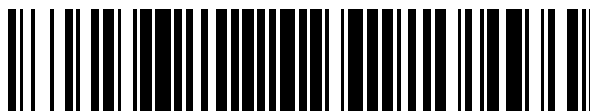


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 518**

51 Int. Cl.:
C07D 493/04 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08000904 .6**
96 Fecha de presentación: **18.01.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2080764**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.07.2009**

54 Título: **Formas sólidas de ortataxel**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.10.2012

73 Titular/es:
INDENA S.P.A. (100.0%)
VIALE ORTLES, 12
20139 MILANO, IT

72 Inventor/es:
CICERI, DANIELE;
SARDONE, NICOLA;
GABETTA, BRUNO y
RICOTTI, MAURIZIO

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 389 518 T3

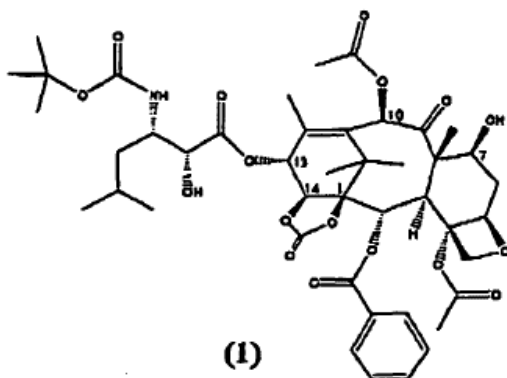
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Formas sólidas de ortataxel

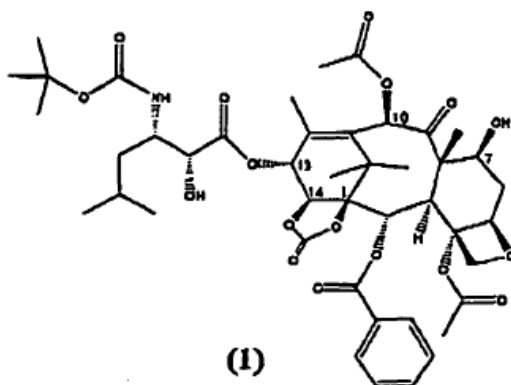
Campo de la invención

La presente invención se refiere a formas sólidas de Ortataxel (1,14-carbonato de 13-(N-Boc-β-isobutilserinil)-14-β-hidroxibacatina III) (**1**), mezclas de las mismas y métodos para su preparación.



Fundamento de la invención

El Ortataxel (**1**) es un compuesto antitumoral particularmente activo contra tumores de mama, pulmón, ovario, colon, próstata, riñón y páncreas, incluso en caso de resistencia a agentes antitumorales conocidos tales como adriamicina, vinblastina y algunos derivados de platino.



El Ortataxel puede prepararse según los métodos descritos en los documentos U.S. 7.232.916, U.S. 6.737.534 y U.S. 6.906.101. Estas patentes describen en los ejemplos una etapa de purificación final que consiste en la cristalización a partir de una mezcla de acetona y hexano, que da Ortataxel en forma de un solvato con un contenido en acetona que oscila de 4,5 a 6,5%.

La XRPD del solvato de acetona muestra picos distintivos a aproximadamente 7,9, 9,8, 10,6, 10,9, 14,6, 16,9, 19,7, 21,3 grados 2-theta. La curva DSC muestra un pico endotérmico con comienzo a aproximadamente 164°C debido a la fusión y la liberación del disolvente de cristalización (confirmado por una pérdida de peso de aproximadamente 5,0% en TG/DTA) y un pico exotérmico débil con máximo a aproximadamente 212°C seguido por un pico endotérmico intenso con máximo a aproximadamente 247°C debido a la fusión y descomposición incipiente. El IR muestra frecuencias de absorción características a 3521, 3321, 2971, 2953, 1826, 1762, 1706, 1526, 1366, 1238, 1165, 1072, 723 cm^{-1} .

Es bien conocido que las impurezas volátiles en ingredientes farmacéuticos activos deben cumplir con las directrices ICH (International Conference on Harmonisation) (Q3C); en este caso específico, un contenido en acetona de 4,5 a 6,5% no se permitiría. Así, sería deseable encontrar una forma cristalina estable de Ortataxel que no contenga disolventes residuales en cantidades inaceptables a partir de un punto de vista regulatorio. Dicha forma cristalina sería además química y termodinámicamente estable, es decir, mantendría la misma calidad durante el almacenaje, y sería obtenible a través de un método reproducible.

El documento US20070212394 (D1) describe la preparación de la forma amorfa de paclitaxel por disolución del último en diclorometano y dejando evaporar el disolvente durante un tiempo prolongado. El documento describe además la preparación de formas cristalinas anhidras y deshidratados del compuesto, usando mezclas de metanol/hexano o metanol/agua, respectivamente.

- 5 Un método para la preparación de docetaxel amorfo usando una precipitación en acetona/pentano, se describe en el documento WO2007078050 (D6).

Descripción de la invención

Se ha encontrado actualmente que Ortataxel existe en dos Formas físicas no solvatadas, denominadas en adelante en este documento como Formas A y B, que pueden obtenerse también como mezclas.

- 10 La Forma A es un sólido amorfo, ya que muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos no discernibles. Puede prepararse fácilmente a partir de Ortataxel, por ejemplo solvato de acetona de Ortataxel, obtenido según los procedimientos sintéticos descritos en las patentes citadas anteriormente, por disolución en un disolvente miscible en agua adecuado, seguido por la rápida adición de agua que contiene trazas (normalmente 0,001-0,003% p/v) de un ácido orgánico tal como ácido acético o ascórbico, preferiblemente cítrico. "Disolvente miscible en agua adecuado" significa una cetona o un disolvente dipolar aprótico o una mezcla de los mismos; siendo los disolventes preferidos acetona, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos. El procedimiento se lleva a cabo normalmente a una temperatura que oscila de 20 a 30°C; y el ácido orgánico preferido es ácido cítrico. El ácido orgánico evita la formación indeseada del 7-epímero y hace a la Forma A física y químicamente estable durante al menos 36 meses. Según una realización preferida, la preparación de la Forma A se lleva a cabo disolviendo Ortataxel en acetona (8 mL/g_{ortataxel}) y precipitándolo con un agua (40 mL/g_{ortataxel}) que contiene 0,001-0,003% p/v de ácido cítrico, a temperatura ambiente.

- La Forma B es un polimorfo cristalino que funde a 159°C; con respecto al solvato de acetona pseudopolimórfico, la Forma B se caracteriza por un bajo contenido en disolvente, facilidad de aislamiento por filtración o centrifugado, y estabilidad química y física durante al menos 36 meses. La Forma B puede prepararse disolviendo Ortataxel, por ejemplo, el solvato de acetona o la forma A anterior, en un disolvente orgánico prótico, tal como metanol, etanol o isopropanol, preferiblemente etanol, que contiene trazas de un ácido orgánico (0,01-0,03% p/v), tal como ácido acético, ascórbico, aunque preferiblemente cítrico, seguido por adición de agua hasta precipitación y agitando la mezcla resultante a una temperatura que oscila de 0 a 60°C, preferiblemente a 40°C, durante un tiempo que oscila de 4 a 8 horas. Según una realización preferida, la preparación de la Forma B se lleva a cabo disolviendo Ortataxel en etanol (8-12 mL/g_{ortataxel}) que contiene 0,01-0,03% p/v de ácido cítrico, seguido por adición de agua (13-20 mL/g_{ortataxel}), de manera que la relación etanol/agua oscila entre 0,5-0,7, y agitación durante 6 horas. Si la agitación se lleva a cabo durante menos de 4 horas, se obtiene Ortataxel como una mezcla de Forma A y Forma B.

- Las Formas A y B de Ortataxel y las mezclas de las mismas pueden usarse ventajosamente para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de cáncer. En particular, las mezclas de la forma A y B, que tienen diferentes biodisponibilidades, son útiles para la preparación de Formas sólidas de liberación controlada. Por lo tanto, un objeto adicional de la presente invención son composiciones farmacéuticas que contienen Forma A o B cristalina de Ortataxel o mezclas de las mismas en mezcla con vehículos y/o ingredientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los descritos en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., N.Y., USA.

La invención se ilustra actualmente en mayor detalle en la siguiente sección experimental.

40 **SECCIÓN EXPERIMENTAL**

Descripción de las figuras

La difracción de rayos X de polvo (XRPD), calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico/térmico diferencial (TG/DTA), infrarrojo (IR), y microscopia óptica, se usaron para caracterizar las nuevas Formas sólidas que se comparan con los datos analíticos del solvato de acetona.

- 45 Figuras 1-4: espectros XRPD, DSC, TG/DTA e IR de la Forma A;

Figuras 5-8: espectros XRPD, DSC, TG/DTA e IR de la Forma B;

Figuras 9-12: espectros XRPD, DSC, TG/DTA e IR de una mezcla de Forma A y Forma B, que contiene aproximadamente 75% de Forma B;

Figura 13: perfil DSC de diferentes proporciones de Forma A y Forma B.

