% de Intensidad
13,484	6,5613	22,4
14,395	6,1479	25,7
15,102	5,8615	6,8
15,588	5,6802	26,5
15,891	5,5722	11,9
17,206	5,1492	46,9
18,015	4,92	20,5
18,48	4,7971	5,5
18,948	4,6798	67,4
19,635	4,5175	52,2
20,042	4,4266	16,1
21,276	4,1727	30,8
21,618	4,1073	6,6
22,025	4,0324	24,6
23,703	3,7506	20,5
24,352	3,652	40,8
24,938	3,5676	71,2
26,314	3,3841	60
27,023	3,2968	48,5
27,954	3,1891	9,8
28,358	3,1446	7,5
28,805	3,0969	4,2
29,271	3,0486	7,1
30,828	2,898	14
31,132	2,8704	5,9
31,557	2,8327	8,7
32,083	2,7875	10,5

2 $\theta$ °	d/A	% de Intensidad
34,248	2,6161	4,9
35,971	2,4946	4,1
37,507	2,3959	3,9
38,703	2,3246	3,7
39,045	2,305	3,5

La forma cristalina E de benfotiamina se midió mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB), espectroscopía infrarroja (IR) y espectroscopía Raman, respectivamente, como se muestra en las figuras 5b, 5c y 5d.

Ejemplo 2: Preparación de la forma cristalina A de benfotiamina

- 5 En 200  $\mu$ l de una mezcla de metanol y cloroformo (relación en volumen 1:2) se añadieron 3 mg de la forma cristalina E de benfotiamina, seguido de agitación hasta disolución completa. Los cristales se recogieron evaporando la mezcla resultante lentamente a 25 °C. El patrón de difracción de rayos X en polvo mostró que el compuesto era la forma cristalina A, como se describe a continuación:

Tabla 2: Lista de datos de los picos de la forma cristalina A de benfotiamina

2 $\theta$ °	d/A	% de Intensidad
8,869	9,9618	14,4
9,212	9,5917	3
10,852	8,1463	6,4
11,317	7,8123	100
12,409	7,1269	2,9
13,665	6,4745	11,5
14,17	6,245	4,1
14,839	5,9651	14,1
15,385	5,7544	4,7
15,711	5,6358	8
16,377	5,4082	19,4
17,086	5,1854	8,5
17,874	4,9585	22,9
18,543	4,7811	26,7
19,313	4,5922	34,3



## ES 2 649 412 T3

2θ/°	d/Å	% de Intensidad
19,822	4,4753	5,4
20,85	4,2569	26,6
21,295	4,1689	25,2
21,861	4,0622	4,9
22,853	3,8881	12,6
23,441	3,7918	9,4
24,067	3,6946	6,5
24,858	3,5788	26
25,142	3,5391	17
25,505	3,4895	4,3
25,871	3,4411	4,4
26,517	3,3586	3,5
27,631	3,2257	10,3
27,913	3,1937	7,1
28,864	3,0906	10,3
29,39	3,0365	3,2
29,977	2,9783	3,9
30,543	2,9244	4,6
30,949	2,887	5,5
31,82	2,8099	2,9
32,77	2,7306	3,2
34,451	2,6011	4,9

La forma cristalina A de benfotiamina se midió mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB), espectroscopía infrarroja (IR) y espectroscopía Raman, respectivamente, como se muestra en las figuras 1b, 1c y 1d.

Ejemplo 3: Preparación de la forma cristalina A de benfotiamina

- 5 En 200 µl de una mezcla de metanol y diclorometano (relación en volumen 1:3) se añadieron 10 mg de la forma cristalina E de benfotiamina (solubilidad de 50 mg/ml). A continuación, se añadió lentamente 1 ml del mediocre disolvente etanol a la mezcla por la pared del dispositivo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, seguido de evaporación al aire. El patrón de difracción de rayos X en polvo mostró que el compuesto era la forma cristalina A, como se describe en la tabla 2.

Ejemplo 4: Preparación de la forma cristalina A de benfotiamina

La forma cristalina A de benfotiamina se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 3, excepto que el mediocre disolvente era isopropanol. El patrón de difracción de rayos X en polvo mostró que el compuesto era la forma cristalina A, como se describe en la tabla 2.

5 Ejemplo 5: Preparación de la forma cristalina A de benfotiamina

La forma cristalina A de benfotiamina se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 3, excepto que el mediocre disolvente era pentanol. El patrón de difracción de rayos X en polvo mostró que el compuesto era la forma cristalina A, como se describe en la tabla 2.

Ejemplo 6: Preparación de la forma cristalina A de benfotiamina

10 La forma cristalina A de benfotiamina se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 3, excepto que el mediocre disolvente era 2-butanona. El patrón de difracción de rayos X en polvo mostró que el compuesto era la forma cristalina A, como se describe en la tabla 2.

Ejemplo 7: Preparación de la forma cristalina A de benfotiamina

15 Se obtuvo la forma cristalina A de benfotiamina de la misma manera que en el Ejemplo 3, excepto que el mediocre disolvente era metilbenceno. El patrón de difracción de rayos X en polvo mostró que el compuesto era la forma cristalina A, como se describe en la tabla 2.

Ejemplo 8: Preparación de la forma cristalina B de benfotiamina

20 Se suspendieron 25 mg de la forma cristalina E de benfotiamina en 1 ml de metanol, seguido de agitación durante al menos 24 h con un agitador a 25 °C. Después, los cristales precipitados se recogieron por filtración, seguido de evaporación al aire durante 10 minutos. El patrón de difracción de rayos X en polvo mostró que el compuesto era la forma cristalina B, como se describe en la tabla 3.

Tabla 3: Lista de datos de los picos de la forma cristalina B de benfotiamina

2θ/°	d/Å	% de Intensidad
9,05	9,7636	6,8
11,459	7,7157	100
13,139	6,7326	4,4
15,122	5,8539	9,6
16,276	5,4416	4,2
16,883	5,2472	14
17,693	5,0086	9,4
18,644	4,7553	55,6
19,271	4,6019	9,6
19,699	4,503	5,8
20,222	4,3877	5,3
20,669	4,2938	11,2
21,295	4,169	36
21,821	4,0696	5,9

2 $\theta$ °	d/A	% de Intensidad
22,773	3,9016	35,1
24,817	3,5848	11,2
25,728	3,4597	11,2
26,235	3,3941	5,7
26,841	3,3189	5
27,327	3,2609	12,3
28,662	3,1119	7
29,128	3,0632	11,5
31,577	2,831	5,9
32,326	2,7671	2,6
32,975	2,7141	4,5
34,169	2,622	2,4
34,937	2,5661	3,6
37,79	2,3786	2,7
38,417	2,3412	2,1

La forma cristalina B de benfotiamina se midió mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB), espectroscopía infrarroja (IR) y espectroscopía Raman, respectivamente, como se muestra en las figuras 2b, 2c y 2d.

