(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 564 097**

(51) Int. CI.:

C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2011 E 11760068 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 2550286**

(54) Título: **Formas cristalinas de un macrólido, y usos de las mismas**

(30) Prioridad:

22.03.2010 US 316063 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.03.2016

(73) Titular/es:

CEMPRA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
6320 Quadrangle Drive, Suite 360
Chapel Hill, NC 27517, US

(72) Inventor/es:

PEREIRA, DAVID E.

(74) Agente/Representante:

ILLESCAS TABOADA, Manuel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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 un macrólido, y usos de las mismas

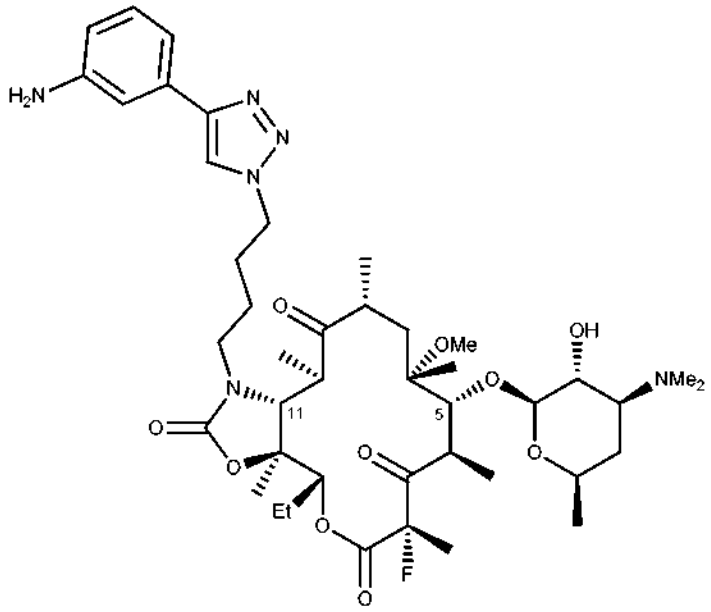
Campo técnico

La invención descrita en el presente documento se refiere a un compuesto macrólido. Más particularmente, se refiere a nuevas formas cristalinas del compuesto macrólido, a procesos para la preparación de las formas cristalinas, y a composiciones farmacéuticas que contienen dichas formas.

Antecedentes y sumario de la invención

Se aprecia que los compuestos considerados como candidatos para un desarrollo adicional como productos farmacéuticos posean ventajosamente unas propiedades biológicas deseables, pero también unas propiedades físicas que los adaptan para su uso en la elaboración de productos farmacéuticos. Por ejemplo, los compuestos que forman sólidos estables, incluyendo sólidos cristalinos, pueden ser elaborados y formulados más fácilmente. Adicionalmente se aprecia que las formas físicas individuales del compuesto que son estables y que adicionalmente pueden ser preparadas sustancialmente exentas de otras formas físicas, también pueden ser elaboradas y formuladas más fácilmente. En la presente invención se entiende que las diferentes formas físicas pueden tener unas propiedades físicas notablemente diferentes, tales como diferentes características de solubilidad, diferentes biodisponibilidades y/o exposición biológica y diferente estabilidad, entre otras.

En la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. nº US 2006/0100164 se describen ciertos compuestos antibióticos macrólidos. Uno de estos macrólidos es una fluorocetolida que tiene el número de registro de Chemical Abstracts 760981-83-7, que también se conoce como CEM-101 y solitromicina. En la misma se describe la preparación de una forma amorfa de CEM-101. Una preparación alternativa de CEM-101 se describe en el documento WO 2009/055557. El CEM-101 tiene la siguiente estructura química:



En el presente documento se ha descubierto que el CEM-101 puede ser aislado en una diversidad de formas cristalinas que corresponden a realizaciones ilustrativas de la invención. El CEM-101 puede ser aislado en forma cristalina como un material que tiene un abanico de diferentes propiedades físicas, dependiendo del método de aislamiento. Esto es debido a que el CEM-101 puede existir en más de una forma cristalina, es decir, muestra polimorfismo. El CEM-101 puede ser aislado en al menos dos formas cristalinas, denominadas en el presente documento Forma I y Forma II, cada una de las cuales es pura o sustancialmente pura y/o está exenta o sustancialmente exenta de la otra forma. También pueden aislarse varias mezclas de la Forma I y la Forma II. Además, pueden obtenerse sólidos que son mezclas de uno o más materiales cristalinos y que también incluyen sólidos amorfos.

Breve descripción de los dibujos

En la FIG. 1 y en la FIG. 2 se proporcionan ejemplos ilustrativos de los espectros de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para cada una de las formas, Forma I y Forma II, respectivamente, que muestran los grados 2θ en el eje X y

la intensidad relativa en el eje Y.

Una lista más detallada de los picos de cada una de las formas, Forma I y Forma II, se proporciona a continuación en las Tablas 1 - 4 de los Ejemplos, en las que los picos se indican como el % de intensidad relativa (I/I_0 x 100). Debe apreciarse que, en los espectros de difracción de rayos X en polvo, los valores exactos medidos para º2θ (o los correspondientes espaciados d) pueden variar dependiendo de la muestra analizada en particular y del procedimiento de análisis usado en particular. Pueden ser típicos unos intervalos de valores de al menos ± 0,1 º2θ, y en algunos casos de al menos ± 0,2 º2θ. Las mediciones de muestras preparadas independientemente con diferentes instrumentos pueden dar lugar a una variabilidad que es mayor de ± 0,1 º2θ y/o de ± 0,2 º2θ.

Descripción detallada

La nueva forma física, la Forma I del CEM-101 es una forma cristalina que puede ser descrita por su patrón de difracción de rayos X en polvo. Los picos en unas posiciones aproximadas de alrededor de º2θ = 8,8, 10,5, 13,2 y 18,6 son representativos de esta forma cristalina. Un ejemplo de un espectro de difracción de rayos X en polvo para la Forma I se muestra en la FIG. 1. Un análisis más detallado de los picos se describe en las siguientes Tablas 1 - 2. La Forma I del CEM-101 muestra una pérdida de peso mínima mediante un análisis termogravimétrico (TGA). La determinación de agua mediante una valoración de Karl Fisher en lotes típicos es de entre el 0,6 y el 1,1 %. La sorción dinámica de vapor indica que el material es parcialmente higroscópico, pero los sólidos de la Forma I se aíslan tras la desorción. La Forma I del CEM-101 funde a aproximadamente 200 ºC mediante un análisis por DSC.

En una realización se describe la Forma I del CEM-101 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en unas posiciones aproximadas de alrededor de º2θ = 8,8, 10,5, 13,2 y 18,6. En otra realización se describe una forma sólida del CEM-101 que comprende la Forma I del CEM-101 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en unas posiciones aproximadas de alrededor de º2θ = 8,8, 10,5, 13,2 y 18,6. En otra realización se describe una composición que comprende el CEM-101, en la que la mayor parte del CEM-101 es la Forma I del CEM-101 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en unas posiciones aproximadas de alrededor de º2θ = 8,8, 10,5, 13,2 y 18,6. En otra realización se describe el CEM-101 de cada una de las anteriores realizaciones que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al de la FIG. 1.

La nueva forma física, la Forma I, es físicamente estable y puede prepararse sustancialmente exenta de otras formas físicas, como se describe a continuación. En una realización, se describe la Forma I del CEM-101 que está sustancialmente exenta de la Forma II. Las cantidades relativas de las formas pueden ser determinadas mediante una diversidad de técnicas analíticas, por ejemplo, pero sin limitación, por la presencia o la ausencia de picos representativos, y/o por las alturas relativas de los picos y/o por las áreas de los picos, para los picos discernibles apropiados del espectro de XRPD. La Forma I del CEM-101, sustancialmente exenta de otras formas físicas, puede ser caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en unas posiciones aproximadas de alrededor de º2θ = 8,8, 10,5, 13,2 y 18,6. También se observan picos a alrededor de º2θ = 6,2, 19,7 y/o 21,9 para esta forma cristalina. En otra realización se describe la Forma I del CEM-101 de cada una de las anteriores formas de realización que está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en unas posiciones aproximadas de alrededor de º2θ = 8,8, 10,5, 13,2 y 18,6, y uno o más picos adicionales a alrededor de º2θ = 6,2, 19,7 y/o 21,9. En otra realización, se describe la Forma I del CEM-101 de cada una de las anteriores realizaciones que está sustancialmente exenta de la Forma II según se determina mediante el patrón de difracción de rayos X en polvo, en el que uno o más picos a º2θ = 5,6, 9,8 y/o 11,7 están ausentes o prácticamente ausentes.

En otra realización, se describen composiciones farmacéuticas que incluyen el CEM-101, en las que la composición comprende o consiste esencialmente en la Forma I del CEM-101, según se ha descrito en cada una de las anteriores realizaciones. En otra realización, se describen composiciones farmacéuticas que incluyen el CEM-101, en las que la composición comprende el CEM-101, en las que el CEM-101 es al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % la Forma I. En otra realización, se describen composiciones farmacéuticas que incluyen el CEM-101, en las que la composición comprende el CEM-101, donde el CEM-101 está sustancialmente exento de la Forma II. En otra realización, se describen composiciones farmacéuticas que incluyen la Forma I del CEM-101, en las que la cantidad relativa de la Forma II es menor de aproximadamente el 40 %, el 20 %, el 10 %, el 5 %, el 2 % o el 1 %. En otra realización, se describen composiciones farmacéuticas que incluyen el CEM-101, en las que la cantidad relativa de la Forma I y de la Forma II se determina a través de las alturas relativas de picos específicos. Proporciones ilustrativas entre las alturas relativas de los picos a º2θ = 6,2 y º2θ = 5,6 son de aproximadamente 5:1 o más, de aproximadamente 10:1 o más, o de aproximadamente 20:1 o más. En otra realización, se describe la Forma I del CEM-101, sustancialmente exenta de otras formas físicas. En otra realización, se describe una composición farmacéutica que comprende el CEM-101 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al de la FIG. 1.

