

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 198**

51 Int. Cl.:

**C07D 249/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2014 PCT/IB2014/003077**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015 WO15075561**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2014 E 14863925 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 3071554**

54 Título: **Formas cristalinas de lesinurad**

30 Prioridad:

**22.11.2013 CN 201310597329**  
**02.12.2013 CN 201310633354**  
**19.11.2014 CN 201410659325**  
**19.11.2014 CN 201410660068**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.03.2019**

73 Titular/es:

**CRYSTAL PHARMATECH CO., LTD. (50.0%)**  
**B4-101, Biobay, 218 Xinghu Street, Suzhou**  
**Industrial Park**  
**Suzhou 215123, CN y**  
**SUZHOU PENGXU PHARMATECH CO., LTD.**  
**(50.0%)**

72 Inventor/es:

**CHEN, MINHUA;**  
**ZHANG, YANFENG;**  
**YANG, CHAOHUI;**  
**ZHANG, XIAOYU;**  
**WANG, PENG y**  
**LI, PIXU**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**Observaciones:**

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

**ES 2 704 198 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 lesinurad

5 **Campo de la invención**

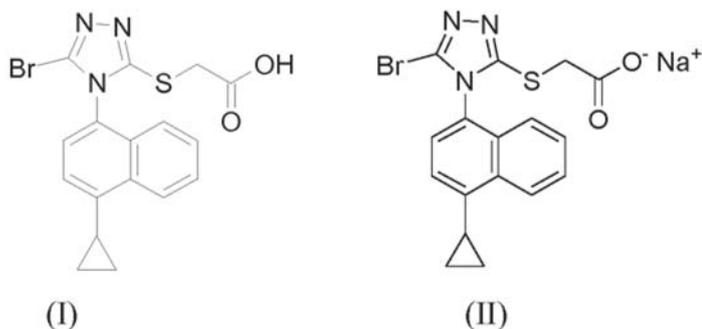
La presente invención se refiere a novedosas formas cristalinas de lesinurad y su sal de sodio, y sus composiciones farmacéuticas, métodos de preparación y métodos de usos.

10 **Antecedentes de la invención**

La hiperuricemia se caracteriza por niveles sanguíneos de ácido úrico más altos de lo normal, sostenidos durante largos períodos de tiempo, a menudo debido a una mayor producción de ácido úrico (por ejemplo, 10-20 %) y/o reducción de la excreción renal (por ejemplo, 80-90 %) de ácido úrico. La hiperuricemia puede ser causada por numerosos factores, como la obesidad/el aumento de peso, el consumo excesivo de alcohol, el consumo excesivo de purinas en la dieta y determinados medicamentos, incluyendo la aspirina en dosis bajas, diuréticos, niacina, ciclosporina, algunos fármacos para la presión arterial alta, algunos medicamentos quimioterapéuticos contra el cáncer, Agentes inmunosupresores y citotóxicos, etc. En determinados casos, la hiperuricemia puede ser asintomática, pero puede estar asociada con las siguientes afecciones: gota, artritis gotosa, cálculos de ácido úrico en el tracto urinario (urolitiasis), depósitos de ácido úrico en el tejido blando (tofós), depósitos de ácido úrico en los riñones (nefropatía por ácido úrico) y deterioro de la función renal, que posiblemente provoque insuficiencia renal crónica y aguda. El procesamiento defectuoso del ácido úrico puede conducir a niveles elevados de ácido úrico en la sangre que causan ataques recurrentes de inflamación articular (artritis), depósitos de ácido úrico en y alrededor de las articulaciones, gota tofácea, formación de tofos, disminución de la función renal y cálculos renales. Aproximadamente de 3 a 5 millones de personas en los Estados Unidos sufren ataques de gota. En determinados casos, la gota es una de las formas más comunes de artritis, representando aproximadamente el 5 % de todos los casos de artritis. En determinados casos, la insuficiencia renal y la urolitiasis se producen en el 10-18 % de las personas con gota y son fuentes comunes de morbilidad y mortalidad por la enfermedad.