Ejemplo 9: Preparación de la forma cristalina B de benfotiamina

- 5 La forma cristalina B de benfotiamina se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 8, excepto que el disolvente orgánico fue isopropanol. El patrón de difracción de rayos X en polvo mostró que el compuesto era la forma cristalina B, como se describe en la tabla 3.

Ejemplo 10: Preparación de la forma cristalina C de benfotiamina

- 10 En 0,5 ml de solución mixta de metanol y diclorometano (relación en volumen 1:1) se añadieron 5 mg de la forma cristalina E de benfotiamina en polvo, seguido de calentamiento a 60 °C mientras se agitaba hasta disolución completa. Después, la mezcla resultante se incubó en el baño de hielo, seguido de agitación durante 4 h. La mezcla resultante puede almacenarse a 4 °C durante la noche, si no aparece precipitado. Y después, los cristales precipitados se recogieron por filtración, seguido de evaporación. El patrón de difracción de rayos X en polvo mostró que el compuesto era la forma cristalina C, como se describe en la tabla 4.

- 15 Tabla 4: lista de datos de los picos para la forma cristalina C de benfotiamina

2 $\theta$ °	d/A	% de Intensidad
8,889	9,9404	15,2
9,496	9,3063	8,2

2 $\theta$ °	d/Å	% de Intensidad
10,811	8,1766	62,1
11,338	7,7981	84,5
12,692	6,9686	8,8
13,179	6,7123	8,5
13,908	6,3623	17,6
14,516	6,0971	100
15,223	5,8155	13,2
16,984	5,2162	28,2
17,793	4,9809	15
18,684	4,7452	37,3
19,352	4,5829	67,4
20,809	4,2652	26,4
21,336	4,161	62,8
22,854	3,888	35,7
23,276	3,8184	11,3
25,424	3,5005	72,5
27,327	3,2608	7,7
28,561	3,1227	30,4
31,152	2,8686	7,8
33,054	2,7078	10,8

La forma cristalina C de benfotiamina se midió mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB), espectroscopía infrarroja (IR) y espectroscopía Raman, respectivamente, como se muestra en las figuras 3b, 3c y 3d.

Ejemplo 11: Preparación de la forma cristalina C de benfotiamina

- 5 La forma cristalina C de benfotiamina se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 10, excepto que el disolvente orgánico fue una mezcla de metanol y diclorometano (relación en volumen 1:2). El patrón de difracción de rayos X en polvo mostró que el compuesto era la forma cristalina C, como se describe en la tabla 4.

Ejemplo 12: Preparación de la forma cristalina C de benfotiamina

- 10 La forma cristalina C de benfotiamina se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 10, excepto que el disolvente orgánico fue una mezcla de metanol y cloroformo (relación en volumen 1:2). El patrón de difracción de rayos X en polvo mostró que el compuesto era la forma cristalina C, como se describe en la tabla 4.

## ES 2 649 412 T3

### Ejemplo 13: Preparación de la forma cristalina D de benfotiamina

En 1 ml de etanol se añadieron 25 mg de la forma cristalina E de benfotiamina, seguido de agitación a 25 °C con un agitador durante al menos 24 h. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, seguido de evaporación al aire durante 10 min. El patrón de difracción de rayos X en polvo mostró que el compuesto era la forma cristalina D, como se describe en la tabla 5.

5

Tabla 5: Lista de datos de los picos de la forma cristalina D de benfotiamina

2θ/°	d/Å	% de Intensidad
6,843	12,9057	2,7
9,032	9,7828	4,3
9,353	9,448	3,7
10,69	8,2692	29,6
11,033	8,0124	100
11,743	7,53	6,8
12,431	7,1145	5,2
13,766	6,4273	7,7
14,414	6,1399	31,6
15,365	5,7619	22,8
15,952	5,5511	21,2
16,924	5,2345	5,8
17,308	5,1192	9,5
18,118	4,8922	5,7
18,725	4,7349	21,5
19,31	4,5927	12,4
19,797	4,4809	13
21,032	4,2205	14,3
21,256	4,1765	13,6
22,896	3,881	9,9
24,35	3,6523	30,6
25,081	3,5476	15,5
25,323	3,5142	26,5

2 $\theta$ °	d/Å	% de Intensidad
27,044	3,2943	6,3
28,318	3,1489	14,5
30,606	2,9185	4,5

La forma cristalina D de benfotiamina se midió mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB), espectroscopía infrarroja (IR) y espectroscopía Raman, respectivamente, como se muestra en las figuras 4b, 4c y 4d.

Ejemplo 14: Preparación de la forma cristalina D de benfotiamina

- 5 La forma cristalina D de benfotiamina se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 13, excepto que el disolvente orgánico fue pentanol. El patrón de difracción de rayos X en polvo mostró que el compuesto era la forma cristalina D, como se describe en la tabla 5.

Ejemplo 15: Preparación de la forma cristalina D de benfotiamina

- 10 La forma cristalina D de benfotiamina se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 13, excepto que el disolvente orgánico fue acetona. El patrón de difracción de rayos X en polvo mostró que el compuesto era la forma cristalina D, como se describe en la tabla 5.

Ejemplo 16: Preparación de la forma cristalina D de benfotiamina

- 15 La forma cristalina D de benfotiamina se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 13, excepto que el disolvente orgánico fue 2-butanona. El patrón de difracción de rayos X en polvo mostró que el compuesto era la forma cristalina D, como se describe en la tabla 5.

Ejemplo 17: Preparación de la forma cristalina D de benfotiamina

La forma cristalina D de benfotiamina se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 13, excepto que el disolvente orgánico fue tetrahidrofurano. El patrón de difracción de rayos X en polvo mostró que el compuesto era la forma cristalina D, como se describe en la tabla 5.

- 20 Ejemplo 18: Preparación de la forma cristalina D de benfotiamina

La forma cristalina D de benfotiamina se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 13, excepto que el disolvente orgánico fue nitrometano. El patrón de difracción de rayos X en polvo mostró que el compuesto era la forma cristalina D, como se describe en la tabla 5.

