

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 943**

51 Int. Cl.:

**C07D 241/20** (2006.01)

**A61K 31/4965** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2016 PCT/US2016/050021**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.03.2017 WO17040872**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2016 E 16766424 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 3344607**

54 Título: **Formas de Selexipag en estado sólido**

30 Prioridad:

**03.09.2015 US 201562213702 P**

**04.11.2015 US 201562250955 P**

**31.05.2016 US 201662343617 P**

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

**26.05.2020**

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL  
GMBH (100.0%)  
Schlüsselstrasse 12  
8645 Jona, CH**

72 Inventor/es:

**VILLALVA, NIDIA;  
CANTE, IVON;  
AYBAR, MARTIN;  
RODRIGUEZ, ANGEL;  
TORRES, ALEJANDRO, GUILLEN;  
KANTOR, HANA;  
GAVENDA, ALES;  
HERRERA, HUGO;  
JEGOROV, ALEXANDER y  
LOPEZ, NYDIA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones:**

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

**ES 2 762 943 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

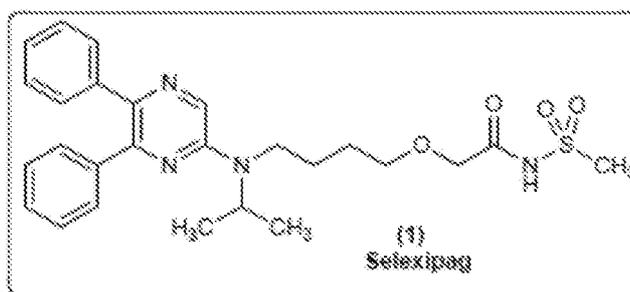
Formas de Selexipag en estado sólido

## 5 Campo de la divulgación

La presente descripción se refiere a formas en estado sólido de Selexipag, procesos para la preparación de las mismas y composiciones farmacéuticas de las mismas.

## 10 Antecedentes de la divulgación

Selexipag tiene el nombre químico 2-{4-[(5,6-difenilpirazin-2-il) (isopropil)amino]butoxi}-N-(metilsulfonyl)acetamida. Selexipag tiene la siguiente estructura química:



15

Selexipag se está desarrollando por Actelion y Nippon Shinyaku para tratamiento de arteriosclerosis obliterante, hipertensión pulmonar y enfermedad de Raynaud secundaria a esclerosis sistémica.

20 Selexipag se desvela en el documento US 7.205.302. Patente US 8.791.122, los documentos US 2014-0148469 y US 2014-0155414 desvelan polimorfos de Selexipag, denominados I, II y III.

25 El polimorfismo, la aparición de diferentes formas cristalinas, es una propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares. Un solo compuesto, tal como Selexipag, puede dar lugar a una variedad de polimorfos que tienen estructuras cristalinas y propiedades físicas distintas tales como punto de fusión, comportamientos térmicos (por ejemplo medidos por análisis termogravimétrico - "TGA", o calorimetría diferencial de barrido - "DSC"), patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD), huella de absorción infrarroja, huella de absorción Raman y espectro RMN <sup>13</sup>C en estado sólido. Una o más de estas técnicas pueden usarse para distinguir diferentes formas polimórficas de un compuesto.

30 Las diferentes sales y formas en estado sólido (incluidas las formas solvatadas) de un ingrediente farmacéutico activo pueden poseer diferentes propiedades. Dichas variaciones en las propiedades de diferentes sales y formas en estado sólido y solvatos pueden proporcionar una base para mejorar la formulación, por ejemplo, facilitar mejores características de procesamiento o manejo, mejorar el perfil de disolución, o mejorar la estabilidad (polimorfo y estabilidad química) y vida útil. Estas variaciones en las propiedades de diferentes sales y formas en estado sólido también pueden proporcionar mejoras en la forma de dosificación final, por ejemplo, si sirven para mejorar la biodisponibilidad. Las diferentes sales y formas en estado sólido y solvatos de un ingrediente farmacéutico activo también pueden dar lugar a una variedad de polimorfos o formas cristalinas, que a su vez puede proporcionar oportunidades adicionales para usar variaciones en las propiedades y características de un ingrediente farmacéutico activo sólido para proporcionar un producto mejorado.

45 Descubrir nuevas sales, formas en estado sólido y solvatos de un producto farmacéutico puede proporcionar materiales con propiedades de procesamiento deseables, tales como facilidad de manejo, facilidad de procesamiento, estabilidad de almacenamiento y facilidad de purificación o como formas cristalinas intermedias deseables que facilitan la conversión en otras sales o formas polimórficas. Nuevas sales, formas polimórficas y solvatos de un compuesto farmacéuticamente útil también pueden proporcionar una oportunidad para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico (perfil de disolución, biodisponibilidad, etc.). Aumenta el repertorio de materiales que un científico de formulación tiene disponible para la optimización de formulaciones, por ejemplo proporcionando un producto con diferentes propiedades, por ejemplo, un hábito cristalino diferente, mayor cristalinidad o estabilidad polimórfica que puede ofrecer mejores características de procesamiento o manejo, perfil de disolución mejorado, o vida útil mejorada.

50 Por al menos estas razones, existe la necesidad de formas en estado sólido adicionales (incluidas formas solvatadas) de Selexipag.

55

## Sumario de la divulgación y la invención

5 La presente invención se refiere a una forma cristalina de Selexipag denominada Forma IV, que se define mediante los datos de la reivindicación 1 adjunta y los datos adicionales de las reivindicaciones dependientes 2-8. La presente invención también se refiere a la materia objeto de las reivindicaciones 9-13 que se refieren a la Forma IV de las reivindicaciones 1-8. Todos los aspectos de la presente divulgación que no están cubiertos por las reivindicaciones no forman parte de la invención.

10 La presente descripción se refiere a formas en estado sólido de Selexipag, procesos para la preparación de las mismas, y composiciones farmacéuticas que comprenden estas formas en estado sólido.

La presente divulgación también proporciona usos de las formas en estado sólido de Selexipag para preparar otras formas en estado sólido de Selexipag, sales de Selexipag y sus formas en estado sólido.

15 La presente divulgación también proporciona formas en estado sólido de Selexipag de la presente divulgación para usos en la preparación de otras formas en estado sólido de Selexipag, sales de Selexipag y sus formas en estado sólido.

20 La presente divulgación proporciona además procesos para preparar otras formas en estado sólido de Selexipag, sales de Selexipag y sus formas en estado sólido.

25 En otra realización, la presente divulgación abarca las formas en estado sólido de Selexipag descritas para usos en la preparación de composiciones y/o formulaciones farmacéuticas, opcionalmente para el tratamiento de arteriosclerosis obliterante, hipertensión pulmonar o enfermedad de Raynaud secundaria a esclerosis sistémica.

En otra realización, la presente descripción abarca usos de la forma en estado sólido de Selexipag descrita para la preparación de composiciones y/o formulaciones farmacéuticas.

30 La presente divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden la forma en estado sólido de Selexipag según la presente divulgación.

En otra realización más, la presente descripción abarca formulaciones farmacéuticas que comprenden las formas en estado sólido descritas de Selexipag y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 La presente descripción abarca procesos para preparar dichas formulaciones farmacéuticas de Selexipag que comprenden combinar la forma en estado sólido descrita y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 Las formas en estado sólido definidas en este documento, así como las composiciones farmacéuticas o formulaciones de la forma en estado sólido de Selexipag pueden usarse como medicamentos, particularmente para el tratamiento de la arteriosclerosis obliterante, hipertensión pulmonar o enfermedad de Raynaud secundaria a esclerosis sistémica.

45 La presente divulgación también proporciona métodos para tratar arteriosclerosis obliterante, hipertensión pulmonar o enfermedad de Raynaud secundaria a esclerosis sistémica; que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma en estado sólido de Selexipag de la presente divulgación, o al menos una de las composiciones o formulaciones farmacéuticas descritas en este documento, a un sujeto que padece arteriosclerosis obliterante, hipertensión pulmonar o enfermedad de Raynaud secundaria a esclerosis sistémica, o que de otra forma necesita tratamiento.

50 La presente divulgación también proporciona usos de las formas en estado sólido de Selexipag de la presente divulgación, o al menos una de las composiciones farmacéuticas o formulaciones anteriores para la fabricación de medicamentos para tratar arteriosclerosis obliterante, hipertensión pulmonar o enfermedad de Raynaud secundaria a esclerosis sistémica.

## Breve descripción de las figuras

55 La Figura 1 muestra un difractograma de rayos X de polvo (XRPD) de la forma IV de Selexipag.  
 La Figura 2 muestra un ajuste Le-Bail del patrón de difracción de polvo Sincrotrón de la Forma IV de Selexipag.  
 La Figura 3 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma IV de Selexipag.  
 La Figura 4 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma IV de Selexipag.  
 60 La Figura 5 muestra un espectro Raman (intervalo completo) de la forma IV de Selexipag  
 La Figura 6 muestra un espectro Raman (intervalo de 1800-150  $\text{cm}^{-1}$ ) de la forma IV de Selexipag  
 La Figura 7 muestra un FTIR (intervalo completo) de la forma IV de Selexipag  
 La Figura 8 muestra un FTIR (intervalo 1800-400  $\text{cm}^{-1}$ ) de la forma IV de Selexipag  
 La figura 9 muestra un espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en estado sólido (intervalo 200-0 ppm) de la forma IV de Selexipag  
 65 La figura 10 muestra un espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en estado sólido (intervalo 200-100 ppm) de la forma IV de Selexipag  
 La figura 11 muestra un espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en estado sólido (intervalo 100-0 ppm) de la forma IV de Selexipag

La Figura 12 muestra un XRPD de la forma V de Selexipag. La Figura 13 muestra un XRPD de Selexipag amorfo. La Figura 14 muestra un XRPD de la forma IV de Selexipag.

#### Descripción detallada de la divulgación

La presente divulgación se refiere a una forma en estado sólido de Selexipag, procesos para la preparación de la misma y composiciones farmacéuticas que comprenden esta forma en estado sólido. La descripción también se refiere a la conversión de la forma en estado sólido de Selexipag descrita a otras formas en estado sólido de Selexipag, sales de Selexipag y sus formas en estado sólido.

La forma en estado sólido de Selexipag según la presente divulgación puede tener propiedades ventajosas seleccionadas de al menos una de: pureza química o polimórfica, fluidez, solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad, morfología o hábito cristalino, estabilidad - tal como estabilidad química así como estabilidad térmica y mecánica con respecto a la conversión polimórfica, estabilidad hacia deshidratación y/o estabilidad de almacenamiento, un menor grado de higroscopicidad, bajo contenido de disolventes residuales y características ventajosas de procesamiento y manejo tales como compresibilidad, o la densidad aparente.

En este documento puede hacerse referencia a una forma cristalina caracterizada por datos gráficos "como se representan en" una Figura. Tales datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X de polvo, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y espectros RMN en estado sólido. Como se conoce bien en la técnica, los datos gráficos proporcionan potencialmente información técnica adicional para definir aún más la forma en estado sólido respectiva (la llamada "huella") que puede no describirse necesariamente por referencia a valores numéricos o posiciones máximas por sí solas. En cualquier caso, el experto entenderá que tales representaciones gráficas de datos pueden estar sujetas a pequeñas variaciones, por ejemplo, en intensidades relativas máximas y posiciones máximas debido a factores tales como variaciones en la respuesta del instrumento y variaciones en la concentración y pureza de la muestra, que conoce bien el experto. No obstante, el experto sería fácilmente capaz de comparar los datos gráficos en las Figuras de la presente memoria con los datos gráficos generados para una forma cristalina desconocida y confirmar si los dos conjuntos de datos gráficos caracterizan la misma forma cristalina o dos formas cristalinas diferentes. Una forma cristalina de Selexipag a la que se hace referencia en este documento que está caracterizada por datos gráficos "como se representa en" una Figura, se entenderá que incluye cualquier forma cristalina de Selexipag, caracterizado por datos gráficos que tienen variaciones tan pequeñas, como conocen bien los expertos, en comparación con la Figura.