Lesinurad inhibe la proteína transportadora de ácido úrico 1 (URAT1), aumentando la excreción de ácido úrico y, disminuyendo por lo tanto, el ácido úrico sérico (AUs), y es un agente de investigación en la fase III del ensayo clínico para el tratamiento de la gota. En los resultados de primera línea de un estudio de fase III en pacientes con gota que no obtuvieron beneficios del tratamiento con alopurinol y febuxostat, lesinurad solo redujo significativamente los niveles séricos de ácido úrico.

Lesinurad es conocido por su nombre químico como ácido 2-((5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftaleno-1-il)-4 H -1,2,4-triazol-3-il)tio)acético, que tiene la estructura de fórmula I:



Se han presentado formas cristalinas de lesinurad. (documentos WO2014008295 A1, WO2012092395 A2). Además, también se han presentado formas polimórficas, cristalinas y mesofásicas de la sal de sodio de lesinurad (fórmula II). (documento WO2011085009 A1). Sin embargo, debido a las propiedades impredecibles de diferentes formas cristalinas para un compuesto específico, las nuevas formas cristalinas de lesinurad y su sal de sodio, en particular sus polimorfos estables con propiedades farmacológicas superiores, y los métodos convenientes para prepararlos siguen siendo una gran necesidad.

**Sumario de la invención**

Los presentes inventores sorprendentemente descubrieron nuevas formas cristalinas de lesinurad y su sal de sodio, que tienen propiedades farmacológicas deseadas útiles para el desarrollo farmacéutico y pueden prepararse fácilmente en sistemas de disolventes respetuosos con el medio ambiente.

En un aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de lesinurad, designada como forma III, respectivamente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de la forma III de lesinurad.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden la forma cristalina III de lesinurad.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para usar la forma cristalina III de lesinurad en la fabricación de un medicamento para tratar o retrasar la progresión o comienzo de una enfermedad o trastorno en relación con la actividad de una proteína transportadora de ácido úrico 1 (URAT1).

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar o retrasar la progresión o comienzo de una enfermedad o trastorno en relación con la actividad de una proteína URAT1, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina III.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un kit para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en relación con la actividad de una proteína URAT1, que comprende una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina III de lesinurad en un recipiente y, opcionalmente, instrucciones que describen su uso.

Otros aspectos y realizaciones de la presente invención se ilustrarán adicionalmente en la siguiente descripción y ejemplos.

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la forma cristalina III.

La Figura 2 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina III.

La Figura 3 muestra un diagrama de la isoterma de la sorción dinámica de vapor (DVS) de la forma cristalina III.

La Figura 4 muestra la comparación del patrón de XRPD de la Forma III antes del almacenamiento (patrón superior), después de almacenarse a 25 °C/60 % de HR durante 14 días (patrón medio) y después de almacenarse a menos de 40 °C/75 % de HR durante 14 días (patrón inferior).

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa en un descubrimiento sorprendente de que lesinurad y su sal de sodio pueden existir en diferentes formas cristalinas, y estas formas se pueden preparar fácilmente a partir de sistemas disolventes respetuosos con el medio ambiente usando procedimientos relativamente simples.

En un aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de lesinurad, designada como forma III.

En una realización, la forma III cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores de  $2\theta$  medidos usando radiación CuK $\alpha$ :  $7,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$ , y  $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$ .

En otra realización, la forma III cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además los siguientes valores de  $2\theta$  medidos usando radiación CuK $\alpha$ :  $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$ , y  $27,2^\circ \pm 0,2^\circ$ .

En otra realización, la forma III cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además los siguientes valores de  $2\theta$  medidos usando radiación CuK $\alpha$ :  $17,4^\circ \pm 0,2^\circ$ , y  $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$ .

En otra realización, la forma III cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

En otra realización, la forma III cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como se muestra en la Figura 2, que muestra un máximo endotérmico a aproximadamente  $142,1^\circ\text{C}$ .

