

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 944**

51 Int. Cl.:

C07D 309/40 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2015** **PCT/EP2015/074653**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2016** **WO16066555**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2015** **E 15784705 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017** **EP 3160951**

54 Título: **Formas cristalinas de maltol férrico**

30 Prioridad:

28.10.2014 GB 201419174

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

04.04.2018

73 Titular/es:

SHIELD TX (UK) LIMITED (100.0%)
Northern Design Centre Baltic Business Quarter
Gateshead Tyne And Wear
NE8 3DF, GB

72 Inventor/es:

CHILDS, DAVID PAUL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 661 944 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de maltol férrico

- 5 La presente invención se refiere a nuevos polimorfos de un compuesto, a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y a procesos para la obtención de los mismos.

10 Un suministro adecuado de hierro al cuerpo es un requisito esencial para el crecimiento de los tejidos y el mantenimiento de un buen estado de salud tanto en el ser humano como en los animales. Además, en determinadas afecciones patológicas donde hay una pérdida de sangre gradual, o donde hay una mala distribución de hierro en el cuerpo, puede haber un estado de bajas reservas de hierro en el cuerpo, lo que conduce a una deficiencia de hierro y una anemia crónica simultánea. Esto se observa en las enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, tal como úlceras gástricas y pépticas, esofagitis por reflujo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

- 15 La anemia también puede aparecer tras las operaciones que dan como resultado una pérdida de sangre grave y puede estar asociada a infecciones gastrointestinales, tales como aquellas causadas por *Helicobacter pylori*.

20 El maltol férrico comprende un complejo de un hierro férrico y tres aniones de maltol y tiene la siguiente fórmula molecular: $(C_6H_5O_3)_3Fe$. El maltol también se conoce como 3-hidroxi-2-metil-4-pirona.

Las formas polimórficas se producen donde la misma composición de materia cristaliza en una disposición de red diferente, dando como resultado diferentes propiedades termodinámicas y estabilidades específicas de la forma polimórfica particular.

- 25 El documento WO 03/097627 A1 describe un método para formar compuestos de hidroxipirona de hierro.

El documento EP 0 159 917 A3 describe una composición farmacéutica que contiene un complejo hidroxipirona-hierro.

- 30 El documento WO 2012/101442 A1 describe un método para formar compuestos de hidroxipirona de hierro.

Schindwein et al. (Dalton Transactions, 2006, Volumen 10, páginas 1313-1321) describe complejos lipófilos de 3-hidroxi-4-piridinonato hierro (III).

- 35 El maltol férrico se conoce desde hace aproximadamente 100 años, pero no se han identificado polimorfos ni se han estudiado antes de la presente invención.

40 Actualmente, se ha descubierto que es posible producir diferentes polimorfos de maltol férrico, formas cristalinas que pueden denominarse en el presente documento "compuestos de la invención". Una forma polimorfa puede ser preferible en algunas circunstancias, cuando se requieren determinados aspectos, tales como facilidad de preparación y estabilidad, tal como estabilidad termodinámica. En otras situaciones, se puede preferir un polimorfo diferente para una mayor solubilidad y/o una farmacocinética superior. Los polimorfos de la invención pueden proporcionar ventajas en términos de mejora o mejor biodisponibilidad o mejora o mejor estabilidad o solubilidad.

- 45 El término "maltol férrico", tal como se usa en el presente documento, se refiere tanto al trimaltol férrico como a la designación INN maltol férrico.

50 En un aspecto de la invención, se proporciona un polimorfo de Forma I de maltol férrico caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos cristalinos característicos expresados en grados 2-theta, en cada uno de 15,6 y 22,5 $\pm$ 0,25 o 0,2 grados, opcionalmente, en donde el polimorfo de Forma I comprende más de aproximadamente el 92 % en peso de maltol férrico basado en el peso del polimorfo, tal como más de aproximadamente el 95 % en peso, preferentemente más de aproximadamente el 96 % en peso, o aproximadamente el 98 % en peso, o aproximadamente el 99 % en peso, tal como aproximadamente el 99,8 % en peso.

55 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un polimorfo de Forma II de maltol férrico caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico expresado en grados 2-theta en 8,3 $\pm$ 0,25 grados.

60 En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un polimorfo de Forma III de maltol férrico caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico expresado en grados 2-theta en 7,4 $\pm$ 0,25 grados.

65 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona un polimorfo de Forma IV de maltol férrico caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados 2-theta en 9,5 y 14,5 $\pm$ 0,2 grados.

Las mediciones de grados 2-theta, en general, se refieren a mediciones a temperatura ambiente, tal como de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 °C, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 °C.

Las intensidades relativas de los picos pueden variar, dependiendo de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento de montaje de la muestra, el instrumento particular empleado y la morfología de la muestra. Además, la variación de los instrumentos y otros factores pueden influir en los valores 2-theta. Por lo tanto, las asignaciones de pico de XRPD para los polimorfos de la invención, tal como se define en el presente documento en cualquier realización, pueden variar, por ejemplo, $\pm 0,2$, tal como $\pm 0,1$ o $\pm 0,05$. El término "aproximadamente" en relación con los valores de pico de XRPD puede incluir, por ejemplo, $\pm 0,25$ o $\pm 0,2$, tal como $\pm 0,1$ o $\pm 0,05$. Estos intervalos pueden aplicarse a cualquiera de los valores de pico en grados mencionados en el presente documento.

En otra realización de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un polimorfo de maltol férrico, tal como polimorfo de Forma I o Forma II, que comprende combinar citrato férrico con aniones de maltol para formar una mezcla que comprende maltol férrico y en donde el proceso comprende el uso de un cristal simiente de maltol férrico. El cristal simiente puede comprender un polimorfo de Forma I y/o Forma II, tal como se describe en el presente documento, y estos polimorfos pueden prepararse usando los métodos que se describen en el presente documento.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de polimorfo de Forma I, que comprende combinar citrato férrico con aniones de maltol para formar una mezcla que comprende polimorfo de Forma I de maltol férrico, en donde el proceso comprende el uso de un cristal simiente de maltol férrico que comprende polimorfo de Forma I y/o Forma II y preferentemente en donde el polimorfo formado se lava (normalmente con agua) antes del secado.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de polimorfo de Forma II, que comprende combinar citrato férrico con aniones de maltol en solución para formar una mezcla que comprende polimorfo de Forma II de maltol férrico, en donde el proceso preferentemente comprende el uso de un cristal simiente de maltol férrico que comprende polimorfo de Forma I y/o Forma II y preferentemente en donde el polimorfo formado se lava (normalmente con agua) antes del secado.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un polimorfo de acuerdo con la invención, o mezclas de los mismos, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención proporciona una composición que comprende polimorfos de Forma I y Forma II, tal como se define en el presente documento.

En un aspecto de la invención, el polimorfo de la invención es para su uso en la prevención o el tratamiento de la deficiencia de hierro con o sin anemia en un sujeto. La anemia es preferentemente anemia por deficiencia de hierro.

En un aspecto adicional de la divulgación, se proporciona el uso de un polimorfo de la divulgación para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de la deficiencia de hierro con o sin anemia en un sujeto. La anemia es preferentemente anemia por deficiencia de hierro.

La divulgación además proporciona un método para la prevención o el tratamiento de la deficiencia de hierro con o sin anemia, método que comprende la administración de un polimorfo de acuerdo con la divulgación a un sujeto que necesita tal tratamiento. La anemia es preferentemente anemia por deficiencia de hierro.

Preferentemente, los polimorfos de la invención se obtienen en formas que son más de aproximadamente el 90 %, tal como más de aproximadamente el 95 % cristalinas (por ejemplo, más de aproximadamente el 98 % cristalinas y, particularmente, el 100 % o casi el 100 % cristalinas). La expresión "sustancialmente cristalina" incluye más de aproximadamente el 60 %, preferentemente más de aproximadamente el 75 %, y más preferentemente más de aproximadamente el 80 % (tal como aproximadamente el 90 %) cristalina. El grado (%) de cristalinidad puede ser determinado por el experto en la materia usando difracción de rayos X en polvo (XRPD). Se pueden usar también otras técnicas, tales como RMN en estado sólido, FT-IR, espectroscopía Raman, microcalorimetría por calorimetría de barrido diferencial (DSC) y cálculos de la densidad verdadera. Los polimorfos de la invención pueden estar caracterizados por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos cristalinos característicos con valores 2-Theta aproximados (en grados), así como una indicación de la intensidad relativa de esos picos entre paréntesis, donde un porcentaje de intensidad relativa de aproximadamente el 25-100 % se denomina "vs" (muy fuerte), aproximadamente el 10-25 % se denomina "s" (fuerte), aproximadamente el 3-10 % se denomina "m" (medio) y aproximadamente el 1-3 % se denomina "w" (débil).

Forma I:

El polimorfo de Forma I preferentemente comprende picos cristalinos característicos con valores 2-Theta (en grados) de aproximadamente (es decir, en aproximadamente o en alrededor de) 15,6 y 22,5 $\pm 0,25$, o 0,2 grados. El patrón de difracción normalmente no comprende picos en uno o más, o todos, o cada uno de, aproximadamente 6,9, 7,4,

8,3, 9,3, 10,5, o aproximadamente 11,8 grados, tal como 8,3 u $11,8 \pm 0,25$, o $\pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

5 Preferentemente, el polimorfo de Forma I de maltol férrico está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos cristalinos característicos expresados en grados 2-theta en 15,6 y $22,5 \pm 0,2$ o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

10 El polimorfo de Forma I puede estar caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos adicionales expresados en grados 2-theta seleccionados entre aproximadamente 11,4, 12,8, 13,7, 16,9, 18,5, 19,6, 20,0, 20,7, 23,0, 23,8, 25,2, 25,8, o $28,0 \pm 0,25$ o $\pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

15 Preferentemente, el polimorfo de Forma I está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende dos o más, tres o más, cuatro o más, o cinco o más picos adicionales expresados en grados 2-theta seleccionados entre aproximadamente 11,4, 12,8, 13,7, 16,9, 18,5, 19,6, 20,0, 20,7, 23,0, 23,8, 25,2, 25,8, o $28,0 \pm 0,25$ o $\pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

20 Por ejemplo, el polimorfo de Forma I preferentemente comprende picos cristalinos característicos con valores 2-Theta (en grados), en cada uno de 11,4, 15,6, 16,9, 22,5, y 23,8, y, opcionalmente, uno o más, dos o más, tres o más, o cada uno de, 13,7, 19,6, 20,7, 22,5, 25,2 y $25,8 \pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

25 Por ejemplo, el polimorfo de Forma I puede estar caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados 2-theta, en cada uno de aproximadamente 11,4, 12,8, 13,7, 15,6, 16,9, 18,5, 19,6, 20,0, 20,7, 22,5, 23,0, 23,8, 25,2 y $25,8 \pm 0,2$ o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados, opcionalmente, en donde el patrón de difracción no comprende picos en uno o más, o ambos o cada uno de, aproximadamente 8,3, 10,5, y aproximadamente 11,7 grados, tal como 8,3, 10,5, o $11,7 \pm 0,25$, o $\pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

30 Lo más preferentemente, el polimorfo de Forma I comprende todos los picos característicos, tal como se muestra en el Ejemplo 1 de aquí en adelante, y el polimorfo de Forma I preferentemente puede estar caracterizado por el difractograma de rayos X en polvo que se muestra esencialmente en la Figura 3 a temperatura ambiente.

35 El polimorfo de Forma I puede tener una solubilidad en agua, tal como agua destilada o desionizada, a 23 °C igual a o más de aproximadamente 9,0 mg/ml, tal como de aproximadamente 9,0 a aproximadamente 12 mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 9,3 a aproximadamente 11 mg/ml, o de aproximadamente 9,5 a aproximadamente 10,5 mg/ml, tal como aproximadamente 9,6 mg/ml.

40 El polimorfo de Forma I preferentemente comprende más de aproximadamente el 92 % en peso de maltol férrico cristalino basado en el peso del polimorfo, tal como más de aproximadamente el 95 % en peso, preferentemente más de aproximadamente el 96 % en peso, o aproximadamente el 98 % en peso, o aproximadamente el 99 % en peso, tal como aproximadamente el 99,8 % en peso.

El punto de fusión del polimorfo de Forma I es normalmente aproximadamente 300 °C, tal como $299,8 \text{ °C} \pm 0,5 \text{ °C}$.

45 Como alternativa, o, además, el polimorfo de Forma I, tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores, puede estar caracterizado por un punto de fusión de aproximadamente 300 °C, tal como $299,8 \text{ °C} \pm 0,5 \text{ °C}$.