Una forma en estado sólido (o polimorfo) puede denominarse en este documento como polimórficamente pura o sustancialmente libre de cualquier otra forma en estado sólido (o polimórfica). Como se usa en este documento en este contexto, se entenderá que la expresión "sustancialmente libre de cualquier otra forma" significa que la forma en estado sólido contiene aproximadamente 20 % o menos, aproximadamente 10 % o menos, aproximadamente 5 % o menos, aproximadamente 2 % o menos, aproximadamente 1 % o menos, o 0 % de cualquier otra forma del compuesto sujeto como se mide, por ejemplo, mediante XRPD. Por tanto, la forma en estado sólido de Selexipag descrita en este documento como sustancialmente libre de cualquier otra forma en estado sólido se entendería que contiene más de aproximadamente 80 % (p/p), más de aproximadamente 90 % (p/p), más de aproximadamente 95 % (p/p), más de aproximadamente 98 % (p/p), más de aproximadamente 99 % (p/p), o 100 % de la forma en estado sólido sujeto de Selexipag. Por tanto, en algunas realizaciones de la divulgación, las formas en estado sólido descritas de Selexipag pueden contener de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % (p/p), de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % (p/p), o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % (p/p) de una o más formas en estado sólido del mismo Selexipag.

Como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, los picos de XRPD informados en este documento se miden opcionalmente usando radiación  $\text{CuK}\alpha$ ,  $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ . Preferentemente, los picos de PXRD informados en este documento se miden usando radiación  $\text{CuK}\alpha$ ,  $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ , a una temperatura de  $25 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$ . Alternativamente, si se usa un instrumento con longitud de onda diferente, por ejemplo, cuando se utiliza método XRD de alta resolución, tal como sincrotrón, los datos pueden corregirse a una longitud de onda de  $1,541874$  respectivamente.

Como se usa en este documento, las mediciones de DSC se obtienen preferentemente a una velocidad de calentamiento de  $1 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ ; y con flujo de nitrógeno, preferentemente en el que el flujo de nitrógeno tiene una velocidad de  $50 \text{ ml}/\text{min}$ .

Como se usa en este documento, los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  se miden preferentemente a  $125 \text{ MHz}$  a una frecuencia de giro de ángulo mágico (MAS)  $\omega_r/2\pi = 11 \text{ kHz}$ .

Como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, los datos de celdillas unidad que se informan en este documento se miden opcionalmente utilizando radiación sincrotrón a una longitud de onda  $\lambda = 0,399872(7) \text{ \AA}$ .

Se debe considerar que el modificador "aproximadamente" desvela el intervalo definido por los valores absolutos de los dos puntos finales. Por ejemplo, la expresión "de aproximadamente 2 a aproximadamente 4" también desvela el intervalo "de 2 a 4". Cuando se usa para modificar un solo número, el término "aproximadamente" puede referirse a

más o menos 10 % del número indicado e incluye el número indicado. Por ejemplo, "aproximadamente 10 %" puede indicar un intervalo de 9 % a 11 %, y "aproximadamente 1" significa de 0,9-1,1.

5 Como se usa en este documento, el término "aislado" por referencia a las formas en estado sólido de Selexipag de la presente descripción corresponde a la forma en estado sólido de Selexipag que está físicamente separada de la mezcla de reacción en la que se forma.

10 Una cosa, por ejemplo, una mezcla de reacción, puede caracterizarse en este documento como que está a "temperatura ambiente", o se permite que llegue a ella, a menudo abreviado "TA". Esto significa que la temperatura de la cosa es cercana o igual a, la del espacio, por ejemplo, la sala o campana extractora, en que se ubica la cosa. Típicamente, la temperatura ambiente es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C, aproximadamente 22 °C a aproximadamente 27 °C, o aproximadamente 25 °C.

15 Un proceso o etapa puede indicarse en este documento que se realiza "durante la noche". Esto se refiere a un intervalo de tiempo, por ejemplo, para el proceso o etapa, que abarca el tiempo durante la noche, cuando ese proceso o etapa no puede observarse activamente. Este intervalo de tiempo es de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 horas, aproximadamente 10 a aproximadamente 18 horas, o aproximadamente 16 horas.

20 Como se usa en este documento, la expresión "forma cristalina húmeda" se refiere a un polimorfo que no se secó usando ninguna técnica convencional para eliminar el disolvente residual. Ejemplos de tales técnicas convencionales pueden ser, pero sin limitación, evaporación, secado al vacío, secado al horno, secado con flujo de nitrógeno, etc.

25 Como se usa en este documento, la expresión "forma cristalina seca" se refiere a un polimorfo que se secó usando cualquier técnica convencional para eliminar el disolvente residual. Ejemplos de tales técnicas convencionales pueden ser, pero no se limitan a, evaporación, secado al vacío, secado al horno, secado con flujo de nitrógeno, etc.

30 Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "anhidro" en relación con Selexipag cristalino se refiere a Selexipag cristalino que no incluye agua cristalina (u otros disolventes) en un cantidad estequiométrica determinada dentro del cristal. Además, una forma "anhidra" no contiene más de aproximadamente 1 % (p/p) de agua o disolventes orgánicos medidos, por ejemplo, por TGA.

35 El término "solvato", como se usa en este documento y a menos que se indique lo contrario, se refiere a una forma cristalina que incorpora un disolvente en la estructura cristalina. Cuando el disolvente es agua, el solvato a menudo se denomina "hidrato". El disolvente en un solvato puede estar presente en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica.

40 La cantidad de disolvente empleada en un proceso químico, por ejemplo, una reacción o cristalización, puede denominarse en este documento un número de "volúmenes" o "vol" o "V". Por ejemplo, puede hacerse referencia a un material como suspendido en 10 volúmenes (o 10 vol o 10 V) de un disolvente. En este contexto, se entenderá que esta expresión significa mililitros del disolvente por gramo del material que se suspende, de modo que suspender 5 gramos de un material en 10 volúmenes de un disolvente significa que el disolvente se usa en una cantidad de 10 mililitros del disolvente por gramo del material que se está suspendiendo o, en este ejemplo, 50 ml del disolvente. En otro contexto, el término "v/v" puede usarse para indicar el número de volúmenes de un disolvente que se agregan a una mezcla líquida en función del volumen de esa mezcla. Por ejemplo, añadir MTBE (1,5 v/v) a una mezcla de reacción de 100 ml indicaría que se añadieron 150 ml de MTBE.

50 Como se usa en este documento, el término no higroscópico en relación con Selexipag cristalino se refiere a menos de aproximadamente 0,2 % (p/p) de absorción de agua a aproximadamente 25 °C y aproximadamente 80 % de humedad relativa (HR) para Selexipag cristalino como se determina por ejemplo por TGA. El agua puede ser, por ejemplo, agua atmosférica.

Como se usa en este documento, la expresión "presión reducida" se refiere a una presión de aproximadamente 10 mbar a aproximadamente 50 mbar.

55 La presente invención comprende una forma cristalina de Selexipag denominada Forma IV. La Forma IV cristalina de Selexipag se caracteriza por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos a 4,4, 6,6, 12,0, 16,3 y 21,1 grados 2-theta  $\pm$  0,2 grados 2-theta; y un patrón de XRPD como se muestra en la Figura 1. La forma cristalina IV de Selexipag se caracteriza además por el patrón de XRPD que tiene picos a 4,4, 6,6, 12,0, 16,3 y 21,1 grados 2-theta  $\pm$  0,2 grados 2-theta, y que también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de 12,6, 13,0, 13,5, 14,6 y 22,0 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.

65 De acuerdo con la presente divulgación, la Forma IV cristalina de Selexipag también puede caracterizarse por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos a 4,3, 6,5, 11,9, 16,2, 18,0, 19,1 y 21,0 grados 2-theta  $\pm$  0,2 grados 2-theta; un patrón de XRPD como se representa en la Figura 14; y combinaciones de estos datos. La forma cristalina IV de Selexipag según la divulgación puede caracterizarse además por el patrón XRPD que tiene picos a 4,3, 6,5, 11,9, 16,2, 18,0, 19,1 y 21,0 grados 2-theta  $\pm$  0,2 grados 2-theta, y que también tiene

## ES 2 762 943 T3

uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de: 12,4, 12,8, 13,3, 14,5 y 21,9 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.

La forma cristalina IV de Selexipag puede caracterizarse además por los siguientes datos de celda unidad:

5

Longitud de celda a	41,231 Å
Longitud de celda b	14,486 Å
Longitud de celda c	8,863 Å
Ángulo de celda alfa	90,00°
Ángulo de celda beta	90,00°
Ángulo de celda gamma	90,00°
Volumen de celda	5393,47 Å <sup>3</sup>
Temperatura de medición de celda	ambiente
Configuración de celda de simetría	ortorrómbica
Nombre del grupo espacial de simetría	Pccn

La forma cristalina IV de Selexipag puede caracterizarse además por un termograma DSC sustancialmente como se representa en la Figura 3; un pico de fusión DSC a aproximadamente 93 °C  $\pm$  4 °C, un inicio de fusión DSC a aproximadamente 90 °C  $\pm$  4 °C, o combinaciones de los mismos.

10

La forma IV cristalina de Selexipag anterior puede ser una forma anhidra, como puede determinarse por TGA. En determinadas realizaciones, la presente descripción comprende la Forma IV cristalina de Selexipag que tiene hasta 0,5 % p/p de contenido residual de disolvente; un termograma TGA de la Forma IV sustancialmente como se representa en la Figura 4; o combinaciones de los mismos.

15

La forma cristalina IV de Selexipag puede caracterizarse además por un espectro Raman como se representa en las Figuras 5 o 6, espectro Raman que comprende las siguientes posiciones de pico ( $\pm$  1 cm<sup>-1</sup>):

Posición de pico [cm <sup>-1</sup> ]	Intensidad Raman
192	27
228	29
253	25
325	20
353	20
407	28
439	20
513	17
537	19
586	13
615	17
666	12
699	18
718	20
769	16
802	17
846	14
884	13
1001	73
1028	25
1089	13
1156	21
1167	19
1178	22
1235	28

## ES 2 762 943 T3

(continuación)

Posición de pico [cm-1]	Intensidad Raman
1318	45
1397	34
1439	18
1466	19
1499	59
1511	44
1554	37
1581	27
1599	119
1713	11
2937	20
3061	26

y combinaciones de los mismos. El espectro Raman puede caracterizarse por las posiciones de pico anteriores ( $\pm 1$   $\text{cm}^{-1}$ ) solas, u opcionalmente en combinación con las intensidades Raman correspondientes indicadas anteriormente.

- 5 La forma cristalina IV de Selexipag puede caracterizarse además por el espectro FTIR que se representa en las Figuras 7 u 8, espectro FTIR que comprende los siguientes picos ( $\pm 1$   $\text{cm}^{-1}$ ):

Posición de pico [cm-1]	Transmitancia [%]
460	53
496	19
510	21
527	23
586	46
629	45
699	2
756	16
770	12
803	48
873	13
915	43
946	44
975	9
997	40
1008	19
1027	28
1060	20
1073	32
1111	2
1153	1
1180	11
1235	15
1265	49
1298	26
1325	10
1344	1
1365	10
1401	8
1444	3
1470	1
1514	9
1566	2
1583	17

(continuación)

Posición de pico [cm <sup>-1</sup> ]	Transmitancia [%]
1600	54
1722	2
2711	53
2876	27
2956	24
2980	25
3025	34
3059	41

y combinaciones de los mismos. El espectro FTIR puede caracterizarse por las posiciones de pico anteriores ( $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ ) solas, u opcionalmente en combinación con los valores de transmitancia correspondientes (%) indicados anteriormente.

5 La forma cristalina IV de Selexipag puede caracterizarse además por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un espectro RMN <sup>13</sup>C en estado sólido con picos a 169,3, 151,0, 148,4, 147,8 y 132,4 ppm  $\pm 0,2$  ppm; un espectro RMN <sup>13</sup>C en estado sólido que tiene las siguientes diferencias absolutas de desplazamiento químico desde un pico a 127,6 ppm  $\pm 1$  ppm de 41,7, 23,4, 20,8, 20,2, 4,8  $\pm 0,1$  ppm; un espectro RMN <sup>13</sup>C en estado sólido como se  
10 representa en las figuras 9 o 10 u 11; y la combinación de estos datos. La forma cristalina IV de Selexipag puede caracterizarse además por un espectro RMN <sup>13</sup>C en estado sólido con picos a 169,3, 151,0, 148,4, 147,8 y 132,4 ppm  $\pm 0,2$  ppm y que también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de: 74,5, 70,8, 43,3, 26,9 y 26,6 ppm  $\pm 0,2$  ppm;

15 La forma cristalina IV de Selexipag puede caracterizarse además por un RMN <sup>13</sup>C en estado sólido que tiene la siguiente lista de picos: 228,1, 227,3, 214,9, 169,3, 151,0, 148,4, 147,8, 140,7, 139,8, 138,4, 132,4, 128,9, 127,6, 74,5, 70,8, 43,3, 41,8, 26,9, 26,6, 22,3, 21,4 y 19,0 ppm  $\pm 0,2$  ppm.

