

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 258**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2009 E 09752057 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **22.12.2010 EP 2262793**

54 Título: **Formas cristalinas de Nilotinib HCL**

30 Prioridad:

**26.02.2009 US 155789 P 15.09.2009 US 242514 P**  
**09.09.2009 US 240709 P 29.09.2009 US 246799 P**  
**05.11.2008 US 111561 P 07.10.2009 US 249376 P**  
**21.07.2009 US 227210 P 12.05.2009 US 177454 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.01.2013**

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.**  
**(100.0%)**  
**5 Basel Street P.O. Box 3190**  
**49131 Petah Tiqva, IL**

72 Inventor/es:

**STERIMBAUM, GRETA;**  
**LEVI, SIGALIT;**  
**YEORI, ADI;**  
**KOLTAI, TAMAS;**  
**NIDDAM-HILDESHEIM, VALERIE;**  
**PIRAN, MAYTAL;**  
**ASIS, SHAY;**  
**EISEN-NEVO, HAGIT y**  
**CROWE, DAVID, MALCOLM**

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

**ES 2 394 258 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

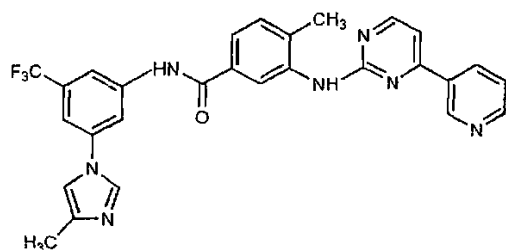
Formas cristalinas de Nilotinib HCl

5 **Campo de la invención**

La presente invención abarca una forma cristalina de Nilotinib HCl.

10 **Antecedentes de la invención**

Nilotinib, 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-benzamida, con la siguiente fórmula:



15 es un inhibidor de la tirosina cinasa usado para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (CML) resistente a fármaco, y en particular, para el tratamiento de leucemia mielógena crónica (CML) con cromosoma Filadelfia positivo en fase acelerada o en fase crónica en pacientes adultos en los que la enfermedad ha progresado o en los que no pueden tolerar otros tratamientos que incluían imatinib. Nilotinib se administra como una sal de clorhidrato en forma de cápsulas que se comercializan en los EE. UU. y en la UE con el nombre Tasigna®.

20 Las publicaciones PCT WO 2007/015870 ("WO'870") y WO 2007/015871 ("WO'871") describen diversas sales de Nilotinib incluyendo las formas cristalinas y amorfas de nilotinib de base libre, clorhidrato de Nilotinib y sulfato de Nilotinib. Las formas cristalinas existen en formas de solvato, anhidra o bien hidratado.

25 La presente invención se refiere a las propiedades físicas de estado sólido de Nilotinib, 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-benzamida, o de una sal de la misma, o de una dispersión sólida de Nilotinib HCl en una combinación con un excipiente farmacéuticamente adecuado. Estas propiedades se pueden influenciar controlando las condiciones bajo las que  
30 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-benzamida o una sal de la misma, o de una dispersión sólida de Nilotinib HCl en una combinación con un excipiente farmacéuticamente adecuado, se obtienen en forma sólida. Las propiedades de estado sólido incluyen, por ejemplo, la fluidez del sólido mezclado. La fluidez afecta a la facilidad con la que se maneja de material durante el procesado en un producto farmacéutico. Cuando las partículas del compuesto en polvo no fluyen unas sobre otras con facilidad, un especialista  
35 en formulación debe requerir el uso de agentes deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal, talco, almidón o fosfato de calcio tribásico.

40 Otra propiedad de estado sólido importante de un compuesto farmacéutico es su velocidad de disolución en fluido acuoso. La velocidad de disolución de un ingrediente activo en el estómago de un paciente puede tener consecuencias terapéuticas, ya que impone un límite superior de la velocidad a la que un ingrediente activo administrado por vía oral puede alcanzar la circulación sanguínea del paciente. La velocidad de disolución también es una consideración en la formulación de jarabes, elixires y otros medicamentos líquidos. La forma de estado sólido de un compuesto también puede afectar a su comportamiento en la compactación y en su estabilidad en almacenamiento.

45 Estas características físicas prácticas están influidas por la conformación y orientación de las moléculas en la célula unitaria, que definen una forma polimórfica particular de una sustancia. La forma polimórfica puede dar lugar a un comportamiento térmico diferente del que tiene el material amorfo u otra forma polimórfica. El comportamiento térmico se mide en el laboratorio por técnicas tales como punto de fusión capilar, análisis termogravimétrico ("TGA") y calorimetría de barrido diferencial ("DSC") y se pueden usar para distinguir algunas formas polimórficas de otras. Una  
50 forma polimórfica particular también pueden dar lugar a distintas propiedades espectroscópicas que se pueden detectar por cristalografía de rayos X en polvo, espectroscopía de RMN de <sup>13</sup>C de estado sólido y espectrometría de infrarrojos.

55 En general, un sólido cristalino ha mejorado la estabilidad química y física en la forma amorfa, y en formas con baja cristalinidad. Las formas cristalinas también pueden presentar una mejora en la solubilidad, higroscopicidad, propiedades a granel y/o fluidez.

El descubrimiento de nuevas formas polimórficas de un compuesto farmacéuticamente útil proporciona una nueva oportunidad para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico. Se amplía el repertorio de materiales que un científico en formulación tiene disponible para el diseño de, por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación dirigida o otra característica deseada.

Existe una necesidad en la técnica de obtener nuevas formas cristalinas de la sal de nilotinib, específicamente, sal de HCl y procedimientos para la preparación de las mismas. La presente invención proporciona una nueva forma cristalina de monoclóhidrato de Nilotinib, que tiene propiedades favorables o mejoradas tales como estabilidad térmica, disolución, estabilidad en almacenamiento, morfología, fluidez, etcétera.

### Sumario de la invención

La presente invención comprende Nilotinib HCl cristalino, definido en el presente documento como la Forma T17, caracterizada por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 5,7, 9,8, 15,0, 15,8 y 17,3 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 19; un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 20; un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de estado sólido con señales a 113,1, 133,1, 160,9  $\pm$  0,2 ppm; un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de estado sólido que tiene diferencias en los desplazamientos químicos entre la señal que muestra el menor desplazamiento químico y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de 9,2, 29,2 y 57,0  $\pm$  0,1 ppm, en el que la señal que muestra el menor desplazamiento químico en el área de desplazamientos químicos de 100 a 180 ppm está normalmente a 103,9  $\pm$  1 ppm; espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  como se representa en la figura 21; espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  como se representa en la figura 22; y combinaciones de los mismos. La forma de Nilotinib HCl T17 se puede caracterizar adicionalmente por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos adicionales a 7,5, 11,4, 18,6, 19,6 y 20,7 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta o a 7,6, 11,4, 18,7, 19,7 y 20,7 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.

En otra realización, la presente invención abarca un procedimiento para preparar la forma Nilotinib HCl T17, que comprende:

- a) combinar la forma de base de Nilotinib A con etanol absoluto y HCl para obtener una suspensión;
- b) calentar para obtener una solución;
- c) enfriar; y
- d) secar.

De forma alternativa, la forma de Nilotinib HCl T17 se puede preparar combinando la forma de base de Nilotinib A con etanol absoluto y HCl para obtener una suspensión. Después, la suspensión se calienta lo suficiente como para formar una solución en la que al menos se disuelva parte del material sólido en la suspensión. Después, la solución se enfría lo suficiente como para precipitar Nilotinib HCl, que después se seca lo suficiente como para formar la forma de Nilotinib HCl T17.

En una realización, la presente invención comprende adicionalmente otro procedimiento para preparar la forma de Nilotinib HCl T17, que comprende: combinar la forma amorfa de Nilotinib HCl con acetona o tetrahidrofurano (THF) para obtener una suspensión; agitar la suspensión; y secar la suspensión para obtener la forma de Nilotinib HCl T17.

En otra realización, la presente invención comprende un procedimiento para preparar una mezcla de la forma de Nilotinib HCl T17 y la forma de Nilotinib HCl A, que comprende: combinar la forma amorfa de Nilotinib HCl con acetato de isopropilo o acetato de etilo para obtener una suspensión; agitar la suspensión; y secar para obtener una mezcla de la forma de Nilotinib HCl T17 y la forma de Nilotinib HCl A.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la forma de Nilotinib HCl T17, que comprende: suspender una mezcla de la forma de Nilotinib HCl A y la forma de Nilotinib HCl T17 con IPA o acetonitrilo para obtener la forma de Nilotinib HCl T17.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la forma de Nilotinib HCl T17 secando la forma de Nilotinib HCl T18.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina, T17 Nilotinib HCl, descrita anteriormente y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T1.

La figura 2 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T1.

La figura 3 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T2.

La figura 4 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T3.

La figura 5 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T4.

La figura 6 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T5.

La figura 7 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T6.

La figura 8 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T7.

La figura 9 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T8.

La figura 10 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T9.

La figura 11 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T10.

La figura 12 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T11.

La figura 13 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T12.

La figura 14 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T13.

La figura 15 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T14.

La figura 16 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T15.

La figura 17 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T16.

La figura 18 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de una dispersión sólida de Nilotinib HCl en combinación con hidroxipropilcelulosa.

La figura 19 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T17.

La figura 20 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T17.

La figura 21 ilustra un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de estado sólido de la forma de Nilotinib HCl T17 en el intervalo de 0-200 ppm.

La figura 22 ilustra un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de estado sólido de la forma de Nilotinib HCl T17 en el intervalo de 100-200 ppm.

La figura 23 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T18.

La figura 24 ilustra un difractograma en polvo de rayos X característico de la forma de nilotinib HCl T19.

#### **Descripción detallada de la invención**

Como se usa en el presente documento, los términos "temperatura ambiente" o "temperatura ambiente" se refieren a una temperatura de 15°C hasta 30°C, más preferentemente, a una temperatura de 20°C a 25°C.

Como se usa en el presente documento, el término "durante la noche" se refiere a de 13 horas a 24 horas, más preferentemente, a de 16 horas a 24 horas.

Como se usa en el presente documento, el término "secado por pulverización" se refiere ampliamente a procedimientos que implican dividir mezclas líquidas en pequeñas gotas (atomización), y retirar rápidamente el disolvente de la mezcla. En un aparato de secado por pulverización típico, existe una gran fuerza motriz para la evaporación del disolvente de las gotitas, que se puede proporcionar proporcionando un gas de secado. Los procedimientos y el equipo de secado por pulverización se describen en Perry's Chemical Engineer's Handbook, páginas de 20-54 a 20-57 (sexta edición, 1984), que se incorpora en el presente documento por referencia.

- Únicamente a modo de ejemplo no limitante, el aparato de secado por pulverización típico comprende una cámara de secado, medios de atomización para atomizar una alimentación que contiene el disolvente en la cámara de secado, una fuente de gas de secado que fluye en la cámara de secado para retirar el disolvente de la alimentación que contiene el disolvente atomizado, una salida para los productos de secado, y medios de recogida del producto situados corriente abajo de la cámara de secado. Ejemplos de estos aparatos incluyen los modelos PSD-1, PSD-2 y PSD-4 de Niro (Niro A/S, Soeborg, Dinamarca), y el modelo B-191 de BUCH1 de mini-secador por pulverización. Se puede usar equipo comercial para el secado por pulverización, tales como el modelo AGM-2M-SD por el fabricante Hosokawa Micron Corporation.
- Como se usa en el presente documento, una "temperatura de entrada" es la temperatura a la que la solución entra en el secador por pulverización; una "temperatura de salida" es la temperatura a la que el gas sale del secador por pulverización.
- Las temperaturas de entrada o de salida se pueden variar, si fuera necesario, dependiendo del equipo, gas u otros parámetros experimentales. Por ejemplo, se sabe que la temperatura de salida puede depender de parámetros tales como la velocidad del aspirador, la humedad del aire, la temperatura de entrada, el flujo de aire de pulverización, la velocidad de alimentación o la concentración. El experto en la técnica sabrá cómo variar estos parámetros para obtener la temperatura de salida deseada.
- Normalmente, los medios de recogida de producto incluyen un ciclón conectado al aparato de secado. En el ciclón, las partículas producidas durante el secado por pulverización se separan del gas de secado y del disolvente evaporado, lo que permite que se recojan las partículas. También se puede usar un filtro para separar y recoger las partículas producidas por el secado por pulverización. El secado por pulverización se puede realizar de manera convencional en los procedimientos de la presente invención (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>a</sup> ed., vol. II, pág. 1627, incorporado en el presente documento por referencia). El gas de secado usado en la invención puede ser cualquier gas adecuado, aunque se prefieren gases inertes tales como nitrógeno, aire enriquecido en nitrógeno y argón. El gas nitrógeno es un gas de secado particularmente preferido para su uso en el procedimiento de la invención.
- Como se usa en el presente documento, el término "dispersión sólida" se refiere a una sola fase resultante o más en una distribución de dos compuestos entre sí.
- Como se usa en el presente documento, el término "presión reducida" se refiere a una presión de 10 mbar (1 kPa) a 50 mbar (5 kPa), más preferentemente, una presión de 20 mbar (2 kPa) a 30 mbar (3 kPa).
- Como se usa en el presente documento, el término "etanol absoluto" se refiere a etanol que tiene un 1% (porcentaje en peso/peso) o menos de agua, preferentemente un 0,5% o menos de agua, más preferentemente un 0,25% o menos de agua, lo más preferentemente un 0,15% o menos de agua.
- Como se usa en el presente documento, el término "suspensión" se refiere a una mezcla heterogénea de sólido(s) y líquido(s).
- Como se usa en el presente documento, el término "anhidro" se refiere a una forma cristalina que tiene menos de un 2% de agua total en peso (unida y sin unir).
- Como se usa en el presente documento, el término "puro" se refiere a la forma cristalina de Nilotinib HCl que tiene un 10% p/p, o menos, de forma de Nilotinib HCl A. En realizaciones preferidas, una forma cristalina de Nilotinib HCl puro contiene un 10% p/p, o menos, de cualquier otra forma cristalina de Nilotinib HCl; es decir, no hay otra forma cristalina presente en una cantidad superior a aproximadamente el 10%. Como se usa en el presente documento, el término "seco" con relación a acetona, THF, acetato de isopropilo y acetato de etilo se refiere a un disolvente, que se seca sobre tamices moleculares 4A antes de su uso.
- Como se usa en el presente documento, el término "agitación" se refiere a cualquier medio de potenciación de la mezcla, tal como remover o agitar.
- La publicación PCT n.º WO 2007/015870 ("WO'870") describe formas cristalinas de nilotinib incluyendo las formas cristalinas A y B. La forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que tiene al menos uno, más preferentemente al menos dos, aún más preferentemente al menos cuatro y lo más preferentemente todos los máximos seleccionados de desde aproximadamente 8,5, 11,0, 11,5, 17,2, 18,8, 19,2, 20,8, 22,1 y 26,0 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta. La forma B se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que tiene al menos uno, más preferentemente al menos dos, aún más preferentemente al menos cuatro y lo más preferentemente todos los máximos seleccionados de desde aproximadamente 7,2, 9,2, 11,4, 12,0, 12,3, 14,6, 14,8, 15,7, 17,6, 19,2, 19,5, 20,5, 22,0, 23,4, 23,9, 25,0, 25,5, 25,9, 27,0 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.
- La presente invención trata una necesidad en la técnica proporcionando nuevas formas cristalinas de Nilotinib HCl.