Ejemplo 19: Comparaciones de higroscopicidad entre cuatro formas cristalinas de benfotiamina

- 25 El análisis dinámico de adsorción de vapor se utilizó para la medición de la higroscopicidad de las formas cristalinas A, C, D y E en el ámbito de la humedad relativa (HR) del 5 % al 95 %. Indicó que la higroscopicidad de las cuatro formas cristalinas era inferior al 2,0 %, en donde la forma cristalina E tenía la menor higroscopicidad, y la forma cristalina D tenía la mayor higroscopicidad.

- 30 Como se usa en el presente documento "básicamente puro" significa que los cristales de la presente invención contienen, preferiblemente, 90 % o más de una sustancia cristalina, más preferiblemente 95 % o más, de forma más preferible 96 % o más, de forma aún más preferible 97 % o más, de forma especialmente preferible 98 % o más, lo más preferiblemente 99 % o más de una sustancia cristalina, que se usa en la difracción de rayos X en polvo (XRPD), espectroscopía Raman y espectroscopía infrarroja (IR).

## REIVINDICACIONES

1. Un cristal de benfotiamina, en donde la forma puede ser cualquiera de las formas cristalinas siguientes:

Forma cristalina A, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de 11,317°, 16,377°, 17,874°, 18,543°, 19,313°, 20,850°, 21,295°, 24,858° y 25,142°;

5 Forma cristalina B, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de 11,459°, 16,883°, 18,644°, 20,669°, 21,295°, 22,773°, 24,817°, 25,728° y 27,327°;

Forma C cristalina, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de 10,811°, 11,338°, 14,516°, 16,984°, 18,684°, 19,352°, 20,809°, 21,336° y 22,854°;

10 Forma cristalina D, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de 10,690°, 11,033°, 14,414°, 15,365°, 15,952°, 18,725°, 24,350°, 25,081° y 25,323°;

Forma cristalina E, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de 9,334°, 11,863°, 12,633°, 13,260°, 13,484°, 14,395°, 15,588°, 17,206°, 18,015°, 18,948°, 19,635°, 21,276°, 22,025°, 23,703°, 24,352°, 24,938°, 26,314° y 27,023°.

15 2. El compuesto cristalino de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de 8,869°, 11,317°, 13,665°, 14,839°, 16,377°, 17,874°, 18,543°, 19,313°, 20,850°, 21,295°, 22,853°, 24,858°, 25,142°, 27,631° y 28,864°.

3. El compuesto cristalino de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de 11,459°, 15,122°, 16,883°, 17,693°, 18,644°, 19,271°, 20,669°, 21,295°, 22,773°, 24,817°, 25,728°, 27,327° y 29,128°.

20 4. El compuesto cristalino de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina C se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de 8,889°, 10,811°, 11,338°, 13,908°, 14,516°, 15,223°, 16,984°, 17,793°, 18,684°, 19,352°, 20,809°, 21,336°, 22,854°, 23,276°, 25,424°, 28,561° y 33,054°.

25 5. El compuesto cristalino de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina D se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de 10,690°, 11,033°, 14,414°, 15,365°, 15,952°, 18,725°, 19,310°, 19,797°, 21,032°, 21,256°, 24,350°, 25,081°, 25,323° y 28,318°.

30 6. El compuesto cristalino de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina E se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos significativos a ángulos de difracción (valores  $2\theta$ ) de 9,334°, 11,863°, 12,633°, 13,260°, 13,484°, 14,395°, 15,588°, 17,206°, 18,015°, 18,948°, 19,635°, 20,042°, 21,276°, 22,025°, 23,703°, 24,352°, 24,938°, 26,314°, 27,023°, 30,828° y 32,083°.

7. Un proceso de preparación del compuesto cristalino de la reivindicación 1 que comprende los procedimientos de:

Procedimiento 1: La forma cristalina E de benfotiamina se suspendió en un disolvente orgánico, seguido de agitación hasta disolución completa. Después, se obtuvo la forma cristalina A de benfotiamina por evaporación lenta a 25 °C; o

35 Procedimiento 2: La forma cristalina E de benfotiamina se suspendió en una mezcla de disolventes orgánicos de metanol y diclorometano (relación en volumen 1:3), seguido de agitación hasta disolución completa. Después, se añadió lentamente otro mediocre disolvente orgánico con agitación. Después, se obtuvo la forma cristalina A por filtración y evaporación al aire; o

40 Procedimiento 3: La forma cristalina E de benfotiamina se suspendió en un disolvente orgánico, seguido de agitación en un horno híbrido durante al menos 24 h. Después, la forma cristalina B se obtuvo por filtración y evaporación al aire; o

Procedimiento 4: La forma cristalina E de benfotiamina se suspendió en un disolvente orgánico y la mezcla se calentó a 60 °C con agitación hasta disolución completa. Después de finalizar la adición, la mezcla se enfrió en un baño de hielo seguido de agitación. Después, la forma cristalina C se obtuvo por filtración y evaporación al aire; o

45 Procedimiento 5: La forma cristalina E de benfotiamina se suspendió en un disolvente orgánico, seguido de agitación utilizando un agitador durante al menos 24 h. Después, la forma cristalina D se obtuvo por filtración y evaporación al aire.

50 8. El procedimiento para preparar los polimorfos cristalinos de benfotiamina de la reivindicación 7, en donde el disolvente orgánico incluye al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, pentanol, acetona, 2-butanona, tetrahidrofurano, nitrometano, acetonitrilo, cloroformo, diclorometano, éter metil-ter-butílico y mezclas de los mismos.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de benfotiamina cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Una composición farmacéutica de la reivindicación 9, en donde los excipientes comprenden al menos un miembro seleccionado de cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes y mezclas de los mismos.
- 5 11. Los polimorfos cristalinos de benfotiamina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de la deficiencia de la Vitamina B1, los trastornos metabólicos, las enfermedades y trastornos mentales, las complicaciones de la diabetes o las enfermedades neurodegenerativas.