20 Como se discutió anteriormente, dependiendo de con qué otra forma en estado sólido se compara, la Forma IV de Selexipag puede, según la presente divulgación, tener propiedades ventajosas seleccionadas de al menos una de: pureza química o polimórfica, fluidez, solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad, morfología o hábito cristalino, estabilidad - tal como estabilidad química así como estabilidad térmica y mecánica con respecto a la conversión polimórfica, estabilidad hacia deshidratación y/o estabilidad de almacenamiento, un menor grado de higroscopicidad, bajo contenido de disolventes residuales y características ventajosas de procesamiento y manejo  
25 tales como compresibilidad, o la densidad aparente. En particular, la Forma IV cristalina de Selexipag de la presente divulgación exhibe, por ejemplo, una solubilidad mejorada en medio acuoso a pH = 6,7 en comparación con la Forma I del documento US 8.791.122. El aumento de la solubilidad de la Forma IV de Selexipag es particularmente ventajoso, ya que la Forma I de Selexipag es prácticamente insoluble en dicho medio. El aumento de solubilidad de la Forma IV de Selexipag puede mejorar la biodisponibilidad del API.

30 La presente descripción comprende además una forma cristalina de Selexipag denominada Forma V. La Forma V cristalina de Selexipag puede caracterizarse por datos seleccionados entre uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos a 3,8, 11,5, 13,0, 17,9, 20,7 y 21,1 grados 2-theta  $\pm 0,2$  grados 2-theta; un patrón de XRPD como se representa en la Figura 12; y combinaciones de estos datos. La forma V cristalina de Selexipag puede  
35 caracterizarse además por el patrón de XRPD que tiene picos en 3,8, 11,5, 13,0, 17,9, 20,7 y 21,1 grados 2-theta  $\pm 0,2$  grados 2-theta, y que también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de 22,4, 22,7, 24,7 y 27,0 grados 2-theta  $\pm 0,2$  grados 2-theta.

40 La presente descripción describe Selexipag amorfo. La forma amorfa puede caracterizarse por un patrón de XRPD sustancialmente como se representa en la Figura 13.

45 La presente divulgación también proporciona usos de las formas en estado sólido de Selexipag descritas en cualquiera de las realizaciones anteriores, (preferentemente en donde la forma en estado sólido de Selexipag es la Forma IV, como se describe en cualquiera de las realizaciones anteriores) para preparar otras formas en estado sólido de Selexipag, sales de Selexipag y sus formas en estado sólido.

50 La presente divulgación también proporciona formas en estado sólido de Selexipag de la presente divulgación (preferentemente, la forma en estado sólido de Selexipag es la Forma IV como se describe en cualquiera de las realizaciones anteriores) para usos en la preparación de otras formas en estado sólido de Selexipag, sales de Selexipag y sus formas en estado sólido.

La presente descripción abarca además procesos para preparar sal de Selexipag o formas en estado sólido de la misma. Los procesos comprenden preparar las formas en estado sólido de la presente descripción (preferentemente la Forma IV como se describe en cualquiera de las realizaciones anteriores) y convertirlas en sal de Selexipag. La

conversión puede hacerse, por ejemplo, mediante procesos que comprenden hacer reaccionar las formas en estado sólido de Selexipag obtenidas con una base apropiada para obtener la sal de adición de base correspondiente.

5 En otra realización, la presente descripción abarca las formas en estado sólido de Selexipag descritas anteriormente (preferentemente la Forma IV como se describe en cualquiera de las realizaciones anteriores) para usar en la preparación de composiciones y/o formulaciones farmacéuticas, opcionalmente para el tratamiento de arteriosclerosis obliterante, hipertensión pulmonar o enfermedad de Raynaud secundaria a esclerosis sistémica.

10 En otra realización, la presente descripción abarca usos de las formas en estado sólido de Selexipag descritas anteriormente (preferentemente la Forma IV como se describe en cualquiera de las realizaciones anteriores) para la preparación de composiciones y/o formulaciones farmacéuticas. La presente divulgación también proporciona formas en estado sólido de Selexipag de la presente divulgación como se describe (preferentemente la Forma IV como se describe en cualquiera de las realizaciones anteriores) para uso en la preparación de composiciones y/o formulaciones farmacéuticas.

15 La presente divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden una forma en estado sólido de Selexipag según la presente divulgación. Preferentemente, la forma en estado sólido es la Forma IV como se describe en cualquiera de las realizaciones anteriores.

20 En otra realización más, la presente descripción abarca formulaciones farmacéuticas que comprenden la forma en estado sólido de Selexipag descrita anteriormente (preferentemente la Forma IV como se describe en cualquiera de las realizaciones anteriores) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 La presente descripción abarca procesos para preparar dichas formulaciones de Selexipag que comprenden combinar la forma en estado sólido anterior de Selexipag (preferentemente la Forma IV como se describe en cualquiera de las realizaciones anteriores) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 Las formas en estado sólido de Selexipag como se define en este documento (preferentemente en donde la forma en estado sólido es la Forma IV como se describe en cualquiera de las realizaciones anteriores), así como las composiciones farmacéuticas o formulaciones de las mismas y al menos pueden usarse como medicamentos, particularmente para el tratamiento de la arteriosclerosis obliterante, hipertensión pulmonar o enfermedad de Raynaud secundaria a esclerosis sistémica.

35 La presente divulgación también proporciona métodos para tratar arteriosclerosis obliterante, hipertensión pulmonar o enfermedad de Raynaud secundaria a esclerosis sistémica; que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma en estado sólido de Selexipag en la presente divulgación (preferentemente la Forma IV como se describe en cualquiera de las realizaciones anteriores), o al menos una de las composiciones o formulaciones farmacéuticas anteriores, a un sujeto que padece arteriosclerosis obliterante, hipertensión pulmonar o enfermedad de Raynaud secundaria a esclerosis sistémica, o que de otra forma necesita tratamiento.

40 La presente divulgación también proporciona el uso de las formas en estado sólido de Selexipag la presente divulgación (preferentemente la Forma IV como se describe en cualquiera de las realizaciones anteriores), o al menos una de las composiciones farmacéuticas o formulaciones anteriores para la fabricación de un medicamento para tratar arteriosclerosis obliterante, hipertensión pulmonar o enfermedad de Raynaud secundaria a esclerosis sistémica.

45 Habiendo descrito la divulgación por referencia a ciertas realizaciones preferentes, otras realizaciones serán evidentes para un experto en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva. La divulgación se ilustra además por referencia a los siguientes ejemplos que describen en detalle la preparación de la composición y los métodos de uso de la divulgación.

50 Métodos analíticos

#### Método de difracción de rayos X de polvo:

55 Se realizó difracción de rayos X de polvo en difractómetros de polvo de rayos X PANalytical o X'Pert Pro; radiación  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ ); detector X'Celerator con longitud activa 2,1221 grados 2-theta; temperatura de laboratorio  $25 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ ; portamuestras de fondo cero. Antes del análisis, las muestras se molieron suavemente usando un mortero y almirez para obtener un polvo fino. Opcionalmente, puede añadirse polvo de silicio en una cantidad adecuada como estándar interno para calibrar las posiciones de las difracciones. La muestra molida se ajustó en una cavidad del soporte de muestra y la superficie de la muestra se alisó usando un vidrio de cubierta.

#### Parámetros de medición:

Intervalo de barrido	3-40 grados 2-theta
Modo de barrido	continuo

(continuación)

Tamaño de etapa	0,0167 grados
Tamaño de etapa	42 s
Giro de muestra	60 rpm
Portamuestras	placa de silicio de fondo cero

Método de calorimetría diferencial de barrido (DSC)

5 Se realizaron mediciones de DSC en un calorímetro diferencial de barrido DSC Discovery (TA Instruments). Se usaron crisoles de aluminio de 40 µl para la preparación de la muestra. El peso típico de la muestra estuvo entre 1 y 5 mg.

Parámetros de medición:	Intervalo de temperatura al menos 25-200 °C;
Velocidad de calentamiento	1 °C/min;
Flujo de nitrógeno	50 ml/min.

Método de análisis termogravimétrico (TGA)

10 Se realizaron mediciones de TGA en un analizador termogravimétrico TGA851<sup>e</sup> (Mettler Toledo). Se usaron crisoles de alúmina de 100 µl para la preparación de la muestra. El peso habitual de la muestra estuvo entre 5 y 15 mg.

Parámetros de medición:	
Intervalo de temperatura al menos	25-300 °C
Velocidad de calentamiento	10 °C/min;
Flujo de nitrógeno	50 ml/min.

15 Medición de sincrotrón de rayos X

Los datos se midieron en la nueva línea de haz ID22 de la instalación European Synchrotron Radiation Facility.

Parámetros de medición:	
Longitud de onda	0,399872(7) Å
Tamaño de etapa	0,002 Å
Capilares	1,5 mm, vidrio n.º 50

20

Método de espectroscopía Raman:

25 La muestra de polvo se llenó en un tubo RMN de 5 mm y el espectro Raman se registró en un espectrómetro Nicolet 6700 FT-IR con módulo NXR FT-Raman, equipado con láser de excitación de Nd:YVO4 1064 nm, divisor de haz de CaF2 y detector de Ge.

Parámetros del instrumento:	
Intervalo espectral:	4000-150 cm <sup>-1</sup>
Resolución:	4,0 cm <sup>-1</sup>
Número de barridos:	128
Ganancia de muestra:	auto
Velocidad óptica:	0,4747
Abertura:	29,89
Potencia del láser:	1 W

Método de espectroscopía FTIR:

30

Se preparó una pastilla de KBr y se registró el espectro FTIR en el espectrómetro Nicolet 380, equipado con divisor de haz de KBr y detector DTGS de KBr.

Parámetros del instrumento:	
Intervalo espectral:	4000-400 cm <sup>-1</sup>
Resolución:	4,0 cm <sup>-1</sup>
Número de barridos:	64
Ganancia de muestra:	1
Velocidad óptica:	0,6329
Abertura:	100

35

Método de RMN <sup>13</sup>C en estado sólido:

- 5 Los espectros RMN  $^{13}\text{C}$  CP/MAS se midieron a 125 MHz usando el espectrómetro Bruker Avance III HD 500 WB/US NMR (Karlsruhe, Alemania, 2013) a la frecuencia de giro de ángulo mágico (MAS)  $\omega_1/2\pi = 11$  kHz. La muestra en polvo se colocó en rotores de 4 mm de  $\text{ZrO}_2$  y se usó un programa de pulso CPMAS estándar. Durante la adquisición de datos se aplicó un desacoplamiento dipolar de alta potencia SPINAL-64. La frecuencia de nutación aplicada de campo  $B_1(^1\text{H})$  fue  $\omega_1/2\pi = 89,3$  kHz. La frecuencia de nutación de los campos  $B_1(^{13}\text{C})$  y  $B_1(^1\text{H})$  durante la polarización cruzada fue  $\omega_1/2\pi = 62,5$  kHz y el retraso de repetición fue 4 s. La escala de  $^{13}$  se calibró con glicina como patrón externo (176,03 ppm - señal de carbonilo de campo bajo).
- 10 El espectrómetro de RMN se calibró completamente y todos los parámetros experimentales se optimizaron cuidadosamente antes de la investigación. El ángulo mágico se estableció usando KBr durante procedimiento de optimización estándar y la homogeneidad del campo magnético se optimizó usando una muestra de adamantano (ancho de línea a media altura resultante  $\Delta\nu_{1/2}$  fue inferior a 3,5 Hz a 250 ms de tiempo de adquisición). Teniendo en cuenta el calentamiento por fricción de las muestras durante rotación rápida, todos los experimentos de RMN se
- 15 realizaron a 303 K (se realizó una calibración precisa de la temperatura).

### Ejemplos

- 20 Ejemplo de referencia: Puede obtenerse Selexipag crudo mediante cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, por el método descrito en el documento US 7.205.302.

