

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 029**

51 Int. Cl.:

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/4741 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 19/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05854594 .8**

96 Fecha de presentación: **19.12.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1841429**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2007**

54 Título: **Formas sólidas de un antagonista de receptor de quimiocina y procedimientos de uso del mismo**

30 Prioridad:
17.12.2004 US 637213 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.08.2012

73 Titular/es:
**MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.
40 LANDSDOWNE STREET
CAMBRIDGE, MA 02139, US**

72 Inventor/es:
**NEVES, Carole;
CHEVALIER, Aurelia y
BILLOT, Pascal**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

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).

ES 2 386 029 T3

DESCRIPCIÓN

Formas sólidas de un antagonista de receptor de quimiocina y procedimientos de uso del mismo

5 Información de prioridad

La presente solicitud reivindica prioridad bajo el párrafo 119(e) del título 35 del U.S.C. a la solicitud provisional de EE.UU. n° número 60/637.213 presentada el 17 de diciembre de 2004 titulada "Formas sólidas de un antagonista de receptor de quimiocina y procedimientos de uso del mismo".

10

Campo de la invención

La fabricación a gran escala de una composición farmacéutica representa muchos retos para el químico y el ingeniero químico. Aunque muchos de estos retos se refieren a la manipulación de grandes cantidades de reactivos y el control de reacciones a gran escala, la manipulación del producto final representa retos especiales ligados a la naturaleza del propio producto activo final. No sólo debe prepararse el producto con alto rendimiento, ser estable y poder aislarse fácilmente, el producto debe poseer propiedades que sean adecuadas para los tipos de preparaciones farmacéuticas en las que probablemente se usarán en último lugar. La estabilidad del principio activo de la preparación farmacéutica debe considerarse durante cada etapa del procedimiento de fabricación, que incluye la síntesis, aislamiento, almacenamiento a granel, formulación farmacéutica y formulación a largo plazo. Cada una de estas etapas puede estar impactada por diversas condiciones medioambientales de temperatura y humedad.

25

La sustancia farmacéuticamente activa usada para preparar las composiciones farmacéuticas debe ser tan pura como sea posible y su estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo debe garantizarse bajo diversas condiciones medioambientales. Esto es absolutamente esencial para prevenir la aparición de productos de degradación no intencionales en composiciones farmacéuticas, productos de degradación que pueden ser posiblemente tóxicos o que simplemente producen la reducción de la potencia de la composición.

30

Un asunto primario para la preparación de compuestos farmacéuticos a gran escala es que la sustancia activa debe tener una morfología cristalina estable para garantizar parámetros de procesamiento coherentes y calidad farmacéutica. Si se usa una forma cristalina inestable, la morfología cristalina puede cambiar durante la fabricación y/o almacenamiento, produciendo problemas de control de calidad e irregularidades de la formulación. Un cambio tal puede afectar la reproducibilidad del procedimiento de fabricación y, por tanto, conducir a formulaciones finales que no cumplen la alta calidad y los rigurosos requisitos impuestos a las formulaciones de composiciones farmacéuticas.

35

A este respecto, generalmente debe tenerse en mente que cualquier cambio al estado sólido de una composición farmacéutica que pueda mejorar su estabilidad física y química proporciona una ventaja significativa con respecto a formas menos estables del mismo fármaco.

40

La presente invención se refiere a formas de un compuesto farmacológicamente activo que tienen actividad como antagonista de receptor de quimiocina y que tienen propiedades altamente preferidas para su uso en ciertas formulaciones farmacéuticas.

Antecedentes de la invención

45

La citocinas quimioatrayentes, citocinas quimioatrayentes o quimiocinas son una familia de mediadores proinflamatorios que son liberados por una amplia variedad de células para promover el reclutamiento y la activación de células tales como linfocitos T y B, eosinófilos, basófilos y neutrófilos (Luster y col. New Eng. J. Med. 1998, 338, 436). Las quimiocinas están relacionadas en la estructura primaria y contienen cuatro cisteínas conservadas que forman enlaces disulfuro. La familia de las quimiocinas incluye las quimiocinas C-X-C (α -quimiocinas) y las quimiocinas C-C (β -quimiocinas), en las que las dos primeras cisteínas conservadas se separan por un residuo interviniente, o son adyacentes, respectivamente (Baggiolini, M. y Dahinden, C. A., Immunology Today, 1994, 15, 127).

55

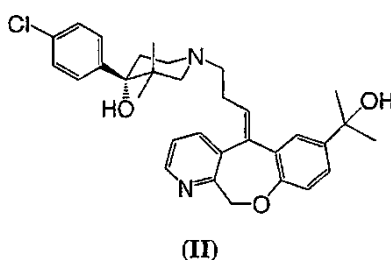
Las quimiocinas ejercen su actividad biológica uniéndose a receptores de la superficie celular específicos que pertenecen a la familia de las proteínas de siete dominios transmembrana acopladas a la proteína G (Horuk, Trends Pharm. Sci. 1994, 15, 159) que se denominan "receptores de quimiocinas". Entonces, con la unión de sus ligandos relacionados, los receptores de quimiocinas transducen señales importantes para el desarrollo y el tráfico de subconjuntos de leucocitos específicos (Baggiolini y col., Nature 1994, 15, 365). Las quimiocinas y sus receptores relacionados se han implicado como mediadores importantes de enfermedades, trastornos y afecciones inflamatorias y alérgicas, además de patologías autoinmunitarias tales como artritis reumatoide y aterosclerosis (véase, Carter, Current Opinion in Chemical Biology 2002, 6, 510; Trivedi y col., Ann. Reports Med. Chem. 2000, 35, 191; Saunders y col., Drug Disc. Today 1999, 4, 80; y Premack y col., Nature Medicine, 1996, 2, 1174). Las quimiocinas y sus receptores relacionados también se han implicado en el desarrollo de cáncer y trastornos óseos osteolíticos (véase, Leukemia 2003, 17, 203; J. Bone Miner. Res. 2002, 19, 2065; J. Cell. Biochem. 2002, 87, 386; J. Cell. Physiol. 2000, 183, 196; Exp. Hematol. 2005, 33, 272; J. Clin. Invest. 2001, 108, 1833; Cancer 2003, 97, 813; Blood 2003, 102, 311).

65

Por consiguiente, los agentes que bloquean la interacción de quimiocinas con sus receptores relacionados son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias, y también son útiles en el tratamiento de cáncer y trastornos óseos osteolíticos producidos por la activación anómala de leucocitos o linfocitos.

La solicitud de patente de EE.UU. número US2002/0169155 y la publicación internacional número WO 03/045942, ambas tituladas "Antagonista de receptor de quimiocinas y procedimientos de uso del mismo", desvelan compuestos que presentan un efecto inhibitor sobre el receptor CCR1 de quimiocinas. Estas solicitudes desvelan adicionalmente procedimientos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y procedimientos para la profilaxis y terapia de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas al reclutamiento y/o la activación anómala de leucocitos que incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

También se desvela específicamente (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol (II):



La estructura y síntesis de la forma amorfa libre de base de este compuesto se proporciona en los ejemplos de trabajo en los documentos US2002/0169155 y WO 03/045942, y sólo se desvela una discusión general de una amplia variedad de sales. Estos solicitudes no desvelan sales específicas o formas cristalinas de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol (II).

Si un compuesto cristaliza en una disolución o suspensión, puede cristalizar con diferentes disposiciones de red espacial, una propiedad denominada en lo sucesivo "polimorfismo". Cada una de las formas de cristal es un "polimorfo". Aunque los polimorfos de una sustancia dada tienen la misma composición química, pueden diferenciarse entre sí con respecto a una o más propiedades físicas, tales como solubilidad y disociación, densidad real, punto de fusión, forma del cristal, comportamiento de compactación, propiedades de flujo y/o estabilidad en estado sólido.

Como se ha descrito generalmente anteriormente, el comportamiento polimórfico de los fármacos puede ser de importancia decisiva en la farmacia y farmacología. Las diferencias en las propiedades físicas presentadas por polimorfos afectan parámetros prácticos como la estabilidad durante el almacenamiento, compresibilidad y densidad (importante en la formulación y fabricación de productos) y tasas de disolución (un factor importante en la determinación de la biodisponibilidad). Diferencias en la estabilidad pueden resultar de cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación diferencial, de forma que una forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando es un polimorfo que cuando es otro polimorfo) o cambios mecánicos (por ejemplo, los comprimidos se desmenuzan durante el almacenamiento a medida que un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (por ejemplo, los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a la degradación a alta humedad). Además, las propiedades físicas del cristal pueden ser importantes en el procesamiento: por ejemplo, sería más probable que un polimorfo formara solvatos que hicieran que la forma sólida se agregara y aumentara la dificultad de la manipulación de sólidos, o podría ser difícil filtrar o lavar libre de impurezas (es decir, la forma de partícula y la distribución de tamaño podría ser diferente entre un polimorfo con respecto a otro).

Aunque se desean formulaciones de fármaco que tienen propiedades químicas y físicas mejoradas, no hay medios predecibles para preparar nuevas formas de fármacos (por ejemplo, polimorfos) de moléculas existentes para tales formulaciones. Estas nuevas formas proporcionarían coherencia en las propiedades físicas durante una gama de entornos comunes a la fabricación y el uso de la composición. En el presente caso, ninguna técnica describe una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol y formas cristalinas de la misma. Más particularmente, ninguna técnica describe una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metiletil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol y formas cristalinas de la misma que tengan propiedades inesperadas que son útiles para una fabricación, formulación farmacéutica y almacenamiento a gran escala.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a la sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol y formas cristalinas de la misma. Aquellas formas también tienen propiedades inesperadas que son útiles para una fabricación, formulación farmacéutica y almacenamiento a gran escala. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden dicha sal y formas cristalinas de la misma; procedimientos para la preparación de dicha sal de citrato y formas cristalinas de la misma; y procedimientos para los usos de estas sales y formas cristalinas de las mismas para el tratamiento de una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones como se describen en este documento.

La presente invención se tratará a continuación más completamente con la ayuda de las siguientes figuras y descripción detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 representa un patrón de difracción de rayos X en polvo de una medida en una muestra de la forma A usando radiación de $\text{CuK}\alpha_1$ de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 2 representa patrones de difracción de rayos X en polvo isotérmicos de mediciones en una muestra de la forma A usando radiación de $\text{CoK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$) y $\text{CoK}\alpha_2$ ($\lambda = 1,7929 \text{ \AA}$) tomadas a temperaturas de -80°C a 190°C a intervalos de 10°C de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 3 representa un análisis gravimétrico térmico resultante de una medida de una muestra de la forma A tomada a una tasa de calentamiento de $5^\circ\text{C}/\text{min}$ de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 4 representa una calorimetría diferencial de barrido resultante de una medida de una muestra de la forma A tomada a una tasa de calentamiento de $5^\circ\text{C}/\text{min}$ de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 5 representa una isoterma de sorción/desorción de agua resultante de una medida de una muestra de la forma A tomada a 25°C de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 6 representa un patrón de difracción de rayos X en polvo de una medida en una muestra de la forma B usando radiación de $\text{CuK}\alpha_1$ de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 7 representa patrones de difracción de rayos X en polvo isotérmicos de mediciones en una muestra de la forma B usando radiación de $\text{CoK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$) y $\text{CoK}\alpha_2$ ($\lambda = 1,7929 \text{ \AA}$) tomadas a temperaturas de -80°C a 190°C a intervalos de 10°C de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 8 representa un análisis gravimétrico térmico resultante de una medida de una muestra de la forma B tomada a una tasa de calentamiento de $5^\circ\text{C}/\text{min}$ de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 9 representa una calorimetría diferencial de barrido resultante de una medida de una muestra de la forma A tomada a una tasa de calentamiento de $5^\circ\text{C}/\text{min}$ de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 10 representa una isoterma de sorción/desorción de agua resultante de una medida de una muestra de la forma B tomada a 25°C de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 11 representa patrones de difracción de rayos X en polvo de mediciones usando radiación de $\text{CoK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$) y $\text{CoK}\alpha_2$ ($\lambda = 1,7929 \text{ \AA}$) en una muestra de la forma A y dos muestras que contienen formas A y C de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 12 representa patrones de difracción de rayos X en polvo isotérmicos de mediciones usando radiación de $\text{CoK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$) y $\text{CoK}\alpha_2$ ($\lambda = 1,7929 \text{ \AA}$) en una muestra que contiene formas A y C tomadas a temperaturas de ambiente a 210°C a intervalos de 10°C de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 13 representa un análisis gravimétrico térmico resultante de una medida de una muestra que contiene formas A y C tomada a una tasa de calentamiento de $5^\circ\text{C}/\text{min}$ de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 14 representa una calorimetría diferencial de barrido resultante de una medida de una muestra que contiene formas A y C tomada a una tasa de calentamiento de $5^\circ\text{C}/\text{min}$ de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 15 representa una isoterma de sorción/desorción de agua resultante de una medida de una muestra que contiene formas A y C tomada a 25°C de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 16 representa patrones de difracción de rayos X en polvo de mediciones usando radiación de $\text{CoK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$) y $\text{CoK}\alpha_2$ ($\lambda = 1,7929 \text{ \AA}$) en una muestra de la forma A, una muestra que contiene formas A y C y una muestra que contiene formas A y D de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 17 representa patrones de difracción de rayos X en polvo isotérmicos de mediciones usando radiación de $\text{CoK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$) y $\text{CoK}\alpha_2$ ($\lambda = 1,7929 \text{ \AA}$) en una muestra que contiene formas A y D tomadas a temperaturas de ambiente a 210°C a intervalos de 10°C de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 18 representa un análisis gravimétrico térmico resultante de una medida de una muestra que contiene formas A y D tomada a una tasa de calentamiento de $5^\circ\text{C}/\text{min}$ de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 19 representa una calorimetría diferencial de barrido resultante de una medida de una muestra que contiene formas A y D tomada a una tasa de calentamiento de $0,3^\circ\text{C}/\text{min}$ de acuerdo con una realización de

la invención.

La FIG. 20 representa una isoterma de sorción/desorción de agua resultante de una medida de una muestra que contiene formas A y D tomada a 25°C de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 21 representa un patrón de difracción de rayos X en polvo de una medida en una muestra de la forma E usando radiación de $\text{CuK}\alpha_1$ de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 22 representa patrones de difracción de rayos X en polvo isotérmicos de mediciones en una muestra de la forma E usando radiación de $\text{CoK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$) y $\text{CoK}\alpha_2$ ($\lambda = 1,7929 \text{ \AA}$) tomadas a temperaturas de ambiente a 210°C a intervalos de 10°C de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 23 representa un análisis gravimétrico térmico resultante de una medida de una muestra de la forma E tomada a una tasa de calentamiento de 5°C/min de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 24 representa una calorimetría diferencial de barrido resultante de una medida de una muestra de la forma E tomada a una tasa de calentamiento de 5°C/min de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 25 representa una isoterma de sorción/desorción de agua resultante de una medida de una muestra de la forma E tomada a 25°C de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 26 representa patrones de difracción de rayos X en polvo de mediciones usando radiación de $\text{CoK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$) y $\text{CoK}\alpha_2$ ($\lambda = 1,7929 \text{ \AA}$) en una muestra de la forma E y una muestra que contiene formas E, F, y G de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 27 representa patrones de difracción de rayos X en polvo isotérmicos de mediciones usando radiación de $\text{CoK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$) y $\text{CoK}\alpha_2$ ($\lambda = 1,7929 \text{ \AA}$) en una muestra que contiene formas E, F y G tomadas a temperaturas de ambiente a 210°C a intervalos de 10°C de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 28 representa un análisis gravimétrico térmico resultante de una medida de una muestra que contiene formas E, F y G tomada a una tasa de calentamiento de 5°C/min de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 29 representa una calorimetría diferencial de barrido resultante de una medida de una muestra que contiene formas E, F y G tomada a una tasa de calentamiento de 5°C/min de acuerdo con una realización de la invención.

La FIG. 30 representa una isoterma de sorción/desorción de agua resultante de una medida de una muestra que contiene formas E, F y G tomada a 25°C de acuerdo con una realización de la invención.

Descripción detallada de la invención

Como se ha usado anteriormente, y en toda la descripción de la invención, debe entenderse que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados.

“Sal de citrato” describe la sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol y tiene la estructura de fórmula m.

Como se usa en este documento, “cristalino” se refiere a un sólido que tiene una estructura química altamente regular. En particular, una sal de citrato cristalina puede producirse como una o más formas monocristalinas de la sal de citrato. Para los fines de la presente solicitud, los términos “forma monocristalina” y “polimorfo” son sinónimos; los términos distinguen entre cristales que tienen diferentes propiedades (por ejemplo, patrones de XRPD diferentes, resultados de barrido de DSC diferentes). Los pseudopolimorfos son normalmente solvatos diferentes de un material y, por tanto, sus propiedades se diferencian de uno a otro. Por tanto, cada polimorfo y pseudopolimorfo distinto de la sal de citrato se considera que es una forma monocristalina distinta en este documento.

“Sustancialmente cristalinas” se refiere a sales de citrato que pueden ser cristalinas al menos un porcentaje en peso particular. Porcentajes en peso particulares son 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, o cualquier porcentaje entre el 10% y el 100%. En algunas realizaciones, sustancialmente cristalinas se refiere a sales de citrato que son cristalinas al menos el 70%. En otras realizaciones, sustancialmente cristalinas se refiere a sales de citrato que son cristalinas al menos el 90%.

La “forma A” describe una forma cristalina de un compuesto de fórmula III que puede caracterizarse usando datos diferenciadores. Datos a modo de ejemplo se encuentran en las Figuras 1, 2, 3, 4 y 5 y en las Tablas 1 y 2.

La “forma B” describe una forma cristalina de un compuesto de fórmula III que puede caracterizarse usando datos diferenciadores. Datos a modo de ejemplo se encuentran en las Figuras 6, 7, 8, 12, 13 y en las Tablas 3 y 4.

El término “solvato o solvatado” significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. “Solvato o solvatado” engloba tanto solvatos en fase de disolución como aislables. Solvatos representativos incluyen, por ejemplo, un hidrato, etanolatos o un metanolato.

El término “hidrato” es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O que está presente en una cantidad estequiométrica definida y, por ejemplo, puede incluir hemihidrato, monohidrato, dihidrato o trihidrato.

El término “mezcla” se usa para referirse a los elementos combinados de la mezcla independientemente del estado de la fase de la combinación (por ejemplo, líquido o líquido/cristalino).

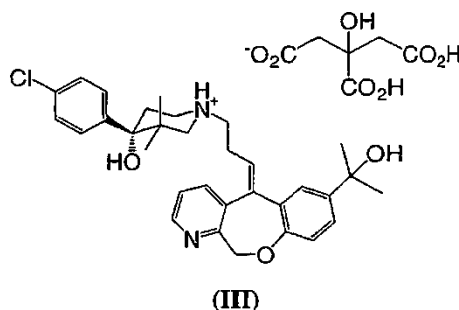
El término “inoculación” se usa para referirse a la adición de un material cristalino para iniciar la recristalización.

Un “sujeto” es preferentemente un ave o mamífero, tal como un ser humano, pero también puede ser un animal en necesidad de tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, aves de corral, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares).

Una “cantidad eficaz” de la sal de citrato es una cantidad que produce la inhibición de uno o más procesos mediados por la unión de una quimiocina a un receptor en un sujeto con una enfermedad asociada a reclutamiento y/o activación anómala de leucocitos. Ejemplos de tales procedimientos incluyen migración de leucocitos, activación de integrina, aumento transitorio en la concentración de calcio libre intracelular [Ca²⁺]_i y liberación de gránulos de mediadores proinflamatorios. Alternativamente, una “cantidad eficaz” de la sal de citrato es una cantidad suficiente para lograr un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado, tal como una cantidad que produce la prevención de o una disminución en los síntomas asociados a una enfermedad asociada a reclutamiento y/o activación anómala de leucocitos.

Como se usa en este documento, “células pro-inflamatorias” incluyen, pero no se limitan a, leucocitos, ya que los receptores de quimiocina pueden expresarse en otros tipos de células tales como neuronas y células epiteliales.

En un aspecto, la presente invención se refiere a una sal de citrato del compuesto (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol. Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula estructural (III):



En este documento se proporciona un surtido de información caracterizadora para describir las formas de sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol. Sin embargo, debe entenderse que no toda esa información es requerida por un experto en la materia para determinar que esa forma particular está presente en una composición dada, pero que la determinación de una forma particular puede lograrse usando cualquier porción de la información caracterizadora que un experto en la materia reconocería como suficiente para establecer la presencia de una forma particular, por ejemplo, incluso cuando un único pico distintivo pueda ser suficiente para que un experto en la materia aprecie que tal forma particular está presente.

En algunas realizaciones, la sal de citrato es sustancialmente cristalina. Ejemplos no limitantes de sales de citrato cristalinas incluyen una forma monocristalina de la sal de citrato (por ejemplo, la forma A); una mezcla de diferentes formas monocristalinas (por ejemplo, una mezcla de la forma A y B, una mezcla de cualquier combinación de formas A, C y D, una mezcla de cualquier combinación de formas B, E, F, G y H); y una mezcla de una o más formas monocristalinas que excluye una o más formas monocristalinas designadas (por ejemplo, una mezcla de formas cristalinas de la sal de citrato que excluye la forma A). Una realización de la invención también se refiere a una sal de citrato que excluye una o más formas monocristalinas designadas de un porcentaje en peso particular de la sal de citrato (por ejemplo, la sal de citrato que es al menos el 90% en peso distinta de la forma A). Porcentajes en peso particulares pueden ser 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, o cualquier porcentaje entre el 10% y el 100%.

Alternativamente, realizaciones de la invención se refieren a una sal de citrato cristalina en la que al menos un porcentaje en peso particular de la sal de citrato cristalina es una forma monocristalina específica, una combinación de formas cristalinas particulares, o excluye una o más formas cristalinas particulares. Porcentajes en peso particulares pueden ser 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%,

93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, o cualquier porcentaje entre el 10% y el 100%.

Otras realizaciones de la invención se refieren a la sal de citrato que es una forma monocristalina, o que es sustancialmente una forma monocristalina designada. La forma monocristalina puede tener un porcentaje en peso particular de la sal de citrato. Porcentajes en peso particulares son 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, o cualquier porcentaje entre el 10% y el 100%. Si un porcentaje en peso particular de una sal de citrato es una forma monocristalina, el resto de la sal de citrato es alguna combinación de la forma amorfa de la sal de citrato y una o más formas cristalinas de la sal de citrato excluyendo la forma monocristalina.

Ejemplos de una forma monocristalina incluyen la forma A, B, C, D, E, F, G y H de la sal de citrato, además de descripciones de una forma monocristalina caracterizadas por una o más propiedades como se trata en este documento. Las descripciones que caracterizan las formas monocristalinas también pueden usarse para describir la mezcla de diferentes formas que pueden estar presentes en una sal de citrato cristalina.

En la siguiente descripción de polimorfos particulares de la sal de citrato de (S)-4-(4-clorofenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol, realizaciones de la invención pueden describirse con referencia a una "forma" cristalina particular de la sal de citrato (por ejemplo, forma B). Sin embargo, las formas cristalinas particulares de la sal de citrato también pueden caracterizarse por una o más de las características del polimorfo como se describen en este documento, con o sin consideración de la alusión de una "forma" particular.

Forma A

Realizaciones particulares de la invención se refieren a una forma monocristalina de la sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol que tiene la forma A. En una realización particular de la invención, la forma monocristalina de la sal de citrato se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente similar al de la FIG. 1, usando el patrón generado radiación de $\text{CuK}\alpha_1$. La forma monocristalina de la sal de citrato puede caracterizarse alternativamente por las líneas derivadas del perfil que se ajusta al patrón de la FIG. 1 como se enumera en la Tabla 1.