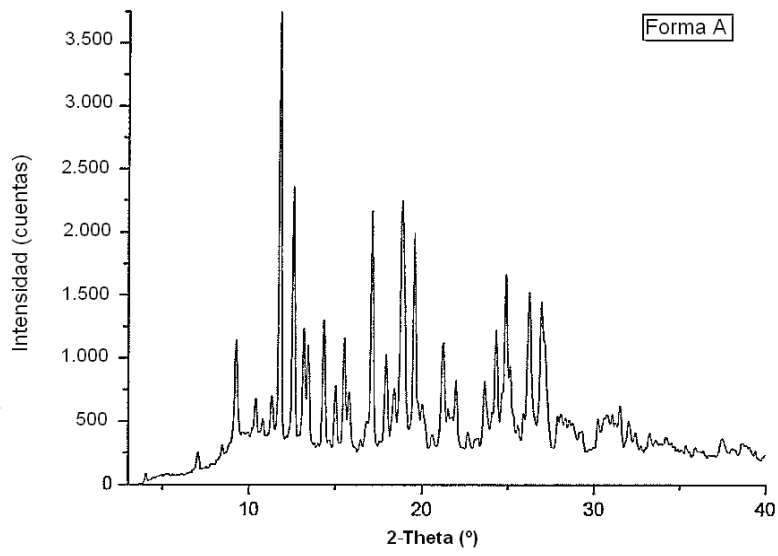


Fig. 1a

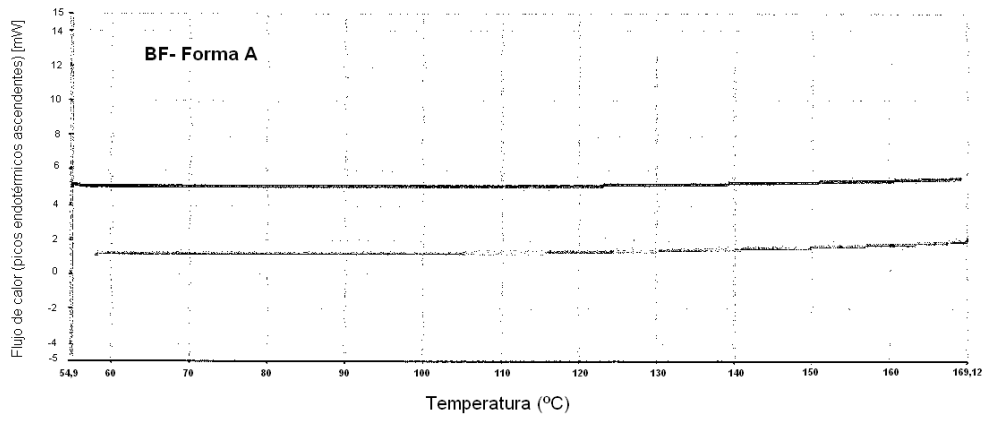


Fig. 1b

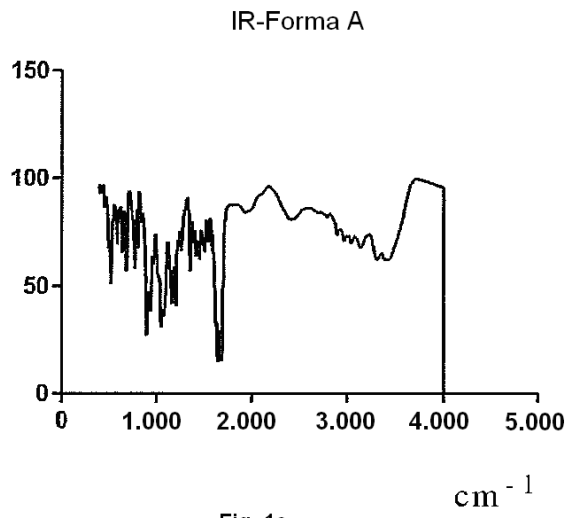


Fig. 1c

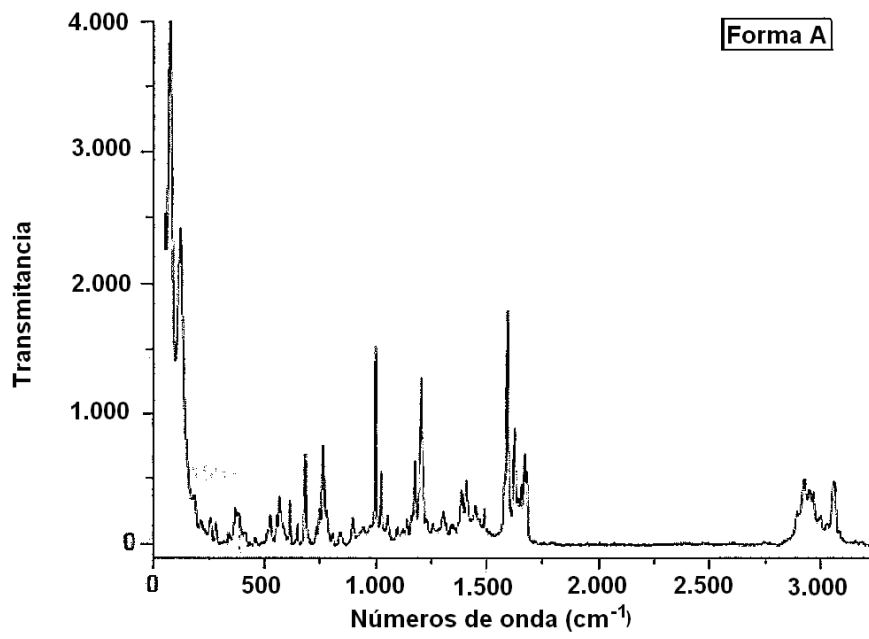


Fig. 1d

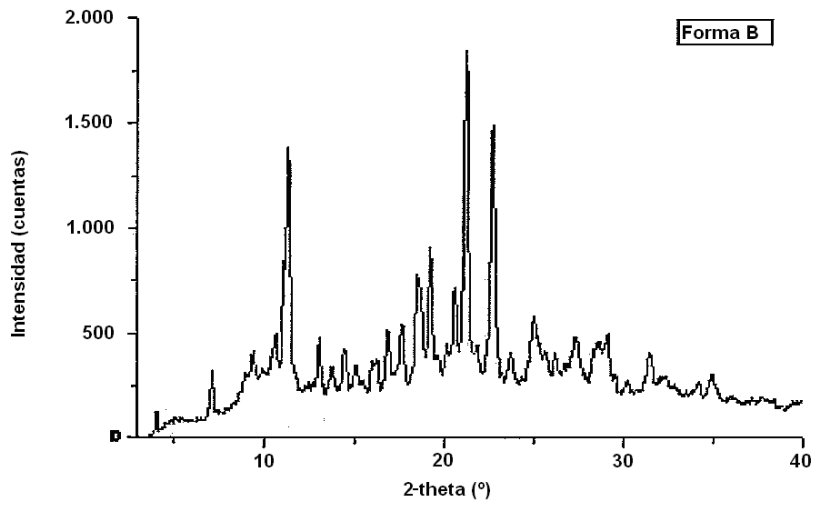