En otra realización, la forma III cristalina tiene un termograma de análisis gravimétrico térmico que muestra una pérdida de peso de aproximadamente el 1,1 % cuando se calienta hasta  $120^\circ\text{C}$ .

En otra realización, la forma III cristalina tiene un diagrama de la isoterma de la sorción dinámica de vapor (DVS) sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

En alguna realización, la forma III no está solvatada. En alguna realización, la forma III es anhidra.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de la forma III de lesinurad, que comprende: 1) disolver lesinurad en uno o dos disolventes para formar una solución; y (2) cristalizar el sólido

lesinurad como forma III.

El disolvente es acetonitrilo, acetato de etilo, tolueno o cualquiera de sus mezclas, y el método de cristalización es la evaporación lenta del(de los) disolvente(s) para obtener la forma III.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas sólidas, que comprenden la forma cristalina de lesinurad descrita en el presente documento.

10 La forma III cristalina de lesinurad, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, de la presente invención puede formularse adicionalmente como: formas farmacéuticas orales sólidas tales como, pero sin limitación, polvos, gránulos, microgránulos, comprimidos y cápsulas; formas farmacéuticas orales líquidas tales como, pero sin limitación, jarabes, suspensiones, dispersiones y emulsiones; y preparaciones inyectables tales como, pero sin limitación, soluciones, dispersiones y composiciones liofilizadas. Las formulaciones pueden estar en forma de liberación inmediata, liberación retardada o liberación modificada. Además, las composiciones de liberación inmediata pueden ser preparaciones convencionales, dispersables, masticables, que se disuelven en la boca o de fusión instantánea; y las composiciones de liberación modificada pueden comprender sustancias hidrófilas o hidrófobas o combinaciones de sustancias hidrófilas o hidrófobas controladoras de la velocidad de liberación para formar la matriz o el reservorio, o una combinación de sistemas de reservorio y matriz. Las composiciones se pueden preparar usando técnicas tales como la mezcla directa, la granulación en seco, la granulación en húmedo y la extrusión y esferonización.

15 Las composiciones pueden presentarse en forma de recubrimiento no recubierto, recubierto con película, recubierto con azúcar, recubierto con polvo, recubierto entérico o recubierto de liberación modificada.

20

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para usar la forma cristalina III de lesinurad en la fabricación de un medicamento para tratar o retrasar la progresión o comienzo de una enfermedad o trastorno en relación con la actividad de una proteína URAT1.

25

En otro aspecto, la presente invención proporciona la forma cristalina III de lesinurad para su uso en métodos de tratamiento o retraso de la progresión o comienzo de una enfermedad o trastorno en relación con la actividad de una proteína URAT1, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina III de lesinurad.

30

En otro aspecto, la presente invención proporciona kits para el tratamiento de enfermedades y trastornos, tales como los descritos en el presente documento. Estos kits comprenden la forma cristalina III de lesinurad o la composición farmacéutica de la misma, en un recipiente y, opcionalmente, instrucciones que describen el uso del kit de acuerdo con los diversos métodos descritos en el presente documento. Dichos kits también pueden incluir información, como referencias bibliográficas científicas, materiales para el prospecto, resultados de ensayos clínicos, o similares, que indiquen o establezcan las actividades y/o ventajas de la composición y/o que describan la dosificación, administración, efectos secundarios, interacciones con otros fármacos u otra información útil para el proveedor de servicios de salud. Dicha información puede basarse en los resultados de diversos estudios, por ejemplo, estudios con animales experimentales que involucran modelos in vivo y estudios basados en ensayos clínicos en humanos. Los kits descritos en el presente documento pueden ser utilizados directamente por un paciente o consumidor según las instrucciones incluidas en el mismo o según las instrucciones proporcionadas por un médico, enfermero o farmacéutico, o similares.