Tabla 1: Indexado del patrón de XRPD de la FIG. 1

multiplicidad				2-theta	
h	k	l	J	separación d (Å)	$I_{\text{Cu}} K\alpha 1,54184 \text{ Å}$
0	1	0	2	15,1877	5,8191
1	0	0	2	14,0302	6,2996
1	1	0	2	12,3910	7,1340
-1	1	0	2	9,0102	9,8165
0	0	1	2	8,4624	10,4538
0	-1	1	2	8,2004	10,7887
1	2	0	2	7,7576	11,4064
0	2	0	2	7,5939	11,6533
-1	-1	1	2	7,4446	11,8878
1	0	1	2	7,4434	11,8897
2	1	0	2	7,2834	12,1519
-1	0	1	2	7,0641	12,5305
2	0	0	2	7,0151	12,6184
0	1	1	2	6,7840	13,0501
1	-1	1	2	6,7639	13,0892
1	1	1	2	6,6066	13,4022
0	-2	1	2	6,3956	13,8465
-1	-2	1	2	6,3605	13,9232
2	2	0	2	6,1955	14,2959
-1	2	0	2	5,9522	14,8835
-2	1	0	2	5,7297	15,4649
-1	1	1	2	5,7068	15,5275
-2	-1	1	2	5,6454	15,6972
2	0	1	2	5,5646	15,9267
2	1	1	2	5,4031	16,4060
1	-2	1	2	5,3966	16,4261
-2	-2	1	2	5,3339	16,6204
1	3	0	2	5,3156	16,6778
-2	0	1	2	5,2505	16,8863
1	2	1	2	5,2383	16,9259

multiplicidad				2-theta	
h	k	l	J	separación d (Å)	I _{cu} K α 1,54184 Å
0	2	1	2	5,1189	17,3236
2	-1	1	2	5,0633	17,5153
0	3	0	2	5,0626	17,5180
-1	-3	1	2	4,9960	17,7531
3	1	0	2	4,9178	18,0380
2	3	0	2	4,8839	18,1641
0	-3	1	2	4,8396	18,3318
2	2	1	2	4,7201	18,8000
3	2	0	2	4,6805	18,9608
3	0	0	2	4,6767	18,9760
-2	-3	1	2	4,5839	19,3641
-2	2	0	2	4,5051	19,7060
-2	1	1	2	4,4792	19,8213
-1	2	1	2	4,4702	19,8613
-1	3	0	2	4,3518	20,4077
0	-1	2	2	4,3301	20,5110
2	-2	1	2	4,2880	20,7147
-3	-1	1	2	4,2691	20,8073
1	-3	1	2	4,2453	20,9254
-3	-2	1	2	4,2356	20,9735
3	1	1	2	4,2350	20,9768
0	0	2	2	4,2312	20,9958
3	0	1	2	4,1996	21,1555
-1	-1	2	2	4,1702	21,3064
3	3	0	2	4,1303	21,5144
1	3	1	2	4,1293	21,5197
-3	1	0	2	4,1252	21,5414
1	0	2	2	4,1188	21,5755
1	-1	2	2	4,1056	21,6458
0	-2	2	2	4,1002	21,6746
-1	-2	2	2	4,0573	21,9067
-3	0	1	2	3,9946	22,2548
1	4	0	2	3,9893	22,2845
-1	0	2	2	3,9864	22,3010
0	3	1	2	3,9757	22,3621
3	2	1	2	3,9689	22,4009
-1	-4	1	2	3,9504	22,5069
2	3	1	2	3,9472	22,5256
-3	-3	1	2	3,9139	22,7197
3	-1	1	2	3,8833	22,9011
2	4	0	2	3,8788	22,9279
0	1	2	2	3,8619	23,0297
1	1	2	2	3,8565	23,0623
1	-2	2	2	3,8242	23,2597
-2	-4	1	2	3,8151	23,3162
0	4	0	2	3,7969	23,4293
0	-4	1	2	3,7901	23,4720
-2	-1	2	2	3,7312	23,8482
-2	2	1	2	3,7247	23,8906
-2	-2	2	2	3,7223	23,9060
2	0	2	2	3,7217	23,9099
-1	-3	2	2	3,7097	23,9884
4	1	0	2	3,6759	24,2123
0	-3	2	2	3,6686	24,2611
4	2	0	2	3,6417	24,4431
2	-1	2	2	3,6399	24,4556
-2	3	0	2	3,6096	24,6640
-1	1	2	2	3,6032	24,7081
2	1	2	2	3,5901	24,7997
-1	3	1	2	3,5794	24,8750
2	-3	1	2	3,5705	24,9380
-3	1	1	2	3,5547	25,0511
3	3	1	2	3,5381	25,1702
-2	0	2	2	3,5321	25,2141

multiplicidad				separación d (Å)	2-theta	
h	k	l	J		I _{cu}	K α 1,54184 Å
3	4	0	2	3,5299		25,2301
-3	2	0	2	3,5251		25,2649
-2	-3	2	2	3,5096		25,3784
4	0	0	2	3,5076		25,3932
-3	-4	1	2	3,4608		25,7420
1	2	2	2	3,4463		25,8526
3	-2	1	2	3,4381		25,9148
1	-4	1	2	3,4238		26,0253
4	3	0	2	3,4205		26,0507
-1	4	0	2	3,4089		26,1408
1	-3	2	2	3,4080		26,1478
-4	-2	1	2	3,4003		26,2083
0	2	2	2	3,3920		26,2734
4	1	1	2	3,3822		26,3513
2	-2	2	2	3,3819		26,3532
-4	-1	1	2	3,3610		26,5200
1	4	1	2	3,3423		26,6716
4	0	1	2	3,3101		26,9353
2	2	2	2	3,3033		26,9922
2	4	1	2	3,2941		27,0688
4	2	1	2	3,2925		27,0823
-4	-3	1	2	3,2769		27,2141
-1	-4	2	2	3,2747		27,2324
-3	-2	2	2	3,2658		27,3079
3	0	2	2	3,2341		27,5810
-3	-1	2	2	3,2221		27,6853
-1	-5	1	2	3,2147		27,7508
0	4	1	2	3,2101		27,7914
-2	1	2	2	3,2083		27,8076
-4	1	0	2	3,2071		27,8180
0	-4	2	2	3,1978		27,9004
3	1	2	2	3,1929		27,9444
-2	-5	1	2	3,1864		28,0019
-2	-4	2	2	3,1803		28,0575
1	5	0	2	3,1790		28,0687
-4	0	1	2	3,1746		28,1085
2	5	0	2	3,1674		28,1740
-1	2	2	2	3,1656		28,1896
-3	-3	2	2	3,1643		28,2017
3	-1	2	2	3,1343		28,4773
-2	3	1	2	3,1160		28,6482
4	-1	1	2	3,1041		28,7601
4	4	0	2	3,0978		28,8205
-3	2	1	2	3,0967		28,8309
3	4	1	2	3,0868		28,9253
0	-5	1	2	3,0831		28,9605
4	3	1	2	3,0752		29,0364
-3	0	2	2	3,0493		29,2887
2	-3	2	2	3,0421		29,3594
0	5	0	2	3,0375		29,4047
-4	-4	1	2	3,0368		29,4125
3	2	2	2	3,0254		29,5249
1	3	2	2	3,0174		29,6049
-3	-5	1	2	3,0100		29,6798
3	5	0	2	3,0074		29,7065
-3	3	0	2	3,0034		29,7464
2	-4	1	2	2,9993		29,7881
3	-3	1	2	2,9941		29,8414
1	-4	2	2	2,9816		29,9696
-2	4	0	2	2,9761		30,0258

La forma monocristalina de la sal de citrato también puede caracterizarse por uno o más de los picos de un patrón de XRPD. Por ejemplo, una realización de la invención caracteriza una forma monocristalina de la sal de citrato usando al menos una línea correspondiente a un pico principal del patrón de XRPD de la FIG. 1. Los picos

principales se marcan A - M en la FIG. 1. Los picos principales, como se identifican por su localización de 2θ correspondiente de la Tabla 1, son: 5,8, 9,8, 11,7, 12,6, 15,5, 15,7, 15,9, 17,3, 17,5, 17,8, 18,2, 19,0 y 19,7. El error en las localizaciones de 2θ está normalmente dentro de $\pm 0,1$. Otros ejemplos de caracterización de una forma monocristalina utilizan cualquier número de los picos principales enumerados (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13), o utilizan un subconjunto de los picos principales que no solapan picos asociados a uno o varios polimorfos (por ejemplo, utilizando uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más de los picos principales enumerados anteriormente, pero excluyendo los picos que solapan los picos de la forma B). En una realización particular alternativa de la invención, la forma monocristalina de la sal de citrato se caracteriza por uno o más de los parámetros de celda calculados encontrados en la Tabla 2. Los parámetros de celda calculados se basan en análisis de mediciones de XRPD correspondientes. De los resultados del análisis, la estructura cristalina también se caracteriza por ser triclinica $P1$ ($Z = 1$ y $Z' = 2$).

Tabla 2: Parámetros de celda del barrido de XRPD de la forma A

$a = 14,754(4) \text{ \AA}$
$b = 16,345(0) \text{ \AA}$
$c = 8,676(0) \text{ \AA}$
$\alpha = 102,29(8)^\circ$
$\beta = 90,56(8)^\circ$
$\gamma = 72,29(7)^\circ$
$V = 1944,1 \text{ \AA}^3$
Densidad = 1,239 ($Z = 1$ y $Z' = 2$)

En otra realización particular de la invención, la forma monocristalina de la sal de citrato se caracteriza porque tiene una transición de estabilidad en el intervalo de 150°C y 160°C como se observa con difracción de rayos X en polvo de temperatura controlada. En la FIG. 2 se presentan los resultados de una serie de barridos de XRPD, medidos a temperaturas de -80°C a 190°C a intervalos de 10°C en una muestra de la forma A usando radiación de $\text{CoK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$) y $\text{CoK}\alpha_2$ ($\lambda = 1,7929 \text{ \AA}$). Se observa que de -80°C a 150°C la gráficas de XRPD no muestran un cambio apreciable, excepto para una típica dilatación inducida por calor como los cambios de temperatura; la medición a 150°C se muestra en la FIG. 2 por el barrido 210. Sin embargo, por encima de 150°C , los barridos a temperaturas progresivamente mayores muestran una evolución continua correspondiente a una transición lejos de una forma cristalina estable entre 150°C y 160°C .

En otra realización de la invención, la forma A se caracteriza por un fenómeno de descomposición/fusión por encima de 170°C como se observa con difracción de rayos X en polvo de temperatura controlada. Las mediciones a 180°C y 190°C (mostradas por los barridos 220, 230, respectivamente) en la FIG. 2 no tienen esencialmente características estructurales y se corresponden con una sal de citrato cristalina descompuesta/fundida.

La forma A también se caracteriza por una medida de TGA en otras realizaciones de la invención. Como se muestra en la FIG. 3, la gráfica 310 se corresponde con el peso de la muestra 315 en función de la temperatura, mientras que la gráfica 320 se corresponde con una tasa derivada de la pérdida de peso 325 en función de la temperatura, realizándose la medición a una tasa constante de cambio de temperatura de $5^\circ\text{C}/\text{min}$. Este polimorfo es anhidro; tiene una pérdida de peso 311 muy pequeña de aproximadamente el 0,23% (peso/peso) de temperatura ambiente a aproximadamente 100°C mostrada en la FIG. 3. El polimorfo también se caracteriza por la transición de la pérdida de peso 312 correspondiente a una pérdida de peso de aproximadamente el 27,5% (peso/peso) que empieza a aproximadamente 164°C , como se interpola 326 de la tasa derivada de la curva de pérdida de peso 320. El punto de inflexión de esta transición de la pérdida de peso 312, correspondiente a la tasa máxima de pérdida de peso 327, a 183°C también caracteriza esta transición de la pérdida de peso. La precisión de todas las temperaturas en todos los barridos de TGA en este documento está dentro de $\pm 3^\circ\text{C}$ de las temperaturas establecidas.

Una medición de DSC de una muestra de la forma A puede utilizarse para caracterizar una forma monocristalina de la sal de citrato en realizaciones de la invención. La FIG. 4 representa el resultado de una medición de DSC en una muestra de la forma A a una tasa de calentamiento de $5^\circ\text{C}/\text{min}$. La curva 410 representa el flujo de calor en la muestra en función de la temperatura. Una realización particular de la invención caracteriza la forma A por la transición endotérmica 411 de la curva 410, la transición se interpola 412 para empezar a 169°C , en la FIG. 4. La tasa máxima de pérdida de calor 413 durante la transición se produce a 176°C , designada la temperatura $T_{\text{máx}}$, que también caracteriza esta transición. La transición endotérmica se corresponde con la fusión/descomposición de la muestra cristalina. La precisión de todas las temperaturas en estos barridos de DSC en este documento está dentro de $\pm 3^\circ\text{C}$ de las temperaturas establecidas.

Una medición de DSC en una muestra de la forma A realizada a una tasa de calentamiento de $1^\circ\text{C}/\text{min}$ también puede usarse para caracterizar una forma monocristalina de la sal de citrato según una realización de la invención. En una medida tal, el barrido de DSC se caracteriza por y la transición endotérmica se interpola para empezar a 164°C ; una $T_{\text{máx}} = 167^\circ\text{C}$ también sirve para caracterizar la transición endotérmica.

Realizaciones particulares de la invención utilizan caracterizaciones de la forma A que se refieren a resultados de ciclos de sorción/desorción de agua. La FIG. 5 representa el resultado de dos ciclos de sorción/desorción de agua

consecutivos realizados a 25°C en la muestra de la forma A. Las curvas representan el cambio en porcentaje en la masa, basándose en cristales secos, de la muestra en función de la humedad relativa.

- 5 Las curvas solapantes indican la reversibilidad de los fenómenos de sorción. Correspondientemente, la forma A también se caracteriza a partir de la observación de que esas mediciones de XRPD hechas antes y después de los ciclos no indican cambio estructural en la muestra.

- 10 En una realización de la invención, la forma A se caracteriza por un cambio de aproximadamente el 1,9% en la masa ya que la humedad relativa cambia entre el 0% y el 90% de humedad relativa, como se muestra en la FIG. 5. Se sabe que el % de cambio en la masa está dentro del $\pm 0,1\%$. Alternativamente, la realización puede caracterizarse por un cambio de aproximadamente 0,8 moles de agua por mol de cristal anhidro durante el intervalo de humedad relativa del 0% al 90%.

- 15 Las realizaciones de la invención también caracterizan la forma A a partir de mediciones de XRPD que muestran que el cristal no cambia la forma cuando se somete a una exposición de una semana de duración a una humedad relativa del 97,5% a temperatura ambiente.

Forma B

- 20 La forma B es una forma monocristalina de la sal de citrato en una composición de acuerdo con realizaciones particulares de la invención. Una realización particular de la invención se refiere a la forma B que tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al que se ha mostrado en la FIG. 6. Se usa radiación de $\text{CuK}\alpha_1$ para generar el patrón de la FIG. 6. La forma B se caracteriza alternativamente por las líneas derivadas del perfil que se ajusta al patrón de XRPD de la FIG. 6, como se enumera en la Tabla 3.

25

Tabla 3: Indexado del patrón de XRPD de la FIG. 6

multiplicidad				2-theta	
h	k	l	J	separación d (Å)	$I_{\text{Cu}} K\alpha_1 1,54184 \text{ Å}$
0	2	0	2	15,2730	5,7866
1	1	0	4	13,2774	6,6572
1	2	0	4	10,6073	8,3357
1	3	0	4	8,3781	10,5592
0	1	1	4	8,2924	10,6686
0	4	0	2	7,6365	11,5880
0	2	1	4	7,5043	11,7929
1	0	1	4	7,4388	11,8970
2	0	0	2	7,3715	12,0061
1	1	1	8	7,2276	12,2460
2	1	0	4	7,1658	12,3520
1	4	0	4	6,7808	13,0562
1	2	1	8	6,6877	13,2388
2	2	0	4	6,6387	13,3370
0	3	1	4	6,5772	13,4624
1	3	1	8	6,0066	14,7481
2	3	0	4	5,9710	14,8365
0	4	1	4	5,7149	15,5053
1	5	0	4	5,6438	15,7017
2	0	1	4	5,6012	15,8219
2	1	1	8	5,5094	16,0874
1	4	1	8	5,3286	16,6372
2	4	0	4	5,3036	16,7159
2	2	1	8	5,2587	16,8596
0	6	0	2	5,0910	17,4194
0	5	1	4	4,9836	17,7979
2	3	1	8	4,9077	18,0755
3	1	0	4	4,8519	18,2848
1	6	0	4	4,8122	18,4373
1	5	1	8	4,7211	18,7960
2	5	0	4	4,7038	18,8659
3	2	0	4	4,6781	18,9704
2	4	1	8	4,5165	19,6556
3	3	0	4	4,4258	20,0628
0	6	1	4	4,3830	20,2606
0	0	2	2	4,3080	20,6173
3	0	1	4	4,2688	20,8088

multiplicidad				separación d (Å)	2-theta	
h	k	l	J		I _{cu}	K α 1,54184 Å
0	1	2	4	4,2658		20,8236
3	1	1	8	4,2277		21,0133
1	6	1	8	4,2013		21,1469
2	6	0	4	4,1891		21,2094
1	7	0	4	4,1843		21,2339
0	2	2	4	4,1462		21,4311
1	0	2	4	4,1351		21,4895
3	4	0	4	4,1326		21,5028
2	5	1	8	4,1286		21,5237
3	2	1	8	4,1112		21,6158
1	1	2	8	4,0977		21,6879
1	2	2	8	3,9914		22,2729
0	3	2	4	3,9675		22,4087
3	3	1	8	3,9368		22,5858
0	7	1	4	3,8929		22,8438
1	3	2	8	3,8312		23,2169
3	5	0	4	3,8292		23,2292
0	8	0	2	3,8182		23,2966
2	6	1	8	3,7674		23,6157
1	7	1	8	3,7639		23,6379
2	7	0	4	3,7551		23,6941
0	4	2	4	3,7521		23,7131
3	4	1	8	3,7261		23,8810
2	0	2	4	3,7194		23,9248
1	8	0	4	3,6963		24,0766
2	1	2	8	3,6921		24,1041
4	0	0	2	3,6858		24,1465
4	1	0	4	3,6592		24,3243
1	4	2	8	3,6362		24,4805
2	2	2	8	3,6138		24,6348
4	2	0	4	3,5829		24,8506
3	6	0	4	3,5358		25,1873
0	5	2	4	3,5207		25,2969
3	5	1	8	3,4992		25,4550
2	3	2	8	3,4936		25,4962
0	8	1	4	3,4908		25,5170
4	3	0	4	3,4657		25,7053
2	7	1	8	3,4424		25,8824
1	5	2	8	3,4244		26,0205
1	8	1	8	3,3969		26,2349
2	8	0	4	3,3904		26,2859
4	0	1	4	3,3887		26,2995
4	1	1	8	3,3680		26,4637
2	4	2	8	3,3439		26,6586
4	4	0	4	3,3194		26,8592
4	2	1	8	3,3083		26,9509
1	9	0	4	3,3075		26,9573
0	6	2	4	3,2886		27,1151
3	6	1	8	3,2710		27,2634
3	7	0	4	3,2630		27,3320
3	0	2	4	3,2395		27,5341
3	1	2	8	3,2214		27,6916
4	3	1	8	3,2153		27,7454
1	6	2	8	3,2097		27,7947
2	5	2	8	3,1769		28,0873
3	2	2	8	3,1690		28,1592
0	9	1	4	3,1578		28,2608
4	5	0	4	3,1559		28,2786
2	8	1	8	3,1549		28,2872
4	4	1	8	3,0974		28,8236
1	9	1	8	3,0878		28,9156
3	3	2	8	3,0870		28,9230
2	9	0	4	3,0829		28,9623
0	7	2	4	3,0657		29,1283

			multiplicidad			2-theta
h	k	l	J	separación d (Å)	I _{cu}	K α 1,54184 Å
0	10	0	2	3,0546		29,2368
3	7	1	8	3,0515		29,2672
3	8	0	4	3,0151		29,6282
2	6	2	8	3,0033		29,7478
1	7	2	8	3,0015		29,7657
1	10	0	4	2,9911		29,8720
4	6	0	4	2,9855		29,9293
3	4	2	8	2,9823		29,9624
4	5	1	8	2,9634		30,1581

La forma B también se caracteriza por uno o más de los picos en un patrón de XRPD. Por ejemplo, una realización de la invención caracteriza una forma monocristalina de la sal de citrato usando al menos una línea correspondiente a un pico principal del patrón de XRPD de la FIG. 6. Los picos principales se marcan A - M en la FIG. 6. Los picos principales, como se identifican por su localización de 2θ correspondiente en la Tabla 3, son: 5,8, 10,6, 11,6, 12,3, 14,8, 15,8, 16,1, 16,7, 17,8, 18,8, 20,6, 21,7 y 24,5. El error en las localizaciones de 2θ está normalmente dentro de $\pm 0,1$. Otros ejemplos utilizan cualquier número de los picos principales enumerados (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13), o utilizan un subconjunto de los picos principales que no solapan picos asociados a uno o varios polimorfos (por ejemplo, utilizando uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más de los picos principales enumerados anteriormente, pero excluyendo los picos que solapan los picos de la forma A). En otra realización alternativa de la invención, la forma B se caracteriza por uno o más de los parámetros de celda calculados de la Tabla 4 derivados del análisis realizado en una medición de XRPD. La estructura cristalina también se caracteriza por ser ortorrómbica $P2_12_12_1$ ($Z = 4$ y $Z' = 2$).

Tabla 4: Parámetros de celda del barrido de XRPD de la forma B

a = 14,743(8) Å
b = 30,546(5) Å
c = 8,616(4) Å
$\alpha = 90^\circ$
$\beta = 90^\circ$
$\gamma = 90^\circ$
V = 3880,6 Å ³
Densidad = 1,241 ($Z = 4$ y $Z' = 1$)

En una realización particular de la invención, la forma B se caracteriza por una transición de estabilidad entre 170°C y 180°C como se detecta por mediciones de XRPD de temperatura controlada. La FIG. 7 representa mediciones de XRPD en una muestra de la forma B usando radiación de $\text{CoK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,7890$ Å) y $\text{CoK}\alpha_2$ ($\lambda = 1,7929$ Å). Cada barrido representa una medición isotérmica de la muestra, oscilando las temperaturas de -80°C a 190°C a intervalos de 10°C. Hasta 170°C, los barridos de XRPD a diferentes temperaturas sólo muestran ligeras variaciones entre sí debidas a la típica dilatación inducida por calor (por ejemplo, el barrido 710 se corresponde con la medición a 170°C). Barridos por encima de 170°C muestran la alteración de características espectrales correspondientes a una transición lejos de una forma cristalina estable.

En otra realización de la invención, la forma B se caracteriza por descomposición/fusión entre 180°C y 190°C como se observa a partir de mediciones de XRPD isotérmicas. Esto se indica por la medición a 190°C (mostrada por el barrido 720) que es esencialmente monótona y correspondiente a la forma B descompuesta/fundida.

En una realización particular de la invención, la forma B se caracteriza por una o más características de la medida de TGA en la FIG. 8. La curva 810 representa el peso de la muestra 815 de la forma B que se mide en función de la temperatura; la curva 820 correspondiente representa la tasa derivada de la pérdida de peso 825 en función de la temperatura. La tasa de calentamiento de la medición es 5°C/min. Este polimorfo es anhidro. No se detecta pérdida de peso de temperatura ambiente a 100°C, como se muestra en la FIG. 8. La forma monocristalina también se caracteriza por la transición de la pérdida de peso 811 correspondiente a una pérdida de peso de aproximadamente el 27,5% (peso/peso) que empieza a aproximadamente 180°C, como se interpola 826 de la tasa derivada de la curva de pérdida de peso 820. El punto de inflexión de esta transición de la pérdida de peso 811, correspondiente a la tasa máxima de pérdida de peso 827, a 192°C también caracteriza esta transición de la pérdida de peso.