Fig. 2a

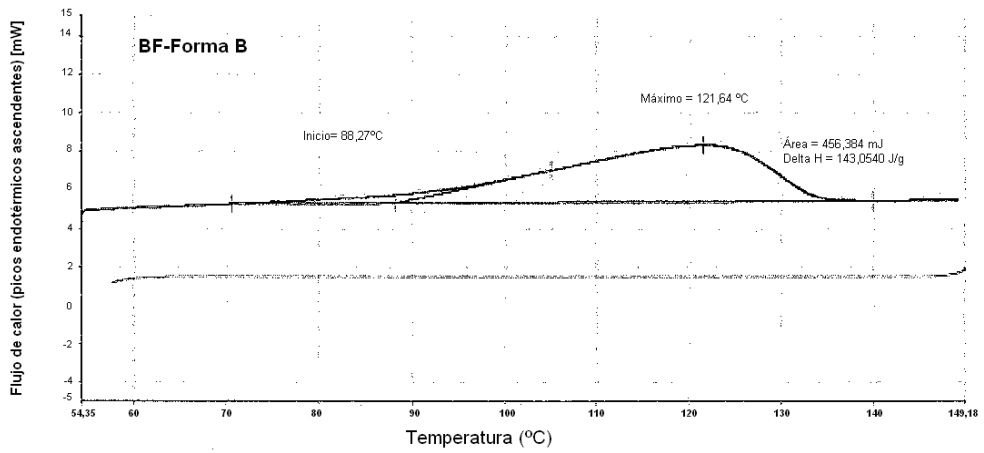


Fig. 2b

IR-Forma B

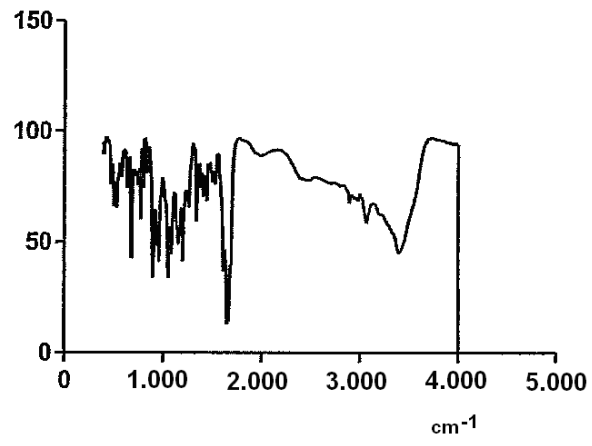


Fig. 2c

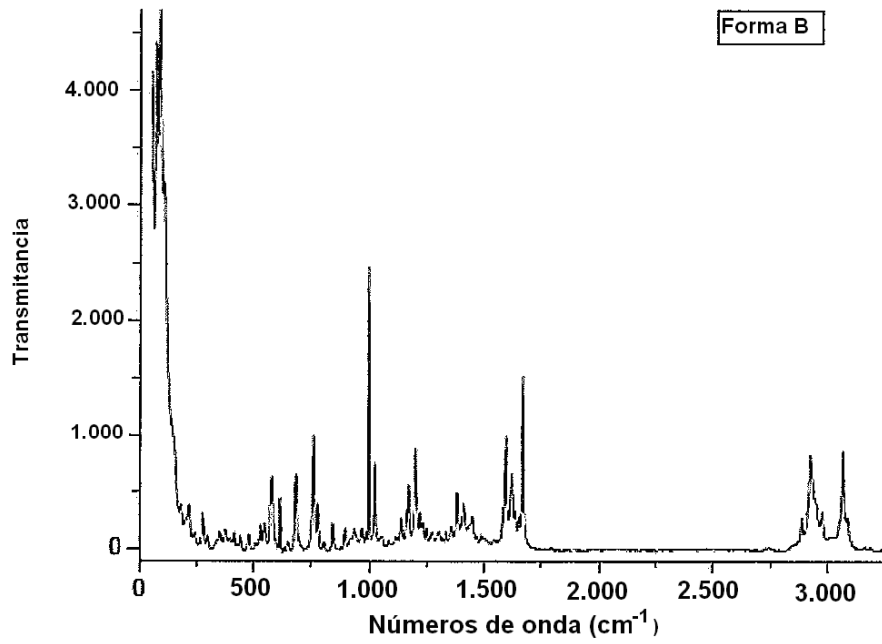


Fig. 2d

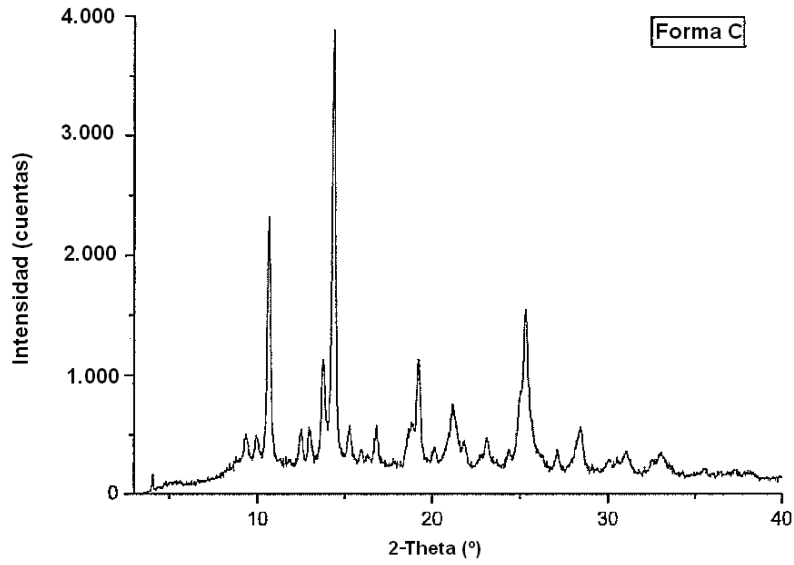