Ejemplo de referencia 1: Preparación de Selexipag

- 25 Etapa a: Preparación de 4-((5,6-difenil-pirazin-2-il)(isopropil)amino)butan-1-ol

A 50 g (0,161 mol) de 5-bromo-2,3-difenilpirazina, se agregaron 116 g (0,884 mol, 5,5 eq/mol) de 4-(isopropilamino)-butan-1-ol y 13,33 g de KI (0,080 mol, 0,5 eq/mol). La mezcla de reacción se agitó, templó y luego calentó hasta 140 °C durante aproximadamente 18-20 h. La reacción se controló por TLC hasta su finalización (material de partida aproximadamente 1 % por TLC). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Una vez completada la

30 reacción, se realizó la siguiente etapa de preparación:

Opción 1: Se añadió acetato de etilo (500 ml, 10 vol) y la fase orgánica se lavó con agua (150 ml, 3 vol). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml, 3 vol). Las fases orgánicas se unieron y se lavaron con agua (200 ml, 2 vol) tres veces.

35

El disolvente se eliminó por destilación al vacío a no más de ("NMT") 40 °C hasta 1 vol (aspecto aceitoso).

Opción 2: El material (mezcla de reacción obtenida en la etapa a) se disolvió en acetona (250 ml, 5 vol), la solución obtenida se enfrió a 0 °C a 5 °C y se añadió antidisolvente/agua (1000 ml, 20 vol) durante 40 minutos, entonces la suspensión se agitó durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 0 °C-5 °C. El material sólido se filtró y se lavó con agua (200 ml, 4 vol). El producto húmedo crudo se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento de 101,8 % en peso (WY) (87 % de rendimiento molar (MY)), Pureza por HPLC 90,8 % en área en esta etapa.

40

El material crudo, obtenido en cualquiera de las opciones descritas anteriormente, se purificó mediante cristalización en acetona: heptano como sigue a continuación: a una solución de 4-((5,6-difenil-pirazin-2-il)(isopropil)amino)butan-1-ol crudo en acetona (175 ml, 3,5 vol) a 0 °C - 5 °C, se añadió hexano (600 ml, 12 vol) gota a gota en aproximadamente 120 minutos, entonces la mezcla precipitada se enfrió a aproximadamente -10 °C y se agitó durante aproximadamente 60 minutos. El producto se filtró y lavó con hexano (250 ml, 5 vol) y secó al vacío a 25 °C. El producto puro se obtuvo como un sólido amarillento con un rendimiento global de 77,2 %, (66,5 % MY), Pureza por HPLC 98,2 % en área.

45

- 50 Etapa b: Preparación (2-bromo-N-(metilsulfonil)-acetamida)

A una suspensión de 50 g (0,526 mol) de metanosulfonamida en tolueno (625 ml, 12,5 vol) y acetato de isopropilo (625 ml, 12,5 vol), se añadieron 159,1 g (0,789 mol) de bromo-bromuro de acetilo ("BAB") en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 8 horas bajo una corriente de nitrógeno. La reacción se controló por TLC hasta su finalización (material de partida aproximadamente 1 % por TLC). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 40 °C y se concentró al vacío hasta 10 volúmenes. Posteriormente, se añadió tolueno (250 ml, 5 vol) y la destilación de los disolventes se realizó a NMT 30 °C hasta 10 volúmenes. Luego se añadió diclorometano (100 ml, 2 vol) y la mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó durante 90 minutos.

55

60 El sólido se filtró y lavó con diclorometano (100 ml, 2 vol). El producto crudo se obtuvo como material sólido de color beige con rendimiento de 187 % WY (83 % MY), Pureza por HPLC 99,2 % en esta etapa.

El material crudo (83 g) se purificó mediante resuspensión con diclorometano (166 ml, 2 vol; preferentemente 332 ml, 4 vol) agitando a aproximadamente 32 °C durante aproximadamente 60 min. La mezcla de cristalización se enfrió a aproximadamente 0 °C-5 °C y se agitó durante 30 minutos, filtró y lavó con diclorometano (100 ml, 2 vol). Posteriormente, el material se secó a 35 °C durante 24 horas. El material puro y seco se obtuvo como un sólido

65

blanquecino con un rendimiento general de 173 %, (77 % MY), Pureza por HPLC 99,6 % en área.

Etapa c: Preparación de (2-[4 -[(5,6-difenil-2-pirazinil)(1-metiletil)amino]butoxi]-N-(metilsulfonyl)-acetamida) - Selexipag

5 A 10 g (0,028 mol) de 4-((5,6-difenil-pirazin-2-il)(isopropil)amino)butan-1-ol se añadió una base fuerte (t-BuOK) (6,0 eq/mol), previamente suspendida en disolvente de N-N-dimetilformamida, en de un intervalo de -10 °C a 40 °C bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 60 min. Luego, una solución de 17,9 g (3,0 eq/mol) de 2-bromo-N-(metilsulfonyl)-acetamida, previamente disuelta en N-N-dimetilformamida, se añadió gota a gota dentro de un intervalo de 120 a 180 min, controlando la temperatura exotérmica. La reacción se controló por TLC hasta su finalización.

10 Posteriormente, la reacción de la mezcla se enfrió a aproximadamente 5 °C y se añadió agua controlando la exotermia (NMT 15 °C). Finalmente, se añadió una solución de ácido acético, la suspensión se agitó durante aproximadamente 60 minutos a 0 °C -5 °C. El producto (crudo) se filtró y lavó con agua. Se obtuvo un sólido amorfo. El producto bruto se purificó por cristalización en etanol:THF.

15 Etapa d: Purificación de Selexipag

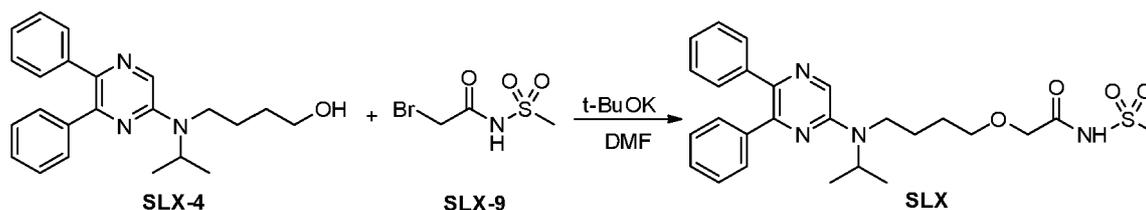
Puede purificarse Selexipag crudo por cristalización en un disolvente orgánico, por ejemplo, alcoholes tales como etanol, alcohol isoamílico, alcohol isopropílico, butanol; éteres, tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos tales como heptano y disolventes mixtos de los mismos.

20 Ejemplo de referencia 2: Preparación de (2-[4 -[(5,6-difenil-2-pirazinil)(1-metiletil)amino]butoxi]-N-(metilsulfonyl)-acetamida) - Selexipag

Se preparó Selexipag según el Esquema 1.

25

Esquema 1. Preparación de Selexipag



30 Se disolvieron 33,3 g (0,297 mol, 6,0 eq/mol) de *tert*-butóxido potásico en DMF (2,8 vol) en un matraz (500 ml) en atmósfera de nitrógeno y agitaron durante 15 minutos. Luego, una solución de 17,9 g (0,049 mol, 1,0 eq/mol) de 4-((5,6-difenil-pirazin-2-il)(isopropil)amino)butan-1-ol (SLX-4) disuelto en DMF ( 1,2 vol) se añadió en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos dentro de un intervalo de temperatura de 20 °C a 25 °C a 150 rpm. Luego, se añadió gota a gota durante 120 minutos una solución de 32,1 g (0,15 mol, 3,0 eq/mol) de 2-bromo-N-(metilsulfonyl)-acetamida (SLX-9), previamente disuelta en DMF (1,3 vol) controlando la temperatura (proceso exotérmico).

35

La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (0,33 vol), se transfirió a un matraz de mayor capacidad (1000 ml) y se colocó en un baño de hielo. Se añadió agua fría (38,32 vol) a la mezcla de reacción y el pH se ajustó a 5,0 con AcOH (0,33 vol). La mezcla se agitó a 300 rpm durante 40 min. Luego, el matraz con la mezcla de reacción se almacenó en el refrigerador a 8 °C. Después de 8 h, el sólido se filtró y lavó con agua fría (5 vol, 2 veces). El producto crudo (sólido amarillo) se drenó durante 30 minutos y se almacenó a 8 °C.

40

Ejemplo 3: Preparación de Forma IV cristalina de Selexipag

45

Se disolvieron 3,0 g de Selexipag en dimetilformamida ("DMF") (12 ml, 4 vol). La solución obtenida se añadió gota a gota a una solución de ácido acético preenfriada (0,06 M, 120 ml, de 2 °C a 8 °C), para obtener una suspensión. La suspensión se agitó en de un intervalo de 2 °C a 8 °C durante 30 minutos; luego el material se filtró, lavó con agua (10 ml, 3,3 vol) y drenó durante 10 minutos. El producto se analizó mediante PXRD - se obtuvo un sólido amorfo, se presenta un patrón de PXRD en la Figura 13. El material sólido (amorfo) se suspendió en disolvente heptano (25 ml, 7,5 vol), la suspensión obtenida se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El material se filtró, lavó con heptano (20 ml, 6,6 vol) y drenó al vacío durante al menos 30 minutos a temperatura ambiente para obtener el la Forma IV cristalina. El producto se analizó mediante PXRD - se obtuvo la forma IV. Un patrón de PXRD se presenta en la Figura 1.

50

55

Ejemplo 4: Preparación de Forma IV cristalina de Selexipag

Se disolvió Selexipag crudo (1,0 g, sólido amorfo, obtenido por el proceso descrito en el Ejemplo 2) en 5 vol), luego se añadió agua (10 vol) a la solución, La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 minutos y el pH se ajustó a un

5 intervalo de 8,0 a 9,0 mediante valoración con solución de  $K_2CO_3$ . Las fases se separaron; el pH de la fase acuosa se ajustó a un intervalo de 3,5 a 5,0 por valoración con ácido acético. Luego, se añadió acetato de etilo (10 vol) a la fase acuosa, la mezcla obtenida se agitó y las fases se separaron. La fase orgánica se destiló a presión reducida (de 2 a 3 volúmenes), y se obtuvo una solución. La solución obtenida se añadió a una mezcla de la Forma IV en heptano, se añadió al disolvente heptano (17 vol) a una temperatura de 15 °C a 25 °C, y se obtuvo una suspensión. La suspensión se filtró, lavó con heptano y secó a 25 °C durante aproximadamente 14 horas. El producto se analizó por PXRD - se obtuvo la forma IV.

10 El procedimiento anterior puede realizarse disolviendo el material de partida amorfo crudo en cualquier disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, disolvente de éster.

Ejemplo de referencia 5: Preparación de la forma V cristalina de Selexipag:

15 Una muestra de material crudo preparado según el ejemplo 2 se almacenó a 8 °C durante aproximadamente 80 h. La muestra se analizó mediante XRPD y se observó la Forma V de Selexipag (Figura 12).

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma cristalina de Selexipag denominada Forma IV, caracterizada por datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de XRPD que tiene picos a 4,4, 6,6, 12,0, 16,3 y 21,1 grados 2-theta  $\pm$  0,2 grados 2-theta [radiación CuK $\alpha$  ( $\lambda$  = 1,541874 Å)].
- 10 2. La forma IV cristalina de Selexipag según la reivindicación 1, caracterizada por un patrón de XRPD que tiene picos a 4,4, 6,6, 12,0, 16,3 y 21,1 grados 2-theta  $\pm$  0,2 grados 2-theta, y que también tiene un patrón de XRPD como se representa en la Figura 1.
- 15 3. La forma IV cristalina de Selexipag según la reivindicación 1, caracterizada por un patrón de XRPD que tiene picos a 4,4, 6,6, 12,0, 16,3 y 21,1 grados 2-theta  $\pm$  0,2 grados 2-theta, y que también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de: 12,6, 13,0, 13,5, 14,6 y 22,0 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.
- 20 4. La forma IV cristalina de Selexipag según la reivindicación 1, caracterizada por un espectro de RMN <sup>13</sup>C en estado sólido con picos a 169,3, 151,0, 148,4, 147,8 y 132,4 ppm  $\pm$  0,2 ppm [patrón externo de glicina (176,03 ppm - señal de carbonilo de campo bajo)]; y que también tiene opcionalmente uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados de: 74,5, 70,8, 43,3, 26,9 y 26,6 ppm  $\pm$  0,2 ppm.
- 25 5. La forma IV cristalina de Selexipag según la reivindicación 1, caracterizada por un espectro de RMN <sup>13</sup>C en estado sólido con picos a 169,3, 151,0, 148,4, 147,8 y 132,4 ppm  $\pm$  0,2 ppm, y que también tiene un espectro de RMN <sup>13</sup>C en estado sólido como se representa en la Figura 9 o 10 u 11.
- 30 6. La forma IV cristalina de Selexipag según cualquier reivindicación precedente, caracterizada además por un pico de fusión de DSC a 93 °C  $\pm$  4 °C (velocidad de calentamiento 1 °C/min, flujo de N<sub>2</sub> de 50 ml/min).
- 35 7. La forma IV cristalina de Selexipag según cualquier reivindicación precedente, en donde la forma cristalina es una forma anhidra.
- 40 8. La forma IV cristalina de Selexipag según cualquier reivindicación precedente, en donde la forma cristalina está libre de cualquier otra forma de Selexipag en estado sólido, preferentemente en donde la forma cristalina contiene 20 % o menos, 10 % o menos, 5 % o menos, 2 % o menos, 1 % o menos, o 0 %, de cualquier otra forma de Selexipag en estado sólido.
- 45 9. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de Selexipag según cualquier reivindicación precedente y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Uso de la forma cristalina de Selexipag según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de composiciones farmacéuticas.
11. La forma cristalina, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la composición farmacéutica según la reivindicación 9, para uso como un medicamento.
12. La forma cristalina, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la composición farmacéutica según la reivindicación 9, para uso en el tratamiento de arteriosclerosis obliterante, hipertensión pulmonar o enfermedad de Raynaud secundaria a esclerosis sistémica.
13. Uso de la forma IV cristalina de Selexipag según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la preparación de otra forma de Selexipag en estado sólido, o una sal de Selexipag o una forma en estado sólido de la misma.