50 **Forma A**

El patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma A (Fig. 1) es típico para un producto amorfo con ausencia completa de picos de difracción.

La curva DSC de la Forma A (Fig. 2) muestra una señal endotérmica débil y ancha con máximo a aproximadamente 80°C, una desviación de la línea base debido a T_g entre 133°C y 143°C, un pico exotérmico con máximo a aproximadamente 214°C debido a la recristalización del producto fundido y el posterior pico de fusión con máximo a aproximadamente 246°C seguido por descomposición.

- 5 El espectro IR de la Forma A (figura 3) muestra las frecuencias de absorción características a 3442, 2960, 1821, 1732, 1714, 1368, 1236, 1162, 1085, 1068, 984, 907, 776, 763, 711 cm^{-1} .

- 10 El análisis TG/DT de la Forma A (fig. 4) confirma el análisis DSC mostrando un perfil DT caracterizado por una desviación de la línea base debido a T_g entre 130°C y 143°C, un pico exotérmico con máximo a aproximadamente 211°C debido a la recristalización del producto fundido y el posterior pico de fusión con máximo a aproximadamente 249°C seguido por descomposición. El perfil TG muestra una pérdida de peso de aproximadamente 1,0% de 30 a 150°C debido a la liberación de humedad residual y una pérdida de peso de aproximadamente 1,6% que tiene lugar sobre la recristalización seguido por una pérdida masiva de peso debido a la reacción de degradación.

La microscopia óptica muestra que la Forma A sólida está constituida por un particulado irregular vítreo con una gran variedad de dimensiones y ausencia de Formas cristalinas bien formadas.

15 **Forma B**

El patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma B (Fig. 5) muestra una estructura cristalina con picos distintivos útiles a aproximadamente 3,5, 6,8, 9,9, 10,1, 10,7, 12,1, 13,1, 14,8, 18,2, 19,7, 21,3, 29,3 grados 2-theta.

- 20 La curva DSC de la Forma B (fig 6) muestra una señal endotérmica débil y ancha con máximo por debajo de 100°C, un primer pico de fusión con máximo a aproximadamente 166°C y ΔH_{fus} de aproximadamente -20 J/g, un pico exotérmico con máximo a aproximadamente 196°C debido a la recristalización del producto fundido y un segundo pico de fusión con máximo a aproximadamente 252°C seguido de descomposición.

El espectro IR de la Forma B (fig. 7) muestra las frecuencias de absorción características a 3444, 2961, 1816, 1735, 1720, 1689, 1368, 1237, 1163, 1085, 1068, 1047, 989, 949, 907, 776, 764, 710 cm^{-1} .

- 25 El análisis TG/DT de la Forma B (fig 8) confirma el análisis DSC que muestra una señal endotérmica débil y ancha con máximo por debajo de 100°C debido a la liberación de humedad residual, un primer pico de fusión con máximo a aproximadamente 164°C, un pico exotérmico con máximo a aproximadamente 200°C debido a la recristalización del producto fundido y un segundo pico de fusión con máximo a aproximadamente 253°C seguido por descomposición. En el perfil TG, una pérdida de peso de aproximadamente 1,4% de 30 a 150°C debido a la liberación de humedad residual está seguida por una pérdida masiva de peso que tiene lugar por encima de 240°C debido a una reacción de degradación.

La microscopia óptica muestra que la Forma B sólida está constituida por cristales aciculares (parecidos a agujas).

Mezcla de Forma A y Forma B

- 35 El patrón de difracción de rayos X de polvo de la mezcla de Forma A y Forma B (Fig. 9) muestra una estructura cristalina con picos distintivos a aproximadamente 3,4, 6,8, 9,9, 10,6, 12,1, 13,1, 14,8, 18,1, 19,7, 21,2 grados 2-theta debido a la fracción de Forma B en la mezcla.

La curva DSC (fig 10) muestra una señal endotérmica débil y ancha con máximo por debajo de 100°C, un primer pico de fusión con máximo a aproximadamente 163°C y ΔH_{fus} de aproximadamente -15 J/g, un pico exotérmico con máximo a aproximadamente 202°C debido a la recristalización del producto fundido y un segundo pico de fusión con máximo a aproximadamente 251°C seguido por descomposición.

- 40 El espectro IR (figura 11) muestra frecuencias de absorción características a 3448, 2960, 1816, 1735, 1719, 1688, 1368, 1237, 1164, 1085, 1068, 1048, 989, 949, 906, 776, 764, 710 cm^{-1} .

- 45 El análisis TG/DT (fig 12) confirma el análisis DSC que muestra una señal endotérmica débil y ancha con máximo por debajo de 100°C debido a la liberación de humedad residual, un primer pico de fusión con máximo a aproximadamente 162°C, un pico exotérmico con máximo a aproximadamente 202°C debido a la recristalización del producto fundido y un segundo pico de fusión con máximo a aproximadamente 250°C, seguido por descomposición. En el perfil TG, una pérdida de peso de aproximadamente 2,7% de 30 a 150°C debido a la liberación de humedad residual está seguida por una pérdida masiva de peso que tiene lugar a 240°C debido a la reacción de degradación.

La microscopia óptica muestra que la Mezcla de Forma A y Forma B está constituida por cristales prismáticos.

- 50 Estos datos indican claramente que las Formas A y B polimórficas de Ortataxel se distinguen fácilmente del solvato de acetona pseudopolimórfico por medio de XRPD, DSC, IR y análisis para el contenido de disolvente (tal como termogravimetría y cromatografía de gases).

MATERIALES Y MÉTODOS**Patrón de Difracción de Rayos X de Polvo (xrpd)**

Los patrones de difracción de rayos X de polvo se recogieron en un difractómetro Philips PW1800. El generador de rayos X se operó a 45 kV y 40 mA, usando la línea Cu K α como fuente de radiación. La muestra se empaquetó en una ranura adecuada y la longitud irradiada fue 10 mm. Los datos se recogieron entre 2 y 65 grados 2-theta con un tamaño de paso de 0,02 grados 2-theta.

Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC)

Las medidas de calorimetría de barrido diferencial se llevaron a cabo usando un Mettler TC15 System equipado con una célula de medida DSC20, usando crisoles de alúmina cerrados (40 μ l de volumen) con un orificio. El flujo de calor se grabó de 30 a 300°C con una velocidad de calentamiento lineal de 10°C/min bajo un flujo de nitrógeno de 50 ml/min. Aproximadamente 5 mg de polvo se usaron para cada medida.

Termogravimetría y análisis térmico diferencial (TG/DTA)

Los análisis se llevaron a cabo usando un sistema simultáneo Seiko TG/DTA6200 usando cubetas de alúmina abiertas (40 μ l de volumen). Las señales TG/DT se grabaron de 30 a 300°C con velocidad de calentamiento lineal (10°C/min) bajo un flujo de nitrógeno de 200 ml/min. Aproximadamente 10 mg de polvo se usaron para cada medida.

Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

Los espectros infrarrojos se grabaron con la técnica ATR usando un espectrómetro por transformada de Fourier Perkin Elmer Spectrum One. Los espectros fueron el resultado de la adquisición y transformación de 16 barridos coañadidos en la región espectral de 4000-550 cm^{-1} a una resolución de 4 cm^{-1} .

Microscopia óptica

Los análisis se llevaron a cabo usando un microscopio de luz transmitida Zeiss Axioskop. Para cada análisis se dispersó una pequeña cantidad de muestra en aceite de silicona, se montó en un portaobjetos de muestras y se cubrió con un micro-cubreobjetos. Las observaciones se llevaron a cabo bajo condiciones apropiadas de iluminación, contraste y ampliación.

EJEMPLO 1 - Preparación de la Forma A

Se disolvió Ortataxel (13 g) en acetona (112,5 mL). Se añadió rápidamente agua purificada (555 mL) que contenía ácido cítrico (12 mg) bajo agitación, provocando la precipitación de un sólido amorfo que se filtró y se lavó con agua (65 mL) que contenía ácido cítrico (18 mg). La muestra se secó a 40°C durante 48 horas dando 12 g de un sólido blanco que tenía los XRPD, DSC, IR y TG/DTA característicos presentados en las figuras 1-4 respectivamente.

EJEMPLO 2 - Preparación de la Forma B

Se disolvió Ortataxel (14 g) en etanol al 95% (168 mL) que contenía ácido cítrico (28 mg) a 50°C. Se añadió agua fría desmineralizada (280 mL) a la disolución resultante durante 15 minutos. La suspensión se agitó a 40°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a 20°C y el sólido blanco se filtró. El sólido se lavó con una disolución de etanol (168 mL) y agua (280 mL). El sólido se secó al vacío a 50°C durante 40 horas dando 13,4 g de un sólido blanco que tenía los XRPD, DSC, IR y TG/DTA característicos presentados en las figuras 5-8 respectivamente.

