

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 489 467**

51 Int. Cl.:

A61K 31/27 (2006.01)

C07C 269/08 (2006.01)

C07C 271/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2010** **E 10796492 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014** **EP 2528599**

54 Título: **Polimorfo novedoso del clorhidrato del éster (6-dimetilaminometil-2-naftalenílico) del ácido (4-hidroxicarbamoilfenil)-carbámico**

30 Prioridad:

28.01.2010 IT MI20100121

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

02.09.2014

73 Titular/es:

CHEMI S.P.A. (100.0%)
Via dei Laboratori, 54
20092 Cinisello Balsamo (Milano), IT

72 Inventor/es:

TURCHETTA, STEFANO y
ZENONI, MAURIZIO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 489 467 T3

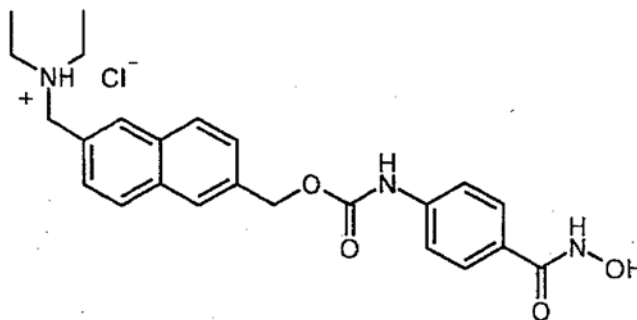
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Polimorfo novedoso del clorhidrato del éster (6-dimetilaminometil-2-naftalenílico) del ácido (4-hidroxicarbamoilfenil)-carbámico

- 5 El clorhidrato del éster (6-dimetilaminometil-2-naftalenílico) del ácido (4-hidroxicarbamoilfenil)-carbámico, también conocido como ITF 2357 y que tiene la denominación común internacional (D.C.I.) de Givinostat® es un compuesto orgánico con actividad inmunosupresora y actividad antiinflamatoria; que sufre actualmente pruebas químicas para varias enfermedades relacionadas con la capacidad inhibidora de desacetilasa de histonas del mismo.

La estructura de tal molécula se comunica a continuación.



(A)

Antecedentes de la invención

El documento US6034096 comunica la preparación (A) mientras que el documento US7329689 indica las características y la preparación de una forma polimórfica de monohidrato de compuesto molde (A), llamada forma polimórfica I.

- 15 El documento US6034096, ejemplo 12, comunica realmente la preparación del compuesto (A) en el que el producto está aislado como un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 162-165 °C (con descomposición). En el documento US7329689, con referencia al documento US 6034096, se ha establecido que el producto obtenido de acuerdo con el documento US6034096 es un producto anhidro, amorfo, higroscópico y delicuescente, difícil de manejar. Una forma cristalina monohidrato novedosa del compuesto (A), particularmente ventajosa para uso industrial
- 20 que es estable y más fácil de manejar con respecto al producto anhidro descrito previamente, se describe realmente en el documento US7329689.

Breve descripción de la invención

- Un sujeto de la presente invención es una forma polimorfa del compuesto (A) y procedimientos para la preparación del mismo. La forma cristalina novedosa sujeto de la presente invención se indicará a partir de ahora de aquí en adelante
- 25 como forma polimorfa II del compuesto (A) y se caracteriza por la propiedad de tener una solubilidad en agua mayor con respecto al monohidrato descrito en el documento US7329689, es decir la forma polimorfa I del compuesto (A).

Descripción de los dibujos

La figura 1 describe el perfil de PXRD de forma II de ITF 2357.

La figura 2 describe el perfil de DSC de forma II de ITF 2357.

- 30 La figura 3 describe el perfil de TGA de forma II de ITF 2357.

La figura 4 describe el perfil de FTIR de forma II de ITF 2357.

- La figura 5 describe el perfil de los difractogramas de estabilidad de ITF 2357 de forma II a 40 °C, humedad relativa al 75 % a tiempos diferentes. En particular, el primer difractograma desde la parte inferior se lleva a cabo a tiempo 0, el segundo difractograma desde la parte inferior se lleva a cabo después de 2 días, el tercer difractograma desde la parte inferior se lleva a cabo después de 7 días y el cuarto difractograma desde la parte inferior se lleva a cabo después de
- 35 15 días.

Descripción detallada de la invención

Durante los experimentos dirigidos a identificar formas sólidas novedosas del compuesto (A), se descubrió sorprendentemente la forma II cristalina novedosa de tal compuesto, cuyas características de solubilidad en agua son

más favorables con respecto a la forma I de monohidrato conocida, porque la forma novedosa II tiene solubilidad mayor con respecto a la forma I. Tal característica del polimorfo novedoso es particularmente interesante dado que la solubilidad en agua de un compuesto tiene un impacto sobre la biodisponibilidad de tal compuesto (véase Pharmaceutical Research, vol. 12, n.º 3, 1995, página 413 "*las correlaciones entre solución in vitro y biodisponibilidad in vitro son amplias...*"), resumiendo así la posibilidad de administrar el compuesto (A) en una forma más biodisponible, incrementando las posibilidades de usar el ingrediente activo y de contribuir a diversificar dosificaciones del mismo.