Figura 1: Difractograma de rayos X de polvo (XRPD) de la forma IV de Selexipag

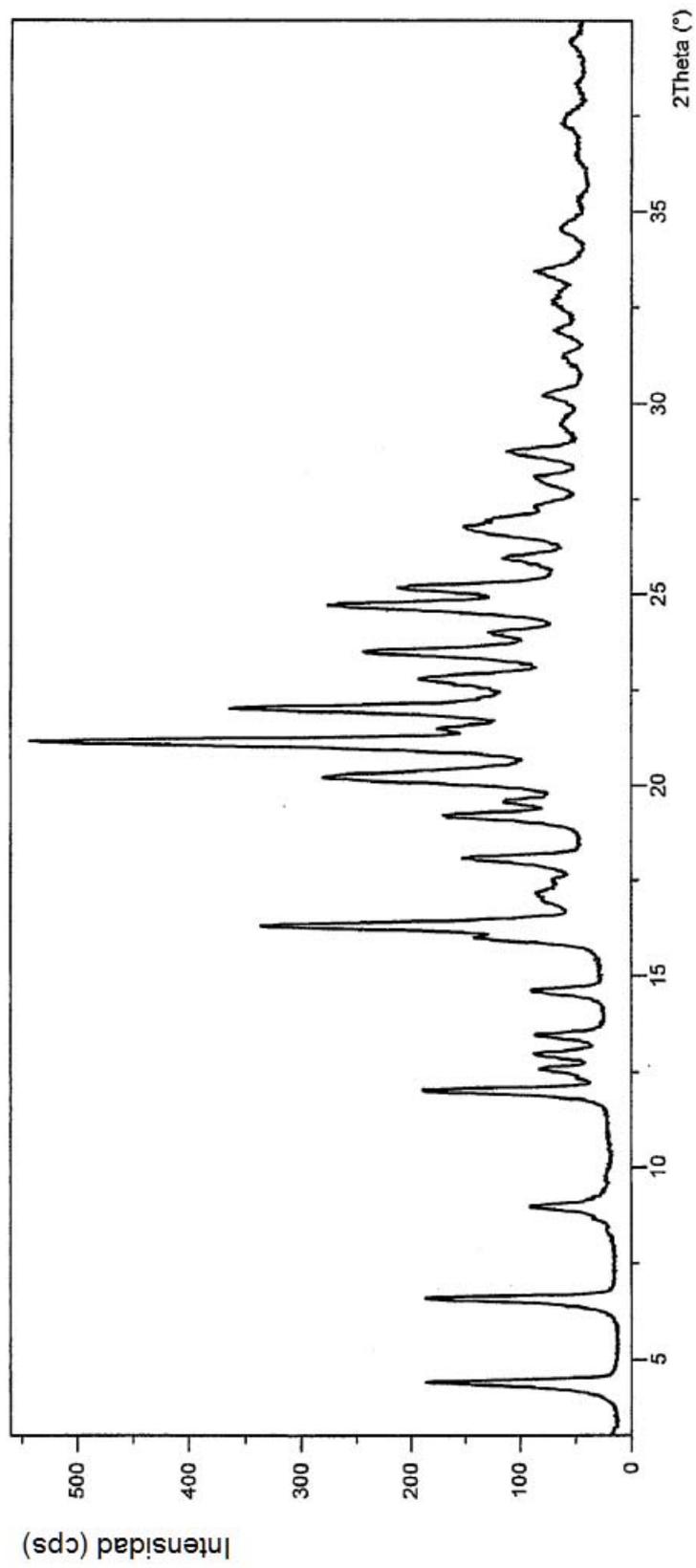
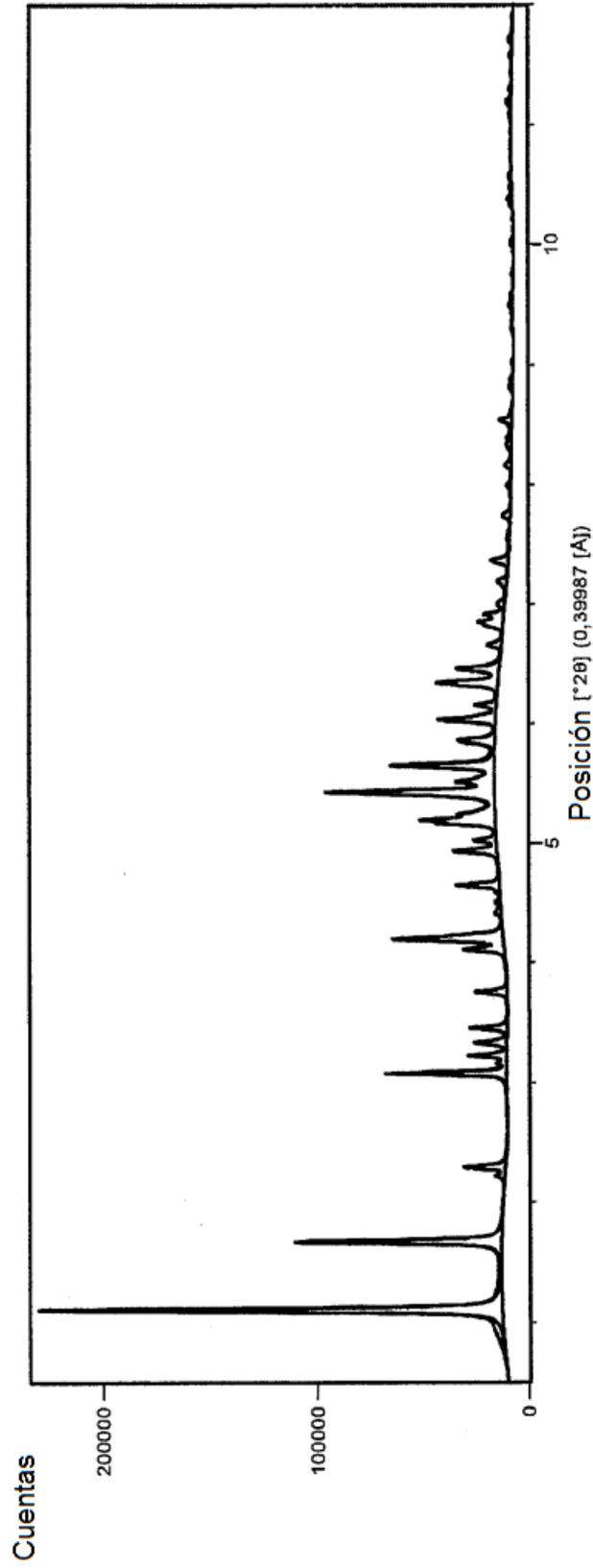
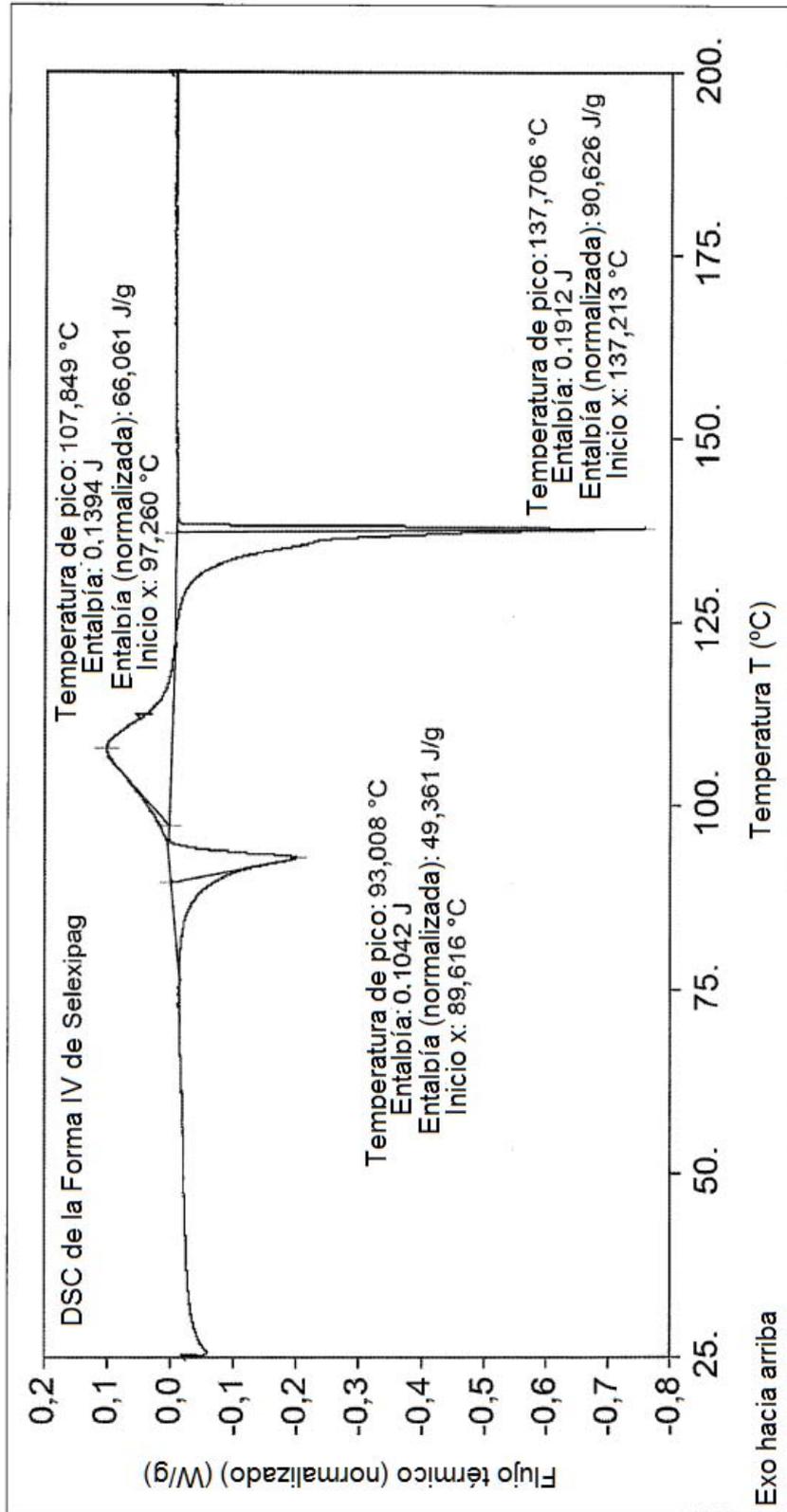