Forma II:

50 El polimorfo de Forma II preferentemente comprende un pico cristalino característico con valor 2-Theta (en grados) de aproximadamente (es decir, en aproximadamente o en alrededor de) $8,3 \pm 0,25$, o $\pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados. El patrón de difracción normalmente no comprende picos en uno o más, o todos, o cada uno de, aproximadamente 6,9, 7,4, 9,3, 9,5, 10,5, 11,4 o aproximadamente 13,7 grados, tal como $11,4$ o $13,8 \pm 0,25$, o $\pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

60 Preferentemente, el polimorfo de Forma II comprende picos cristalinos característicos con valores 2-Theta (en grados) de aproximadamente (es decir, en aproximadamente o en alrededor de) 8,3 y 11,8 grados $\pm 0,25$, o $\pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados y, opcionalmente, en donde el patrón de difracción no comprende picos en dos o más de aproximadamente 11,4, 12,8, 16,9, o $19,6 \pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

65 El polimorfo de Forma II, como alternativa, comprende picos cristalinos característicos con valores 2-Theta (en grados) de aproximadamente (es decir, en aproximadamente o en alrededor de) 8,3 y 11,8 grados $\pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados y en donde el patrón de difracción no comprende picos en $11,4$ y/o $19,6 \pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

Preferentemente, el polimorfo de Forma II comprende picos cristalinos característicos con valores 2-Theta (en grados) de aproximadamente (es decir, en aproximadamente o en alrededor de) cada uno de 8,3, 11,8, 13,4, 14,5, y 15,6, y, opcionalmente, uno o más, dos o más, tres o más, o cada uno de, 15,5, 16,7, 21,1, 22,8, y 24,6 grados $\pm$ 0,25, o $\pm$ 0,2, o $\pm$ 0,1, tal como aproximadamente $\pm$ 0,05 grados.

Normalmente, el polimorfo de Forma II está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos adicionales expresados en grados 2-theta seleccionados entre aproximadamente 11,8, 12,5, 13,4, 14,5, 15,5, 15,6, 16,2, 16,7, 18,7, 19,2, 19,9, 20,6, 21,1, 22,8, 23,7, 24,6, 25,1, 25,7, 27,1, o 29,1 $\pm$ 0,2, o $\pm$ 0,1, tal como aproximadamente $\pm$ 0,05 grados.

Más preferentemente, el polimorfo de Forma II está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende dos o más, tres o más, cuatro o más o cinco o más picos adicionales expresados en grados 2-theta seleccionados entre aproximadamente 11,8, 12,5, 13,4, 14,5, 15,5, 15,6, 16,2, 16,7, 18,7, 19,2, 19,9, 20,6, 21,1, 21,7, 22,8, 23,7, 24,6, 25,1, o 25,7 $\pm$ 0,2, o $\pm$ 0,1, tal como aproximadamente $\pm$ 0,05 grados.

Por ejemplo, el polimorfo de Forma II puede estar caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados 2-theta en cada uno de aproximadamente 8,3, 11,8, 12,5, 13,4, 14,5, 15,5, 15,6, 16,2, 16,7, 18,7, 19,2, 19,9, 20,6, 21,1, 22,8, 23,7, 24,6, 25,1, y 25,7, y, opcionalmente, 27,1 y 29,1 $\pm$ 0,2, o $\pm$ 0,1 tal como aproximadamente $\pm$ 0,05 grados, y, opcionalmente, en donde el patrón de difracción no comprende picos en uno o más o todos de aproximadamente 11,4, 12,7, 16,9, o 19,6 $\pm$ 0,2, o $\pm$ 0,1 tal como aproximadamente $\pm$ 0,05 grados, preferentemente 11,4 $\pm$ 0,2, o $\pm$ 0,1, tal como aproximadamente $\pm$ 0,05 grados.

Lo más preferentemente, el polimorfo de Forma II comprende todos los picos característicos, tal como se muestra en el Ejemplo 2 de aquí en adelante, y el polimorfo Forma II puede estar caracterizado por el difractograma de rayos X en polvo que se muestra esencialmente en la Figura 5 a temperatura ambiente.

El polimorfo de Forma II puede tener una solubilidad en agua, tal como agua destilada o desionizada, a 23 °C menor de o igual a 7,0 mg/ml, tal como de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,9 mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,5 mg/ml, o de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,2 mg/ml, tal como aproximadamente 5,9 mg/ml.

El polimorfo de Forma II preferentemente comprende más del 70 %, 80 % o 90 %, tal como más del 95 %, o más del 99 % en peso de maltol férrico cristalino basado en el peso del polimorfo.

El punto de fusión del polimorfo de Forma II es normalmente aproximadamente 294 °C, tal como aproximadamente 293,7 °C $\pm$ 1 °C.

Como alternativa, o, además, el polimorfo de Forma II, tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores, puede estar caracterizado por un punto de fusión de aproximadamente 294 °C, tal como aproximadamente 293,7 °C $\pm$ 1 °C.

Forma III:

El polimorfo de Forma III preferentemente comprende un pico cristalino característico con valor 2-Theta (en grados) de aproximadamente (es decir, en aproximadamente o en alrededor de) 7,4 $\pm$ 0,3, $\pm$ 0,25, o 0,2, o $\pm$ 0,1, tal como aproximadamente $\pm$ 0,05 grados. El patrón de difracción normalmente no comprende picos en uno o más, o dos o más, o tres o más o cada uno de, aproximadamente 6,9, 8,3, 9,5, 11,3, 12,0, 12,5, 12,9, 14,5, o aproximadamente 15,8 grados, tal como 6,9, 9,5, 11,3 $\pm$ 0,25, o $\pm$ 0,2, o $\pm$ 0,1, tal como aproximadamente $\pm$ 0,05 grados.

El polimorfo de Forma III es normalmente un solvato que comprende, por ejemplo, 1-4-dioxano, en la estructura de cristal.

Preferentemente, el polimorfo de Forma III comprende picos cristalinos característicos con valores 2-Theta (en grados) de aproximadamente (es decir, en aproximadamente o en alrededor de) 7,4 y 9,3 y, opcionalmente, 22,5 grados $\pm$ 0,2, o $\pm$ 0,1, tal como aproximadamente $\pm$ 0,05 grados y, opcionalmente, en donde el patrón de difracción no comprende picos en dos o más de aproximadamente 9,5, 11,4, 12,9, 16,3, 19,6, 19,8, y 22,9 $\pm$ 0,1 tal como aproximadamente $\pm$ 0,05 grados.

El polimorfo de Forma III, como alternativa, comprende picos cristalinos característicos con valores 2-Theta (en grados) de aproximadamente (es decir, en aproximadamente o en alrededor de) cada uno de 7,4 y 9,3 y 22,5 grados $\pm$ 0,2, o $\pm$ 0,1, tal como aproximadamente $\pm$ 0,05 grados.

Preferentemente, el polimorfo de Forma III comprende picos cristalinos característicos con valores 2-Theta (en grados) de aproximadamente (es decir, en aproximadamente o en alrededor de) cada uno de 7,4, 9,3, 22,1, 22,5 y 23,6 y, opcionalmente, uno o más, dos o más, tres o más, o cada uno de, 11,6, 13,6, 14,0, 15,1, 17,0, 18,2, 24,9 y 27,4 grados $\pm$ 0,2, o $\pm$ 0,1, tal como aproximadamente $\pm$ 0,05 grados.

Normalmente, el polimorfo de Forma III está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos adicionales expresados en grados 2-theta seleccionados entre aproximadamente 9,3, 10,5, 11,6, 13,6, 14,0, 15,1, 17,0, 17,7, 18,2, 18,7, 20,5, 21,2, 22,1, 22,5, 23,6, 24,9, 27,4 o $30,6 \pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

Más preferentemente, el polimorfo de Forma III está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende dos o más, tres o más, cuatro o más o cinco o más picos adicionales expresados en grados 2-theta seleccionados entre aproximadamente 9,3, 10,5, 11,6, 13,6, 14,0, 15,1, 17,0, 17,7, 18,2, 18,7, 20,5, 21,2, 22,1, 22,5, 23,6, 24,9, 27,4 o $30,6 \pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

Por ejemplo, el polimorfo de Forma III puede estar caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados 2-theta en cada uno de aproximadamente 7,4, 9,3, 11,6, 13,6, 14,0, 15,1, 17,0, 17,7, 18,2, 18,7, 20,5, 21,2, 22,1, 22,5, 23,6, 24,9, y $27,4 \pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

Lo más preferentemente, el polimorfo de Forma III comprende todos los picos característicos, tal como se muestra en el Ejemplo 3 de aquí en adelante, y el polimorfo de Forma III puede estar caracterizado por el difractograma de rayos X en polvo que se muestra esencialmente en la Figura 7 a temperatura ambiente.

El polimorfo de Forma III preferentemente comprende más del 70 %, 80 % o 90 %, tal como más del 95 %, o más del 99 % en peso de maltol férrico cristalino basado en el peso del polimorfo.

El punto de fusión del polimorfo de Forma III es normalmente aproximadamente 301 °C, tal como $301 \text{ °C} \pm 0,5 \text{ °C}$.

Como alternativa, o, además, el polimorfo de Forma III, tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores, puede estar caracterizado por un punto de fusión de aproximadamente 301 °C, tal como $301 \text{ °C} \pm 0,5 \text{ °C}$.

Forma IV:

El polimorfo de Forma IV preferentemente comprende picos cristalinos característicos con valores 2-Theta (en grados) de aproximadamente (es decir, en aproximadamente o en alrededor de) 9,5 y $14,5 \pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados. El patrón de difracción normalmente no comprende picos en uno o más, o dos o más, o tres o más o cada uno de, aproximadamente 6,9, 8,3, 10,5, 11,7, 12,0, 12,2, 12,5, 13,0, 13,4, y aproximadamente 15,8 grados, tal como $6,9, 8,3, 11,7 \pm 0,25$, o $\pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

La Forma IV normalmente no es un solvato y no comprende, en general, disolvente en la estructura de cristal.

Preferentemente, el polimorfo de Forma IV comprende picos cristalinos característicos con valores 2-Theta (en grados) de aproximadamente (es decir, en aproximadamente o en alrededor de) 9,5 y 14,5 y, opcionalmente, 15,5 grados $\pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

El polimorfo de Forma IV, como alternativa, comprende picos cristalinos característicos con valores 2-Theta (en grados) de aproximadamente (es decir, en aproximadamente o en alrededor de) 9,5, 14,5 y 15,5 grados $\pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

Preferentemente, el polimorfo de Forma IV comprende picos cristalinos característicos con valores 2-Theta (en grados) de aproximadamente (es decir, en aproximadamente o en alrededor de) cada uno de 9,5, 11,4, 12,8, 14,5 y 15,5, y, opcionalmente, uno o más, dos o más, tres o más, o cada uno de, 19,9, 23,1, 25,0 y 25,8 grados $\pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

Normalmente, el polimorfo de Forma IV está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos adicionales expresados en grados 2-theta seleccionados entre aproximadamente 11,4, 12,8, 13,7, 15,5, 18,5, 19,9, 23,1, 25,0 y $25,8 \pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

Más preferentemente, el polimorfo de Forma IV está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende dos o más, tres o más, cuatro o más o cinco o más picos adicionales expresados en grados 2-theta seleccionados entre aproximadamente 11,4, 12,8, 13,7, 15,5, 18,5, 19,9, 23,1, 25,0 y $25,8 \pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

Por ejemplo, el polimorfo de Forma IV puede estar caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo, que comprende picos expresados en grados 2-theta en cada uno de 9,5, 11,4, 12,8, 14,5, 15,5, 19,9, y $23,1 \pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

Lo más preferentemente, el polimorfo de Forma IV comprende todos los picos característicos, tal como se muestra en el Ejemplo 4 de aquí en adelante, y el polimorfo Forma IV puede estar caracterizado por el difractograma de

rayos X en polvo que se muestra esencialmente en la Figura 9 a temperatura ambiente.

El polimorfo de Forma IV preferentemente comprende más del 70 %, 80 % o 90 %, tal como más del 95 %, o más del 99 % en peso de maltol férrico cristalino basado en el peso del polimorfo.

El punto de fusión del polimorfo de Forma IV es normalmente aproximadamente 303 °C, tal como 302,8 °C $\pm$ 1 o $\pm$ 0,5 °C.

Como alternativa, o, además, el polimorfo de Forma IV, tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores, puede estar caracterizado por un punto de fusión de aproximadamente 303 °C, tal como 302,8 °C $\pm$ 1 o $\pm$ 0,5 °C.

Los polimorfos de la invención preferentemente son sustancialmente y cristalográficamente puros. Por la expresión "sustancialmente y cristalográficamente puros" se entiende una forma cristalina del compuesto, tal como se considera mediante las mediciones de difracción de rayos X en polvo (XRPD), que contiene menos de aproximadamente el 5 %, más preferentemente menos de aproximadamente el 3 % y especialmente menos de aproximadamente el 1 % de otras formas cristalinas del compuesto y/o formas amorfas del compuesto.

De este modo, preferentemente, el polimorfo de Forma I está sustancialmente libre de las Formas II a IV, tal como se determina mediante, por ejemplo, XRPD, ^1H RMN en estado sólido, Raman o IR cercano. Además, preferentemente el polimorfo Forma II está sustancialmente libre de las Formas I, III y IV, según se determina por, por ejemplo, XRPD, ^1H RMN en estado sólido, Raman o IR cercano. Además, la Forma III está preferentemente sustancialmente libre de las Formas I, II y IV y la Forma IV está preferentemente sustancialmente libre de las Formas I, II y III, tal como se determina mediante, por ejemplo, XRPD, ^1H RMN en estado sólido, Raman o IR cercano. En este aspecto de la invención, la expresión "sustancialmente libre de" significa que la suma de las cantidades de las otras formas es menor del 50 % en peso, más preferentemente igual a o menor del 20 %, más preferentemente igual a o menor del 10 % en peso, más preferentemente igual a o menor del 5 % en peso, más preferentemente igual a o menor del 1 % en peso, o preferentemente igual a o menor del 0,1 %, tal como aproximadamente el 0 % basada en la cantidad del polimorfo.