De hecho, se llevó a cabo un ejemplo comparativo entre la forma I del compuesto (A) (monohidrato preparado según se describe en el documento US7329689) y la forma II del compuesto (A), sujeto de la presente invención.

Se agitaron 10 mg de compuesto (A) en forma cristalina I en 10 ml de una solución de cloruro de sodio al 0,9 % (solución isotónica) a 37 °C durante 24 horas. La concentración del producto en fase líquida se midió al final.

La tabla 1 indica los datos de solubilidad obtenidos.

Tabla 1

	Solubilidad (mg/ml)	Solubilidad relativa frente a la forma I
Forma I	0,154	1,00
Forma II	0,226	1,47

Los datos indicados muestran que la forma novedosa II es 1,47 veces más soluble que la forma conocida I.

La forma cristalina II de ITF 2357 se caracteriza por un perfil de difractograma de rayos X en polvo (PXRD) como se ejemplifica en la figura 1 y/o por un perfil de DSC como se ejemplifica en la figura 2 y/o por un perfil de TGA (termogravimetría) como se ejemplifica en la figura 3 y/o por un perfil de FTIR (espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier) como se ejemplificó en la figura 4.

Los picos característicos que distinguen los diagramas de PXRD, DSC, TGA y FTIR mencionados anteriormente son aquellos indicados más adelante.

Así, un sujeto de la presente invención es el clorhidrato del éster (6-dimetilaminometil-2-naftalenílico) del ácido (4-hidroxycarbamoilfenil)-carbámico en la forma cristalina II, caracterizado por el perfil de difractograma de rayos X en polvo (PXRD) indicado en la figura 1, cuyos picos característicos se observan en las siguientes posiciones 2 θ : 5,10; 10,07; 14,90; 15,15; 15,67; 17,24; 17,84; 18,51; 19,23; 20,25; 20,37; 22,01; 22,63; 23,12; 24,76; 25,40; 27,78; 28,97; 31,02 grados, con un margen de error en el valor indicado para cada pico de $\pm 0,20$ grados (2 θ).

La tabla 2 indica los datos con respecto a los picos observados en el difractograma PXRD.

La forma cristalina II se caracteriza por el perfil de DSC indicado en la figura 2. Tal diagrama muestra un pico endotérmico (debido a la fusión del producto) con aparición de pico a 199,6 °C, pico a 206,8 °C y entalpía de fusión de 33,7 julios/gramo. Una realización preferida de la invención está representada por lo tanto por forma cristalina II de ITF 2357 que tiene un perfil de DSC que muestra un pico endotérmico con aparición de pico entre 199 y 201 °C, pico entre 206 y 207 °C y entalpía de fusión entre 15 y 40 julios/g.

La forma cristalina II del clorhidrato del éster (6-dimetilaminometil-2-naftalenílico) del ácido (4-hidroxycarbamoilfenil)-carbámico se caracteriza por el perfil de TGA indicado en la figura 3. Tal diagrama no muestra cambio significativo en pérdida de masa hasta más allá de 200 °C, donde comienza una pérdida de masa progresiva debida a la degradación de la muestra.

La forma cristalina II del clorhidrato del éster (6-dimetilaminometil-2-naftalenílico) del ácido (4-hidroxycarbamoilfenil)-carbámico se caracteriza por el espectro de FTIR indicado en la figura 4 (dispersión en Nujol) cuyos picos característicos se observan en las siguientes frecuencias: 3265; 3117; 2578; 1731; 1640; 1556; 1504; 1471; 1406; 1314; 1272; 1259; 1212; 1167; 1151; 1128; 1055; 1021; 1010; 999; 894; 859; 816; 762; 740; 714 cm⁻¹, con un margen de error en el valor indicado para cada pico de ± 2 (cm⁻¹).

Tabla 2

Pos. [2 θ]	Altura [cm]	FWHM [2 θ]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
3,5057	18,22	0,6691	25,20339	0,53
5,0947	5419,85	0,1338	17,34591	100,00
10,0732	2259,55	0,1673	8,78139	66,07

(Continuación)

Pos. [°2θ]	Altura [cm]	FWHM [°2θ]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
11,1841	136,14	0,1004	7,91151	3,98
12,0262	483,84	0,1506	7,35939	14,15
12,6534	39,73	0,2007	6,99598	1,16
14,9038	207,59	0,0836	5,94427	6,07
15,1546	443,60	0,1338	3,84646	12,97
15,6734	213,97	0,1171	5,65409	6,26
17,2397	150,43	0,1004	5,14375	4,40
17,8380	629,52	0,1171	4,97257	18,41
13,5102	523,98	0,1506	4,79347	15,32
19,2346	374,91	0,1171	4,61456	10,96
19,8049	82,19	0,1338	4,48294	2,40
20,2473	2352,43	0,0836	4,38587	58,79
20,3694	1804,49	0,0836	4,35996	52,77
20,8622	1175,35	0,1506	4,25807	34,37
21,7398	133,23	0,1004	4,08813	3,90
22,0071	583,96	0,1673	4,03907	17,08
22,6302	212,76	0,0835	3,92925	6,22
22,8803	160,67	0,1171	3,88686	4,70
23,1245	223,35	0,1338	3,84636	6,53
23,6751	233,54	0,1171	3,75815	6,83
24,5784	268,10	0,1338	3,62204	7,84
24,7640	350,77	0,0836	3,59531	10,26
25,4012	989,41	0,0836	3,50655	28,93
25,1634	83,67	0,1673	3,40610	2,45
26,6452	109,44	0,2675	3,34560	3,20
27,2107	36,57	0,1171	3,27734	1,07
27,7833	564,94	0,1673	3,21108	16,52
29,4008	28,72	0,1338	3,14265	0,84
28,9678	251,19	0,0836	3,08242	7,34
29,9611	74,49	0,2007	2,98245	2,18
30,6880	168,54	0,0502	2,91344	4,93
31,0225	314,48	0,1506	2,88279	9,20
31,8474	42,24	0,1338	2,80998	1,24
32,6256	290,56	0,1171	2,74471	8,50
33,3718	97,84	0,1171	2,68502	2,86
33,8378	94,40	0,2007	2,64910	2,76
34,8422	72,58	0,1004	2,57501	2,12
35,7113	56,21	0,1171	2,51430	1,54
35,9699	112,50	0,1004	2,49682	3,29
38,6888	23,63	0,1673	2,32739	0,69
39,3127	40,39	0,2007	2,29188	1,18