35

40

Las enfermedades y trastornos relacionados con la actividad de una proteína URAT1, como se menciona en cualquier parte de esta solicitud, incluyen, pero sin limitación, policitemia, metaplasia mieloide, gota, un ataque de gota recurrente, artritis gotosa, hiperuricemia, hipertensión, una enfermedad cardiovascular, arteriopatía de coronarias, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, enfermedad renal, cálculos renales, insuficiencia renal, inflamación de las articulaciones, artritis, urolitiasis, plumbismo, hiperparatiroidismo, psoriasis y sarcoidosis. En una realización preferente, la enfermedad o trastorno es hiperuricemia, gota o artritis gotosa.

45

50

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal mamífero o no mamífero. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitación, cualquier miembro de la clase de mamíferos: seres humanos, primates no humanos como los chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja, tales como vacas, caballos, oveja, cabras, cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. En una realización de los métodos y composiciones proporcionados en el presente documento, el animal mamífero es un ser humano. En otra realización, el animal mamífero es un animal doméstico, tal como un perro, un gato o un caballo.

55

Los términos "cantidad efectiva", "cantidad terapéuticamente efectiva" y similares, como se usa en el presente documento, se refieren a una cantidad de cualquiera de las formas cristalinas de lesinurad o su sal de sodio que se administra, que es suficiente para causar un efecto biológico o clínicamente significativo en un sujeto en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección particular. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende una forma cristalina como se divulga en el presente documento requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en una enfermedad. Una cantidad "efectiva" adecuada en cualquier caso individual se puede determinar usando técnicas

60

65

conocidas por un experto en la técnica. El término "sustancialmente", cuando se refiere a una figura característica de una forma de cristal, como un patrón XRPD, un termograma DSC, o similar, significa que una figura del sujeto puede no ser idéntica a la referencia representada en el presente documento, pero pertenece a los límites del error experimental y, por lo tanto, se puede considerar que se obtiene de la misma forma cristalina que se divulga en el presente documento, según lo juzgue un experto en la técnica.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustrarán adicionalmente determinados aspectos de la presente invención.

## Ejemplos

### Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

Instrumento analítico: Panalytical Empyrean. El difractograma de rayos X en polvo se determinó montando una muestra del material cristalino en un soporte de fondo bajo de cristal único de Si y extendiendo la muestra en una capa delgada con la ayuda de un portaobjetos de microscopio. La posición de  $2\theta$  se calibró frente a un patrón de polvo de Si Panalytical 640. La muestra irradiada con rayos X generados por un tubo de foco largo y fino de cobre operaba a 45 kV y 40 mA con una longitud de onda de  $K\alpha_1 = 1,540589$  angstroms y  $K\alpha_2 = 1,544426$  angstroms (la relación de intensidad  $K\alpha_1/K\alpha_2$  es 0,50). La fuente de rayos X colimada se pasó a través de una hendidura de divergencia programada ajustada a 10 mm y la radiación reflejada se dirigió a través de una hendidura anti-dispersión de 5,5 mm. La muestra fue expuesta durante 16,3 segundos por un incremento de  $0,013^\circ$  2-theta (modo de exploración continua) en el intervalo de 3 grados a 40 grados 2-theta en modo theta-theta. El tiempo de ejecución fue de 3 minutos y 57 segundos. El instrumento estaba equipado con un detector RTMS (X'Ceerator). El control y la captura de datos se realizaron mediante un Dell Optiplex 780 XP que funciona con software de recopilación de datos.

Los expertos en la técnica de la difracción de rayos X en polvo se darán cuenta de que la intensidad relativa de los máximos puede verse afectada, por ejemplo, por granos de tamaño superior a 30 micrómetros y relaciones de aspecto no unitarias que pueden afectar el análisis de las muestras. El experto en la técnica también se dará cuenta de que la posición de los reflejos puede verse afectada por la altura precisa a la que se encuentra la muestra en el difractómetro y la calibración a cero del difractómetro. La planaridad de la superficie de la muestra también puede tener un pequeño efecto. Por lo tanto, los datos del patrón de difracción presentados no deben tomarse como valores absolutos.