En otra realización particular de la invención, la forma B se caracteriza por una o más características de la medición de DSC representada en la FIG. 12. Usando una tasa de calentamiento de 5°C/min, la curva 1210 representa el flujo de calor en función de la temperatura. La transición endotérmica (o transición de flujo de calor) 1211 de la curva 1210 puede usarse para caracterizar la forma cristalina. La transición se caracteriza por una temperatura inicial interpolada 1212 a 184°C y una tasa máxima de pérdida de calor 1213 durante la transición a $T_{\text{máx}} = 189^\circ\text{C}$. La transición se corresponde con la fusión/descomposición de la muestra de la forma B.

En una realización relacionada de la invención, la forma B se caracteriza por una medición de DSC realizada a una tasa de calentamiento de 1°C/min. En una medida tal, el barrido de DSC se caracteriza por y la transición endotérmica se interpola para empezar a 174°C; una $T_{m\acute{a}x} = 179^{\circ}\text{C}$ también sirve para caracterizar la transición endotérmica.

Otras realizaciones particulares de la invención que utilizan la forma B pueden caracterizar el polimorfo a partir de un experimento de ciclos de sorción/desorción de agua correspondiente a la gráfica de la FIG. 13. La FIG. 13 muestra el resultado de dos ciclos de sorción/desorción de agua consecutivos realizados a 25°C en la muestra de la forma B, que representa el cambio en porcentaje en la masa, basándose en cristales secos, de la muestra en función de la

humedad relativa. Las curvas solapantes indican la reversibilidad de los fenómenos de sorción. Correspondientemente, la forma B también se caracteriza a partir de la observación de que esas mediciones de XRPD hechas antes y después del experimento de ciclos no indican cambio estructural en la muestra.

En una realización de la invención, la forma B se caracteriza por un cambio de aproximadamente el 0,9% en la masa, ya que la humedad relativa cambia entre el 0% y 90% de humedad relativa, como se muestra en la FIG. 13. Se sabe que el % de cambio en la masa está dentro del $\pm 0,1\%$. Alternativamente, la realización puede caracterizarse por un cambio de aproximadamente 0,4 moles de agua por mol de cristal anhidro durante el intervalo de humedad relativa del 0% al 90%.

Las realizaciones de la invención también caracterizan la forma B a partir de mediciones de XRPD que muestran que el cristal no cambia la forma cuando se somete a una exposición de un mes de duración a una humedad relativa del 97,5% a temperatura ambiente. Además, la forma B se caracteriza por su estabilidad cuando se aclara con agua, como se observa por XRPD antes y después del aclarado; esto también sugiere que la forma monocristalina se caracteriza por ser estable al 100% de humedad relativa a temperatura ambiente.

Forma C

En una realización de la invención, una forma monocristalina de la sal de citrato se caracteriza por tener la forma C. En particular, la forma monocristalina puede caracterizarse por características particulares de las mediciones de XRPD mostradas en la FIG. 11 usando radiación de $\text{CoK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$) y $\text{CoK}\alpha_2$ ($\lambda = 1,7929 \text{ \AA}$). La FIG. 11 compara la intensidad relativa en función de 2θ para los barridos 1110, 1120, 1130. Los barridos 1110 y 1130 se corresponden con mediciones de muestras que incluyen una mezcla de cristales de la forma A y la forma C. El barrido 1120, correspondiente a una muestra de la forma A pura, se proporciona para distinguir características en los barridos de XRPD 1110, 1130 que son únicos para la forma C de la sal de citrato. Al menos cuatro picos que parecen únicos para la forma C de la sal de citrato se designan con * en el barrido 1110 de la FIG. 11. Por tanto, la forma monocristalina de la sal de citrato se caracteriza por cualquier número de estos cuatro picos.

En otra realización de la invención, la forma C se caracteriza por una pérdida de estabilidad entre 150°C y 160°C como se observa con mediciones de XRPD dependientes de la temperatura. La FIG. 12 representa mediciones de XRPD usando radiación de $\text{CoK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$) y $\text{CoK}\alpha_2$ ($\lambda = 1,7929 \text{ \AA}$) en la misma muestra usada para generar el barrido 1110 en la FIG. 11. Cada curva representa un barrido isotérmico de la muestra en un entorno de nitrógeno seco; oscilando las temperaturas de temperatura ambiente a 210°C en intervalos de 10°C. Como la temperatura se eleva, el pico a $2\theta \sim 6,35$ empieza a perder intensidad, pareciéndose los barridos sucesivos progresivamente a la forma A. Para el barrido 1220 correspondiente a $T = 160^{\circ}\text{C}$, los picos característicos de la forma C no están esencialmente presentes; correspondiéndose ahora la muestra a la forma cristalina A. Otros aumentos en la temperatura provocan eventualmente la descomposición/fusión de la forma cristalina A (por ejemplo, el barrido 1230 se corresponde a $T = 180^{\circ}\text{C}$). Por tanto, las mediciones de XRPD indican una conversión de los cristales de la forma C en la forma A entre 150°C y 160°C.

La forma C también puede caracterizarse por características particulares de una medida de TGA como se muestra en la FIG. 13. La curva 1310 representa el peso de la muestra probada 1315 que incluye las formas A y C en función de la temperatura; la curva 1320 correspondiente representa la tasa derivada de la pérdida de peso 1325 en función de la temperatura.

En particular, la forma C se caracteriza por la pérdida de peso 1312, interpolada para empezar a 157°C 1321 y que tiene una tasa máxima de pérdida de peso a 162°C 1322. Esta pérdida de peso de aproximadamente el 8,22% (peso/peso) está relacionada con la conversión lejos de la forma C. Por tanto, la forma C se caracteriza como un cristal de la sal de citrato que se convierte en la forma A, que empieza a aproximadamente 157°C con una tasa máxima de pérdida de peso a 162°C según TGA. Mediciones correspondientes hechas usando TGA simultáneamente con DSC, y una medida de TGA acoplada a espectrometría de masas, confirman estos resultados.

Una pérdida de peso 1313 se corresponde con la descomposición/fusión del cristal de forma A posterior; teniendo la tercera pérdida de peso del 21,9% (peso/peso) una tasa de pérdida de peso máxima a 183°C y empezando a 168°C.

La medición de DSC de la FIG. 14 también caracteriza la forma C. La curva 1410, generada a partir de la prueba de una muestra que incluye las formas A y C a una tasa de calentamiento de 5°C/min, muestra dos fuertes transiciones endotérmicas. En particular, la forma C se caracteriza por la primera transición endotérmica 1411, interpolada para empezar a aproximadamente 161°C y que tiene una $T_{m\acute{a}x} = 166^{\circ}\text{C}$. Ésta está asociada a la conversión de la forma cristalina C en la forma A. La segunda transición endotérmica 1412, interpolada para empezar a aproximadamente 173°C y que tiene una $T_{m\acute{a}x} = 178^{\circ}\text{C}$, se corresponde con la fusión/descomposición de la forma A.

Alternativamente, la forma C se caracteriza por una medición de DSC en una muestra a una tasa de calentamiento de 20°C/min. En particular, la transición endotérmica correspondiente a una transición entre la forma C y la forma A se caracteriza por una temperatura inicial interpolada de 165°C y una $T_{m\acute{a}x}$ de 171°C.

Una forma monocristalina de la sal de citrato también se caracteriza por las curvas de la FIG. 15, correspondientes a dos ciclos de sorción/desorción de agua consecutivos realizados a 25°C en una muestra que incluye las formas A y C, de acuerdo con una realización de la invención. Las gráficas representan el cambio en porcentaje en la masa, basándose en cristales secos, del cristal en función de la humedad relativa. La forma C se caracteriza por ser estable durante un intervalo de humedad relativa del 0% al 90% como se indica por el solapamiento de las curvas (es decir, el fenómeno de sorción es reversible con respecto a la muestra). Los barridos de XRPD de la muestra antes y después de los ciclos de sorción/desorción no muestran modificación estructural (es decir, se juzga que la proporción de cristales de la forma A a la forma C es constante). Por tanto, los barridos de XRPD caracterizan adicionalmente la estabilidad de la forma C durante las humedades relativas probadas.

Forma D

Algunas realizaciones de la invención se refieren a una sal de citrato cristalina que incluye la forma D. En particular, la forma D se caracteriza por características de mediciones de XRPD realizadas con radiación de $\text{CoK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$) y $\text{CoK}\alpha_2$ ($\lambda = 1,7929 \text{ \AA}$) como se muestra en la FIG. 16. Los barridos 1610, 1620, 1630 representan la intensidad relativa en función de 2θ para tres muestras. El barrido 1610 se corresponde con una muestra de las formas A y D. Los barridos 1620, 1630, correspondientes a muestras de una combinación de formas A y C y la forma A pura, respectivamente, se usan para derivar las características únicas del barrido 1610 correspondientes a la forma D. En una realización, la forma D se caracteriza por cualquier número de los picos designados con * en el barrido 1610 de la FIG. 16.

La forma D se caracteriza por una pérdida de estabilidad entre 40°C y 50°C como se observa por mediciones de XRPD de temperatura controlada. La FIG. 17 presenta mediciones de XRPD isotérmicas en la muestra que contiene las formas A y D a temperaturas de ambiente a 210°C, en la etapa de 10°C en un entorno de nitrógeno seco. Para los barridos que representan temperaturas de 40°C e inferiores (barrido 1705 de la FIG. 17 correspondiente a $T = 40^{\circ}\text{C}$), al menos está presente una línea 1770 característica que es indicativa de la presencia de la forma D. El barrido 1710 representativo de $T = 50^{\circ}\text{C}$ muestra una disminución de la línea 1770. A $T = 60^{\circ}\text{C}$, el barrido 1720 no muestra la línea 1770 característica de la forma D. En este momento, la muestra tiene un barrido de XRPD que se parece al de la forma A. Por tanto, la forma D también se caracteriza por una transición a la forma A por debajo de 60°C y una pérdida de estabilidad de la forma D por debajo de 50°C. El resto de los barridos muestra características a diversas temperaturas que son indicativas de la forma A.

La forma D también se caracteriza por el resultado de la medida de TGA mostrado en la FIG. 18; la medición se realiza con una tasa de calentamiento de 5°C/min en una muestra que contiene las formas A y D. En particular, la forma D se caracteriza por ser anhidra, ya que la tercera transición de la pérdida de peso 1811 empieza por encima de la temperatura a la que los cristales de la forma D se convierten entre sí en la forma A según las mediciones de XRPD de temperatura controlada. Más bien, la primera pérdida de peso se corresponde con la pérdida de THF de los cristales de la muestra; este resultado se confirma por DSC y TGA simultáneos acoplados a análisis de espectrometría de masas. Una segunda transición de la pérdida de peso 1812 se observa con una temperatura inicial interpolada de 164°C, que tiene una tasa de pérdida de peso máxima a 180°C. Esto es similar a la transición observada por TGA para la forma A. Por tanto, el resultado confirma el resultado de XRPD dependiente de la temperatura de la transformación de la fracción de la forma D cristalina en la forma A a altas temperaturas.

Una medición de DSC también se usa para caracterizar la forma D como se muestra en la FIG. 19. La medición de DSC se realiza en una mezcla de formas A y D de la sal de citrato a una tasa de calentamiento de 0,3°C/min. La curva 1910 muestra una transición endotérmica 1911 interpolada para empezar a aproximadamente 47°C y que tiene una $T_{m\acute{a}x} = 52^{\circ}\text{C}$; esta transición se corresponde con la conversión de la forma cristalina D en la forma A, y por tanto, caracteriza la forma cristalina. La transición también se caracteriza por una entalpía integrada de 3,7 J/g. La transición endotérmica 1912, que empieza a aproximadamente 60°C y que tiene una $T_{m\acute{a}x} = 77^{\circ}\text{C}$, se corresponde con la liberación de THF como se trata en el análisis de TGA. La entalpía de la transición se integra como 18,1 J/g. La transición endotérmica 1913, interpolada para empezar a aproximadamente 160°C y que tiene una $T_{m\acute{a}x} = 166^{\circ}\text{C}$, se corresponde con la fusión/descomposición de la forma A.

La forma D se caracteriza por una pérdida de estabilidad e interconversión en la forma A después de la exposición a cambios en humedad relativa. La FIG. 20 muestra curvas correspondientes a cuatro ciclos de sorción/desorción de

agua consecutivos realizados a 25°C en una muestra que contiene las formas A y D. Las curvas representan el cambio en porcentaje en la masa, basándose en cristales secos, del cristal en función de la humedad relativa. La sorción empieza al 40% de humedad relativa y se somete sucesivamente a ciclos entre el 100% de humedad relativa y el 0% de humedad relativa. Se observa un efecto de histéresis con cada ciclo de humidificación, correspondiente a una pérdida de peso global de aproximadamente el 14,3% (peso/peso) después de los 4 ciclos.

Las mediciones de XRPD antes y después de los ciclos muestran una modificación estructural en la que la presencia de la forma D ha desaparecido después de los ciclos; sólo queda la rúbrica de la forma A.

10 Formas E y H

La forma E es una forma monocristalina de la sal de citrato de acuerdo con realizaciones de la invención. Una realización particular de la invención se refiere a la forma monocristalina que tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar que se muestra en la FIG. 21. La radiación de $\text{CuK}\alpha_1$ se usa para generar el patrón de XRPD. La forma monocristalina se caracteriza alternativamente por las 30 primeras líneas de un patrón de XRPD, como se enumera en la Tabla 5 (los valores de separación d se facilitan en angstroms).

Tabla 5: Indexado del patrón de XRPD de la FIG. 21

h	k	l	separación d	2θ $I_{\text{CuK}\alpha_1} 1,54184\text{\AA}$
1	0	0	13,522	6,54
0	0	1	12,464	7,09
-1	0	1	11,619	7,61
-1	1	0	8,256	10,72
0	1	1	7,997	11,06
1	0	1	7,808	11,33
-1	1	1	7,759	11,40
-2	0	1	7,195	12,30
-2	0	0	6,761	13,10
-1	0	2	6,709	13,20
1	1	1	6,249	14,17
0	0	2	6,232	14,21
-2	1	1	5,922	14,96
-2	0	2	5,809	15,25
-2	1	0	5,673	15,62
-1	1	2	5,641	15,71
0	1	2	5,349	16,57
0	2	0	5,213	17,01
2	0	1	5,177	17,13
-2	1	2	5,075	17,48
1	0	2	4,987	17,79
-3	0	1	4,870	18,22
-1	2	0	4,864	18,24
0	2	1	4,809	18,45
-1	2	1	4,756	18,66
2	1	1	4,637	19,14
-3	0	2	4,565	19,44
3	0	0	4,507	19,70
1	1	2	4,499	19,74
-1	0	3	4,476	19,83

La forma E también se caracteriza por uno o más de los picos en la Tabla 5. Realizaciones de la invención utilizan cualquier número de los picos enumerados en la Tabla 5 que incluyen la opción de usar todos ellos. En otra realización alternativa de la invención, la forma E se caracteriza por uno o más de los parámetros de celda calculados de la Tabla 6 derivados del análisis realizado en una medición de XRPD. La estructura cristalina también se caracteriza por ser ortorrómbica $P2_1$ ($Z = 2$ y $Z' = 1$).

Tabla 6: Parámetros de celda del barrido de XRPD de la forma E

$a = 14,612(3) \text{ \AA}$
$b = 10,425(1) \text{ \AA}$
$c = 13,469(2) \text{ \AA}$
$\alpha = 90^\circ$
$\beta = 112,27(1)^\circ$
$\gamma = 90^\circ$
$V = 1898,8 \text{ \AA}^3$
$Z = 2 \text{ y } Z' = 1$

La mediciones de XRPD isotérmicas, usando radiación de $\text{CoK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$) y $\text{CoK}\alpha_2$ ($\lambda = 1,7929 \text{ \AA}$) en una muestra de la forma E en un entorno de nitrógeno seco, se presentan en la FIG. 22. Las temperaturas oscilan de temperatura ambiente a 190°C a intervalos de 10°C .

En una realización de la invención, la forma E se caracteriza por una pérdida de estabilidad entre 50°C y 60°C . El barrido 2210, correspondiente a XRPD a 40°C , muestra líneas particulares (por ejemplo, la línea 2270) que empiezan a desaparecer, mientras que otras líneas (por ejemplo, la línea 2280) empiezan a crecer. A 60°C (barrido 2220), la estructura característica de la forma E ha desaparecido. Una nueva forma cristalina de la sal de citrato, designada la forma H, está ahora presente. El barrido 2230 a 120°C muestra los principios de la desestabilización de la forma cristalina H. El barrido 2240 a 140°C muestra que la muestra se ha fundido.

Por tanto, en otra realización de la invención, la forma H se caracteriza por cada uno de los barridos 2290 de la FIG. 22 correspondientes a temperaturas entre 60°C y 130°C y/o una pérdida de la estabilidad a una temperatura entre 130°C y 140°C . También puede caracterizarse por la transición entre la forma E y la forma H.

La FIG. 23 muestra el resultado de una medida de TGA en la muestra de la forma cristalina E. La curva 2310 representa el peso de la muestra en función de la temperatura; la curva 2320 correspondiente representa la tasa derivada de la pérdida de peso en función de la temperatura.

La forma E se caracteriza por la transición de la pérdida de peso 2311, en términos de la temperatura inicial interpolada de 52°C , la tasa máxima de temperatura de cambio de peso de 64°C y/o la pérdida de peso del 6,14% (peso/peso) asociada a la transición. La forma E también se caracteriza como una forma hidratada de la sal de citrato.

La forma H de la sal de citrato se caracteriza por la transición de la pérdida de peso 2312, en términos de la temperatura inicial interpolada de 127°C , la tasa máxima de temperatura de cambio de peso de 142°C y/o la pérdida de peso del 20,10% (peso/peso) asociada a la transición. La transición 2311, como se ha descrito anteriormente, también caracteriza la forma H.

La FIG. 24 representa el resultado de una medición de DSC en la forma E de la sal de citrato a una tasa de calentamiento de $5^\circ\text{C}/\text{min}$. La curva 2410 representa el flujo de calor en la muestra en función de la temperatura.

La forma E se caracteriza por la transición endotérmica 2411 de la curva 2410. La transición 2411 se caracteriza por una temperatura inicial interpolada de 45°C , con la tasa máxima de pérdida de calor a $T_{\text{máx}} = 67^\circ\text{C}$; se calcula que el cambio de entalpía integrada es $178,3 \text{ J/g}$. La transición 2411 se corresponde con la pérdida de agua en la muestra y la conversión de la forma E a la forma H (es decir, la pérdida de estabilidad en la forma E).

La forma H se caracteriza por otra transición endotérmica 2412 de la curva 2410. La transición 2412 se caracteriza por una temperatura inicial interpolada de 131°C , con la tasa máxima de pérdida de calor a $T_{\text{máx}} = 141^\circ\text{C}$. La transición 2412 se corresponde con la pérdida de agua de la forma H y la descomposición/fusión del cristal. La transición 2411 también caracteriza la forma H.

La FIG. 25 muestra curvas correspondientes a dos ciclos de sorción/desorción de agua consecutivos realizados a 25°C en una muestra de la forma E. Las curvas, que representan el cambio en porcentaje en la masa basándose en cristales secos del cristal en función de la humedad relativa, se solapan entre sí. Esto indica que el fenómeno de sorción es reversible. Las curvas indican que la muestra gana aproximadamente el 5,13% (peso/peso) a medida que la humedad relativa aumenta del 0% al 10%. Entre el 10% y el 90% de humedad relativa, el peso de la muestra cambia aproximadamente el 2,28% (peso/peso). Las mediciones de XRPD muestran que el cristal tiene una estructura correspondiente a la forma E antes de los ciclos de sorción/desorción y una estructura correspondiente a la forma H después de los ciclos.

A temperaturas ambientes, la forma E es estable del 10 al 90% de humedad relativa. Bajo el 10% de humedad relativa, y como se ha observado experimentalmente cuando se expone al 0% de humedad relativa, la forma E se transforma completamente en la forma H. Como se indica por las curvas de sorción/desorción, la forma H se transforma reversiblemente en la forma E cuando se expone al 10% de humedad relativa o una tasa de humedad

relativa mayor.

Formas F y G

- 5 Un cristal que contiene una mezcla de formas F y G se caracteriza por cualquier número de las líneas identificadas por * en el patrón de XRPD de la FIG. 26, en una realización de la invención. La FIG. 26 presenta la intensidad relativa en función de 2θ para los barridos 3110, 3120 bajo nitrógeno seco y temperatura ambiente usando radiación de $\text{CoK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$) y $\text{CoK}\alpha_2$ ($\lambda = 1,7929 \text{ \AA}$). El barrido 2610 se corresponde con una muestra que contiene las formas E, F y G. El barrido 2620, correspondiente con la forma E pura, se usa para distinguir los picos de barrido 10 2610 que son únicos para las formas F y G.

La FIG. 27 registra las mediciones de XRPD isotérmicas usando radiación de $\text{CoK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$) y $\text{CoK}\alpha_2$ ($\lambda = 1,7929 \text{ \AA}$) en una muestra que contiene las formas E, F y G a temperaturas de ambiente a 210°C en la etapa de 10°C . Cada curva representa un barrido isotérmico de la muestra en un entorno de nitrógeno seco.

La forma E se caracteriza por una pérdida de estabilidad a temperaturas por encima de 50°C . El barrido 2710, que representa la medición a 50°C , indica que las líneas 2711 únicas para la forma E han desaparecido a temperaturas de 50°C y superiores. Los barridos con temperaturas de 110°C y superiores muestran que las líneas únicas para la forma F (por ejemplo, la línea 2721) han desaparecido. Por tanto, la forma F se caracteriza por una pérdida de estabilidad de esta forma a temperaturas superiores a 110°C (barrido 2720 que muestra la medición a 110°C). La forma G se caracteriza por una pérdida de estabilidad a temperaturas de 130°C y superiores; los barridos a temperaturas de 130°C 2730 y superiores muestran que las líneas correspondientes a la forma G han desaparecido (por ejemplo, la línea 2731).

En todas las mediciones, a medida que las temperaturas aumentan de ambiente a 130°C , las líneas correspondientes a la forma B continúan creciendo en los diversos los barridos. A temperaturas de 130°C y superiores, los barridos se corresponden sustancialmente con las líneas para la forma B. Por tanto, los datos de estos los barridos indican que cada una de las formas E, F y G se convierten en la forma B a medida que se eleva la temperatura.

Una medida de TGA en una muestra que contiene la forma E, F y G se muestra en la FIG. 28. La curva 2810 registra el peso de la muestra en función de la temperatura. La curva 2820 registra la tasa derivada correspondiente de pérdida de peso en función de la temperatura para una muestra calentada a $5^\circ\text{C}/\text{min}$. Se observan cuatro pérdidas de peso en la FIG. 28; los datos relevantes se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7: Datos de transición de peso para una medida de TGA de una muestra que contiene la forma E, F y G

Transición de peso (marca en la FIG. 28)	T inicial interpolada ($^\circ\text{C}$)	T ($^\circ\text{C}$) correspondiente a la tasa máx. de cambio de peso	% de pérdida de peso (peso/peso)
2811	42	50	1,9
2812	110	123	3,6
2813	131	138	1,6
2814	166	187	22,6

La forma E se caracteriza por la pérdida de peso 2811, que se corresponde con la conversión lejos de la forma E. La forma F se caracteriza por la pérdida de peso 2812, que se corresponde con la conversión lejos de la forma F. La forma G se caracteriza por la pérdida de peso 2813, que se corresponde con la conversión lejos de la forma G. La cuarta pérdida de peso 2814 es la descomposición/fusión de la forma cristalina B, y la pérdida correspondiente de citrato.