EJEMPLO 3 – Preparación de una mezcla de aproximadamente 25% de Forma A y 75% de Forma B

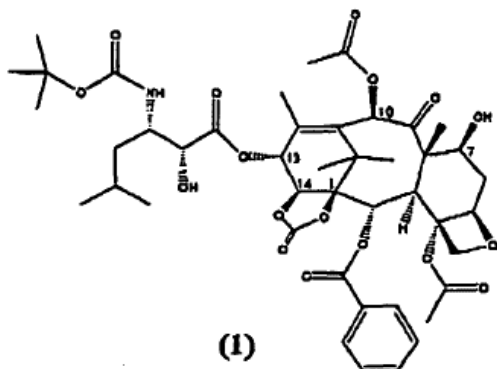
Se disolvió Ortataxel (14 g) en etanol al 95% (168 mL) que contenía ácido cítrico (28 mg) a 50°C. Se añadió agua desmineralizada fría (280 mL) a la disolución resultante durante 15 minutos. La mezcla se enfrió rápidamente a 20°C y el sólido blanco se filtró. El sólido se lavó con una disolución de etanol (168 mL) y agua (280 mL) que contenía ácido cítrico (25 mg). El sólido se secó al vacío a 50°C durante 40 horas dando 13,4 g de material blanco que tenía los XRPD, DSC, IR y TG/DTA característicos presentados en las figuras 9-12 respectivamente.

EJEMPLO 4 – Preparación de mezclas de Forma A y Forma B en diversas proporciones

La Forma A (1 g) se suspendió en una mezcla de etanol al 95% (12 mL) y agua (20 mL) que contenía ácido cítrico (2 mg) a 40°C. Se tomaron muestras a diferentes tiempos (t = 0, t = 5 min, t = 30 min, t = 6 h) para demostrar que pueden obtenerse diferentes proporciones de Forma A y Forma B. La Figura 13 muestra el análisis DSC de las muestras en comparación con la curva de Forma B pura.

REIVINDICACIONES

1. Ortataxel amorfo [1,14-carbonato de 13-(N-Boc-β-isobutilserinil)-14-β-hidroxibatina III] (1)



5 obtenido por un procedimiento que comprende disolver Ortataxel en una cetona, en un disolvente orgánico dipolar aprótico o en una mezcla de los mismos, seguido por adición de agua que contiene 0,001-0,003% p/v de un ácido orgánico.

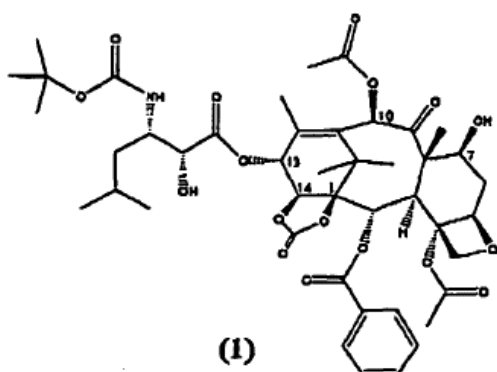
2. El procedimiento para la preparación de Ortataxel amorfo como se define en la reivindicación 1, que comprende disolver Ortataxel en una cetona, en un disolvente orgánico dipolar aprótico o en una mezcla de los mismos, seguido por adición de agua que contiene 0,001-0,003% p/v de un ácido orgánico.

10 3. El procedimiento según la reivindicación 2, en donde el disolvente es acetona, dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos.

4. El procedimiento según la reivindicación 2 o 3, en donde el ácido orgánico es ácido cítrico o ascórbico.

5. El procedimiento según la reivindicación 4, en donde el ácido orgánico es ácido cítrico.

6. Ortataxel [1,14-carbonato de 13-(N-Boc-β-isobutilserinil)-14-β-hidroxibatina III] (1)



15 Forma B cristalina por tener el XRPD **caracterizado por** los siguientes picos 3,5, 6,8, 9,9, 10,1, 10,7, 12,1, 13,1, 14,8, 18,2, 19,7, 21,3, 29,3 grados 2-theta.

20 7. Procedimiento para la preparación de Forma B cristalina de Ortataxel como se define en la reivindicación 6, que comprende disolver Ortataxel en un disolvente orgánico prótico que contiene trazas de un ácido orgánico, seguido por adición de agua y agitación a una temperatura que oscila de 0 a 60°C durante un tiempo que oscila de 4 a 8 horas.

8. El procedimiento según la reivindicación 7, en donde el Ortataxel disuelto en el disolvente orgánico prótico es solvato de acetona de Ortataxel u Ortataxel amorfo como se define en la reivindicación 1.

9. El procedimiento según la reivindicación 7 u 8, en donde la temperatura es 40°C.

25 10. El procedimiento según la reivindicación 9, en donde la agitación se lleva a cabo durante 6 horas.

11. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde el disolvente orgánico prótico se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol.
12. El procedimiento según la reivindicación 11, en donde el disolvente orgánico prótico es etanol.
- 5 13. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en donde el ácido orgánico es ácido cítrico.
14. Mezclas de Ortataxel amorfo como se define en la reivindicación 1 y Forma B cristalina de Ortataxel como se define en la reivindicación 6.
15. Una mezcla como se define en la reivindicación 14, en donde la cantidad de Forma B cristalina de Ortataxel es aproximadamente 75% en peso.
- 10 16. Procedimiento para la preparación de las mezclas de Ortataxel amorfo y Forma B cristalina de Ortataxel como se define en la reivindicación 14 o 15, que comprende suspender Ortataxel en una mezcla de un disolvente orgánico prótico y agua que contiene un ácido orgánico y agitación durante menos de 4 horas y a una temperatura que oscila de 0 a 60°C.
- 15 17. El procedimiento según la reivindicación 16, en donde el Ortataxel suspendido en la mezcla de disolvente orgánico prótico y agua es solvato de acetona de Ortataxel u Ortataxel amorfo como se define en la reivindicación 1.
18. El procedimiento según las reivindicaciones 16 o 17, en donde el disolvente orgánico prótico se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol.
19. El procedimiento según la reivindicación 19, en donde el disolvente orgánico prótico es etanol.
20. El procedimiento según la reivindicación 19, en donde etanol y agua están en una relación 0,5-0,7.
- 20 21. El procedimiento según la reivindicación 20, en donde la temperatura es 40°C.
22. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 16-21 en donde el ácido orgánico es ácido cítrico o ácido ascórbico.
23. El procedimiento según la reivindicación 22, en donde el ácido orgánico es ácido cítrico.
- 25 24. Composiciones farmacéuticas que contienen Ortataxel amorfo como se define en la reivindicación 1 o la Forma B cristalina de Ortataxel como se define en la reivindicación 6 o mezclas de los mismos como se define en la reivindicación 14 o 15 en mezcla con excipientes y/o vehículos adecuados.
25. Uso de Ortataxel amorfo como se define en la reivindicación 1 o de la Forma B cristalina de Ortataxel como se define en la reivindicación 6 o de mezclas de los mismos como se define en la reivindicación 14 o 15, para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de cáncer.