## ES 2 394 258 T3

- 5 Nilotinib HCl cristalino, definido en el presente documento como la forma T1, se caracteriza por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 7,4, 8,9 y 20,8 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta y al menos dos picos más seleccionados del grupo que consiste en: 5,6, 10,9, 11,1, 13,8, 14,1, 21,5, 21,8 y 22,4 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta; y un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 1; un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 5,6, 7,4, 8,9, 10,9 y 20,8 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 2; y combinaciones de los mismos. La forma de Nilotinib HCl T1 se puede caracterizar adicionalmente por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos adicionales a 11,4, 13,8, 14,1, 21,5 y 21,8 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.
- 10 Opcionalmente, la forma de Nilotinib HCl T1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos a 7,4, 8,9, 10,9, 20,8 y 21,5 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta o por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos a 7,4, 8,9, 11,1, 13,8 y 20,8 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.
- 15 Normalmente, la forma cristalina de Nilotinib HCl T1 es un solvato de DMSO.
- A diferencia de la forma de Nilotinib HCl B, que no es soluble en IPA, como se describe en el documento WO'870, la forma de Nilotinib HCl T1 es soluble en IPA a reflujo.
- 20 La forma de Nilotinib HCl T1 se puede preparar suspendiendo la forma de Nilotinib HCl B en dimetilsulfóxido ("DMSO"), para obtener la forma de nilotinib HCl T1.
- Preferentemente, el DMSO contiene agua, más preferentemente, el contenido en agua es de un 0,01% a un 0,04%.
- 25 Preferentemente, se agita la suspensión hasta que se obtiene un precipitado de la forma T1. Preferentemente, la agitación se realiza a de 350 rpm a 700 rpm, más preferentemente, a aproximadamente 700 rpm. Preferentemente, la agitación se realiza aproximadamente a temperatura ambiente, más preferentemente aproximadamente a 25°C.
- 30 Preferentemente, la agitación se realiza durante de 16 horas a 25 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 24 horas.
- El precipitado se puede aislar adicionalmente. El aislamiento se puede realizar por filtrado. Preferentemente, el filtrado se produce a presión reducida, tal como a de 0 mbar (0 kPa) a 40 mbar (4 kPa), preferentemente a aproximadamente a 3,5 mbar (0,35 kPa).
- 35 La forma de Nilotinib HCl T2 se caracteriza por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a: 7,1, 8,7, 11,5, 14,0, 15,3, 16,6, 17,4, 19,4 y 25,5  $\pm$  0,2 grados dos-theta, un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 3; y combinaciones de los mismos.
- 40 La forma de Nilotinib HCl T2 se puede preparar suspendiendo la forma de base de nilotinib A en etanol absoluto o en iso-propanol (IPA); y añadiendo HCl disuelto en IPA sin calentamiento, para obtener un precipitado.
- La forma de base de Nilotinib A se puede preparar de acuerdo con el documento US 7.169.791.
- 45 Preferentemente, el HCl en IPA está a una concentración de aproximadamente un 19,48%.
- Después de la adición de HCl, se obtiene una suspensión. Preferentemente, se agita la suspensión para obtener el precipitado. Preferentemente, la agitación es aproximadamente a temperatura ambiente. Preferentemente, la agitación se realiza durante de 16 horas a 24 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 16 horas.
- 50 El precipitado se aísla adicionalmente. El aislamiento se puede realizar por filtración. El precipitado aislado se puede lavar y secar adicionalmente. Preferentemente, el lavado se realiza con el mismo disolvente usado en el procedimiento. Preferentemente, el lavado se realiza dos veces. Preferentemente, el secado se realiza usando un horno de vacío, más preferentemente, el secado es a una temperatura de 50°C a 60°C, lo más preferentemente, el secado es a una temperatura de aproximadamente 50°C. Preferentemente, el secado es durante la noche.
- 55 Nilotinib HCl cristalino, definido en el presente documento como la forma T3, se caracteriza por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a: 7,0, 8,5, 11,4, 12,1, 14,2, 17,2, 19,2, 22,1, 23,2 y 25,3  $\pm$  0,2 grados dos-theta; un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 4; y combinaciones de los mismos.
- 60 La forma de Nilotinib HCl T3 se puede preparar suspendiendo la forma de base de nilotinib A en etanol al 95%; y añadiendo HCl disuelto en IPA sin calentamiento, para obtener un precipitado.
- 65 Preferentemente, el HCl en IPA está a una concentración de aproximadamente un 19,48%.

Después de la adición de HCl, se obtiene una suspensión. Preferentemente, se agita la suspensión para obtener el precipitado. Preferentemente, la agitación es aproximadamente a temperatura ambiente. Preferentemente, la agitación se realiza durante de 16 horas a 24 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 16 horas.

5 El precipitado se puede aislar adicionalmente. El aislamiento se puede realizar por filtración. El precipitado aislado se puede lavar y secar adicionalmente. Preferentemente, el lavado se realiza con etanol al 95%. Preferentemente, el lavado se realiza dos veces. Preferentemente, el secado se realiza usando un horno de vacío, más preferentemente, el secado es a una temperatura de 50°C a 60°C, lo más preferentemente, el secado es a una temperatura de aproximadamente 50°C. Preferentemente, el secado se realiza durante la noche.

10 Nilotinib HCl cristalino, definido en el presente documento como la forma T4, se caracteriza por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 5,9, 8,8, 11,9, 15,3, 16,6, 19,7, 20,3, 25,4, 26,9 y 27,4 ± 0,2 grados dos-theta; un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 5; y combinaciones de los mismos.

15 La forma de Nilotinib HCl T4 se puede preparar suspendiendo la forma de base de nilotinib A en 1-propanol; y añadiendo HCl disuelto en IPA para obtener un precipitado.

20 Preferentemente, el HCl en IPA está a una concentración de aproximadamente un 19,48%.

Después de la adición de HCl, se obtiene una suspensión. Preferentemente, se agita la suspensión para obtener el precipitado. Preferentemente, la agitación es aproximadamente a temperatura ambiente. Preferentemente, la agitación se realiza durante de 16 horas a 24 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 16 horas.

25 El precipitado se puede aislar adicionalmente. El aislamiento se puede realizar por filtración. El precipitado aislado se puede lavar y secar adicionalmente. Preferentemente, el lavado se realiza con 1-propanol. Preferentemente, el lavado se realiza dos veces. Preferentemente, el secado se realiza usando un horno de vacío, más preferentemente, el secado es a una temperatura de 50°C a 60°C, lo más preferentemente, el secado es a una temperatura de aproximadamente 50°C. Preferentemente, el secado se realiza durante la noche.

30 Nilotinib HCl cristalino, definido en el presente documento como la forma T5, se caracteriza por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a: 7,1, 14,0, 18,4, 20,8, 21,5, 22,5, 24,8, 25,4 y 27,3 ± 0,2 grados dos-theta; un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 6; y combinaciones de los mismos.

35 La forma de Nilotinib HCl T5 se puede preparar suspendiendo la forma de base de nilotinib A en n-butanol; y añadiendo HCl disuelto en IPA para obtener un precipitado.

40 Preferentemente, el HCl en IPA está a una concentración de aproximadamente un 19,48%.

Después de la adición de HCl, se obtiene una suspensión. Preferentemente, se agita la suspensión para obtener el precipitado. Preferentemente, la agitación es aproximadamente a temperatura ambiente. Preferentemente, la agitación se realiza durante de 16 horas a 24 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 16 horas.

45 El precipitado se aísla adicionalmente. El aislamiento se puede realizar por filtración. El precipitado aislado se puede lavar y secar adicionalmente. Preferentemente, el lavado se realiza con n-butanol. Preferentemente, el lavado se realiza dos veces. Preferentemente, el secado se realiza usando un horno de vacío, más preferentemente, el secado es a una temperatura de 50°C a 60°C, lo más preferentemente, el secado es a una temperatura de aproximadamente 50°C. Preferentemente, el secado se realiza durante la noche.

50 Nilotinib HCl cristalino, definido en el presente documento como la forma T6, se caracteriza por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 7,2, 8,8, 14,4, 22,3, 23,4, 25,7, 26,4, 27,7, 29,6 y 31,5 ± 0,2 grados dos-theta un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 7; y combinaciones de los mismos.

55 La forma de Nilotinib HCl T6 se puede preparar suspendiendo la forma de base de nilotinib A en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en: 2- butanol, terc-butanol y 2-pentanol; y añadiendo HCl disuelto en IPA para obtener un precipitado.

60 Preferentemente, el HCl en IPA está a una concentración de aproximadamente un 19,48%.

Después de la adición de HCl, se obtiene una suspensión. Preferentemente, se agita la suspensión para obtener el precipitado. Preferentemente, la agitación es aproximadamente a temperatura ambiente. Preferentemente, la agitación se realiza durante de 16 horas a 24 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 16 horas.

65

## ES 2 394 258 T3

- El precipitado se aísla adicionalmente. El aislamiento se puede realizar por filtración. El precipitado aislado se puede lavar y secar adicionalmente. Preferentemente, el lavado se realiza con el mismo disolvente usado en el procedimiento. Preferentemente, el lavado se realiza dos veces. Preferentemente, el secado se realiza usando un horno de vacío, más preferentemente, el secado es a una temperatura de 50°C a 60°C, lo más preferentemente, el secado es a una temperatura de aproximadamente 50°C. Preferentemente, el secado se realiza durante la noche.
- 5
- Nilotinib HCl cristalino, definido en el presente documento como la forma T7, se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 8.
- 10
- De forma alternativa, la forma de Nilotinib HCl T7 se caracteriza por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 3,8, 7,5, 18,7, 19,9, y 25,4 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 8; y combinaciones de los mismos. La forma de Nilotinib HCl T7 se puede caracterizar adicionalmente por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos adicionales a 8,7, 11,4, 15,2, 19,4 y 22,3 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.
- 15
- La forma de Nilotinib HCl T7 se puede preparar por un procedimiento que comprende: combinar la forma de nilotinib HCl B con alcohol bencílico para obtener un precipitado.
- 20
- La combinación de la forma de Nilotinib HCl T7 con alcohol bencílico da como resultado una suspensión de la que se obtiene la forma cristalina T7.
- 25
- Preferentemente, se agita la combinación de forma de nilotinib HCl B y alcohol bencílico. Preferentemente, la agitación es aproximadamente a temperatura ambiente. Preferentemente, la agitación se realiza durante de 16 horas a 24 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 24 horas.
- 30
- El precipitado se aísla adicionalmente. El aislamiento se puede realizar por filtración. Preferentemente, la filtración se realiza en un embudo Büchner. El precipitado aislado se puede secar adicionalmente. Preferentemente, el secado es a una temperatura de 50°C a 60°C, más preferentemente, el secado es a una temperatura de aproximadamente 50°C. Preferentemente, el secado se realiza a vacío. Preferentemente, el secado se realiza durante la noche.
- 35
- Nilotinib HCl cristalino, definido en el presente documento como la forma T8, se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 9.
- 40
- De forma alternativa, la forma de Nilotinib HCl T8 se caracteriza por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 6,5, 7,4, 18,3, 23,1, y 24,3 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 9; y combinaciones de los mismos. La forma de Nilotinib HCl T8 se puede caracterizar adicionalmente por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos adicionales a 12,1, 13,5 y 27,2 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.
- 45
- La forma de Nilotinib HCl T8 se puede preparar por un procedimiento que comprende: combinar la forma de nilotinib HCl B con dimetilacetamida ("DMA") para obtener un precipitado.
- 50
- La combinación de la forma de Nilotinib HCl T8 con DMA da como resultado una suspensión de la que se obtiene la forma cristalina T8.
- 55
- Preferentemente, se agita la combinación de forma de nilotinib HCl B y DMA. Preferentemente, la agitación es aproximadamente a temperatura ambiente. Preferentemente, la agitación se realiza durante de 16 horas a 24 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 24 horas.
- 60
- El precipitado se aísla adicionalmente. El aislamiento se puede realizar por filtración. Preferentemente, la filtración se realiza en un embudo Büchner. El precipitado aislado se puede secar adicionalmente. Preferentemente, el secado es a una temperatura de 50°C a 60°C, más preferentemente, el secado es a una temperatura de aproximadamente 50°C. Preferentemente, el secado se realiza a vacío. Preferentemente, el secado se realiza durante la noche.
- 65
- Nilotinib HCl cristalino, definido en el presente documento como la forma T9, se caracteriza por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 8,7, 9,4, 12,2, 17,4, 18,1, 19,4, 22,2, 24,1, 25,1, 25,8 y 26,2  $\pm$  0,2 grados dos-theta; un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se representa en la figura 10; y combinaciones de los mismos.
- 70
- La forma de Nilotinib HCl T9 se puede preparar por un procedimiento que comprende: combinar la forma de nilotinib HCl B con clorobenceno para obtener un precipitado.
- 75
- La combinación de la forma de Nilotinib HCl T9 con clorobenceno da como resultado una suspensión de la que se obtiene la forma cristalina T9.



## ES 2 394 258 T3

Preferentemente, se agita la combinación de forma de nilotinib HCl B y clorobenceno. Preferentemente, la agitación es aproximadamente a temperatura ambiente. Preferentemente, la agitación se realiza durante de 16 horas a 24 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 24 horas.

5 El precipitado se aísla adicionalmente. El aislamiento se puede realizar por filtración. Preferentemente, la filtración se realiza en un embudo Büchner. El precipitado aislado se puede secar adicionalmente. Preferentemente, el secado es a una temperatura de 50°C a 60°C, más preferentemente, el secado es a una temperatura de aproximadamente 50°C. Preferentemente, el secado se realiza a vacío. Preferentemente, el secado se realiza durante la noche.

10 Nilotinib HCl cristalino, definido en el presente documento como la forma T10, se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 11.

De forma alternativa, la forma de Nilotinib HCl T10 se caracteriza por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 8,9, 14,0, 21,0, 23,8, y 25,6 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 11; y combinaciones de los mismos. La forma de Nilotinib HCl T10 se puede caracterizar adicionalmente por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos adicionales a 8,0, 15,2, 16,9, 22,3 y 29,0 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.

15 La forma de Nilotinib HCl T10 se puede preparar por un procedimiento que comprende: combinar la forma de nilotinib HCl B con etilenglicol para obtener un precipitado.

La combinación de la forma de Nilotinib HCl T10 con etilenglicol da como resultado una suspensión de la que se obtiene la forma cristalina T10.

20 Preferentemente, se agita la combinación de forma de nilotinib HCl B y etilenglicol. Preferentemente, la agitación es aproximadamente a temperatura ambiente. Preferentemente, la agitación se realiza durante de 16 horas a 24 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 24 horas.

25 El precipitado se aísla adicionalmente. El aislamiento se puede realizar por filtración. Preferentemente, la filtración se realiza en un embudo Büchner. El precipitado aislado se puede secar adicionalmente. Preferentemente, el secado es a una temperatura de 50°C a 60°C, más preferentemente, el secado es a una temperatura de aproximadamente 50°C. Preferentemente, el secado se realiza a vacío. Preferentemente, el secado se realiza durante la noche.

30 Nilotinib HCl cristalino, definido en el presente documento como la forma T11, se caracteriza por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 7,4, 8,7, 17,4, 25,3, 26,2 y 35,1  $\pm$  0,2 grados dos-theta; un patrón de difracción en polvo de rayos X como se representa en la figura 12; y combinaciones de los mismos.

35 La forma de Nilotinib HCl T11 se puede preparar por un procedimiento que comprende combinar la forma de nilotinib HCl B con 1-propanol; enfriar; calentar; y enfriar para obtener un precipitado.

40 Preferentemente, el enfriamiento es a una temperatura de -5°C a +5°C, más preferentemente, a aproximadamente 0°C. Preferentemente, el calentamiento es a una temperatura de 60°C a 70°C, más preferentemente, a aproximadamente 65°C. Preferentemente, la tasa de calentamiento es de aproximadamente 0,1 grados/minuto. Preferentemente, la tasa de enfriamiento después de la etapa de calentamiento es de aproximadamente 0,1 grados/minuto. Preferentemente, el precipitado obtenido se mantiene adicionalmente a una temperatura de -5°C a +5°C. Preferentemente, a aproximadamente 0°C. Preferentemente, la etapa de mantenimiento es durante 1 día a 5 días, más preferentemente, durante aproximadamente 3 días. Preferentemente, la etapa de mantenimiento se realiza durante la agitación.

45 El precipitado se aísla adicionalmente. El aislamiento se puede realizar por filtración.

50 Nilotinib HCl cristalino, definido en el presente documento como la forma T12, se caracteriza por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 7,4, 9,5, 12,3, 14,8, 15,9, 19,4, 19,8, 22,3, 24,3 y 25,9  $\pm$  0,2 grados dos-theta un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 13.

55 La forma de Nilotinib HCl T12 se puede preparar por un procedimiento que comprende: combinar la forma de nilotinib HCl B con lactato de butilo; enfriar; calentar; y enfriar para obtener un precipitado.

60 La combinación de la forma de Nilotinib HCl T12 con acetato de butilo da como resultado una suspensión de la que se obtiene la forma cristalina T12.

65 Preferentemente, el enfriamiento es a una temperatura de -5°C a 5°C, más preferentemente, a aproximadamente 0°C. Preferentemente, el calentamiento es a una temperatura de 70°C a 80°C, más preferentemente, a aproximadamente 78°C. Preferentemente, la tasa de calentamiento es de aproximadamente 0,1 grados/minuto. Preferentemente, la tasa

de enfriamiento después del calentamiento es de aproximadamente 0,1 grados/minuto. Preferentemente, el precipitado obtenido se mantiene adicionalmente a una temperatura de aproximadamente 0°C. Preferentemente, la etapa de mantenimiento se realiza durante 2 días.

5 El precipitado se aísla adicionalmente. El aislamiento se puede realizar por filtración.

Nilotinib HCl cristalino, definido en el presente documento como la forma T13, se caracteriza por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 8,2, 12,8, 15,7, 16,5, 21,7 y 23,9 ± 0,2 grados dos-theta; un patrón de difracción en polvo de rayos X como se representa en la figura 14; y combinaciones de los mismos.

La forma de Nilotinib HCl T13 se puede preparar por un procedimiento que comprende combinar la forma de nilotinib HCl B con etanol absoluto; enfriar a una temperatura de -5°C a +5°C; calentar; y enfriar para obtener un precipitado.

15 Preferentemente, el enfriamiento es a una temperatura de -5°C a +5°C, más preferentemente, a aproximadamente 0°C. Preferentemente, el calentamiento es a una temperatura de 70°C a 80°C, más preferentemente, a aproximadamente 75°C. Preferentemente, la tasa de calentamiento es de aproximadamente 2 grados/minuto. Preferentemente, después del calentamiento y antes del enfriamiento, se realiza una etapa de mantenimiento. Preferentemente, el mantenimiento es a una temperatura de 70°C a 80°C, más preferentemente, a aproximadamente 75°C. Preferentemente, la etapa de mantenimiento es durante 10 minutos a 180 minutos, más preferentemente, durante aproximadamente 90 minutos.