La nueva forma física, la Forma II del CEM-101, es una forma cristalina que puede ser descrita por su patrón de difracción de rayos X en polvo. Los picos a unas posiciones aproximadas de alrededor de º2θ = 5,6, 7,9, 9,3, 11,7, 12,9 y 16,7 son representativos de esta forma cristalina. Un ejemplo de un espectro de difracción de rayos X en polvo para la Forma II se muestra en la FIG. 2. Un análisis más detallado de los picos se describe en las siguientes

Tablas 3 - 4. Tomando como base una determinación por rayos X de un monocristal y el análisis de sorción dinámica de vapor, la Forma II parece ser una forma cristalina anhidra no higroscópica que funde a aproximadamente 225 ºC como un único acontecimiento endotérmico mediante un análisis por DSC. En la presente invención se aprecia que los sólidos no higroscópicos, tales como la Forma II descrita en la presente invención, pueden ser ventajosos en la preparación de composiciones farmacéuticas. Dichas ventajas incluyen una mejora en la manipulación y en las propiedades de estabilidad en la elaboración, mejorando el control de calidad entre lotes.

En una realización, se describe la Forma II del CEM-101 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en unas posiciones aproximadas de alrededor de º2θ = 5,6, 7,9, 9,3, 11,7, 12,9 y 16,7. En otra realización se describe una forma sólida del CEM-101, que comprende la Forma II del CEM-101 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en unas posiciones aproximadas de alrededor de º2θ = 5,6, 7,9, 9,3, 11,7, 12,9 y 16,7. En otra realización se describe una composición que comprende del CEM-101, en la que la mayor parte del CEM-101 es la Forma II del CEM-101 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en unas posiciones aproximadas de alrededor de º2θ = 5,6, 7,9, 9,3, 11,7, 12,9 y 16,7. En otra realización se describe el CEM-101 de cada una de las anteriores realizaciones que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al de la FIG. 2.

La nueva forma física, la Forma II, es físicamente estable y puede ser preparada sustancialmente exenta de otras formas físicas, como se describe a continuación. En una realización, se describe la Forma II del CEM-101 que está sustancialmente exenta de la Forma I. Las cantidades relativas de las formas pueden ser determinadas mediante una diversidad de técnicas analíticas, por ejemplo, pero sin limitación, por la presencia o la ausencia de picos representativos, y/o por las alturas relativas de los picos y/o por las áreas de los picos, para los picos discernibles apropiados del espectro de XRPD. La Forma II del CEM-101, sustancialmente exenta de otras formas físicas, puede ser caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en unas posiciones aproximadas de alrededor de º2θ = 5,6, 7,9, 9,3, 11,7, 12,9 y 16,7. En otra realización, se describe la Forma II del CEM-101 de cada una de las anteriores formas de realización que está sustancialmente exenta de la Forma I según se determina por el patrón de difracción de rayos X en polvo, en el que uno o más picos a º2θ = 6,2 y/o 8,8 están ausentes o prácticamente ausentes.

En otra realización, se describen composiciones farmacéuticas que incluyen el CEM-101, en las que la composición comprende o consiste esencialmente en la Forma II del CEM-101, según se ha descrito en cada una de las anteriores realizaciones. En otra realización, se describen composiciones farmacéuticas que incluyen el CEM-101, en las que la composición comprende el CEM-101, en las que el CEM-101 es al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 98 % o al menos aproximadamente 99 % la Forma II. En otra realización, se describen composiciones farmacéuticas que incluyen Forma II del CEM-101, en las que la cantidad relativa de la Forma I es menor de aproximadamente el 40 %, el 20 %, el 10 %, el 5 %, el 2 % o el 1 %. En otra realización, se describen composiciones farmacéuticas que incluyen el CEM-101, en las que la composición comprende el CEM-101, en las que el CEM-101 está sustancialmente exento de la Forma I. En otra realización, se describen composiciones farmacéuticas que incluyen el CEM-101, en las que la cantidad relativa de la Forma II y de la Forma I se determina a través de las alturas relativas de picos específicos. Proporciones ilustrativas entre las alturas relativas de los picos a º2θ = 5,6 y º2θ = 6,2 son de aproximadamente 5:1 o más, de aproximadamente 10:1 o más o de aproximadamente 20:1 o más. En otra forma de realización se describe la Forma II del CEM-101, sustancialmente exenta de otras formas físicas. La Forma II del CEM-101, sustancialmente exenta de otras formas físicas, puede ser caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en unas posiciones aproximadas de alrededor de º2θ = 5,6, 7,9, 9,3, 11,7, 12,9 y 16,7. En otra realización se describe una composición farmacéutica que comprende el CEM-101 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al de la FIG. 2.

En una realización adicional se describe una composición farmacéutica que comprende el CEM-101 en cualquier proporción entre la Forma I y la Forma II. En una realización adicional se describe una composición farmacéutica que comprende el CEM-101 en cualquier proporción entre la Forma I y el CEM-101 amorfo. En una realización adicional se describe una composición farmacéutica que comprende el CEM-101 en cualquier proporción entre la Forma II y el CEM-101 amorfo. En una realización adicional se describe una composición farmacéutica que comprende el CEM-101 en cualquier proporción entre la Forma I y la Forma II y el CEM-101 amorfo.

La Forma I del CEM-101, que incluye la Forma I sustancialmente exenta de otras formas físicas, puede ser preparada mediante una recristalización como se describe a continuación en los Ejemplos, por ejemplo, mediante un procedimiento de recristalización según se describe en la Tabla A, en los experimentos 18, 21 - 23 y 26. En la tabla se proporcionan las proporciones entre el disolvente y el CEM-101 en una proporción de volumen:peso (ml/mg o l/g) en la que "T" indica "veces" de volumen. En general, la Forma I puede obtenerse mediante la adición a agua de una solución de CEM-101 en un disolvente orgánico polar miscible con agua, tal como, por ejemplo, acetona, metanol o etanol, para proporcionar la Forma I del CEM-101.

De acuerdo con una realización de la presente invención, se describe un proceso para la preparación de la Forma I del CEM-101. El proceso incluye la etapa de añadir a agua una solución de CEM-101 en un disolvente orgánico polar miscible con agua, a una temperatura por debajo de 50 ºC. Además, el proceso puede incluir una o más de las

siguientes etapas adicionales: calentar la solución del CEM-101, filtrar la solución del CEM-101, reducir el volumen de la solución del CEM-101 mediante evaporación, agitar el agua durante la adición de la solución del CEM-101. En otra realización, la Forma I del CEM-101 preparada está sustancialmente exenta de otras formas físicas. En otra realización, la Forma I del CEM-101 preparada está sustancialmente exenta de la Forma II.

De acuerdo con otra realización, en la presente invención se describe un proceso para la preparación de la Forma I del CEM-101, que comprende una o más de las etapas de disolver una fuente de CEM-101 en acetona, metanol o etanol, o una combinación de los mismos, opcionalmente por encima de la temperatura ambiente, opcionalmente filtrar la solución, reducir el volumen de la solución resultante mediante evaporación, añadir la solución a agua a una temperatura por debajo de 50 ºC, opcionalmente con agitación, y recoger el sólido cristalino resultante. Una realización adicional es aquella en la que el disolvente anterior es acetona. Una realización adicional es aquella en la que el disolvente anterior es etanol.

Para cualquiera de los procesos anteriores, una realización adicional es aquella en la que la solución se añade al agua a una temperatura de entre aproximadamente 10 ºC y aproximadamente 30 ºC. Otra realización es aquella en la que la solución se añade al agua gota a gota. En otra realización la Forma I del CEM-101 preparada está sustancialmente exenta de otras formas físicas. En otra realización la Forma I del CEM-101 preparada está sustancialmente exenta de la Forma II.

Para cualquiera de los procesos anteriores para la preparación de la Forma I del CEM-101, puede usarse cualquiera de los disolventes acetona, metanol o etanol, o una combinación de los mismos. En otra realización, la solución orgánica se añade lentamente al agua a aproximadamente 20 - 30 ºC. En otra realización, la proporción volumen:volumen entre la solución orgánica y el agua es de desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 15. En otra forma de realización, la proporción volumen:volumen entre la solución orgánica y el agua es de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 13.

Los procesos anteriores pueden llevarse a cabo con o sin el uso de cristales de siembra de la Forma I del CEM-101.

La Forma II del CEM-101, que incluye la Forma II sustancialmente exenta de otras formas físicas, puede ser preparada como se describe a continuación en los Ejemplos, por ejemplo, mediante una recristalización según se describe en la Tabla A, en los experimentos 1, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 16, 19 y 24, o mediante un procedimiento de suspensión según se ilustra en la Tabla B. En general, la Forma II puede obtenerse mediante la adición de agua a una solución de CEM-101 en un disolvente orgánico polar miscible con agua. Además, la Forma II del CEM-101 puede obtenerse mediante una recristalización en diversos disolventes orgánicos, con y sin el uso de un antisolvente, y con o sin el uso de cristales de siembra, según se muestra en la Tabla A. Como alternativa, puede convertirse una mezcla de la Forma I y la Forma II en la Forma II del CEM-101 suspendiendo la mezcla, por ejemplo, en 2-propanol (alcohol isopropílico, IPA) a 60 ºC, o suspendiendo la mezcla en 2-butanona (metil etil cetona, MEK) en diversas condiciones.

De acuerdo con una realización de la presente invención, se describe un proceso para la preparación de Forma II del CEM-101. El proceso incluye la etapa de añadir agua a una solución de CEM-101 en un disolvente orgánico polar miscible con agua. Además, el proceso puede incluir una o más de las siguientes etapas adicionales: filtrar la solución del CEM-101, reducir el volumen de la solución del CEM-101 mediante evaporación, agitar la solución del CEM-101 durante la adición del agua, y recoger el sólido cristalino resultante. En otra realización, el disolvente orgánico polar miscible con agua es prótico. En otra realización, el disolvente orgánico polar miscible con agua es aprótico. Una realización adicional es aquella en la que el disolvente orgánico polar miscible con agua es acetona, acetonitrilo, 1,4-dioxano, metanol o etanol, o una combinación de los mismos. Una realización adicional es aquella en la que la solución del CEM-101 está por encima de temperatura ambiente, por ejemplo, a entre aproximadamente 65 y aproximadamente 80 ºC o aproximadamente a 65 ºC. Una realización adicional es aquella en la que se añade agua aproximadamente a temperatura ambiente a la solución. Otra realización es aquella en la que se añade agua gota a gota a la solución. En una realización de cualquiera de los procesos anteriores para la preparación de Forma II del CEM-101, la proporción volumen:volumen entre el disolvente orgánico y el agua es de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10. En otra realización, la Forma II del CEM-101 preparada está sustancialmente exenta de otras formas físicas.