Fig. 3a

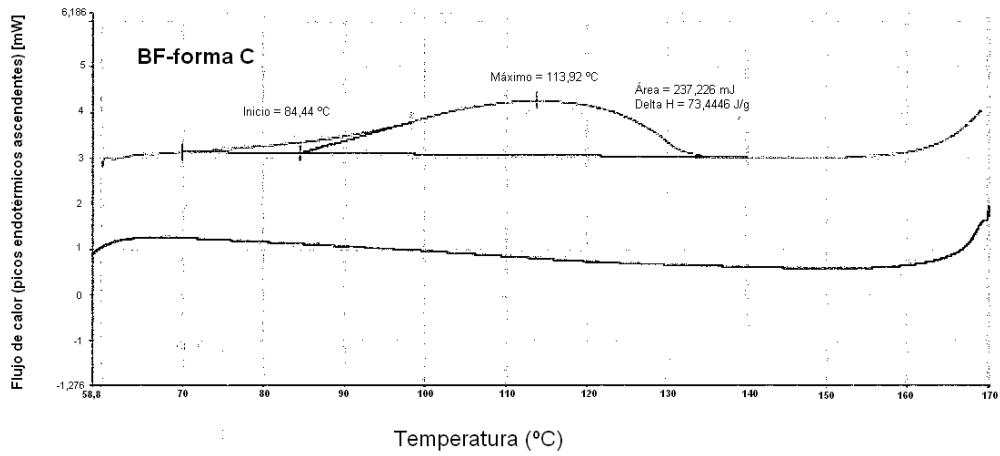


Fig. 3b

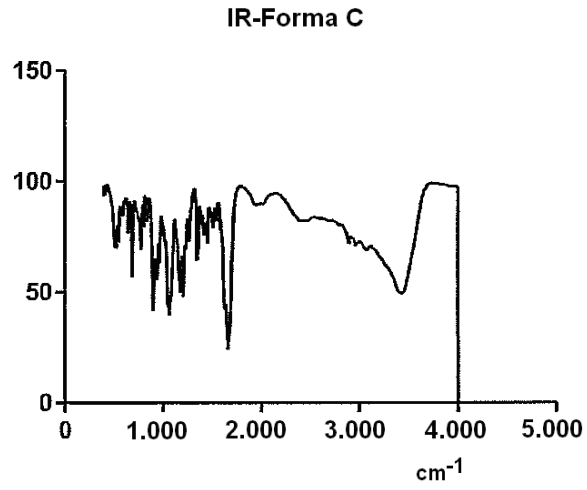


Fig. 3c

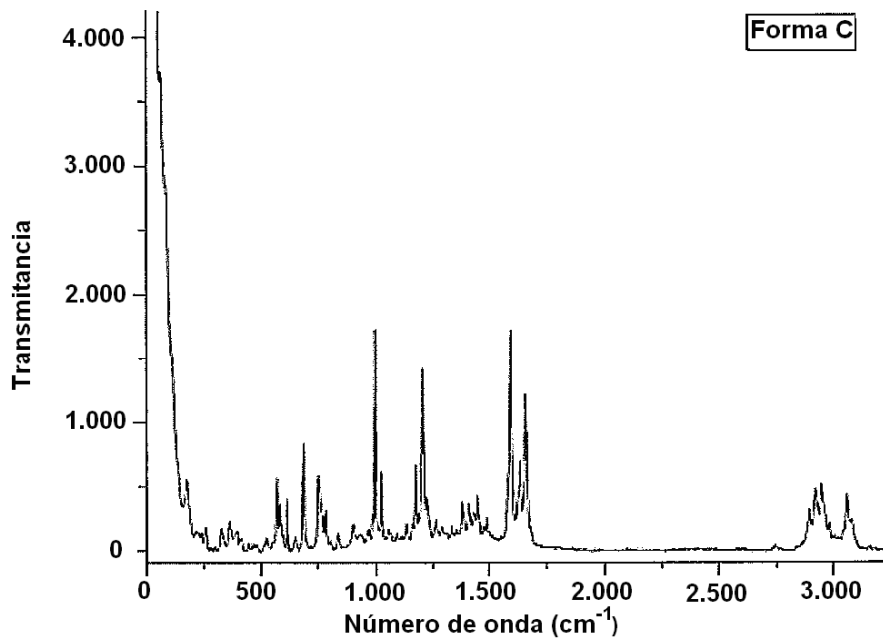


Fig. 3d

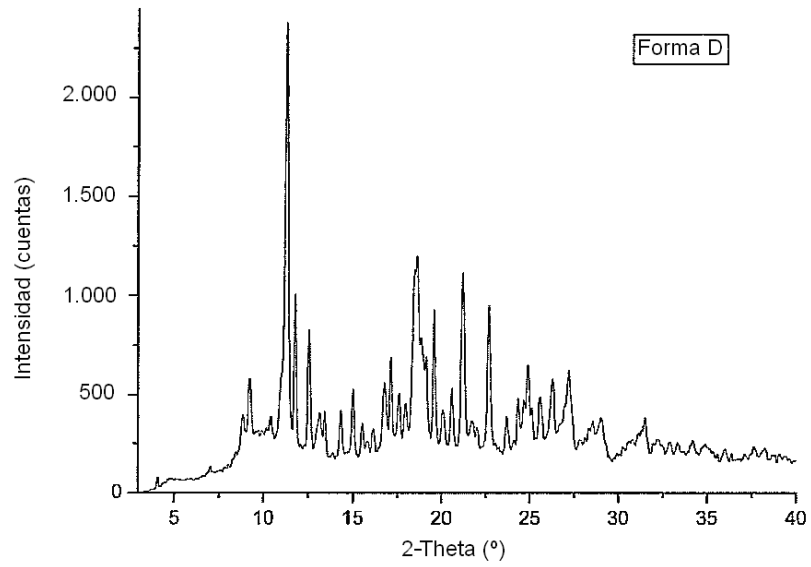


Fig. 4a