Se ha descubierto que, sorprendentemente, las condiciones del proceso, tales como tamaño de lote, disolvente para la recristalización o suspensión, tipo de cristal simiente, condiciones de suspensión y condiciones de lavado o secado, pueden influir en el polimorfo de maltol férrico que se produce.

La invención proporciona un proceso para la preparación de un polimorfo de maltol férrico, tal como Forma I o Forma II, que comprende combinar citrato férrico con aniones de maltol para formar polimorfo de maltol férrico y en donde el proceso comprende el uso de un cristal simiente de maltol férrico, tal como un cristal simiente de polimorfo de Forma I y/o Forma II, tal como se describe en el presente documento.

El polimorfo de Forma III, tal como se define en el presente documento, puede producirse mediante un proceso que comprende combinar el polimorfo de Forma I y/o Forma II, tal como se define en el presente documento, con una solución que comprende 1,4-dioxano para formar una mezcla. La solución también puede comprender agua. La temperatura de la solución o mezcla puede ser más de aproximadamente 30 °C, tal como de 31 a 50 °C, tal como de 35 a 45 °C, por ejemplo, aproximadamente 40 °C.

La mezcla puede agitarse durante un período de 30 minutos a 2 horas, tal como aproximadamente 1 hora.

Preferentemente, después de agitar durante un período de tiempo, la mezcla se filtra, tal como filtrado por pulido. Un experto en la técnica entenderá que el filtrado por pulido, tal como mediante el uso de un filtro de vidrio sinterizado, puede retirar sustancialmente todas las partículas sólidas de una solución.

Preferentemente, el proceso para producir el polimorfo de Forma III no comprende el uso de un cristal simiente.

La mezcla, que ha sido preferentemente filtrada por pulido, preferentemente se enfría a temperatura ambiente y, opcionalmente, se filtra por succión para obtener un sólido. El sólido obtenido se puede secar, por ejemplo, en un horno de vacío, a una temperatura de, por ejemplo, al menos 40 °C, tal como aproximadamente 45 °C. El sólido obtenido comprende el polimorfo de Forma III.

El polimorfo de Forma IV, tal como se define en el presente documento, puede producirse mediante un proceso que comprende combinar el polimorfo de Forma I y/o Forma II, tal como se define en el presente documento, con una solución que comprende uno o más de 2-clorobutano, TBME (terc-butil metil éter) o 3-metil-1-butanol para formar una mezcla, seguido de cristalización.

El polimorfo de Forma IV puede obtenerse después de la cristalización por enfriamiento a partir de los disolventes anteriores, tal como una cristalización por enfriamiento con disolventes mixtos.

Preferentemente, el proceso para producir polimorfo de Forma IV no comprende el uso de un cristal simiente.

El proceso de la invención para formar el polimorfo de Forma I o Forma II, en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, puede comprender las siguientes etapas:

(a) formar una solución acuosa que comprende citrato férrico, tal como una solución de citrato férrico en una solución acuosa, tal como agua;

(b) combinar maltol con una base en una solución acuosa, tal como agua, para formar una solución que comprende aniones de maltol;

(c) combinar la solución acuosa de citrato férrico con la solución acuosa que comprende aniones de maltol, en donde se añade un cristal simiente de maltol férrico (polimorfo de Forma I y/o Forma II); y

(d) aislar el polimorfo de maltol férrico.

Normalmente, la Etapa (a) comprende calentar el citrato férrico en la solución, seguido de enfriamiento, por ejemplo, hasta una temperatura menor de o igual a aproximadamente 35 °C, tal como de aproximadamente 20 a 30 °C.

En la Etapa (b), la temperatura de la solución preferentemente se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 a 30 °C, tal como de aproximadamente 20 a 25 °C. La base puede ser cualquier base adecuada, pero es preferentemente un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio o potasio.

En cuanto a la Etapa (c), preferentemente se usa un exceso molar de los aniones de maltol respecto al hierro sobre la cantidad molar 3:1 requerida para formar maltol férrico. Por ejemplo, la relación molar de los aniones de maltol respecto al hierro férrico es preferentemente de más de 3:1, por ejemplo, la relación molar de los aniones de maltol respecto al hierro puede ser de aproximadamente 3,5:1 a 3,05:1, tal como aproximadamente 3,15:1.

La temperatura en la Etapa (c) puede mantenerse menor de aproximadamente 35 °C, tal como de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 °C. El cristal simiente de maltol férrico preferentemente se añade en una cantidad menor de aproximadamente el 1,5 % p/p basada en el rendimiento teórico de maltol férrico obtenible con las cantidades de citrato férrico y maltol usadas, tal como preferentemente de aproximadamente el 0,1 al 1,0 % p/p hasta el 0,5 % p/p del rendimiento teórico o máximo posible de maltol férrico.

Opcionalmente, se agitan las soluciones combinadas. La agitación puede continuarse durante un período de al menos 10 minutos, tal como 1 hora o mayor, tal como de 2 a 6 horas.

Una suspensión de maltol férrico en una solución acuosa, tal como agua, que, en general, comprende subproductos solubles, puede formarse durante la Etapa (c) y la suspensión puede dejarse, tal como con agitación, a temperatura ambiente durante un período de tiempo, tal como al menos 10 minutos. Como alternativa, la suspensión dejarse durante más de 10 minutos, tal como a temperatura ambiente y con agitación opcional, por ejemplo, durante al menos 30 minutos o al menos 2 horas.

La suspensión normalmente comprende un precipitado del maltol férrico en la solución, es decir, una suspensión de maltol férrico. La suspensión se lava preferentemente con agua, por ejemplo, al menos tres veces, para retirar subproductos solubles, y el maltol férrico resultante se seca. El secado puede llevarse a cabo usando cualquier medio conocido en la técnica. Puede usarse un secador de lecho de filtro.

El proceso de formación del polimorfo de Forma I normalmente comprende sembrar, tal como con un cristal simiente que comprende el polimorfo de Forma I y/o Forma II, aislar, tal como por filtración, lavar el precipitado que comprende el polimorfo de Forma I formado, tal como con agua, y secar el polimorfo lavado durante un período de, por ejemplo, 1 a 12 horas, tal como en un horno de vacío a una temperatura de más de 30 °C, tal como más de 45 °C, a una temperatura de más de 60 °C sin vacío. La suspensión que comprende el precipitado se agita preferentemente durante menos de 30 horas, tal como de 2 a 24 horas a temperatura ambiente, tal como de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 °C, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 °C.

El proceso de formación del polimorfo de Forma II normalmente comprende sembrar, tal como con un cristal simiente que comprende el polimorfo de Forma I y/o Forma II, aislar, tal como por filtración, lavar el precipitado que comprende el polimorfo de Forma II formado, tal como con agua, y secar el polimorfo lavado durante un período de, por ejemplo, más de 12 horas, tal como en un horno de vacío a una temperatura de más de 30 °C, tal como más de 45 °C, o a una temperatura de más de 60 °C sin vacío. La suspensión que comprende el precipitado se agita preferentemente durante menos de 30 horas, tal como de 36 a 48 horas a una temperatura de al menos 35 °C, tal como aproximadamente 40 °C.

El polimorfo de Forma II puede formarse también por agitación de una suspensión acuosa que comprende la Forma I durante un período prolongado de tiempo, tal como al menos 48 horas a una temperatura de más de o al menos

35 °C, tal como de aproximadamente 40 °C o superior.

El cristal simiente usado para producir el polimorfo de Forma I es preferentemente un cristal simiente que comprende la Forma I. El cristal puede obtenerse tal como se describe en el Ejemplo 1.

El cristal simiente usado para producir el polimorfo de Forma II puede ser los cristales simientes que comprenden los Polimorfos de Forma I y Forma II, que pueden prepararse tal como se describe en el presente documento.

El proceso puede llevarse a cabo como un proceso continuo o por lotes. Cuando el proceso se lleva a cabo como un proceso por lotes, la cantidad del lote puede, sorprendentemente, influir en la forma polimórfica que se produce.

Cuando el tamaño del lote es menor de o igual a 20 kg, tal como de 1 a 18 kg o de 5 o 10 a 16 kg, se puede producir el polimorfo de Forma I. Esto puede deberse a un tiempo de secado reducido. Como alternativa, cuando el tamaño del lote es de más de 20 kg, tal como de 21 a 100 kg, o de 25 a 50 kg, tal como de 22 a 28 kg, el polimorfo de Forma II puede producirse debido a un tiempo de secado prolongado. Si el tamaño del lote es de más de 20 kg y el cristal simiente es una mezcla de polimorfos de Forma I y Forma II, entonces se puede producir el polimorfo de Forma II. Si el tamaño del lote es de más de 20 kg y el cristal simiente es de polimorfo de Forma I, entonces se puede producir una mezcla de Forma I y Forma II.

Como puede apreciar el experto en la materia, la forma cristalina que se obtiene depende tanto de la cinética como de la termodinámica del proceso de cristalización. En determinadas condiciones termodinámicas (sistema de disolvente, temperatura, presión y concentración del compuesto de la invención), una forma cristalina puede ser más estable que otra (o, por supuesto, cualquier otra). Sin embargo, otras formas cristalinas que pueden tener, en comparación, una estabilidad termodinámica relativamente baja, pueden estar cinéticamente favorecidas. De este modo, además, los factores cinéticos, tales como tiempo, perfil de impurezas, agitación, presencia de semillas, etc. también pueden influir en las formas que aparecen. De este modo, los procedimientos debatidos en el presente documento pueden ser adaptados por el experto en la materia, según sea adecuado, para obtener la forma cristalina particular de maltol férrico.

Tal como se ha indicado anteriormente en el presente documento, los polimorfos de la invención también pueden estar caracterizados por un patrón de difracción de rayos X en polvo que es esencialmente de acuerdo con aquel que se muestra en la Figura 3, Figura 5, Figura 7 o Figura 9 adjuntas al presente documento a temperatura ambiente (véanse los Ejemplos 1 a 4). El experto en la materia apreciará que una forma polimórfica muestra "esencialmente" el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo que otra cuando es evidente para el experto en la materia a partir de los respectivos patrones (es decir, la separación relativa de los picos, teniendo en cuenta el error experimental, tal como orientación preferida de la muestra y respectivos ajustes del instrumento (por ejemplo, tipo de aparato, normalización y/o calibración)) que se ha formado la misma forma cristalina que para cada una de la Forma I, Forma II, Forma III y Forma IV.

Los polimorfos de la invención pueden tener una estabilidad física y/o química sorprendentemente mejorada.

El término "estable", tal como se define en el presente documento, incluye estabilidad química y estabilidad en estado sólido.

El término "estabilidad química" incluye que el compuesto se puede almacenar en una forma sólida aislada, o en la forma de una formulación sólida en la que puede proporcionarse en mezcla con vehículos, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, en condiciones normales de almacenamiento, con un grado insignificante de degradación química o descomposición.

La expresión "estabilidad en estado sólido" incluye que el compuesto se puede almacenar en una forma sólida aislada, o en la forma de una formulación sólida en la que puede proporcionarse en mezcla con vehículos, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, en condiciones normales de almacenamiento, con un grado insignificante de transformación en estado sólido (por ejemplo, cristalización, recristalización, pérdida de cristalinidad, transición de fase en estado sólido, hidratación, deshidratación, solvatación o desolvatación).

Los ejemplos de "condiciones normales de almacenamiento" incluyen temperaturas de entre menos de 80 y más de 50 °C (preferentemente entre 0 y 40 °C y más preferentemente temperatura ambiente, tal como entre 15 y 30 °C), presiones de entre 0,01 MPa y 0,2 MPa (preferentemente presión atmosférica) y/o exposición a 460 lux de luz UV/visible, durante períodos prolongados (es decir, más de o igual a seis meses). En tales condiciones, se puede hallar que los polimorfos de la invención son de menos de aproximadamente el 15 %, más preferentemente menos de aproximadamente el 10 % y especialmente menos de aproximadamente el 5 %, químicamente degradados/descompuestos, o transformados en estado sólido, según sea adecuado. El experto en la materia apreciará que los límites superiores e inferiores mencionados anteriormente para la presión y temperatura representan extremos de condiciones de almacenamiento normales, y que determinadas combinaciones de estos extremos no se experimentarán durante el almacenamiento normal (por ejemplo, una temperatura de 50 °C y una presión de 0,01 MPa).

El término "condiciones de almacenamiento normales" también puede incluir humedades relativas entre el 5 y el 95 % (preferentemente del 10 al 60 %). Sin embargo, en el caso de determinadas formas cristalinas de acuerdo con la invención, pueden producirse cambios en la conformación o estructura cristalina por hidratación y/o deshidratación como resultado de la exposición prolongada a determinados extremos de humedades relativas, a temperaturas/presiones normales.

La preparación y caracterización de los compuestos de la invención se describen a continuación en el presente documento. Las diferentes formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden caracterizarse fácilmente usando métodos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), por ejemplo, tal como se describe a continuación en el presente documento.

Los polimorfos de la invención pueden aislarse usando técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, decantación, filtración y/o centrifugación.