La FIG. 29 presenta el resultado de una medición de DSC en la muestra que contiene las formas E, F y G a una tasa de calentamiento de $5^\circ\text{C}/\text{min}$. La curva 2910 muestra cuatro transiciones endotérmicas, los datos cuantitativos se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Datos de transición del flujo de calor para una medición de DSC de una muestra que contiene la forma E, F y G

Transición (marca en la FIG. 34)	T inicial interpolada ($^\circ\text{C}$)	T _{máx} ($^\circ\text{C}$)	Cambio de entalpía integrada (J/g)
3411	78	99	20,3
3412	119	124	5,8
3413	131	136	2,4
3414	165	181	N/A

La primera transición endotérmica 2911 caracteriza la conversión de cristales con forma E en la forma B. La segunda transición endotérmica 2912 caracteriza la conversión de cristales con forma F en la forma B. La tercera transición endotérmica 2913 caracteriza la conversión de cristales con forma G en la forma B. La cuarta transición endotérmica 2914 caracteriza la descomposición/fusión de la forma cristalina B.

La FIG. 30 muestra curvas correspondientes a cuatro ciclos de sorción/desorción de agua consecutivos realizados a 25°C en una muestra que contiene las formas E, F y G. Las gráficas representan el cambio en porcentaje en la masa, basándose en cristales secos, del cristal en función de la humedad relativa. La primera ejecución de sorción empieza al 40% de humedad relativa, y se somete sucesivamente a ciclos entre el 100% de humedad relativa y el 0% de humedad relativa. Se observa un efecto de histéresis para el primer ciclo de sorción/desorción; siendo los 3 ciclos restantes reversibles y no mostrando histéresis. La pérdida de peso neta en la muestra después de los ciclos de sorción/desorción con agua es aproximadamente el 7,5% (peso/peso), que es similar al total de las tres transiciones de peso observadas a partir del análisis de TGA de la FIG. 28 a temperaturas menores. Por tanto, el calentar la muestra sometida a ciclos a una temperatura de aproximadamente 131°C o superior convertirá la muestra en la forma B anhidra.

El someter la muestra a un cambio en humedad relativa del 0% al 10% produce una captación de agua correspondiente al 3,76% (peso/peso). Un cambio en la humedad relativa del 10% al 90% produce una captación de agua correspondiente al 2,10% (peso/peso). Un cambio en la humedad relativa del 90% al 100% produce una captación de agua correspondiente a entre aproximadamente el 0,82% (peso/peso) y aproximadamente el 0,93% (peso/peso). Estos cambios son todos reversibles.

Las mediciones de XRPD tomadas de la muestra al 40% de humedad relativa antes y después de los ciclos de sorción/desorción muestran que la forma F desaparece y las líneas de la forma G se han disipado, mientras que las líneas de la forma E crecen, después de realizarse los ciclos. Los cambios de peso de sorción/desorción entre el 10% y el 90% de humedad relativa son similares a lo que es presenciado para la forma E (compárese la FIG. 25). Por tanto, los ciclos de humidificación producen la conversión de formas F y G en la forma E.

El mismo cambio de la pérdida de las líneas de la forma F y la disminución de las líneas de forma G, mientras que las líneas de la forma E crecen, es presenciado cuando se comparan XRPD del lote F1 antes y después de someter la muestra a una humedad relativa del 97,5% durante aproximadamente un mes, o antes y después de aclarar la muestra con agua.

Las mediciones de XRPD hechas en una muestra del lote F1 sometidas a una humedad relativa del 0% durante aproximadamente un mes muestran una mezcla de formas E y B; no se observa la conversión total a la forma B.

Otras realizaciones de la invención se refieren a una forma monocristalina de la sal de citrato caracterizada por una combinación de las características anteriormente mencionadas de cualquiera de las formas monocristalinas tratadas en este documento. La caracterización puede ser por cualquier combinación de una o más de las mediciones de XRPD, TGA, DSC y de sorción/desorción de agua descritas para un polimorfo particular. Por ejemplo, la forma monocristalina de la sal de citrato puede caracterizarse por cualquier combinación de los resultados de XRPD referentes a la posición de 2 θ de los picos principales en un barrido de XRPD; cualquier combinación de uno o más de los parámetros de celda derivados de un barrido de XRPD; y la temperatura a la que una forma cristalina empieza a desestabilizarse, o se descompone/funde, como se determina a partir de barridos de XRPD de una muestra de la forma cristalina tomada a diferentes temperaturas. La forma monocristalina de la sal de citrato también puede caracterizarse por determinaciones de TGA de la temperatura a la que una muestra empieza a experimentar una transición de la pérdida de peso y/o la temperatura correspondiente a la tasa de cambio de peso máximo durante una transición de la pérdida de peso. Las determinaciones de DSC de T_{máx} y/o la temperatura a la que una muestra empieza a experimentar una transición de flujo de calor también pueden caracterizar la forma cristalina. El cambio de peso en una muestra y/o cambio en la sorción/desorción de agua por molécula de sal de citrato anhidra como se ha determinado por mediciones de sorción/desorción de agua durante un intervalo de humedad relativa (por ejemplo, 0% al 90%) también pueden caracterizar una forma monocristalina de la sal de citrato.

Ejemplos de combinaciones de caracterizaciones de formas monocristalinas usando múltiples técnicas analíticas incluyen la localización de 2 θ de al menos uno de los picos principales de un barrido de XRPD y la T_{máx} en una transición de flujo de calor/transición endotérmica observada por una medición de DSC correspondiente; la localización de 2 θ de al menos uno de los picos principales de un barrido de XRPD y la temperatura a la que una tasa máxima de cambio de peso es observada para una transición de la pérdida de peso en una medida de TGA correspondiente; la localización de 2 θ de al menos uno de los picos principales de un barrido de XRPD, la T_{máx} en una transición de flujo de calor/transición endotérmica observada por una medición de DSC correspondiente y la temperatura a la que una tasa máxima de cambio de peso es observada para una transición de la pérdida de peso en una medida de TGA correspondiente; y la localización de 2 θ de al menos uno de los picos principales de un barrido de XRPD, la T_{máx} en una transición de flujo de calor/transición endotérmica observada por una medición de DSC correspondiente, la temperatura a la que una tasa máxima de cambio de peso es observada para una transición de la pérdida de peso en una medida de TGA correspondiente y el cambio en sorción/desorción de agua por molécula de sal anhidra como se ha determinado por mediciones de sorción/desorción de agua durante un intervalo de humedad relativa. Además, cada uno de los ejemplos anteriormente mencionados puede sustituir el uso de la localización de 2 θ de al menos uno de los picos principales de un barrido de XRPD con uno o más parámetros de celda de la forma monocristalina, como se determina a partir de un barrido de XRPD, en realizaciones coherentes de la invención.

Las combinaciones de caracterizaciones que se tratan anteriormente pueden usarse para describir cualquiera de los polimorfos de la sal de citrato tratados en este documento (por ejemplo, la forma A, B, C, D, E, F, G o H). En una realización alternativa de la invención, una sal de citrato cristalina, o una forma monocristalina de la sal de citrato, se caracteriza por la falta de una o más propiedades asociadas a un polimorfo particular (por ejemplo, que no es de la forma A, que no tiene una $T_{\text{máx}} = 167^{\circ}\text{C}$ cuando se mide por DSC con una tasa de calentamiento de $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$, que no tiene al menos uno de los picos principales de la forma A como se mide por XRPD). En otra realización alternativa de la invención, una sal de citrato cristalina se caracteriza usando una combinación de las caracterizaciones de la forma monocristalina de diferentes polimorfos (por ejemplo, una forma cristalina que comprende la forma A y la forma B; una forma cristalina caracterizada por tener al menos uno de los picos principales enumerados para la forma A y la forma B de mediciones de XRPD; la forma cristalina es anhidra). Otras realizaciones alternativas de la invención se refieren a una sal de citrato cristalina caracterizada porque no tiene una combinación de caracterizaciones de formas monocristalinas de diferentes polimorfos (por ejemplo, una sal de citrato cristalina que no tiene los picos principales de patrones de XRPD asociados a las formas A, C y D). Ciertas otras realizaciones a modo de ejemplo se describen directamente más adelante.

En algunas realizaciones, al menos el 10% en peso de la sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol ("sal de citrato") es cristalina. En otras realizaciones, al menos el 70% en peso de la sal de citrato es cristalina. En todavía otras realizaciones, al menos el 90% en peso de la sal de citrato es cristalina.

En otras realizaciones, al menos el 10% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina. En todavía otras realizaciones, al menos el 70% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina. En todavía otras realizaciones, al menos el 90% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina.

En otras realizaciones, al menos el 10% en peso de la sal de citrato es distinta de la forma A. En todavía otras realizaciones, al menos el 70% en peso de la sal de citrato es distinta de la forma A. En todavía otras realizaciones, al menos el 90% en peso de la sal de citrato es distinta de la forma A.

En otras realizaciones se proporciona una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol, siendo la sal de citrato sustancialmente la forma A. En todavía otras realizaciones se proporciona una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol, siendo la sal de citrato al menos el 10% en peso de la forma A. En todavía otras realizaciones se proporciona una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol, siendo la sal de citrato al menos el 70% en peso de la forma A.

En todavía otras realizaciones, la sal de citrato es al menos el 70% en peso de una forma monocristalina y la forma cristalina se caracteriza por al menos uno de los picos de difracción de rayos X en polvo a ángulos 2θ de 9,8, 11,7, 12,6, 15,5, 15,7, 15,9, 17,3, 17,5, 18,2, 19,0 y 19,7, cuando se mide con radiación de $\text{CuK}\alpha_1$. En otras realizaciones, la sal de citrato es al menos el 70% en peso de una forma monocristalina y la forma cristalina se caracteriza por picos de difracción de rayos X en polvo a ángulos 2θ de 9,8, 11,7, 12,6, 15,5, 15,7, 15,9, 17,3, 17,5, 18,2, 19,0 y 19,7, cuando se mide con radiación de $\text{CuK}\alpha_1$. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la FIG. 1 cuando se mide con radiación de $\text{CuK}\alpha_1$. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina se caracteriza porque tiene una transición de estabilidad en el intervalo de 150°C y 160°C como se observa con difracción de rayos X en polvo de temperatura controlada.

En otras realizaciones, al menos el 70% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina, en la que la forma monocristalina se caracteriza por una $T_{\text{máx}}$ de $167^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ durante una transición endotérmica observada por calorimetría diferencial de barrido usando una tasa de barrido de $1^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$. En todavía otras realizaciones, al menos el 70% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina, en la que la forma monocristalina se caracteriza por una pérdida de peso observada por análisis gravimétrico térmico correspondiente a la descomposición de la sal de citrato que empieza a $164^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. En todavía otras realizaciones, al menos el 70% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina, en la que la forma monocristalina gana aproximadamente 0,8 moles de agua por mol de sal de citrato durante un cambio de humedad relativa del 0% al 90% a 25°C .

En todavía otras realizaciones se proporciona una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol, siendo la sal de citrato sustancialmente la forma B. En todavía otras realizaciones se proporciona una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol, siendo la sal de citrato al menos el 10% en peso de la forma B. En todavía otras realizaciones, al menos el 70% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina, en la que la forma monocristalina es la forma B. En todavía otras realizaciones, al menos el 70% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina, en la que la forma monocristalina se caracteriza por al menos uno de los picos de difracción de rayos X en polvo a ángulos 2θ de 10,6, 11,6, 12,3, 14,8, 15,8, 16,1, 16,7, 18,8, 20,6, 21,7 y 24,5, cuando se miden con radiación de $\text{CuK}\alpha_1$. En todavía otras realizaciones, al menos el 70% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina, en la que la forma

monocristalina se caracteriza por picos de difracción de rayos X en polvo a ángulos 2θ de 10,6, 11,6, 12,3, 14,8, 15,8, 16,1, 16,7, 18,8, 20,6, 21,7 y 24,5, cuando se miden con radiación de $\text{CuK}\alpha_1$. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la FIG. 6, cuando se mide con radiación de $\text{CuK}\alpha_1$. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina se caracteriza por tener una transición de estabilidad en el intervalo de 170°C y 180°C como se observa con difracción de rayos X en polvo de temperatura controlada.

En todavía otras realizaciones, al menos el 70% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina, en la que la forma monocristalina se caracteriza por una $T_{\text{máx}}$ de 179°C $\pm$ 3°C durante una transición endotérmica observada por calorimetría diferencial de barrido usando una tasa de barrido de 1°C/minuto. En todavía otras realizaciones, al menos el 70% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina, en la que la forma monocristalina se caracteriza por una pérdida de peso observada por análisis gravimétrico térmico correspondiente a la descomposición de la sal de citrato que empieza a 180°C $\pm$ 3°C. En todavía otras realizaciones, al menos el 70% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina, en la que la forma monocristalina gana aproximadamente 0,4 moles de agua por mol de sal de citrato durante un cambio de humedad relativa del 0% al 90% a 25°C.

Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol como se trata en este documento. En algunas realizaciones, la sal de citrato es sustancialmente cristalina.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol, en la que al menos el 10% en peso de la sal de citrato es cristalina. En algunas realizaciones, al menos el 10% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina. En todavía otras realizaciones, al menos el 10% en peso de la sal de citrato es distinta de la forma A.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol, en la que al menos el 70% en peso de la sal de citrato es cristalina. En algunas realizaciones, al menos el 70% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina. En otras realizaciones, al menos el 70% en peso de la sal de citrato es distinta de la forma A. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina es la forma A. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina se caracteriza por al menos uno de los picos de difracción de rayos X en polvo a ángulos 2θ de 9,8, 11,7, 12,6, 15,5, 15,7, 15,9, 17,3, 17,5, 18,2, 19,0 y 19,7, cuando se miden con radiación de $\text{CuK}\alpha_1$. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina se caracteriza por picos de difracción de rayos X en polvo a ángulos 2θ de 9,8, 11,7, 12,6, 15,5, 15,7, 15,9, 17,3, 17,5, 18,2, 19,0 y 19,7, cuando se miden con radiación de $\text{CuK}\alpha_1$. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la FIG. 1 cuando se mide con radiación de $\text{CuK}\alpha_1$. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina se caracteriza por tener una transición de estabilidad en el intervalo de 150°C y 160°C como se observa con difracción de rayos X en polvo de temperatura controlada. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina se caracteriza por una $T_{\text{máx}}$ de 167 $\pm$ 3°C durante una transición endotérmica observada por calorimetría diferencial de barrido usando una tasa de barrido de 1°C/minuto. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina se caracteriza por una pérdida de peso observada por análisis gravimétrico térmico correspondiente a la descomposición de la sal de citrato que empieza a 164°C $\pm$ 3°C. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina gana aproximadamente 0,8 moles de agua por mol de sal de citrato durante un cambio de humedad relativa del 0% al 90% a 25°C. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina es la forma B. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina se caracteriza por al menos uno de los picos de difracción de rayos X en polvo a ángulos 2θ de 10,6, 11,6, 12,3, 14,8, 15,8, 16,1, 16,7, 18,8, 20,6, 21,7 y 24,5, cuando se miden con radiación de $\text{CuK}\alpha_1$. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina se caracteriza por picos de difracción de rayos X en polvo a ángulos 2θ de 10,6, 11,6, 12,3, 14,8, 15,8, 16,1, 16,7, 18,8, 20,6, 21,7 y 24,5, cuando se miden con radiación de $\text{CuK}\alpha_1$. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la FIG. 6 cuando se mide con radiación de $\text{CuK}\alpha_1$. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina se caracteriza por tener una transición de estabilidad entre 170°C y 180°C como se observa con difracción de rayos X en polvo de temperatura controlada. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina se caracteriza por una $T_{\text{máx}}$ de 179°C $\pm$ 3°C durante una transición endotérmica observada por calorimetría diferencial de barrido usando una tasa de barrido de 1°C/minuto. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina se caracteriza por una pérdida de peso observada por análisis gravimétrico térmico correspondiente a la descomposición de la sal de citrato que empieza a 180°C $\pm$ 3°C. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina gana aproximadamente 0,4 moles de agua por mol de sal de citrato durante un cambio de humedad relativa del 0% al 90% a 25°C.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol, en la que al menos el 90% en peso de la sal de citrato es cristalina. En algunas realizaciones, al menos el 90% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina. En todavía otras realizaciones, al menos el 90% en peso de la sal de citrato es distinta de la forma A.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol, siendo la sal de citrato sustancialmente la forma A.

En todavía otras realizaciones, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol, siendo la sal de citrato al menos el 10% en peso de la forma A.

En todavía otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol, siendo la sal de citrato sustancialmente la forma B. En todavía otras realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol, siendo la sal de citrato al menos el 10% en peso de la forma B.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable que, como se usa en este documento, incluye todos y cada uno de disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, adyuvantes dispersión o de suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como es apropiado para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., un texto de referencia estándar en este campo, desvela diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en tanto que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con la sal de citrato, tal como produciendo cualquier efecto biológico no deseable o interaccionando de otro modo de una manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéutica, su uso se contempla que está dentro del alcance de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden fabricarse mediante procedimientos muy conocidos en la técnica tal como procedimientos de granulación, mezcla, disolución, encapsulación, liofilización o emulsión convencional, entre otros. Las composiciones pueden producirse en diversas formas, que incluyen gránulos, precipitados o partículas, polvos, que incluyen polvos liofilizados, secados por rotación o secados por pulverización, polvos amorfos, comprimidos, cápsulas, jarabe, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o disoluciones. Las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizadores, modificadores del pH, tensioactivos, modificadores de la biodisponibilidad y combinaciones de éstos.

La cantidad de principio activo en la composición puede oscilar de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 99,9% en peso, o aproximadamente el 20% a aproximadamente el 80% en peso. Una preparación de dosis unitaria puede contener de 1 mg a aproximadamente 1000 mg de principio activo, preferentemente aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg de principio activo. La composición también puede contener, si se desea, otros agentes terapéuticos compatibles, que incluyen, pero no se limitan a, teofilina, broncodilatadores β -adrenérgicos, corticosteroides, antihistamínicos, agentes antialérgicos, agentes inmunodepresores (por ejemplo, ciclosporina A, FK-506, prednisona, metilprednisolona); hormonas (por ejemplo, hormona adrenocorticotrópica (ACTH)), citocinas (por ejemplo, interferones (por ejemplo, $\text{INF}\beta$ -1a, $\text{INF}\beta$ -1b)) y similares.

Tratamiento con sal de citrato y formas cristalinas de la misma

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento, que incluye tratamientos profilácticos y terapéuticos, de una enfermedad asociada a reclutamiento y/o activación anómala de leucocitos o mediada por quimiocinas o función de los receptores de quimiocinas, que incluye trastornos inflamatorios crónicos caracterizados por la presencia de linfocitos T, monocitos y/o eosinófilos sensibles a RANTES, MIP-1 α , MCP-2, MCP-3 y/o MCP-4, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades tales como artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), aterosclerosis, arteriosclerosis, reestenosis, lesión por isquemia/reperfusión, diabetes mellitus (por ejemplo, diabetes mellitus de tipo 1), psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, rechazo de órganos y tejidos trasplantados (es decir, rechazo de aloinjerto agudo, rechazo de aloinjerto crónico), enfermedad de injerto frente a huésped, trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), además de alergias y asma. Otras enfermedades asociadas a reclutamiento y/o activación anómala de leucocitos que pueden tratarse (incluyendo tratamientos profilácticos) con los procedimientos desvelados en este documento son

enfermedades inflamatorias asociadas a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Todavía otras enfermedades asociadas a reclutamiento y/o activación anómala de leucocitos que pueden tratarse (incluyendo tratamientos profilácticos) con los procedimientos desvelados en este documento son cáncer y trastornos óseos osteolíticos. El procedimiento comprende administrar al sujeto en necesidad de tratamiento una cantidad eficaz de una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-azadibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol, como se trata en este documento. En algunas realizaciones, la sal de citrato es sustancialmente cristalina. En otras realizaciones, al menos el 10% en peso de la sal de citrato es cristalina. En todavía otras realizaciones, al menos el 70% en peso de la sal de citrato es cristalino. En todavía otras realizaciones, al menos el 70% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina. En otras realizaciones, la forma monocristalina es la forma A. En todavía otras realizaciones, la forma monocristalina es la forma B. En todavía otras realizaciones, al menos el 70% en peso de la sal de citrato es distinta de la forma A.

En otras realizaciones, el procedimiento es útil para el tratamiento de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino o psoriasis. En todavía otras realizaciones, el procedimiento es útil para el tratamiento de arteriosclerosis, reestenosis, diabetes mellitus, colitis o enfermedad de Crohn. En todavía otras realizaciones, el procedimiento es útil para el tratamiento de rechazo de órganos trasplantados, enfermedad de injerto frente a huésped, alergias, asma o una enfermedad inflamatoria asociada a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En todavía otras realizaciones, el procedimiento es útil para el tratamiento de trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC).

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar artritis reumatoide que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol. En algunas realizaciones, la sal de citrato usada para el tratamiento de artritis reumatoide tiene una cualquiera o más de las propiedades descritas anteriormente y en este documento para la sal de citrato. En otras realizaciones, la sal de citrato usada para el tratamiento de artritis reumatoide tiene una o más de las siguientes propiedades:

1. la sal de citrato es sustancialmente cristalina;
2. al menos el 70% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina;
3. al menos el 70% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina y la forma monocristalina es la forma A o la forma B;
4. al menos el 70% en peso de la sal de citrato es distinta de la forma A.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar esclerosis múltiple que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol. En algunas realizaciones, la sal de citrato usada para el tratamiento de esclerosis múltiple tiene una cualquiera o más de las propiedades descritas anteriormente y en este documento para la sal de citrato. En otras realizaciones, la sal de citrato usada para el tratamiento de esclerosis múltiple tiene una o más de las siguientes propiedades:

1. la sal de citrato es sustancialmente cristalina;
2. al menos el 70% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina;
3. al menos el 70% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina y la forma monocristalina es la forma A o la forma B;
4. al menos el 70% en peso de la sal de citrato es distinta de la forma A.

En todavía otras realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC) que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol. En algunas realizaciones, la sal de citrato usada para el tratamiento de trastorno pulmonar obstructivo crónico tiene una cualquiera o más de las propiedades descritas anteriormente y en este documento para la sal de citrato. En otras realizaciones, la sal de citrato usada para el tratamiento de esclerosis múltiple tiene una o más de las siguientes propiedades:

1. la sal de citrato es sustancialmente cristalina;
2. al menos el 70% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina;
3. al menos el 70% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina y la forma monocristalina es la forma A o la forma B;
4. al menos el 70% en peso de la sal de citrato es distinta de la forma A.

Otras realizaciones de la invención se refieren a procedimientos de antagonizar un receptor de quimiocinas, tal como CCR1, en un sujeto que comprende administrar al mamífero la sal de citrato como se describe en este documento.

Según el procedimiento, pueden inhibirse la quimiotaxis mediada por quimiocina y/o activación de células pro-inflamatorias que llevan receptores para quimiocinas. La cantidad de la sal de citrato administrada al individuo dependerá del tipo y gravedad de la enfermedad y de las características del individuo tales como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a fármacos. También dependerá del grado, gravedad y tipo de enfermedad. El experto podrá determinar dosificaciones apropiadas dependiendo de éstos y otros factores. Normalmente, una cantidad eficaz del compuesto puede oscilar de aproximadamente 0,1 mg por día a aproximadamente 100 mg por día para un adulto. Preferentemente, la dosificación oscila de aproximadamente 1 mg por día a aproximadamente 100 mg por día. Un antagonista de la función de receptores de quimiocinas también puede administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, teofilina, broncodilatadores β -adrenérgicos, corticosteroides, antihistamínicos, agentes antialérgicos, agentes inmunodepresores (por ejemplo, ciclosporina A, FK-506, prednisona, metilprednisolona), hormonas (por ejemplo, hormona adrenocorticotrópica (ACTH)), citocinas (por ejemplo, interferones (por ejemplo, IFN β -1a, IFN β -1b)) y similares.