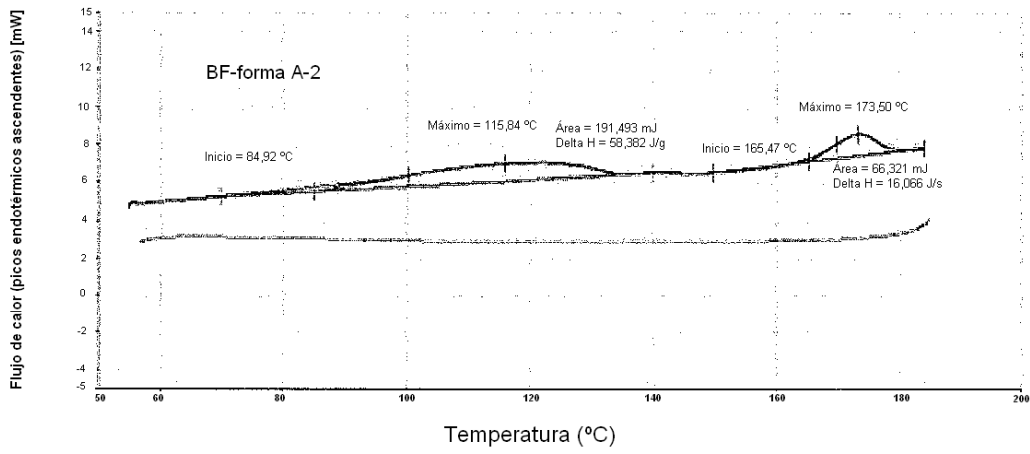


Fig. 4b

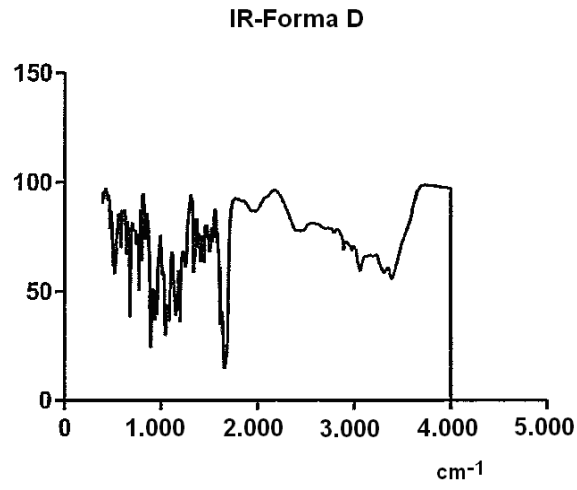


Fig. 4c

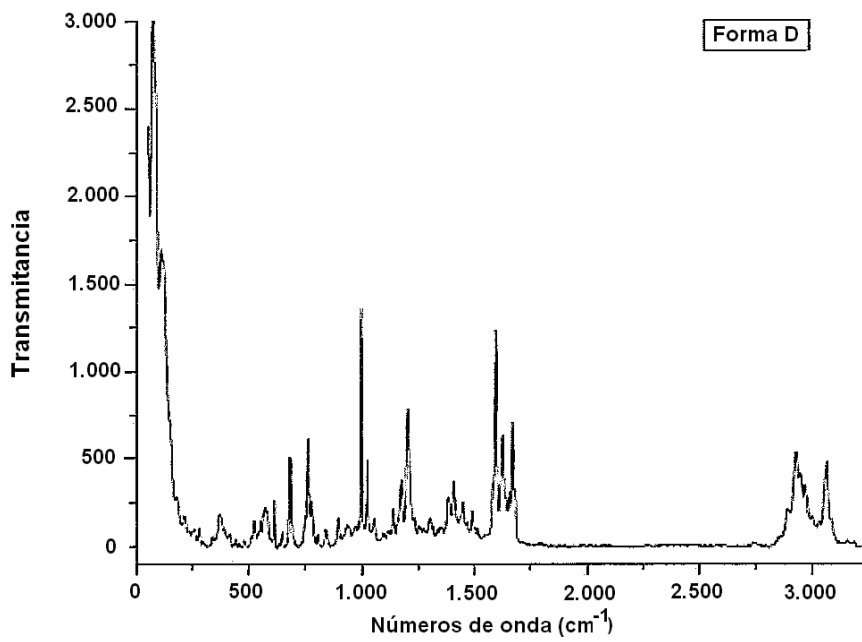


Fig. 4d



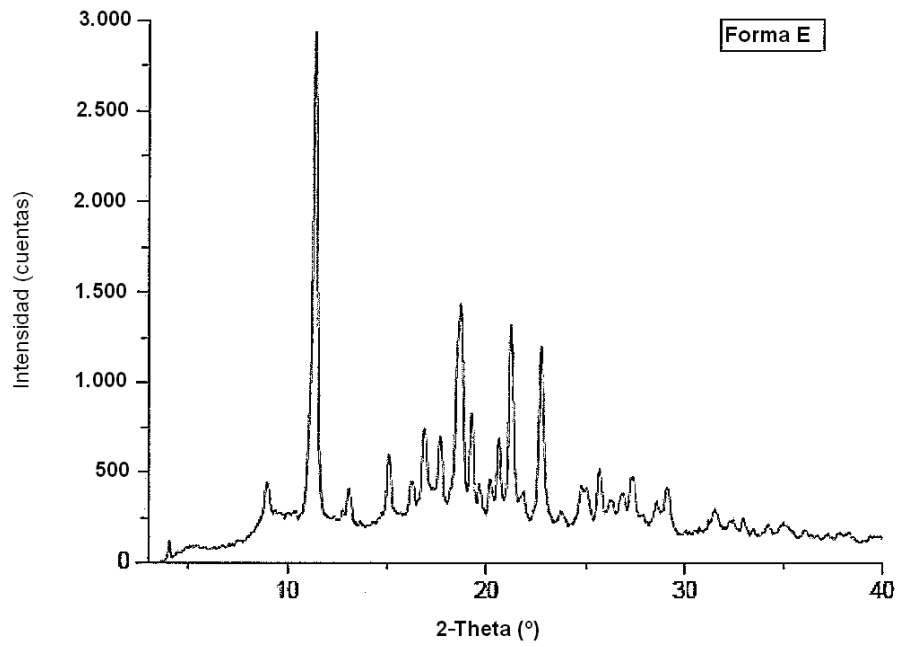


Fig. 5a

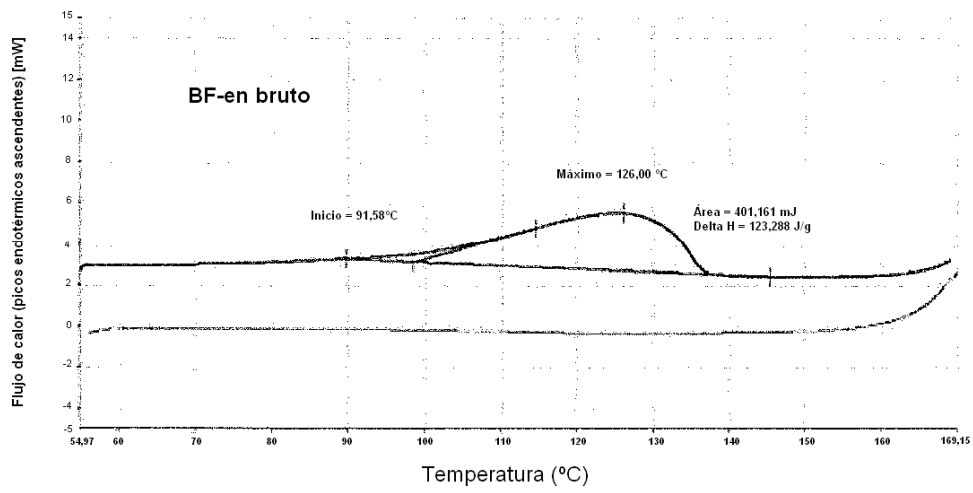