30

Fig. 1 - Difractograma XRDP de la Forma A

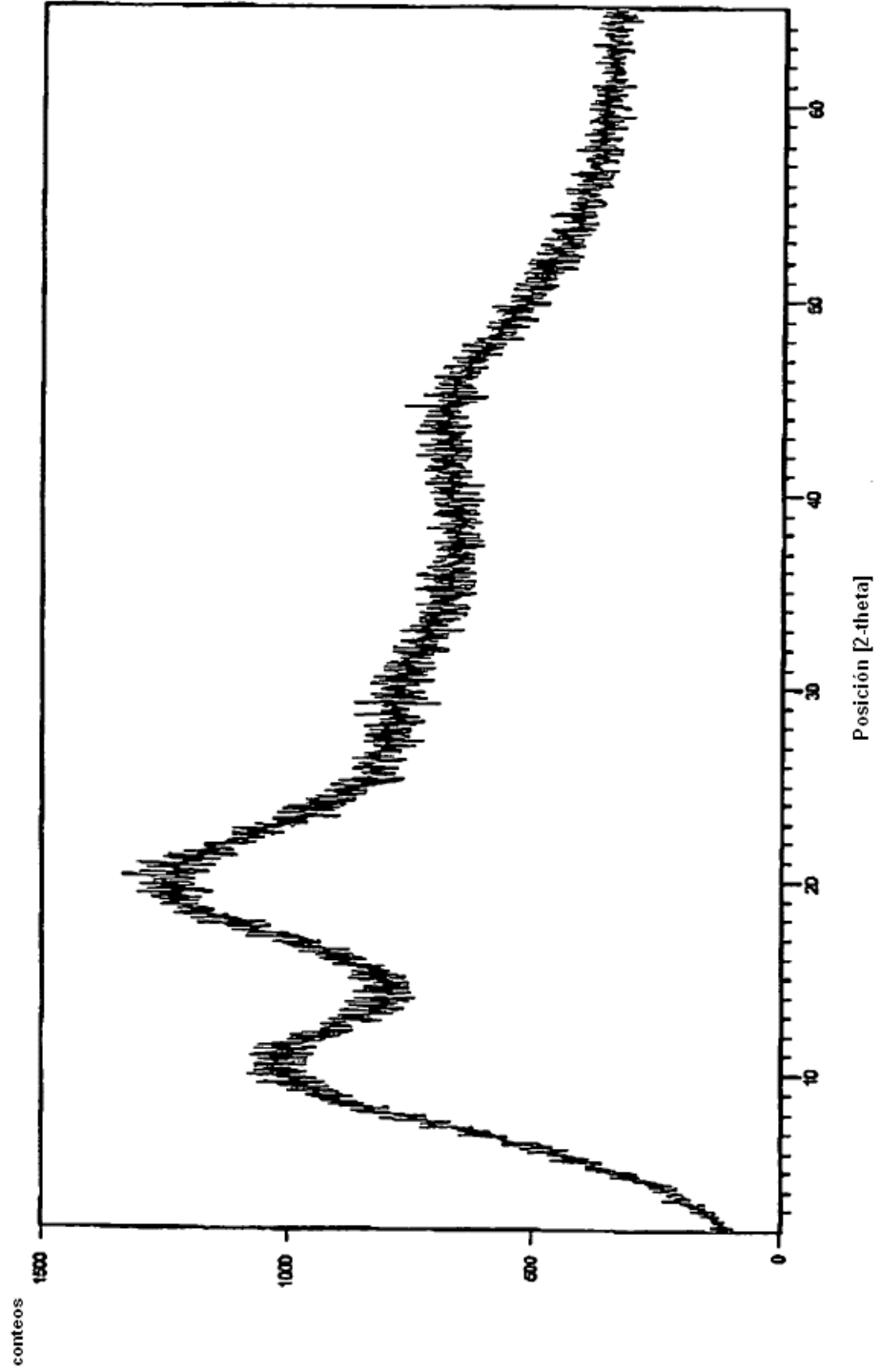


Fig. 2 - Perfil DSC de la Forma A

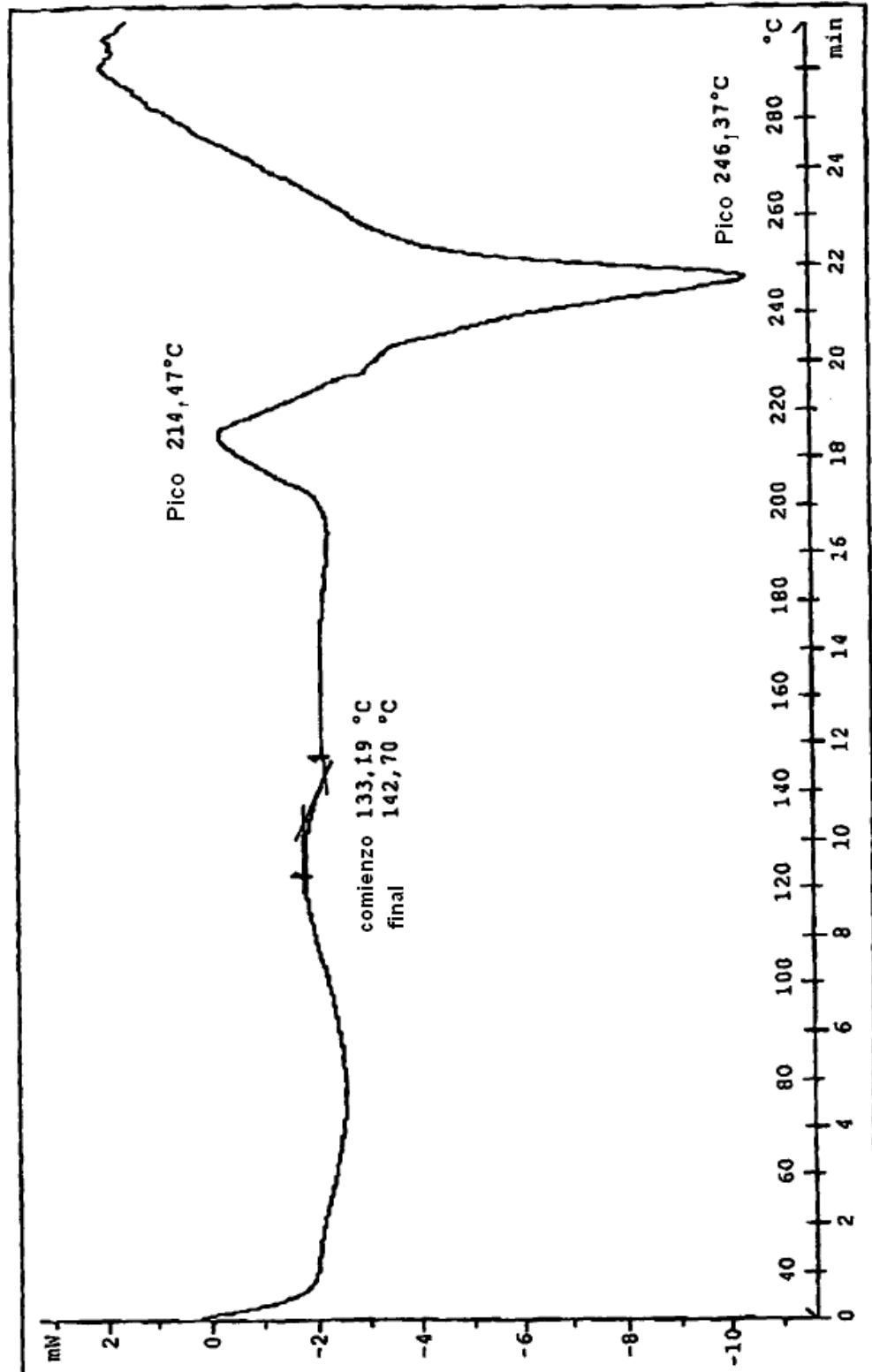


Fig. 3 - Espectro FTIR de la Forma A