Preferentemente, la tasa de enfriamiento después del calentamiento es a aproximadamente 10 grados/minutos. Preferentemente, el precipitado obtenido se mantiene adicionalmente a una temperatura de -5°C a +5°C, más preferentemente, a aproximadamente 0°C. Preferentemente, la etapa de mantenimiento es durante 5 minutos a 180 minutos, más preferentemente, durante aproximadamente 20 minutos.

El precipitado se aísla adicionalmente. El aislamiento se puede realizar por filtración.

30 Nilotinib HCl cristalino, definido en el presente documento como la forma T14, se caracteriza por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 7,5, 7,9, 8,7, 19,4, y 25,3 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 15; y combinaciones de los mismos. La forma de Nilotinib HCl T14 se puede caracterizar adicionalmente por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos adicionales a 11,3, 13,4 y 17,4 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta.

35 Nilotinib HCl cristalino, definido en el presente documento como la forma T15, se caracteriza por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 6,3, 7,3, 8,6, 12,2, y 18,2 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 16; y combinaciones de los mismos. La forma de Nilotinib HCl T15 se puede caracterizar adicionalmente por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos adicionales a 23,0 y 24,3 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta.

45 Nilotinib HCl cristalino, definido en el presente documento como la forma T15, se caracteriza por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 8,1, 9,0, 14,1, 18,0, y 21,4 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 17; y combinaciones de los mismos. La forma de Nilotinib HCl T16 se puede caracterizar adicionalmente por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos adicionales a 21,1, 21,8 y 22,1 grados dos theta ± 0,2 grados dos theta.

Una dispersión sólida de Nilotinib HCl en combinación con un excipiente farmacéuticamente adecuado, caracterizado por un difractograma de rayos X en polvo se representa en la figura 18.

50 Los excipientes farmacéuticamente adecuados pueden ser polímeros o carbohidratos. Ejemplos no limitantes de polímeros adecuados que se pueden usar como excipientes incluyen, solos o bien en combinación, polivinilpirrolidona (PVP o povidona), hidroxipropilcelulosa (HPC), etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y ftalato de HPMC. Ejemplos de carbohidratos usados como inhibidores de la cristalización incluyen, solos o bien en combinación, lactosa, trehalosa, marmitol, sorbitol, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio (carmelosa de sodio), carboximetilcelulosa de calcio, dextrano, goma arábica, almidones, P-ciclodextrina, copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, alcohol polivinílico y polietilenglicol (PEG). Preferentemente, el excipiente es un polímero seleccionado del grupo que consiste en: hidropropilcelulosa, hidroxilpropilmetilcelulosa y etilcelulosa.

60 La dispersión sólida de Nilotinib HCl en una combinación con un excipiente farmacéuticamente adecuado se puede preparar por un procedimiento que comprende disolver Nilotinib HCl y un excipiente adecuado en alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y retirar el disolvente para obtener la dispersión sólida de Nilotinib HCl en combinación con un excipiente farmacéuticamente adecuado.

65 Preferentemente, el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> es metanol.

5 La dispersión sólida de Nilotinib HCl en una combinación con un excipiente farmacéuticamente adecuado se puede preparar por un procedimiento que comprende la etapa de secado por pulverización una solución que comprende Nilotinib HCl y un excipiente farmacéuticamente adecuado en alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, usando una temperatura de salida de 35°C a 40°C. Preferentemente, la temperatura de entrada es de 60°C a 80°C.

Preferentemente, el procedimiento comprende combinar Nilotinib HCl con un excipiente adecuado y un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; calentar para obtener una solución; y secar por pulverización.

10 Preferentemente, el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> es metanol.

Preferentemente, el calentamiento es a una temperatura de 60°C a 80°C, más preferentemente, a una temperatura de aproximadamente 70°C.

15 Preferentemente, el secado por pulverización se realiza a aproximadamente la misma temperatura de la etapa de calentamiento.

20 La presente invención comprende Nilotinib HCl cristalino, definido en el presente documento como la Forma T17, caracterizada por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 5,7, 9,8, 15,0, 15,8 y 17,3 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 19; un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 20; un espectro de RMN de <sup>13</sup>C de estado sólido con señales a 113,1, 133,1, 160,9  $\pm$  0,2 ppm; un espectro de RMN de <sup>13</sup>C de estado sólido que tiene diferencias en los desplazamientos químicos entre la señal que muestra el menor desplazamiento químico y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de 9,2, 29,2 y 57,0  $\pm$  0,1 ppm, en el que la señal que muestra el menor desplazamiento químico en el área de desplazamientos químicos de 100 a 180 ppm está normalmente a aproximadamente 103,9  $\pm$  1 ppm; espectro de RMN de <sup>13</sup>C como se representa en la figura 21; espectro de RMN de <sup>13</sup>C como se representa en la figura 22; y combinaciones de los mismos. La forma de Nilotinib HCl T17 se puede caracterizar adicionalmente por un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos adicionales a 7,5, 11,4, 18,6, 19,6 y 20,7 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta o a 7,6, 11,4, 18,7, 19,7 y 20,7 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.

30 Normalmente, la forma cristalina de Nilotinib HCl T17 es anhidra y no se convierte a otras formas cuando se calienta, mientras que otros polimorfos, conocidos en la técnica, tales como la forma de Nilotinib HCl A y la forma de Nilotinib HCl B se convierten a otros polimorfos como se describe en el documento WO'870.

35 La invención también abarca un procedimiento para preparar la forma de Nilotinib HCl T17 que comprende:

a) combinar la forma de base de Nilotinib A con etanol absoluto y HCl para obtener una suspensión;

40 b) calentar;

c) enfriar; y

45 d) secar.

Preferentemente, el HCl se disuelve en etanol absoluto o en agua. Preferentemente, cuando se disuelve HCl en etanol absoluto, la concentración del HCl en la solución es de aproximadamente un 14%, de aproximadamente un 13,3% a aproximadamente un 14,1%, de aproximadamente un 13,26% a aproximadamente un 14,13%, o de aproximadamente un 13,77%. Preferentemente, cuando HCl se disuelve en agua, la concentración del HCl en la solución es de aproximadamente un 32%.

Preferentemente, el calentamiento es a una temperatura de 75°C a 85°C, más preferentemente, a aproximadamente temperatura de reflujo. Preferentemente, el calentamiento se realiza durante la agitación.

55 Preferentemente, la agitación se realiza durante 0,5 horas a 4 horas, más preferentemente, durante de 0,5 horas a 1,5 horas.

Preferentemente, después del calentamiento de la etapa b y antes del enfriamiento de la etapa c, se realiza una etapa de filtrado. Preferentemente, el filtrado se realiza a presión reducida, tal como de 20 mbar (2 kPa) a 30 mbar (3 kPa).

60 Opcionalmente, después de la filtración, se añade otra porción de etanol absoluto al filtrado para formar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calienta preferentemente. El calentamiento se puede realizar durante la agitación. Preferentemente, la agitación se realiza durante de 10 minutos a 60 minutos, más preferentemente, durante aproximadamente 30 minutos. Normalmente, el calentamiento se realiza a una temperatura de 77°C a 79°C. Preferentemente, el calentamiento se realiza aproximadamente a temperatura de reflujo.

65

- 5 Preferentemente, la mezcla de reacción se siembra durante el calentamiento. La siembra se realiza preferentemente con la forma de Nilotinib HCl T17. Normalmente, la siembra se realiza a una temperatura de a 72°C a 78°C. Preferentemente, la siembra se realiza a una temperatura de 76,0°C a 76,6°C. Preferentemente, después de la etapa de siembra, se obtiene una segunda mezcla de reacción. Preferentemente, la segunda mezcla de reacción se mantiene adicionalmente a una temperatura de 77°C a 79°C, más preferentemente, a aproximadamente temperatura de reflujo. Preferentemente, la etapa de mantenimiento se realiza durante de 15 minutos a 75 minutos, más preferentemente, durante de 30 minutos a 60 minutos.
- 10 Preferentemente, el enfriamiento de la etapa c se realiza a una temperatura de 10°C a 0°C, más preferentemente, de 6°C a 5°C. Preferentemente, el enfriamiento se realiza gradualmente, más preferentemente, el enfriamiento se realiza durante un periodo de 3 horas a 2 horas. Opcionalmente, durante el enfriando o después de la etapa de enfriamiento, se añade etanol absoluto.
- 15 Opcionalmente, antes del enfriamiento de la etapa C, se realiza una etapa de enfriamiento adicional seguida de una etapa de calentamiento. Preferentemente, el enfriamiento es de 60°C a 50°C, más preferentemente, a aproximadamente 55°C. Normalmente, el enfriamiento se realiza gradualmente. Preferentemente, el enfriamiento se realiza durante de 2 horas a 3 horas. Preferentemente, el calentamiento se realiza a un temperatura de 77°C a 79°C más preferentemente, aproximadamente a temperatura de reflujo.
- 20 Después del enfriamiento de la etapa c, se obtiene una suspensión. Normalmente, se agita la suspensión. Preferentemente, la agitación se realiza a de 0°C a 10°C, más preferentemente, a aproximadamente 5°C. Preferentemente, la agitación se realiza durante 15 minutos a durante la noche.
- 25 Normalmente, antes del secado de la etapa d, se realiza una etapa de filtrado seguida de una etapa de lavado. Preferentemente, el lavado se realiza con etanol absoluto.
- 30 Preferentemente, el secado se realiza durante aproximadamente toda la noche. Preferentemente, el secado se realiza a una temperatura de 60° C a 80°C, más preferentemente, a una temperatura de aproximadamente 70°C. Preferentemente, el secado se realiza en un horno de vacío.
- 35 Preferentemente, el procedimiento para preparar la forma de Nilotinib HCl T17 comprende: combinar la forma de base de Nilotinib A con etanol absoluto y HCl para obtener una suspensión; calentar; filtrar; calentar durante el sembrado con la forma cristalina T17; enfriar; añadir etanol absoluto; y secar.
- 40 La presente invención comprende otro procedimiento para preparar la forma de Nilotinib HCl T17 que comprende: suspender la forma amorfa de Nilotinib HCl con acetona seca o tetrahidrofurano seco (THF), para obtener una suspensión; agitar la suspensión; y secar para obtener la forma de Nilotinib HCl T17.
- 45 Preferentemente, la acetona o THF se secan sobre tamices moleculares 4A. Preferentemente, la agitación se realiza removiendo. Preferentemente, la agitación se realiza durante aproximadamente 72 horas. Preferentemente, durante la agitación de la suspensión, la temperatura se somete a ciclos de entre 15°C a 45°C, más preferentemente, de entre temperatura ambiente a 40°C. Normalmente, cada ciclo se realiza durante aproximadamente 4 horas.
- 50 Preferentemente, antes de la etapa de secado se retira el disolvente. Preferentemente, se realiza la extracción decantando el disolvente, normalmente, usando una jeringuilla. Preferentemente, el secado se realiza bajo una atmósfera de nitrógeno. Preferentemente, el secado se realiza durante la noche.
- 55 La presente invención comprende además un procedimiento para preparar una mezcla de la forma de Nilotinib HCl T17 y la forma de Nilotinib HCl A, que comprende: combinar la forma amorfa de Nilotinib HCl con acetato de isopropilo seco o acetato de etilo seco para obtener una suspensión; agitar la suspensión; y secar para obtener una mezcla de la forma de Nilotinib HCl T17 y la forma de Nilotinib HCl A. Preferentemente, el acetato de isopropilo o el acetato de etilo se secan sobre tamices moleculares 4A.
- 60 Preferentemente, la agitación se realiza removiendo. Preferentemente, la agitación se realiza durante aproximadamente 72 horas. Preferentemente, durante la agitación de la suspensión, la temperatura se somete a ciclos de entre 15°C a 45°C, más preferentemente, de entre temperatura ambiente a 40°C. Normalmente, cada ciclo se realiza durante aproximadamente 4 horas.
- 65 Preferentemente, antes de la etapa de secado se retira el disolvente. Preferentemente, se realiza la extracción decantando el disolvente, normalmente, usando una jeringuilla.

Preferentemente, el secado se realiza bajo una atmósfera de nitrógeno. Preferentemente, el secado se realiza durante la noche.

5 La presente invención proporciona un procedimiento adicional para preparar la forma de Nilotinib HCl T17 que comprende: suspender una mezcla de la forma de Nilotinib HCl A y la forma de Nilotinib HCl T17 con IPA o acetonitrilo para obtener la forma de Nilotinib HCl T17.

10 Preferentemente, la suspensión se realiza a una temperatura de 0°C a 60°C, más preferentemente, a de 20°C a 60°C, lo más preferentemente, a aproximadamente 40°C. Preferentemente, la suspensión se realiza durante de 1 día a 5 días, más preferentemente, durante aproximadamente 3 días.

Normalmente, la forma de Nilotinib T17 obtenida se aísla adicionalmente. Preferentemente, el aislamiento se realiza por filtración.

15 Nilotinib HCl cristalino, definido en el presente documento como la forma T18, se caracteriza por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 5,5, 7,1, 8,7, 9,6 y 10,9 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta; un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 5,5, 7,2, 8,7, 9,6 y 10,9 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 23; y combinaciones de los mismos. La forma de Nilotinib HCl T18 se puede caracterizar adicionalmente por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos adicionales a 14,4, 17,0, 19,2, 21,9 y 22,3 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta o a 14,4, 17,0, 19,2, 21,9 y 22,4 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.

20 Preferentemente, la forma de Nilotinib HCl T18 se caracteriza por una combinación de un patrón de difracción de rayos X que tiene picos a 5,5, 7,1, 8,7, 9,6 y 10,9 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta y un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 23.

La forma de Nilotinib HCl T18 se puede preparar por un procedimiento que comprende:

- 30 a) combinar la forma de base de Nilotinib A con etanol absoluto y HCl para obtener una suspensión;  
b) calentar; y  
c) enfriar para obtener la forma de Nilotinib HCl T18.

35 Preferentemente, el HCl se disuelve en etanol absoluto o en agua. Preferentemente, cuando se disuelve HCl en etanol absoluto, la concentración del HCl en la solución es de aproximadamente un 14%, de aproximadamente un 13,3% a aproximadamente un 14,1%, de aproximadamente un 13,26% a aproximadamente un 14,13%, o de aproximadamente un 13,77%. Preferentemente, cuando HCl se disuelve en agua, la concentración del HCl en la solución es de aproximadamente un 32%.

40 Preferentemente, el calentamiento de la etapa b es a una temperatura de 75°C a 85°C, más preferentemente, a aproximadamente temperatura de reflujo. Preferentemente, el calentamiento se realiza durante la agitación. Preferentemente, la agitación se realiza durante de 0,5 horas a 4 horas, más preferentemente, durante de 0,5 horas a 1,5 horas.

45 Preferentemente, después del calentamiento de la etapa b y antes del enfriamiento de la etapa c, se realiza una etapa de filtrado. Preferentemente, el filtrado se realiza a presión reducida, más preferentemente, a de 20 mbar (2 kPa) a 30 mbar (3 kPa).

50 Preferentemente, después de la etapa de filtrado y antes del enfriamiento de la etapa c, se realiza una etapa de calentamiento. Normalmente, el calentamiento se realiza a una temperatura de 77°C a 79°C. Preferentemente, el calentamiento se realiza aproximadamente a temperatura de reflujo.

55 Preferentemente, se realiza una etapa de sembrado durante el calentamiento. La siembra se realiza preferentemente con la forma de Nilotinib HCl T17. Normalmente, la siembra se realiza a una temperatura de a 72°C a 78°C. Preferentemente, la siembra se realiza a una temperatura de 76,0°C a 76,6°C. Preferentemente, después de la etapa de siembra, se obtiene una mezcla de reacción. Preferentemente, la mezcla de reacción se mantiene adicionalmente a una temperatura de 77°C a 79°C, más preferentemente, el mantenimiento es aproximadamente a la temperatura de reflujo. Preferentemente, la etapa de mantenimiento se realiza durante de 15 minutos a 75 minutos, más preferentemente, durante de 30 minutos a 60 minutos.

60 Preferentemente, el enfriamiento de la etapa c es a una temperatura de 10°C a 0°C, más preferentemente, de 6°C a 5°C. Preferentemente, el enfriamiento se realiza durante un periodo de 2 horas a 3 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 2 horas. Opcionalmente, durante el enfriando o después de la etapa de enfriamiento, se añade etanol absoluto.

65

Después del enfriamiento de la etapa c, se obtiene una suspensión. Normalmente, se agita la suspensión. Preferentemente, la agitación se realiza a de 0°C a 10°C, más preferentemente, a aproximadamente 5°C. Preferentemente, la agitación se realiza durante de 15 minutos a 45 minutos, más preferentemente, durante aproximadamente 30 minutos.