Figura 2: Ajuste de Le-Baif de Sincrotrón de la Forma IV de Selexipag





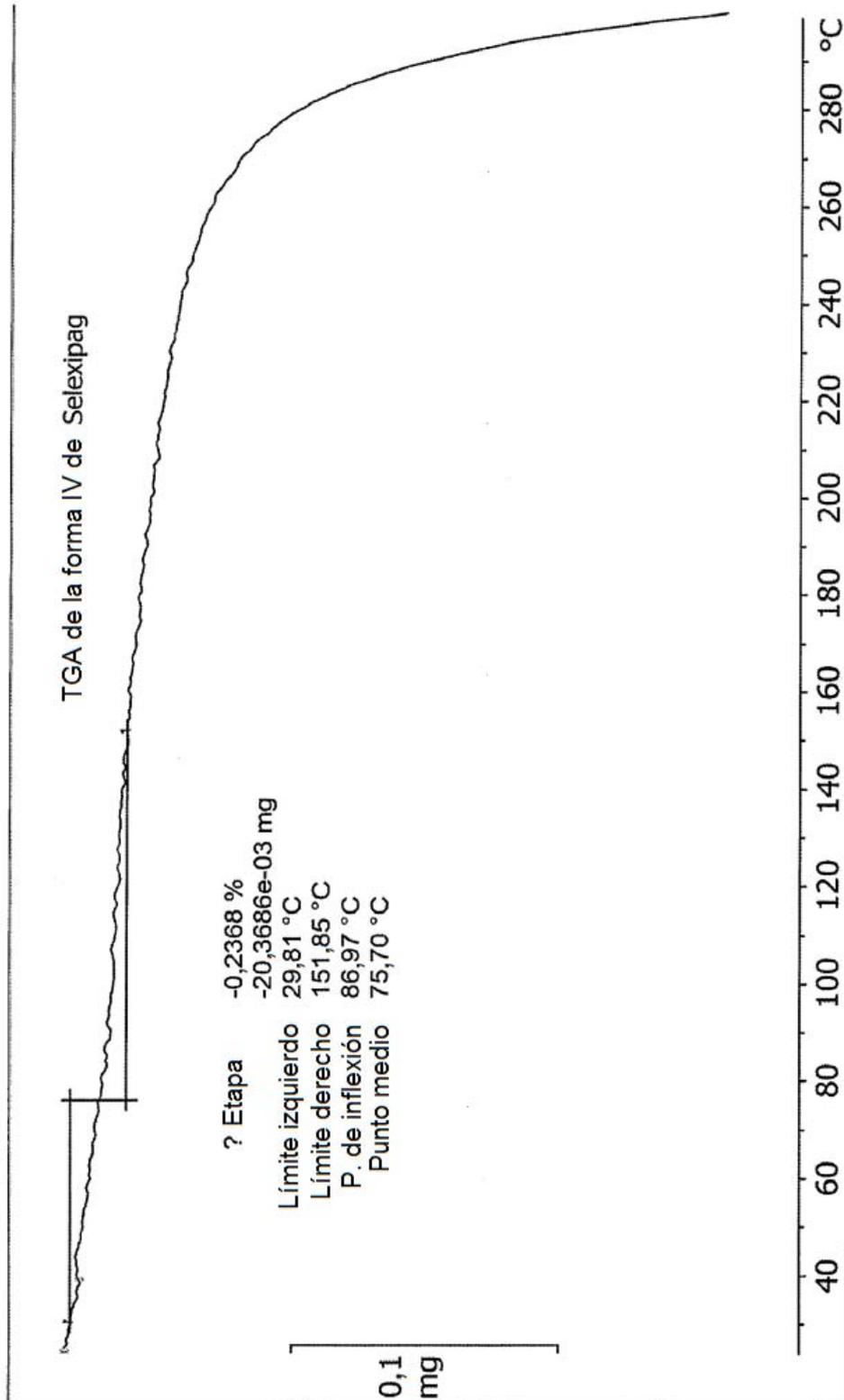


Figura 5: Espectro Raman de la forma IV de Selexipag (intervalo completo)

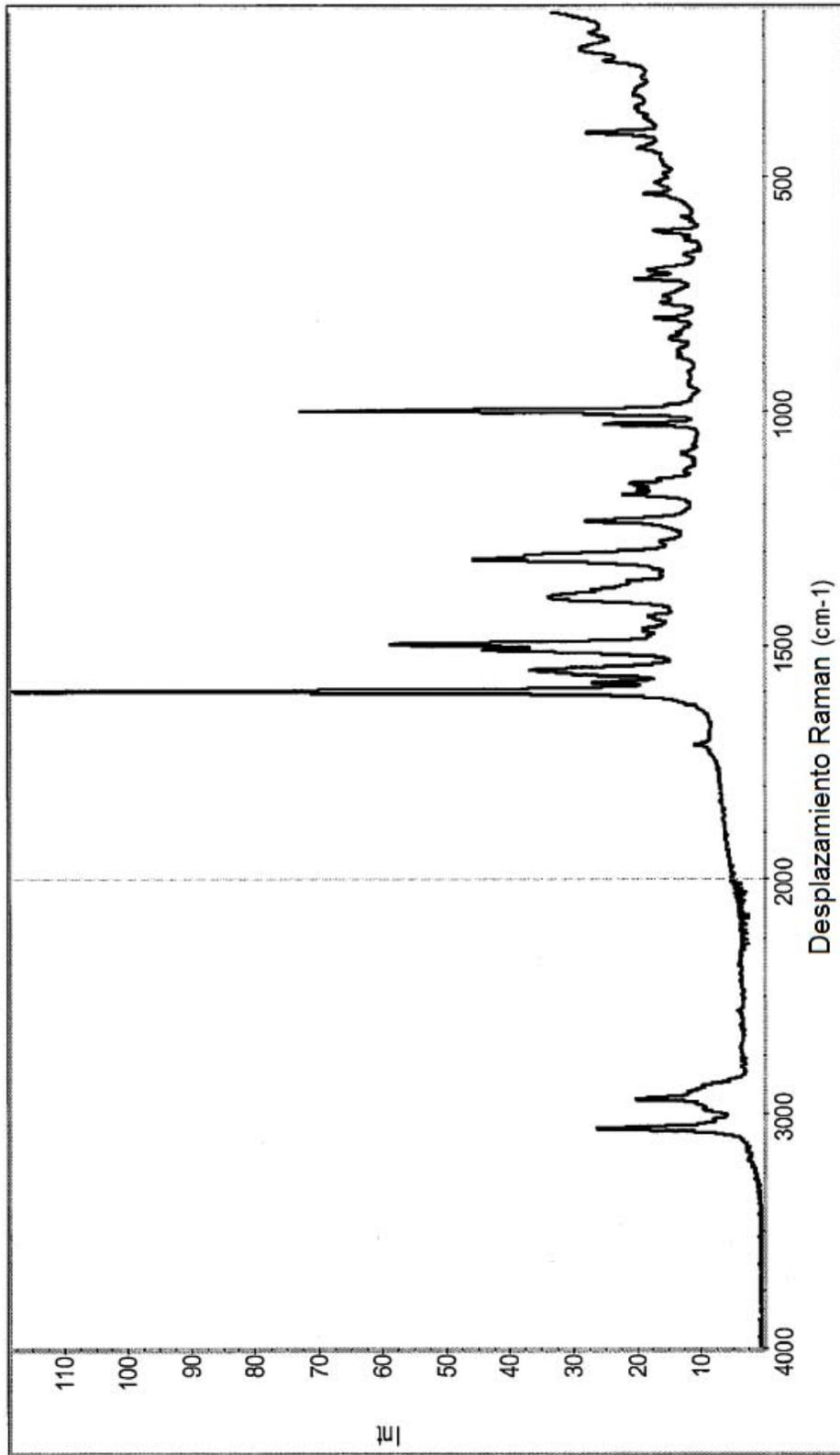


Figura 6: Espectro Raman de la forma IV de Selexipag - aumento en el intervalo de 1800 a 150  $\text{cm}^{-1}$