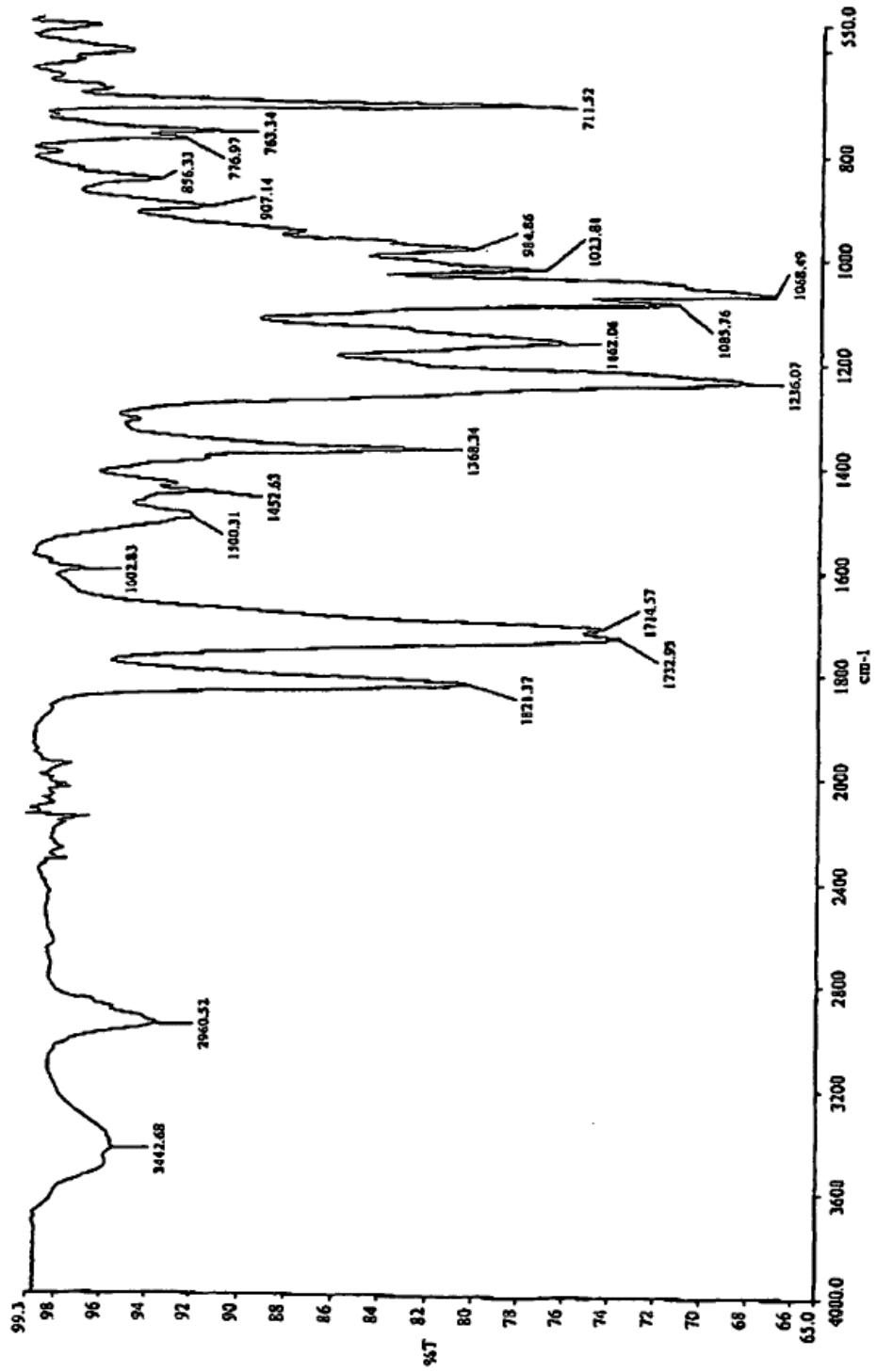


Fig. 4 - perfil TG/DT de la Forma A

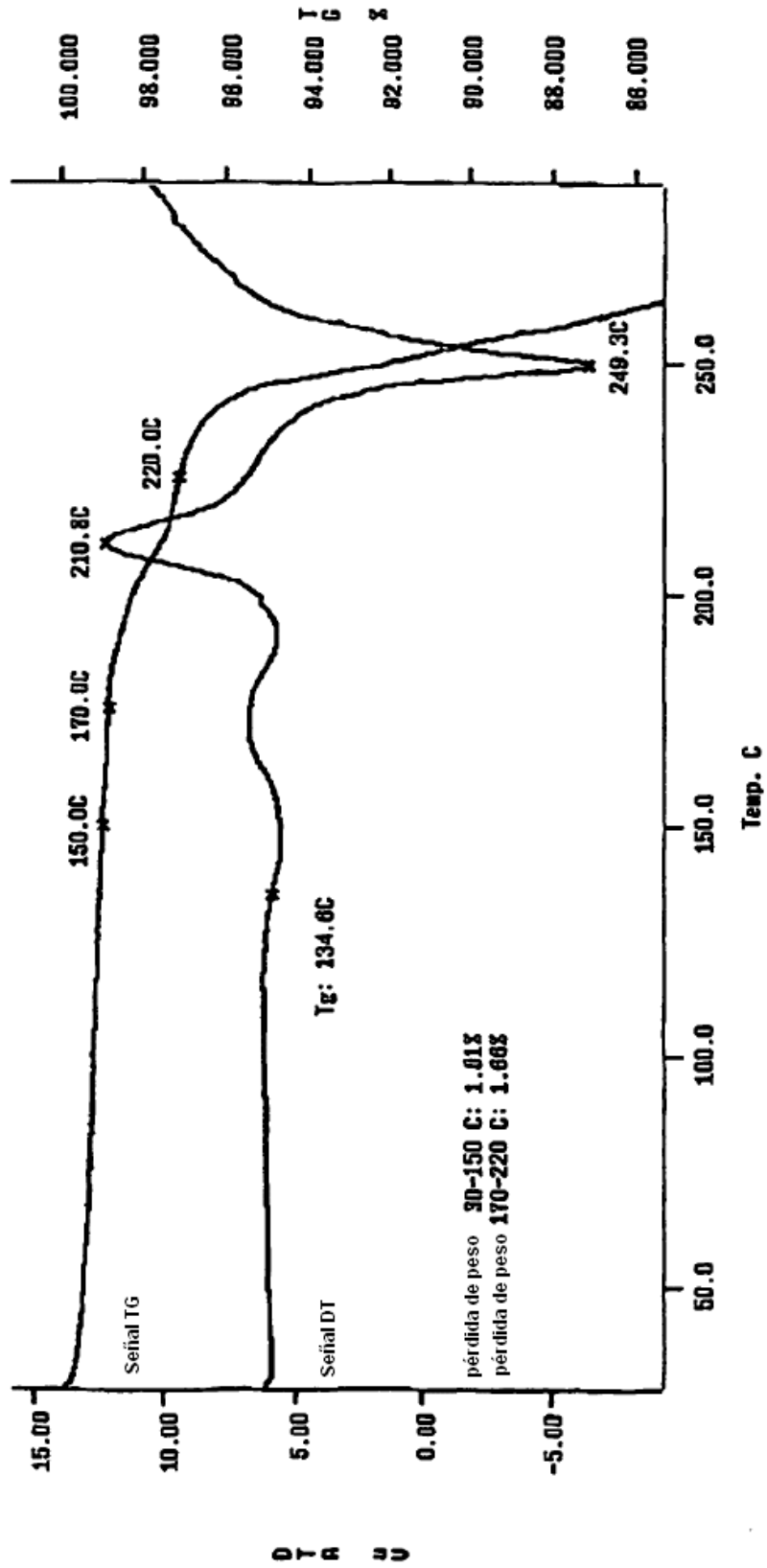


Fig. 5 - Difractograma XRPD de la Forma B

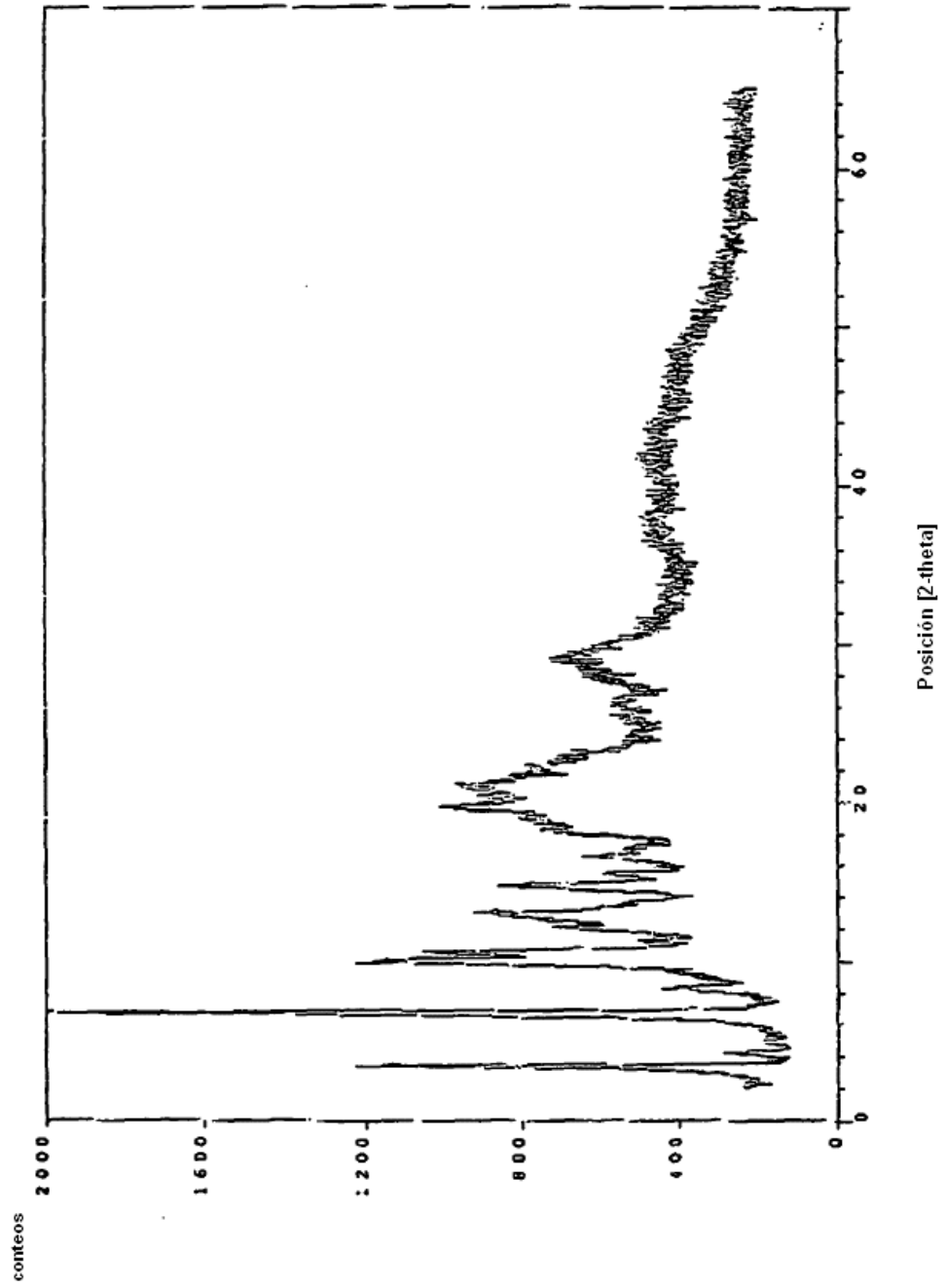


Fig. 6 - perfil DSC de la Forma B