Los procesos anteriores pueden llevarse a cabo con o sin el uso de cristales de siembra de la Forma II del CEM-101.

Para los procedimientos anteriores, cuando una fuente de CEM-101 es un sólido, puede ser el CEM-101 en una forma amorfa, como la Forma I o la Forma II, como una forma cristalina adicional, como un cristal o como una mezcla de cualquiera de estas formas. Debe apreciarse que una solución de CEM-101 también puede proporcionar una fuente de CEM-101. Como otra realización, se describe un proceso de purificación del CEM-101 que comprende la conversión de una o más formas o mezclas de formas del CEM-101 en la Forma I o en la Forma II sustancialmente exentas de otras formas físicas. Después de dicha purificación, puede ser deseable convertir el CEM-101 en una forma física diferente para un uso adicional.

En otra realización dela presente invención se describe una forma sólida del CEM-101 preparada mediante un

proceso que incluye la etapa de añadir al agua una solución de CEM-101 en un disolvente orgánico polar miscible con agua, a una temperatura por debajo de 50 ºC. Además, el proceso puede incluir una o más de las siguientes etapas adicionales: opcionalmente con calentamiento, opcionalmente filtrar la solución, opcionalmente reducir el volumen de la solución resultante mediante evaporación, opcionalmente con agitación, y recoger el sólido cristalino resultante. En otra realización, el agua está a una temperatura de entre aproximadamente 10 ºC y aproximadamente 30 ºC. En otra forma de realización, el disolvente es acetona, metanol o etanol o una combinación de los mismos. En otra realización, la solución orgánica se añade lentamente al agua a aproximadamente 20 - 30 ºC. En otra realización, la proporción volumen:volumen entre la solución orgánica y el agua es de desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 15. En otra realización, la proporción volumen:volumen entre la solución orgánica y el agua es de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 13. En variaciones de los anteriores, el proceso puede incluir el uso de cristales de siembra de la Forma I del CEM-101.

En otra realización de la presente invención se describe una forma sólida del CEM-101 preparada mediante un proceso que incluye la etapa de añadir agua a una solución de CEM-101 en un disolvente orgánico polar miscible con agua. Además, el proceso puede incluir una o más de las siguientes etapas adicionales: opcionalmente filtrar la solución, opcionalmente reducir el volumen de la solución resultante mediante evaporación, opcionalmente con agitación, y recoger el sólido cristalino resultante. En otra realización, el disolvente orgánico polar miscible con agua es prótico. En otra realización, el disolvente orgánico polar miscible con agua es aprótico. Una realización adicional es aquella en la que el disolvente orgánico polar miscible con agua es acetona, acetonitrilo, 1,4-dioxano, metanol o etanol, o una combinación de los mismos. Una realización adicional es aquella en la que la solución del disolvente orgánico polar miscible con agua está por encima de temperatura ambiente, por ejemplo, a entre aproximadamente 65 y aproximadamente 80 ºC o aproximadamente a 65 ºC. Una realización adicional es aquella en la que se añade agua aproximadamente a temperatura ambiente a la solución. Otra realización es aquella en la que se añade agua gota a gota a la solución. En realización, la proporción volumen:volumen entre el disolvente orgánico y el agua es de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10. En variaciones de los anteriores, el proceso puede incluir el uso de cristales de siembra de la Forma II del CEM-101.

Como otra realización, se describe una composición farmacéutica que comprende el CEM-101 en forma cristalina según se ha descrito en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, y que comprende adicionalmente al menos un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Ilustrativamente, las composiciones pueden incluir uno o más vehículos, diluyentes, y/o excipientes. Los compuestos descritos en la presente invención, o las composiciones que los contienen, pueden formularse en una cantidad terapéuticamente eficaz en cualquier forma de dosificación convencional apropiada para los métodos descritos en la presente invención, e incluyen uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes para tal fin. Dichas composiciones de formulación pueden ser administradas mediante una gran diversidad de vías convencionales para los métodos descritos en la presente invención, y en una gran diversidad de formas de dosificación mediante el uso de procedimientos conocidos. Cápsulas y comprimidos son realizaciones usadas habitualmente para la administración oral de antibióticos. Véase, de forma general, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (21ª ed., 2005), así como una composición de formulación ilustrativa en los Ejemplos.

También se describe un método de tratamiento de una infección bacteriana, de una infección protozoaria o de un trastorno relacionado con una infección bacteriana o con una infección protozoaria que comprende la etapa de administrar a un sujeto en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz del CEM-101 en forma cristalina según se describe en la presente invención, o una composición farmacéutica del mismo que adicionalmente comprende al menos un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptable. Algunos programas de dosificación ilustrativos incluyen la administración diaria de una composición, en un formato único o dividido, que comprende aproximadamente 1.200 mg, aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 200 mg o aproximadamente 100 mg.

Como otra realización, se describe el CEM-101 en forma cristalina según se describe en la presente invención, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana, de una infección protozoaria o de un trastorno relacionado con una infección bacteriana o con una infección protozoaria.

Como otra realización, se describe un uso del CEM-101 en forma cristalina según se describe en la presente invención, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana, de una infección protozoaria o de un trastorno relacionado con una infección bacteriana o con una infección protozoaria.

El método o el uso descrito anteriormente es aquel en el que el sujeto es un mamífero, un pez, un ave o un reptil. Se describe un método o un uso en el que el sujeto es un mamífero. Se describe un método o un uso en el que el sujeto es un ser humano.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en la presente invención, se refiere a la cantidad de compuesto activo o de agente farmacéutico que desencadena la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, que es esperada por un investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o del trastorno que se va a tratar. En un aspecto, la cantidad

terapéuticamente eficaz es aquella que puede tratar o aliviar la enfermedad o los síntomas de la enfermedad con una relación riesgo / beneficio razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, debe entenderse que el uso diario total de los compuestos y de las composiciones descritas en la presente invención puede ser decidido por el médico tratante en el ámbito de un juicio médico razonable. El nivel de dosis específico terapéuticamente eficaz para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores, que incluyen el trastorno que se va a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género y la dieta del paciente; el momento de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos por el investigador, el veterinario, el médico u otro profesional clínico experto habitual.

Según se muestra en el experimento de interconversión de suspensiones resumido a continuación en los Ejemplos de la Tabla B, se preparan suspensiones de las Formas I y II en 2-propanol (IPA) y en 4-butanona (MEK) a la temperatura ambiental, por debajo de la ambiental y elevada. En 2-propanol, la conversión de la Forma I en la Forma II parece estar guiada por la solubilidad a la temperatura ambiental y por debajo de la ambiental, con pocos cambios apreciables observados en la proporción entre las Formas I y II mediante un análisis por XRPD a lo largo de 3 días. Al prolongar el periodo de interconversión a 8 días a la temperatura ambiental sólo quedan trazas de la Forma I. En 2-propanol, a una temperatura elevada, únicamente se obtiene la Forma II. Los experimentos basados en 2-butanona no tienen la aparente limitación de solubilidad y proporcionaron la Forma II como la única forma observada una temperatura por debajo de la ambiental, a la ambiental y elevada. Tomando como base estos experimentos y los resultados de la DSC, pero sin desear quedar ligados por ninguna teoría, parece que la Forma II puede ser más estable que la Forma I a lo largo del intervalo de temperaturas. Además, pero sin desear quedar ligados por ninguna teoría, los resultados de la DSC sugieren que la Forma I y la II están relacionadas monotrópicamente.

Según se muestra a continuación en los Ejemplos en la Tabla C-1, la Forma I mostró una solubilidad en agua mayor que la Forma II a lo largo de un intervalo de pH de entre 9,2 y 1,2.

Cuando se dosifican las formas del CEM-101 en un vehículo en el que el compuesto está bien solubilizado, no se observa diferencia alguna en los parámetros farmacocinéticos medidos, incluyendo la Cmáx, el Tmáx y el AUC, entre la Forma I y la Forma II. Cuando se dosifican las formas del CEM-101 en un vehículo en el que el compuesto está presente en forma de un sólido, no hay ninguna diferencia estadística en los parámetros farmacocinéticos medidos, incluyendo la Cmáx, el Tmáx y el AUC, entre la Forma I y la Forma II.

En otra realización de la presente invención se describen las formas cristalinas del CEM-101, y mezclas de las mismas que muestran una solubilidad mejorada en comparación con las formas amorfas del CEM-101.

Ejemplos

Posiciones de los picos de la difracción por rayos X en polvo (XRPD).

Los patrones de XRPD se recogieron mediante el uso de un difractrómetro Inel XRG-3000 equipado con un detector curvado sensible a la posición con un intervalo de 2θ de 120º. Se usó un haz incidente de radiación Kα de Cu (40 kV, 30 mA) para recoger los datos en tiempo real a una resolución de 0,03 º2θ. Antes del análisis se analizó un patrón de silicio (NIST SRM 640c) para verificar la posición del pico de Si 111. Las muestras se prepararon para su análisis empaquetándolas en capilares de vidrio de paredes finas. Cada capilar se montó en una cabeza de goniómetro y se rotó durante la adquisición de los datos. La ranura del monocromador se estableció a 5 mm por 160 µm.

Como alternativa, los patrones de XRPD se recogieron mediante el uso de un difractrómetro PANalytical X'Pert Pro. Se produjo un haz incidente de radiación Kα de Cu mediante el uso de una fuente de foco fino largo Optix. Se usó un espejo multilaminar graduado elípticamente para enfocar los rayos X Kα del Cu de la fuente hacia la muestra y sobre el detector. Se recogieron los datos y se analizaron mediante el uso del programa informático X'Pert Pro Data Collector (v. 2.2b). Antes del análisis se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640c) para verificar la posición del pico de Si 111. La muestra se introdujo entre dos películas de 3 µm de grosor, se analizó en geometría de trasmisión y se rotó para optimizar las estadísticas de orientación. Se usó un haz de parada y una atmósfera de helio para minimizar el fondo generado por la dispersión del aire. Se usaron ranuras Soller para el haz incidente y refractado, para minimizar la divergencia axial. Los patrones de difracción se recogieron mediante el uso de un detector de barrido sensible a la posición (X'Celerator) ubicado a 240 mm de la muestra.