La forma cristalina II de ITF 2357 sujeto de la presente invención se puede obtener por diversas técnicas de cristalización. Por ejemplo, se puede obtener por cristalización del producto amorfo según se obtiene en el ejemplo 12 del documento US6034096, a partir de disolventes tales como alcoholes, ésteres, cetonas, éteres, amidas, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos, nitrilos y/o mezclas de los mismos. En particular se prefieren disolventes alcohólicos C₁-C₆, ésteres de alquilo C₁-C₆ de ácidos carboxílicos C₁-C₆. Incluso más en particular, la

forma II se obtuvo por cristalización de ITF 2357 a partir de metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, 2-metoxietanol, isobutanol y mezclas de metanol con ésteres tales como formiato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-propilo, carbonato de dietilo y benzoato de etilo, a partir de mezclas de metanol con éteres tales como 1,4-dioxano, THF, 1,2-dimetoxietano, éter diisopropílico y éter t-butil-metílico, a partir de mezclas de acetona con amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida, a partir de una mezcla de metanol y benzonitrilo, a partir de una mezcla de alcohol bencílico con metilciclohexano, a partir de una mezcla de metanol y tolueno.

Se llevaron a cabo ensayos de estabilidad en forma II de ITF 2357, revelando que tal forma cristalina es estable. En detalle, se depositó una muestra de forma II de ITF 2357 en una capa fina que tiene un grosor de aproximadamente 0,5 cm en una placa de Petri y se situó en un ambiente con una humedad constante del 75 %, a una temperatura constante de 40 °C durante dos semanas. Las muestras se tomaron después de 2, 7 y 15 días y se analizaron por difracción de rayos X en polvo (PXRD). Los resultados de tales experimentos se resumieron en la figura 5, donde los difractogramas obtenidos de las muestras de diversas recogidas se indicaron de forma superpuesta. La figura 5 muestra claramente que no se observaron modificaciones en ninguna de las muestras examinadas y así muestra que la forma cristalina II de ITF 2357 muestra estabilidad alta incluso sometida a condiciones de almacenamiento con tensiones.

Además las formulaciones farmacéuticas que comprenden el clorhidrato del éster (6-dimetilaminometil-2-naftalenílico) del ácido (4-hidroxicarbamoilfenil)-carbámico en forma cristalina II y un excipiente y/o coadyuvante farmacéuticamente aceptable, forman un sujeto de la presente invención donde tales formulaciones son preferentemente sólidas e incluso más preferentemente están en forma de comprimidos.

Los siguientes ejemplos aclaran en detalle las condiciones usadas para obtener forma II de ITF 2357, pero no se consideran restrictivos con respecto al alcance de protección de la presente invención.

Parte experimental

La caracterización de la forma cristalina III de ITF 25347 se llevó a cabo por las siguientes técnicas espectroscópicas, de acuerdo con las siguientes condiciones experimentales:

DRXP (difracción de rayos X en polvo)

Condiciones experimentales

Tipo de instrumento: X'Pert PRO PANalytical

Tipo de medida: un escaneo

Longitud de onda de medida: Cu K α 1

Material que constituye el ánodo: Cu

Voltaje del tubo de rayos X: 40

Corriente del tubo de rayos X (mA): 40

Tipo de movimiento de la muestra: Rotación

Tiempo de rotación de la muestra (s): 1,0

Grosor del filtro (mm): 0,020

Material del filtro: Ni

Nombre del detector: X'Celerator

Tipo de detector: Detector RTMS

Eje de barrido: Gonio

Intervalo de barrido (°): 3,0000-39,9987

Amplitud del intervalo de medida (°): 0,0167

N.º de puntos: 2214

Modo de barrido: Continuo

Tiempo de recuento(s): 12,700

Prog. informático de aplicación: X'Pert Data Collector vs. 2.2d

Prog. informático de control de instrumento: XPERT-PRO vs. 1.9B

Temperatura Temperatura ambiente

FTIR

Condiciones experimentales

5	Tipo de instrumento:	Nicolet FT-IR 6700 ThermoFischer
	Intervalo espectral (estándar):	7800-350 cm^{-1}
	Intervalo espectral (Option, Csl Optics):	6400-200 cm^{-1}
	Intervalo espectral (Option, Extended-Range Optics):	11000-375 cm^{-1}
10	Intervalo espectral (Option, Multi-Range Optics):	27000-15 cm^{-1}
	Resolución óptica:	0,09 cm^{-1}
	Ruido de fondo entre picos (barrido de 1 minuto):	< 8,68 x 10 ⁻⁶ AU*
	Ruido de fondo RMS (barrido de 1 minuto):	< 1,95 x 10 ⁻⁶ AU*
	Linealidad de ordenadas:	T al 0,07 %
15	Precisión de longitud de onda:	0,01 cm^{-1}
	Velocidad de barrido lineal mínima:	0,158 cm/s
	Velocidad de barrido lineal máxima:	6,33 cm/s
	Número de velocidad de barrido:	15
	Barrido rápido (espectros/segundo a 16 cm^{-1} , 32 cm^{-1}):	65,95
20	Número de barridos de muestra:	32
	Número de barridos de fondo:	32
	Resolución:	4,000 cm^{-1}
	Aumento de muestra:	8,0
	Velocidad óptica:	0,6329
25	Abertura:	100,00
	Detector:	DTGS KBr
	Deflector de rayo:	KBr
	Fuente:	IR

DSC/TGA

30	Condiciones experimentales	
	Tipo de instrumento:	STA 409 PC Luxx® Netzsch
	Velocidad de calentamiento y enfriamiento:	0,01 K/minuto 50 K/min
	Resolución de TG:	hasta 0,00002 %
	Resolución DSC:	< 1 μW (K sensor)
35	Sensibilidad de DSC	8 $\mu\text{V/mW}$ (sensor K)
	Atmósfera:	Inerte (nitrógeno)
	Control del flujo de gas:	2 gases de descarga y 1 gas de protección

Gas de descarga:	Nitrógeno
Velocidad del gas de descarga:	60 ml/min
Gas de protección:	Nitrógeno
Velocidad del gas de protección:	20 ml/min
5 Crisol:	Bandeja Al de DSC/TG
Velocidad de calentamiento:	10 °C/min
Rampa de calentamiento de DSC:	de 30 °C a 280 °C
Rampa de calentamiento de TGA:	de 40 °C a 500 °C

Ejemplos

- 10 La preparación de ITF 2357 usado como material de partida en los siguientes ejemplos, se puede llevar a cabo por los procedimientos descritos en el documento US6034096 o en el documento US7329689.

Ejemplo 1

Preparación de ITF2357 en forma cristalina II por cristalización a partir de metanol.

- 15 Se introducen 4,0 g de ITF 2357 dentro de un matraz de 250 ml, seguidos por 80 ml de metanol. La mezcla se agita y calienta a reflujo hasta la solución completa del sólido. El reflujo se mantiene durante 15', después la mezcla se enfría a 25 °C, dejando en agitación en tales condiciones durante una hora. Después, el sólido obtenido se filtra en filtro de Buchner, lavando con 10 ml de metanol. Esto permite obtener 3,1 g de sólido húmedo que se seca en un evaporador rotatorio a 45 °C durante una noche al vacío (5999,49 Pa (45 mm de Hg)). Se obtienen 2,1 g de ITF 2357 en forma cristalina II, como se confirma por el análisis de PXRD.

20 Ejemplo 2

Preparación de ITF2357 en forma cristalina II por resuspensión en etanol

Se añaden 4,0 g de ITF 2357 y 180 ml de etanol absoluto dentro de un matraz de 250 ml. La mezcla se lleva a reflujo en agitación, lo insoluble aún presente se filtra a tal temperatura, se lava con etanol y se seca a 45 °C al vacío (5999,49 Pa (45 mm de Hg)) durante 10 horas, obteniéndose 2,8 g de ITF 2357 en forma cristalina II.

25 Ejemplo 3

Preparación de ITF2357 en forma cristalina I por resuspensión en isopropanol

- 30 Se añaden dentro de un matraz de 250 ml 4,0 g de ITF 2357 y 40 ml de isopropanol. La mezcla se mantiene en agitación a 25 °C durante 8 horas, después el sólido resultante se filtra y se lava usando 10 ml de isopropanol. El producto obtenido se seca durante 16 horas a 40 °C en agitación (6666,1 Pa (50 mm de Hg)), obteniendo 3,7 g de ITF 2357 en forma cristalina II.

Ejemplo 4

Preparación de ITF2357 en forma cristalina II por cristalización de metanol-acetona

- 35 Se añaden 5,0 g de ITF 2357 y 70 ml de metanol en un matraz de 250 ml y se llevan a temperatura de reflujo (65 °C); se observa solución completa a tal temperatura. Se añaden así 44 ml de acetona a la solución en aproximadamente 20 minutos. Se observa la precipitación de algunos cristales. La temperatura se lleva a 25 °C, con formación de un precipitado abundante. Ello se enfría así a 5 °C y se deja en agitación en tales condiciones durante 30 minutos. Después, el sólido se filtra en filtro de Buchner, lavándolo con 10 ml de acetona. Se obtienen 5,4 g de un sólido húmedo, que se seca al vacío (6666,1 Pa (50 mm de Hg)) a 45 °C durante 12 horas. Se obtienen así 4,2 g de ITF 2357 en forma cristalina II.

40 Ejemplo 5

Preparación de ITF2357 en forma cristalina II por cristalización a partir de metanol-éter metil- t-butílico

Se añaden 5,0 g de ITF 2357 y 70 ml de metanol en un matraz de 250 ml y se llevan a la temperatura de reflujo (65 °C); se observa solución completa a dicha temperatura. Se añaden así 14 ml de éter metil-t-butílico a la solución en aproximadamente 10 minutos.

- 45 La temperatura se lleva a 25 °C, con formación de un precipitado abundante y se deja en agitación en tales

condiciones durante 30 minutos. Después, el sólido se filtra en filtro de Buchner, lavándose con 10 ml de éter metil-t-butílico. Se obtienen 4,9 g de un sólido húmedo, que se seca al vacío (6666,1 Pa (50 mm de Hg)) a 45 °C durante 12 horas. Se obtienen así 4,5 g de ITF 2357 en forma cristalina II.

REIVINDICACIONES

1. Clorhidrato del éster (6-dimetilaminometil-2-naftalenílico) del ácido (4-hidroxycarbamoilfenil)-carbámico en forma cristalina II, caracterizado porque tiene un espectro de difracción de rayos X en polvo que tiene los siguientes picos $\pm 0,20^\circ$ (2 θ): 5,10; 10,07; 14,90; 15,15; 15,67; 17,24; 17,84; 18,51; 19,23; 20,25; 20,37; 22,01; 22,63; 23,12; 24,76; 25,40; 27,78; 28,97; 31,02.
2. Clorhidrato del éster (6-dimetilaminometil-2-naftalenílico) del ácido (4-hidroxycarbamoilfenil)-carbámico en forma cristalina II, de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un perfil de DSC que muestra un pico endotérmico con aparición de pico a 199-201 °C, pico a 206-207 °C y entalpía de fusión de 15-40 julios/g.
3. Clorhidrato del éster (6-dimetilaminometil-2-naftalenílico) del ácido (4-hidroxycarbamoilfenil)-carbámico en forma cristalina II, de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un perfil de DSC que muestra un pico endotérmico con aparición de pico a 199,6 °C, pico a 206,8 °C y entalpía de fusión de 33,7 julios/g.
4. Clorhidrato del éster (6-dimetilaminometil-2-naftalenílico) del ácido (4-hidroxycarbamoilfenil)-carbámico en forma cristalina II, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por un perfil de TGA en el que no se observa cambio significativo en pérdida de masa hasta aproximadamente 200 °C.
5. Clorhidrato del éster (6-dimetilaminometil-2-naftalenílico) del ácido (4-hidroxycarbamoilfenil)-carbámico en forma cristalina II, de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un espectro FTIR que muestra los siguientes picos (± 2 cm⁻¹): 3265; 3117; 2578; 1731; 1640; 1556; 1504; 1471; 1406; 1314; 1272; 1259; 1212; 1167; 1151; 1128; 1055; 1021; 1010; 999; 894; 859; 816; 762; 740; 714 cm⁻¹.
6. Procedimiento para obtener el clorhidrato del éster (6-dimetilaminometil-2-naftalenílico) del ácido (4-hidroxycarbamoilfenil)-carbámico en forma cristalina II, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo someter el clorhidrato del éster (6-dimetilaminometil-2-naftalenílico) del ácido (4-hidroxycarbamoilfenil)-carbámico a cristalización a partir de disolventes tales como alcoholes, ésteres, cetonas, éteres, amidas, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos, nitrilos y/o mezclas de los mismos.
7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que los disolventes son alcoholes C₁-C₆ y/o ésteres de alquilo C₁-C₆ de ácidos carboxílicos C₁-C₆.
8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el disolvente es metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, 2-metoxietanol, isobutanol.
9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el disolvente es una mezcla de metanol con ésteres, preferentemente formiato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-propilo, carbonato de dietilo, benzoato de etilo, una mezcla de metanol con éteres, preferentemente 1,4-dioxano, THF, 1,2-dimetoxietano, éter diisopropílico, éter metil-t-butílico, una mezcla de acetona con amidas, preferentemente dimetilformamida o dimetilacetamida, una mezcla de metanol y benzonitrilo, una mezcla de alcohol bencílico y metilciclohexano, una mezcla de metanol y tolueno.
10. Formulaciones farmacéuticas sólidas que comprenden el clorhidrato del éster (6-dimetilaminometil-2-naftalenílico) del ácido (4-hidroxycarbamoilfenil)-carbámico en forma cristalina II de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y al menos un excipiente y/o coadyuvante farmacéuticamente aceptable.
11. Formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 10, en forma de comprimidos.

Figura 1

Perfil de PXRD de forma II de ITF 2357

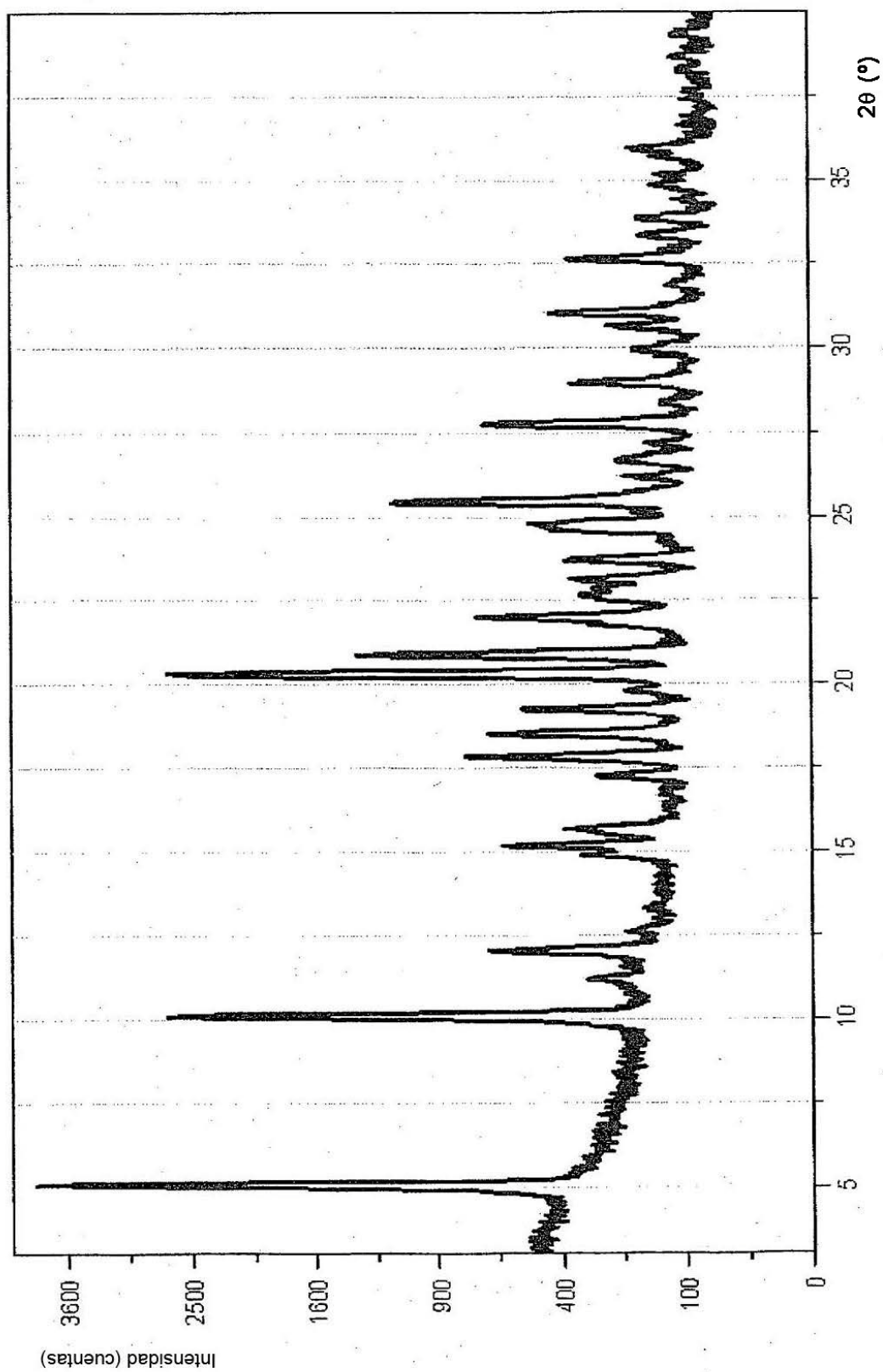


Figura 2

Perfil de DSC de forma II de ITF 2357

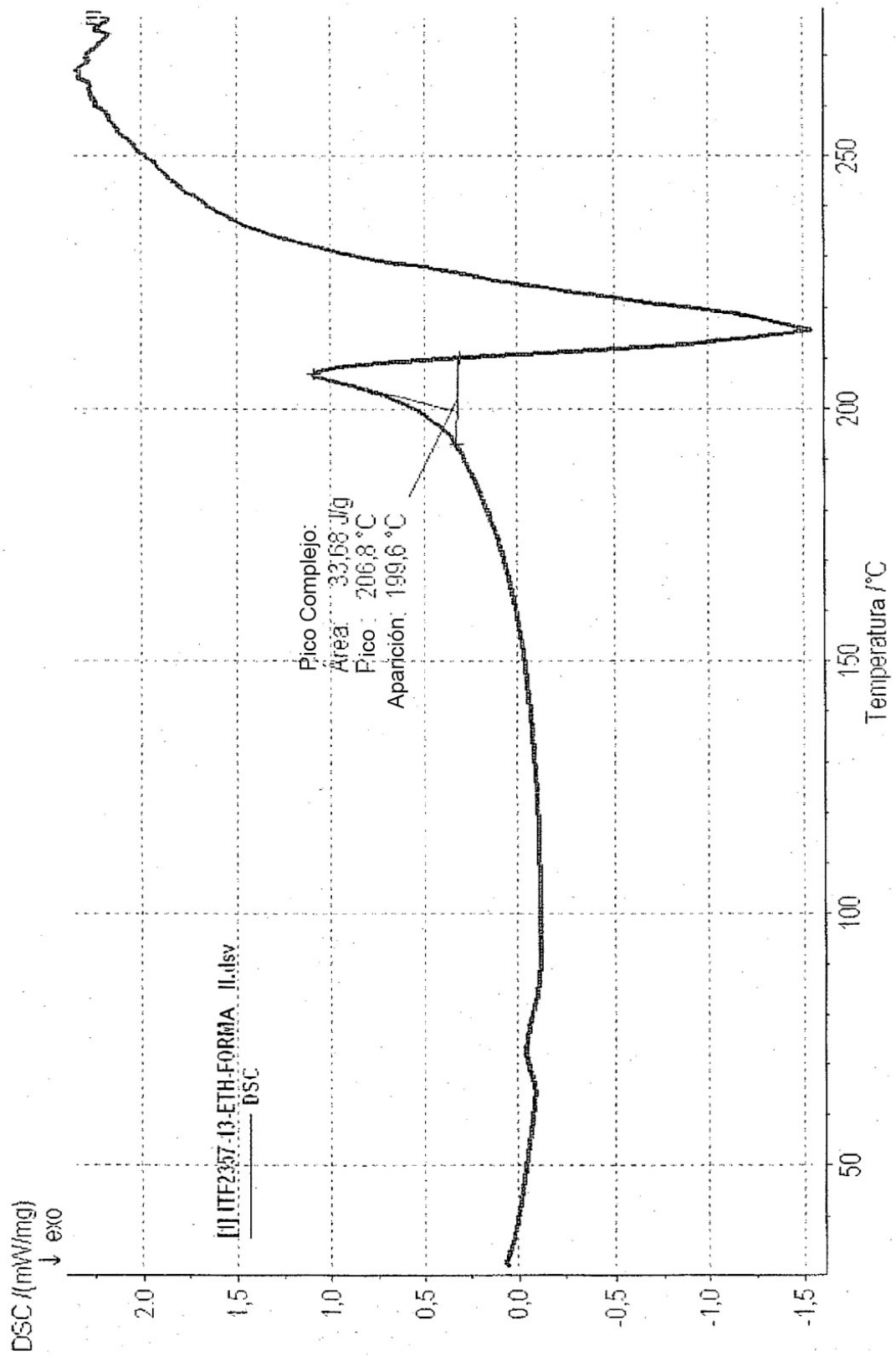


Figura 3

Perfil de TGA de forma II de ITF 2357