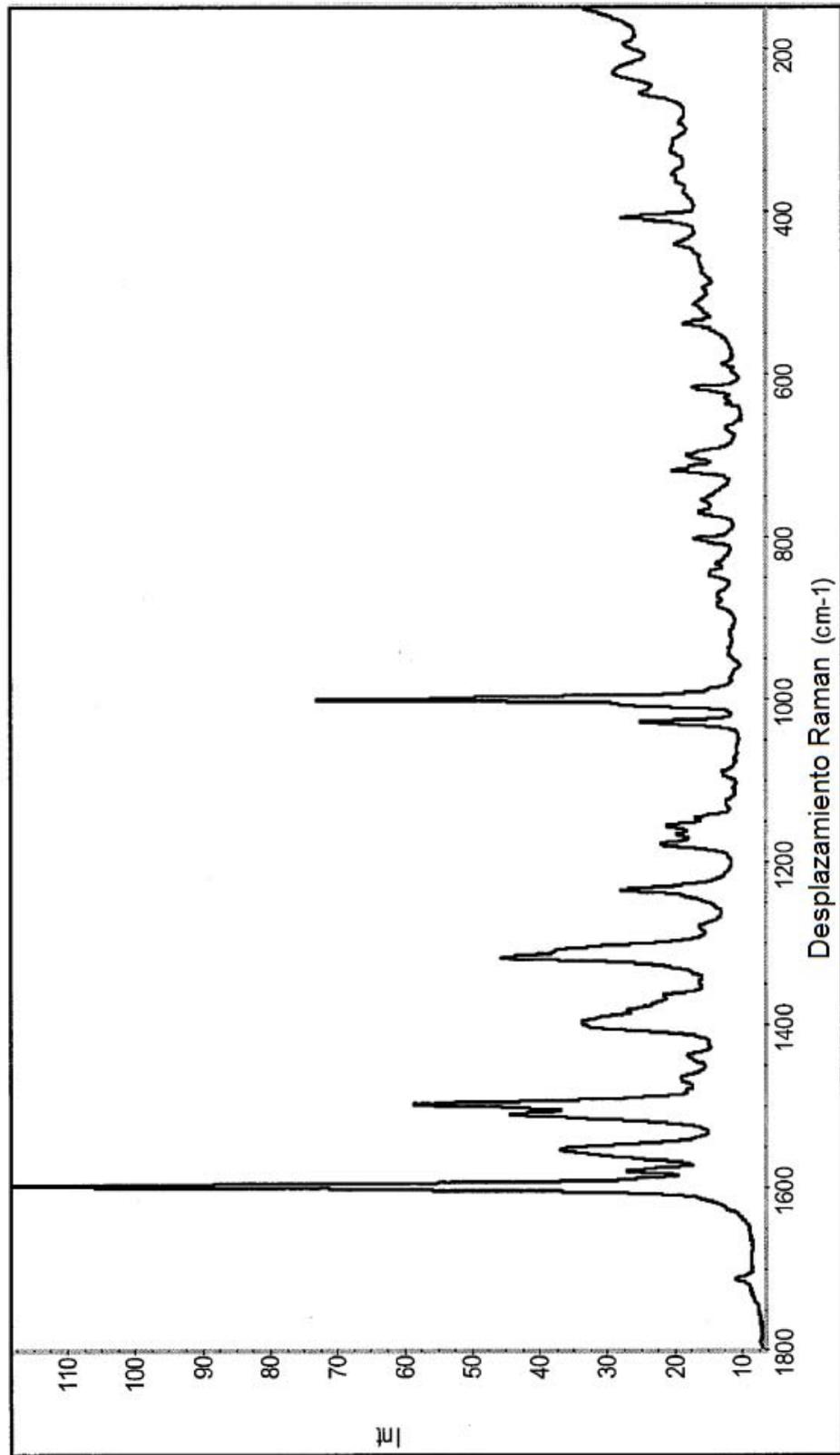


Figura 7: Espectro de FTIR de la forma IV de Selexipag - intervalo completo

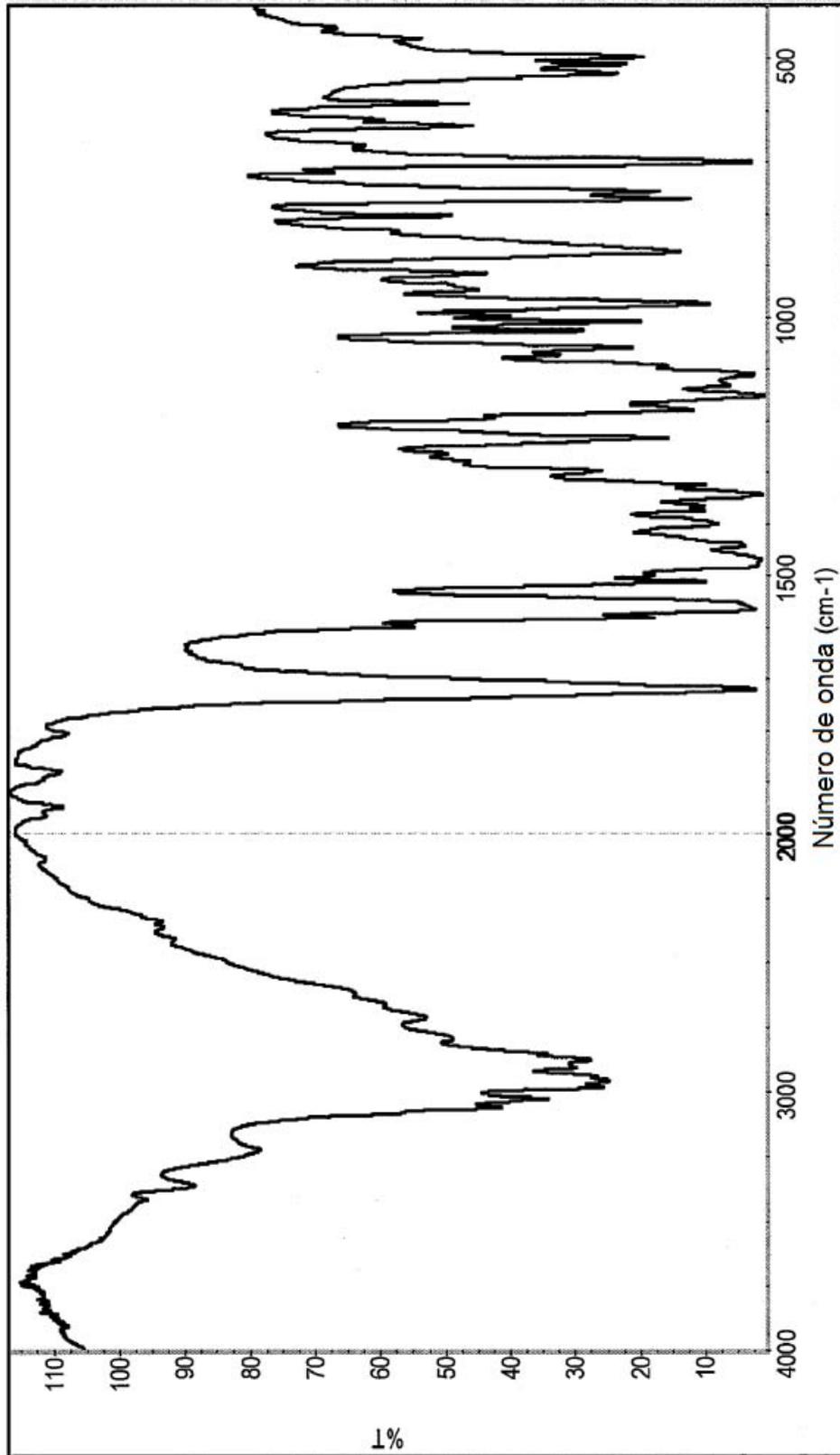


Figura 8: Espectro de FTIR de la forma IV de Selexipag - aumento en el intervalo de 1800 a 400  $\text{cm}^{-1}$

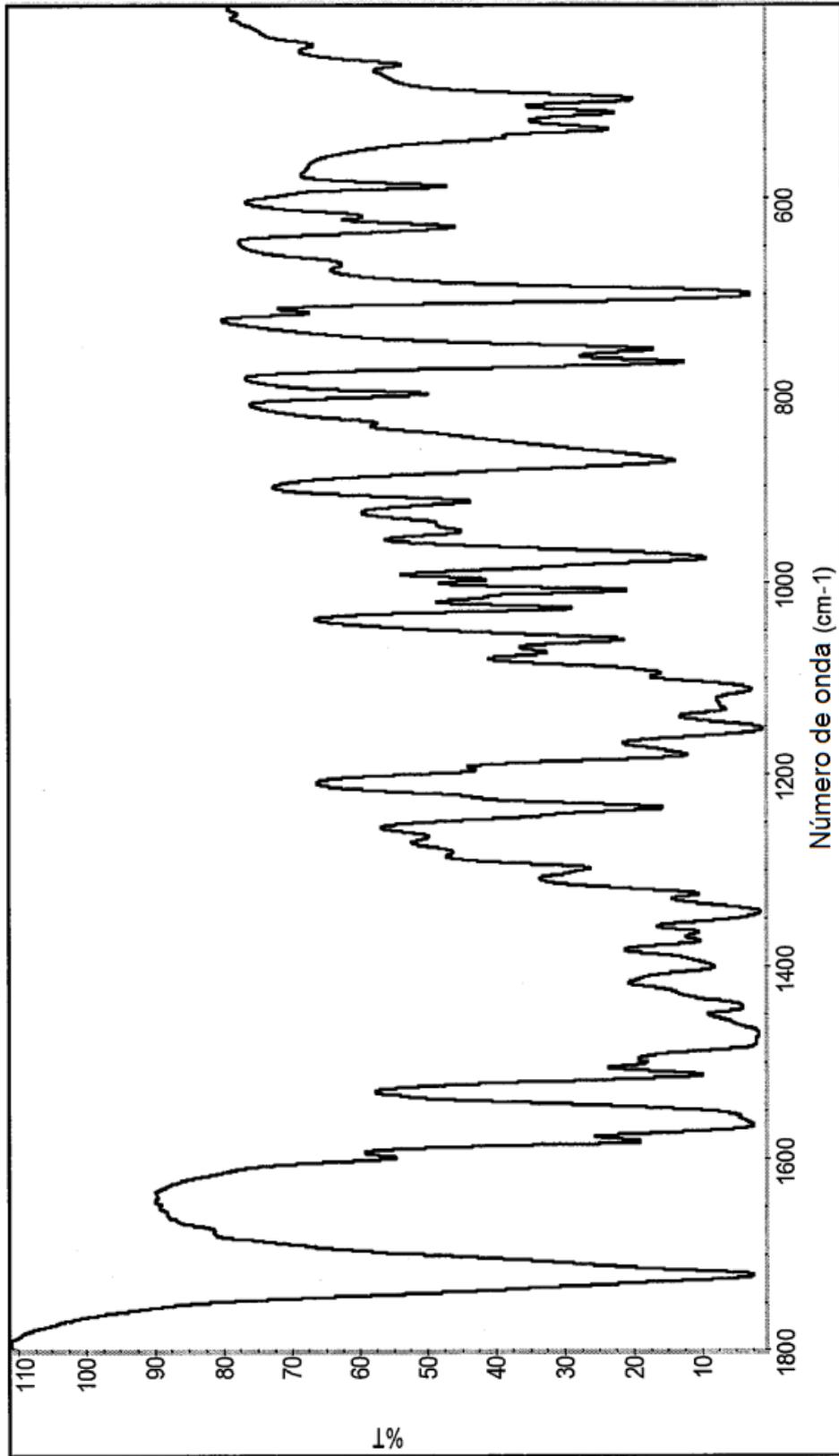


Figura 9: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en estado sólido - intervalo de 200 a 0 ppm

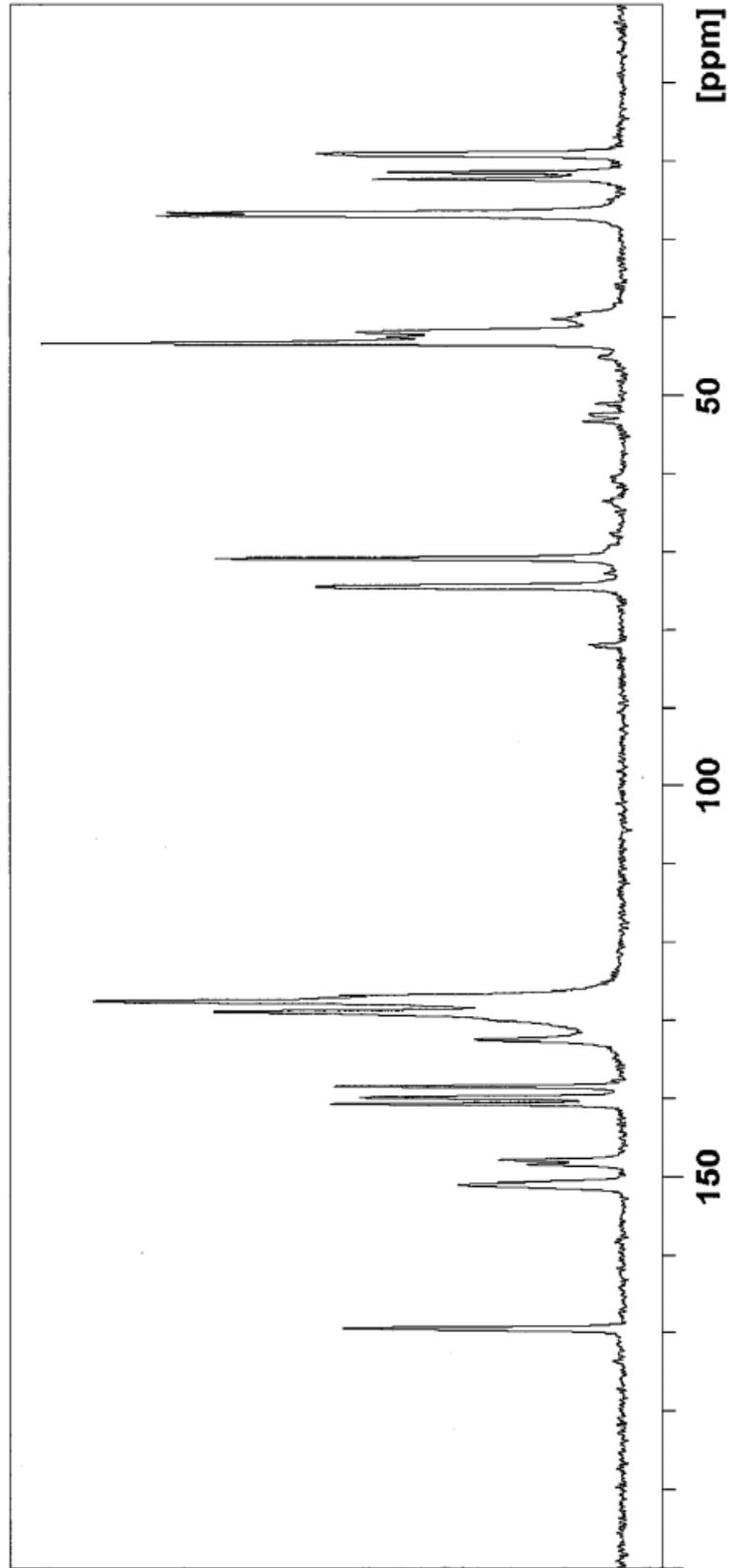


Figura 10: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en estado sólido - intervalo de 200 a 100 ppm

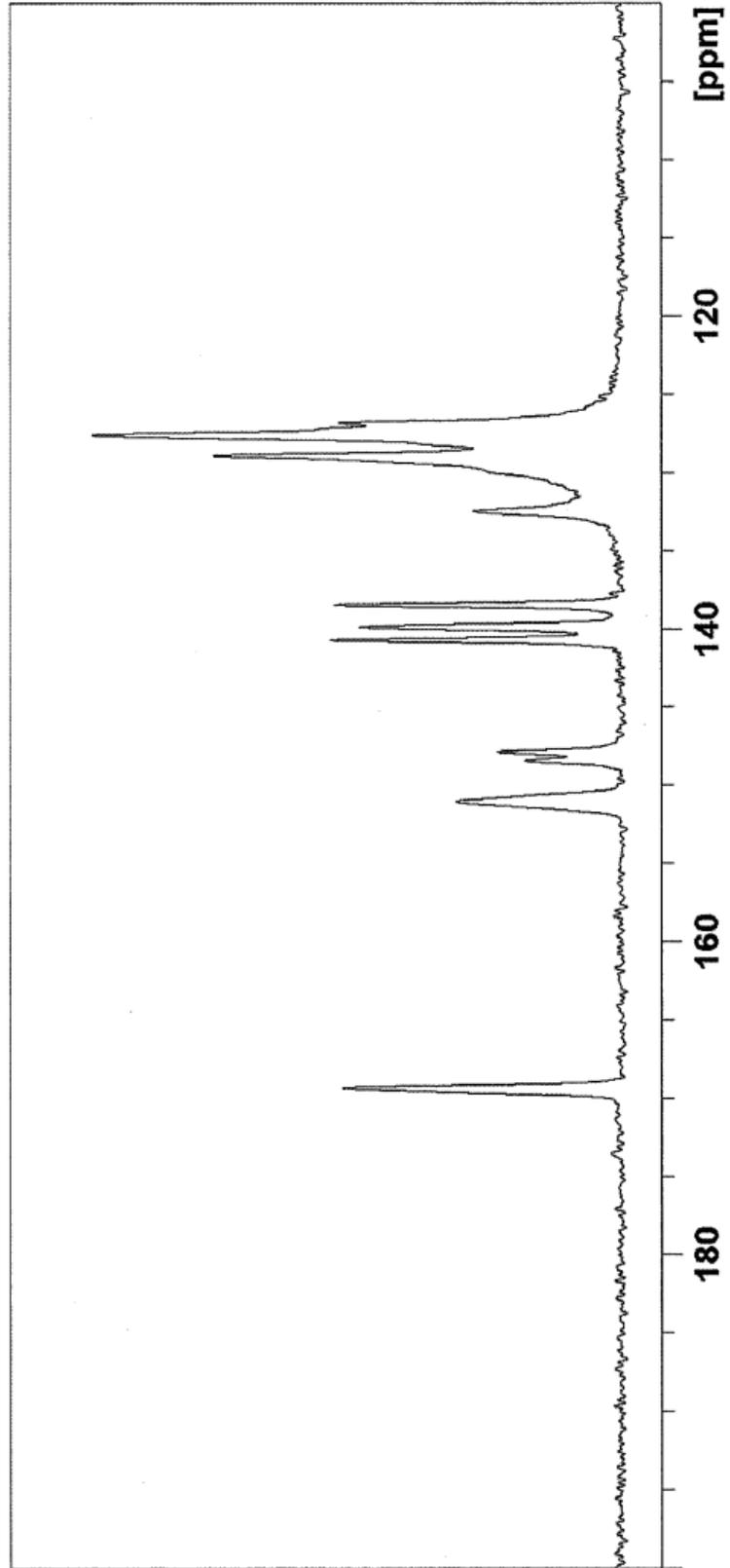


Figura 11: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en estado sólido - intervalo de 100 a 0 ppm