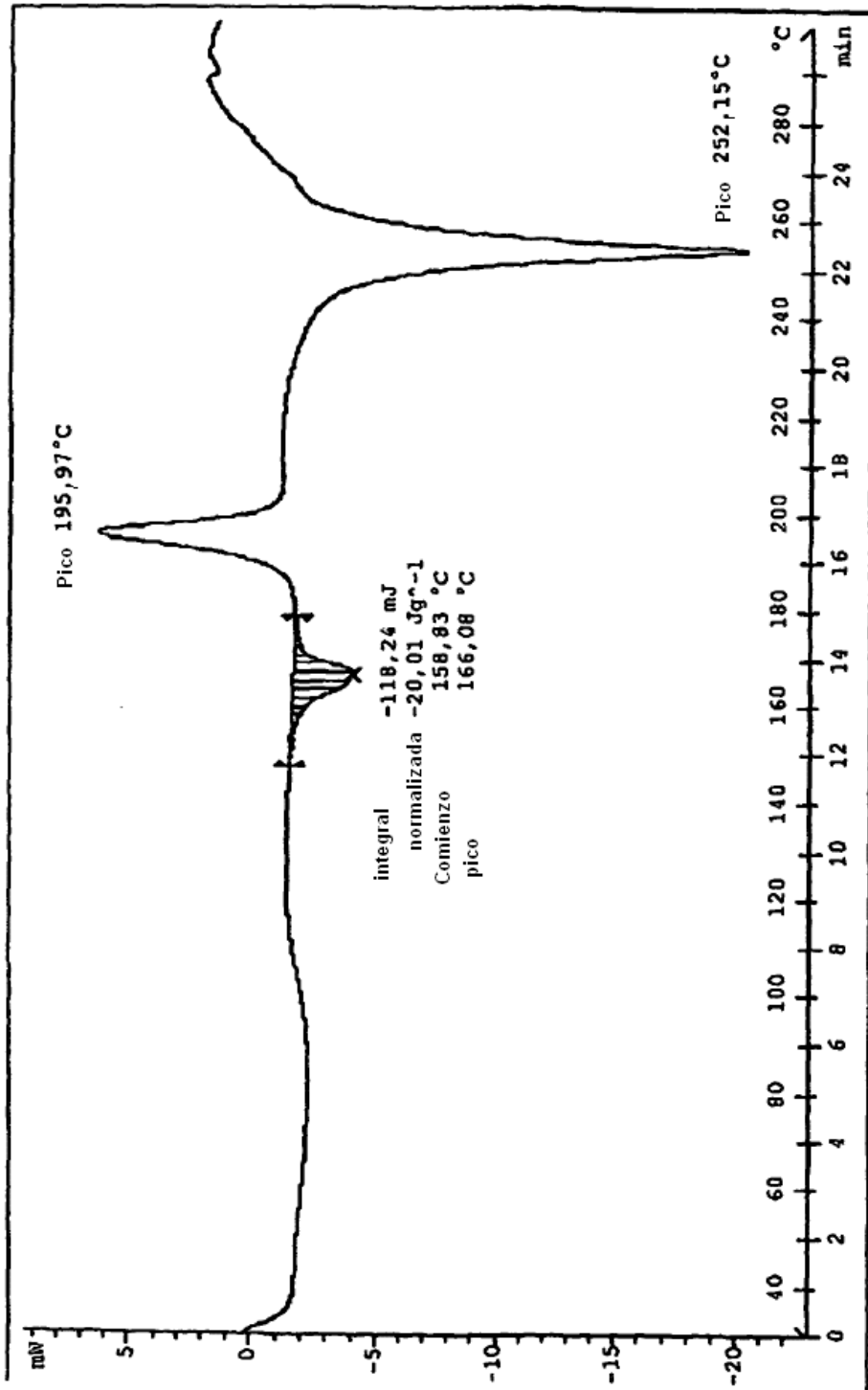


Fig. 7 - espectro FTIR de la Forma B

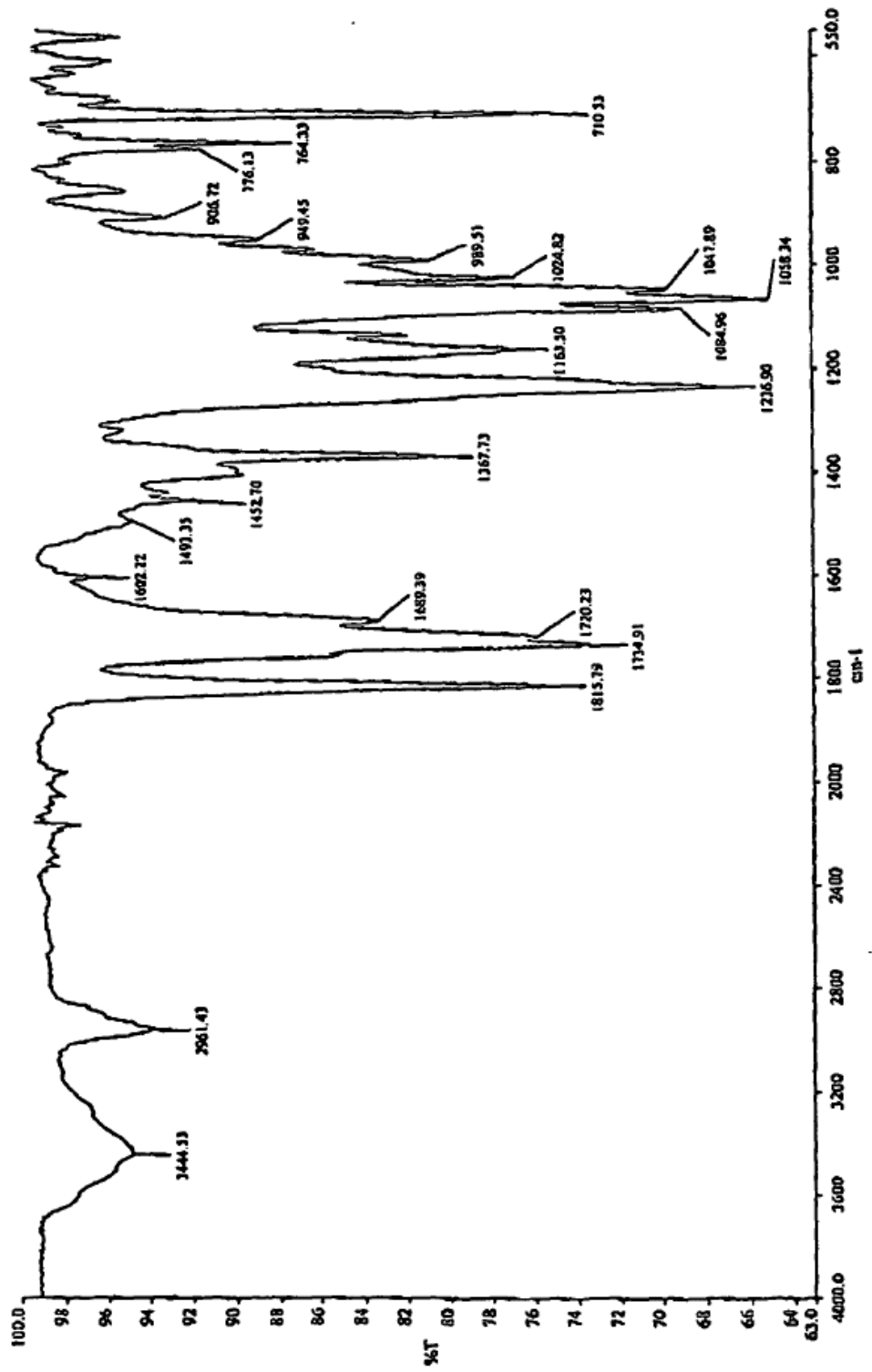


Fig. 8 - perfil TG/DT de la Forma B

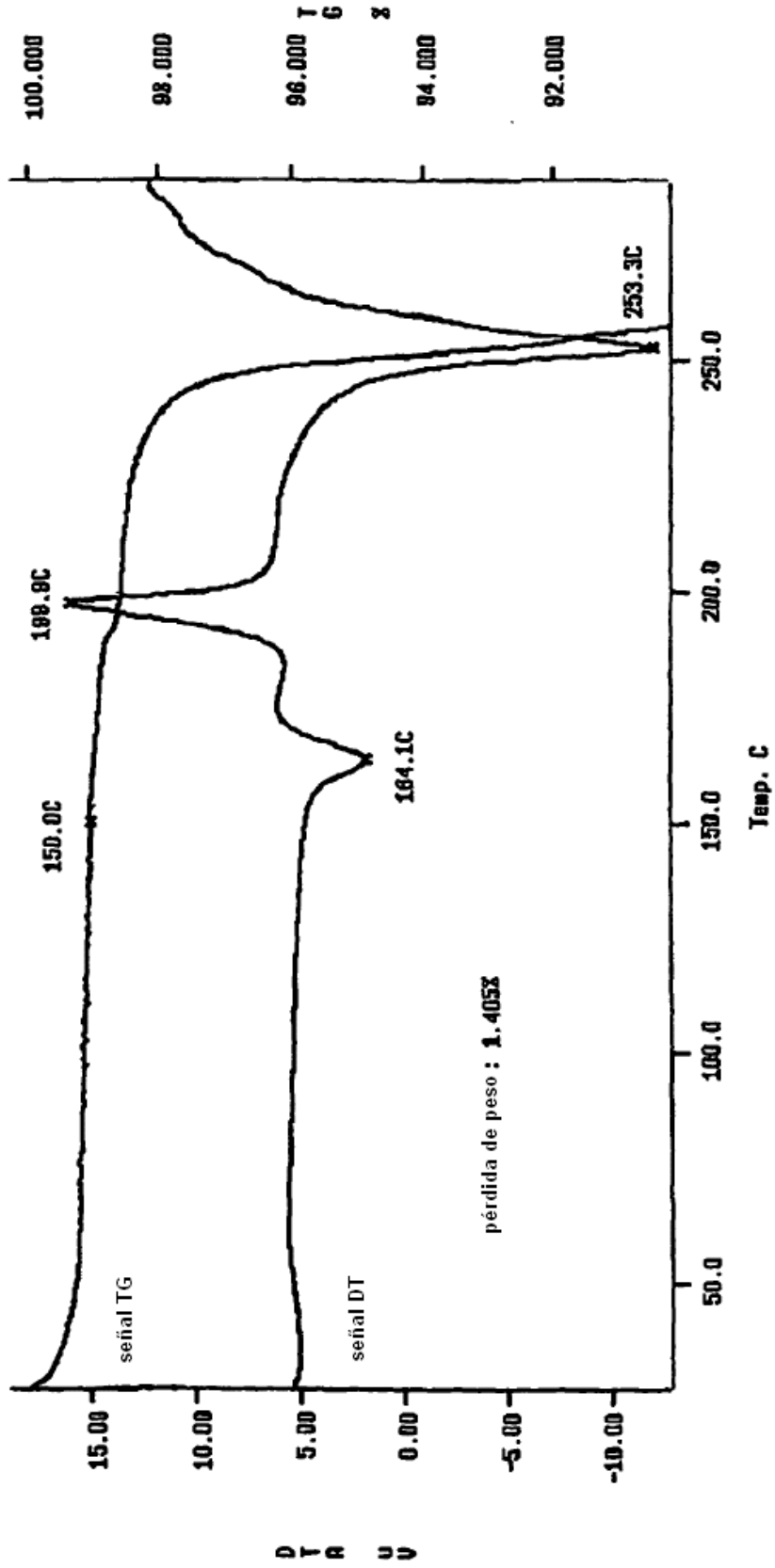