- 5 El procedimiento puede comprender además etapas de filtrado y/o de lavado.  
Preferentemente, el lavado se realiza con etanol absoluto.
- 10 Preferentemente, el procedimiento para preparar la forma de Nilotinib HCl T18 comprende: combinar la forma de base de Nilotinib A con etanol absoluto y HCl para obtener una suspensión; calentar; filtrar; calentar durante el sembrado con la forma cristalina T17; añadir etanol absoluto; filtrar; y lavar para obtener la forma de Nilotinib HCl T18.
- 15 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar la forma de Nilotinib HCl T17 secando la forma de Nilotinib HCl T18. Los parámetros de este procedimiento son como se describe anteriormente.
- La forma de Nilotinib HCl T18 también se puede preparar por un procedimiento que comprende: suspender una mezcla de la forma de Nilotinib HCl A y la forma de Nilotinib HCl T17 en etanol absoluto a una temperatura de 55°C a 78°C.
- 20 Preferentemente, la suspensión se realiza a una temperatura de 60°C a 75 °C. Preferentemente, la suspensión se realiza durante de 4 horas a 7 días, más preferentemente, durante aproximadamente 3 días.
- La forma de Nilotinib HCl T18 obtenida se aísla adicionalmente. Preferentemente, el aislamiento es por filtración.
- 25 La forma de Nilotinib HCl T18 también se puede preparar por un procedimiento que comprende: combinar la forma de Nilotinib HCl T17 con etanol absoluto; calentar; y enfriar para obtener la forma de Nilotinib HCl T18.
- Opcionalmente, el etanol absoluto tiene un contenido en agua de menos de un 0,01% p.
- 30 Preferentemente, el calentamiento es a un temperatura de 76°C a 78°C, más preferentemente, aproximadamente a temperatura de reflujo. Preferentemente, el calentamiento se realiza durante la agitación.
- Después de la etapa de calentamiento y antes del enfriamiento, se obtiene una mezcla de reacción. Preferentemente, la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de 76°C a 78°C, más preferentemente, aproximadamente a temperatura de reflujo. Preferentemente, la etapa de mantenimiento se realiza durante de 10 minutos a 30 minutos.
- 35 Preferentemente, el enfriamiento se realiza a una temperatura de 3°C a 7°C, más preferentemente, a aproximadamente 5°C. Preferentemente, el enfriamiento se realiza durante un periodo de 2 horas a 3 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 3 horas.
- 40 Después del enfriamiento, se obtiene una suspensión. Normalmente, se agita la suspensión. Preferentemente, la agitación se realiza a de 3°C a 7°C, más preferentemente, a aproximadamente 5°C. Preferentemente, la agitación se realiza durante de 11 horas a 7 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 12 horas.
- 45 El procedimiento puede comprender además etapas de filtrado y/o de lavado. Opcionalmente, el filtrado se realiza en un medio con nitrógeno. Preferentemente, el lavado se realiza con etanol absoluto.
- Nilotinib HCl cristalino, definido en el presente documento como la forma T19, se caracteriza por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 5,5, 7,2, 9,2, 9,6 y 10,9 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta; un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 24; y una combinación de los mismos. La forma de Nilotinib HCl T19 se puede caracterizar adicionalmente por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos adicionales a 14,1, 14,9, 17,7, 18,5 y 19,3 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.
- 50 Preferentemente, la forma de Nilotinib HCl T19 se caracteriza por una combinación de un patrón de difracción de rayos X que tiene picos a 5,5, 7,2, 9,2, 9,6 y 10,9 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta y un patrón de difracción de rayos X como se representa en la figura 23.
- 55 La forma de Nilotinib HCl T19 se puede preparar por un procedimiento que comprende: suspender la forma de Nilotinib HCl B en etanol absoluto; calentar a una temperatura de 55°C 78°C; y enfriar.
- 60 Preferentemente, la proporción de la forma de Nilotinib HCl B con respecto a etanol absoluto es de 35 mg/ml.
- 65 Preferentemente, la suspensión se realiza a de 20°C a 30°C, más preferentemente, a aproximadamente 20°C. Preferentemente, la suspensión se realiza durante de 2 horas a 15 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 11 horas.

Preferentemente, el calentamiento se realiza a una temperatura de aproximadamente 75 °C. Preferentemente, el calentamiento se realiza a una tasa de 0,1 grados/min. a 10 grados/min., más preferentemente, a aproximadamente 2 grados/min.

5 Normalmente, el calentamiento se realiza manteniendo mientras la suspensión. La etapa de mantenimiento se realiza a aproximadamente 75°C. Preferentemente, la etapa de mantenimiento se realiza durante de 30 minutos a 180 minutos, más preferentemente, durante aproximadamente 90 minutos.

10 Preferentemente, el enfriamiento es a una temperatura de aproximadamente 0 °C. Preferentemente, el enfriamiento se realiza a una tasa de aproximadamente 10 grados/min.

15 Normalmente, el enfriamiento se realiza manteniendo mientras la suspensión. La etapa de mantenimiento se realiza a una temperatura de aproximadamente 0°C. Preferentemente, la etapa de mantenimiento se realiza durante de 1 hora a 5 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 1 hora.

La forma de Nilotinib HCl T19 obtenida se aísla adicionalmente. Preferentemente, el aislamiento es por filtración.

20 La forma de base de Nilotinib A como se usa en cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente se puede preparar de acuerdo con el documento US 7.169.791.

La forma de Nilotinib HCl A como se usa en cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente se puede preparar de acuerdo con el documento WO'870.

25 La forma de Nilotinib HCl B como se usa en cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente se puede preparar de acuerdo con el documento WO'871.

30 La forma amorfa de Nilotinib HCl como se usa en cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente se puede preparar de acuerdo con el documento WO'870.

Se pueden formular composiciones farmacéuticas que comprendan uno o más compuestos de la presente invención, como es bien conocido en la técnica anterior, tal como por referencia a recopilaciones conocidas, como Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., EE. UU.

35 La presente invención abarca además una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina T17 descrita anteriormente y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 Por tanto, se ha descrito la invención con referencia a realizaciones preferidas y ejemplos ilustrativos particulares. Los ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención pero no se pretende que limiten, y no deberían interpretarse que limitan, su alcance de cualquier modo. Los ejemplos marcados con un asterisco (\*) se proporcionan únicamente a modo de referencia.

### Ejemplos

45 Secado por pulverización:

Se realizó el secado por pulverización usando un secador por pulverización Buchi Mini B-19.1 usando una boquilla estándar de 1,5 mm de diámetro con un capuchón de boquilla de 1,5 mm. Dosificación de la bomba: 10%; velocidad del aspirador: 100%; flujo de pulverización de aire: 600-650 litros/h.

50 Difracción en polvo de rayos X:

La difracción en polvo de rayos X de las formas de Nilotinib HCl T1-T19 se realizó sobre un difractómetro en polvo de rayos X ARL modelo X'TRA-019 y modelo X'TRA-030, con un detector de Peltier. Se usó radiación  $K\alpha_1$  de cobre ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ). El soporte de muestra fue un soporte de muestra de aluminio estándar redondo con una placa de fondo cero redonda (de cuarzo o silicio). Los parámetros de barrido fueron: intervalo: 2-40 grados dos-theta; modo de barrido: barrido continuo; tamaño de etapa: 0,05°; y velocidad de barrido: 3 grados/minuto.

60 Se realizó la difracción en polvo de rayos X de la dispersión sólida de Nilotinib HCl en combinación con celulosa por un difractómetro en polvo de rayos X Bruker modelo D8 advance equipado con lynxEye. Se usó radiación  $K \alpha_1$  de cobre ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ). Los parámetros de barrido fueron: intervalo: 2-40 grados dos-theta; tamaño de etapa: 0,05°; tiempo por etapa: 0,5 s.; y rendija de divergencia: 1 grado.

65 Se determinaron las posiciones de usando polvo de silicio como estándar interno en una mezcla con la muestra medida. Se corrigió la posición del silicio (111) para que fuera 28,45 grados dos theta. Se corrigieron las posiciones de los picos respectivamente (no se realizaron correcciones en los difractogramas presentados en las figuras).

RMN de <sup>13</sup>C:

Se obtuvieron espectros de RMN de <sup>13</sup>C en el Bruker Avance II+ 500.

5 Los parámetros instrumentales: Sonda SB usando rotores de 4 mm; el ángulo mágico se estableció usando KBr; la homogeneidad de campo magnético se controló usando adamantina; los parámetros para la polarización cruzada se optimizaron usando glicina; el conjunto de referencia espectral se estableció de acuerdo con glicina como estándar externo (176,03 ppm para una señal de carboxilo de campo bajo).

10 Los parámetros de barrido: Velocidad de rotación de ángulo mágico: 11 kHz; Programa de pulsos: cp con tppml5 durante el desacoplamiento; tiempo de retardo: 2 s.; Número de barridos: 2048

**\* Ejemplo 1: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T1**

15 A un vial de 1 ml se le añadieron 50 mg de Nilotinib HCl (forma B) y DMSO (400 µl). Se agitó la suspensión a 700 rpm a temperatura ambiente (20-30°C) durante 24 horas. Después de 24 horas en agitación, se filtró el sólido a presión reducida y se analizó por XRD.

**\* Ejemplo 2: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T2**

20 Se suspendió la forma de base de Nilotinib A (0,5 g, 0,94 mmol) en etanol absoluto (4 ml), después se añadió una solución de HCl (0,23 ml, 19,48% en IPA) y la mezcla de reacción se volvió amarilla. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente (20-30°C) durante 16 h. Se filtró el producto y se lavó dos veces con etanol absoluto (1,5 ml). Se secó el sólido en el horno a vacío a 50°C durante la noche para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T2.

25 **\* Ejemplo 3: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T2**  
Se suspendió la forma de base de Nilotinib A (0,5 g, 0,94 mmol) en iso-propanol (4 ml), después, se añadió solución de HCl (0,23 ml, IPA al 19,48%) y la mezcla de reacción se volvió amarilla. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente (20-30°C) durante 16 h. Se filtró el producto y se lavó dos veces con iso-propanol (1,5 ml). Se secó el sólido en el horno a vacío a 50°C durante la noche para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T2.

**\* Ejemplo 4: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T2**

35 Se suspendió la forma de base de Nilotinib A (0,5 g, 0,94 mmol) en etanol al 95% (4 ml), después, después, se añadió solución de HCl (0,23 ml, IPA al 19,48%) y la mezcla de reacción se volvió amarilla. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente (20-30°C) durante 16 h. Se filtró el producto y se lavó dos veces con etanol al 95% (1,5 ml). Se secó el sólido en el horno a vacío a 50°C durante la noche para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T3.

**\* Ejemplo 5: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T4**

40 Se suspendió la forma de base de Nilotinib A (0,5 g, 0,94 mmol) en 1-propanol (4 ml), después se añadió solución de HCl (0,23 ml, 19,48% en IPA) y la mezcla de reacción se volvió amarilla. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente (20-30°C) durante 16 h. Se filtró el producto y se lavó dos veces con 1-propanol (1,5 ml). Se secó el sólido en el horno a vacío a 50°C durante la noche para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T4.

**\* Ejemplo 6: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T5**

50 Se suspendió la forma de base de Nilotinib A (0,5 g, 0,94 mmol) en n-butanol (4 ml), después se añadió solución de HCl (0,23 ml, 19,48% en IPA) y la mezcla de reacción se volvió amarilla. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente (20-30°C) durante 16 h. Se filtró el producto y se lavó dos veces con n-butanol (1,5 ml). Se secó el sólido en el horno a vacío a 50°C durante la noche para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T5.

**\* Ejemplo 7: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T6**

55 Se suspendió la forma de base de Nilotinib A (0,5 g, 0,94 mmol) en 2-butanol (4 ml), después se añadió solución de HCl (0,23 ml, 19,48% en IPA) y la mezcla de reacción se volvió amarilla. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente (20-30°C) durante 16 h. Se filtró el producto y se lavó dos veces con 2-butanol (1,5 ml). Se secó el sólido en el horno a vacío a 50°C durante la noche para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T6.

**\* Ejemplo 8: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T6**

60 Se suspendió la forma de base de Nilotinib A (0,5 g, 0,94 mmol) en terc-butanol (4 ml), después se añadió solución de HCl (0,23 ml, 19,48% en IPA) y la mezcla de reacción se volvió amarilla. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente (20-30°C) durante 16 h. Se filtró el producto y se lavó dos veces con terc-butanol (1,5 ml). Se secó el sólido en el horno a vacío a 50°C durante la noche para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T6.

65



**\* Ejemplo 9: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T6**

5 Se suspendió la forma de base de Nilotinib A (0,5 g, 0,94 mmol) en 2-pentanol (4 ml), después se añadió solución de HCl (0,23 ml, 19,48% en IPA) y la mezcla de reacción se volvió amarilla. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente (20-30°C) durante 16 h. Se filtró el producto y se lavó dos veces con 2-pentanol (1,5 ml). Se secó el sólido en el horno a vacío a 50°C durante la noche para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T6.

**\* Ejemplo 10: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T7**

10 A un matraz de 50 ml se le añadió la forma de Nilotinib HCl B (0,5 g, 0,78 mmol) y alcohol bencílico (4 ml). Se agitó la suspensión durante 24 horas a temperatura ambiente (20-30°C), se filtró y se secó en el horno a vacío a 50°C durante la noche para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T7.

**\* Ejemplo 11: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T8**

15 A un matraz de 50 ml se le añadió la forma de Nilotinib HCl B (0,5 g, 0,78 mmol) y DMA (4 ml). Se agitó la suspensión durante 24 horas a temperatura ambiente (20-30°C), se filtró y se secó en el horno a vacío a 50°C durante la noche para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T8.

**\* Ejemplo 12: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T9**

20 A un matraz de 50 ml se le añadió la forma de Nilotinib HCl B (0,5 g, 0,78 mmol) y clorobenceno (8 vol). Se agitó la suspensión durante 24 horas a temperatura ambiente (20-30°C), se filtró y se secó en el horno a vacío a 50°C durante la noche para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T9.

**\* Ejemplo 13: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T10**

30 A un matraz de 50 ml se le añadió la forma de Nilotinib HCl B (0,5 g, 0,78 mmol) y etilenglicol (4 ml). Se agitó la suspensión durante 24 horas a temperatura ambiente (20-30°C), se filtró y se secó en el horno a vacío a 50°C durante la noche para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T10.

**\* Ejemplo 14: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T11**

35 Se enfrió la forma de Nilotinib HCl B (35 mg) en 1-propanol (1 ml) hasta 0°C, se calentó hasta 65°C con 0,1 grados/min, se enfrió de nuevo hasta 0°C con 0,1 grados/min, se suspendió a 0°C durante 3 días y se filtró para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T11.

**\* Ejemplo 15: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T12**

40 Se enfrió la forma de Nilotinib HCl B (50 mg) en lactato de butilo (1 ml) hasta 0°C, se calentó hasta 78°C con una tasa de calentamiento de 0,1 grados/min, se enfrió hasta 0°C con una tasa de calentamiento de 0,1 grados/min, se suspendió a 0°C durante 2 días y se filtró para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T12.

**\* Ejemplo 16: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T13**

45 Se enfrió la forma de Nilotinib HCl B (35 mg) en etanol absoluto (1 ml) hasta 0°C, se calentó hasta 75 °C con 2 grados/min. A 75°C, la forma de Nilotinib HCl B se disolvió totalmente. Se suspendió la mezcla de Nilotinib HCl y etanol absoluto a 75°C durante 90 minutos, se enfrió hasta 0°C con 10 grados/min. A 0°C, se observó cristalización. Se suspendió el compuesto a 0°C durante 20 minutos después de la cristalización y se filtró para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T13.

**\* Ejemplo 17: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T14**

55 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió la forma de Nilotinib HCl B (1,5 g) y alcohol bencílico (12 ml). Se agitó la suspensión durante 24 horas a 25°C. Se filtró la mezcla y se secó en el horno de vacío a 50°C durante la noche para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T14.

**\* Ejemplo 18: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T15**

60 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió la forma de Nilotinib HCl B (1,5 g) y DMA (12 ml). Se agitó la suspensión durante 24 horas a 25°C. Se filtró la mezcla y se secó en el horno de vacío a 50°C durante la noche para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T15.

**\* Ejemplo 19: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T16**

65

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió la forma de Nilotinib HCl B (1,5 g) y etilenglicol (12 ml). Se agitó la suspensión durante 24 horas a 25°C. Se filtró la mezcla y se secó en el horno de vacío a 50°C durante la noche para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T16.

5 **\* Ejemplo 20: Preparación de una dispersión sólida de Nilotinib HCl en combinación con hidroxipropilcelulosa**

Se suspendieron la forma de Nilotinib HCl B (5 g) e hidroxipropilcelulosa (5 g) en metanol (400 ml) y se calentó hasta 60°C hasta disolución. Se secó por pulverización la solución en un secador por pulverización Buchi Mini a 60°C para formar una dispersión sólida de Nilotinib HCl en combinación con hidroxipropilcelulosa.