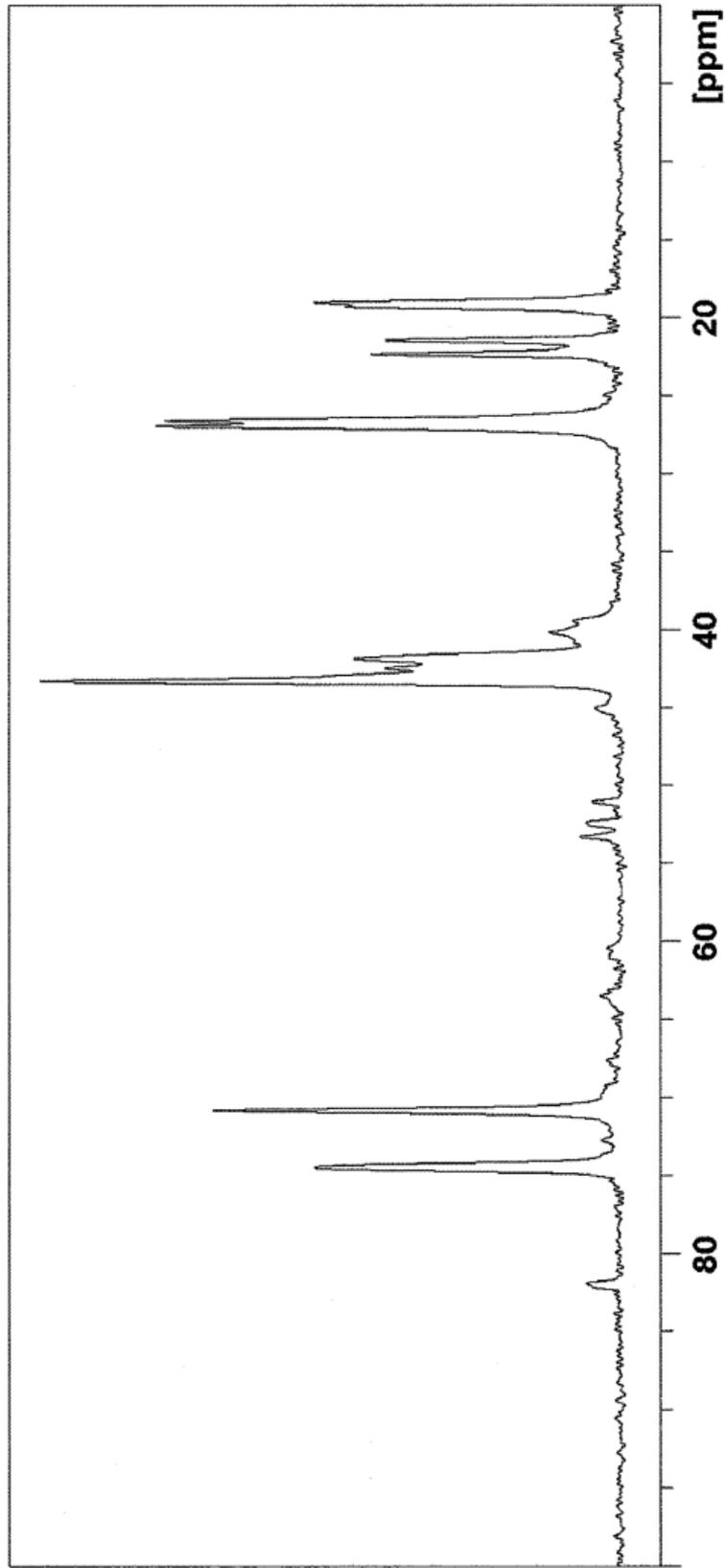


Figura 12: Difractograma de rayos X de polvo (XRPD) de la forma V de Selexipag

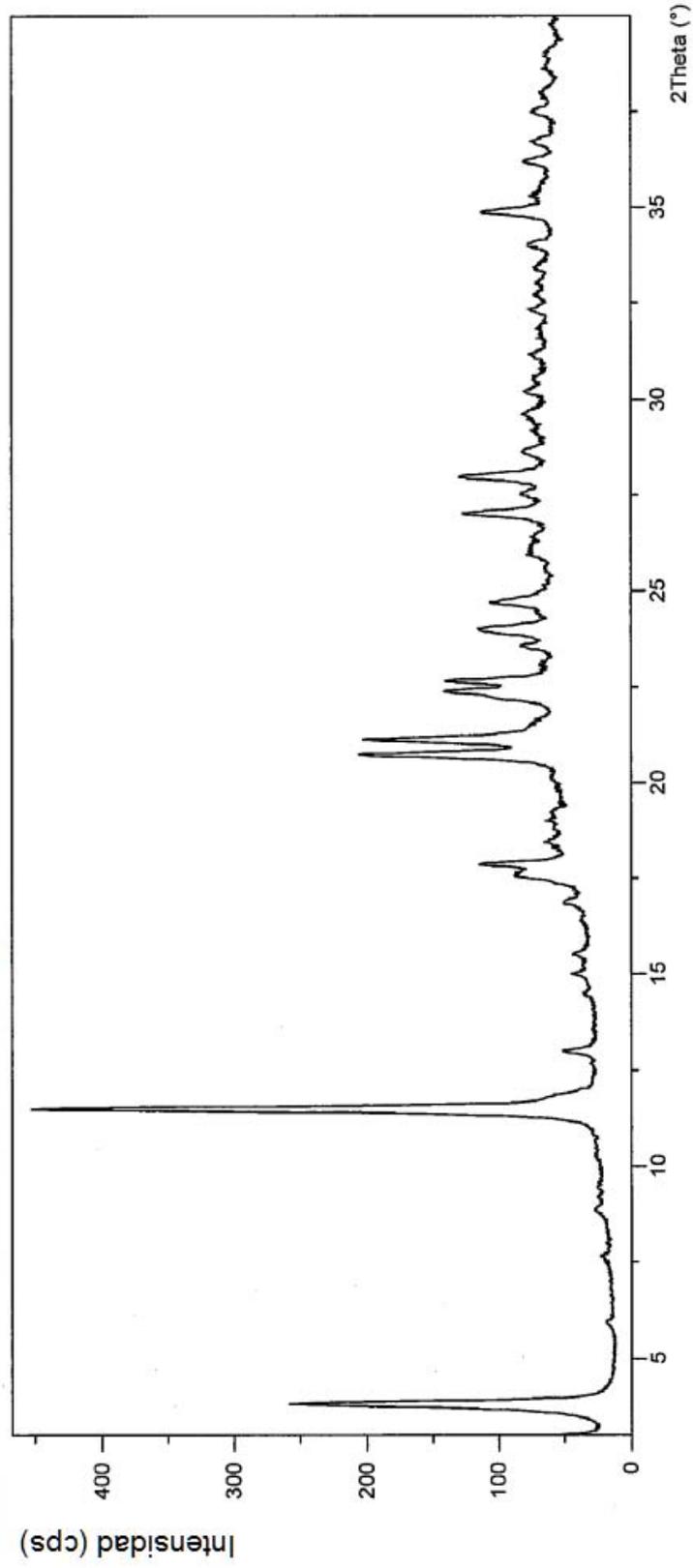


Figura 13: Difractograma de rayos X de polvo (XRPD) de Selexipag amorfo

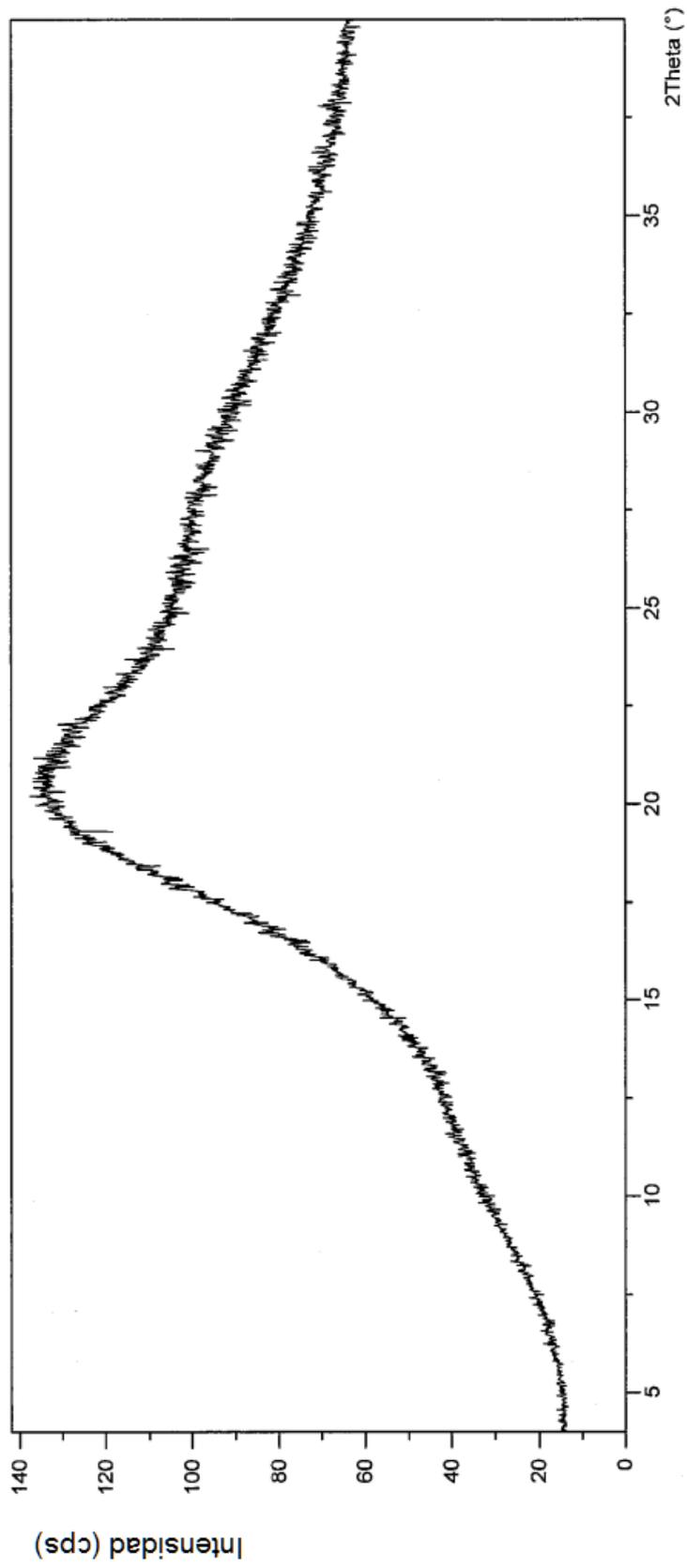


Figura 14: XRPD de la forma IV de Selexipag