Un patrón XRPD de una forma cristalina a menudo se describe como que comprende determinados máximos "representativos" o "característicos" o valores  $2\theta$ , se refieren a máximos más prominentes, o un subconjunto de los mismos, en el patrón XRPD. Típicamente, los "máximos característicos" se definen como un subconjunto de máximos representativos (prominentes) usados para diferenciar un polimorfo cristalino o forma de otro polimorfo cristalino o forma. Los máximos característicos pueden determinarse evaluando qué máximos representativos, si los hay, están presentes en un polimorfo cristalino de un compuesto pero no en todos los demás polimorfos cristalinos conocidos de ese compuesto. Sin embargo, no todos los polimorfos cristalinos de un compuesto tendrían necesariamente al menos un máximo característico. Un experto habitual en la técnica entendería, en determinadas situaciones, que el patrón de difracción general deba usarse para determinar si una forma cristalina existe como se describe o se reivindica.

### Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Instrumento analítico: TA Instruments Q2000 DSC.  
Velocidad de calentamiento:  $10^\circ\text{C}$  por minuto.  
Gas de purga: nitrógeno

### Análisis gravimétrico térmico (TGA)

Instrumento analítico: TA Instruments Q500 TGA.  
Velocidad de calentamiento:  $10^\circ\text{C}$  por minuto.  
Gas de purga: nitrógeno.

### Sorción dinámica de vapor (DVS)

La sorción dinámica de vapor (DVS) se midió mediante un DVS Intrinsic de SMS (Surface Measurement Systems). La humedad relativa a  $25^\circ\text{C}$  se calibró frente al punto de deliquesencia de LiCl,  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$  y KCl. Los parámetros típicos para el ensayo de DVS se enumeran a continuación.

#### Parámetros para el ensayo DVS

Parámetros	Configuraciones/valores
Temperatura	$25^\circ\text{C}$
Tamaño de la muestra	10~20 mg
Gas y caudal	$\text{N}_2$ , 200 ml/min

## ES 2 704 198 T3

Parámetros	Configuraciones/valores
dm/dt	0,002 %/min
Duración mín. de la estabilidad dm/dt	10 min
Tiempo máx. de equilibrio	180 min
intervalo de HR	de 0 % de HR a 95 % de HR 10 % HR de 0 % HR a 90 % HR
Tamaño de paso de HR	5 % de HR de 90 % de HR a 95 % de HR

### Ejemplo 1. Preparación de la forma cristalina lesinurad III

5 A 1,0 ml de acetonitrilo se añadieron 10 mg de lesinurad. La mezcla se filtró y el filtrado transparente se evaporó lentamente en condiciones ambientales hasta la precipitación. El sólido se aisló y se obtuvo la forma III, que se analizó mediante XRPD, DSC y TGA. Los datos de XRPD de la forma III obtenidos en este ejemplo se enumeran en la Tabla 1.

10 El patrón XRPD, el termograma DSC y el diagrama de la isoterma DVS de la forma III obtenidos de este ejemplo se muestran en las Figs. 1, 2 y 3, respectivamente. El análisis gravimétrico térmico de la muestra mostró una pérdida de peso de solo aproximadamente el 1 % cuando se calentó a 120 °C, lo que indica que la muestra no es un solvato, sino que probablemente sea anhidra.

Tabla 1

2theta	distancia interplanar	intensidad %
7,95	11,13	51,65
9,52	9,29	17,28
10,04	8,81	21,60
11,93	7,42	88,11
12,94	6,84	30,77
13,53	6,54	26,97
14,46	6,12	20,53
15,34	5,78	30,66
15,94	5,56	28,36
17,36	5,11	49,37
17,77	4,99	63,07
18,82	4,71	20,60
19,55	4,54	22,36
20,85	4,26	100,00
22,44	3,96	38,09
23,76	3,75	96,80
24,04	3,70	59,21
25,43	3,50	22,64
26,21	3,40	23,03
27,24	3,27	52,22
28,10	3,18	14,50
32,42	2,76	13,55
34,72	2,58	12,22