La sal de citrato puede administrarse por cualquier vía adecuada que incluye, por ejemplo, por vía oral en cápsulas, suspensiones o comprimidos, o por administración parenteral. La administración parenteral puede incluir, por ejemplo, administración sistémica, tal como por inyección intramuscular, intravenosa, subcutánea o intraperitoneal. La sal de citrato también puede administrarse por vía oral (por ejemplo, dietética), transdérmicamente, tópicamente, por inhalación (por ejemplo, intrabronquial, intranasal, inhalación oral o gotas intranasales), o rectalmente, dependiendo de la enfermedad o afección que vaya a tratarse. Modos de administración preferidos son modos de administración oral o parenteral.

La sal de citrato puede administrarse al individuo conjuntamente con un vehículo farmacéutico o fisiológico aceptable como parte de una composición farmacéutica para el tratamiento las enfermedades tratadas anteriormente. La formulación de un compuesto que va a administrarse variará según la vía de administración seleccionada (por ejemplo, disolución, emulsión, cápsula).

Preparación de formas cristalinas de la sal de citrato

Algunas realizaciones de la invención se refieren a un procedimiento de preparación de una sal de citrato cristalina de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol. En una realización, el ácido cítrico se combina con una disolución de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol en un disolvente para precipitar la sal de citrato cristalina. La sal de citrato cristalina se aísla entonces de la mezcla usando técnicas conocidas para los expertos en la materia (por ejemplo, filtración, evaporación, decantación, destilación (a vacío o a presión atmosférica)).

Los disolventes que pueden usarse para cristalizar la sal de citrato incluyen etanol, acetona, metanol, heptano, metiletilcetona (MEK), agua, tolueno, isopropanol, n-propanol, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo (DMSO), diclorometano, y combinaciones de uno o más de los disolventes anteriormente mencionados. La sal de citrato cristalina resultante puede incluir una o más formas monocristalinas.

En realizaciones particulares, disolventes tales como acetona o tolueno pueden usarse para cristalizar la forma A de la sal de citrato.

En otras realizaciones particulares, disolventes tales como etanol, metanol/heptano, MEK/agua, n-propanol, isopropanol, isopropanol/agua, acetonitrilo/agua o metanol pueden usarse para cristalizar la forma B. Más particularmente, la forma B puede crearse tomando muestras de la forma A y exponiéndolas a uno de los sistemas de disolventes enumerados anteriormente. Las condiciones particulares de la exposición se enumeran en la Tabla 9.

En otra realización particular de la invención, una mezcla de las formas A y C se prepara disolviendo una muestra de la forma A en una mezcla de THF y agua a alta temperatura, y posteriormente cristalizando la mezcla de formas. Alternativamente, una mezcla de formas A y C se prepara exponiendo una muestra de la formas A y B a THF a temperatura ambiente, y dejando que el cristal madure a las formas A y C.

En otra realización particular de la invención, una mezcla de formas A y D se prepara disolviendo una muestra de la forma A en THF y evaporando lentamente el disolvente a temperatura ambiente y presión atmosférica.

Una realización particular de la invención se refiere a preparar la forma E exponiendo una muestra de la forma A a agua a temperatura ambiente, y dejando que la muestra madure a la forma E.

Una realización alternativa de la invención se refiere a formar una sal de citrato cristalina que incluye las formas E, F y G. Una muestra de la forma amorfa de la sal de citrato se expone a agua a temperatura ambiente. La muestra madura posteriormente para incluir una mezcla de las formas E, F y G.

Una realización preferida de la invención es un procedimiento de preparación de la forma A de la sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-

dimetil-piperidin-4-ol. El procedimiento comprende combinar ácido cítrico y una disolución de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol en acetona para precipitar la sal de citrato cristalina. La sal se aísla posteriormente de la combinación. La mezcla se mantiene normalmente a una temperatura entre 30°C y 40°C durante la precipitación, pero también pueden usarse otras temperaturas adecuadas. La temperatura puede mantenerse durante al menos 10 minutos. Normalmente se usa al menos un equivalente de ácido cítrico por equivalente de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol; preferentemente se usan 1,0 a 1,5 equivalentes de ácido cítrico.

En otra realización preferida de la invención, un procedimiento para preparar la forma B de la sal de citrato incluye combinar ácido cítrico con el (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol en etanol para precipitar la sal de citrato cristalina, y aislar la sal posteriormente. Procedimientos de acuerdo con realizaciones de la invención pueden incluir adicionalmente inocular la mezcla para la precipitación con cristales de la sal de citrato. En una realización relacionada preferida, los cristales son la forma B de la sal de citrato. El procedimiento se realiza normalmente entre 18°C y 22°C mientras que se combinan los elementos de la mezcla; también pueden utilizarse otras temperaturas adecuadas. La temperatura se mantiene normalmente durante al menos 2 horas mientras que los cristales precipitan. Normalmente se usa al menos un equivalente de ácido cítrico por equivalente de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol.

Algunas realizaciones de la invención se refieren a una mezcla para cristalizar una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol. La mezcla comprende ácido cítrico; (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol; y un medio de cristalización.

Un medio de cristalización es un disolvente o un sistema de disolventes (por ejemplo, combinación de disolventes) en el que el ácido cítrico y el (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol son solubles, pero la sal de citrato cristalina es insoluble o como mucho moderadamente soluble. La solubilidad del (S)-4-(4-clorofenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol y la sal de citrato depende de la temperatura de la mezcla (es decir, siendo la solubilidad mayor a mayor temperatura).

Ejemplos de medios de cristalización incluyen etanol, acetona, metanol, heptano, metiletilcetona (MEK), agua, tolueno, isopropanol, n-propanol, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo (DMSO), diclorometano y combinaciones de uno o más de los disolventes anteriormente mencionados. En una realización particular de la invención, el medio de cristalización es etanol; acetona; metanol; MEK; n-propanol; isopropanol; THF; tolueno; acetonitrilo; agua; heptano; una mezcla de metanol y heptano; una mezcla de MEK y agua; una mezcla de acetonitrilo y agua; una mezcla de isopropanol y agua; o una mezcla de THF y agua. En otra realización particular de la invención, el medio de cristalización es acetona. En otra realización particular más de la invención, el medio de cristalización es etanol. En otra realización particular adicional de la invención, el medio de cristalización es cualquiera de los disolventes/sistemas de disolventes usados en la Tabla 9 en este documento.

Mezclas para cristalizar una sal de citrato pueden incluir una o más semillas de un cristal que son opcionalmente suspendidas en un medio; un adyuvante de precipitación/cristalización; y/o que se mantienen diversos tiempos a diversas temperaturas para ayudar en la cristalización de la sal de citrato. Otros aditivos, tales como aquellos usados para potenciar la tasa de cristalización como se reconoce por los expertos, también están dentro del alcance de la invención.

Aunque las realizaciones de la invención descritas en este documento se refieren específicamente al (S)-enantiómero del compuesto 4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol, los expertos en la materia entienden bien que realizaciones relacionadas de la invención incluyen el uso del enantiómero (R), una mezcla racémica del compuesto y cualquier combinación fraccionada de los enantiómeros (R) y (S).

Parte experimental

Caracterización analítica de muestras de formas cristalinas de la sal de citrato

Formas cristalinas de la sal de citrato se caracterizan con los resultados de operación de una o más técnicas analíticas en una muestra de la forma cristalina. Tales técnicas incluyen diversos tipos de mediciones de difracción de rayos X en polvo (XRPD), análisis gravimétrico térmico (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), sorción de vapor dinámica (DVS) y microscopía óptica. Para cada uno de los polimorfos de la sal de citrato, de acuerdo con una realización de la invención, una o más de estas técnicas analíticas se utilizan para caracterizar el polimorfo. Las técnicas individuales se describen a continuación.

La difracción de rayos X en polvo (XRPD) se realiza en diversas muestras de la sal de citrato usando uno de tres instrumentos. Las mediciones de XRPD con el instrumento 1 utilizan un difractómetro de polvo Siemens-Bruker D5000 Matic con una geometría de paraenfoque Bragg-Brentano (configuración θ - 2θ vertical). Los rayos X se producen a partir de un ánodo de cobalto sellado que funciona a 40 kV y 30 mA. Normalmente se emiten líneas: $\text{CoK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$) y $\text{CoK}\alpha_2$ ($\lambda = 1,7929 \text{ \AA}$). Un filtro de hierro β emite la radiación de $\text{CoK}\beta$ ($\lambda = 1,6208 \text{ \AA}$) a aproximadamente 1% del haz difractado al detector. El haz primario pasa por un colimador de placas paralelas (ranuras Soller de 0,2 mm), luego a través de una ranura de divergencia (0,2 mm). Los rayos X difractados se detectan con un detector lineal de multicanal Braun 50 M que tiene una ventana de detección de 10° de ancho en el ángulo 2θ . Los barridos se realizan de $1,5^\circ$ a $50,0^\circ$ en 2θ , siendo el tiempo de barrido de 10 a 40 segundos por grado en 2θ . El error en las localizaciones de 2θ está normalmente dentro de $\pm 0,10$ grados.

En el instrumento 2, diagramas de XRPD de alta redisolución se obtienen con un difractómetro de polvo Philips Analytical X'Pert Pro MPD utilizando la geometría de paraenfoque Bragg-Brentano (configuración θ - 2θ vertical) acoplado a un detector X'Celerator. Un tubo de rayo X de ánodo de cobre sellado, que funciona a 45 kV y 40 mA, genera los rayos X incidentes. Un monocromador de haz incidente (tipo Johansson: un cristal de germanio (111) curvo simétricamente cortado) produce radiación de $\text{CuK}\alpha_1$ pura ($\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$). Una delgada capa del producto se deposita sobre una oblea de silicio monocristalina, cortada según la orientación cristalográfica de Si(510) que, por extinción sistemática, impide cualquier reflexión de Bragg. Con el fin de llevar más unidades cristalinas a la posición de difracción y, por tanto, reducir la influencia de la estadística de partículas sobre las mediciones, se usa un agitador de muestras. La velocidad de rotación del agitador se fija a 1 revolución por segundo. El intervalo angular se extiende de 3° a 40° o 50° en 2θ , con un tamaño de etapa de $0,02^\circ$ en 2θ . Se usa un tiempo de recuento de 1250 a 3500 segundos por etapa. El error en las localizaciones de 2θ está normalmente dentro de $\pm 0,10$ grados.

Los barridos realizados con el instrumento 2 pueden analizarse con el módulo "Profile Fitting" del programa Diffrac-AT proporcionado por Bruker Corporation para determinar la posición angular 2θ de cada una de las líneas observables. La comparación de anchos completos a la mitad del máximo de las líneas proporcionadas por el módulo resuelve el solapamiento de picos y revela la presencia o ausencia de otra fase. La mejor solución, la mayor cifra de mención, facilitada por el programa de indexado "X-Cell" de la compañía Accelrys se optimiza posteriormente por refinamiento de Pawley. El tratamiento explica el perfil completo del diagrama, y no simplemente la posición de las líneas. El tratamiento busca reproducir el diagrama experimental tan estrechamente como sea posible utilizando las intensidades difractadas como variables.

En el instrumento 3, las mediciones de XRPD se realizan a diferentes temperaturas para aclarar la evolución de la estructura cristalina con la temperatura. Las pruebas se llevan a cabo con un difractómetro Siemens-Bruker D5000 equipado con la geometría de paraenfoque de Bragg Brentano (θ - θ) y una cámara de temperatura Anton-Paar TTK. Las mediciones utilizan corrientes de nitrógeno seco o de nitrógeno que tienen una humedad particular. Las especificaciones del instrumento son sustancialmente similares a las del instrumento Siemens-Bruker D5000 Matic descrito anteriormente (instrumento 1). Se permite que la temperatura ascienda a una tasa de $0,05^\circ\text{C/s}$. Los barridos se registran bajo las siguientes condiciones: un barrido de $1,5$ a $50,0$ grados en el ángulo 2θ , tiempo de recuento de 10 a 20 segundos por grado en 2θ . Los datos se adquieren en modo isoterma cuando se alcanza la temperatura solicitada.

Las mediciones utilizando análisis gravimétrico térmico (TGA) se llevan a cabo en un analizador T.A. instruments TGAQ500. La calibración de masa se realiza con 10 y 100 mg de masas certificadas. La calibración de la temperatura se realiza con Alumel[®] y patrones de níquel (puntos de Curie de respectivamente 154°C y 354°C). Las muestras se exponen a una corriente de nitrógeno constante de 60 ml/min, e intervalos de temperatura de temperatura ambiente a 350°C a una tasa de 5°C/min . La cantidad de producto probada es entre 2 y 13 mg. La muestra se deposita en un platillo de muestras de aluminio abierto, que se sitúa por sí mismo en un platillo de platino. Las temperatura identificadas de barridos de TGA de una muestra particular son precisas hasta dentro de $\pm 3^\circ\text{C}$.

Los análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizan usando un analizador térmico T.A. instruments Q1000. Los análisis se llevan a cabo usando gas de purga de nitrógeno que circula a un tasa promedio de 50 ml/min. Un compresor mecánico enfría el sistema y equilibra los instrumentos que se usan a temperatura ambiente entre análisis. El calorímetro se calibra a temperatura con materiales tales como indio y plomo (aparición de temperaturas de fusión de $156,6^\circ\text{C}$ y $327,5^\circ\text{C}$ respectivamente). La calibración de la energía se realiza con un calibrador de indio certificado (entalpía de fusión de $28,45 \text{ J/g}$) aplicando una tasa de calentamiento de 5°C/min . Las temperatura identificadas de barridos de DSC de una muestra particular son precisas hasta dentro de $\pm 3^\circ\text{C}$.

Las muestras se envían a los siguientes programas de temperatura experimentales: después de la equilibración de la muestra a 10°C , los especímenes se calentaron de 10°C a 210°C (o 250°C o 260°C) a una tasa de 1 a 50°C/min .

También se usa calorimetría diferencial de barrido de temperatura modulada (MTDSC), ya que la desconvolución del flujo de calor total en los flujos de calor de inversión y no inversión permite que las transiciones se identifiquen fácilmente. Las muestras se envían al mismo programa de temperatura experimental: después de la equilibración de la muestra a -5°C , las muestras se calentaron mediante un programa modulado de -5°C a 210°C a una tasa de

1°C/min. Basándose en las recomendaciones clásicas, el conjunto de parámetros de MTDSC elegido para analizar todos los especímenes fue amplitud de 0,5°C y periodo de 80 segundos.

Lo experimentos se realizan usando platillo de muestra de aluminio ondulado o platillos abiertos en algunos casos. La cantidad de producto analizada es normalmente entre 2 y 13 mg.

Las mediciones simultáneas de TGA y DSC se llevan a cabo usando un sistema de análisis térmico SETSYS producido por Setaram corporation. Un sistema de enfriamiento de nitrógeno líquido hace que sea posible funcionar a temperaturas por debajo de 20°C. Los gases emitidos tras el calentamiento de la muestra son transportados por un tubo capilar de transferencia a un espectrómetro de masas Pfeiffer, el tubo capilar se calienta a 150°C. El espectrómetro de masas puede analizar fragmentos moleculares a relaciones « m/e » entre 1 y 200 uma. Una muestra con una masa entre 1 y 27 mg está contenida en un platillo de muestra de aluminio cóncavo abierto (75 µl de capacidad) expuesto a una corriente de nitrógeno. La muestra se calienta a una tasa de 1 ó 5°C/min.

Las mediciones de sorción de agua se realizan en un analizador de sorción de vapor gravimétrico automatizado DVS-1 (Surface Measurement Systems Ltd., Londres, RU). El DVS-1 mide la captación y pérdida de vapor gravimétricamente usando una ultra-microbalanza de registro Cahn D200 con una resolución de masa de $\pm 0,1 \mu\text{g}$. La humedad relativa alrededor de la muestra se controla mezclando corrientes de gas portador saturado y seco usando los controladores de flujo de masa. La temperatura se mantiene dentro de $\pm 0,1^\circ\text{C}$ encerrando el sistema entero en una estufa de incubación de temperatura controlada. Se usa un tamaño de muestra entre 15 y 20 mg. En general, el error en % (peso/peso) identificado en una muestra de prueba es $\pm 0,1\%$ (peso/peso).

Se utilizan dos protocolos para operar el DVS. En un protocolo, una muestra se seca al 0% de humedad relativa (HR) para eliminar cualquier agua superficial presente y establecer una masa de referencia seca. A continuación, la muestra se expone al siguiente perfil de humedad relativa: 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 0%. En algunos casos, este perfil se repite, dando 4 conjuntos de datos de HR ascendente y descendente. En otro protocolo, la muestra se equilibra primero al 40% de HR, luego se expone al siguiente perfil de humedad relativa: 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 0%, 10%, 20%, 30%, 40%. En cada etapa se deja que la masa de la muestra alcance el equilibrio antes de que la humedad relativa aumente o disminuya; el equilibrio se cumplió cuando la tasa de tiempo de cambio de la masa no superó el valor del 0,02%/min durante un periodo de 30 ó 60 minutos. Si no se alcanzó el estado de equilibrio, el cambio en la humedad relativa tuvo lugar automáticamente después de 360 ó 600 minutos. A partir del perfil de sorción y desorción de humedad completa se calcula una isoterma usando the DVS Advanced Analysis Suite v3.6. Todos los experimentos se realizaron a 25°C.

Algunas realizaciones de la invención se describen más específicamente por el uso de los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar de ninguna forma el alcance de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de diferentes polimorfos de la sal de citrato de (S)-4-(4-clorofenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzof[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol

Se preparan ocho formas cristalinas diferentes de la sal de citrato cristalizando la sal de citrato de (S)-4-(4-clorofenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzof[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol bajo una variedad de condiciones. En cada caso, la forma A de la sal de citrato se expone a un disolvente o sistema de disolventes bajo las condiciones particulares enumeradas en la Tabla 9 para generar la(s) forma(s) particular(es) o la sal de citrato amorfa.

Tabla 9: Condiciones de cristalización para diversas muestras de la sal de citrato

Forma(s) identificada(s)	Condiciones de cristalización
B	Cristalización después de disolución a alta temperatura en etanol.
B	Cristalización después de disolución a temperatura ambiente en metanol/heptano.
B	Cristalización después de disolución en MEK/agua y destilación azeotrópica (aislamiento en MEK).
B	Cristalización después de disolución en n-propanol, seguido de una lenta evaporación a temperatura ambiente.
A+C	Cristalización después de disolución a alta temperatura en THF/agua.
A	Maduración en tolueno a temperatura ambiente.
B	Cristalización después de disolución a alta temperatura en isopropanol.
B	Cristalización después de disolución a alta temperatura en isopropanol/agua.
B	Cristalización después de disolución a alta temperatura en n-propanol.
A+D	Cristalización después de disolución en THF, seguido de una lenta evaporación a temperatura ambiente y presión atmosférica.
B	Cristalización después de disolución en mezcla azeotrópica de acetonitrilo/agua.

Forma(s) identificada(s)	Condiciones de cristalización
Amorfa	Disolución a temperatura ambiente en DMSO/agua.
Amorfa	Disolución en diclorometano/metanol, seguido de una rápida evaporación a temperatura ambiente y baja presión.
Amorfa	Disolución en THF/agua y destilación azeotrópica (aislamiento en agua).
E+F+G	Maduración en agua de la forma amorfa a temperatura ambiente.
E	Maduración en agua de la forma A a temperatura ambiente.
B	Maduración en etanol de formas A y B a temperatura ambiente.
A+C	Maduración en THF de formas A y B a temperatura ambiente.
B	Maduración en metanol de formas A y B a temperatura ambiente.

Ejemplo 2: Preparación de la forma A de la sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol

- 5 El tartrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol (7,5 kg) se mezcla con 2-[5-(3-bromo-propiliden)-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-7-il]-propan-2-ol (7,5 kg) y acetonitrilo (90 litros) en un reactor revestido de vidrio de 250 litros inertizado con gas nitrógeno. El (S)-isómero se obtiene mezclando 4-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol con un exceso de ácido (R,S)-tartárico para precipitar el (S)-tartrato. La mezcla se agita con un agitador de hélices y se enfría a entre 0°C y 5°C.
- 10 Se carga agua (23 litros) al recipiente, seguido de carbonato de potasio (9,56). La disolución se calienta a 20 ± 5°C; la temperatura se mantuvo durante al menos 3 días. La HPLC se utiliza para seguir el transcurso de la reacción.
- 15 Se añade agua (45 litros) al reactor. El contenido total se concentra usando destilación a vacío a una presión seleccionada para mantener la temperatura por debajo de 40°C. Si el volumen del contenido total es aproximadamente 60 litros, la destilación se detiene. El contenido se lleva a presión atmosférica y una temperatura entre 20°C a 30°C.
- 20 A continuación se cargan 62 litros de diclorometano al reactor; el reactor se agita durante 15 minutos. Entonces, se deja que el volumen total se asiente durante 15 minutos. La fase acuosa se desecha posteriormente, y la fase orgánica se devuelve al reactor. La fase orgánica se lava dos veces con agua (45 litros cada vez); incluyendo cada lavado agitar durante 15 minutos, dejar asentar durante 15 minutos y desechar la fase acuosa superior.
- 25 Se añade dicarbonato de di-terc-butilo (0,12 kg) en diclorometano (4 litros) al reactor. El dosificador se aclara con 4 litros de diclorometano. La disolución se mantiene a 20°C durante 10-20 minutos. La disolución se analiza para la presencia de tartrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol. Si el tartrato estaba todavía presente, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo en una relación molar 2:1 con el tartrato restante. En este caso particular, se requirió más dicarbonato de di-terc-butilo (0,12 kg) en diclorometano (4 litros).
- 30 El contenido del reactor se concentra de nuevo por destilación a vacío, manteniendo la temperatura a o por debajo de 40°C, hasta que el volumen residual sea aproximadamente 40 litros. El contenido restante se lleva a una temperatura entre 20°C y 30°C, y presión atmosférica.
- 35 A continuación se carga acetona (31 litros) al reactor. El contenido del reactor se concentra a 40 litros por destilación a vacío mientras que la temperatura restante se mantiene a o por debajo de 40°C. Entonces, el volumen restante se lleva a una temperatura entre 20°C y 30°C, y presión atmosférica. El intercambio de disolvente con acetona se repite tres veces más.
- 40 A continuación, al reactor se añade acetona (58 litros) y una suspensión acetónica de carbón decolorante (L3S, 0,38 kg de carbón; 2 litros de acetona). La mezcla se mantiene durante una hora a 20 ± 5°C. La disolución se filtra a través de un filtro tipo solvex de 0,22 µm, enviándose el filtrado a un reactor de 160 litros.
- 45 Se cargan ácido cítrico (3,68 kg) y acetona (24 litros) al reactor de 250 litros. La mezcla se agita a 20 ± 5°C hasta que se forma una disolución. El contenido se calienta a 35°C y luego se transfiere al reactor de 160 litros. La temperatura del reactor de 160 litros se mantiene a 35 ± 5°C durante la transferencia. El producto empieza a cristalizar durante la transferencia. La temperatura de 35 ± 5°C se mantiene durante 10 a 20 minutos después de completarse la transferencia.
- 50 Los cristales y la dispersión en disolución se filtra (secador de filtro; torta: d = 55 cm, h = 13 cm; tiempo de filtración 4 horas). La torta de filtración se lava dos veces con acetona (34 litros de acetona cada lavado; tiempo de lavado ~ 10 horas totales). El producto se seca en un secador de filtro (40 ± 5°C / -0,99 bar (-99 kPa), sin agitación, aprox. 100 horas) para producir 10,42 kg de producto (rendimiento del 75%), que ensaya al 99% (peso/peso) de la sal de citrato de (S)-4-(4-clorofenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol.
- 55

Ejemplo 3: Preparación de la forma B de la sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol

El tartrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol (20 kg) se mezcla con 2-[5-(3-bromo-propiliden)-5,11-dihidro-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-7-il]-propan-2-ol (20kg) y acetonitrilo (240 litros) en un reactor revestido de vidrio de 600 litros inertizado con gas nitrógeno. La mezcla se agita con un agitador de hélices y se enfría a entre 0°C y 5°C.

Se carga agua (60 litros) al recipiente, seguido de la adición de carbonato de potasio 25,5 kg. La disolución se calienta a $20 \pm 5^\circ\text{C}$; la temperatura se mantuvo durante aproximadamente 4 días. La HPLC se utiliza para seguir el transcurso de la reacción.

Se añade agua (120 litros) al reactor. El contenido total se concentra usando destilación a vacío a una presión seleccionada para mantener la temperatura por debajo de 40°C. Si el volumen total es aproximadamente 90 litros, la destilación se detiene. El volumen restante se lleva a una temperatura entre 20°C y 30°C y presión atmosférica.

A continuación se carga diclorometano (165 litros) al reactor; entonces el reactor se agita durante 15 minutos. Posteriormente se deja que el volumen total se asiente durante 15 minutos. La fase acuosa se desecha, y la fase orgánica se devuelve al reactor. La fase orgánica se lava dos veces con agua (120 litros cada vez); incluyendo cada lavado agitar durante 15 minutos, dejar asentar durante 15 minutos y desechar la fase acuosa superior.

La fase orgánica se analiza para la presencia del tartrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-ol. Se añade dicarbonato de di-terc-butilo en diclorometano al reactor en una cantidad aproximada de 2 moles de dicarbonato para cada mol de tartrato restante. En este caso particular se usan aproximadamente 0,3 kg de dicarbonato con aproximadamente 5 litros de diclorometano. El dosificador se aclara con 5 litros de diclorometano. La disolución se mantiene a 20°C durante 10 a 20 minutos. La disolución se analiza de nuevo para la presencia del tartrato. Si el tartrato estaba todavía presente, se añadió más dicarbonato de di-terc-butilo en diclorometano al reactor en una cantidad de dicarbonato con respecto al tartrato de 2:1 en una base molar.

El contenido del reactor se concentra de nuevo por destilación a vacío, manteniendo la temperatura a o por debajo de 40°C, hasta que el volumen residual sea aproximadamente 90 litros. El contenido restante se lleva a una temperatura entre 20°C y 30°C, y presión atmosférica.

A continuación se carga etanol absoluto (71 litros) al reactor. El contenido del reactor se concentra a 90 litros por destilación a vacío mientras que la temperatura restante se mantiene a o por debajo de 40°C. Entonces, el volumen restante se lleva a una temperatura entre 20°C y 30°C, y presión atmosférica. El intercambio de disolvente con etanol absoluto se repite dos veces más.

A continuación, al reactor se añade etanol (71 litros) y una suspensión etanólica de carbón decolorante (L3S, 1,15 kg de carbón; etanol, c.s.p.). La mezcla se mantiene durante una hora a $20 \pm 5^\circ\text{C}$. La disolución se filtra a través de un filtro tipo solvex de 0,22 μm , enviándose el filtrado a un reactor de 400 litros.

Se cargan ácido cítrico (9,85 kg) y etanol (37 litros) a un reactor de hastelloy de 100 litros. La mezcla se agita a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ hasta que se forma una disolución, siendo la disolución de ácido cítrico posteriormente transferida a un tambor. La disolución de ácido cítrico (13 kg) se añade al reactor de 400 litros que contiene el filtrado, mientras que se mantiene una temperatura de $20 \pm 2^\circ\text{C}$ en el reactor. El reactor se siembra con una suspensión de cristales de la forma B de la sal de citrato preparada a partir de una porción de la disolución en el reactor de 400 litros. Los cristales se muelen durante 30 segundos en una mezcladora de tipo Thurrax en líquido del reactor de 400 litros. La mezcla de cristalización sembrada se mantiene durante 30 minutos.

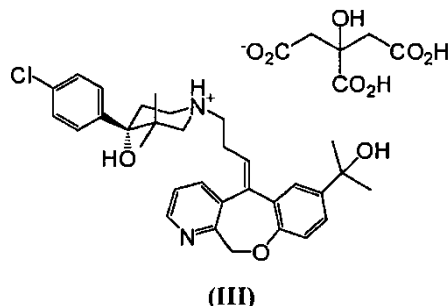
El resto de la disolución de ácido cítrico se transfiere al reactor de 400 litros durante un periodo de tiempo de 2,5 a 3 horas, mientras que la temperatura en el reactor se mantiene a $20 \pm 2^\circ\text{C}$. El producto cristalizó durante esta transferencia. Cualquier exceso de disolución de ácido cítrico se aclara en el reactor con 5 litros de etanol.

El reactor se enfría a $0 \pm 2^\circ\text{C}$ durante 30 minutos; esta temperatura se mantiene posteriormente durante al menos 1 hora. La suspensión se filtra posteriormente (filtro de succión, tiempo de filtración 1 hora) para producir una torta de filtración. La torta se aclara dos veces con etanol (55 litros cada aclarado; tiempo de lavado - 36 horas totales). La torta se seca en un secador de bandejas ($40 \pm 5^\circ\text{C}$ / -0,99 bar (-99 kPa), sin agitación, aprox. 48 horas) para producir 27,3 kg de producto (rendimiento del 73%), que ensaya al 97% (peso/peso) de la sal de citrato de 4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol.

Mientras que la presente invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a realizaciones preferidas de la misma, se entenderá por los expertos en la materia que diversos cambios en la forma y detalles pueden hacerse en su interior sin apartarse del alcance de la invención englobada por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-110-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol que tiene la fórmula estructural (III):



en la que al menos el 70% en peso de la sal de citrato es una forma monocristalina, seleccionada de la forma cristalina A y la forma cristalina B, en la que la forma cristalina A se caracteriza por una o más de las características (i)-(iii):

- (i) al menos uno de los picos de difracción de rayos X en polvo a ángulos 2θ de 9,8, 11,7, 12,6, 15,5, 15,7, 15,9, 17,3, 17,5, 18,2, 19,0 y 19,7;
- (ii) un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la FIG. 1;
- (iii) un perfil de DSC **caracterizado por** una transición endotérmica que empieza a 169°C con una $T_{máx}$ a 176°C, con una tasa de calentamiento de 5°C/min; y

en la que la forma cristalina B se caracteriza por una o más de las características (iv)-(vi):

- (iv) al menos uno de los picos de difracción de rayos X en polvo a ángulos 2θ de 10,6, 11,6, 12,3, 14,8, 15,8, 16,1, 16,7, 18,8, 20,6, 21,7 y 24,5;
- (v) un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar al de la FIG. 6;
- (vi) un perfil de DSC **caracterizado por** una transición endotérmica que empieza a 184°C con una $T_{máx}$ a 189°C con una tasa de calentamiento de 5°C/min.

2. La sal de citrato de la reivindicación 1, en la que la sal de citrato es al menos el 70% en peso de la forma cristalina A.

3. La sal de citrato de la reivindicación 1, en la que la sal de citrato es al menos el 70% en peso de la forma cristalina B.

4. La sal de citrato de la reivindicación 1, en la que la sal de citrato es al menos el 90% en peso de la forma cristalina A.

5. La sal de citrato de la reivindicación 1, en la que la sal de citrato es al menos el 90% en peso de la forma cristalina B.

6. Una composición farmacéutica que comprende:

- un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y
- una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. Una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno inflamatorio.

8. La sal de citrato de la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno inflamatorio, en la que la enfermedad, afección o trastorno es artritis reumatoide, esclerosis múltiple o trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC).

9. Uso de una sal de citrato de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metiletil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad, afección o trastorno

inflamatorio.

10. El uso según la reivindicación 9, en el que la enfermedad, afección o trastorno es artritis reumatoide, esclerosis múltiple o trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC).

11. Un procedimiento para preparar la forma A cristalina de una sal de citrato de (S)-4-(4-clorofenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol que comprende:

- a) combinar ácido cítrico con una disolución de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol en acetona para precipitar la sal de citrato cristalina; y
- b) aislar la sal de citrato cristalina,

en el que la forma cristalina A se caracteriza por una o más de las características (i)-(iii) como se definen en la reivindicación 1.

12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que combinar incluye mantener una temperatura entre 30°C y 40°C de ácido cítrico combinado y la disolución de (S)-4-(4-clorofenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol en acetona.

13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que la temperatura entre 30°C y 40°C se mantiene durante al menos 10 minutos.

14. Un procedimiento para preparar la forma cristalina B de una sal de citrato de (S)-4-(4-clorofenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol que comprende:

- a) combinar ácido cítrico con una disolución de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol en etanol para precipitar la sal de citrato cristalina; y
- b) aislar la sal de citrato cristalina,

en el que la forma cristalina B se **caracteriza por** una o más de las características (iv)-(vi) como se definen en la reivindicación 1.

15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que combinar incluye la inoculación con cristales de la sal de citrato de la forma B.

16. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que combinar incluye mantener una temperatura entre 18°C y 22°C de ácido cítrico combinado y la disolución de (S)-4-(4-clorofenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol en etanol.

17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que la temperatura entre 18°C y 22°C se mantiene durante al menos 2 horas.

18. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 11-17, en el que al menos 1 equivalente del ácido cítrico se usa por equivalente de (S)-4-(4-cloro-fenil)-1-{3-[7-(1-hidroxi-1-metiletil)-11H-10-oxa-1-aza-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden]-propil}-3,3-dimetil-piperidin-4-ol.

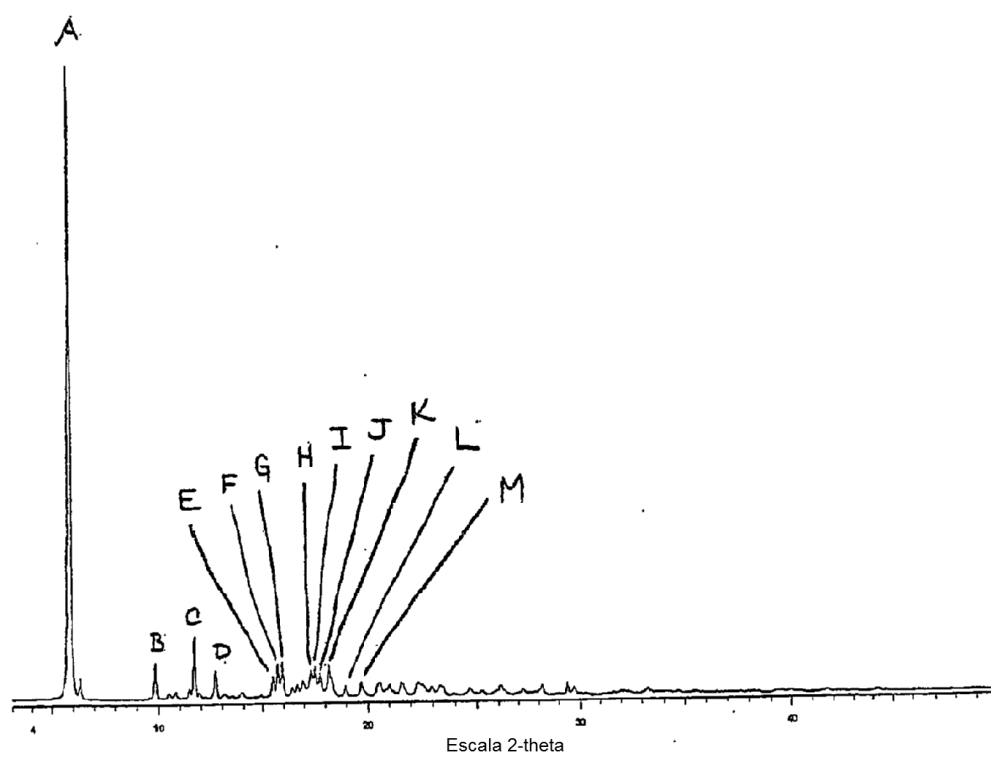


Fig. 1

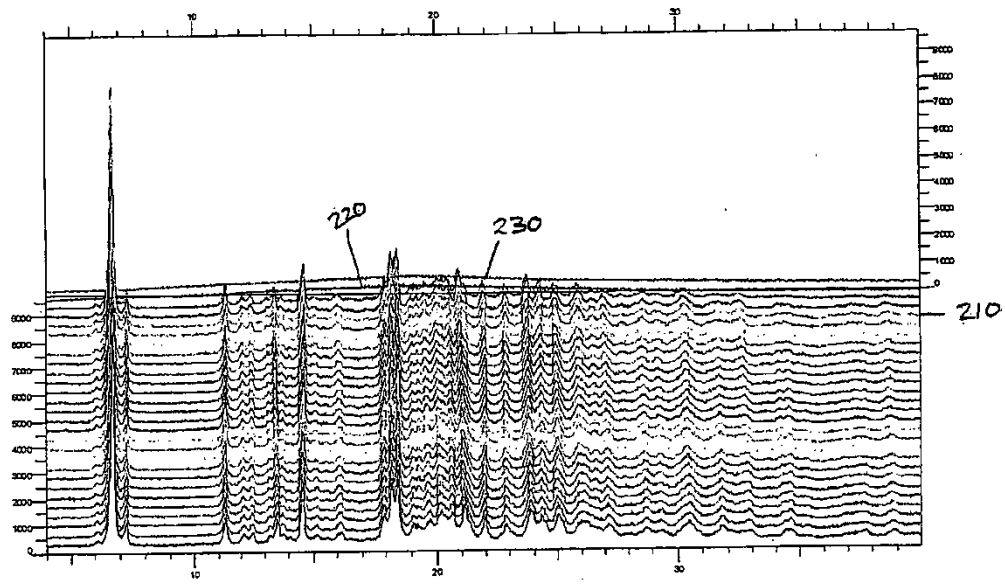


Fig. 2

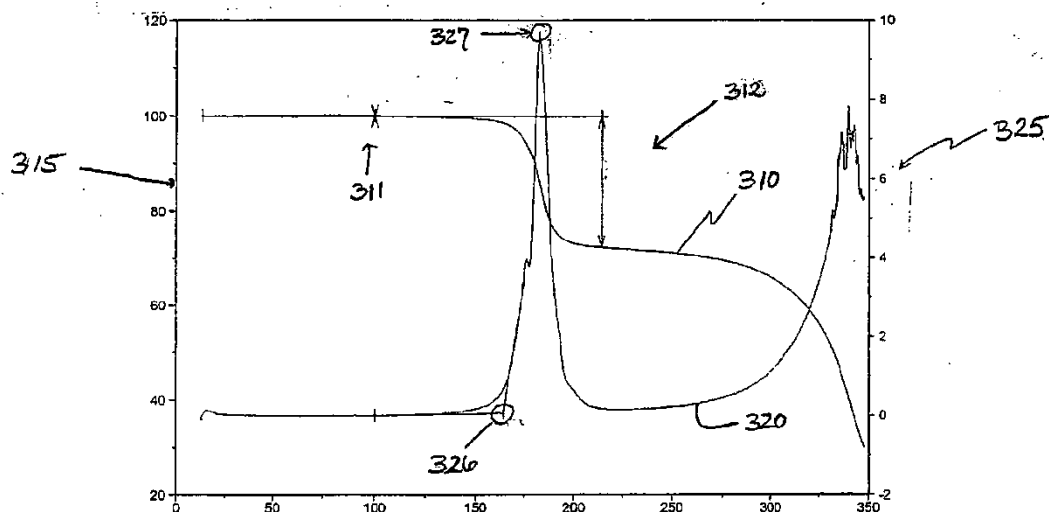


Fig. 3

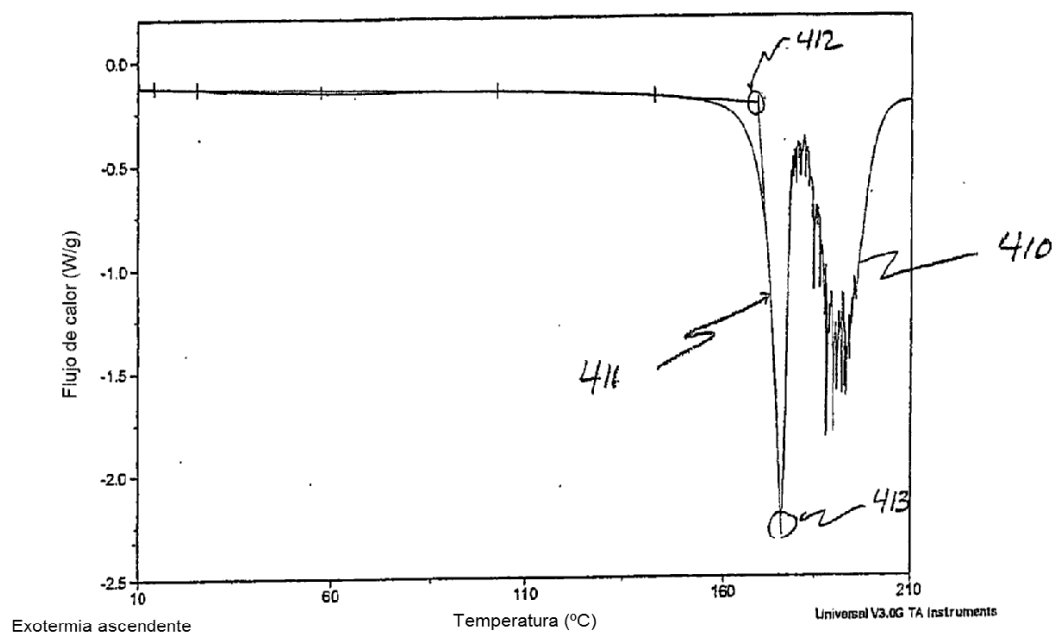


Fig. 4

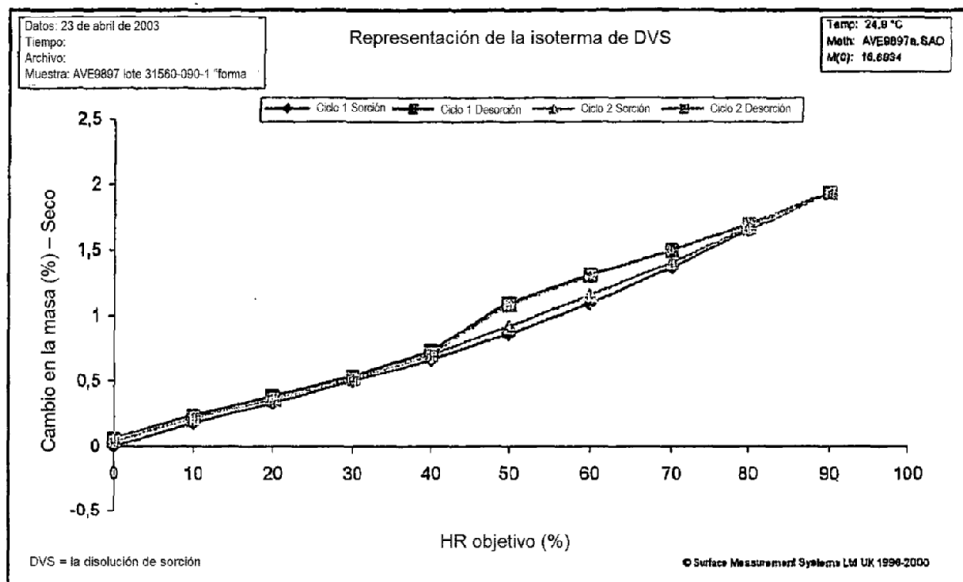


Fig. 5

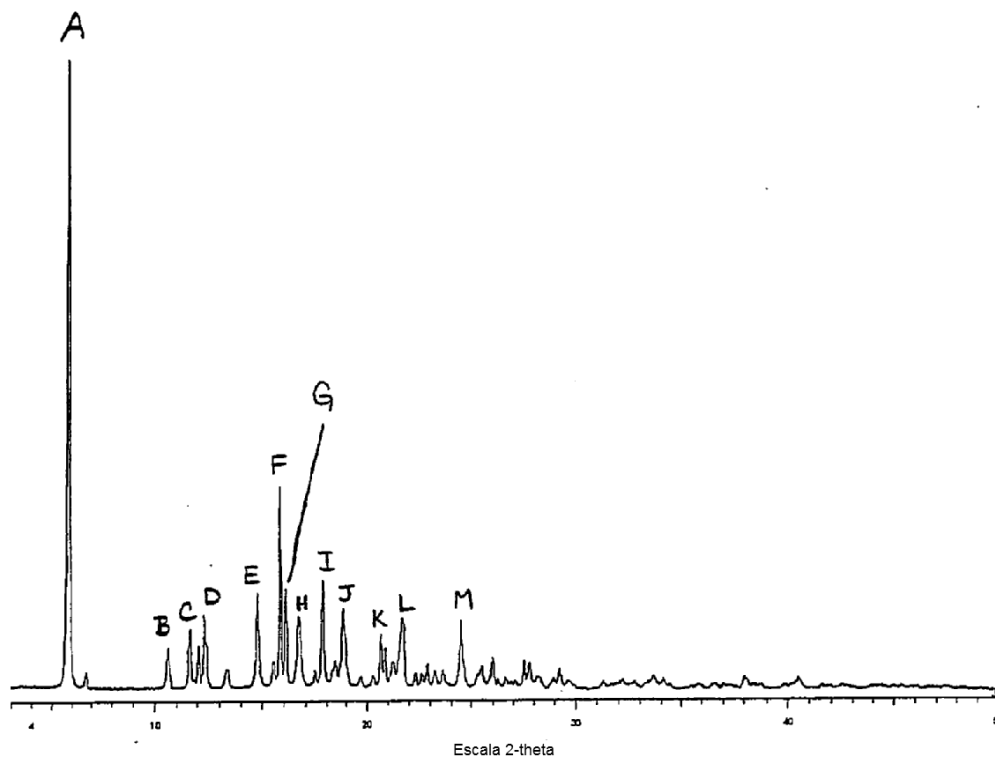


Fig. 6

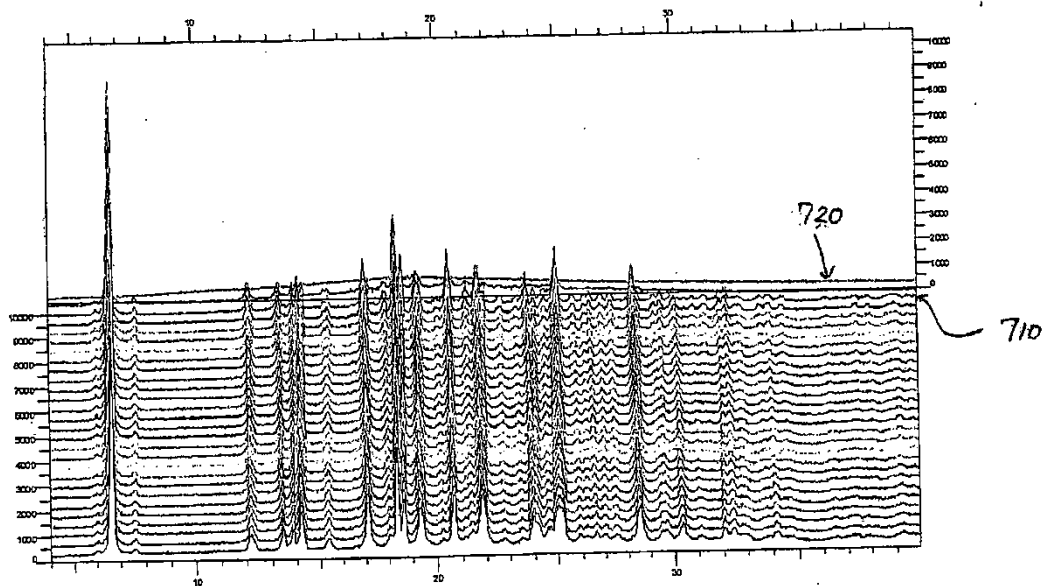


Fig. 7

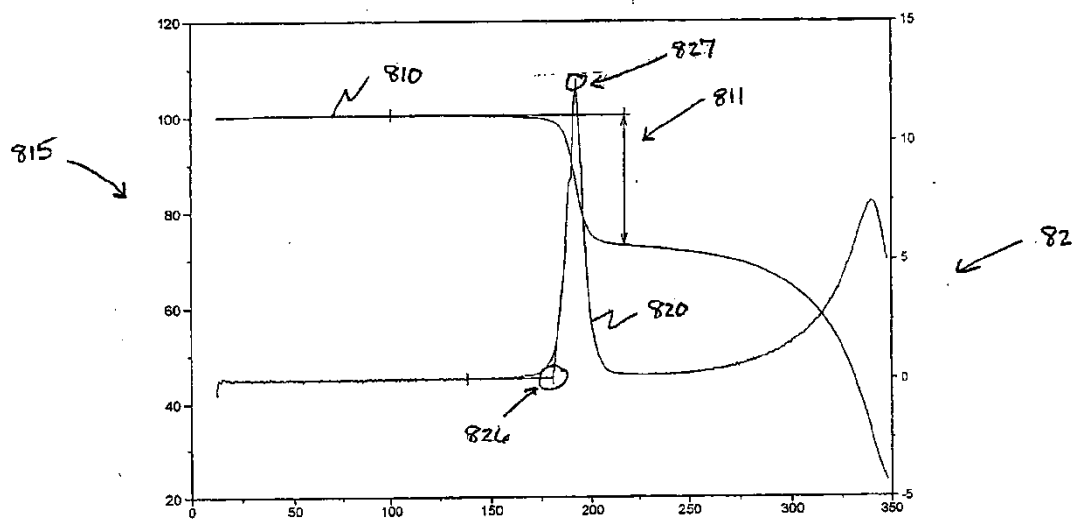


Fig. 8

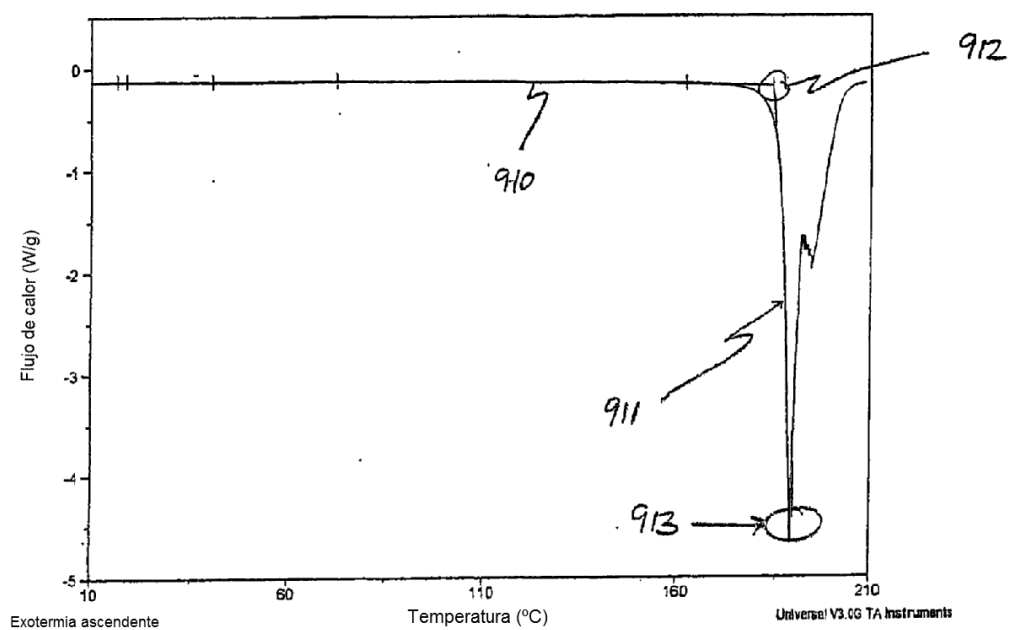


Fig. 9

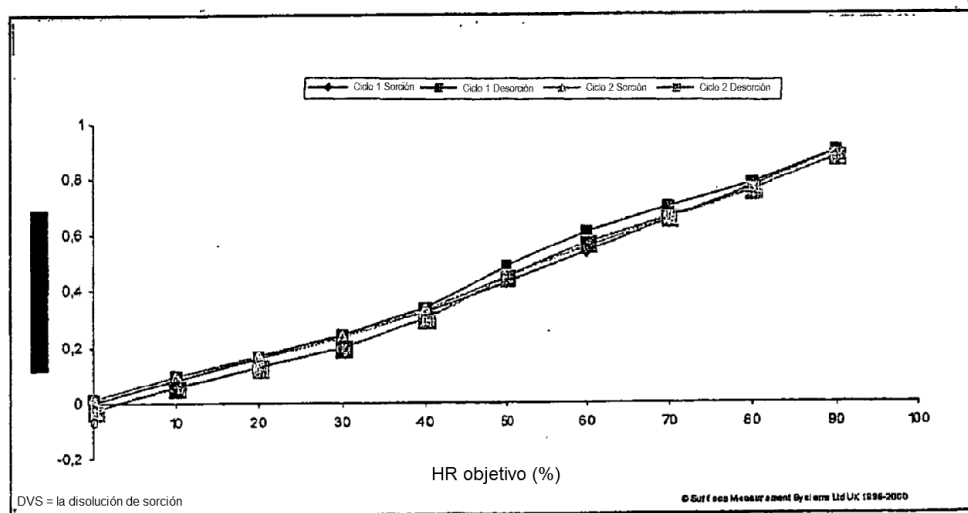


Fig. 10.