Los datos presentados en el presente documento contienen los patrones de difracción por rayos X y las tablas con las listas de picos. Debe apreciarse que el intervalo de los datos recogidos puede depender del instrumento. En las circunstancias típicas, se seleccionan los picos en un intervalo de hasta aproximadamente 30 º2θ. Aunque los picos pueden estar marcados en los patrones de difracción y recogidos en las tablas, debe entenderse que pueden usarse diferentes algoritmos de redondeo para redondear cada pico al 0,1 o al 0,01 º2θ más próximo, dependiendo del

instrumento usado para la recogida de los datos y/o de la resolución inherente del pico. Si hubiera una diferencia, deberían usarse las posiciones de los picos recogidas en las tablas. La ubicación de los picos a lo largo del eje x (º2θ) tanto en las figuras como en las tablas puede ser determinada automáticamente mediante el uso del programa informático apropiado, que típicamente está incluido en el instrumento usado y redondeado a una o dos cifras significativas después del punto decimal, basándose en los criterios anteriores. En la presente invención se proporcionan las variabilidades en la posición del pico hasta ± 0,1 º2θ basándose en las recomendaciones descritas en el análisis de la USP sobre la variabilidad en la difracción por rayos X en polvo (Farmacopea de Estados Unidos, USP 32, NF 27, Vol. 1, pág. 392, 2009). La exactitud y la precisión asociadas con cualquier medición en particular presentada en la presente invención no se han determinado. Las mediciones de muestras preparadas independientemente con diferentes instrumentos pueden dar lugar a una variabilidad que es mayor de ± 0,1 º2θ. Para las listas de espaciados d, la longitud de onda usada para el cálculo de los espaciados d era de 1,541874 Å, un promedio ponderado de las longitudes de onda de Cu-$K_{\alpha 1}$ y de Cu-$K_{\alpha 2}$ (Phys. Rev. A56 (6) 4554 - 4568 (1997)). La variabilidad asociada con las estimaciones del espaciado d se calculó a partir de la recomendación de la USP, para cada espaciado d, y se proporcionan en las respectivas tablas de datos.

Cuando hay disponibles múltiples patrones de difracción, es posible la evaluación de la estadística de la partícula (PS) y/o de la orientación preferida (PO). La reproducibilidad entre los patrones de XRPD procedentes de múltiples muestras analizadas con un único difractrómetro indica que las estadísticas de la partícula son adecuadas. La coherencia de la intensidad relativa entre los patrones de XRPD procedentes de múltiples difractrómetros indica unas buenas estadísticas de orientación. Como alternativa, puede compararse el patrón de XRPD observado con un patrón de XRPD calculado basado en una única estructura cristalina, si estuviera disponible. También pueden usarse patrones de difracción bidimensional mediante el uso de detectores de área para evaluar la PS / PO. Sí se determina que los efectos sobre la PS y la PO son despreciables, entonces el patrón de XRPD es representativo de la intensidad media del polvo para la muestra, y los picos prominentes pueden identificarse como "Picos Representativos". En general, se aprecia que cuantos más datos se recogen para la determinación de los Picos Representativos, más estadísticamente significativa es la clasificación de esos picos.

Forma I del CEM-101.

Para este material se analizó un patrón PANalytical y un patrón Inel, y por lo tanto pudo evaluarse al menos una orientación parcialmente optimizada y los efectos de la estadística de partícula a través de la comparación con patrones múltiples. Las posiciones y las intensidades de los picos son coherentes entre los patrones, lo que indica una adecuada estadística de partícula y orientación. Los picos observados se muestran en la Figura 1 y en la Tabla 1, y los Picos Representativos están recogidos en la Tabla 2.

Tabla 1. Picos observados para la Forma I del CEM-101.

º2θ	espaciado d (Å)	Intensidad (%)
6,19 ± 0,10	14,268 ± 0,234	13
8,47 ± 0,10	10,443 ± 0,125	30
8,80 ± 0,10	10,047 ± 0,115	68
9,34 ± 0,10	9,473 ± 0,102	10
10,52 ± 0,10	8,407 ± 0,080	100
10,97 ± 0,10	8,062 ± 0,074	46
12,04 ± 0,10	7,349 ± 0,061	25
12,41 ± 0,10	7,132 ± 0,058	43
13,20 ± 0,10	6,709 ± 0,051	88
13,68 ± 0,10	6,472 ± 0,047	41
14,52 ± 0,10	6,102 ± 0,042	22
14,85 ± 0,10	5,965 ± 0,040	22
17,02 ± 0,10	5,209 ± 0,031	45
18,03 ± 0,10	4,921 ± 0,027	46
18,61 ± 0,10	4,768 ± 0,026	71
19,48 ± 0,10	4,557 ± 0,023	48
19,73 ± 0,10	4,500 ± 0,023	56
20,68 ± 0,10	4,294 ± 0,021	38
21,17 ± 0,10	4,197 ± 0,020	39
21,89 ± 0,10	4,061 ± 0,018	53
23,41 ± 0,10	3,801 ± 0,016	25
24,44 ± 0,10	3,642 ± 0,015	11
24,91 ± 0,10	3,574 ± 0,014	37
25,61 ± 0,10	3,478 ± 0,013	18
26,35 ± 0,10	3,383 ± 0,013	11
26,80 ± 0,10	3,327 ± 0,012	24
29,04 ± 0,10	3,075 ± 0,010	18
29,96 ± 0,10	2,983 ± 0,010	10

Tabla 2. Picos representativos para la Forma I del CEM-101.

º2θ	espaciado d (Å)	Intensidad (%)
8,80 ± 0,10	10,047 ± 0,115	68
10,52 ± 0,10	8,407 ± 0,080	100
13,20 ± 0,10	6,709 ± 0,051	88
18,61 ± 0,10	4,768 ± 0,026	71

Forma II del CEM-101.

Para este material se analizó un patrón Inel, y pudo evaluarse el efecto de la orientación preferida y de la estadística de partícula a través de la comparación con el patrón simulado procedente de los datos de un único cristal (no mostrados). Las posiciones y las intensidades de los picos son coherentes entre los patrones, lo que indica una adecuada estadística de partícula y orientación. Los picos observados se muestran en la Figura 2 y en la Tabla 3, y los Picos Representativos están recogidos en la Tabla 4.

Tabla 3. Picos observados para la Forma II del CEM-101.

º2θ	espaciado d (Å)	Intensidad (%)
5,60 ± 0,10	15,772 ± 0,286	53
7,85 ± 0,10	11,260 ± 0,145	54
9,30 ± 0,10	9,505 ± 0,103	69
9,82 ± 0,10	9,004 ± 0,092	36
10,65 ± 0,10	8,304 ± 0,078	36
11,24 ± 0,10	7,871 ± 0,070	45
11,66 ± 0,10	7,592 ± 0,065	75
11,97 ± 0,10	7,395 ± 0,062	38
12,87 ± 0,10	6,880 ± 0,054	100
13,28 ± 0,10	6,666 ± 0,050	33
13,77 ± 0,10	6,432 ± 0,047	32
14,15 ± 0,10	6,260 ± 0,044	36
14,63 ± 0,10	6,054 ± 0,041	35
15,12 ± 0,10	5,861 ± 0,039	48
16,71 ± 0,10	5,306 ± 0,032	78
17,23 ± 0,10	5,147 ± 0,030	33
17,50 ± 0,10	5,067 ± 0,029	36
18,37 ± 0,10	4,830 ± 0,026	38
18,58 ± 0,10	4,776 ± 0,026	43
18,78 ± 0,10	4,724 ± 0,025	40
19,34 ± 0,10	4,590 ± 0,024	37
19,68 ± 0,10	4,510 ± 0,023	46
20,62 ± 0,10	4,308 ± 0,021	38
20,97 ± 0,10	4,237 ± 0,020	43
21,17 ± 0,10	4,196 ± 0,020	47
21,38 ±0,10	4,156 ± 0,019	35
21,83 ± 0,10	4,071 ± 0,019	34
22,11 ± 0,10	4,021 ± 0,018	34
22,59 ± 0,10	3,936 ± 0,017	27
23,32 ± 0,10	3,815 ± 0,016	32
23,49 ± 0,10	3,787 ± 0,016	32
24,15 ± 0,10	3,685 ± 0,015	28
24,43 ± 0,10	3,644 ± 0,015	32
24,77 ± 0,10	3,594 ± 0,014	30
25,61 ± 0,10	3,479 ± 0,013	30
25,78 ± 0,10	3,456 ± 0,013	29
26,23 ± 0,10	3,398 ± 0,013	27
26,58 ± 0,10	3,354 ± 0,012	25
27,23 ± 0,10	3,275 ± 0,012	26
27,55 ± 0,10	3,238 ± 0,012	26
27,86 ± 0,10	3,203 ± 0,011	31
28,52 ± 0,10	3,130 ± 0,011	24
29,49 ± 0,10	3,029 ± 0,010	26

Tabla 4. Picos representativos para la Forma II del CEM-101.

º2θ	espaciado d (Å)	Intensidad (%)
5,60 ± 0,10	15,772 ± 0,286	53
7,85 ± 0,10	11,260 ± 0,145	54
9,30 ± 0,10	9,505 ± 0,103	69
11,66 ± 0,10	7,592 ± 0,065	75
12,87 ± 0,10	6,880 ± 0,054	100
16,71 ± 0,10	5,306 ± 0,032	78

Estudios de recristalización

Las condiciones de recristalización que producen la Forma I y la Forma II, así como las condiciones que proporcionan un material amorfo o mezclas de la Forma I y la Forma II, así como la producción (recuperaciones) a partir de las condiciones, se muestran en la siguiente Tabla A. Estudios de recristalización. La forma polimorfa se determinó mediante el análisis del patrón de difracción de rayos X en polvo para cada producto aislado. En la tabla, "T" representa la proporción entre el disolvente y la masa de sólido en ml/mg (o en l/g); DCM significa diclorometano; DMF significa dimetilformamida; e IPE significa isopropil éter.

Tabla A. Resultados del estudio de recristalización

Experimento	Aporte de CEM-101	Disolvente		Procedimiento	Producción de CEM-101	Forma polimorfa
1	5 g	Acetona (5 T)	Agua (10 T)	Se disolvió el sólido en acetona y se añadió agua gota a gota a 30 ºC	4,5 g	Forma II
2	5 g	DCM (5 T)		Se disolvió en DCM y se liofilizó	4,4 g	Amorfo
3	5 g	Acetona (5 T)	Agua (50 T)	Se disolvió el sólido en acetona y se añadió a agua gota a gota a 30 ºC	4,4 g	Forma I + Forma II
4	2 g	DMF (2 T)	Agua (50 T)	Se disolvió el sólido en DMF y se añadió a agua gota a gota a 28 ºC	1,8 g	Forma I
5	3 g	Metanol (18 T)	Agua (18 T)	Se disolvió el sólido en metanol y se añadió agua gota a gota a 28 ºC	2,5 g	Forma II
6	3 g	Etanol (10 T)	Agua (10 T)	Se disolvió el sólido en etanol y se añadió agua gota a gota a 28 ºC	2,2 g	Forma II
7	3 g	Metanol (18 T)		Se disolvió en metanol y se liofilizó	2,7 g	Forma II + Forma I
8	3 g	DCM (3 T)	Ciclohexano (20 T)	Se disolvió el sólido en DCM y se añadió a ciclohexano en una porción a 28 ºC	2,3 g	Forma II
9	3 g	Etanol (10 T)	IPE (33 T)	Se disolvió el sólido en etanol y se añadió a IPE en una porción a 28 ºC	1,2 g	Forma II
10	2 g	Acetonitrilo (4 T)		Se disolvió el sólido en acetonitrilo y se enfrió hasta 30 ºC	0,6 g	Forma I + Forma II
11	2 g	1,4-Dioxano (5 T)	Agua (5 T)	Se disolvió el sólido en 1,4-Dioxano a 70 ºC y se añadió agua a entre 0 ºC y 5 ºC	2,1	Forma II
12	2 g	Acetonitrilo (4 T)	Agua (4 T)	Se disolvió el sólido en acetonitrilo a 80 ºC y se añadió agua a 55 ºC	1,6 g	Forma II
13	1 g	Acetonitrilo (4 T)		Se disolvió el sólido en acetonitrilo a 80 ºC y se sembró con 10 mg de la Forma I	0,5 g	Forma II + Forma I
14	1 g	Acetonitrilo (4 T)		Se disolvió el sólido en acetonitrilo a 80 ºC y se sembró con 100 mg de la Forma I	0,4 g	Forma II
15	12 g	DCM (3 T)		Se disolvió en DCM y se liofilizó	9,3 g	Amorfo
16	1 g	Etanol (15 T)	Agua (5 T)	Se disolvió el sólido (Forma I) en etlianol (15 ml) en 65 ºC, el volumen se redujo hasta 5 ml y se añadió agua (5 ml) gota a gota a 28 ºC	0,8 g	Forma II

Experimento	Aporte de CEM-101	Disolvente		Procedimiento	Producción de CEM-101	Forma polimorfa
17	2 g	DMF (2 T)	Agua (50 T)	Se disolvió el sólido (Forma II) en DMF (4 ml) y se añadió a agua (100 ml) gota a gota a 28 ºC	1,9 g	Forma I + Forma II
18	5 g	Acetona (7 T)	Agua (50 T)	Se disolvió el sólido (Forma II) en acetona (35 ml) en 65 ºC, el volumen se redujo hasta 20 ml y se añadió a agua (100 ml) gota a gota a 28 ºC. El sólido húmedo se suspendió en agua y se agitó con calentamiento a 65 ºC, se enfrió y se filtró.	4,9 g	Forma I
19	2 g	Agua		Se disolvió el sólido (Forma II) en agua (100 ml) y se agitó con calentamiento a 60 ºC, se enfrió y se filtró.	1,8 g	Forma II
20	5 g	Etanol (15 T)	Agua (5 T)	Se disolvió el sólido (Forma II) en etanol (75 ml) a 65 ºC, el volumen se redujo hasta 35 ml y se añadió agua gota a gota a 60 ºC. El etanol se eliminó mediante una destilación después de la formación del sólido, se agitó con calentamiento, se enfrió y se filtró.	4,8 g	Desconocida
21	5 g	Acetona (6 T)	Agua (60 T)	Se disolvió el sólido (Forma I + II) en acetona (30 ml) a 65 ºC, se filtró, el volumen se redujo hasta 20 ml y se añadió a agua (300 ml) gota a gota a 27 ºC, se agitó y se filtró.	4,5 g	Forma I
22	5 g	Acetona (8 T)	Agua (60 T)	Se disolvió el sólido (Forma I + II) en acetona (40 ml) a 65 ºC, se filtró, el volumen se redujo hasta 30 ml y se añadió a agua (450 ml) gota a gota a 27 ºC, se agitó y se filtró.	4,5 g	Forma I
23	2 g	Etanol (15 T)	Agua (60 T)	Se disolvió el sólido (Forma I + II) en etanol (30 ml) a 65 ºC, se filtró, el volumen se redujo hasta 16 ml y se añadió a agua (120 ml) gota a gota a 27 ºC, se agitó y se filtró.	1,7 g	Forma I
24	5 g	Acetona (6 T)	Agua (60 T)	Se disolvió el sólido (Forma I + II) en acetona (30 ml) a 65 ºC, se filtró, el volumen se redujo hasta 20 ml y agua (300 ml) se añadió gota a gota a 27 ºC, se agitó y se filtró.	4,4 g	Forma II
25	5 g	Acetona (7 T)	Agua (50 T)	Se disolvió el sólido (Forma I + II) en acetona (35 ml) a 65 ºC, se filtró, el volumen se redujo hasta 25 ml y se añadió a agua (250 ml) gota a gota a 27 ºC, se agitó y se filtró.	4,5 g	Forma I + un poco de la Forma II
26	5 g	Etanol (15 T)	Agua (50 T)	Se disolvió el sólido (Forma I + II) en etanol (75 ml) a 65 ºC, se filtró, el volumen se redujo hasta 40 ml y se añadió a agua (250 ml) gota a gota a 27 ºC, se agitó y se filtró.	4,4 g	Forma I

Microscopía de platina caliente y DSC

La Forma I del CEM-101 muestra un inicio de fusión a aproximadamente 180 ºC y un final de fusión a aproximadamente 200 ºC mediante una microscopía de platina caliente, y muestra acontecimientos endotérmicos a 170 y a 197 - 198 ºC mediante una calorimetría diferencial de barrido (DSC). La Forma II del CEM-101 muestra un

inicio de fusión a aproximadamente 215 ºC mediante una microscopía de platina caliente y un pico de DSC a aproximadamente 225 ºC, como un único acontecimiento endotérmico. Las mezclas de cantidades variables de la Forma I y de la Forma II han mostrado acontecimientos endotérmicos a 194 - 199 y a 219 - 225 ºC mediante una DSC, dependiendo de la proporción entre las formas. Debe apreciarse que la microscopía de platina caliente y/o la DSC pueden usarse para la determinación de la presencia o de la ausencia de ciertas formas en los compuestos y las composiciones descritas en la presente invención.

Estudios de interconversión.

Los estudios de interconversión mediante la suspensión de la Forma I y de la Forma II se muestran en la siguiente Tabla B, en la que el sólido de partida era una mezcla de la Forma I y la Forma II; IPA es alcohol isopropílico (isopropanol) y MEK es metil etil cetona (2-butanona).

Tabla B. Suspensiones de interconversión para los sólidos de la Forma A y B del CEM-101

Disolvente	**Condiciones [3]**	**Resultado de la XRPD [b]**
IPA	60 ºC 3 días	Forma II
	T.A. 3 días	Forma I + II
	T.A. 5 días [c] (8 días en total)	Forma II + trazas de la Forma I
	2 - 8 ºC 3 días	Forma I + II
	2 - 8 ºC 5 días [d] (8 días en total)	Forma I + II
MEK	60 ºC 3 días	IS [b]
	60 ºC 3 días [c] (6 días en total)	Forma II
	T.A. 3 días	Forma II
	2 - 8 ºC 3 días	Forma II

a. Los tiempos y las temperaturas indicadas son aproximados. T.A. = temperatura ambiente.
b. XRPD = difracción de rayos X en polvo, IS = insuficientes sólidos para el análisis.
c. Continuación de la suspensión previa con sólidos adicionales.
d. Continuación de la suspensión previa.

Solubilidad en agua

Mediante el uso de una curva de calibración lineal obtenida mediante la representación gráfica de la concentración del CEM-101 frente a las áreas de los picos de la LC / EM-EM, se obtiene la solubilidad en agua de las formas del CEM-101 como sigue: se añaden los compuestos de ensayo (polvo seco) a solución salina al 0,9 % (pH inicial de 6,03) hasta su precipitación, y la mezcla se incuba durante 6 h con agitación. Después del periodo de incubación, las muestras se centrifugan dos veces y se estima la solubilidad mediante el uso de la curva de linealidad estándar para el compuesto: la Forma I mostró una solubilidad de 1.411 µg/ml.

Usando una curva de calibración lineal obtenida mediante la representación gráfica de la concentración del CEM-101 frente a las áreas de los picos de la LC / EM-EM, se obtuvo la solubilidad en agua de las formas del CEM-101 tal como se indica: se añadieron los compuestos de ensayo (polvo seco) a agua con el pH indicado hasta su precipitación, y la mezcla se incubó durante 6 h con agitación. Después del periodo de incubación, las muestras se centrifugaron dos veces y la solubilidad se estimó mediante el uso de la curva de linealidad estándar para el compuesto: Medio: agua a un pH de: pH 9,2, 7,4, 4 y 1,2 (ajustado mediante el uso de NaOH 0,1 N y de HCl 0,1 N); Incubación: 6 h a 26 ºC con agitación; concentraciones de ensayo: se añadió polvo seco hasta saturación; Detección: LC / EM-EM. Los resultados se muestran en la Tabla C-1.

Tabla C-1. Estudio de solubilidad en agua

pH	Forma II (µg/ml)	Forma I (µg/ml)
9,2	331	1.751
7,4	305	2.224
4	361	4.656
1,2	3.638	4.808

Comparación de la disolución intrínseca

Las velocidades de disolución intrínseca media para los lotes ejemplares de las dos formas se muestran en la Tabla C-2 para 3 lotes de la Forma I (se muestra la DT y el % de CV para cada lote) y para la Forma II.

Tabla C-2. Estudios de disolución intrínseca media

Medio de disolución	Velocidad de disolución intrínseca media (mg/min/cm^2)							
	Forma I					Forma II		
	Lote A	Lote B	Lote C	DT *	% de CV *		DT	% de CV
Ácido clorhídrico 0,1 N	9,4	10,6	7,9	35,8	9,8	8,8	38,0	9,4
Tampón de acetato, pH 4,5	2,1	2,8	2,7	6,43	5,2	2,7	6,4	10,3
Tampón de fosfato, pH 6,8	0,004	0,03	0,02	0,53	53,0	0,01	0,5	51,1
Tampón de fosfato, pH 7,6	0,02	0,001	ND	NA	NA	ND	NA	NA
Agua	2,0	0,7	1,6	4,91	9,6	ND	NA	NA
* DT y % de CV únicamente para el Lote C. ND, no determinado. NA, no aplicable.								

Evaluación farmacocinética del CEM-101 en ratones Balb/c

Se evaluó la farmacocinética de lotes del CEM-101 caracterizados como la Forma I y la Forma II en ratones Balb/c que reciben una única dosis de 20 o de 100 mg/kg de peso corporal a través de una sonda oral. Las dosis se prepararon como 2,0 mg/ml o 10,0 mg/ml en un vehículo de carboximetil celulosa al 0,5 % (p/v) en agua y a un volumen de dosis de 10 ml/kg de peso corporal. Se recogieron muestras sanguíneas en diversos puntos temporales durante las siguientes 6 h después de la dosis. Los resultados se muestran a continuación:

Tabla D: concentraciones plasmáticas del CEM-101 en µg/ml frente al tiempo en ratones Balb/c hembra a 20 mg/kg de peso corporal

Tabla D, estudios de la farmacocinética oral de los polimorfos de la Forma I y de la Forma II del CEM-101 en ratones Balb/c hembra (20 mg/kg de peso corporal)						
Concentraciones plasmáticas (µg/ml); ratones Balb/c hembra (20 mg/kg de peso corporal)						
Tiempo (h)	Forma II del CEM-101			Forma I del CEM-101		
	Media		Desviación típica	Media		Desviación típica
0,00	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
0,25	6,2	±	1,6	8,2	±	2,4
0,50	8,8	±	0,8	13,6	±	2,0
1,00	7,3	±	0,9	12,0	±	1,7
2,00	6,1	±	1,0	11,3	±	1,4
4,00	5,5	±	1,7	7,7	±	0,7
6,00	1,3	±	0,5	4,2	±	0,4

Tabla E: concentraciones plasmáticas del CEM-101 en µg/ml frente al tiempo en ratones Balb/c macho a 20 mg/kg de peso corporal

Tabla E, estudios de la farmacocinética oral de los polimorfos de la Forma I y de la Forma II del CEM-101 en ratones Balb/c macho (20 mg/kg de peso corporal)						
Concentraciones plasmáticas (µg/ml); ratones Balb/c macho (20 mg/kg de peso corporal)						
Tiempo (h)	Forma II del CEM-101			Forma I del CEM-101		
	Media		Desviación típica	Media		Desviación típica
0,00	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
0,25	4,1	±	0,8	5,3	±	1,8
0,50	6,7	±	0,6	7,7	±	1,6
1,00	5,9	±	0,8	9,5	±	0,9
2,00	5,6	±	0,4	6,4	±	0,8
4,00	4,9	±	1,1	5,9	±	0,6
6,00	2,9	±	0,6	2,6	±	0,8

Tabla F: concentraciones plasmáticas del CEM-101 en µg/ml frente al tiempo en ratones Balb/c hembra a 100 mg/kg de peso corporal

Tabla F, estudios de la farmacocinética oral de los polimorfos de la Forma I y de la Forma II del CEM-101 en ratones Balb/c hembra (100 mg/kg de peso corporal)						
Concentraciones plasmáticas (µg/ml); ratones Balb/c hembra (100 mg/kg de peso corporal)						
Tiempo (h)	Forma II del CEM-101			Forma I del CEM-101		
	Media		Desviación típica	Media		Desviación típica
0,00	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
0,25	7,3	±	0,9	11,9	±	1,7
0,50	10,5	±	1,4	11,6	±	1,6
1,00	9,6	±	2,2	14,7	±	2,3
2,00	9,5	±	2,2	14,1	±	2,9
4,00	10,2	±	1,0	16,0	±	2,3
6,00	7,8	±	1,1	19,5	±	2,3

Tabla G: concentraciones plasmáticas del CEM-101 en µg/ml frente al tiempo en ratones Balb/c macho a 100 mg/kg de peso corporal

Tabla G, estudios de la farmacocinética oral de los polimorfos de la Forma I y de la Forma II del CEM-101 en ratones Balb/c hembra (100 mg/kg de peso corporal)						
Concentraciones plasmáticas (µg/ml); ratones Balb/c macho (100 mg/kg de peso corporal)						
Tiempo (h)	Forma II del CEM-101			Forma I del CEM-101		
	Media		Desviación típica	Media		Desviación típica
0,00	0,0	±	0,0	0,0	±	0,0
0,25	6,8	±	0,7	11,3	±	2,5
0,50	6,9	±	1,1	10,7	±	3,0
1,00	8,7	±	2,7	13,1	±	3,2
2,00	9,3	±	1,2	13,4	±	3,1
4,00	10,6	±	1,4	17,4	±	2,9
6,00	7,2	±	0,8	12,0	±	2,0

Tabla H: parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios a 20 mg/kg.

Tabla H, estudios de la farmacocinética oral de los polimorfos de la Forma I y de la Forma II del CEM-101 en ratones Balb/c				
Parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios				
	Macho - 20 mg/kg		Hembra - 20 mg/kg	
Parámetros	Forma II del CEM-101	Forma I del CEM-101	Forma II del CEM-101	Forma I del CEM-101
Vía de administración	Oral	Oral	Oral	Oral
Dosis (mg/kg)	20	20	20	20
Cmáx (µg/ml)	6,73	9,5	8,8	13,6
Tmáx (h)	0,5	1	0,5	0,5
AUClast (h*µg/ml) (de 0 a 6 h)	29	35	31,6	53
AUCinf (h*µg/ml)	49	46	36	70
AUCextrap (%)	42	24	12	24

Tabla I: parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios a 100 mg/kg.

Tabla I, estudios de la farmacocinética oral de los polimorfos de la Forma I y de la Forma II del CEM-101 en ratones Balb/c				
Parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios				
	Macho - 100 mg/kg		Hembra - 100 mg/kg	
Parámetros	Forma II del CEM-101	Forma I del CEM-101	Forma II del CEM-101	Forma I del CEM-101
Vía de administración	Oral	Oral	Oral	Oral
Dosis (mg/kg)	100	100	100	100
Cmáx (µg/ml)	10,6	17,4	10,5	19,5
Tmáx (h)	4	4	4	6
AUClast (h*µg/ml) (de 0 a 6 h)	66	83,5	55	91
AUCinf (h*µg/ml)	99	NC	NC	NC
AUCextrap (%)	33	NC	NC	NC

Comparación farmacocinética (PK)

Los resultados de un estudio farmacocinético oral adicional de la Forma I y de la Forma II en grupos de 5 ratones Balb/c hembra que reciben una única dosis de 5, 10 y 20 mg/kg se muestran en la Tabla J.

Tabla J. Parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios

		Dosis											
		5 mg/kg				10 mg/kg				20 mg/kg			
Forma	c	t1/2	Tmáx	Cmáx	AUC 0 - 24	t1/2	Tmáx	Cmáx	AUC 0 - 24	t1/2	Tmáx	Cmáx	AUC 0 - 24
I	N	1	5	5	5	4	5	5	5	4	5	5	5
	Media	1,32	0,600	1,43	3,30	3,60	2,40	4,68	17,7	2,10	1,60	6,64	26,2
	DT	NC	0,224	0,249	0,551	1,65	0,894	1,31	3,25	0,509	0,548	1,84	4,84
	Mín	1,32	0,500	1,02	2,78	2,44	2,00	3,21	14,4	1,73	1,00	4,66	19,5
	Mediana	1,32	0,500	1,54	3,16	2,95	2,00	4,09	17,2	1,91	2,00	5,91	26,7
	Máx	1,32	1,00	1,65	4,24	6,05	4,00	6,11	21,1	2,85	2,00	9,34	33,0
	% de CV	NC	37,3	17,4	16,7	46,0	37,3	27,9	18,3	24,2	34,2	27,7	18,5
II	N	5	5	5	5	3	5	5	5	2	5	5	5
	Media	1,17	1,20	1,85	4,69	1,42	1,25	2,63	7,58	2,46	1,10	5,36	20,1
	DT	0,297	0,447	0,249	0,819	0,263	0,750	1,22	2,27	0,0517	0,548	0,837	3,33
	Mín	0,935	1,00	1,55	4,21	1,12	0,250	1,50	4,62	2,43	0,500	3,88	16,3
	Mediana	1,12	1,00	1,80	4,31	1,53	1,00	2,42	7,59	2,46	1,00	5,66	21,7
	Máx	1,67	2,00	2,12	6,14	1,61	2,00	4,69	10,0	2,50	2,00	5,96	23,4
	% de CV	25,3	37,3	13,5	17,5	18,5	60,0	46,3	30,0	2,10	49,8	15,6	16,6

Ejemplos de composiciones farmacéuticas mediante el uso de la Forma I del CEM-101.

Se usa la siguiente formulación para proporcionar cápsulas de gelatina dura de tamaño 0 que contienen 200 mg de CEM-101 por cápsula.

Material	% p/p	Cantidad por cápsula (mg)
CEM-101	61,54	200,00
Avicel PH101	30,96	100,63
Plasdone K29/32	2,00	6,50
Ac-Di-Sol	4,00	13,00
Lauril sulfato de sodio, NF	1,00	3,25
Estearato de magnesio, NF (de calidad vegetal)	0,50	1,63
Agua purificada,* USP	64,3	-
Total	100,00	325,00

* Cantidad estimada de agua purificada, eliminada durante el procesado; no está en la formula final

Se usa la siguiente formulación para proporcionar comprimidos que contienen 200 mg por comprimido, que contienen una carga de fármaco del 54 % y un peso deseado de 370 mg/comprimido. El producto farmacológico es elaborado mediante una granulación en húmedo, y los comprimidos se comprimen a 6 kp.

Material	% p/p	Cantidad por comprimido (mg)
CEM-101* (intragranular)	54,04	200,00
Avicel PH101 (intragranular)	18,00	66,60
Lauril sulfato de sodio (intragranular)	1,00	3,70
Plasdone K29/32 (intrasolución)	3,00	11,10
Pearlitol 200DT (extragranular)	17,95	66,40
Ac-Di-Sol (extragranular)	5,00	18,50
Cab-O-Silo (extragranular)	0,50	1,85
Estearato de magnesio (de calidad vegetal) (extragranular)	0,50	1,85
Agua purificada **		
Total:	100,00	370,00

* Rectificado según la potencia
** Eliminada durante el procesado, no está en la formulación final,

EJEMPLO. Se evaluó la estabilidad de la Forma I y de la Forma II del CEM-101 en diversas condiciones, según se muestra en las siguientes Tablas. En cada caso, no se observó ningún cambio en el color del material de ensayo durante la totalidad del estudio. En cada caso, el material de ensayo se colocó en primer lugar en el material de empaquetamiento primario (una bolsa de LLDPE en una bolsa mixta de HMHDPE / LDPE / LDPE, y después se termoselló). El material de empaquetamiento primario se puso en el material de empaquetamiento secundario (tambor de HDPE). Todas las demás impurezas eran menores del 1 % en cada punto temporal.

Forma II, 2 - 8 ºC

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Agua	1,01 %	1,24 %	1,39 %	1,38 %	1,37 %
Pureza cromatográfica	97,0	96,0	96,8	96,4	96,8
3-Etinilanilina	No detectada	No detectada	No detectada	0,01 %	0,12 %
Ensayo (sobre una base hidratada)	93,9	93,4	93,6	93,3	93,0

Forma II, 25 ºC / 60 % de HR

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Agua	1,01 %	1,16 %	1,42 %	1,45 %	1,48 %
Pureza cromatográfica	97,0 %	96,0 %	96,7 %	96,2 %	96,1 %
3-Etinilanilina	No detectada	No detectada	No detectada	0,04 %	0,11 %
Ensayo (sobre una base hidratada)	93,9 %	93,6 %	93,7 %	93,2 %	93,0 %

Forma II, 40 ºC / 75 % de HR

	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Agua	1,01 %	1,24 %	1,62 %	1,51 %	1,56 %
Pureza cromatográfica	97,0 %	95,9 %	96,5 %	96,2 %	97,1 %
3-Etinilanilina	No detectada	No detectada	No detectada	0,02 %	0,05 %
Ensayo (sobre una base hidratada)	93,9 %	93,0 %	93,1 %	92,5 %	92,3 %

Forma I (Lote 3), 2 - 8 ºC

	Inicial	3 Meses	6 Meses	12 Meses
Agua	1,11 %	1,63 %	1,61 %	1,69 %
Pureza cromatográfica	98,3 %	98,1 %	98,4 %	98,5 %
3-Etinilanilina	0,01 %	0,01 %	No detectada	No detectada
Ensayo (sobre una base hidratada)	99,5 %	98,9 %	98,8 %	98,7 %

Forma I (Lote 3), 25 ºC / 60 % de HR

	Inicial	3 Meses	6 Meses	12 Meses
Agua	1,11 %	1,65 %	1,71 %	1,75 %
Pureza cromatográfica	98,3 %	98,1 %	98,3 %	98,4 %
3-Etinilanilina	0,01 %	0,01 %	No detectada	No detectada
Ensayo (sobre una base hidratada)	99,5 %	98,7 %	98,6 %	98,5 %

Forma I (Lote 3), 40 ºC / 75 % de HR

	Inicial	3 Meses	12 Meses
Agua	1,11 %	1,68 %	1,84 %
Pureza cromatográfica	98,3 %	98,0 %	98,3 %
3-Etinilanilina	0,01 %	0,01 %	0,01 %
Ensayo (sobre una base hidratada)	99,5 %	98,5 %	98,3 %

Forma I (Lote 4), 2 - 8 ºC

	Inicial	3 Meses	6 Meses	12 Meses
Agua	0,92 %	1,56 %	1,47 %	1,51 %
Pureza cromatográfica	98,2 %	98,1 %	98,3 %	98,4 %
3-Etinilanilina	0,01 %	0,01 %	0,01 %	No detectada
Ensayo (sobre una base hidratada)	99,0 %	98,4 %	98,3 %	98,2 %

Forma I (Lote 4), 25 ºC / 60 % de HR

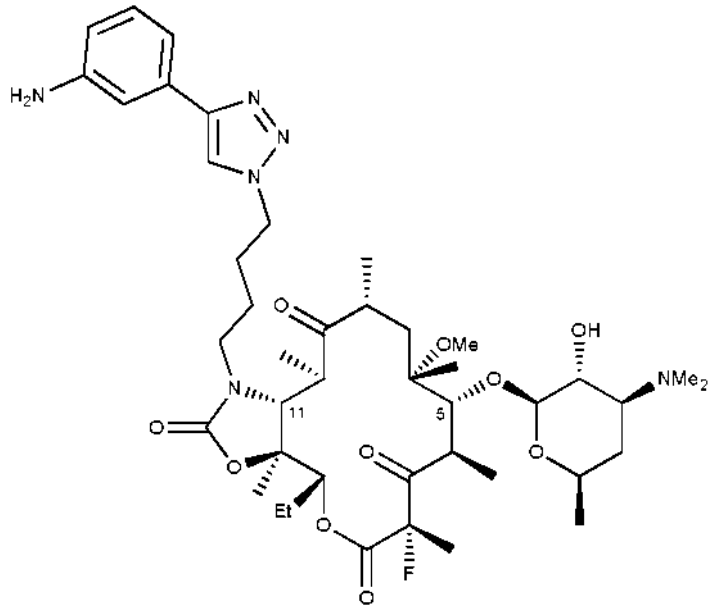
	Inicial	3 Meses	6 Meses	12 Meses
Agua	0,92 %	1,59 %	1,75 %	1,78 %
Pureza cromatográfica	98,2 %	98,1 %	98,4 %	98,4 %
3-Etinilanilina	0,01 %	0,01 %	No detectada	No detectada
Ensayo (sobre una base hidratada)	99,0 %	98,3 %	98,2 %	98,1 %

Forma I (Lote 4), 40 ºC / 75 % de HR

	Inicial	3 Meses	12 Meses
Agua	0,92 %	1,65 %	1,82 %
Pureza cromatográfica	98,2 %	98,4 %	98,3 %
3-Etinilanilina	0,01 %	0,01 %	0,01 %
Ensayo (sobre una base hidratada)	99,0 %	98,2 %	98,1 %

REIVINDICACIONES

1. El compuesto CEM-101 de la fórmula



en la Forma cristalina I que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que incluye picos a aproximadamente º2θ = 8,8, 10,5, 13,2, y 18,6; o en la Forma II que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que incluye picos a aproximadamente º2θ = 5,6, 7,9, 9,3, 11,7, 12,9, y 16,7; donde cada uno de dichos picos es detectado a partir de un haz incidente de radiación Kα de Cu, y es de ±0,2 º2θ.

2. La forma de la reivindicación 1 que comprende la Forma I, o es la Forma I del CEM-101 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a º2θ = 8,8, 10,5, 13,2 y 18,6, preferentemente que está exenta de la Forma II del CEM-101, más preferentemente en la que uno o más picos a º2θ = 5,6, 9,8, y/o 11,7 están ausentes, donde cada uno de dichos picos es detectado a partir de un haz incidente de radiación Kα de Cu, y es de ± 0,2 º2θ.

3. La forma de la reivindicación 1 que comprende la Forma II, o es la Forma II del CEM-101 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a º2θ = 5,6, 7,9, 9,3, 11,7, 12,9 y 16,7, preferentemente que está exenta de la Forma I del CEM-101, más preferentemente, en la que uno o más picos a º2θ = 6,2 y/o 8,8 están ausentes, donde cada uno de dichos picos es detectado a partir de un haz incidente de radiación Kα de Cu, y es de ± 0,2 º2θ.

4. La forma de la reivindicación 1, que es la Forma I pura del CEM-101.

5. La forma de la reivindicación 1, que es la Forma II pura del CEM-101.

6. La forma de la reivindicación 1 que es la Forma I del CEM-101 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo detectado a partir de un haz incidente de radiación Kα de Cu igual al de la FIG. 1.

7. La forma de la reivindicación 1 que es la Forma II del CEM-101 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo detectado a partir de un haz incidente de radiación Kα de Cu igual al de la FIG. 2.

8. Una composición farmacéutica que comprende el CEM-101 en la forma cristalina según se describe en cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 - 7 y que comprende adicionalmente al menos un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Una composición farmacéutica que comprende el CEM-101 en la forma cristalina según se describe en cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 - 7 para uso en el tratamiento de una infección bacteriana, de una infección protozoaria, o de un trastorno relacionado con una infección bacteriana o con una infección protozoaria.

10. Uso del CEM-101 en la forma cristalina según se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7 o la composición farmacéutica de la reivindicación 8 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana, de una infección protozoaria, o de un trastorno relacionado con una infección bacteriana o con una infección protozoaria.

11. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10 en el que el sujeto es un mamífero, un pez, un ave o un reptil, preferentemente un ser humano.

12. Un proceso para la preparación de la Forma I del CEM-101 de acuerdo con la reivindicación 1, donde el proceso comprende la etapa de añadir a agua una solución de CEM-101 en un disolvente orgánico polar miscible con agua a una temperatura por debajo de 50 ºC, preferentemente en el que la Forma I del CEM-101 está exenta de otras formas físicas.