Fig. 5b

IR-Forma E

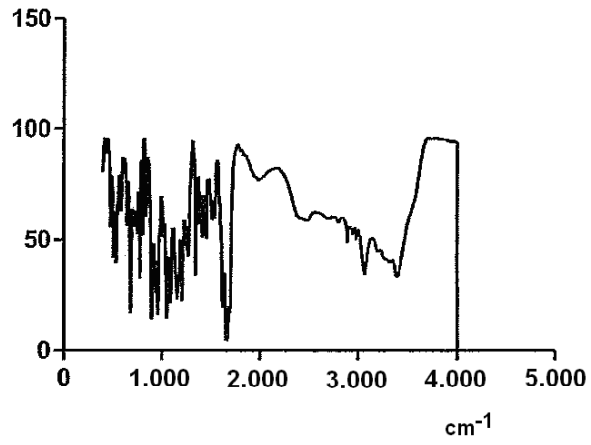


Fig. 5c

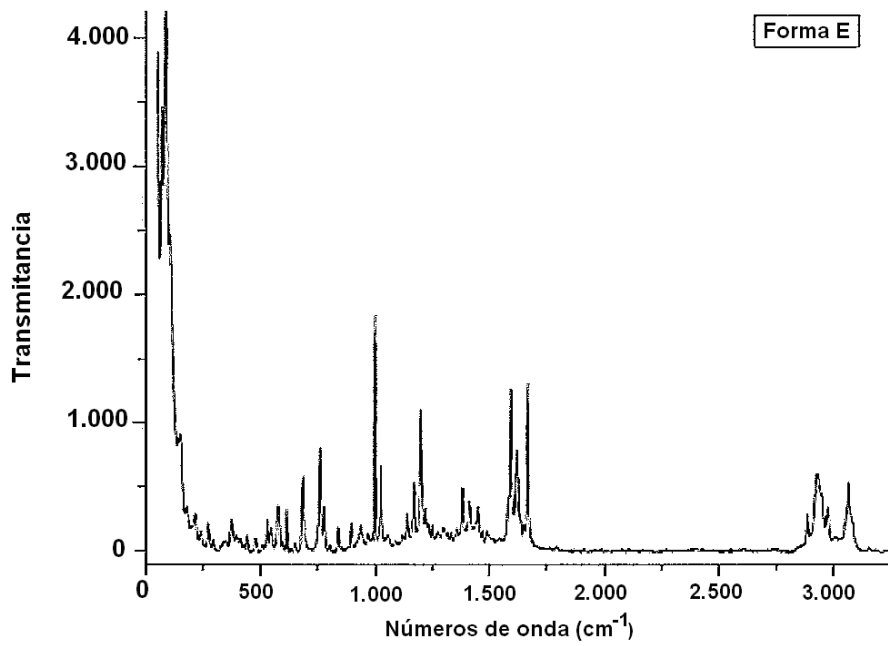


Fig. 5d

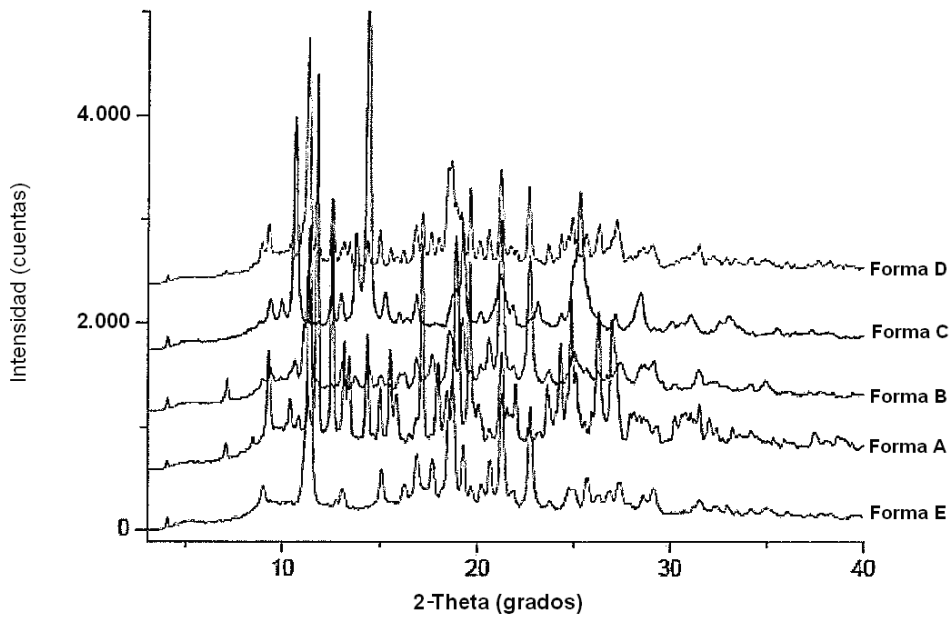


Fig. 6

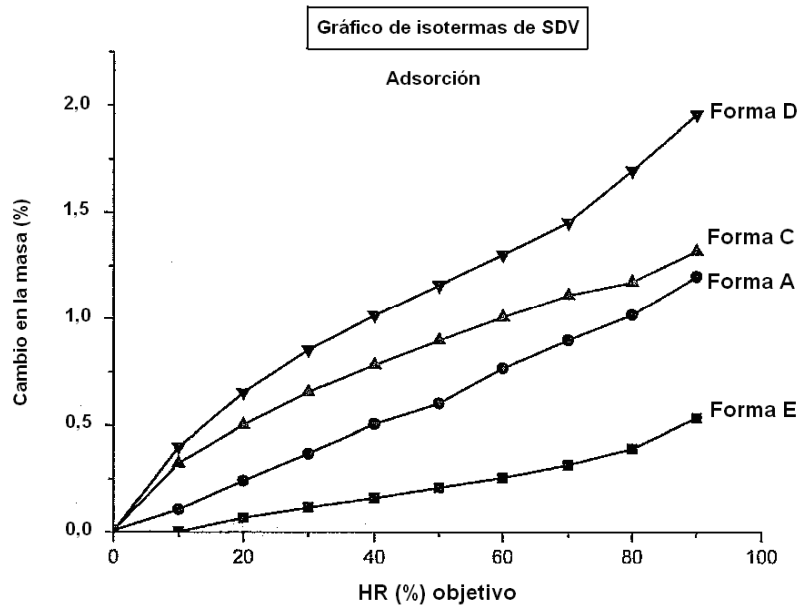


Fig. 7