Fig. 9 - difractograma XRPD de Mezcla de Forma A y Forma B

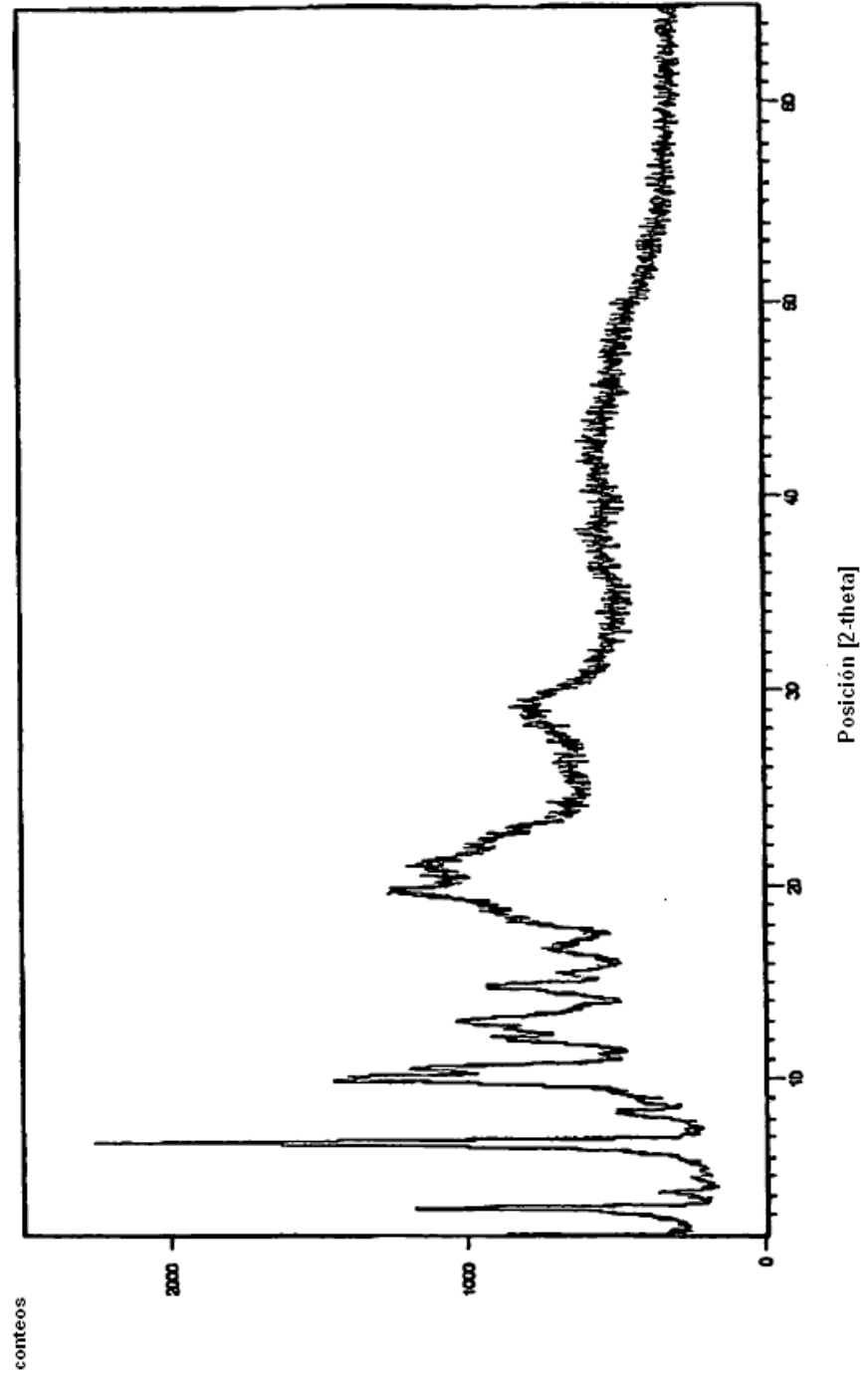


Fig. 10 - perfil DSC de Mezcla de Forma A y Forma B

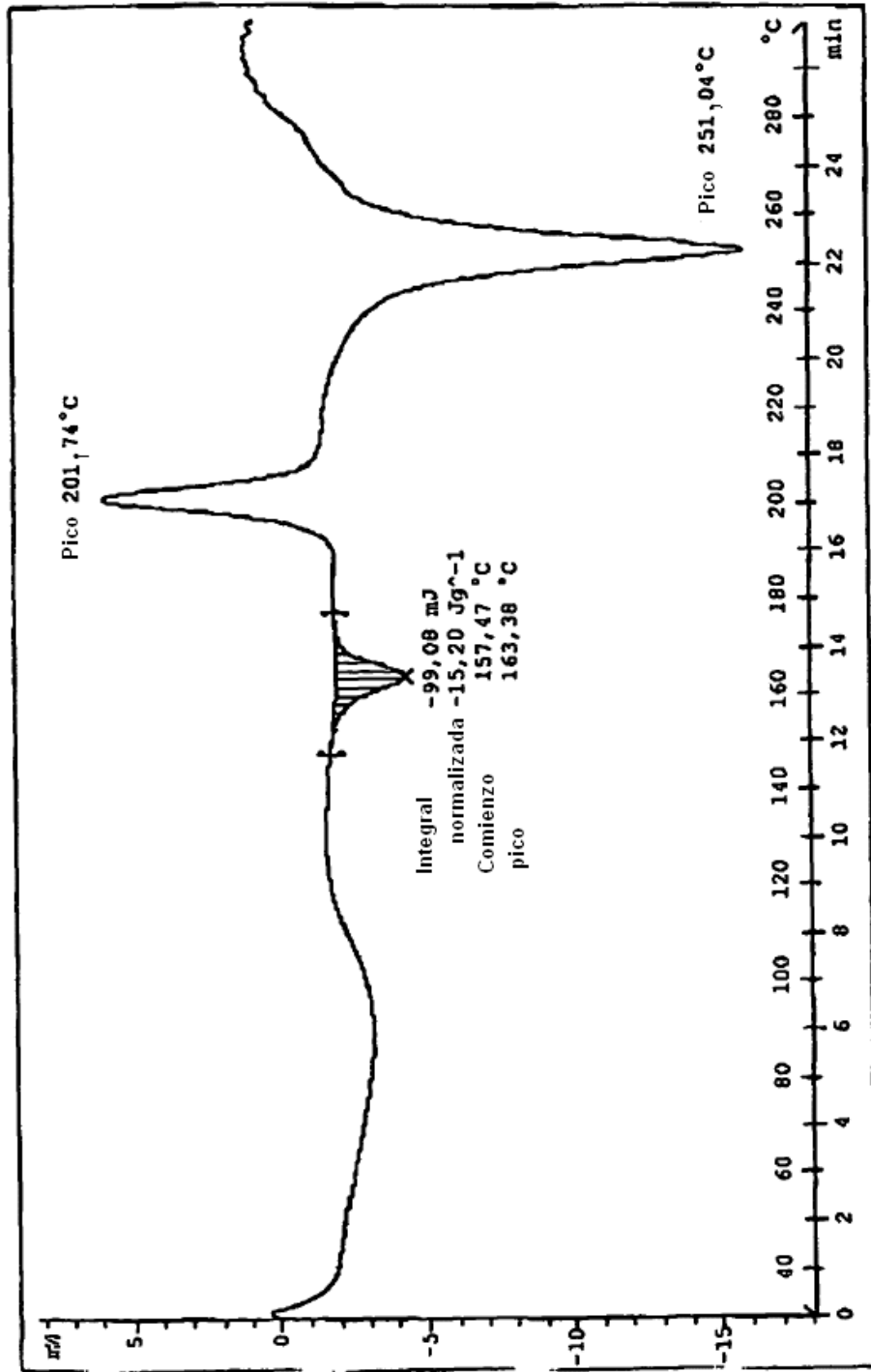


Fig. 11 - espectro FTIR de Mezcla de Forma A y Forma B