10 **\* Ejemplo 21: Preparación de una dispersión sólida de Nilotinib HCl en combinación con hidroxipropilmetilcelulosa**

15 Se suspendieron la forma de Nilotinib HCl B (5 g) e hidroxipropilmetilcelulosa (5 g) en metanol (400 ml) y se calentó hasta 70°C hasta disolución. Se secó por pulverización la solución en un secador por pulverización Buchi Mini a 70°C para formar una dispersión sólida de Nilotinib HCl en combinación con hidroxipropilmetilcelulosa.

**\* Ejemplo 22: Preparación de una dispersión sólida de Nilotinib HCl en combinación con etilcelulosa**

20 Se suspendieron la forma de Nilotinib HCl B (5 g) y etilcelulosa (5 g) en metanol (400 ml) y se calentó hasta 70°C hasta disolución. Se secó por pulverización la solución en un secador por pulverización Buchi Mini a 70°C para formar una dispersión sólida de Nilotinib HCl en combinación con etilcelulosa.

**Ejemplo 23: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T17**

25 A un reactor de 1 litro se le añadió la forma de base de Nilotinib A (20 g, 0,04 mol), etanol absoluto (188 ml) y solución de HCl al 13,77% en etanol absoluto (10 g, 0,04 mol). Se calentó la suspensión a reflujo, se produjo una leve disolución durante la agitación, y se filtró la mezcla a presión reducida. Durante la filtración, se produjo precipitación. Se añadió etanol absoluto (120 ml), y se devolvió el precipitado al reactor. Se calentó la mezcla a reflujo hasta disolución y se agitó durante 30 minutos, después, se enfrió gradualmente hasta 5°C durante 3 h. Durante el enfriamiento, se añadió etanol absoluto (200 ml) y se agitó la suspensión a 5°C durante 30 minutos, se filtró, se lavó con etanol absoluto, y se secó durante la noche a 70°C en el horno a vacío para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T17 (18,4 g, rendimiento del 83%).

35 **Ejemplo 24: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T17**

A un reactor de 1 litro se le añadió la forma de base de Nilotinib A (20 g, 0,04 mol), etanol absoluto (188 ml) y solución de HCl al 13,77% en etanol absoluto (10 g, 0,04 mol). Se calentó la suspensión a reflujo, se produjo disolución durante la agitación, y se filtró la mezcla a presión reducida. Se retroalimentó el filtrado al reactor y se calentó de nuevo a reflujo. A 76,6°C, se sembró la solución con 0,2 g de material seco obtenido por el procedimiento del ejemplo 23. Se observó precipitación. Después, se mantuvo a reflujo durante 1 hora, seguido de enfriamiento durante 2 h a 6°C. A 6°C, se añadió etanol absoluto (300 ml) y se agitó la suspensión a 5°C durante 30 minutos, se filtró, se lavó con etanol absoluto, y se secó durante la noche a 70°C en el horno a vacío para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T17 (18,4 g, rendimiento del 83%).

45 **Ejemplo 25: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T17**

A un reactor de 1 litro se le añadió la forma de base de Nilotinib A (20 g, 0,04 mol), etanol absoluto (200 ml) y solución de HCl al 32% en agua (6,45 g, 0,04 mol). Se calentó la suspensión a reflujo, se produjo disolución durante la agitación, y se filtró la mezcla a presión reducida. Se alimentó el filtrado al segundo reactor y se calentó de nuevo a reflujo. A 76,0°C, se sembró la solución con 0,2 g de material seco obtenido por el procedimiento del ejemplo 23. Se observó precipitación. Después, se mantuvo a reflujo durante 0,5 horas, seguido de enfriamiento durante 2 h a 5°C. Durante el enfriamiento a 20°C, se añadió etanol absoluto (100 ml) y se agitó la suspensión hasta alcanzar los 5°C, se filtró, se lavó con etanol absoluto, y se secó durante la noche a 70°C en el horno a vacío para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T17 (16,3 g, rendimiento del 73%).

**Ejemplo 26: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T17**

60 A un reactor de 1 litro se le añadió la forma de base de Nilotinib A (20 g, 0,04 mol), etanol absoluto (188 ml) y solución de HCl al 13,77% en etanol abs. (10 g, 0,04 mol). Se calentó la suspensión a reflujo, se produjo una leve disolución durante la agitación, y se filtró la mezcla a presión reducida. Durante la filtración, se produjo precipitación. Se devolvió el precipitado al reactor. Se calentó la mezcla a reflujo hasta que se produjo la disolución a 65°C y después, se enfrió gradualmente hasta 55°C. Durante el enfriamiento, la solución precipitó a 60°C. Se calentó la suspensión a reflujo y se enfrió durante 3 horas a 5°C. Se agitó la suspensión a 5°C durante la noche, y se añadió etanol abs. (100 ml) antes de la filtración. Se filtró el material, se lavó con etanol abs., y se secó durante la noche a 70°C en un horno a vacío para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T17 (19 g, rendimiento del 95%).

65

**Ejemplo 27: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T17**

5 Se pesó el clorhidrato de Nilotinib amorfo (26,1 mg) en un vial japonés y se añadió al sólido acetona (1,25 ml) que se había secado sobre tamices moleculares 4A.

10 Se selló el vial y se removió la suspensión resultante usando una plataforma Heidolph Titramax 1000 que se unió a un incubador Heidolph 1000 mientras se sometía a ciclos la temperatura entre temperatura ambiente (20-30°C) y 40°C cada 4 horas. Después de un total de 72 horas, se retiró la muestra y se separó por decantación el exceso de disolvente usando una jeringuilla. Se secó el residuo sólido en un flujo de nitrógeno durante la noche (~18 horas) para dar T17.

**Ejemplo 28: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T17**

15 Se pesó el clorhidrato de Nilotinib amorfo (25,4 mg) en un vial japonés y se añadió al sólido tetrahidrofurano (1,25 ml) que se había secado sobre tamices moleculares 4A. Se selló el vial y se removió la suspensión resultante usando una plataforma Heidolph Titramax 1000 que se unió a un incubador Heidolph 1000 mientras se sometía a ciclos la temperatura atmosférica entre temperatura ambiente (20-30°C) y 40°C cada 4 horas. Después de un total de 72 horas, se retiró la muestra y se separó por decantación el exceso de disolvente usando una jeringuilla. Se secó el residuo sólido en un flujo de nitrógeno durante la noche (~18 horas) para dar T17.

**Ejemplo 29: Preparación de una mezcla de la forma de Nilotinib HCl T17 y la forma de Nilotinib HCl A**

25 Se pesó el clorhidrato de Nilotinib amorfo (26,1 mg) en un vial japonés y se añadió al sólido acetato de isopropilo (1,25 ml) que se había secado sobre tamices moleculares 4A. Se selló el vial y se removió la suspensión resultante usando una plataforma Heidolph Titramax 1000 que se unió a un incubador Heidolph 1000 mientras se sometía a ciclos la temperatura entre temperatura ambiente (20-30°C) y 40°C cada 4 horas. Después de un total de 72 horas, se retiró la muestra y se separó por decantación el exceso de disolvente usando una jeringuilla. Se secó el residuo sólido en un flujo de nitrógeno durante la noche (~18 horas) para dar una mezcla de T17 y de la forma A.

**Ejemplo 30: Preparación de una mezcla de la forma de Nilotinib HCl T17 y la forma de Nilotinib HCl A**

35 Se pesó el clorhidrato de Nilotinib amorfo (26,1 mg) en un vial japonés y se añadió al sólido acetato de etilo (1,25 ml) que se había secado sobre tamices moleculares 4A. Se selló el vial y se removió la suspensión resultante usando una plataforma Heidolph Titramax 1000 que se unió a un incubador Heidolph 1000 mientras se sometía a ciclos la temperatura entre temperatura ambiente (20-30°C) y 40°C cada 4 horas. Después de un total de 72 horas, se retiró la muestra y se separó por decantación el exceso de disolvente usando una jeringuilla. Se secó el residuo sólido en un flujo de nitrógeno durante la noche (~18 horas) para dar una mezcla de T17 y de la forma A.

**Ejemplo 31: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T17**

40 Se suspendió una mezcla de 25 mg de la forma de Nilotinib HCl A y 10 mg de la forma T17 a 40°C en 1 ml de IPA durante 3 días. Al finalizar la suspensión, se filtró la muestra, se analizó por XRD y comprobó que era principalmente la forma T17.

**Ejemplo 32: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T17**

50 Se suspendió una mezcla de 25 mg de la forma de Nilotinib HCl A y 10 mg de la forma T17 a 40°C en 1 ml de acetonitrilo durante 3 días. Al finalizar la suspensión, se filtró la muestra, se analizó por XRD y comprobó que era principalmente la forma T17.

**\* Ejemplo 33: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T18**

55 A un reactor de 1 litro se le añadió la forma de base de Nilotinib A (20 g, 0,04 mol), etanol absoluto (188 ml) y solución de HCl al 13,77% en etanol abs. (10 g, 0,04 mol). Se calentó la suspensión a reflujo, se produjo disolución durante la agitación, y se filtró la mezcla a presión reducida. Se retroalimentó el filtrado al reactor y se calentó de nuevo a reflujo. A 76,6°C, se sembró la solución con 0,2 g de material seco obtenido por el procedimiento del ejemplo 23. Se observó precipitación. Después, se mantuvo la solución a reflujo durante 1 hora, seguido de enfriamiento durante 2 h a 6°C. A 6°C, se añadió etanol abs. (300 ml) y se agitó la suspensión a 5°C durante 30 minutos, se filtró, se lavó con etanol abs. para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T18.

**\* Ejemplo 34: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T18**

65 A un reactor de 1 litro se le añadió la forma de base de Nilotinib A (20 g, 0,04 mol), etanol absoluto (200 ml) y solución de HCl al 32% en agua (6,45 g, 0,04 mol). Se calentó la suspensión a reflujo, se produjo disolución durante la agitación, y se filtró la mezcla a presión reducida. Se alimentó el filtrado al segundo reactor y se calentó de nuevo a

reflujo. A 76,6°C, se sembró la solución con 0,2 g de material seco obtenido por el procedimiento del ejemplo 23. Se observó precipitación. Después, se mantuvo la solución a reflujo durante 0,5 horas, seguido de enfriamiento durante 2 h a 5°C. Durante el enfriamiento a 20°C, se añadió etanol abs. (100 ml) y se agitó la suspensión hasta alcanzar los 5°C, se filtró, se lavó con etanol abs. para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T18.

5

**\* Ejemplo 35: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T18**

Se suspendió una mezcla de 50 mg de la forma de Nilotinib HCl A y de la forma de Nilotinib HCl T17 a 75°C en 1 ml de etanol abs. durante 3 días. Al finalizar la suspensión, se filtró la muestra, se analizó por XRD y comprobó que era la forma T18.

10

**\* Ejemplo 36: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T18**

Se suspendió una mezcla de 50 mg de la forma de Nilotinib HCl A y de la forma de Nilotinib HCl T17 a 60°C en 1 ml de etanol abs. durante 3 días. Al finalizar la suspensión, se filtró la muestra, se analizó por XRD y comprobó que era la forma T18.

15

**\* Ejemplo 37: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T18**

A un reactor de 1 litro se le añadió la forma de Nilotinib HCl T17 (11,2 g, 0,02 mol) y etanol absoluto (224 ml). Se calentó la suspensión a reflujo: no se produjo disolución durante la agitación. Después, se mantuvo la suspensión a reflujo durante 0,5 horas, seguido de enfriamiento durante 3 h a 5°C. Se agitó la suspensión a 5°C durante 12 horas, se filtró y lavó con etanol abs. para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T18.

20

**\* Ejemplo 38: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T18**

A un vial de 1 ml se le añadió la forma de Nilotinib HCl T17 (50,8 mg,  $8,97 \times 10^{-5}$  mol) y etanol absoluto extra seco (1,016 ml). Se calentó la suspensión a reflujo: no se produjo disolución durante la agitación. Después, se mantuvo la suspensión a reflujo durante 10 minutos, seguido de enfriamiento durante 3 h a 5°C. Se agitó la suspensión a 5°C durante 12 h, después se filtró en medio con N<sub>2</sub> (g) para proporcionar la forma de Nilotinib HCl T18.

30

**\* Ejemplo 39: Preparación de la forma de Nilotinib HCl T19**

Se suspendieron 35 mg de la forma de Nilotinib HCl B en 1 ml de etanol abs. durante 11 horas a 20°C, y después se calentó hasta 75°C con 2 grados/min. A 75°C, el Nilotinib HCl no se disolvió. Se suspendió la mezcla de Nilotinib HCl y etanol abs. a 75°C durante otros 90 min, y después se enfrió hasta 0°C con 10 grados/min. Se suspendió el compuesto a 0°C durante 1 hora. Al finalizar la suspensión, se filtró la muestra, se analizó por XRD y comprobó que era la forma T19.

35

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un Nilotinib HCl cristalino caracterizado por los datos seleccionados del grupo que consiste en: un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 5,7, 9,8, 15,0, 15,8 y 17,3 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta; un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de estado sólido que tiene señales a 113,1, 133,1, 160,9  $\pm$  0,2 ppm; un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de estado sólido que tiene diferencias en los desplazamientos químicos entre la señal que muestra el menor desplazamiento químico y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de 9,2, 29,2 y 57,0  $\pm$  0,1 ppm, en el que la señal que muestra el menor desplazamiento químico en el área de desplazamientos químicos de 100 a 180 ppm está a 103,9  $\pm$  1 ppm; y combinaciones de los mismos.
- 10 2. El Nilotinib HCl cristalino de la reivindicación 1, caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 5,7, 9,8, 15,0, 15,8 y 17,3 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.
- 15 3. El Nilotinib HCl cristalino de la reivindicación 1, caracterizado por un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de estado sólido con señales a 113,1, 133,1, 160,9  $\pm$  0,2 ppm.
- 20 4. El Nilotinib HCl cristalino de la reivindicación 1, caracterizado por un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de estado sólido que tiene diferencias de desplazamiento químico entre la señal que muestra el menor desplazamiento químico y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de 9,2, 29,2 y 57,0  $\pm$  0,1 ppm, en el que la señal que muestra el menor desplazamiento químico en el área de desplazamientos químicos de 100 a 180 ppm está a 103,9  $\pm$  1 ppm.
- 25 5. El Nilotinib HCl cristalino de la reivindicación 2, caracterizado adicionalmente por un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 7,5, 11,4, 18,6, 19,6 y 20,7 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.
- 30 6. El Nilotinib HCl cristalino de la reivindicación 2, caracterizado adicionalmente por un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a 7,6, 11,4, 18,7, 19,7 y 20,7 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.
- 35 7. El Nilotinib HCl cristalino de la reivindicación 1, en el que la forma cristalina es anhidra.
- 40 8. El Nilotinib HCl cristalino de la reivindicación 1, que tiene menos de un 10% p/p de la forma de Nilotinib HCl A, en el que la forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que tiene al menos un máximo seleccionado de entre 8,5, 11,0, 11,5, 17,2, 18,8, 19,2, 20,8, 22,1 y 26,0 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.
- 45 9. El Nilotinib HCl cristalino de la reivindicación 8, que tiene menos de un 10% p/p de la forma de Nilotinib HCl A, en el que la forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que tiene al menos dos máximos seleccionados de entre 8,5, 11,0, 11,5, 17,2, 18,8, 19,2, 20,8, 22,1 y 26,0 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.
10. El Nilotinib HCl cristalino de la reivindicación 8, que tiene menos de un 10% p/p de la forma de Nilotinib HCl A, en el que la forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que tiene al menos cuatro máximos seleccionados de entre 8,5, 11,0, 11,5, 17,2, 18,8, 19,2, 20,8, 22,1 y 26,0 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.
11. El Nilotinib HCl cristalino de la reivindicación 8, que tiene menos de un 10% p/p de la forma de Nilotinib HCl A, en el que la forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que tiene todos los máximos seleccionados de entre 8,5, 11,0, 11,5, 17,2, 18,8, 19,2, 20,8, 22,1 y 26,0 grados dos theta  $\pm$  0,2 grados dos theta.
12. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de Nilotinib HCl como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Figura 1:

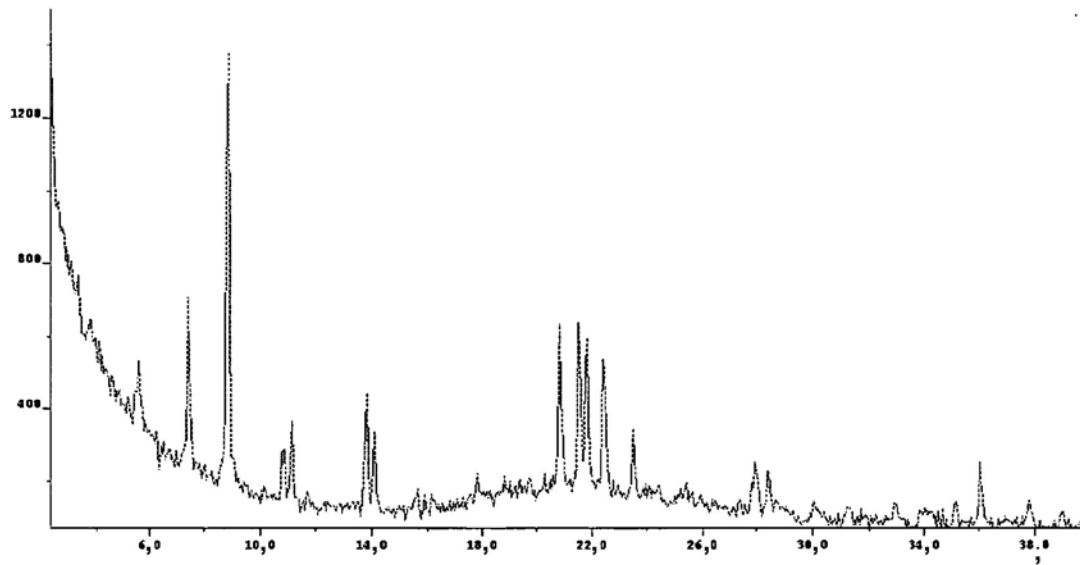
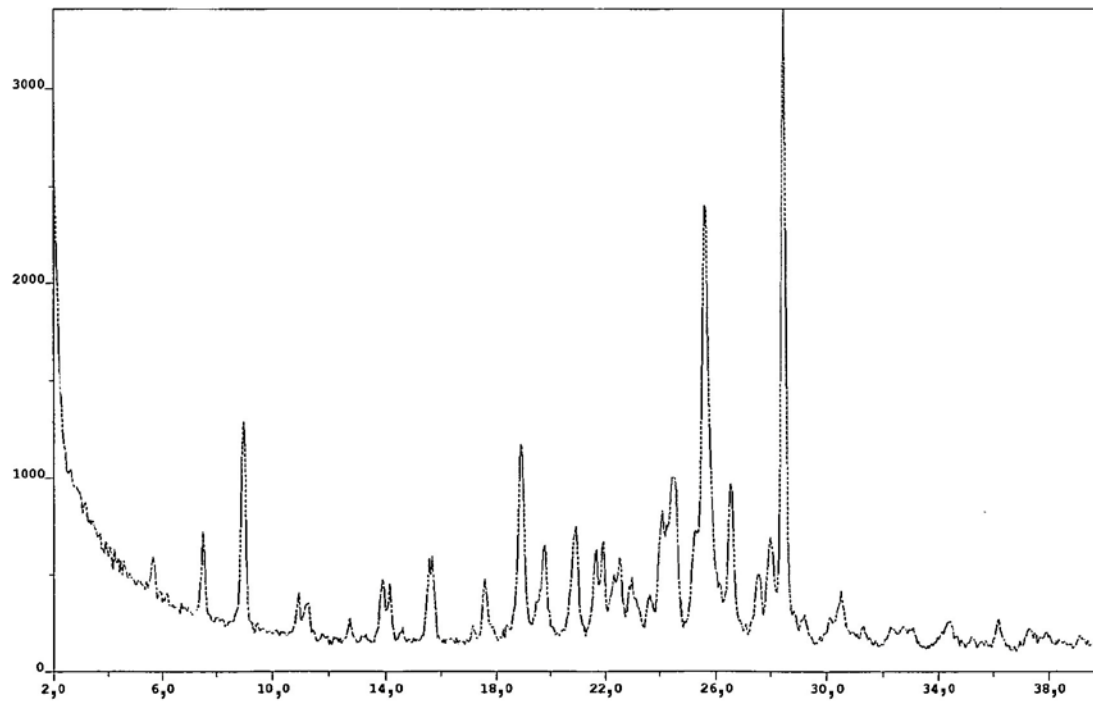
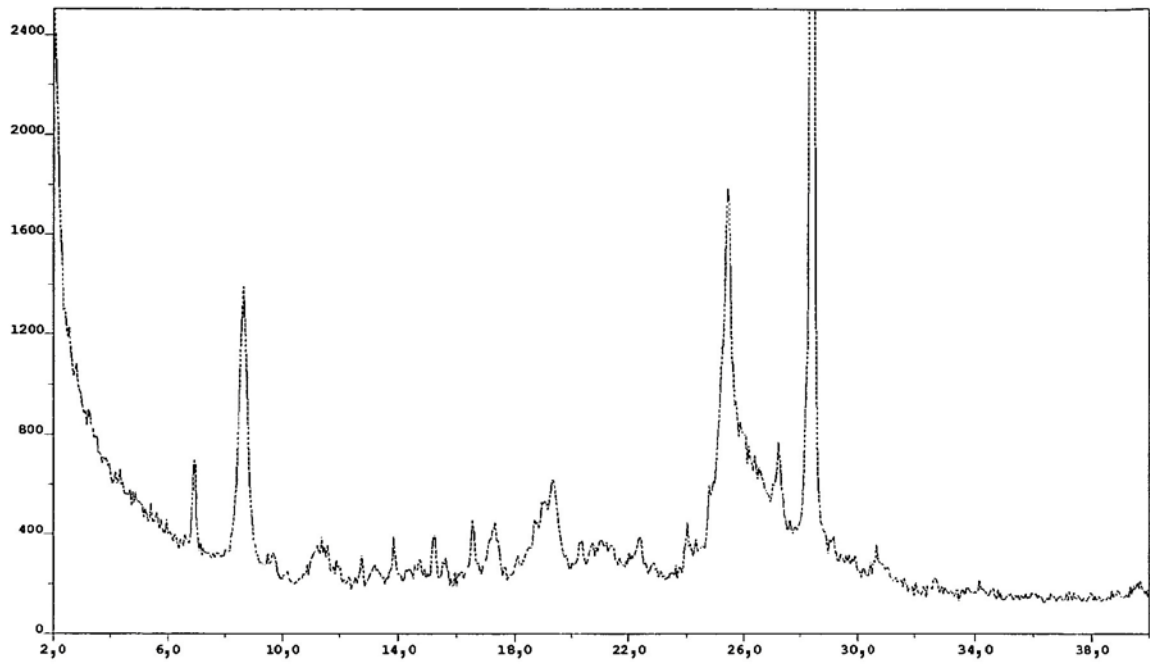


Figura 2:



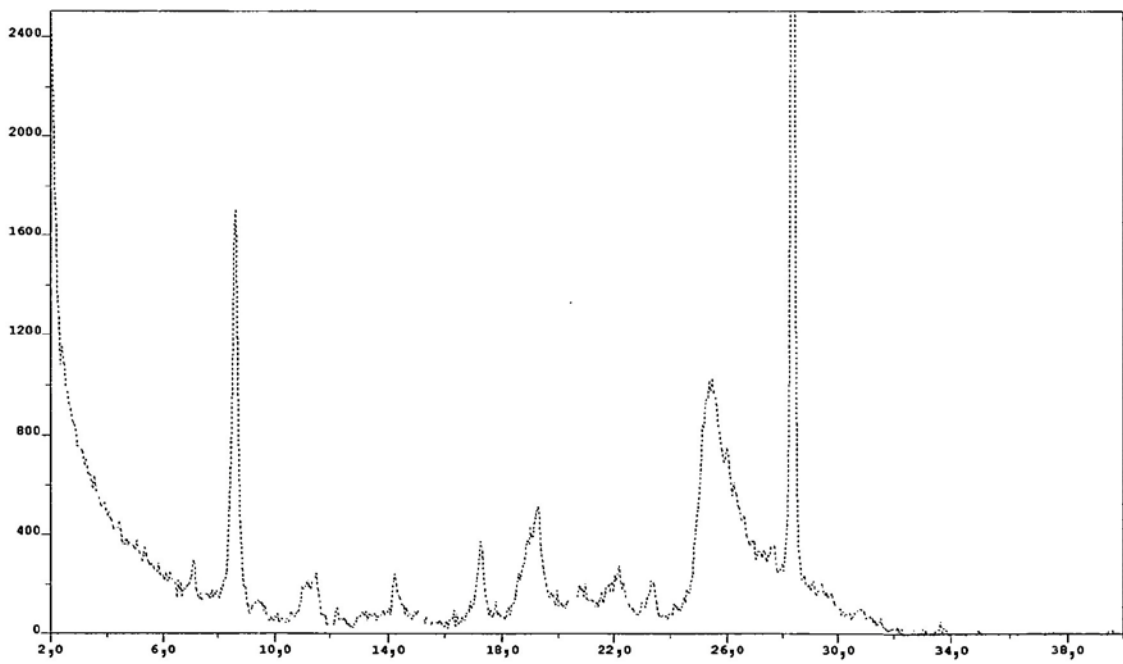
\* El pico a 28,5 corresponde a Si

Figura 3:



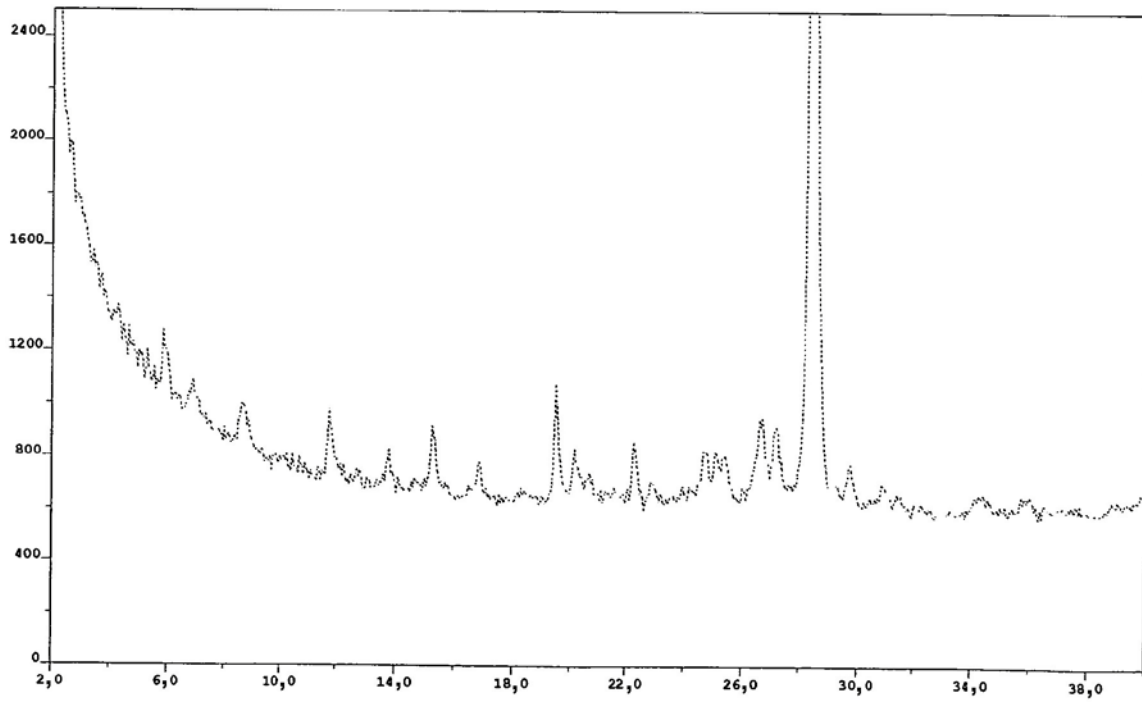
\* El pico a 28,5 corresponde a Si

Figura 4:



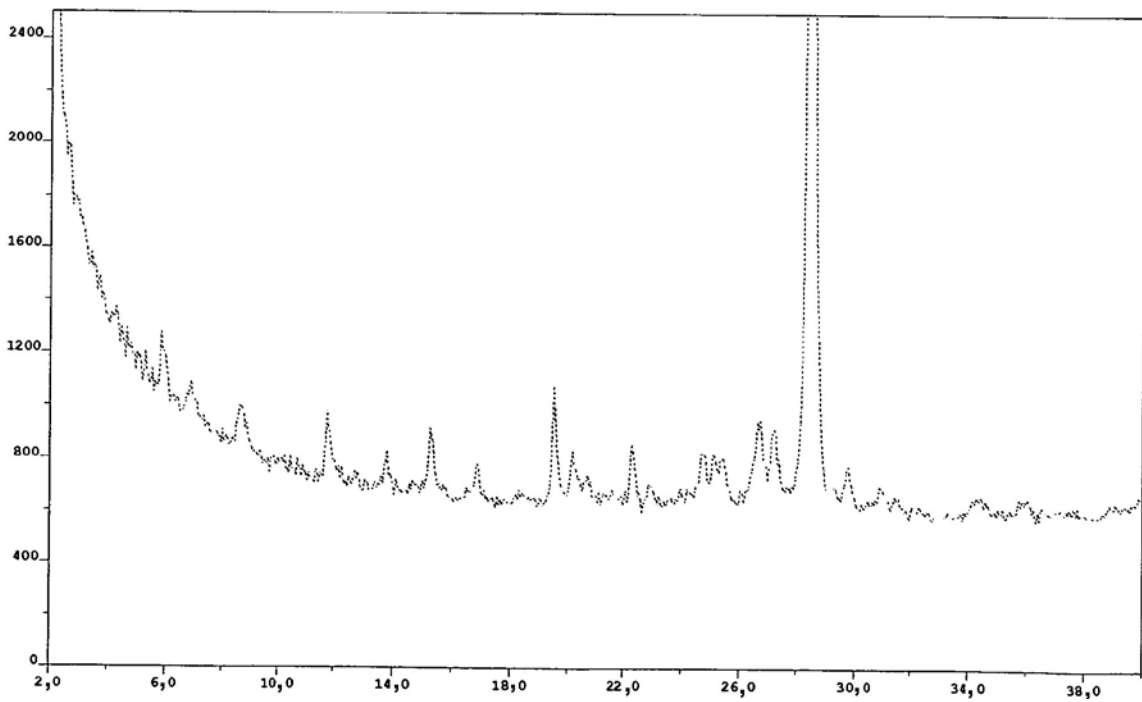
\* El pico a 28,5 corresponde a Si

Figura 5:



\* El pico a 28,5 corresponde a Si

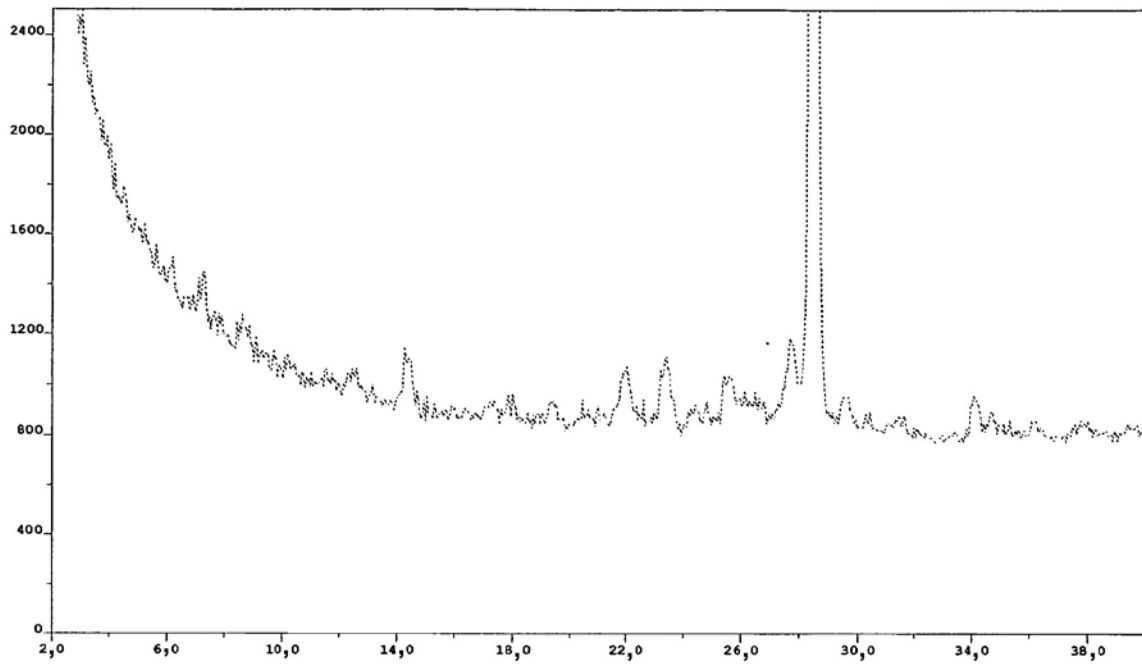
Figura 6:



\* El pico a 28,5 corresponde a Si

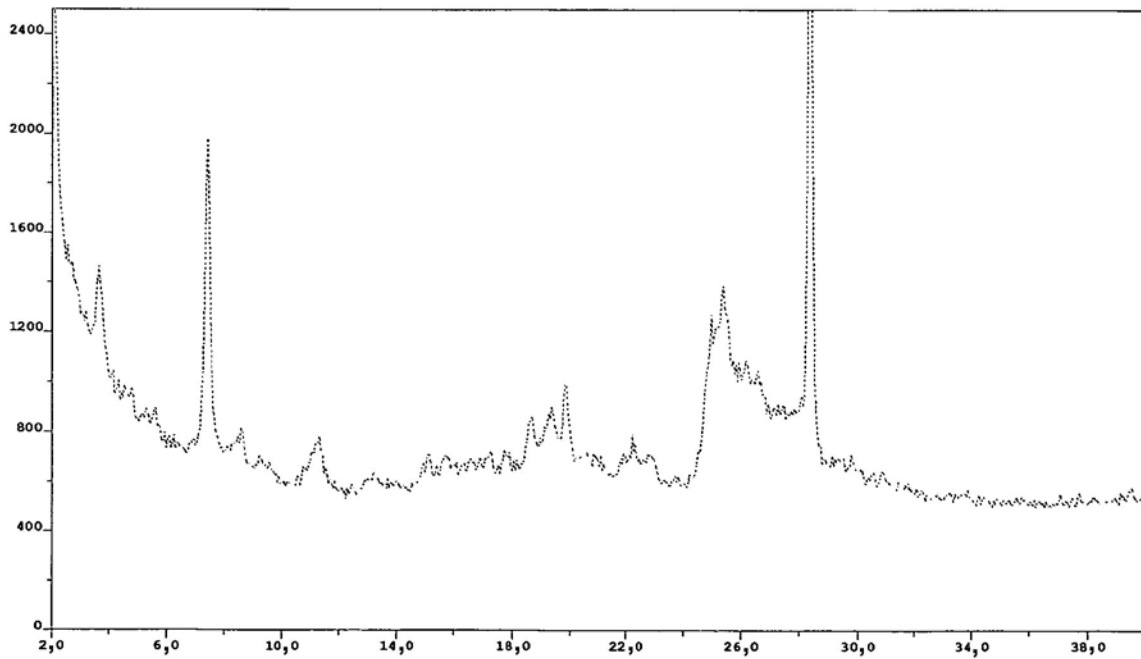


Figura 7:



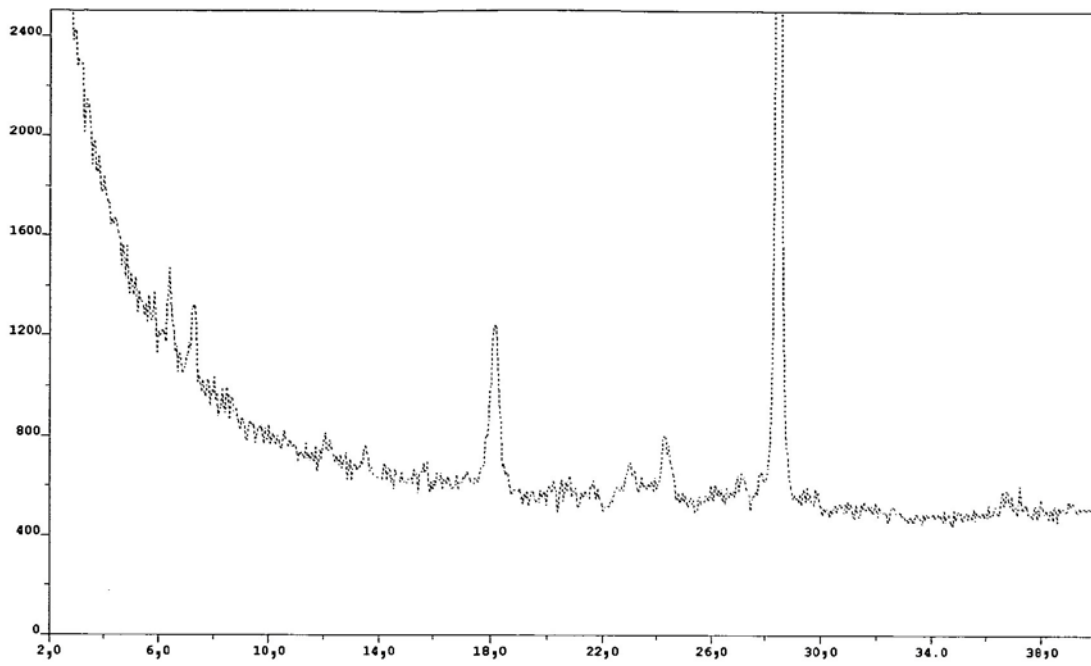
\* El pico a 28,5 corresponde a Si

Figura 8:



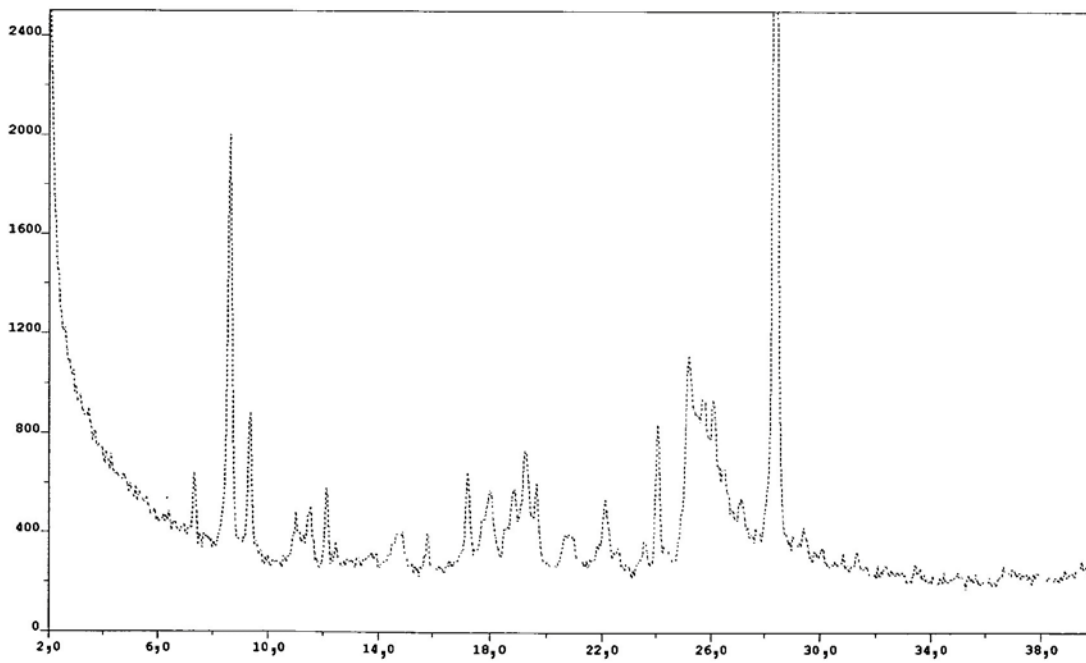
\* El pico a 28,5 corresponde a Si

Figura 9:



\* El pico a 28,5 corresponde a Si

Figura 10:



\* El pico a 28,5 corresponde a Si

Figura 11:

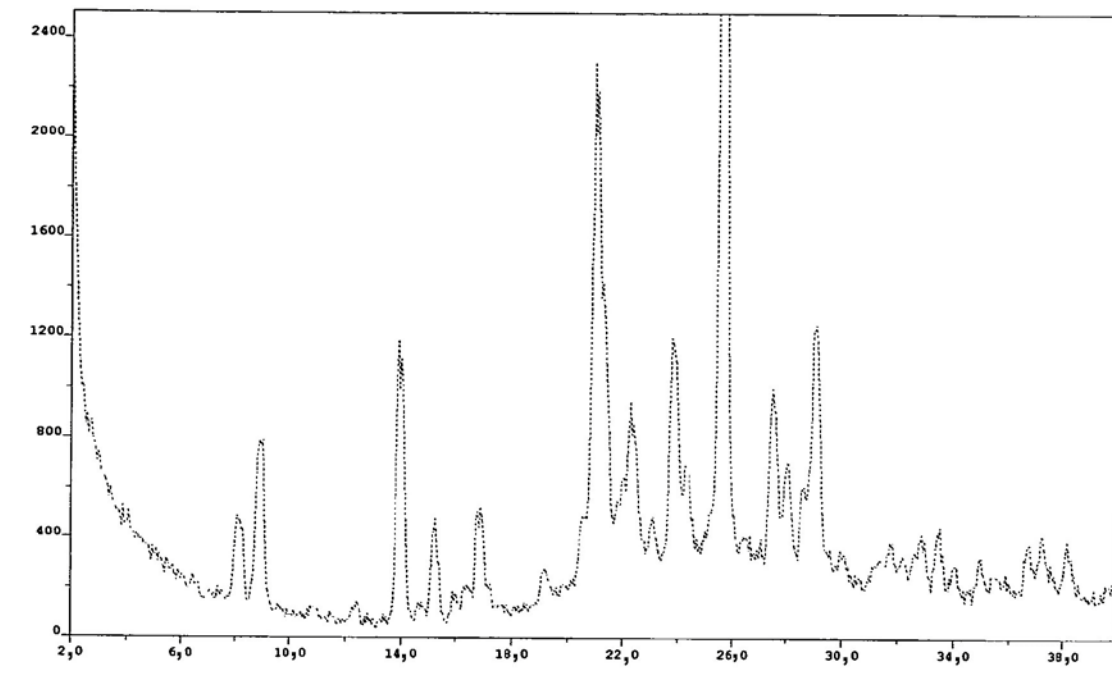
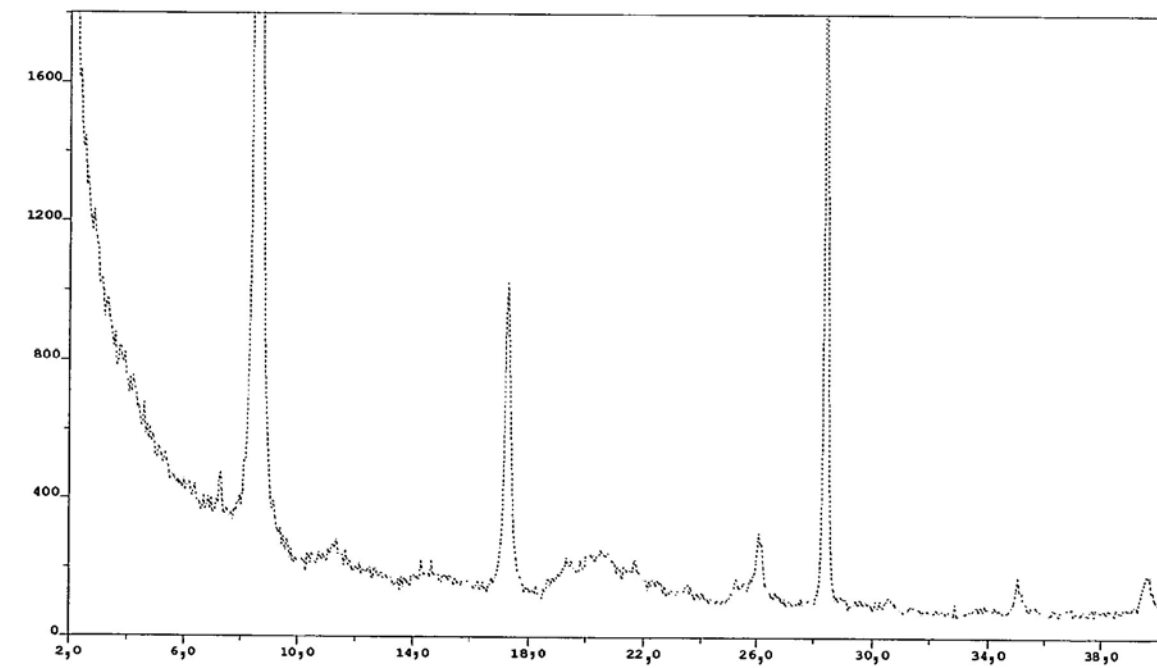
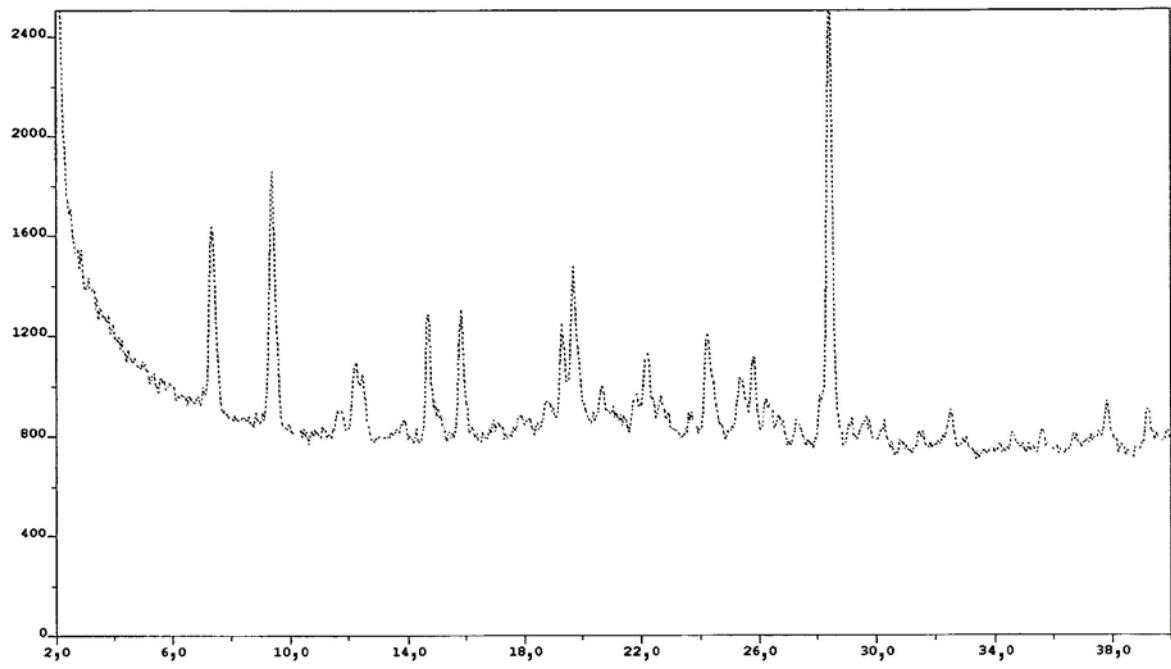


Figura 12:



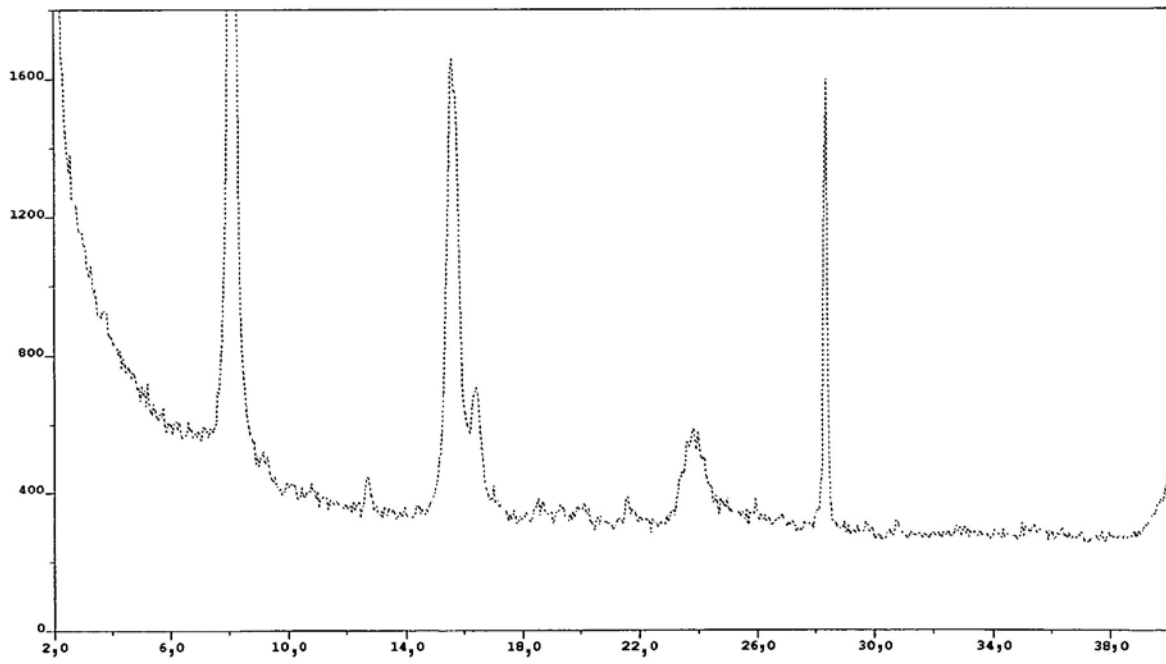
\* El pico a 28,5 corresponde a Si

Figura 13:



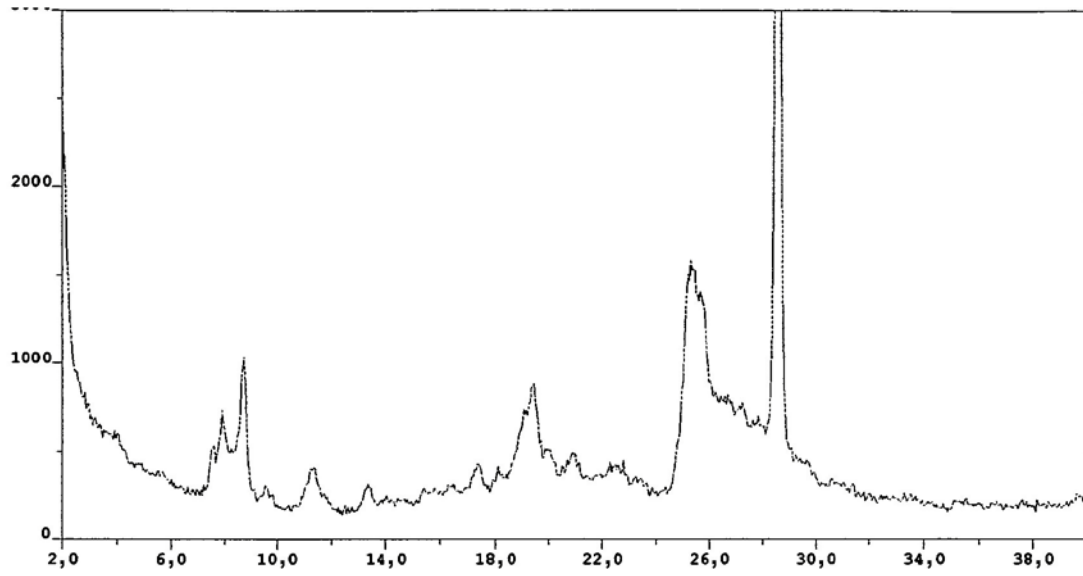
\* El pico a 28,5 corresponde a Si

Figura 14:



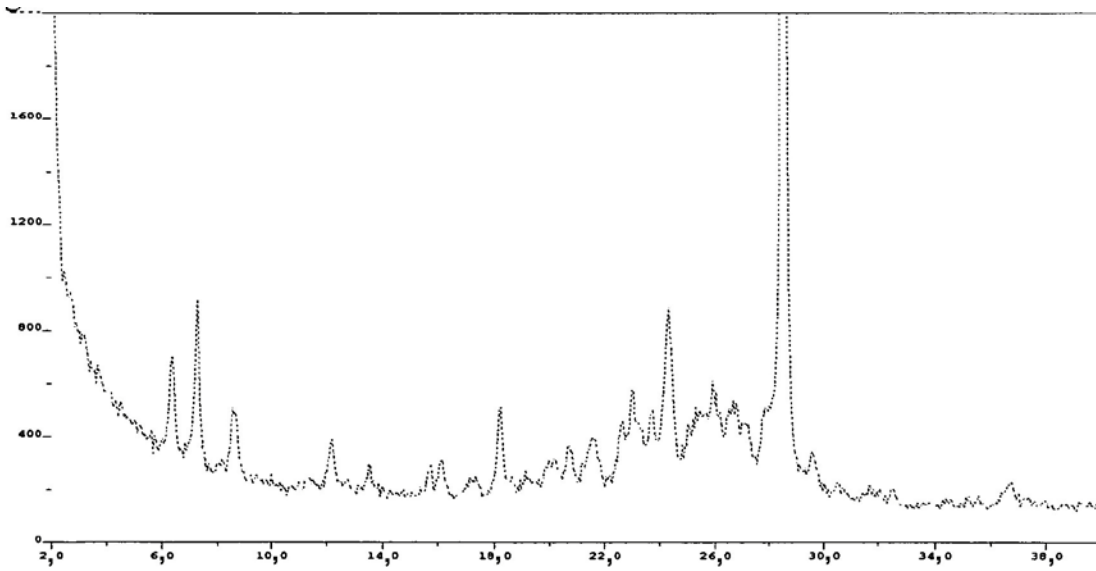
\* El pico a 28,5 corresponde a Si

Figura 15:



\* El pico a 28,5 corresponde a Si

Figura 16:



\* El pico a 28,5 corresponde a Si

Figura 17:

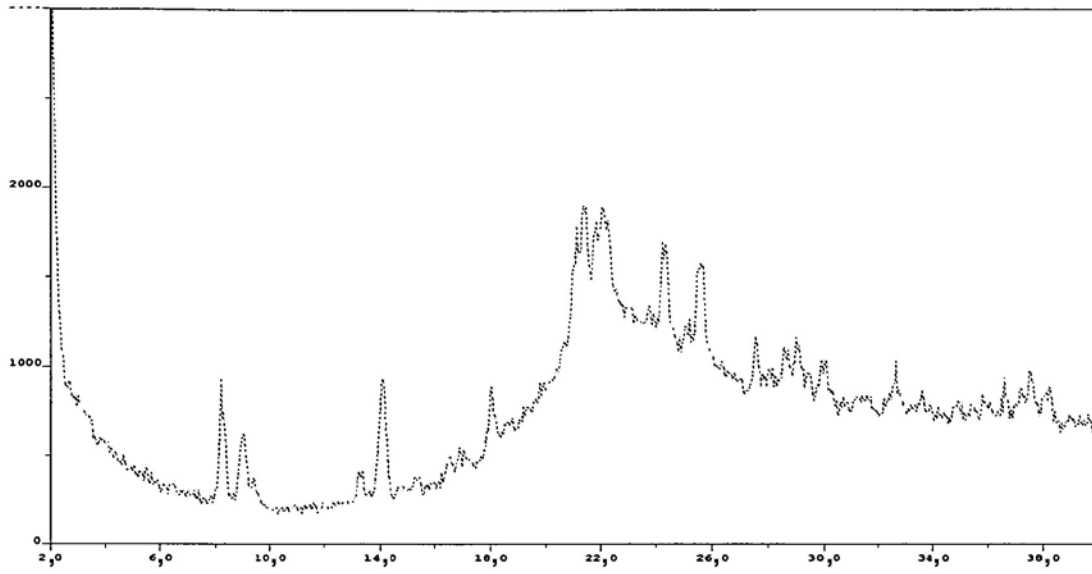
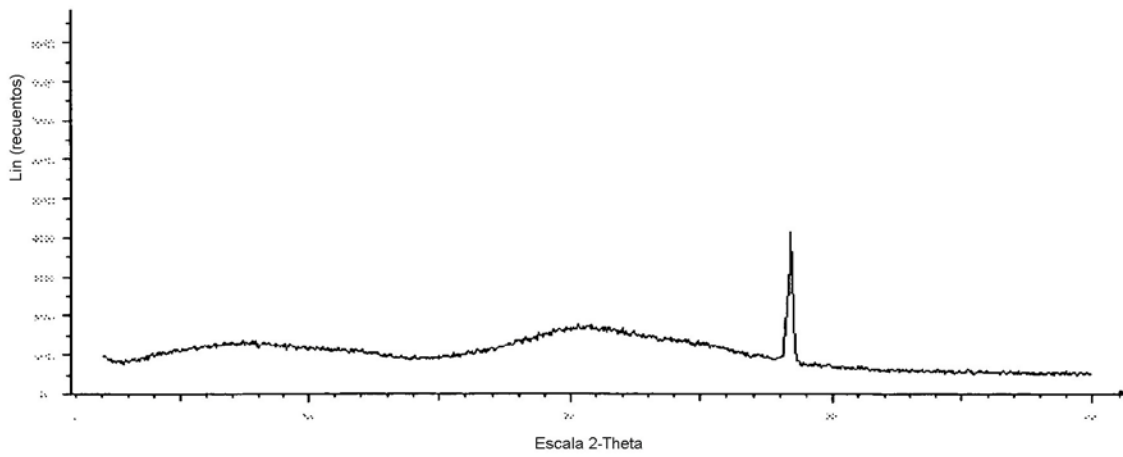


Figura 18:



\* El pico a 28,5 corresponde a polvo de silicio (111).

Figura 19:

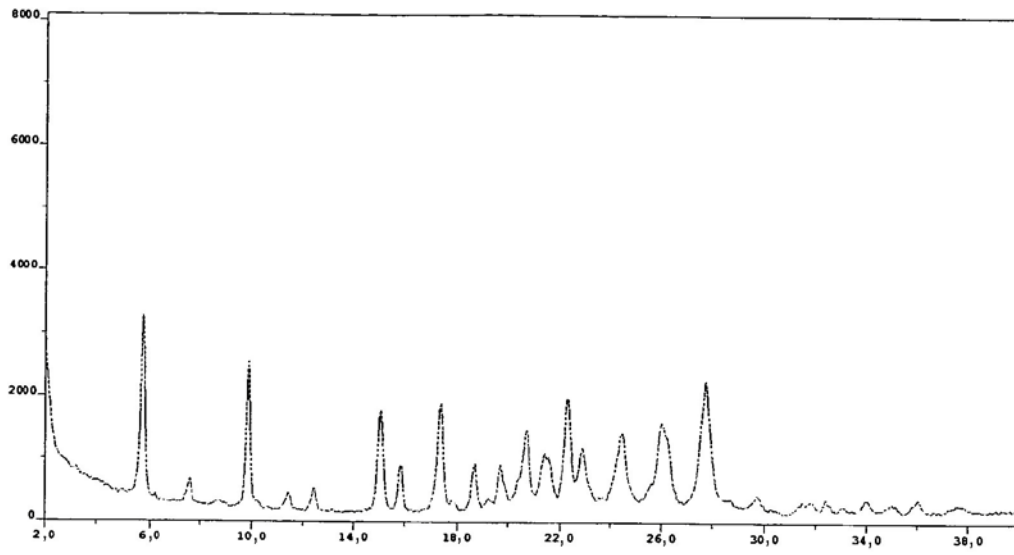


Figura 20:

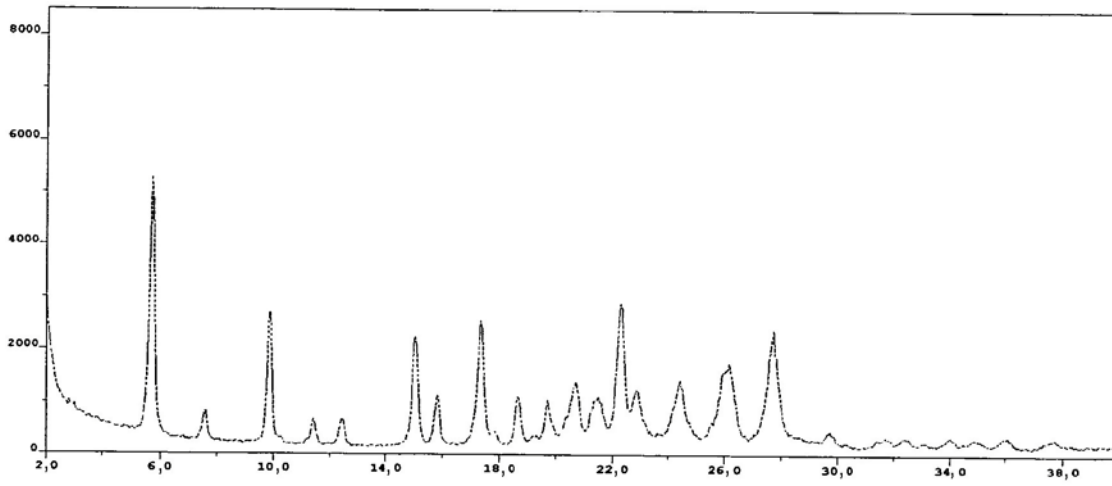


Figura 21:

11k d1 2s 2048 barr.. SR: -557,14 Hz (08.10.09 09:02)  
 NLT HCl LI-11152-2 forma T17  
 Analista Lilian

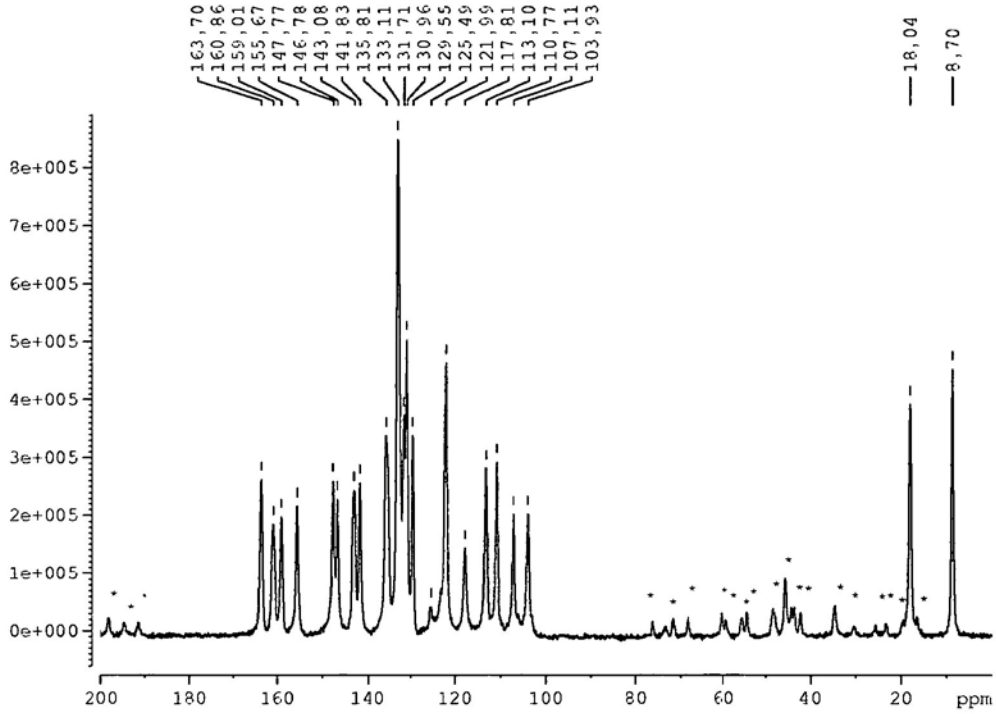


Figura 22:

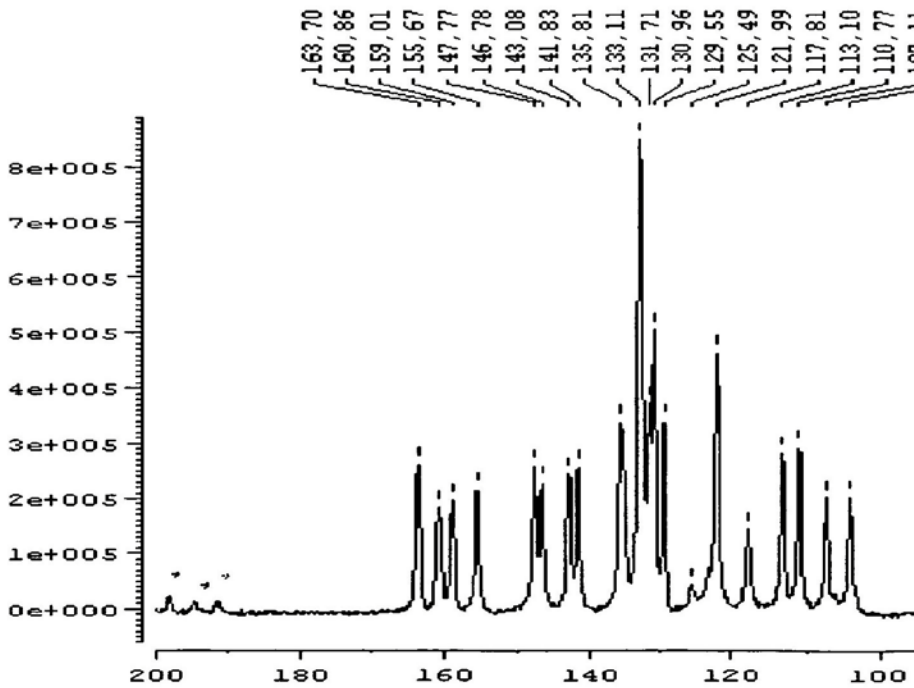




Figura 23:

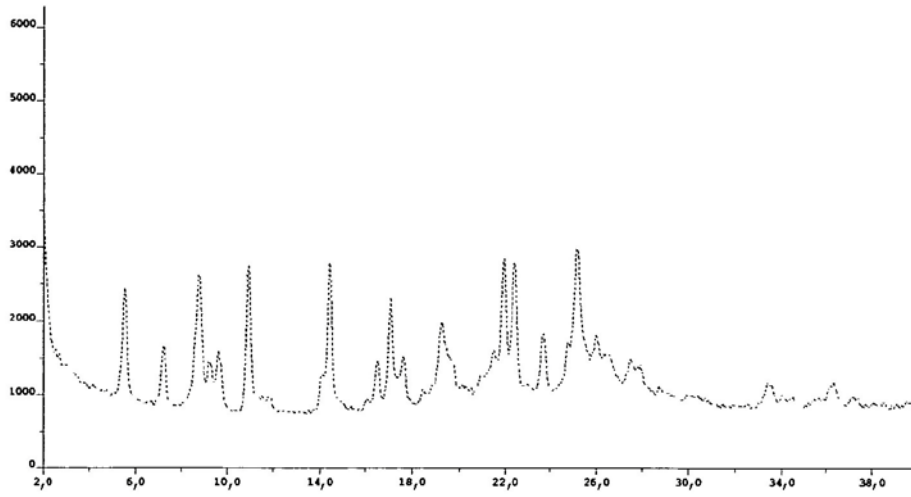


Figura 24:

