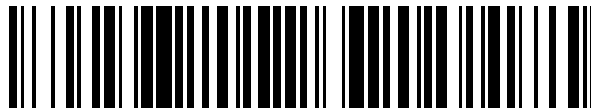


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 762**

51 Int. Cl.:

C07D 215/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2006 E 06826297 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 1937642**

54 Título: **Cristales de laquinimod sódico, y procedimientos para su fabricación**

30 Prioridad:

19.10.2005 US 728657 P

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

01.12.2014

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD
(100.0%)**

**5 Basel Street PO Box 3190
49131 Petach Tikva, IL**

72 Inventor/es:

**FRENKEL, ANTON;
GUREVICH, EDUARD y
LAXER, AVITAL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 523 762 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

Cristales de laquinimod sódico, y procedimientos para su fabricación

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. No. 60/728.657, presentada el 19 de octubre de 2005.

5 En esta solicitud se hace referencia a varias publicaciones, solicitudes de patente publicadas, y patentes publicadas.

Antecedentes de la invención

10 El laquinimod es un compuesto que se ha mostrado que es efectivo en el modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental aguda (aEAE) (patente de EE.UU. No. 6.077.851). Su nombre químico es N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolina-3-carboxamida, y su número de registro químico es 248281-84-7. Los procedimientos de síntesis de laquinimod y la preparación de su sal de sodio se describen en la patente de EE.UU. No. 6.077.851. Se describe un procedimiento de síntesis de laquinimod adicional en la patente de EE.UU. No. 6.875.869.

15 En la preparación de laquinimod sódico descrita en la patente de EE.UU. No. 6.077.851, se suspendió laquinimod ácido en etanol y se añadió una disolución de hidróxido de sodio 5M. Después de agitar el precipitado resultante se filtró, se lavó con etanol, y se secó. El método usado para preparar laquinimod sódico en la patente de EE.UU. No. 6.077.851 se denomina comúnmente una formación de sal de suspensión a suspensión (slurry-to-slurry).

En el método de formación de sal de suspensión a suspensión de laquinimod sódico, el laquinimod sódico no está disuelto en disolución. Cualquier impureza sólida, si está presente en la suspensión de laquinimod sódico, no se retira por lo tanto por filtración.

20 Los solicitantes han encontrado que la formación de suspensión a suspensión de laquinimod sódico usualmente da como resultado un producto contaminado con otros compuestos y/o metales. Se describe un procedimiento para la preparación de laquinimod sódico que se refiere a esto.

Sumario de la invención

25 Se describe un procedimiento para la preparación de laquinimod sódico que retira las impurezas presentes después de la etapa de formación de la sal, dando como resultado cristales de mayor pureza así como cristales que tienen características cristalinas mejoradas.

La presente invención proporciona una mezcla de partículas de laquinimod sódico cristalino, en la que el 10% o más de la cantidad total en volumen de las partículas de laquinimod sódico tienen un tamaño mayor de 40 micrómetros.

30 La presente invención proporciona también una mezcla de partículas de laquinimod sódico cristalino, que tiene un densidad compactada de por lo menos 0,6 g/ml.

La presente invención proporciona también una composición que comprende laquinimod sódico y no más de 2 ppm de un metal pesado calculado basado en la cantidad total de laquinimod sódico en la composición.

La presente composición proporciona también un procedimiento de recristalización de laquinimod sódico que comprende:

- 35 a) disolver laquinimod sódico en agua para formar una disolución acuosa;
 b) concentrar la disolución acuosa para formar una disolución concentrada;
 c) añadir un anti-disolvente miscible en agua a la disolución concentrada para formar cristales de laquinimod sódico;
 y
 d) aislar los cristales de laquinimod sódico.

40 La presente invención proporciona también un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende laquinimod sódico que comprende:

- a) obtener un lote de laquinimod sódico;
 b) determinar si está presente materia insoluble en el lote de la etapa a) mezclando una muestra del lote en agua desionizada a temperatura ambiente con una relación de por lo menos 110 mg de muestra a 1,0 ml de agua, e
 45 inspeccionar la mezcla resultante para ver la presencia de materia insoluble; y
 c) mezclar el lote de la etapa a) con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable si en la etapa b) se determina que está presente materia insoluble por debajo de una cantidad predeterminada.

Breve descripción de las Figuras

Figura 1: Micrografía de barrido electrónico de laquinimod sódico preparado según el Ejemplo 1 (lote B) del Ejemplo 14, antes de la recristalización.

Figura 2: Micrografía de barrido electrónico de cristales recristalizados del Ejemplo 15.

5 Figura 3: Micrografía de barrido electrónico de cristales recristalizados del Ejemplo 16.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una mezcla de partículas de laquinimod sódico cristalino, en el que el 10% o más de la cantidad total en volumen de las partículas de laquinimod sódico tienen un tamaño superior a 40 micrómetros.

10 En una realización de la mezcla, el 50% o más de la cantidad total en volumen de las partículas de laquinimod sódico tienen un tamaño superior a 15 micrómetros.

En una realización adicional, la mezcla tiene una densidad compactada de por lo menos 0,6 g/ml, por lo menos 0,5 g/ml, o por lo menos 0,4 g/ml.

En otra realización, la mezcla tiene una densidad aparente de por lo menos 0,4 g/ml, por lo menos 0,3 g/ml, o por lo menos 0,2 g/ml.

15 En otra realización más, la mezcla tiene una densidad compactada de menos de 0,8 g/ml, o menos de 0,7 g/ml.

En una realización adicional, la mezcla comprende no más de 2 ppm de un metal pesado. El metal pesado puede ser hierro, níquel o cromo.

En una realización, la mezcla comprende no más de 2 ppm de hierro, no más de 1,5 ppm de hierro, o no más de 1 ppm de hierro.

20 En una realización adicional, la mezcla comprende no más de 0,2 ppm de níquel, no más de 0,15 ppm de níquel, o no más de 0,1 ppm de níquel.

En una realización adicional más, la mezcla comprende no más de 0,3 ppm de cromo, no más de 0,25 ppm de cromo, no más de 0,2 ppm de cromo, no más de 0,15 ppm de cromo, o no más de 0,1 ppm de cromo.

25 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las mezclas descritas y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede estar en la forma de un comprimido o cápsula.

La presente invención también proporciona una composición que comprende laquinimod sódico y no más de 2 ppm de un metal pesado calculado basado a la cantidad total de laquinimod sódico en la composición. El metal pesado puede ser hierro, níquel o cromo.

30 En una realización, el contenido de hierro de la composición es no más de 2 ppm, no más de 1,5 ppm, o no más de 1 ppm.

En una realización adicional de la composición, el contenido de níquel es no más de 0,2 ppm, no más de 0,15 ppm, o no más de 0,1 ppm.

35 En una realización adicional más de la composición, el contenido de cromo es no más de 0,3 ppm, no más de 0,25 ppm, no más de 0,2 ppm, no más de 0,15 ppm, o no más de 0,1 ppm.

En otra realización, la composición está en forma cristalina. Una composición en forma cristalina puede estar en la forma de cualquiera de las realizaciones descritas.

La presente invención también proporciona un procedimiento de recristalización de laquinimod sódico que comprende:

- 40 a) disolver laquinimod sódico en agua para formar una disolución acuosa;
 b) concentrar la disolución acuosa para formar una disolución concentrada;
 c) añadir un anti-disolvente miscible en agua a la disolución concentrada para formar cristales de laquinimod sódico;
 y
 d) aislar los cristales de laquinimod sódico.

45 En una realización del procedimiento, la etapa a) se realiza por calentamiento de la disolución acuosa a una

temperatura de 40-80°C.

En una realización adicional, el procedimiento comprende la etapa aa) después de la etapa a) y antes de la etapa b) comprendiendo dicha etapa aa) filtrar la disolución acuosa para eliminar las impurezas sólidas.

5 En una realización adicional del procedimiento, la disolución concentrada comprende 1-4 mililitros de agua por gramo de laquinimod sódico.

En una realización adicional del procedimiento, la disolución concentrada comprende 1-2 mililitros de agua por gramo de laquinimod sódico.

En otra realización del procedimiento, el anti-disolvente es uno, o una mezcla de más de uno, del grupo que consiste en etanol, isopropanol y acetona.

10 En otra realización del procedimiento, el anti-disolvente es acetona.

En otra realización del procedimiento, se añade el anti-disolvente en una cantidad entre 3 y 15 mililitros por gramo de laquinimod sódico.

En una realización adicional del procedimiento, la etapa c) va seguida de enfriamiento de la disolución a una temperatura inferior a 10°C.

15 En una realización adicional más del procedimiento, la etapa b) va seguida de la siembra de la disolución concentrada con laquinimod sódico.

La presente invención también proporciona laquinimod sódico preparado por cualquiera de los procedimientos descritos.

20 Como se usa aquí, un componente "farmacéuticamente aceptable" es uno que es apropiado para su uso con seres humanos y/o animales sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) acorde con una razonable relación beneficio/riesgo.

25 De este modo, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" es un disolvente, agente de suspensión o vehículo farmacéuticamente aceptable, para suministrar los presentes compuestos al animal o ser humano. El vehículo se selecciona teniendo en cuenta la manera planificada de administración. Los liposomas son también un vehículo farmacéutico.

Una unidad de dosificación puede comprender un solo compuesto o mezclas de sus compuestos. Una unidad de dosificación se puede preparar para formas de dosificación oral, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, y gránulos.

30 La sustancia fármaco se puede administrar mezclada con diluyentes, conservantes, excipientes, o vehículos farmacéuticamente apropiados (denominados colectivamente en este documento vehículo farmacéuticamente aceptable) apropiadamente seleccionados con respecto a la forma de administración deseada y de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales. La unidad estará en una forma apropiada para la administración oral. La sustancia fármaco se puede administrar sola, pero generalmente se mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y se co-administra en forma de un comprimido o cápsula, liposoma, o en forma de un polvo aglomerado.

35 Los ejemplos de vehículos sólidos apropiados incluyen lactosa, sacarosa, gelatina y agar. Se pueden formular fácilmente cápsulas o comprimidos y se pueden hacer fáciles de tragar o masticar; otras formas sólidas incluyen gránulos, y polvos a granel. Los comprimidos pueden contener aglomerantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes que inducen el flujo y agentes de fusión apropiados.

40 Los ejemplos específicos de las técnicas, vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular las formas orales de dosificación de la presente invención se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud de Patente de EE.UU. No. 2005/0192315. Por ejemplo, la forma de dosificación oral de la presente invención puede comprender un componente que reacciona con álcali, dicho componente que asciende preferentemente a alrededor de 1 a 20% en peso de la formulación para mantener el pH por encima de 8.

45 Las técnicas generales y composiciones para preparar las formas de dosificación útiles en la presente invención se describen en las siguientes referencias: 7 Modern Pharmaceutics, capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the

50

Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.).

5 Los comprimidos pueden contener aglomerantes, lubricantes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes inductores de flujo y agentes de fusión apropiados. Por ejemplo, para administración oral en la forma de unidad de dosificación de un comprimido o cápsula, el componente del fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, gelatina, agar, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina y similares. Los aglomerantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o betalactosa, almidón de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, povidona, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, talco y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, croscaramelosa de sodio, almidonglicolato de sodio y similares.

15 Tal como se usa aquí, un "anti-disolvente" es un disolvente en el que el laquinimod sódico es ligeramente soluble, muy ligeramente soluble, prácticamente insoluble o insoluble a temperatura ambiente (20-25°C). Los términos de solubilidad se definen a continuación, según la Farmacopea de Estados Unidos XXV.

Término	Partes de disolvente requeridas por una parte de soluto
Ligeramente soluble	De 100 a 1.000
Muy ligeramente soluble	De 1.000 a 10.000
Prácticamente insoluble	10.000 y más
Insoluble	10.000 y más

Tal como se usa aquí, "densidad" es una medida definida como la masa de una sustancia por unidad de volumen.

20 Tal como se usa aquí, "densidad aparente" o "BD" se refiere a una medida de la densidad de una sustancia suelta, sin compactar, en la que el volumen de la sustancia incluye el aire atrapado entre las partículas.

Tal como se usa aquí, "densidad compactada" o "TD" se refiere a una medición de la densidad de una sustancia que se ha compactado o se ha hecho vibrar, minimizando así el volumen de la sustancia eliminando o minimizando el aire atrapado entre las partículas.

25 La purificación de compuestos cristalinos impuros se logra usualmente por recristalización en un disolvente o mezcla de disolventes apropiados. (Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th edition. Longman Scientific & Technical, 1989.). El procedimiento de recristalización comprende generalmente las siguientes etapas: a) disolver la sustancia cristalina impura en un disolvente apropiado cerca del punto de ebullición; b) filtrar la disolución caliente en partículas de material insoluble y polvo; c) dejar enfriar la disolución caliente para provocar que la sustancia disuelta cristalice; y d) separar los cristales de la disolución sobrenadante. (Id.)

30 Sin embargo, las técnicas de recristalización estándar iban acompañadas de bajo o ningún rendimiento cuando se aplicaban a laquinimod sódico. Como se muestra en los Ejemplos 1-10, los intentos de recristalizar el laquinimod sódico daban como resultado rendimientos pobres, si los había. La presente invención proporciona un procedimiento de recristalización industrialmente reproducible que da como resultado altos rendimientos de laquinimod sódico.

35 El procedimiento de la presente invención usa un anti-disolvente en el que el laquinimod sódico es prácticamente insoluble. Además, el procedimiento de la presente invención concentra la disolución acuosa de laquinimod sódico antes de la adición del anti-disolvente.

40 El laquinimod sódico fabricado por los procedimientos de recristalización de la presente invención tiene una pureza incrementada por encima del laquinimod sódico descrito en la técnica anterior. La patente de EE.UU. No. 6.875.869 describe un procedimiento para preparar el compuesto base de laquinimod con alto rendimiento y bajo nivel de impurezas. Sin embargo, el procedimiento en la Patente de EE.UU. No. 6.875.869 es sólo para la síntesis del compuesto base y no la sal. Como tal, el procedimiento de formación de la sal de suspensión a suspensión sería todavía necesario para formar la sal de sodio. El procedimiento de formación de la sal de suspensión a suspensión previamente descrito no es eficiente para eliminar cualquier impureza presente en el material de partida.

45 Una segunda ventaja del procedimiento de recristalización de la presente invención es el respeto por el medio ambiente, ya que se usa agua como disolvente principal.

Una tercera ventaja del procedimiento de recristalización de la presente invención es que se producen cristales de laquinimod sódico de una densidad mayor que los cristales de laquinimod sódico descritos en la técnica anterior. La

5 baja densidad compactada es un anatema para ciertas cualidades apreciadas en una sustancia farmacéutica tales como la compresibilidad, la capacidad de un polvo para disminuir de volumen bajo presión, y la compactibilidad, la capacidad de un polvo para ser comprimido en forma de comprimido de cierta resistencia o dureza. Se sabe también que los cristales con baja densidad compactada tienen mala fluidez, lo que da como resultado una falta de uniformidad del contenido en formas de dosificación acabadas, especialmente en comprimidos. (Rudnic et al., Chpt 45, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD. (2000)) Los problemas de uniformidad de contenido son especialmente importantes en comprimidos en los que la cantidad de ingrediente farmacéutico activo en el comprimido es baja.

10 Una cuarta ventaja del procedimiento de recristalización de la presente invención es que los cristales de laquinimod sódico resultantes tienen tamaño de partícula incrementado. Las partículas más grandes de laquinimod sódico son más procesables cuando se preparan composiciones farmacéuticas. Las partículas más pequeñas se asocian a menudo con propiedades del tipo de polvo que pueden interferir en la fabricación de las composiciones farmacéuticas. Además, las partículas más pequeñas se asocian a veces con problemas de fluidez que pueden interferir con la fabricación de composiciones farmacéuticas. Además, en algunos casos, se ha
15 mostrado que la estabilidad química disminuye por el aumento del área superficial que es el resultado de menor tamaño de partícula. (Felmeister, A. Chpt 88, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1975)).

Detalles experimentales

Determinación de la densidad del polvo

20 Densidad aparente

1. Mezclar polvo;
2. Tarar un cilindro vacío de 50 ml en una balanza de sensibilidad de 0,01 g;
3. Transferir el polvo, sin compactar, al cilindro que se mantiene a un ángulo de aproximadamente 45 grados para conseguir un volumen aparente sin compactar de 40 a 50 ml.
- 25 4. Llevar el cilindro que contiene la muestra a una posición vertical por un movimiento brusco para nivelar el volumen para la lectura.
5. Leer el volumen aparente (V_a) hasta la unidad más próxima graduada;
6. Pesarse el cilindro con la muestra (la balanza da el peso de la muestra M);
7. Calcular la densidad aparente en g/ml según la siguiente ecuación: $BD = M/V_a$;
- 30 8. Realizar de nuevo las etapas 1-7 y dar los datos medios de los duplicados.

Densidad sin compactar

1. Poner el mismo cilindro usado para calcular la densidad aparente en un instrumento Quantachrome Dual Autotap;
2. Realizar 1.250 compactaciones;
3. Leer el volumen compactado (V_f) hasta la unidad graduada más próxima;
- 35 4. Calcular la densidad compactada en g/ml según la siguiente ecuación: $TD = M/V_f$;
5. Realizar de nuevo las etapas 1-4 y dar los datos medios de los duplicados.

Determinación del tamaño de partícula

40 Las distribuciones de tamaño de partícula se midieron por difracción láser de Malvern, usando el modelo Mastersizer S. La difracción láser se basa en el hecho de que el ángulo de difracción de la luz es inversamente proporcional al tamaño de partícula. Las propiedades de las partículas se miden e interpretan como medidas de una esfera (siendo una esfera la única forma que puede ser descrita por un único número). Además, la difracción láser calcula una distribución de tamaño de partícula basada en términos de volumen, eliminando así el recuento de partículas de la determinación del tamaño de partícula. El modelo Mastersizer S mide partículas usando una sola técnica y un solo establecimiento de intervalo.

45 $D(0,1)$ es el tamaño de partícula, en micrómetros, por debajo del cual se encuentra el 10% en volumen de la distribución de la población. $D(0,5)$ es el tamaño de partícula, en micrómetros, por debajo del cual se encuentra el 50% en volumen de distribución de la población. $D(0,9)$ es el tamaño de partícula, en micrómetros, por debajo del cual se encuentra el 90% en volumen de la distribución de la población.

Determinación de Metales Pesados

Se midió el contenido de metales usando espectrometría de emisión atómica de plasma asociado inductivamente usando un sistema de espectrometría de emisión atómica de plasma inductivamente acoplado ("ICP-AES") fabricado por Spectro (Kleve, Alemania). La digestión de la muestra se efectuó en ácido nítrico al 65%, y el estándar interno usado era escandio.

Nota: En los siguientes ejemplos los volúmenes de disolventes usados se calculan con relación al peso inicial de laquinimod sódico. Los rendimientos se calculan en porcentaje en peso.

Determinación de la pureza

El laquinimod sódico e impurezas polares/productos de degradación se determinaron por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa isocrática (RP-HPLC), usando una columna ODS-3V y una fase móvil compuesta de una mezcla de tampón de acetato de amonio a pH 7,0 (80%) y acetonitrilo (20%). La técnica de detección era de absorción ultravioleta a 240 nm.

Ejemplo 1 (método de preparación de laquinimod sódico)

Se preparó laquinimod ácido según el método descrito en la Patente de EE.UU. No. 6.875.869: Se calentaron éster metílico del ácido 5-cloro-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxílico (3,0 g), N-etilanilina (2 eq 2-2,88 ml), y heptano (60 ml) y los compuestos volátiles, principalmente heptano y metanol formado, se separaron por destilación (32 ml) durante 6 horas y 35 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente la suspensión cristalina se filtró y se lavaron los cristales con heptano y se secaron a vacío, para dar laquinimod ácido (3,94 g, 98%) en forma de cristales de blanco a blancuzcos.

El laquinimod ácido se convirtió en laquinimod sódico usando el método descrito en la Patente de EE.UU. No. 6.077.851, Ejemplo 2: Se preparó una disolución 5 M de hidróxido de sodio por dilución de una disolución de 50% en peso de hidróxido de sodio (10,0 g) con agua estéril hasta un volumen total de 25 ml. N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida (10,0 g) se suspendió en etanol (150 ml) y se añadió la previamente preparada disolución 5M de hidróxido de sodio hasta un pH de 8-12 (5,6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. La precipitación resultante se separó por filtración y se lavó rápidamente dos veces con etanol (2x150 ml). El precipitado se secó a continuación a vacío sobre P₂O₅ para dar el compuesto del título (9,5 g), rendimiento del 90%. Este procedimiento se conoce como un "procedimiento de suspensión a suspensión."

Ejemplo 2

El laquinimod sódico preparado según el Ejemplo 1 se añadió a 6,1 volúmenes de agua a 50°C. El pH se ajustó a 12,5 por adición de NaOH y la mezcla se agitó hasta disolución completa. Se añadieron 50,0 volúmenes de etanol. La disolución se enfrió a 2°C pero no se produjo la cristalización.

Ejemplo 3

El laquinimod sódico preparado según el Ejemplo 1 se añadió a 6,1 volúmenes de agua a 50°C. El pH se ajustó a 12,5 por adición de NaOH y la mezcla se agitó hasta disolución completa. Se añadieron 100,0 volúmenes de etanol. La disolución se enfrió a -18°C, pero no se produjo la cristalización.

Ejemplo 4

El laquinimod sódico preparado según el Ejemplo 1 se añadió a 6,1 volúmenes de agua a 50°C. El pH se ajustó a 12,5 por la adición de NaOH y la mezcla se agitó hasta disolución completa. Se añadieron 50,0 volúmenes de etanol. La disolución se enfrió a -18°C, pero no se produjo la cristalización.

Ejemplo 5

El laquinimod sódico preparado según el Ejemplo 1 se añadió a 6,1 volúmenes de agua a 50°C. El pH se ajustó a 12,5 por la adición de NaOH y la mezcla se agitó hasta disolución completa. Se añadieron 50,0 volúmenes de etanol. La disolución se acidificó a un pH de 5,0 por la adición de HCl. La disolución se enfrió a 4°C, y ocurrió la cristalización. El compuesto que cristalizó se filtró y se lavó con 20 ml de disolución etanol:agua 1:1 y se secó a 50°C a vacío hasta un peso constante y se determinó que era laquinimod ácido, con un rendimiento de 56,2%.

Discusión de los Ejemplos 2-5

En los Ejemplos 2-5, se intentó la recristalización disolviendo el laquinimod sódico en una pequeña cantidad de agua y por la adición de etanol como un anti-disolvente. Aunque la solubilidad del laquinimod sódico en etanol es baja (el laquinimod sódico es ligeramente soluble en etanol a temperatura ambiente), sin embargo, no se obtuvo cristalización de laquinimod sódico aunque se añadieron grandes cantidades (tanto como 100 volúmenes) de etanol.

Ejemplo 6

El laquinimod sódico preparado según el Ejemplo 1 se añadió a 9,9 volúmenes de agua a 76°C. El pH se ajustó a 10,5-11 por la adición de NaOH y la mezcla se agitó hasta disolución completa. La disolución se enfrió a 3°C, pero no se produjo la cristalización.

5 Ejemplo 7

El laquinimod sódico preparado según el Ejemplo 1 se añadió a 9,9 volúmenes de agua a 76°C. El pH se ajustó a 10,5-11 por la adición de NaOH y la mezcla se agitó hasta disolución completa. Se añadieron 30,6 volúmenes de isopropanol. La disolución se enfrió a 5°C, pero no se produjo la cristalización.

Discusión de los Ejemplos 2-7

10 El ejemplo 6 muestra que enfriando meramente una disolución acuosa de laquinimod sódico no provoca la cristalización. El ejemplo 7 muestra que la adición de anti-disolvente isopropanol (el laquinimod sódico es muy ligeramente soluble en isopropanol a temperatura ambiente) a una disolución acuosa de laquinimod sódico no provoca la cristalización.

15 Los ejemplos 2-7 muestran que los métodos estándar de recristalización no eran efectivos cuando se usan para la recristalización de laquinimod, así como que no se produjo cristalización o se alcanzaron bajos rendimientos.

Ejemplo 8

20 La disolución del Ejemplo 7 se concentró a continuación por evaporación a vacío hasta 3,8 volúmenes. Una pequeña cantidad de un sólido cristalizó en la disolución. La mezcla se enfrió a 7°C durante la noche. La mezcla se filtró, y los cristales sólidos se lavaron con 20 ml de isopropanol y se secaron a 50°C a vacío hasta un peso constante. Se determinó que el rendimiento era 11,2%.

Ejemplo 9

25 Se recogió el filtrado del Ejemplo 8, y se añadieron 8,2 volúmenes (con relación al laquinimod sódico de partida en el Ejemplo 7) de isopropanol al filtrado a temperatura ambiente. El filtrado con isopropanol se enfrió a continuación a 7°C, y cristalizó un sólido en la disolución. Los cristales se lavaron con 10 ml de isopropanol y se secaron a 50°C a vacío hasta un peso constante y se determinó que el rendimiento era 29,8% (del laquinimod sódico de partida del Ejemplo 7.).

Ejemplo 10

30 El laquinimod sódico preparado según el Ejemplo 1 se añadió a 9,9 volúmenes de agua a 76°C. El pH se ajustó a 10,5-11 por la adición de NaOH y la mezcla se agitó hasta disolución completa. Se añadieron 91 volúmenes de acetona. La disolución se enfrió a 5°C y se notó una cristalización de una pequeña cantidad de sólido. El sólido se lavó con acetona y se filtró y se secó a 50°C a vacío hasta un peso constante. Se determinó que el rendimiento era 10,2%.

Ejemplo 11

35 El laquinimod sódico preparado según el Ejemplo 1 se añadió a 9,9 volúmenes de agua a 76°C. El pH se ajustó a 10,5-11 por la adición de NaOH y la mezcla se agitó hasta disolución completa. La disolución se concentró hasta 1,4 volúmenes utilizando un evaporador de rotación.

Se añadieron 8,0 volúmenes de acetona a la disolución, y se produjo la cristalización. La mezcla se enfrió a 7°C durante la noche. El sólido se filtró y se secó a 50°C a vacío hasta un peso constante. Se determinó que el sólido era laquinimod sódico, con un rendimiento de 90,3%.

40 Discusión de los Ejemplos 10 y 11

El Ejemplo 10 muestra que la adición de incluso grandes cantidades de acetona (el laquinimod sódico es prácticamente insoluble en acetona a temperatura ambiente) a una disolución acuosa no concentrada de laquinimod sódico proporciona bajos rendimientos de laquinimod sódico cristalino.

45 Por otro lado, el Ejemplo 11 muestra que si la disolución acuosa de laquinimod sódico se concentra primero, y a continuación, se añade anti-disolvente, los rendimientos de cristal de laquinimod sódico son altos. No se requieren grandes cantidades de anti-disolvente para alcanzar altos rendimientos en este caso.

Ejemplo 12

50 E laquinimod sódico preparado según el Ejemplo 1 se añadió a 11,1 volúmenes de agua a 78°C. El pH se ajustó a 12 por la adición de NaOH y la mezcla se agitó hasta disolución completa. La disolución se concentró hasta 1,9 volúmenes usando un evaporador rotatorio. La disolución se transfirió a un reactor calentado (temperatura de la

camisa 50°C.)

Se añadieron 9,5 volúmenes de acetona lentamente a la disolución, y se produjo la cristalización. La mezcla se enfrió a 3°C y se mezcló durante 1,5 horas en el reactor. El sólido se filtró y se lavó con acetona fresca, y se secó a 50°C a vacío hasta un peso constante y se determinó que era laquinimod sódico, con un rendimiento de 79,5%.

5 Ejemplo 13 (recristalización sin siembra)

Se introdujeron en un reactor de vidrio de laboratorio 46.7 g de laquinimod sódico preparados por un procedimiento a mayor escala siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 (lote A), y 500 ml de agua desionizada. La mezcla se agitó y se calentó a 50°C hasta que se observó la completa disolución de los sólidos. La disolución se filtró a través de papel de filtro, y el filtro se lavó con 10 ml de agua y el lavado se combinó con el filtrado.

10 La disolución resultante se introdujo en un reactor de laboratorio equipado con un sistema de destilación a vacío. La disolución se concentró por evaporación a vacío (35-38 mbar) hasta un volumen de 112 ml. Después de la evaporación, la presión se ajustó a la presión atmosférica y la temperatura de la camisa se elevó a 50°C, y se añadieron 295 g de acetona al lote durante 2 horas. Se observó la cristalización de sólido durante la adición de acetona. El lote se enfrió a 2°C y se agitó a esta temperatura durante 12 horas. El producto sólido se aisló por filtración, se lavó dos veces con acetona y se secó a vacío a 35-40°C hasta peso constante. Se obtuvieron 35,7 g de sólido seco, rendimiento 76,4%.

Se tomaron muestras del material de partida preparado según el Ejemplo 1 (lote A) y del producto recristalizado seco y se analizaron para ver la distribución de tamaño de partícula, la densidad del polvo y la pureza química. Los resultados se presentan en la Tabla 1:

20 Tabla 1. Propiedades y pureza de laquinimod sódico, Ejemplo 13

Parámetros de calidad		Laquinimod sódico preparado según el Ejemplo 1 (lote A)	Producto recristalizado
Distribución de tamaño de partícula por Malvern, micrómetros	d(0,1)	1,5	13,3
	d(0,5)	7,1	51,1
	d(0,9)	23,2	105,1
Densidad del polvo, g/ml	BD	0,166	0,498
	TD	0,347	0,758
Metales pesados por ICP, ppm	Fe	7	<2
	Ni	0,6	<0,5
	Cr	0,7	0,3
Color		Gris	Blancuzco
Pureza por HPLC, % de área	Impureza 1, RT=5,49	0,06	No detectable
HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento			
RT = tiempo de retención			

El método del Ejemplo 13 iba acompañado de altos rendimientos que son reproducibles industrialmente.

25 El Ejemplo 13 muestra que el procedimiento de recristalización incrementó la pureza del laquinimod sódico, ya que el pico 1 de impureza ya no era detectable después de la recristalización, y cambió el color. Además, disminuyó el contenido de metales pesados Fe, Ni y Cr.

Además la densidad en polvo del laquinimod sódico se incrementó, y también se incrementó el tamaño de las partículas.

Ejemplo 14 (recristalización de laquinimod sódico con cristalización espontánea – nucleación en agua)

30 Se introdujeron en un reactor de vidrio de laboratorio 71,4 g de laquinimod sódico preparados por un procedimiento a mayor escala siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 (lote B), y 750 ml de agua desionizada. La mezcla se agitó

y se calentó a 60°C hasta que se observó la completa disolución de los sólidos. La disolución se filtró a través de papel de filtro, y el filtro se lavó con 36 ml de agua y el lavado se combinó con el filtrado.

5 La disolución resultante se introdujo en un reactor de laboratorio equipado con un sistema de destilación a vacío. El lote se concentró por evaporación a vacío (37-38 mbar) hasta un volumen de 153 ml. Después de la finalización de la evaporación, la presión del reactor se ajustó a presión atmosférica y la temperatura de la camisa se ajustó a 50°C. El lote se agitó durante 25 minutos. En esta etapa se observó la cristalización espontánea de sólidos. A continuación se añadieron 450,5 g de acetona al lote durante 2 horas. El lote se enfrió a 2°C y se agitó a esta temperatura durante 12 horas, a continuación el producto sólido se aisló por filtración, se lavó dos veces con acetona y se secó a vacío a 35-40°C hasta un peso constante. Se obtuvieron 64,2 g de sólido seco, rendimiento 89,9%.

10 Se tomaron muestras del material de partida preparado según el Ejemplo 1 (lote B) y del producto recristalizado seco y se analizaron para ver la distribución de tamaño de partícula, la densidad del polvo y la pureza química. Los resultados se presentan en la Tabla 2:

Tabla 2. Propiedades y pureza de laquinimod sódico, Ejemplo 14

Parámetros de calidad		Laquinimod sódico preparado según el Ejemplo 1 (lote B)	Producto recristalizado
Distribución de tamaño de partícula por Malvern, micrómetros	d(0,1)	2,1	3,5
	d(0,5)	10,8	15,7
	d(0,9)	35,3	43,2
Densidad del polvo, g/ml	BD	0,189	0,224
	TD	0,452	0,429
Metales pesados por ICP, ppm	Fe	4	<2
	Ni	<0,5	<0,2
	Cr	1	0,2
Color		Blanco	Blanco
Pureza por HPLC, % de área	Impureza 1, RT=5,52	0,03	0,00
	Impureza 2, RT=8,48	0,05	0,01
	Impureza 3, RT=12,19	0,03	0,00

15 Ejemplo 15 (método de recristalización con cristalización sembrada – nucleación controlada en agua)

Se introdujeron en un reactor de vidrio de laboratorio 25,0 g de laquinimod sódico preparados por un procedimiento a mayor escala siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 (lote C), y 260 ml de agua desionizada. La mezcla se agitó y se calentó a 60°C hasta que se observó la completa disolución de los sólidos. La disolución se filtró a través de papel de filtro, el filtro se lavó con 15 ml de agua y el lavado se combinó con el filtrado. La disolución resultante se concentró por evaporación en un evaporador rotatorio a vacío (20-25 mbar) hasta un peso residual de 60,0 g. Después de la finalización de la evaporación, el residuo se introdujo en un reactor de vidrio de laboratorio que se había precalentado a 50°C (temperatura de la camisa). El lote se sembró con 0,2 g de laquinimod sódico sólido y se agitó durante una hora, y se observó la cristalización de sólidos. A continuación se añadieron 157,7 g de acetona al lote durante 2 horas. El lote se enfrió a 2°C y se agitó durante 12 horas. El producto sólido se aisló por filtración, se lavó dos veces con acetona y se secó a vacío a 35-40°C hasta un peso constante. Se obtuvieron 22,6 g de sólido seco, rendimiento 90,4%.

20 Se tomaron muestras del material de partida preparado según el Ejemplo 1 (lote C) y del producto recristalizado seco y se analizaron para ver la distribución de tamaño de partícula, la densidad del polvo y la pureza química. Los resultados se presentan en la Tabla 3:

30

Tabla 3. Propiedades y pureza del laquinimod sódico

Parámetros de calidad		Laquinimod sódico preparado según el Ejemplo 1 (lote C)	Producto recristalizado
Distribución de tamaño de partícula por Malvern, micrómetros	d(0,1)	1,3	6,1
	d(0,5)	5,9	21,2
	d(0,9)	19,4	51,8
Densidad del polvo, g/ml	BD	0,158	Sin datos
	TD	0,362	Sin datos
Metales pesados por ICP, ppm	Fe	25	8
	Ni	2,9	1,1
	Cr	3,5	1,5
Color		Gris	Blancuzco
Pureza por HPLC, % de área	Impureza 1, RT=5,49	0,02	No detectable
	Impureza 2, RT=8,38	0,03	No detectable

Discusión de los Ejemplos 14 y 15

5 Los métodos de los Ejemplos 14 y 15 iban acompañados de altos rendimientos que son industrialmente reproducibles.

Los Ejemplos 14 y 15 muestran que el procedimiento de recristalización incrementó la pureza del laquinimod sódico, dado que los picos de impureza ya no eran detectables después de la recristalización. Además, el contenido de metales pesados Fe, Ni y Cr disminuyó. Los cristales que eran el resultado después de la recristalización en los Ejemplos 14 y 15 eran mayores que los cristales antes de la recristalización.

10 Ejemplo 16 (recristalización sin siembra – nucleación en presencia de acetona)

15 Se introdujeron agua (532 ml) y laquinimod sódico (52,3 g) en un reactor (0,5 l) de vidrio de laboratorio. La suspensión se calentó a 70-73°C hasta que se obtuvo una disolución transparente. La disolución caliente se enfrió a 50°C y a continuación se filtró a través de un filtro de 0,2 micrómetros. El filtro se lavó con 10 ml de agua y el lavado se combinó con el filtrado. La disolución resultante se concentró a un volumen de 112 ml en un reactor de 1 l por evaporación mientras se agita a vacío a 30-50 mbar manteniendo la temperatura de la camisa a 60°C, y la temperatura del reactor a alrededor de 35-40°C. Inmediatamente después de la finalización de la evaporación y del ajuste de la presión, se añadió acetona (417 ml) al residuo de evaporación durante 2 horas mientras la temperatura de la camisa se mantenía a 50°C. La mezcla de cristalización se enfrió a una temperatura de 2°C durante 2 horas y se mantuvo a esta temperatura durante 5-10 horas. El sólido formado se recogió por filtración y se lavó dos veces con 50 ml de acetona. El material húmedo se secó en un secador a 30-40°C a vacío para dar 47,6 gramos (90,6% de rendimiento) de material seco. Los resultados se presentan en la Tabla 4:

Tabla 4. Propiedades del laquinimod sódico, Ejemplo 16.

Parámetros de calidad		Laquinimod sódico según el Ejemplo 1 (lote B)	Producto recristalizado
Distribución de tamaño de partícula por Malvern, micrómetros	d(0,1)	2,1	15,7
	d(0,5)	10,8	65,5
	d(0,9)	35,3	156,4
Color		Blanco	Blanco

Los cristales producidos por el procedimiento de recristalización eran mayores que los cristales del material de partida.

Ejemplo 17 (recristalización de laquinimod sódico en bruto con impurezas insolubles)

5 Se mezcló una muestra de 55 mg de laquinimod sódico preparado por un procedimiento a mayor escala siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 (lote D) en 0,5 ml de agua desionizada a temperatura ambiente. La muestra no se disolvió completamente en agua.

La purificación por recristalización de una muestra del lote se realizó como sigue:

10 Se introdujeron agua (391 ml) y laquinimod sódico del Ejemplo 1 (lote D) (39, 1 g) en un reactor (0,5 ml) de vidrio de laboratorio. La suspensión se calentó elevando la temperatura de la camisa a 73°C. Después de 20 min la disolución no era transparente. La suspensión se calentó adicionalmente elevando la temperatura de la camisa a 75°C y aún no se obtuvo una disolución transparente. La disolución caliente se enfrió a 50°C y se filtró a través de papel de filtro de laboratorio sobre un embudo Buchner. Quedaron 0,3 gramos de residuo sólido sobre el papel de filtro. Se analizó una muestra del residuo sólido para ver el contenido de impurezas. Los papeles de filtro se lavaron con 47 ml de agua y el lavado se combinó con el filtrado. La disolución resultante se enfrió para rebajar la temperatura de la
 15 camisa a 25°C y la disolución se concentró a continuación a vacío (P<45 mmHg) calentando durante el transcurso de 30 min elevando la temperatura de la camisa a 65°C. Después de la finalización de la evaporación, el residuo (82 ml, 93,2 g, d=1,135 g/ml) se enfrió rebajando la temperatura de la camisa a 50°C y se agitó durante 10 min. El lote se sembró a continuación con laquinimod sódico sólido y se agitó mientras se mantenía la temperatura de la camisa a 50°C durante 1 hora. Se añadió a continuación acetona (316 ml, 250,2 g) a la mezcla de cristalización durante 2
 20 horas a 50°C. La suspensión resultante se enfrió a 2°C durante 4 horas y se mantuvo a esta temperatura durante otras 11 horas. El sólido formado se recogió por filtración y se lavó dos veces con 31,3 g de acetona. El material húmedo se secó en un secador a 30-40°C a vacío para dar 31,7 gramos (81,1%) laquinimod sódico cristalino seco. El contenido de impurezas del laquinimod sódico en bruto se analizó por ICP antes y después de la cristalización.

Tabla 5. Contenido de impurezas en ppm de laquinimod sódico

Impureza	Laquinimod sódico preparado según el Ejemplo 1 (lote D)	Producto recristalizado	Residuo sólido
Al	14,0	5,6	411
Ca	165	65	860
Cr	2,6	<0,5	99
Cu	2,8	1,3	64
Fe	31,5	5,8	1544
Ni	5,5	<0,5	69
S	466	<1	193
Zn	20,5	7,5	352

25

Discusión del Ejemplo 17

30 Aunque el laquinimod sódico en bruto tenía altos niveles de impurezas insolubles antes de la recristalización, el procedimiento de recristalización había rebajado el nivel de impurezas. El alto contenido de impurezas en el residuo sólido muestra la importancia de la filtración de la disolución de laquinimod sódico acuoso para rebajar los niveles de impurezas. De este modo es deseable rebajar la cantidad de materia insoluble hasta por debajo de una cantidad que se ha predeterminado que provoca efectos perjudiciales en, por ejemplo, la estabilidad de la formulación de laquinimod.

REIVINDICACIONES

1. Una mezcla de partículas de laquinimod sódico cristalino,
 - i) en la que el 10% o más de la cantidad total en volumen de las partículas de laquinimod sódico tienen un tamaño mayor de 40 micrómetros, o
 - ii) que tiene una densidad compactada de por lo menos 0,6 g/ml.
2. La mezcla de la reivindicación 1, en la que el 10% o más de la cantidad total en volumen de las partículas de laquinimod sódico tienen un tamaño de más de 40 micrómetros y que tiene una densidad compactada de por lo menos 0,4 g/ml.
3. La mezcla de la reivindicación 1, que tiene una densidad compactada de por lo menos 0,6 g/ml.
4. La mezcla de la reivindicación 1, en la que el 10% o más de la cantidad total en volumen de las partículas de laquinimod sódico tienen un tamaño de más de 40 micrómetros y
 - a) que tiene una densidad aparente de por lo menos 0,2 g/ml, o
 - b) una densidad aparente de por lo menos 0,3 g/ml, o
 - c) una densidad compactada de por lo menos 0,5 g/ml, o
 - d) una densidad compactada de menos de 0,7 g/ml.
5. Una mezcla de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que tiene una densidad aparente de por lo menos 0,4 g/ml.
6. La mezcla de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que tiene una densidad compactada de menos de 0,8 g/ml.
7. La mezcla de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que tiene no más de 2 ppm de un metal pesado calculado basado en la cantidad total de laquinimod sódico en la mezcla.
8. La mezcla de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el 10% o más de la cantidad total en volumen de partículas de laquinimod sódico tiene un tamaño mayor de 40 micrómetros y en la que 50% o más de la cantidad total en volumen de partículas de laquinimod sódico tienen un tamaño mayor de 15 micrómetros.
9. La mezcla de la reivindicación 7, en la que el metal pesado es hierro, níquel o cromo.
10. La mezcla de la reivindicación 9, que comprende no más de 2 ppm de hierro, no más de 0,2 ppm de níquel, y/o no más de 0,3 ppm de cromo.
11. Una composición farmacéutica que comprende la mezcla de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 en la forma de un comprimido o cápsula.
13. Un procedimiento de recristalización de laquinimod sódico que comprende:
 - a) disolver laquinimod sódico en agua para formar una disolución acuosa;
 - b) concentrar la disolución acuosa para formar una disolución concentrada;
 - c) añadir un anti-disolvente miscible en agua a la disolución concentrada para formar cristales de laquinimod sódico; y
 - d) aislar los cristales de laquinimod sódico.
14. El procedimiento de la reivindicación 13, que comprende adicionalmente la etapa aa) después de la etapa a) y antes de la etapa b), comprendiendo dicha etapa aa) filtrar la disolución acuosa para retirar las impurezas sólidas.
15. El procedimiento de la reivindicación 13 o 14,
 - i) en el que la etapa a) se realiza calentando la disolución acuosa a una temperatura de 40-80°C, o
 - ii) en el que la etapa c) va seguida de enfriamiento de la disolución a una temperatura por debajo de 10°C, o
 - iii) en la que la etapa b) va seguida de siembra de la disolución concentrada con laquinimod sódico,

o cualquier combinación de i), ii) e iii).

16. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 13-15,

i) en el que la disolución concentrada comprende 1-4 mililitros, preferentemente 1-2 mililitros, de agua por gramo de laquinimod sódico, o

5 ii) en el que el anti-disolvente es uno, o una mezcla de más de uno, del grupo que consiste en etanol, isopropanol, y acetona, o

iii) en el que el anti-disolvente se añade en una cantidad entre 3 y 15 mililitros por gramo de laquinimod sódico, o cualquier combinación de i), ii) e iii).

10 17. Una mezcla de laquinimod sódico cristalino preparado por el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 13-16.

FIGURA 1

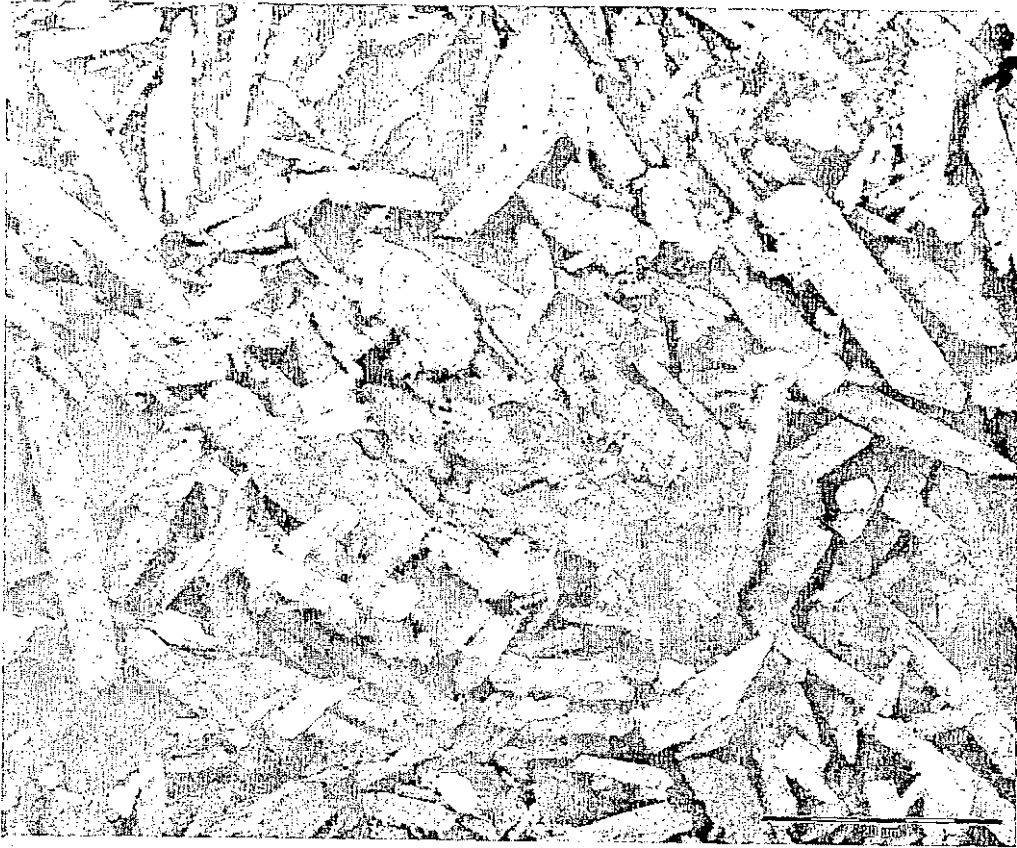


FIGURA 2



FIGURA 3