**Ejemplo 2.** Evaluación de la estabilidad de la forma III en condiciones de estrés

5 Las muestras de la forma III de lesinurad se almacenaron a 25 °C/60% HR y 40 °C/75% HR, respectivamente, con la placa abierta durante 14 días. Las muestras sólidas fueron analizadas por XRPD. Los patrones de XRPD de la muestra de la forma III antes del almacenamiento (patrón superior), después de almacenarse a menos de 25 °C/60 % de HR durante 14 días (patrón medio), y después de almacenarse a menos de 40 °C/75 % de HR durante 14 días (patrón inferior) se muestran en la Figura. 4. Los resultados de la evaluación de estabilidad tabulada en la Tabla 2 sugieren que la forma III es estable en las condiciones de estrés.

10

Tabla 2

Forma inicial	Condiciones	Tiempo de almacenamiento	Forma final
forma III	25 °C/60 % HR	14 días	forma III
forma III	40 °C/75 % HR	14 días	forma III

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una forma cristalina de lesinurad, designada como forma III, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores de  $2\theta$  medidos usando radiación CuKa:  $7,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,8^\circ \pm 0,2^\circ$ , y  $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$ .
2. La forma cristalina III de la reivindicación 1, en la que el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende además los siguientes valores de  $2\theta$  medidos usando radiación CuKa:  $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$ , y  $27,2^\circ \pm 0,2^\circ$ .
- 10 3. La forma cristalina III de la reivindicación 1 o 2, en la que el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende además los siguientes valores de  $2\theta$  medidos usando radiación CuKa:  $17,4^\circ \pm 0,2^\circ$ , y  $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$ .
- 15 4. La forma cristalina III de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se representa en la Figura 1.
- 20 5. Un procedimiento de preparación de la forma III de lesinurad de las reivindicaciones 1-4 que comprende: (1) disolver lesinurad en acetonitrilo, acetato de etilo, tolueno o una mezcla de los mismos para formar una solución; (2) evaporar el(los) disolvente(s) a una velocidad controlada, cristalizando así el sólido lesinurad como forma III.
- 25 6. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina III de lesinurad de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 30 7. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 6 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de entre el grupo que consiste en policitemia, metaplasia mieloide, gota, un ataque de gota recurrente, artritis gotosa, hiperuricemia, hipertensión, una enfermedad cardiovascular, arteriopatía de coronarias, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, enfermedad renal, cálculos renales, insuficiencia renal, inflamación de las articulaciones, artritis, urolitiasis, plumbismo, hiperparatiroidismo, psoriasis y sarcoidosis.
- 35 8. La forma cristalina III de lesinurad de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso como producto farmacéutico.
9. La forma cristalina III de lesinurad de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de entre el grupo que consiste en policitemia, metaplasia mieloide, gota, un ataque de gota recurrente, artritis gotosa, hiperuricemia, hipertensión, una enfermedad cardiovascular, arteriopatía de coronarias, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, enfermedad renal, cálculos renales, insuficiencia renal, inflamación de las articulaciones, artritis, urolitiasis, plumbismo, hiperparatiroidismo, psoriasis y sarcoidosis.