13. El proceso de la reivindicación 12 que comprende adicionalmente una o más de las siguientes etapas:

calentar la solución del CEM-101;
filtrar la solución del CEM-101;
reducir el volumen de la solución del CEM-101 mediante evaporación; y
agitar el agua durante la adición de la solución del CEM-101.

14. El proceso de la reivindicación 13, en el que el disolvente es acetona, metanol o etanol, o una combinación de los mismos, más preferentemente en el que el disolvente es acetona.

15. El proceso de la reivindicación 14, en el que la solución se añade al agua a una temperatura de entre 10 ºC y 30 ºC.

16. Un proceso para la preparación de la Forma II del CEM-101 de acuerdo con la reivindicación 1, preferentemente exenta de otras formas físicas, donde el proceso comprende la etapa de añadir agua a una solución de CEM-101 en un disolvente orgánico polar miscible con agua.

17. El proceso de la reivindicación 16, que comprende adicionalmente una o más de las siguientes etapas:

filtrar la solución del CEM-101;
reducir el volumen de la solución del CEM-101 mediante evaporación; y
agitar la solución del CEM-101 durante la adición del agua, preferentemente en el que el disolvente es acetona, acetonitrilo, 1,4-dioxano, metanol o etanol, o una combinación de los mismos, más preferentemente en el que la solución de CEM-101 está por encima de temperatura ambiente.

18. Un proceso para la purificación del CEM-101 que comprende la conversión de una o más formas o mezclas de formas del CEM-101 en la Forma I o en la Forma II, cada forma de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho proceso comprende la etapa de añadir a agua una solución de CEM-101 en un disolvente orgánico polar miscible con agua a una temperatura por debajo de 50 ºC; o donde dicho proceso comprende la etapa de añadir agua a una solución de CEM-101 en un disolvente orgánico polar miscible con agua.

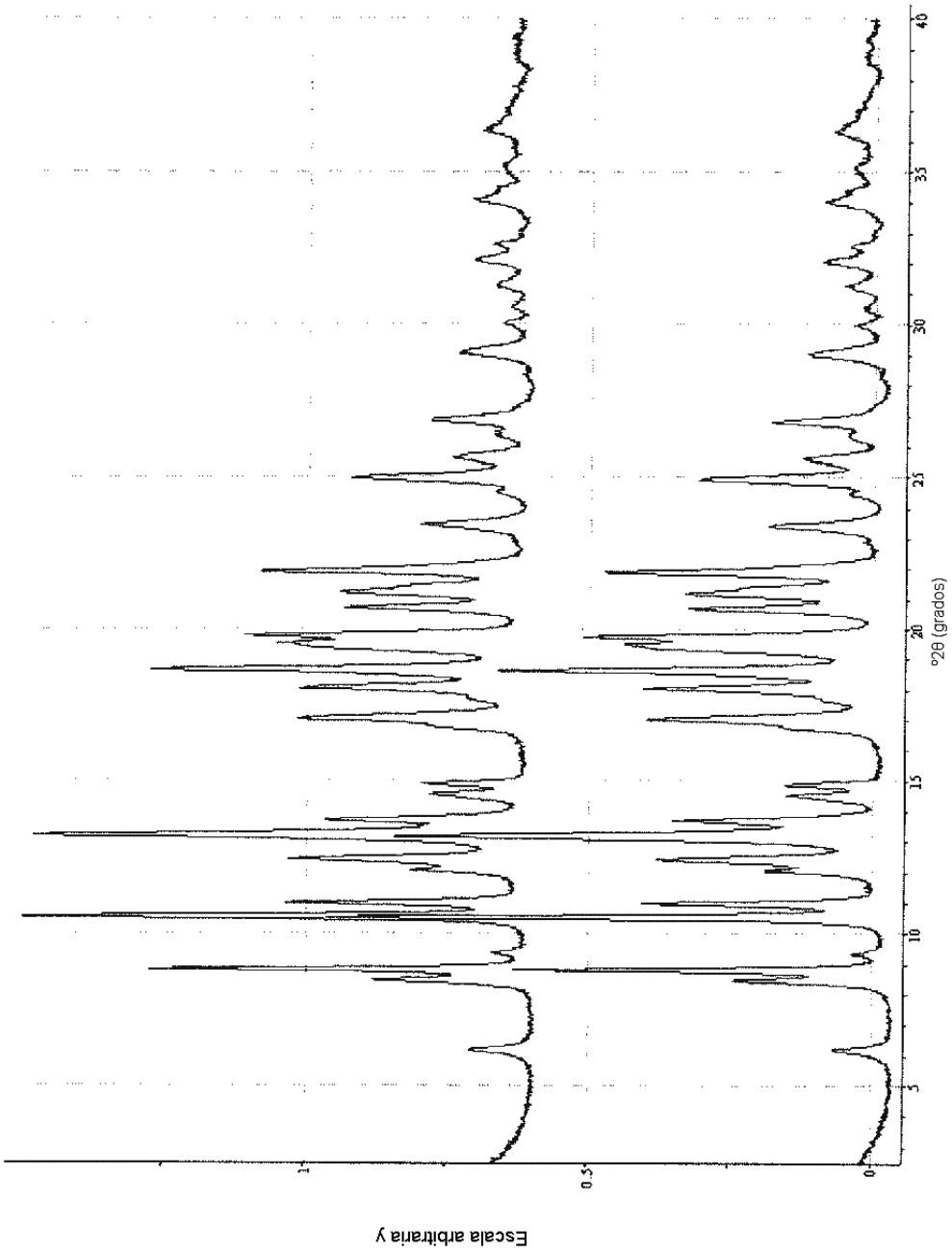


FIG. 1

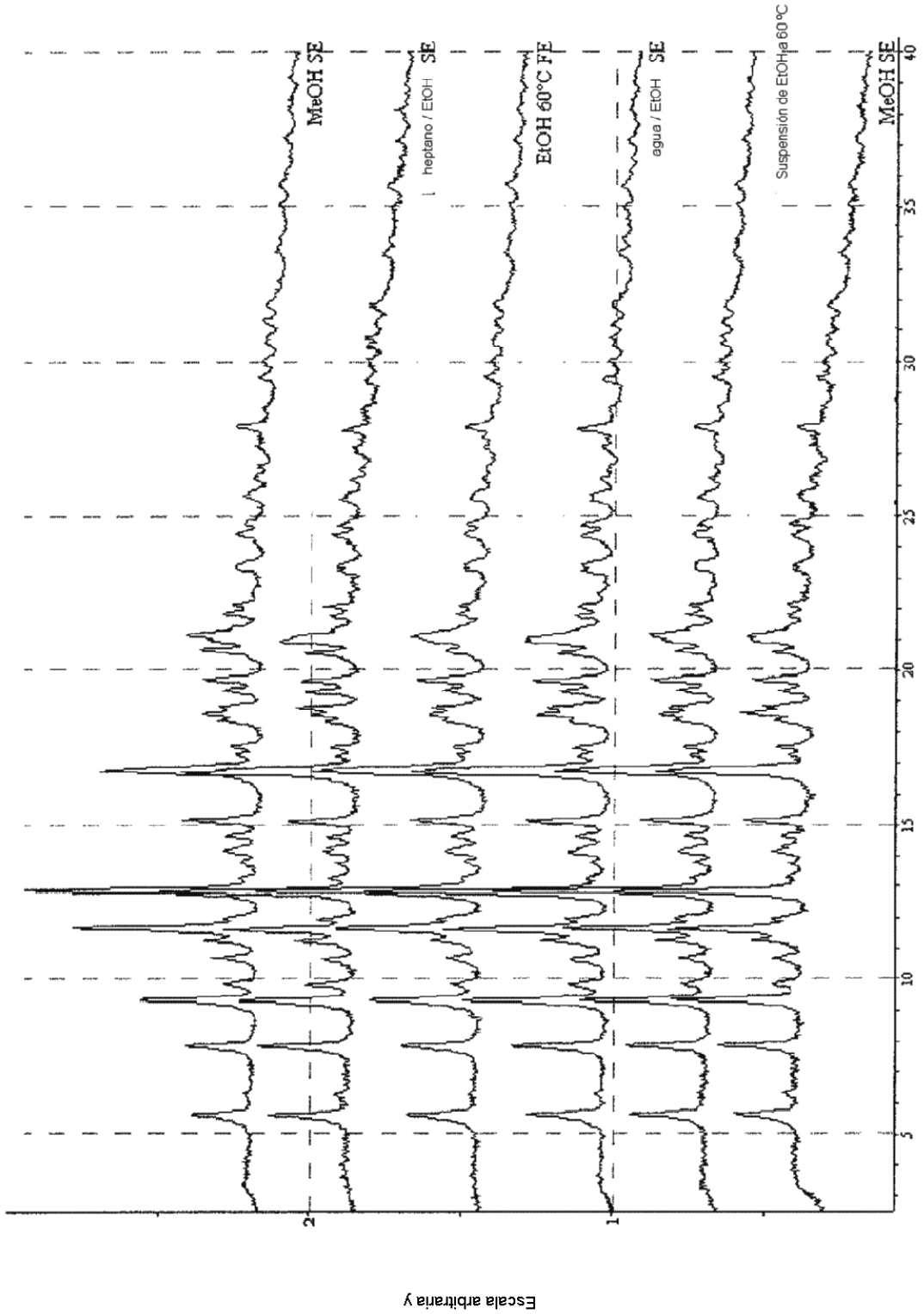

MeOH SE
heptano / EtOH SE
EtOH 60°C FE
agua / EtOH SE
Suspensión de EtOH a 60 °C
MeOH SE
2
1
5
10
15
20
25
30
35
40
°2θ (grados)
Escala arbitraria y

FIG. 2

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- US 20060100164 A **[0003]**
- WO 2009055557 A **[0003]**

Literatura no patente citada en la descripción

- *CHEMICAL ABSTRACTS*, 760981-83-7 **[0003]**
- **REMINGTON.** The Science and Practice of Pharmacy. 2005 **[0029]**
- *United States Pharmacopeia, USP 32, NF 27*, 2009, vol. 1, 392 **[0041]**
- *Phys. Rev.*, 1997, vol. A56 (6), 4554-4568 **[0041]**