Se ha hallado que, mediante el empleo de los procesos de cristalización descritos en el presente documento, resulta posible producir los compuestos de la invención con una elevada pureza química.

Cuando se preparan los polimorfos de la invención, tal como se describe en el presente documento, el polimorfo resultante puede estar en una forma que tiene una estabilidad química y en estado sólido mejorada, tal como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, así como perfiles de higroscopicidad y solubilidad mejorados, en comparación con otros polimorfos de maltol férrico.

Los polimorfos de la invención son útiles porque poseen actividad farmacológica. Por lo tanto, estos se indican como productos farmacéuticos.

Los polimorfos de la invención se indican en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la deficiencia de hierro con o sin anemia, tal como anemia por deficiencia de hierro.

El término "sujeto", tal como se usa en el presente documento, incluye animales mamíferos, por ejemplo, seres humanos, así como animales, tal como vacas, perros, gatos, caballos, conejos y cerdos. Por lo tanto, los usos y el método de tratamiento descritos anteriormente pueden incluir el tratamiento de un organismo humano o animal.

El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un polimorfo, que confiere un efecto terapéutico al paciente tratado. El efecto puede ser objetivo (por ejemplo, medible por algún marcador o ensayo) o subjetivo (por ejemplo, el sujeto da una indicación de que siente un efecto).

Los polimorfos y las composiciones de la invención pueden administrarse por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, sublingual, mediante cualquier otra vía parenteral o por inhalación, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía tópica (por ejemplo, al pulmón y/o vías respiratorias o a la piel) en forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano y formulaciones de polvo seco; o sistémicamente, por ejemplo, por administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o por administración parenteral en forma de soluciones o suspensiones, o por administración subcutánea o por administración rectal en forma de supositorios o transdérmicamente. Preferentemente, los polimorfos y las composiciones de la invención se administran por vía oral.

Los polimorfos de la invención pueden administrarse solos, pero se administran preferentemente por medio de formulaciones farmacéuticas conocidas, incluyendo comprimidos, cápsulas o elixires para administración oral, supositorios para administración rectal, suspensiones o soluciones estériles para administración parenteral o intramuscular, y similares. El tipo de formulación farmacéutica se puede seleccionar teniendo en cuenta debidamente la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica convencional. Tales vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser químicamente inertes respecto a los compuestos activos y pueden no tener efectos secundarios perjudiciales de toxicidad en las condiciones de uso.

Tales formulaciones se pueden preparar de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional y/o aceptada. De otro modo, la preparación de formulaciones adecuadas puede ser lograda de manera no inventiva por el experto en la materia usando técnicas rutinarias y/o de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional y/o aceptada.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona de este modo una formulación farmacéutica que incluye un polimorfo de la invención, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, en mezcla con un adyuvante, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. Tales formulaciones se pueden administrar tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento. El polimorfo de la invención (es decir, la forma cristalina) que es el principio activo de la formulación farmacéutica se puede moler o triturar hasta dar partículas más pequeñas.

Dependiendo de, por ejemplo, la potencia y las características físicas del polimorfo de la invención (es decir, el principio activo), las formulaciones farmacéuticas que se pueden mencionar incluyen aquellas en las que el principio activo (es decir, el polimorfo de la invención) está presente en al menos el 1 % (o al menos el 10 %, al menos el 30 % o al menos el 50 %) en peso. Es decir, la relación de principio activo respecto a los otros componentes (es decir, la adición de adyuvante, diluyente y vehículo) de la composición farmacéutica es al menos 1:99 (o al menos 10:90, al menos 30:70 o al menos 50:50) en peso.

La cantidad de polimorfo de la invención en la formulación dependerá de la gravedad de la afección, y del paciente a tratar, así como del compuesto o compuestos que se empleen, pero el experto en la materia puede determinarla de manera no inventiva.

La invención además proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, proceso que comprende poner en asociación un polimorfo de la invención, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los polimorfos de la invención también pueden combinarse con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, aquellos que son también útiles en el tratamiento de la deficiencia de hierro con o sin anemia, tal como anemia por deficiencia de hierro. Como alternativa, los polimorfos de la invención pueden ser la única terapia usada. Los polimorfos y las composiciones de la invención también pueden combinarse con otras terapias.

Dependiendo del trastorno, el paciente a tratar, así como la vía de administración, los polimorfos y las composiciones de la invención pueden administrarse en diferentes dosis terapéuticamente eficaces a un paciente que lo necesite. Sin embargo, la dosis administrada a un mamífero, en particular, a un ser humano, en el contexto de la presente invención, debería ser suficiente para lograr una respuesta terapéutica en el mamífero en un período de tiempo razonable. Un experto en la técnica reconocerá que la selección de la composición y dosis exacta y la pauta posológica más adecuada también estarán influenciados, entre otras cosas, por las propiedades farmacológicas de la formulación, la naturaleza y la gravedad de la afección que se está tratando, y la condición física y la agudeza mental del receptor, así como la potencia del compuesto específico, la edad, el estado general, el peso corporal, el sexo y la respuesta del paciente a tratar, y la etapa/gravedad de la enfermedad.

La administración puede ser continua o intermitente (por ejemplo, mediante inyección en bolo). La dosificación también puede determinarse por el tiempo y frecuencia de administración. En el caso de administración parenteral u oral, la dosificación puede variar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg por día de un polimorfo de la invención.

En cualquier caso, el profesional médico, u otra persona experta, será capaz de determinar rutinariamente la dosificación real, que será la más adecuada para un paciente individual. Las dosificaciones mencionadas anteriormente son a modo de ejemplo del caso promedio; pueden ser, por supuesto, casos individuales en los que se ameritan intervalos de dosificaciones más altos o más bajos, y tales están dentro del alcance de la presente invención.

Dondequiera que se emplee la palabra "aproximadamente" en el presente documento, por ejemplo, en el contexto de cantidades (por ejemplo, valores, pesos, volúmenes, moles), temperaturas, grados de cristalinidad, grados de degradación, grados de pureza, grados de disolución y dosis de principios activos, se apreciará que tales variables son aproximadas y como tales pueden variar en ± 10 %, por ejemplo, ± 5 % y preferentemente ± 2 % (por ejemplo, ± 1 %) a partir de los números especificados en el presente documento.

Los polimorfos de la invención tienen la ventaja de que pueden estar en una forma que proporciona una facilidad de manipulación mejorada y pueden producirse en formas que tienen una estabilidad química y en estado sólido mejorada, en comparación con otras formas polimórficas de maltol férrico. De este modo, los polimorfos de la invención pueden ser estables cuando se almacenan durante períodos prolongados. En particular, el polimorfo de Forma II puede tener una estabilidad termodinámica mejorada, en comparación con otras formas polimórficas de maltol férrico.

Los polimorfos de la invención pueden tener también perfiles de solubilidad e higroscopicidad mejorados, en comparación con otras formas polimórficas de maltol férrico.

Los compuestos de la invención, es decir Formas I, II, III y IV polimórficas también pueden tener la ventaja de que pueden prepararse con buenos rendimientos, en una pureza superior, en menos tiempo, más convenientemente y en un coste menor que otras formas polimórficas de maltol férrico.

Los compuestos de la invención, es decir, las Formas I, II, III y IV polimórficas también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicas que, tener acción más prolongada que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, ser más fáciles de absorber que y/o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, mayor biodisponibilidad oral y/o menor depuración) que, y/o tener otras propiedades farmacológicas,

físicas o químicas útiles respecto de otros polimorfos de maltol férrico, ya sea para su uso en las indicaciones anteriormente indicadas o no.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la invención junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" incluye el significado normal de que los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con el principio activo (el maltol férrico) y no dañinos para los receptores de los mismos.

La composición puede estar en la forma de un sólido, tal como un polvo, cápsula o comprimido, o líquido. Los diluyentes y vehículos sólidos adecuados incluyen almidón, dextrina y estearato de magnesio. También se pueden usar agentes estabilizantes y de suspensión, tales como metilcelulosa y povidona, y otros agentes para comprimidos, tales como lactosa y adyuvantes de flujo, tales como Aerosil 2000TM.

Los diluyentes y vehículos particularmente útiles son agentes humectantes o tensioactivos, preferentemente tensioactivos no iónicos o iónicos. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen éter polioxil-10-oleílico y polisorbatos. Un ejemplo de un tensioactivo iónico adecuado es laurilsulfato sódico.

Los vehículos líquidos pueden ser estériles y libres de pirógenos: los ejemplos son solución salina y agua.

Los polimorfos y las composiciones de la presente invención pueden proporcionar ventajas particulares en relación con la formulación de complejos de hierro. Las formulaciones líquidas de los compuestos de hierro pueden ser particularmente adecuadas para la administración parenteral y oral. En tales aplicaciones, la solubilidad de algunos complejos de hierro conocidos es insatisfactoria.

Los polimorfos de maltol férrico y las composiciones que comprenden dichas formas pueden formularse con un diluyente o vehículo fisiológicamente aceptables para su uso como productos farmacéuticos para uso veterinario o humano de diversas maneras. Sin embargo, generalmente, se prefieren las composiciones en las que el diluyente o vehículo es distinto de una solución no estéril en agua y/o un disolvente orgánico. De este modo, el maltol férrico puede aplicarse como una composición acuosa, oleosa o emulsionada que incorpora un diluyente líquido, que, sin embargo, se empleará más habitualmente para la administración parenteral y, por lo tanto, puede ser convenientemente estéril y libre de pirógenos. Una forma de composición de particular interés tiene, de este modo, la forma de una solución estéril inyectable. Sin embargo, la administración oral es, más en general, preferible para el tratamiento de la deficiencia de hierro con o sin anemia en seres humanos, y las composiciones de la presente invención se dan preferentemente mediante tal vía.

Para la administración oral en seres humanos, es más usual el uso de composiciones que incorporen un vehículo sólido, por ejemplo, almidón, lactosa, dextrina o estearato de magnesio. Tales composiciones sólidas pueden conformarse, convenientemente, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas (incluyendo cápsulas de liberación sostenida), etc. Sin embargo, las preparaciones líquidas son especialmente útiles para la administración oral a pacientes que tienen dificultad para tragar formas sólidas. Tales dificultades son comunes en los pacientes que padecen anemias relacionadas con artritis.

También pueden considerarse otras formas de administración diferentes de por inyección o por vía oral, por ejemplo, el uso de supositorios.

Más de un polimorfo de maltol férrico de la presente invención puede estar contenido en una composición farmacéutica, aunque se prefiere que solo esté presente un solo polimorfo, y también se pueden incluir otros compuestos activos. Los aditivos típicos incluyen compuestos que tienen la capacidad de facilitar el tratamiento de la anemia, tal como ácido fólico. También se puede incluir una fuente de zinc.

Preferentemente, los polimorfos y las composiciones de la invención son adecuados para su uso en medicina.

Los polimorfos y las composiciones de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento de anemias graves que surgen de trastornos hemorrágicos, particularmente del tracto gastrointestinal. Muchos de los pacientes con tales trastornos son intolerantes a los compuestos ferrosos convencionales contra la anemia. Las preparaciones ferrosas pueden estar contraindicadas o ser objeto de advertencias en tales condiciones. Además, los pacientes que pueden necesitar transfusiones de sangre o tratamiento intrahospitalario con inyecciones intravenosas se pueden tratar de manera ambulatoria con los polimorfos y las composiciones de la presente invención, lo que ahorra costes sustanciales de tratamiento.

Los polimorfos y las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden usar en un método para el tratamiento de un sujeto para lograr un aumento en los niveles de hierro en el organismo del sujeto o en el torrente sanguíneo y/o en la prevención y/o tratamiento de la anemia, tal como la deficiencia de hierro con o sin anemia, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de composición, tal como se ha definido anteriormente.

Los polimorfos y las composiciones descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de la deficiencia de hierro con o sin anemia. La expresión "deficiencia de hierro", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la deficiencia de hierro sin anemia (esta podría ser, por ejemplo, la deficiencia de hierro que no ha avanzado a anemia). Para evitar dudas, la deficiencia de hierro con o sin anemia se relaciona con todas las enfermedades y afecciones relacionadas con la deficiencia de hierro y para las que el tratamiento con hierro sería terapéuticamente beneficioso. Tales enfermedades son aquellas que se reconocen que tienen una deficiencia de hierro como una complicación o que conducen a signos y síntomas. La deficiencia de hierro también se conoce como sideropenia o hipoferremia y resulta de un período prolongado de ingesta inadecuada de hierro; deficiencia en la absorción y/o pérdida excesiva de sangre (hierro).

Los síntomas y signos de la deficiencia de hierro pueden ser evidentes antes de que se produzca la anemia por deficiencia de hierro e incluyen, pero no se limitan a, fatiga, pérdida de cabello, contracciones musculares, irritabilidad, mareos, uñas frágiles o acanaladas, trastornos del apetito, tales como pica y pagofagia, función inmunológica dañada, insuficiencia cardíaca crónica, retraso del crecimiento, problemas de comportamiento y de aprendizaje en niños, cognición en los ancianos y síndrome de Plummer-Vinson (PVS).

Las afecciones relacionadas con la anemia por deficiencia de hierro incluyen, pero no se limitan a, enfermedad renal crónica (ERC), lupus sistémico (SLE), artritis reumatoide, cánceres hematológicos (por ejemplo, enfermedad de Hodgkin), infección bacteriana crónica (por ejemplo, osteomielitis), hepatitis vírica, VIH, SIDA, enfermedades del tracto gastrointestinal, por ejemplo, enfermedades inflamatorias del intestino (IBD), tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, situaciones ginecológicas y obstétricas, tales como metrorragia intensa, embarazo y parto.

Por ejemplo, los polimorfos de la invención pueden ser usados para mejorar la cognición en los ancianos. El término "ancianos" puede incluir, por ejemplo, mamíferos, tales como seres humanos, mayores de 60 años, entre 70 y 100 años.

Los polimorfos y las composiciones de la presente invención también se pueden usar en los tratamientos descritos en el documento WO 2009/138761, que se incorpora en el presente documento a modo de referencia.

La invención está ilustrada, pero no está limitada en modo alguno, mediante los siguientes ejemplos, con referencia a las figuras adjuntas en las que:

la Figura 1 muestra el proceso general que se puede usar para preparar los diferentes polimorfos de maltol férrico con las modificaciones desveladas en el presente documento.

La Figura 2 muestra el análisis DSC y TGA para el polimorfo de Forma I.

La Figura 3 muestra un difractograma de rayos X en polvo para el polimorfo de Forma I, obtenido por medio del Ejemplo 1 (se representan los valores de cps (intensidad) frente a los valores de 2θ -Theta).

La Figura 4 muestra el análisis DSC y TGA para el polimorfo de Forma II.

La Figura 5 muestra un difractograma de rayos X en polvo para el polimorfo de Forma II, obtenido por medio del Ejemplo 2 (se representan los valores de cps (intensidad) frente a los valores de 2θ -Theta).

La Figura 6 muestra el análisis DSC y TGA para el polimorfo de la Forma III.

La Figura 7 muestra un difractograma de rayos X en polvo para el polimorfo de Forma III, obtenido por medio del Ejemplo 3 (se representan los valores de cps (intensidad) frente a los valores de 2θ -Theta).

La Figura 8 muestra el análisis DSC y TGA para el polimorfo de Forma IV.

La Figura 9 muestra un difractograma de rayos X en polvo para el polimorfo de Forma IV, obtenido por medio del Ejemplo 4 (se representan los valores de cps (intensidad) frente a los valores de 2θ -Theta).

Las preferencias y las opciones para un aspecto, realización, característica o parámetro de la invención dados deben considerarse, a menos que el contexto indique lo contrario, tal como se han desvelado en combinación con cualquiera y todas las preferencias y opciones para todos los demás aspectos, realizaciones, características y parámetros de la invención. Por ejemplo, se pueden aplicar las características preferidas de los polimorfos cuando se usa el polimorfo en la composición de la invención y se pueden aplicar las características preferidas del polimorfo cuando se usa el polimorfo en la prevención o el tratamiento de la anemia.

El listado o la discusión de un documento aparentemente publicado previamente en esta memoria descriptiva no debe necesariamente tomarse como un reconocimiento de que el documento es parte del estado de la técnica o es un conocimiento general común.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los ejemplos y a lo largo de esta memoria descriptiva, todos los porcentajes, partes y relaciones son en peso, a menos que se indique lo contrario. Los pesos moleculares promedios se basan en el peso, a menos que se especifique lo contrario. Se apreciará que las diversas cantidades porcentuales de los diferentes componentes que están presentes en los productos de la invención, incluyendo cualquier componente opcional, sumarán hasta el 100 %.

Procedimientos generales:

Detalles de cómo se obtienen los datos de XRPD

Las condiciones instrumentales usadas para obtener los datos de XRPD fueron:

Instrumento: PANalytical X'Pert PRO
Intervalo: 3° 2θ a 35° 2θ en modo de reflexión convencional
Velocidad de barrido: $0,202004^\circ$ s⁻¹
Detector: detector PIXcel
Ranura: $1/2^\circ$
Fuente: radiación K-alfa Cobre
Voltaje: 45 kV
Intensidad: 40 mA

Los patrones de difracción de rayos X en polvo se recogieron en un difractómetro PANalytical X'Pert PRO usando radiación Cu K α (45 kV, 40 mA), goniómetro $\theta - \theta$, espejo de enfoque, ranura de divergencia ($1/2^\circ$), ranuras de soldadura tanto en haz incidente como difractado ($0,04$ RAD), máscara fija (4 mm) y detector PIXcel. El software usado para la recogida de datos fue X'Pert Data Collector, versión 2,2j y los datos se presentaron usando X'Pert Data Viewer, versión 1,2d.

Los patrones de XRPD se adquirieron en condiciones ambientales a través de una etapa de muestreo de lámina de transmisión (poliimida - Kapton, película de espesor de $12,7\text{ }\mu\text{m}$) usando un detector PIXcel. El intervalo de recogida de datos fue de $2,994 - 35^\circ$ 2θ con una velocidad de barrido continua de $0,202004^\circ$ s⁻¹.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X EN POLVO

El análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD) puede realizarse sobre muestras preparadas de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo, los descritos en Giacovazzo, C. et al. (1995), Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R. y Snyder, R. L. (1996), Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, Nueva York; Bunn, C. W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, Londres; o Klug, H. P. y Alexander, L. E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley y Sons, Nueva York. Los análisis de difracción de rayos X se realizaron usando un Thermo ARL X'TRA (longitud de onda de los rayos X $1,5418\text{ }\text{\AA}$, fuente de Cu, Voltaje 45 kV, emisión de filamentos 44 mA) durante 152 minutos de 2 a 40° . Se hizo el cálculo de las posiciones de picos (2θ) y pueden variar en el intervalo $\pm 0,2^\circ$ 2θ .

Un experto en la materia apreciará que las intensidades de XRPD pueden variar cuando se miden esencialmente para la misma forma cristalina, por ejemplo, orientación preferida.

Ejemplo 1: Forma I

Se combinaron 9,04 kg de citrato férrico con 29 litros de agua purificada. Por separado, se combinaron 12,2 kg de maltol con 15,2 litros de solución de hidróxido sódico (20 % p/p). El citrato férrico y el hidróxido sódico se cargaron en un recipiente con la adición de 4 litros de agua y después se agitaron a 20 hasta 25°C . Después, se añadió una semilla. La semilla fue de 65 g de polimorfo de maltol férrico en 12 litros de agua. El cristal simiente se preparó mediante el mismo proceso que el descrito en el Ejemplo 1, pero sin el uso de un cristal simiente. La semilla se añadió al recipiente para ayudar a una cristalización/precipitación consistente. La mezcla se mantuvo en el recipiente, en forma de suspensión, para permitir el crecimiento de cristales y después se filtró y se lavó tres veces, cada vez con 13 litros de agua. El sólido resultante se secó a menos de 80°C y produjo 13,25 kg de maltol férrico seco.

El maltol férrico en el Ejemplo 1 se produjo en una escala de 12 a 15 kg en diferentes lotes. El análisis del maltol férrico producido mostró que el % p/p de hierro presente era de aproximadamente 12,8 a 13,0 y el % p/p de maltol presente era de aproximadamente 87,6 a 89,3.

Ejemplo 1a:

Producción de maltol férrico a través de recristalización con y sin siembra de la Forma II

Se disolvió citrato férrico (15 g, $6,12 \times 10^{-2}$ mol) en agua (60 ml) y se calentó a reflujo con agitación para ayudar a la disolución. La solución se enfrió después hasta temperatura ambiente. En un recipiente de reacción separado, se colocó maltol (19,17 g, 0,152 mol) en hidróxido sódico 6M (27 ml) con agitación a temperatura ambiente hasta que el sólido se había disuelto completamente. A continuación, la solución se filtró por pulido.

La solución de citrato férrico se añadió a la solución de maltol de sodio con agitación a temperatura ambiente. Se observó la formación de un precipitado después de aproximadamente 15 minutos. La mezcla se muestreó después de 2 y 4 horas de agitación. El análisis de XRPD muestra que los sólidos eran comparables con la Forma I. Se dejó que la suspensión se agitara durante una noche. La mezcla se filtró con succión y la mayor parte del sólido se secó en un horno de vacío (45 °C). Se tomó una pequeña porción del sólido (3 g) y se secó a 80 °C sin vacío. Ambos sólidos mostraron ser polimorfo de Forma I por XRPD después del secado.

La cristalización de la reacción para la generación de maltol férrico realizada sin siembra de la Forma II produce la Forma I, cuando el sólido se seca a 45 °C con vacío y a 80 °C sin vacío.

La reacción se repitió con la siembra de la Forma II (150 mg) después de la adición de la solución de citrato férrico a la solución de maltol de sodio. El análisis de XRPD muestra que las muestras tomadas después de 2 horas y 20 horas a temperatura ambiente son comparables con la Forma I. Se observó una mezcla de formas después de que la mezcla se dejara durante una noche en agitación a 25 °C. La Forma II se aisló después de otra agitación a 40 °C durante una noche. Esta información respalda las conclusiones anteriores de que la Forma II finalmente se convertirá en la forma dominante después de una cantidad adecuada de tiempo para el equilibrio.

El patrón de XRPD de la forma obtenida por medio del Ejemplo 1a se muestra en la Figura 3.

Ejemplo 2 Forma II

El maltol férrico del Ejemplo 2 se produjo usando el método general descrito en el Ejemplo 1, pero el maltol férrico se produjo en lotes de escala mayor de 24 a 33 kg.

El análisis del maltol férrico producido mostró que el % p/p de hierro presente era de aproximadamente 12,7 y el % p/p de maltol presente era de aproximadamente 88 a 88,6.

El patrón de XRPD del polimorfo de Forma II obtenido por medio del Ejemplo 1a se muestra en la Figura 5.

El análisis del maltol férrico producido mostró que el % p/p de hierro presente era de aproximadamente 12,7 a 12,9 y el % p/p de maltol presente era de aproximadamente 86,7 a 87,1 en diferentes lotes. Sin embargo, el cristal simiente de maltol férrico usado en el Ejemplo 2 era un cristal simiente de polimorfo de Forma I y II.

El maltol férrico precipitado también se mantuvo en la suspensión húmeda durante más tiempo que para el Ejemplo 1.

El patrón de XRPD del polimorfo de Forma II obtenido por medio del Ejemplo 1a se muestra en la Figura 5.

Ejemplo 3: Forma III

Los experimentos anteriores habían indicado que las suspensiones que comprendían 1,4-dioxano generaban una nueva forma polimórfica, que se ha caracterizado como Forma III. La producción de esta nueva forma se completó a mayor escala para realizar un análisis posterior de la muestra.

Forma III

Una mezcla de polimorfos de Forma I y Forma II (100 mg) se colocó en 15 volúmenes del 5 % de agua/1,4-dioxano a 40 °C y se agitó durante una hora. Se filtró por pulido la mezcla antes de enfriarla hasta temperatura ambiente y se filtró con succión. El sólido obtenido se secó en un horno de vacío (45 °C) durante una noche.

El análisis de XRPD (7) muestra que el sólido obtenido es consistente con el polimorfo de Forma III. Los resultados de DSC y TGA sugieren que el sólido existe en una forma solvatada. El análisis por HPLC indicó una pureza química del 99,8 %.

Se muestra la XRPD para la Forma III en la Figura 7.

Ejemplo 4 Forma IV

Análisis de la Forma IV

Los sólidos obtenidos a partir de 2-clorobutano y TBME en la cristalización por enfriamiento de disolventes mixtos de una mezcla de polimorfos de Forma I y Forma II no fueron directamente comparables con los polimorfos de Forma I o Forma II. Por lo tanto, se concluyó que se había aislado una nueva forma o mezcla de formas.

- 5 Esta nueva forma es comparable a la generada a partir de 3-metil-1-butanol y se denominará Forma IV. Los sólidos se analizaron usando DSC. El análisis por HPLC dio una pureza química del 99,3 % para el sólido.

La XRPD para la Forma IV se muestra en la Figura 9.

10 Ejemplo 5

La solubilidad en agua pura de las muestras de los diferentes polimorfos se evaluó a 23 °C. Los resultados se exponen en la siguiente tabla.

Polimorfo	Solubilidad (mg/ml)
Forma I	9,6
Forma II	5,9

15 Ejemplo 6

Suspensiones competitivas

- 20 La Forma IV (10 mg) se colocó en agua (1 ml) con 10 mg de Forma I y Forma II y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se preparó una segunda suspensión para incluir también un polimorfo adicional. Las mezclas se filtraron con succión y se secaron en un horno de vacío (45 °C).

- 25 Los datos de XRPD muestran que el producto de la suspensión que incluye las Formas I y IV generó la Forma II. La suspensión que también incluye otro polimorfo produjo una mezcla de formas.

- El mismo procedimiento experimental se aplicó a una suspensión que incluía las Formas I, II, III y IV. El ensayo inicial se realizó en agua y se llevó a cabo un segundo en acetato de etilo. El análisis de XRPD muestra que se aisló la Forma II. Este trabajo respalda las conclusiones anteriores de que la Forma II es la forma dominante.

30 **Conclusiones**

La Forma III existe normalmente como una forma solvatada con una pureza química del 99,8 %.

- 35 La Forma IV normalmente es una forma no solvatada.

Las suspensiones competitivas indican que la Forma II es la forma dominante.

- 40 La cristalización de la reacción mostró que la Forma I se puede aislar en determinadas condiciones cuando la reacción se lleva a cabo sin siembra de la Forma II. La Forma II se puede generar con siembra cuando la mezcla se agita durante un período de tiempo prolongado a 40 °C.

REIVINDICACIONES

1. Polimorfo de Forma II de maltol férrico **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico cristalino característico expresado en grados 2-theta en $8,3 \pm 0,25$ grados.
2. El polimorfo de la reivindicación 1, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos adicionales expresados en grados 2-theta seleccionados entre aproximadamente 11,8, 12,5, 13,4, 14,5, 15,5, 16,2, 16,7, 18,7, 19,2, 19,9, 20,6, 21,1, 22,8, 23,7, 24,6, 25,1, 25,7, 27,1 o $29,1 \pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados, y/o **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende dos o más, tres o más, o cuatro o más picos adicionales expresados en grados 2-theta seleccionados entre aproximadamente 11,8, 12,5, 13,4, 14,5, 15,5, 16,2, 16,7, 18,7, 19,2, 19,9, 20,6, 21,1, 22,8, 23,7, 24,6, 25,1, 25,7, 27,1 o $29,1 \pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.
3. El polimorfo de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el polimorfo está **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados 2-theta en cada uno de aproximadamente 8,3, 11,8, 13,4, 14,5 y 15,6 y, opcionalmente, uno o más, dos o más, tres o más o cada uno de 15,5, 16,7, 21,1, 22,8 y 24,6 grados $\pm 0,25$, o $\pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.
4. Un proceso para la preparación de una forma según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende combinar citrato férrico con aniones de maltol en solución para formar el polimorfo de Forma II de maltol férrico, en donde el proceso comprende el uso de un cristal simiente de maltol férrico que comprende el polimorfo de Forma I y/o Forma II.
5. Polimorfo de Forma I de maltol férrico **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos cristalinos característicos expresados en grados 2-theta en 15,6 y $22,5 \pm 0,25$ grados, opcionalmente en donde el polimorfo comprende al menos aproximadamente el 92 % en peso de maltol férrico basado en el peso del polimorfo.
6. El polimorfo de la reivindicación 5, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos adicionales expresados en grados 2-theta seleccionados entre aproximadamente 11,4, 12,8, 13,7, 16,9, 18,5, 19,6, 20,0, 20,7, 23,0, 23,8, $25,2 \pm 0,25$ o $\pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados y, opcionalmente, en donde el patrón de difracción no comprende picos en uno cualquiera de aproximadamente 8,3 y aproximadamente 11,7 grados, y/o caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende dos o más, tres o más, o cuatro o más picos adicionales expresados en grados 2-theta seleccionados entre aproximadamente 11,4, 12,8, 13,7, 16,9, 18,5, 19,6, 20,0, 20,7, 23,0, 23,8, $25,2 \pm 0,25$ o $\pm 0,25$ grados.
7. El polimorfo de la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en donde el polimorfo comprende picos cristalinos característicos con valores 2-Theta (en grados) en cada uno de 11,4, 15,6, 16,9, 22,5 y 23,8, y, opcionalmente, uno o más, dos o más, tres o más o cada uno de 13,7, 19,6, 20,7, 22,5, 25,2 y $25,8 \pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.
8. Un proceso para la preparación de una forma según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que comprende combinar citrato férrico con aniones de maltol para formar una mezcla que comprende el polimorfo de Forma I de maltol férrico y en donde el proceso comprende el uso de un cristal simiente de maltol férrico que comprende la Forma I.
9. Polimorfo de Forma III de maltol férrico **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico expresado en grados 2-theta en $7,4 \pm 0,25$ grados.
10. El polimorfo de la reivindicación 9, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más o cinco o más picos adicionales expresados en grados 2-theta seleccionados entre aproximadamente 9,3, 10,5, 11,6, 13,6, 14,0, 15,1, 17,0, 17,7, 18,2, 18,7, 20,5, 21,2, 22,1, 22,5, 23,6, 24,9, 27,4 y $30,6 \pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados, y/o en donde el polimorfo está **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados 2-theta en cada uno de aproximadamente 7,4, 9,3, 22,1, 22,5 y $23,6 \pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados y, opcionalmente, uno o más, dos o más, tres o más, o cada uno de, 11,6, 13,6, 14,0, 15,1, 17,0, 18,2, 24,9 o $27,4 \pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.
11. Polimorfo de Forma IV de maltol férrico **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados 2-theta en 9,5 y $14,5 \pm 0,2$ grados.
12. El polimorfo de la reivindicación 11, **caracterizado por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos adicionales expresados en grados 2-theta seleccionados entre aproximadamente 11,4, 12,8, 13,7, 15,5, 18,5, 19,9, 23,1, 25,0 y $25,8 \pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados, y/o en donde el polimorfo está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados 2-theta en cada uno de 9,5, 11,4, 12,8, 14,5 y 15,5 y, opcionalmente, uno o más, dos o más, tres o más o

cada uno de 13,7, 18,5, 19,9, 23,1, 25,0 y 25,8 grados $\pm 0,2$, o $\pm 0,1$, tal como aproximadamente $\pm 0,05$ grados.

13. Un polimorfo según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 5 a 7 o 9 a 12, para su uso como producto farmacéutico.

5 14. Una composición que comprende una mezcla de polimorfos de Forma I, según lo definido en las reivindicaciones 5 a 7, y Forma II, según lo definido en las reivindicaciones 1 a 3.

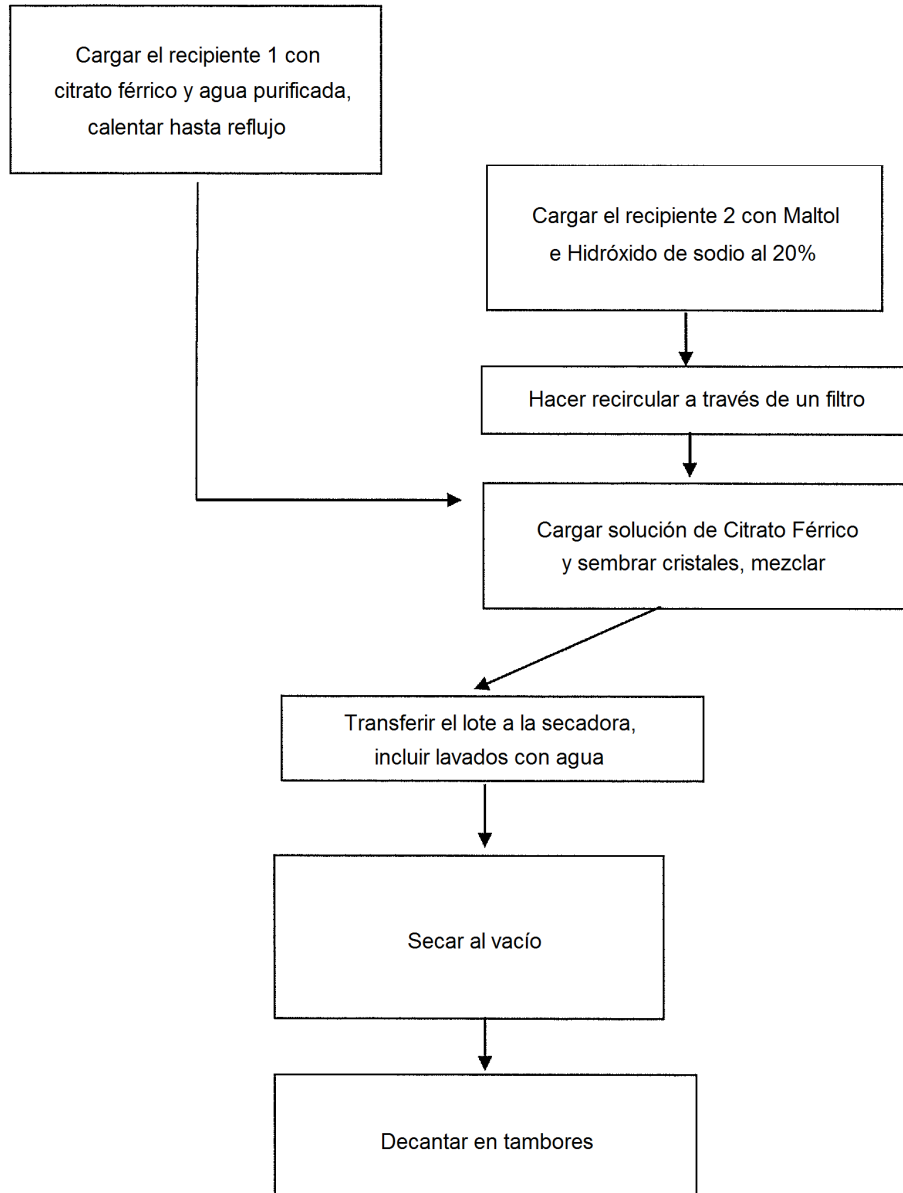
10 15. Una composición farmacéutica que comprende un polimorfo según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 5 a 7 o 9 a 12, o una mezcla de los mismos, y un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 16. Un polimorfo según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 5 a 7 o 9 a 12 para su uso en la prevención o el tratamiento de la deficiencia de hierro con o sin anemia en un sujeto, tal como anemia por deficiencia de hierro.