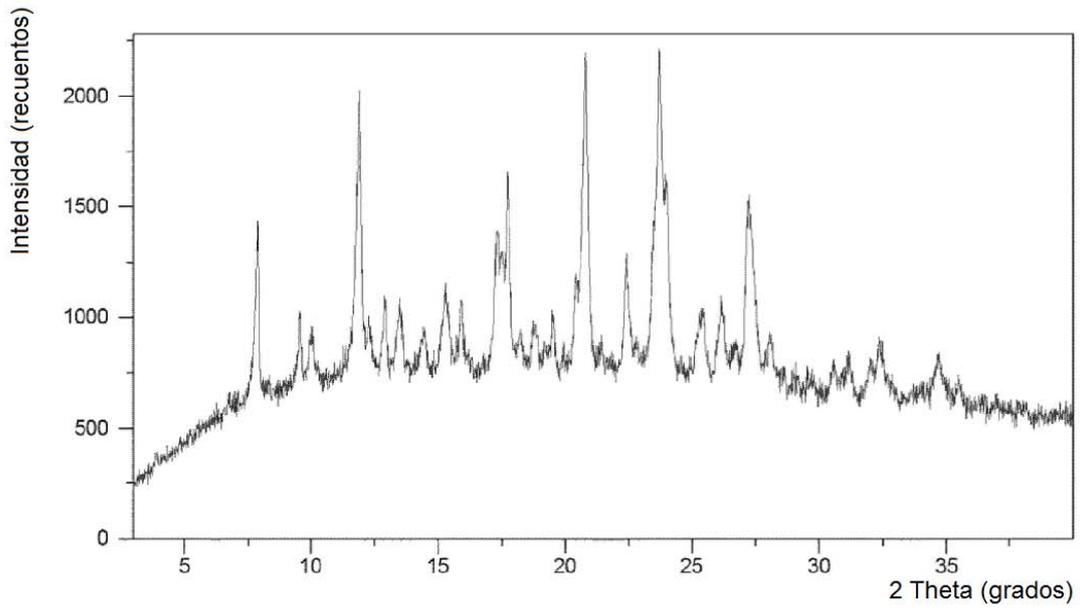


FIG. 1

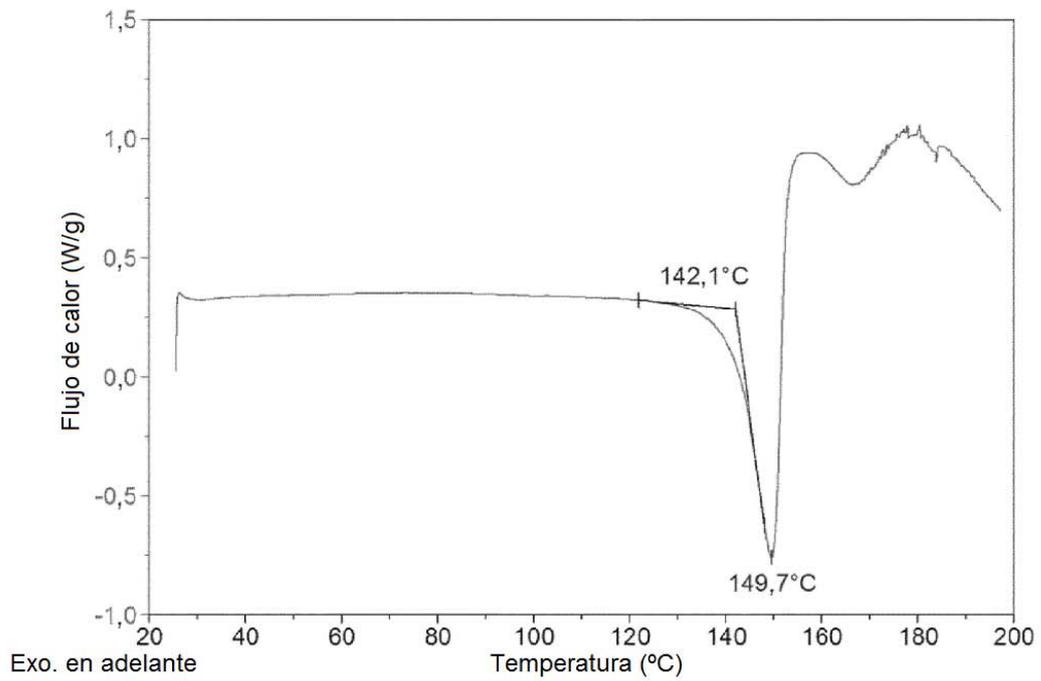


FIG. 2