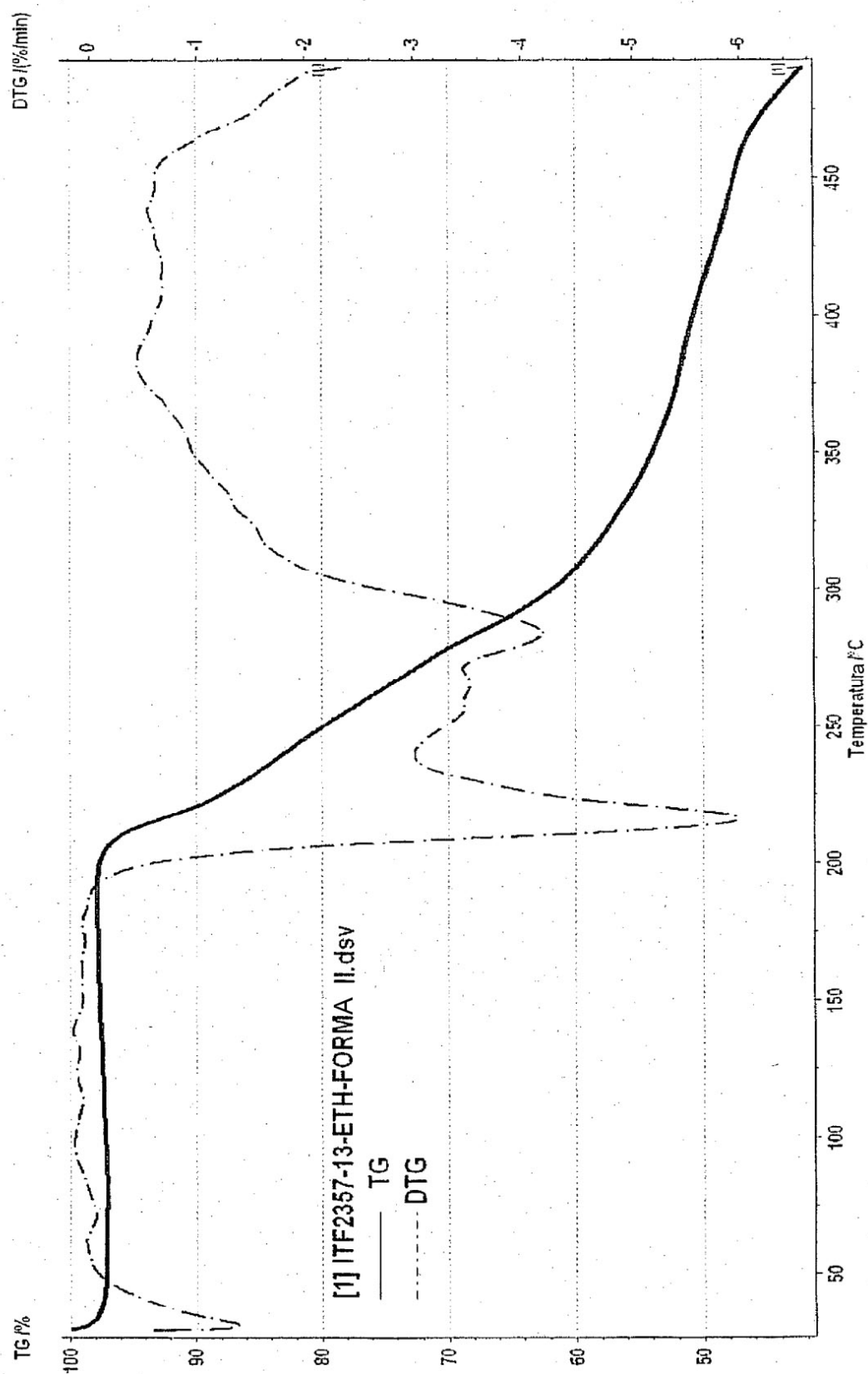


Figura 4

Perfil de FTIR de forma II de ITF 2357

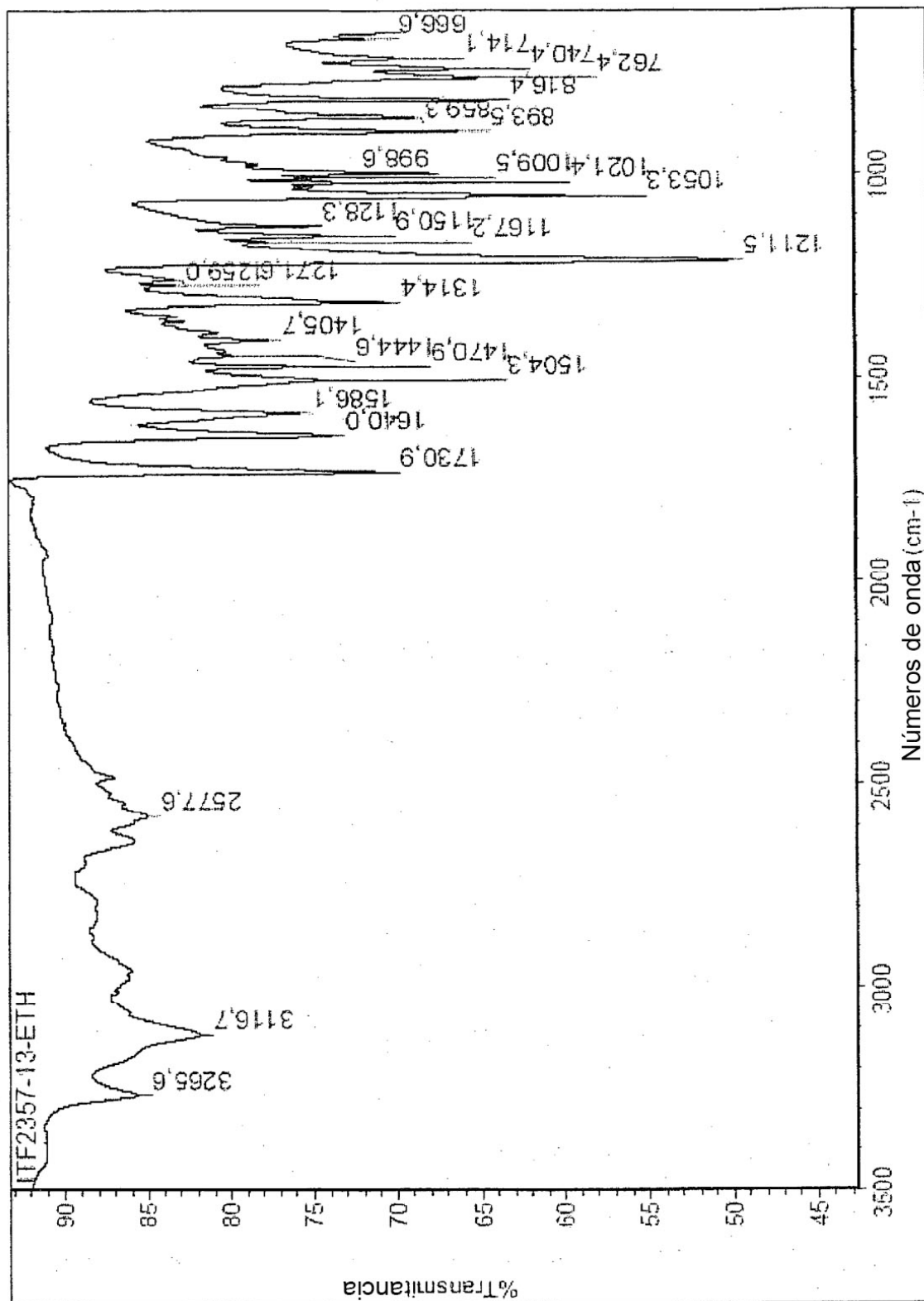


Figura 5

Perfil de los difractogramas de estabilidad de forma II de ITF 2357 a 40 °C, humedad relativa del 75 %

- T = 0 (primer perfil desde la parte inferior)
- T = 2 días (segundo perfil desde la parte inferior)
- T = 7 días (tercer perfil desde la parte inferior)
- T = 15 días (cuarto perfil desde la parte inferior)