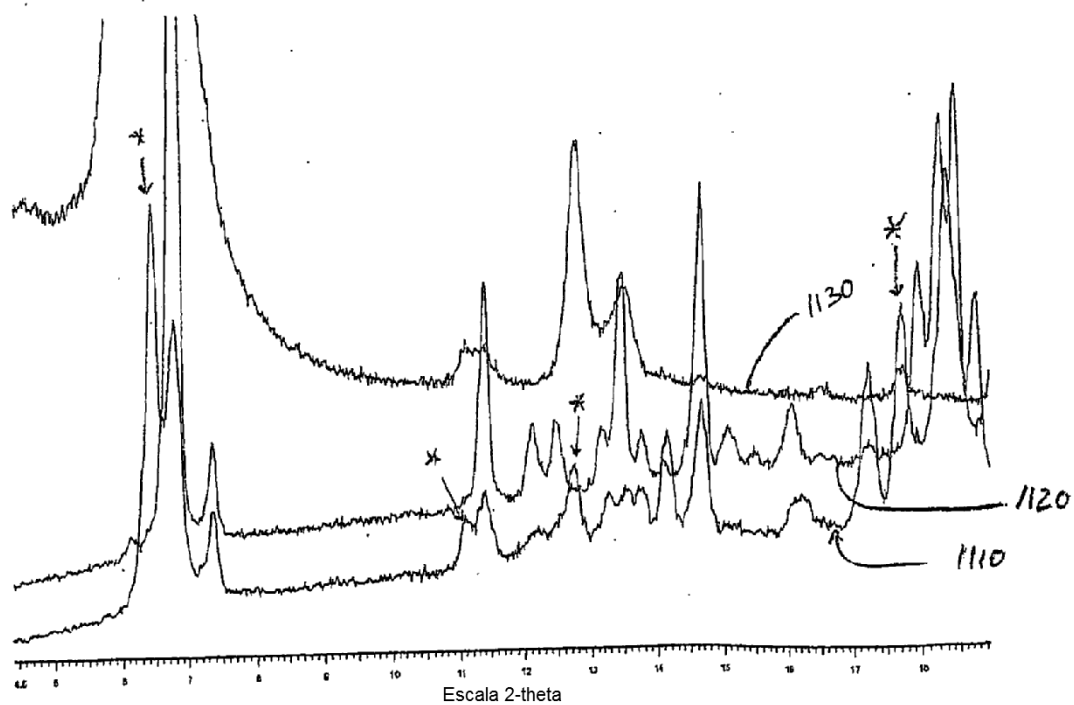


Fig. 11

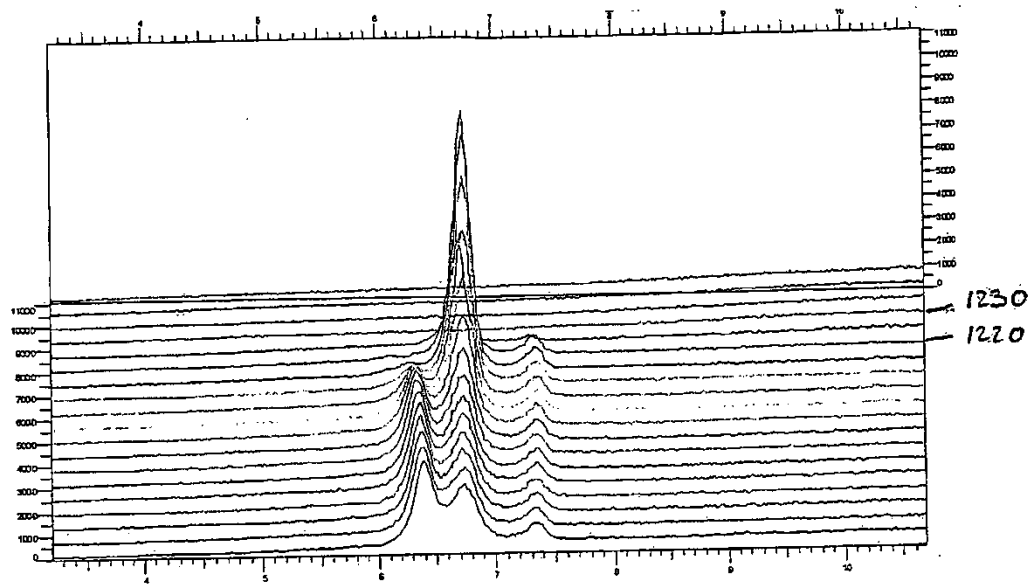


Fig. 12

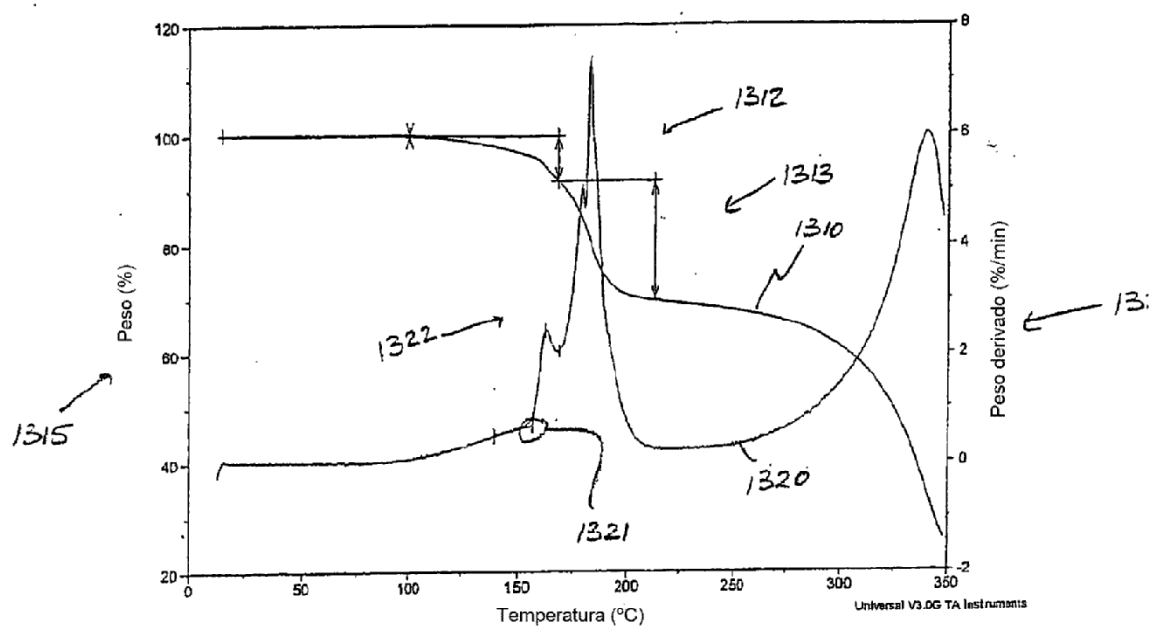


Fig. 13

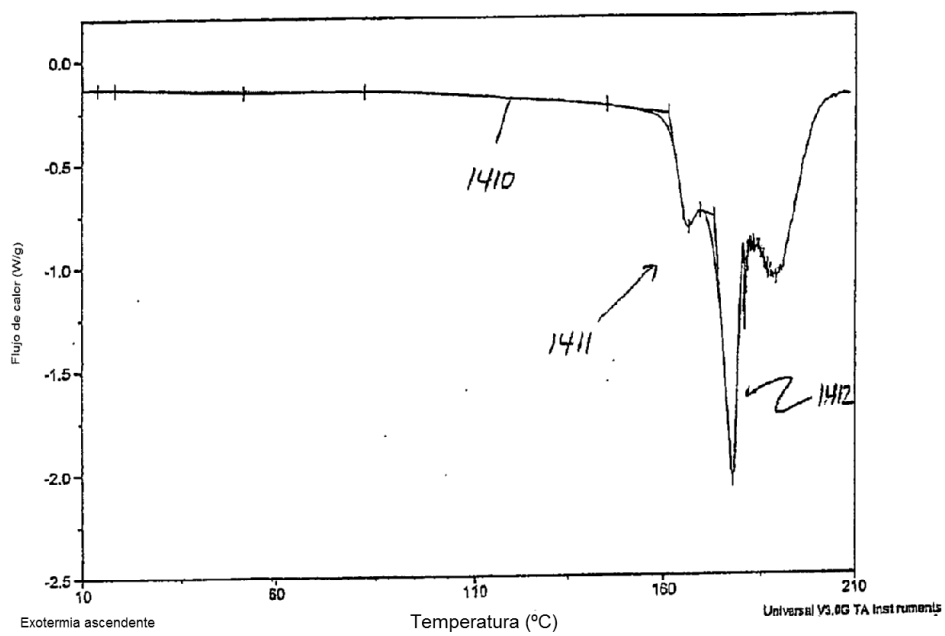


Fig. 14

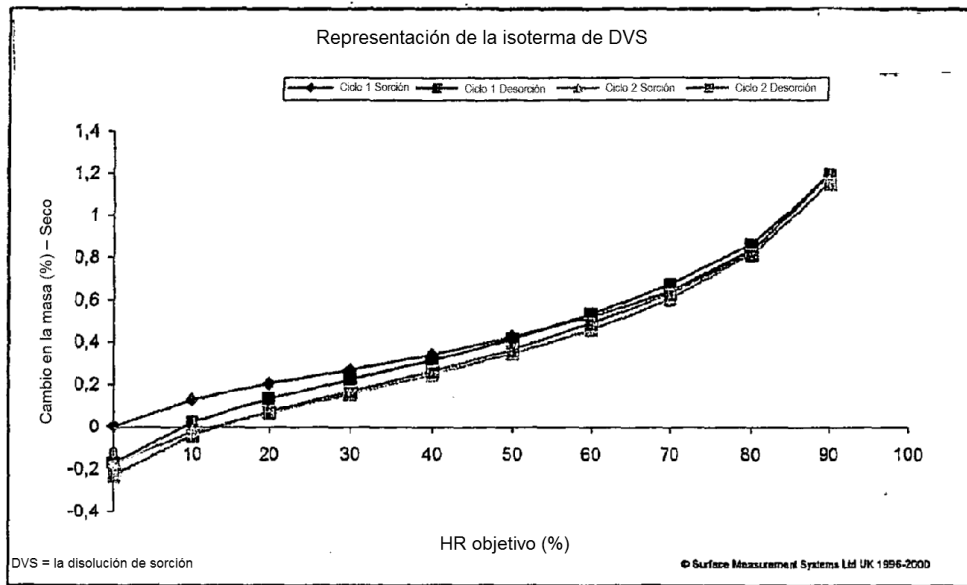


Fig. 15

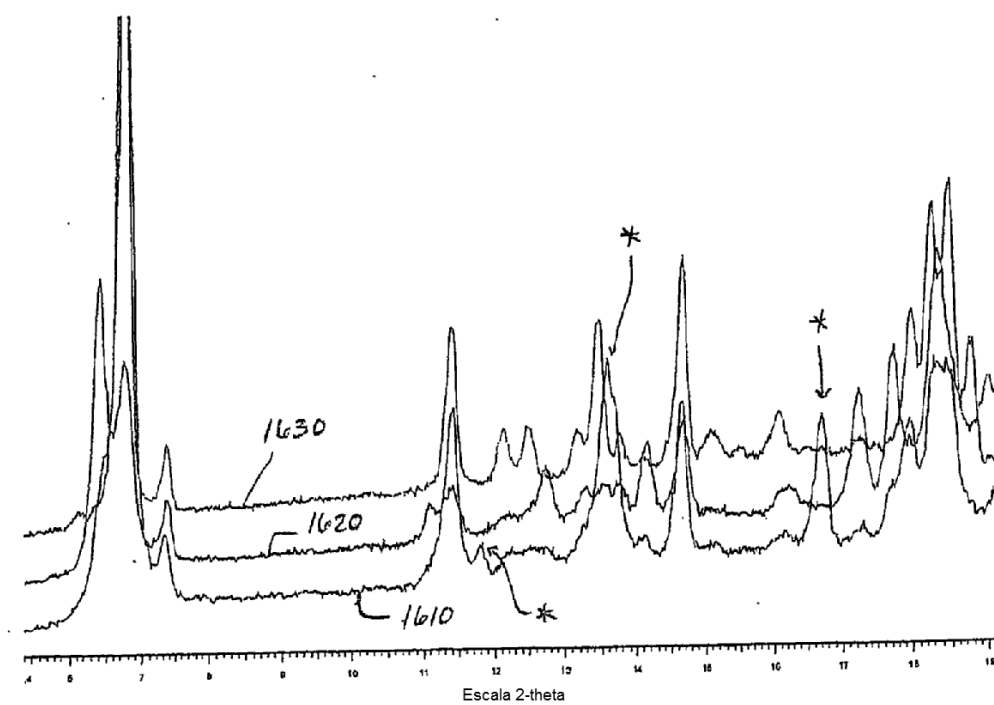


Fig. 16

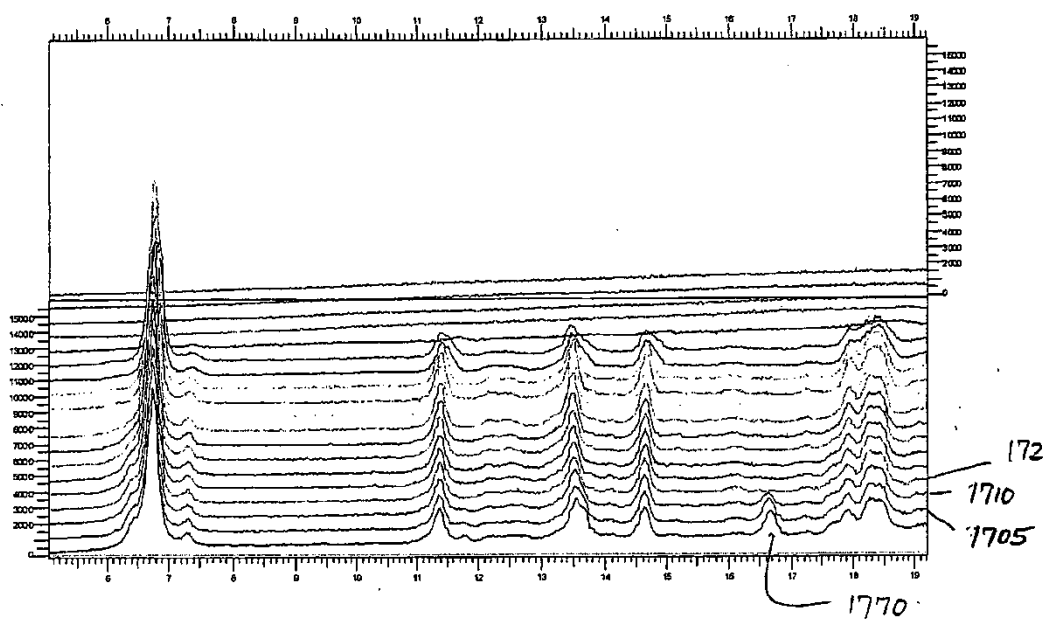


Fig. 17

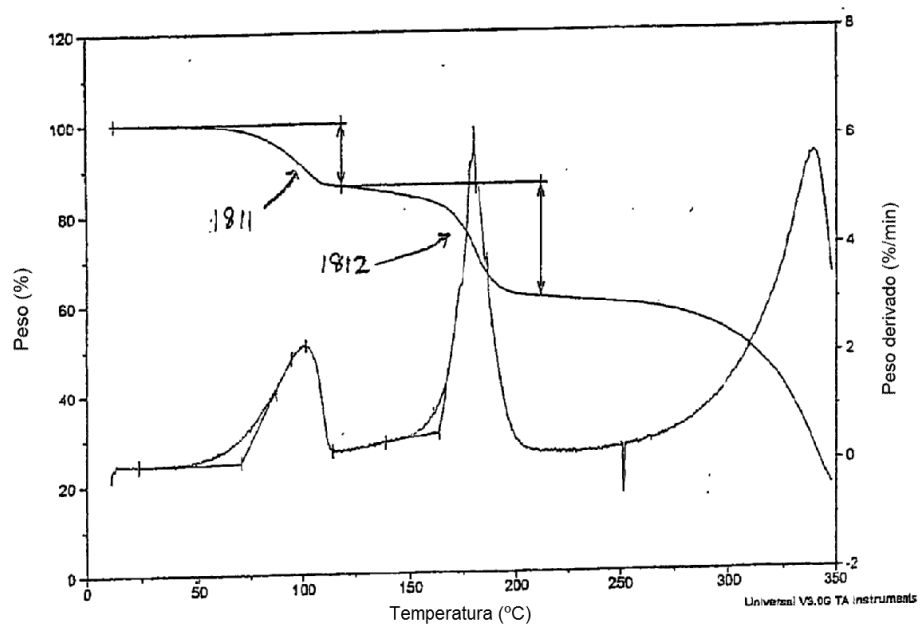


Fig. 18

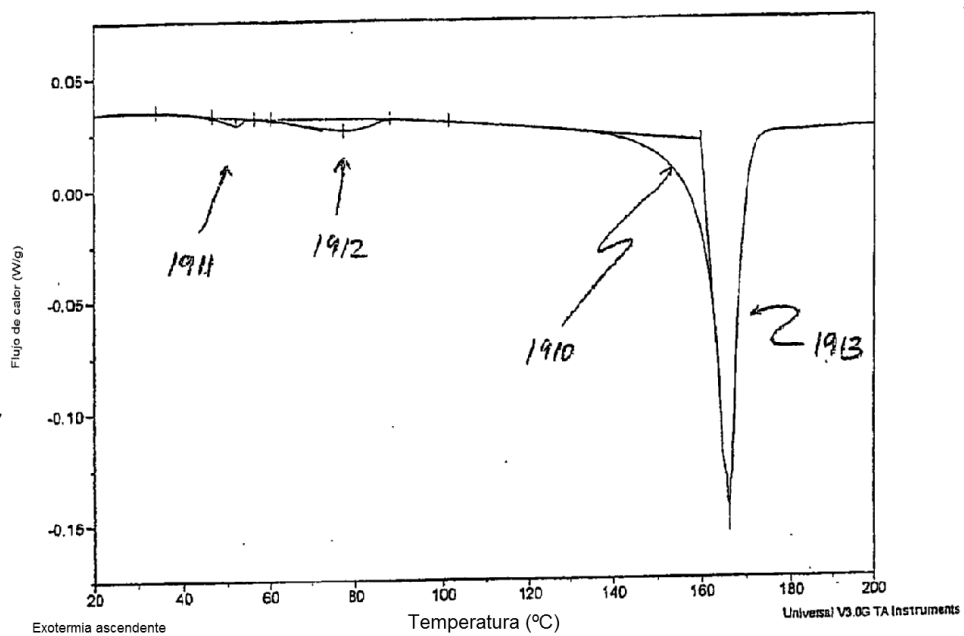


Fig. 19

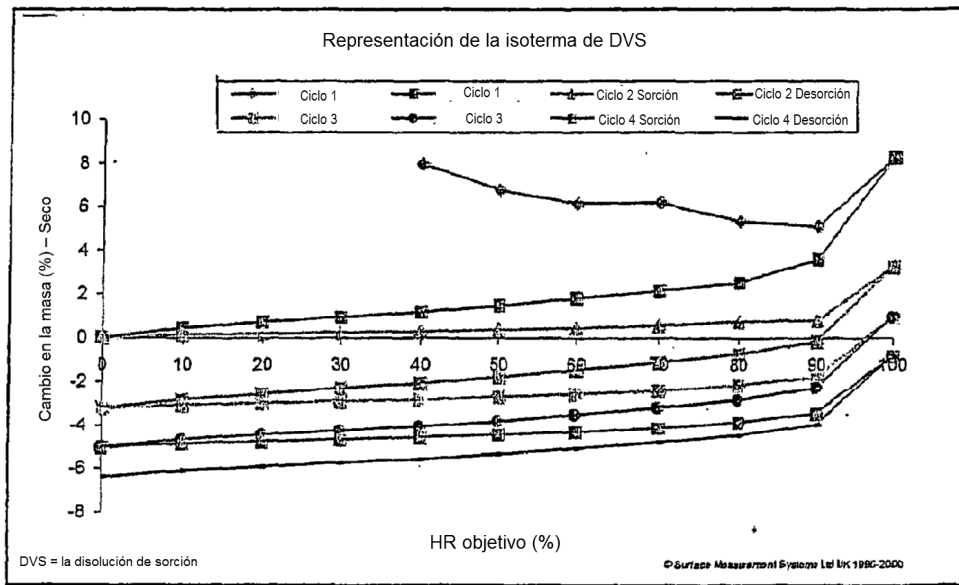


Fig. 20

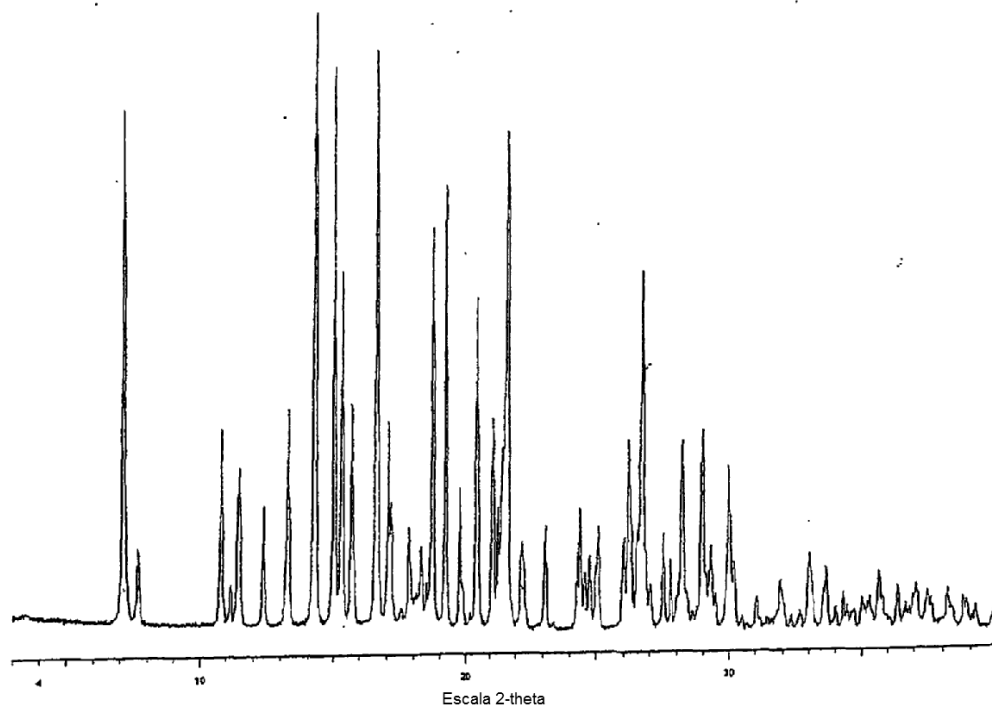


Fig. 21

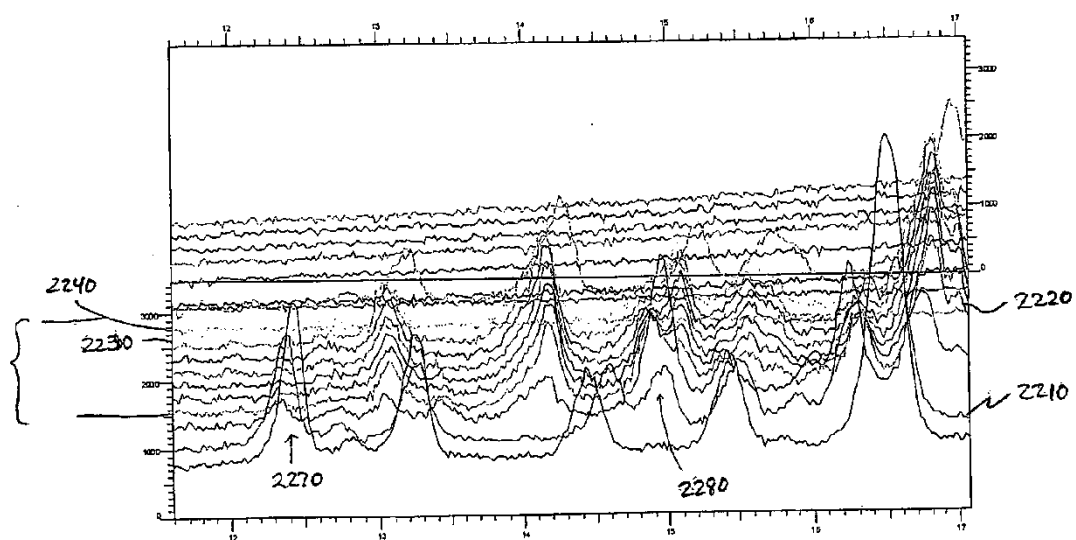


Fig. 22

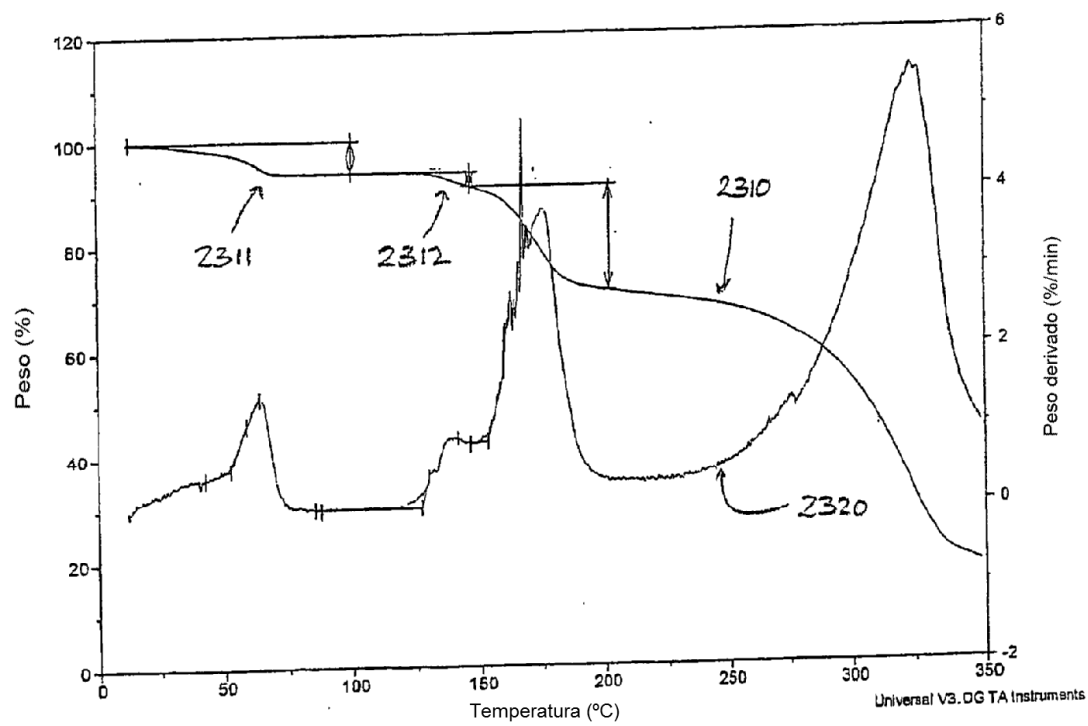


Fig. 23

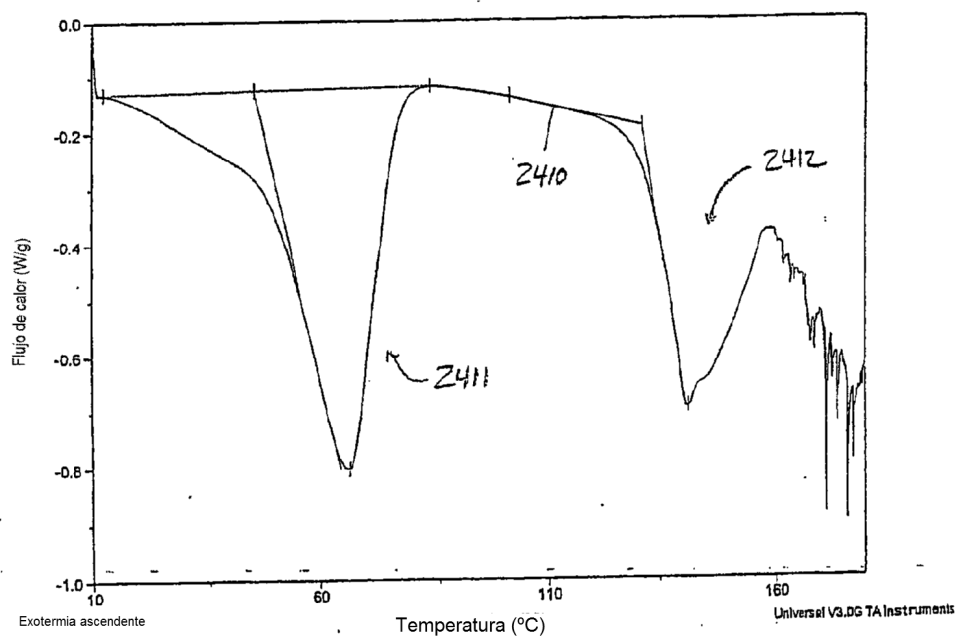


Fig. 24

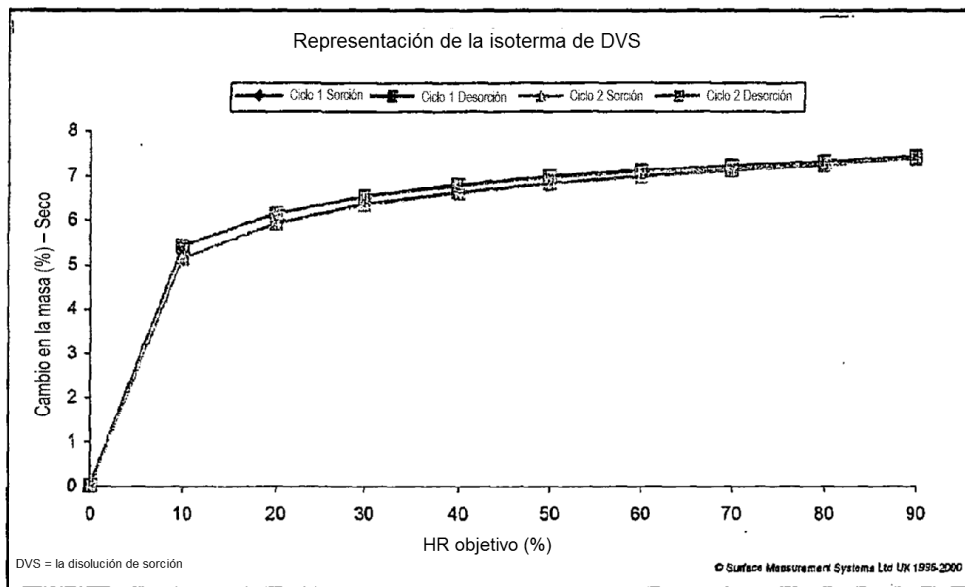


Fig. 25

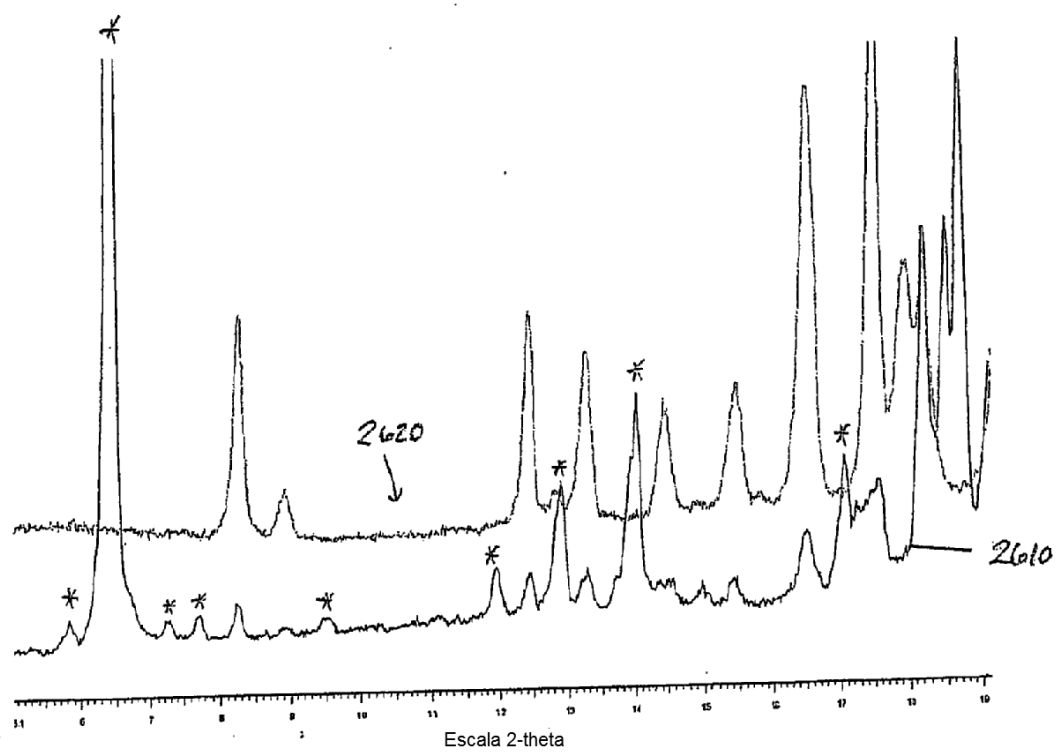


Fig. 26

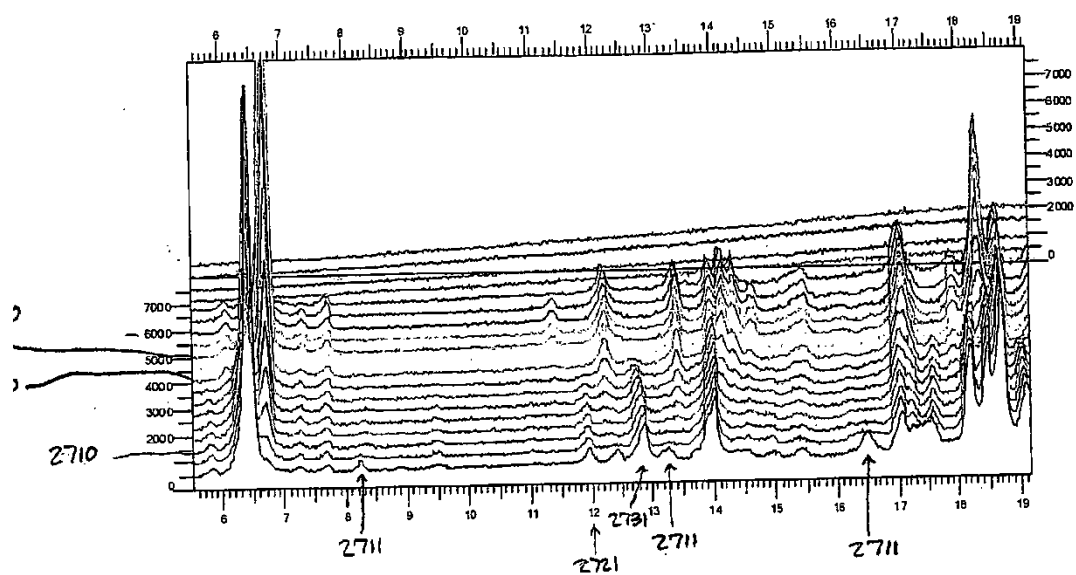


Fig. 27

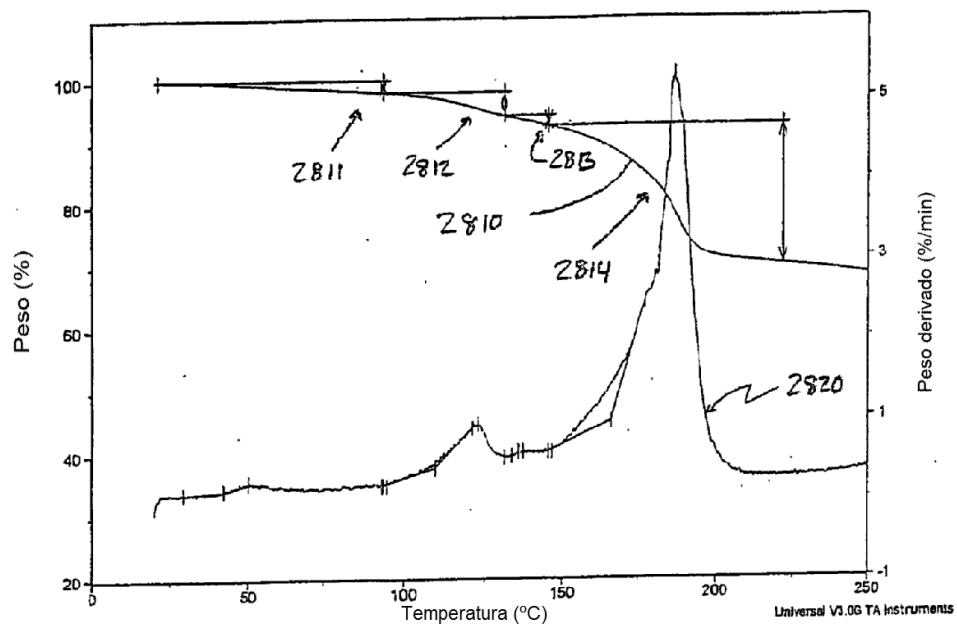


Fig. 28

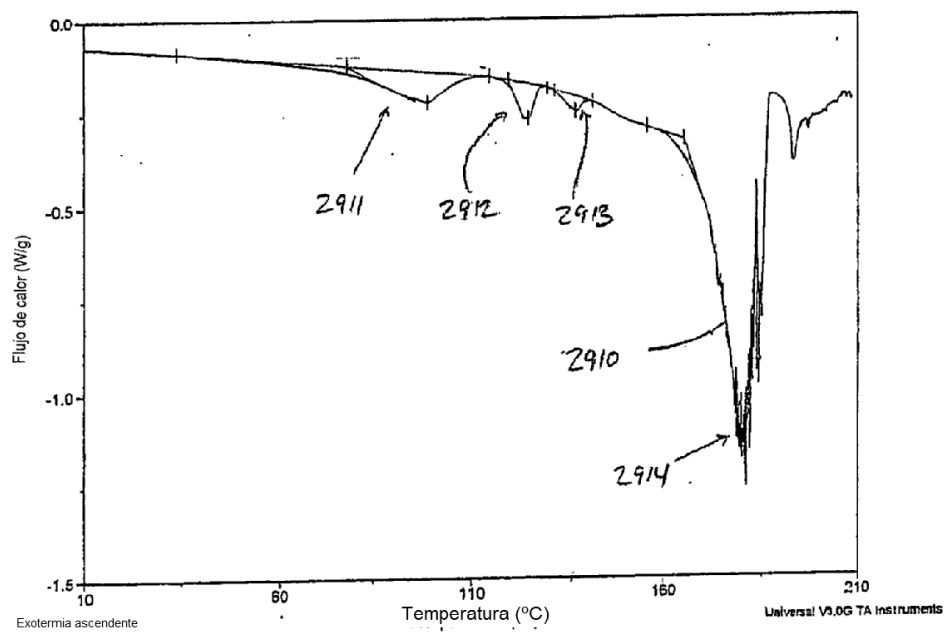


Fig. 29

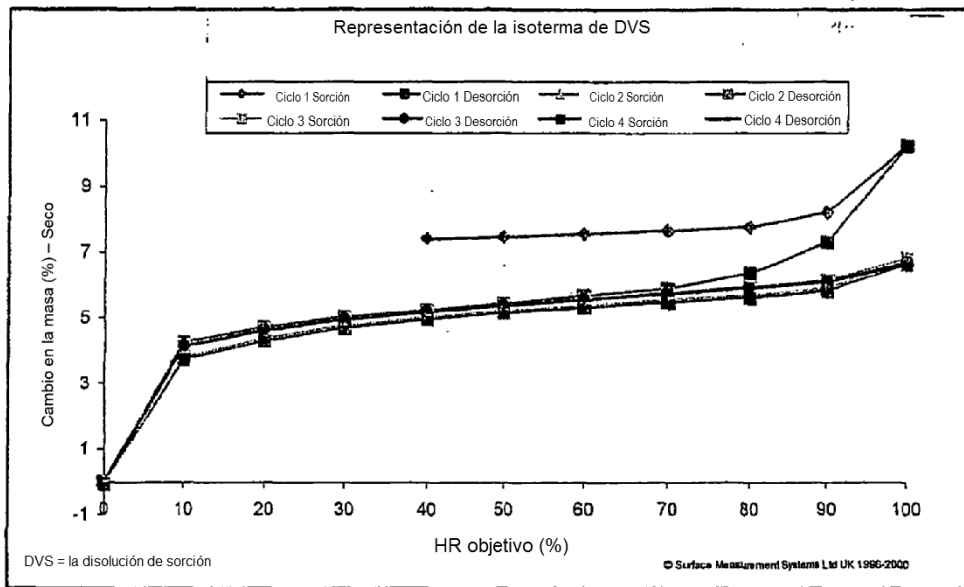


Fig. 30