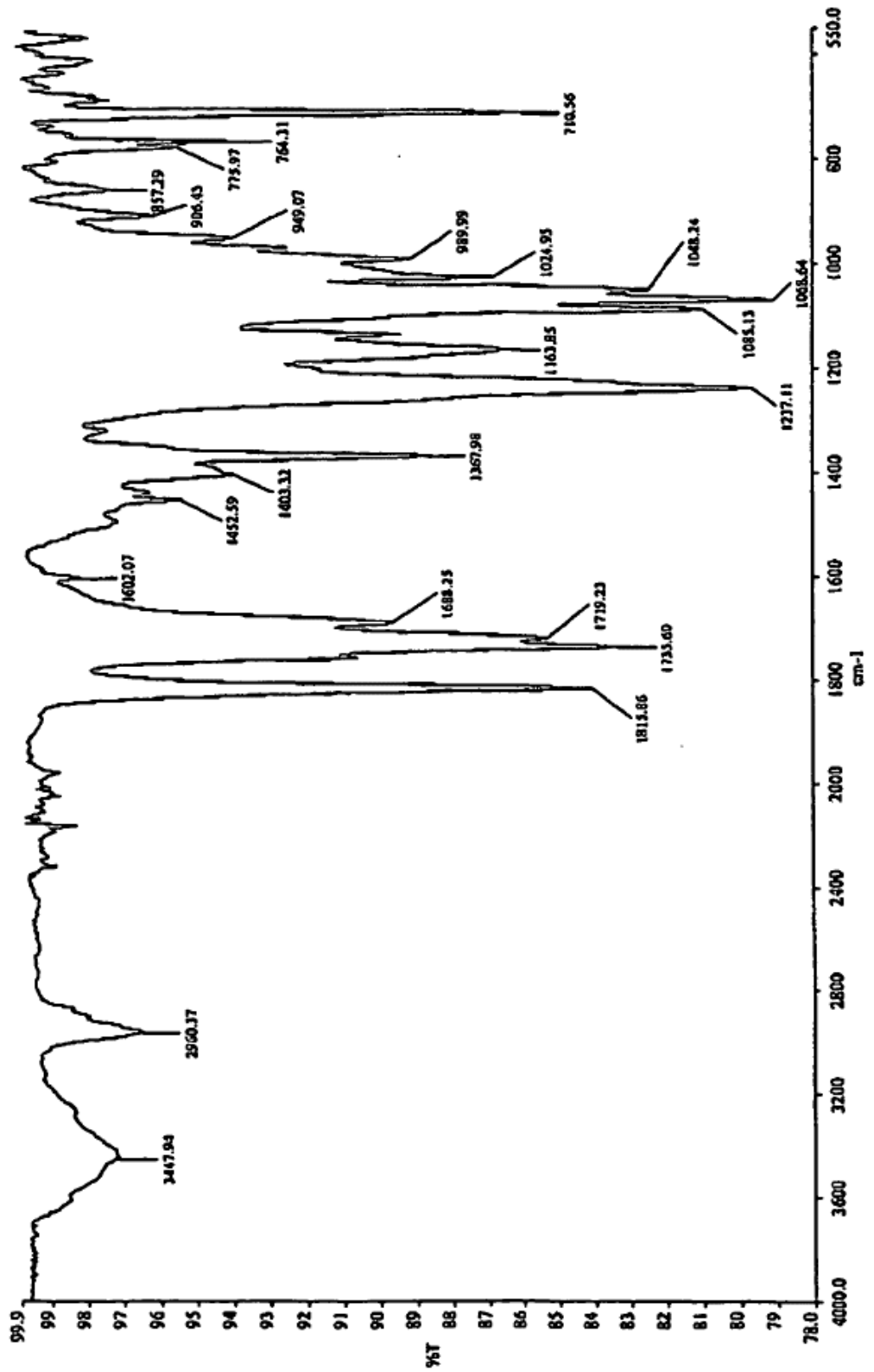


Fig. 12 - perfil TG/DT de Mezcla de Forma A y Forma B

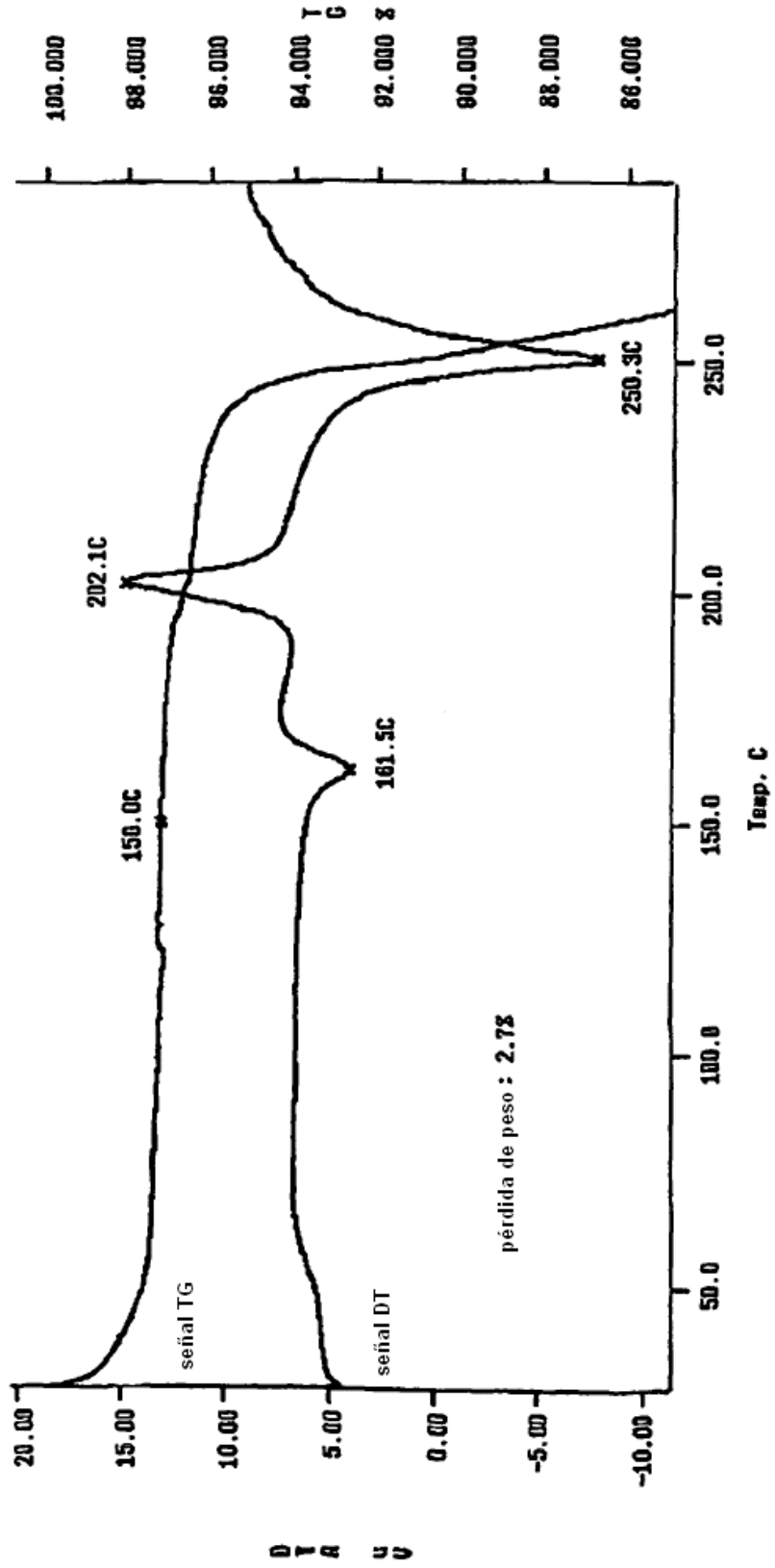


Fig. 13 - perfil DSC de diferentes proporciones de Forma A y Forma B