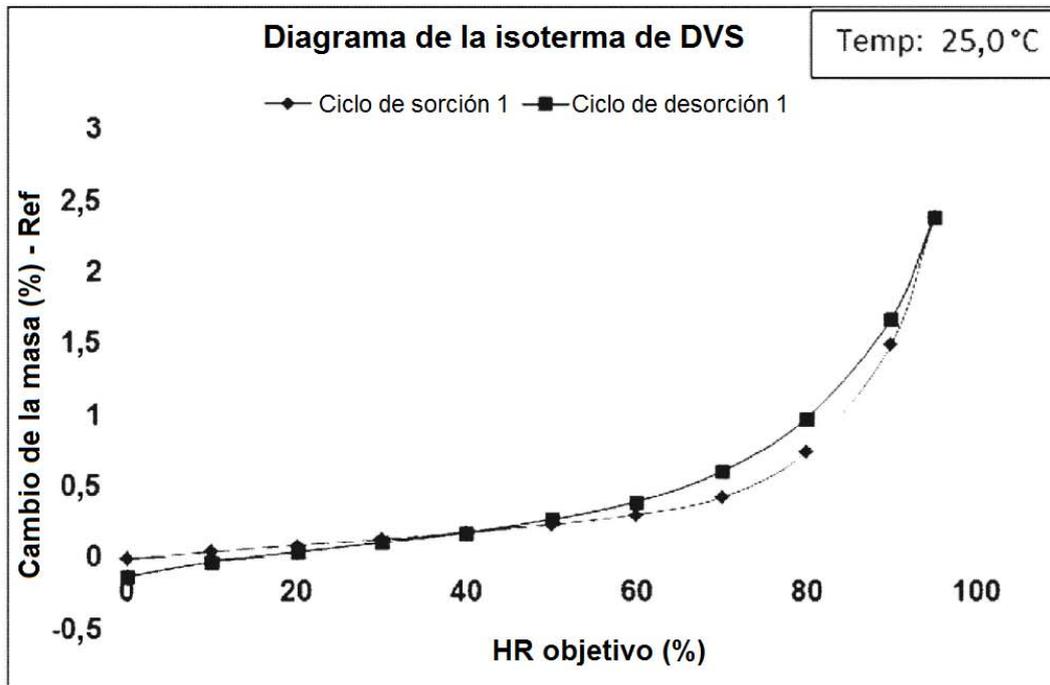


FIG. 3

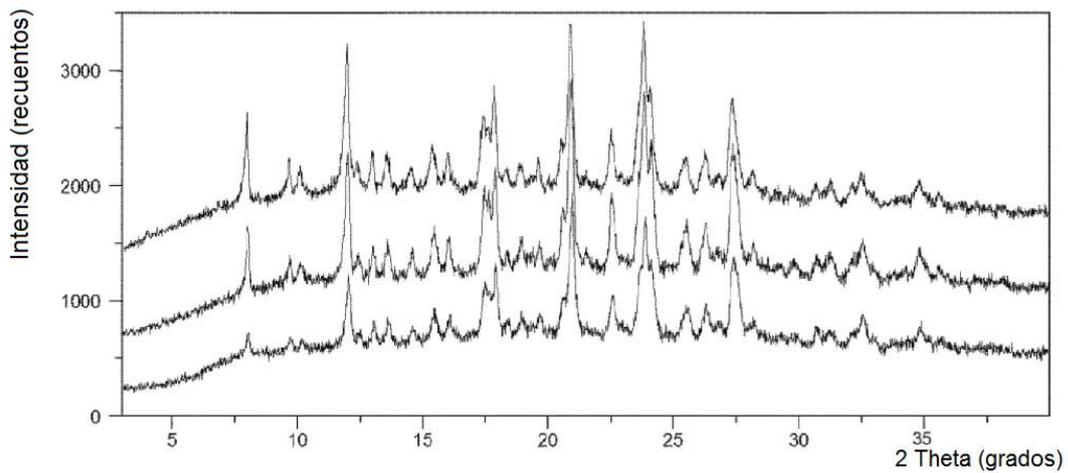


FIG. 4