Figura 1

Diagrama de flujo de la fabricación general de polimorfos

Fórmula molecular $(C_6H_5O_3)_3Fe$



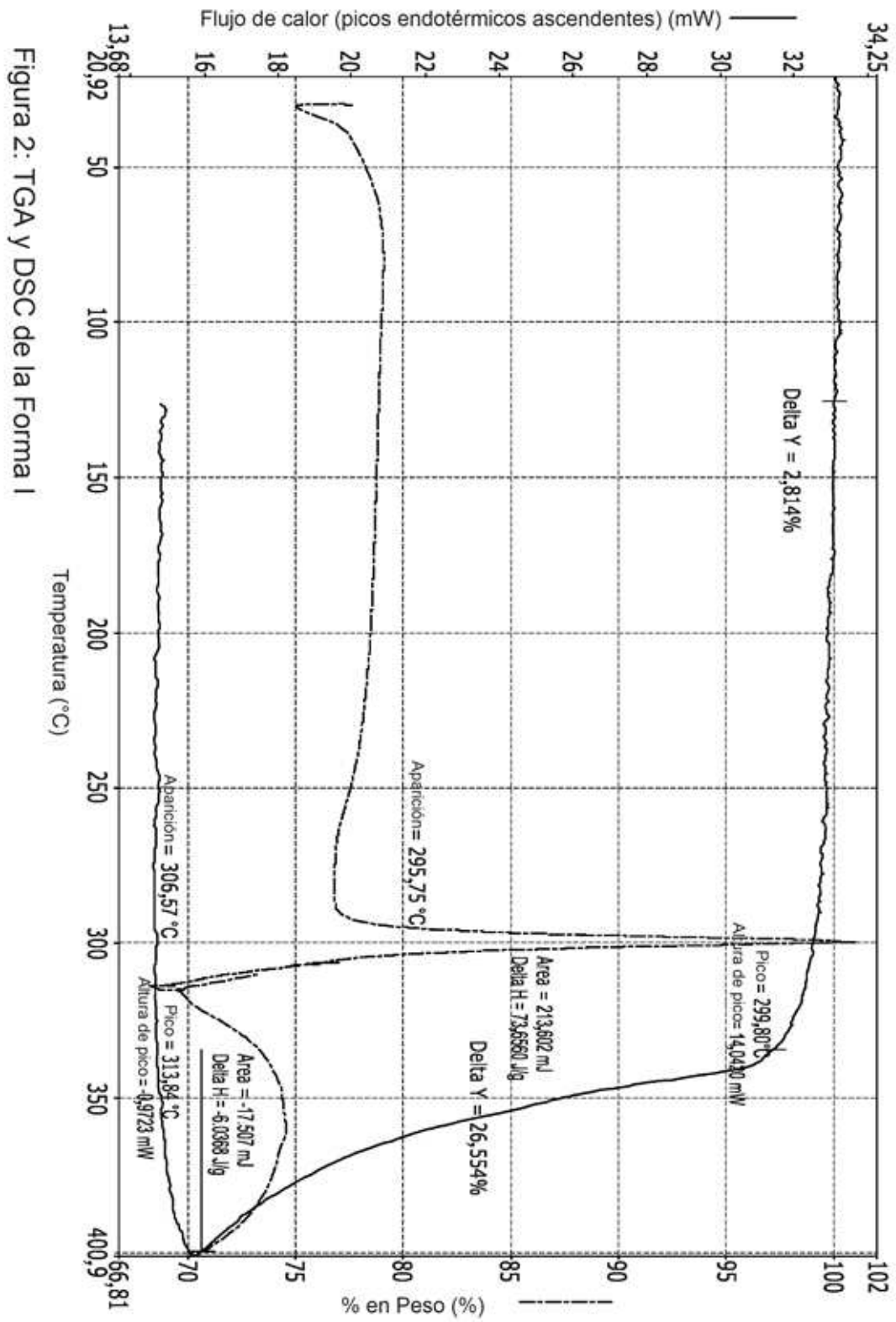


Figura 2: TGA y DSC de la Forma I

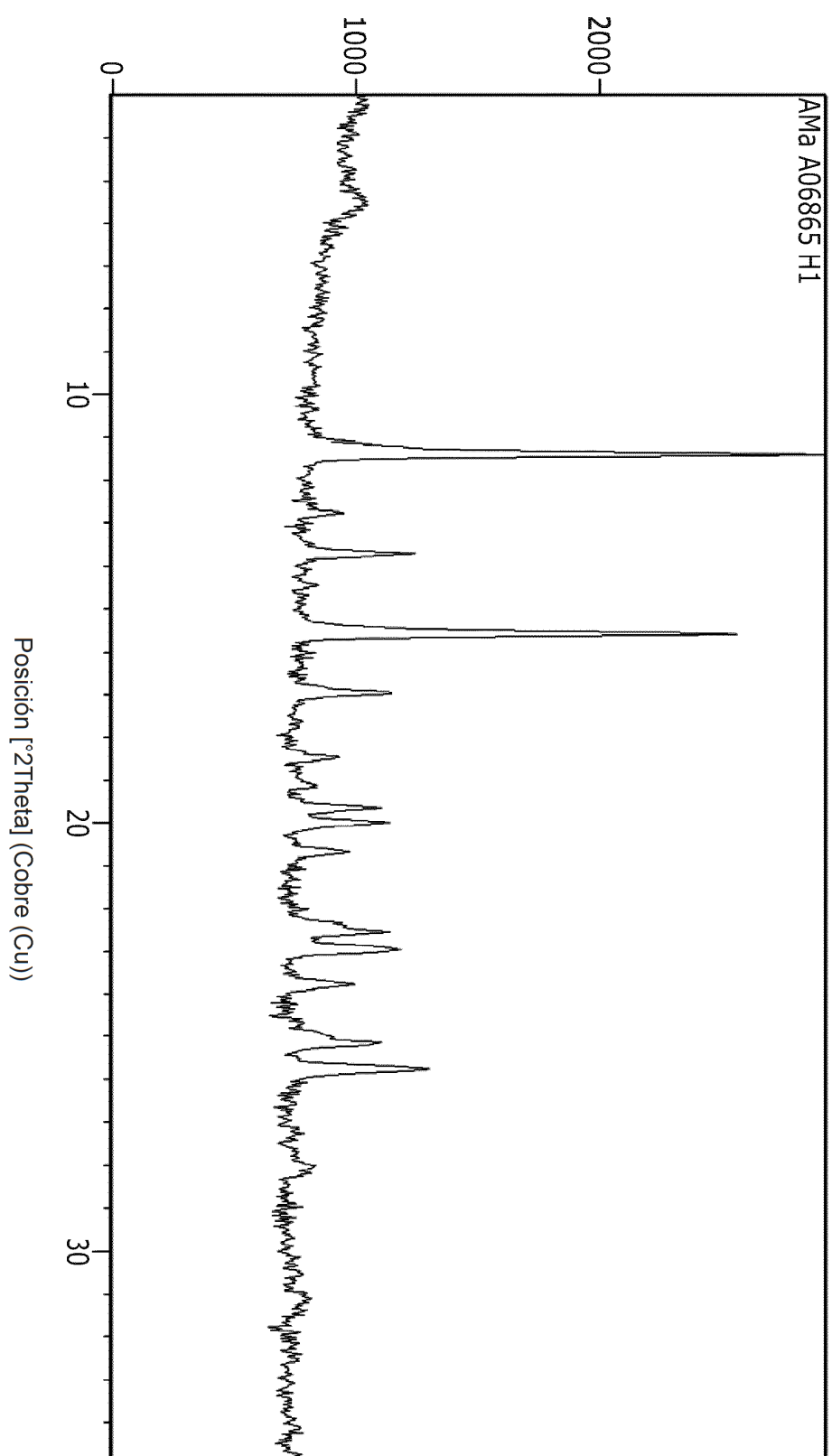


Figura 3: XRPD de la Forma I

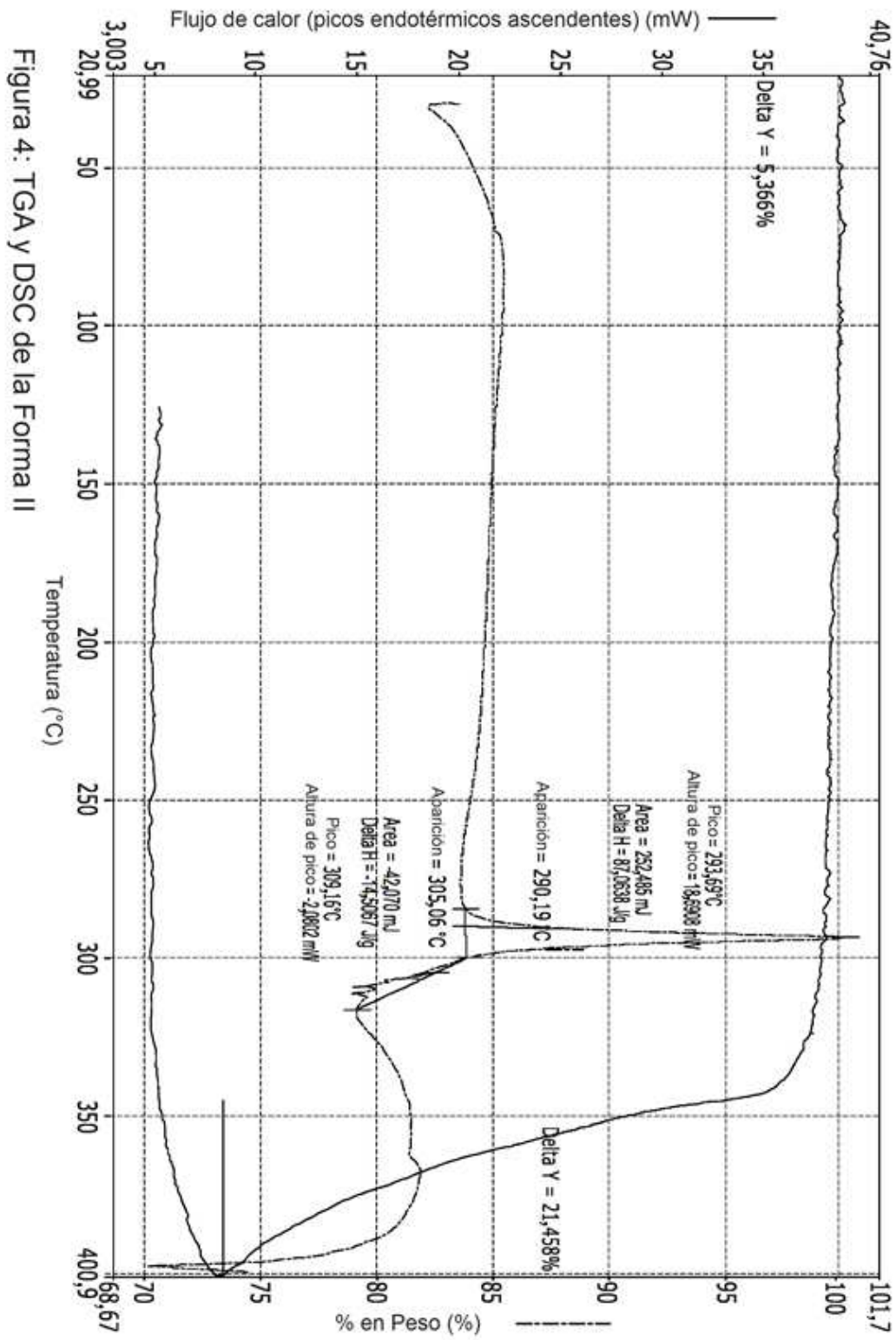


Figura 4: TGA y DSC de la Forma II

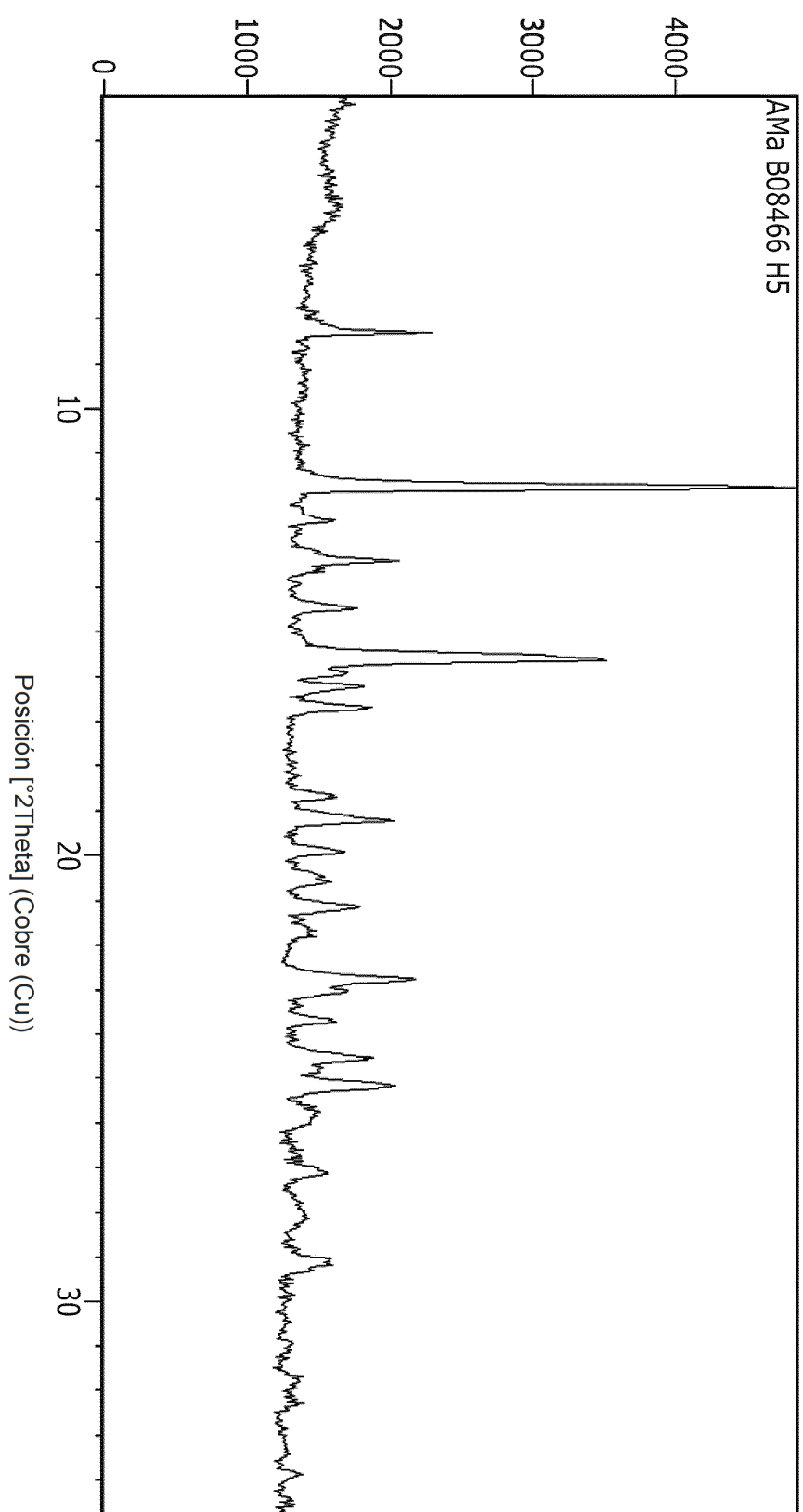


Figura 5: XRPD de la Forma II

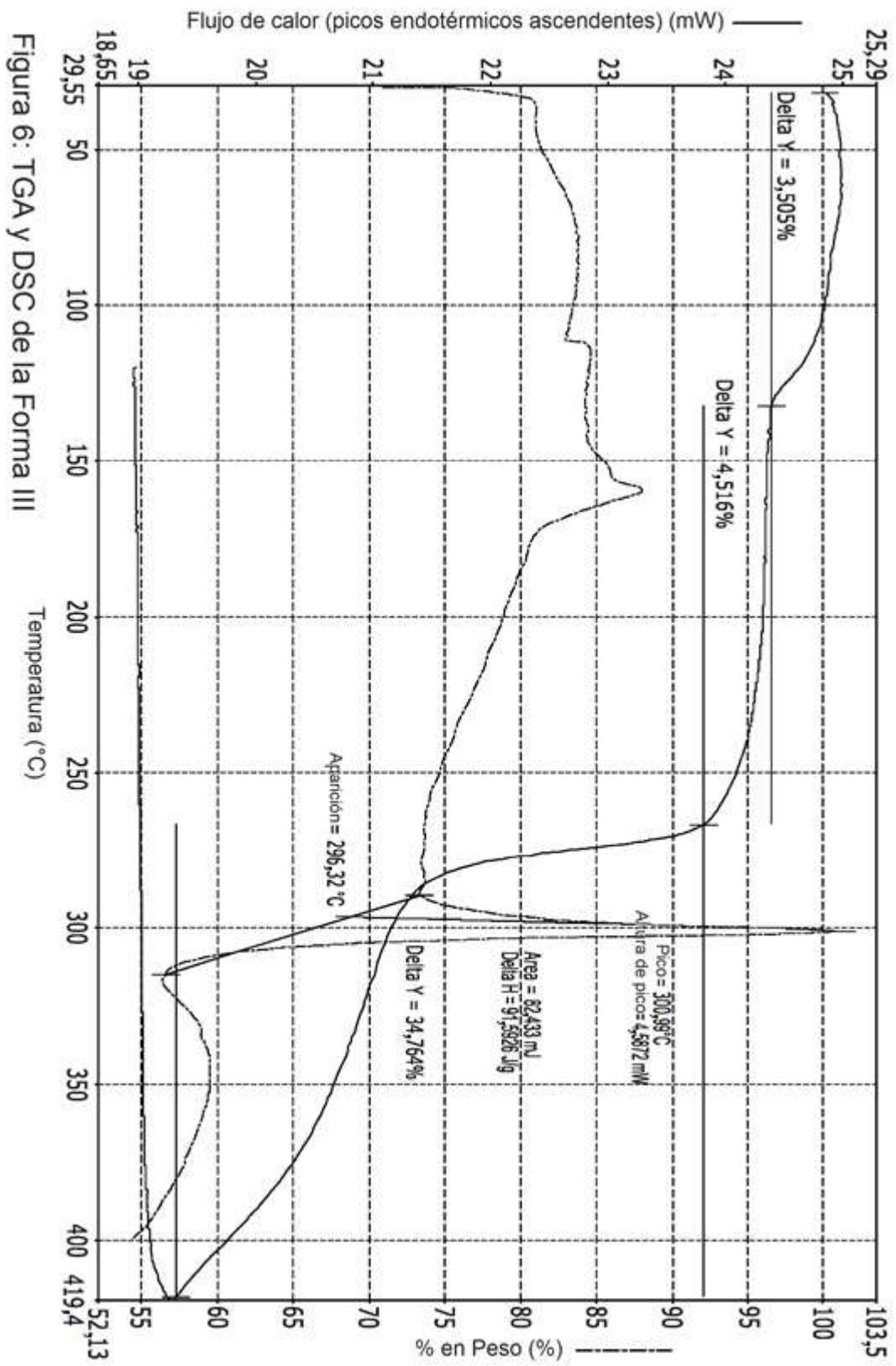


Figura 6: TGA y DSC de la Forma III

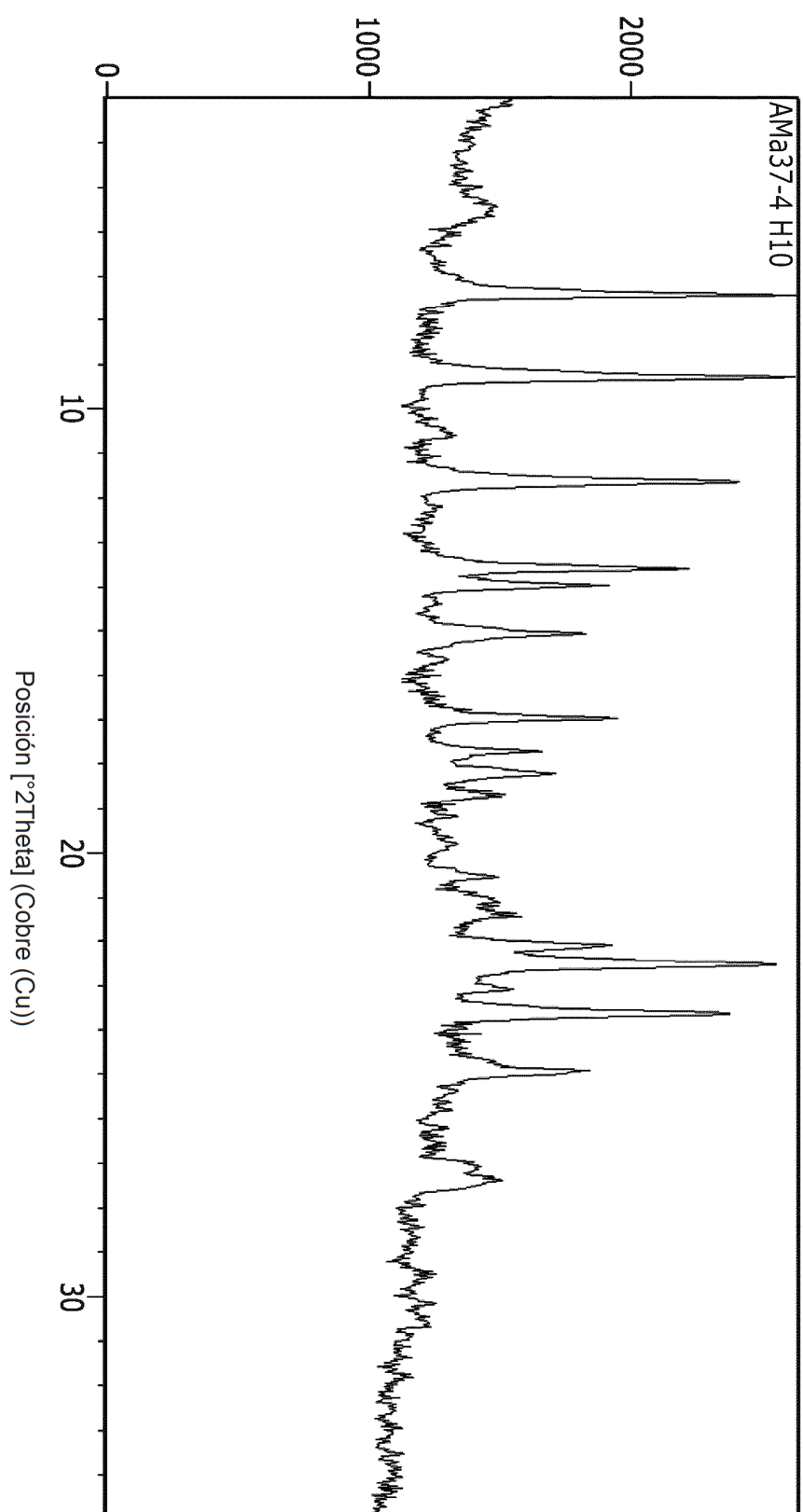


Figura 7: XRPD de la Forma III

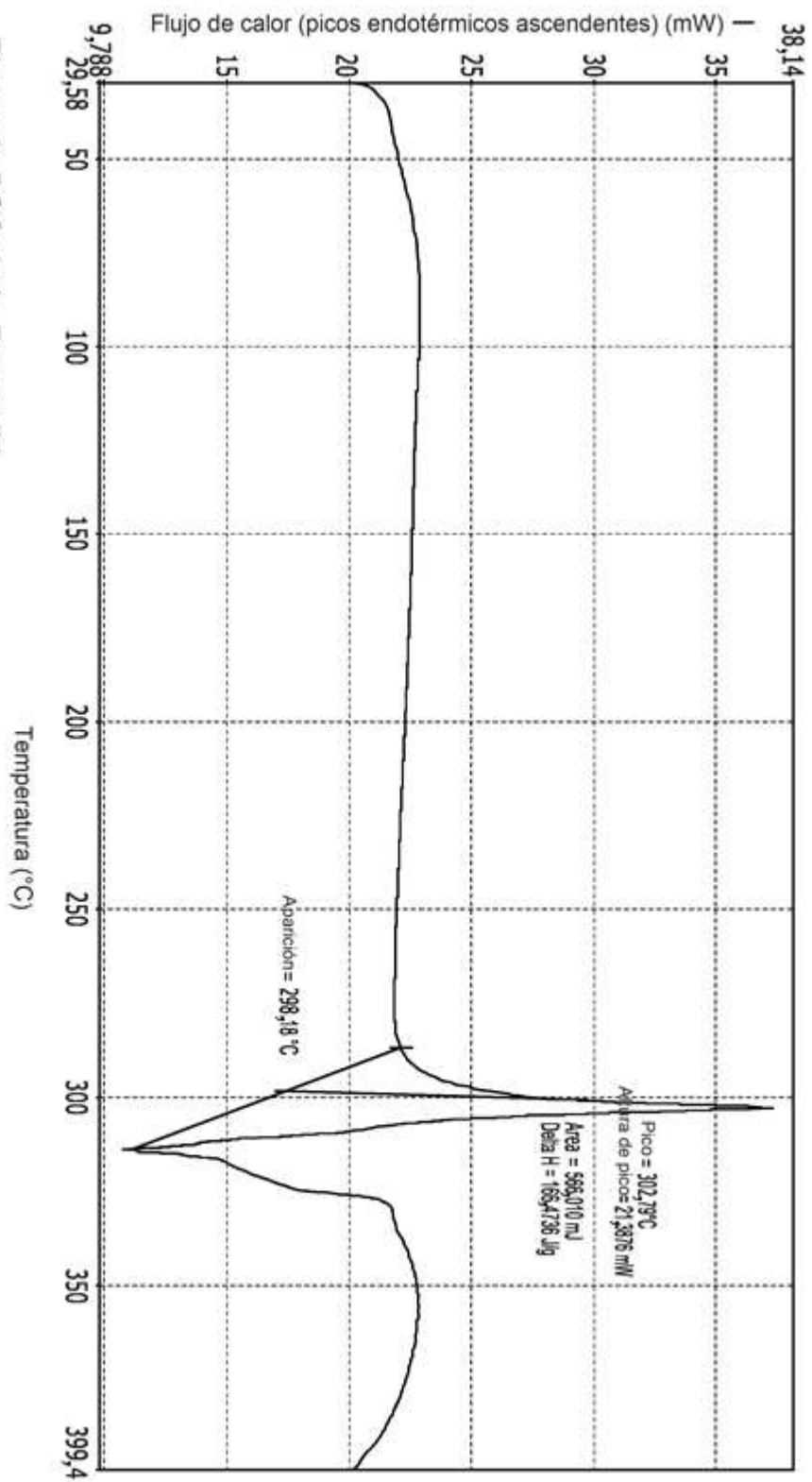


Figura 8: DSC de la Forma IV

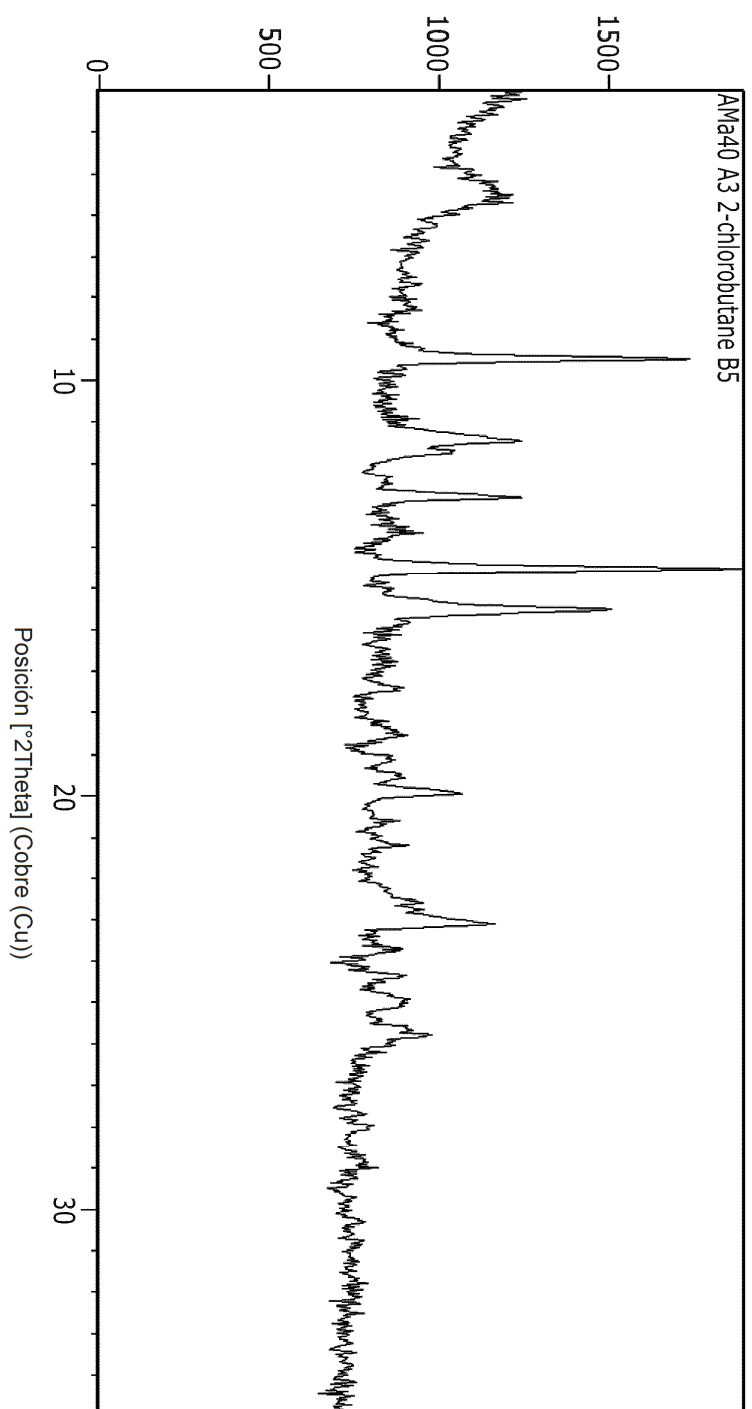


Figura 9: XRPD de la Forma IV