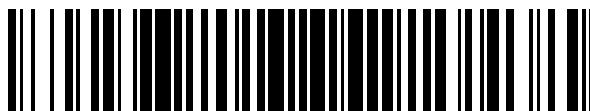


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 908**

51 Int. Cl.:

**C07C 233/18** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2013** **E 13197519 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016** **EP 2743255**

54 Título: **Cocrystal de agomelatina con ácido fosfórico**

30 Prioridad:

**17.12.2012 IN CH52722012**

**01.11.2013 IN CH49632013**

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

**24.11.2016**

73 Titular/es:

**DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (100.0%)**  
**8-2-337, Road No. 3 Banjara Hills Hyderabad**  
**500 034 Andhra Pradesh, IN**

72 Inventor/es:

**KUMAR, VUJJINI SATISH;**  
**RAO, BADARLA VENKATA KRISHNA;**  
**CHARYULU, KANDALA SREENADHA;**  
**PRAVEEN, CHERUKUPALLY;**  
**REDDY, YERRAGUNTLA SESA y**  
**DEY, ARCHAN**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 590 908 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

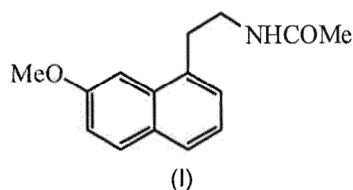
Cocrystal de agomelatina con ácido fosfórico

5 **Introducción**

La presente invención se relaciona con un cocrystal de agomelatina con ácido fosfórico y con su método de preparación. También se desvela un procedimiento para la preparación de la Forma cristalina I de la agomelatina.

10 El fármaco que tiene el nombre adoptado de "agomelatina" puede ser representado por la fórmula estructural (I), y tiene un nuevo mecanismo de acción farmacológico, que combina sus propiedades agonistas de la melatonina MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub> con un efecto antagonista de la serotonina 5-HT<sub>2c</sub>. Se considera que el receptor de 5-HT<sub>2c</sub> es una diana relevante con respecto a la terapia antidepresiva, ya que varios fármacos antidepresivos actualmente utilizados tienen propiedades antagonistas de los receptores de 5-HT<sub>2c</sub>.

15



20 El nombre químico de la agomelatina es N-[2-(7-metoxi-1-naftilen-1-il)etil]acetamida y es el principio activo en las tabletas VALDOXAN®, vendidas para el tratamiento de episodios depresivos importantes.

20

La Patente Estadounidense N° 5.225.442 desvela la agomelatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, una composición farmacéutica de la misma y un método para el tratamiento de un animal vivo afectado con un trastorno tratable del sistema melatoninérgico, que comprende la etapa de administración al animal vivo de una cantidad efectiva del compuesto.

25

Las propiedades fisicoquímicas que otorga la estructura de estado sólido constituyen un parámetro crítico en el desarrollo de formas sólidas de dosificación de productos farmacéuticos, ya que estas propiedades pueden afectar a la biodisponibilidad, a la estabilidad y a la procesabilidad del principio activo farmacéutico. Es sabido que un principio activo farmacéutico sólido puede existir potencialmente en forma tanto amorfa como cristalina. Es también sabido que, para un sólido cristalino, son posibles diversos polimorfos y solvatos.

30

La existencia de diferentes formas cristalinas, es decir, el polimorfismo, es una propiedad de algunos compuestos sólidos. Una sola molécula puede dar lugar a una variedad de polimorfos con distintas estructuras cristalinas y propiedades físicas, tales como los patrones de DRXP, los espectros de absorción de IR, los puntos de fusión (PF), las curvas de TGA, las curvas de DSC, las solubilidades, las estabilidades, las higroscopicidades y diferentes propiedades mecánicas, tales como la filtrabilidad y la fluibilidad. El descubrimiento de nuevos polimorfos y solvatos de un principio activo farmacéutico proporciona una oportunidad para mejorar el rendimiento de un producto farmacológico en términos de su biodisponibilidad o de su perfil de liberación *in vivo*, o éste puede tener una mejor estabilidad o propiedades ventajosas de manipulación. El polimorfismo es una propiedad impredecible de cualquier compuesto dado. Esta cuestión ha sido revisada en artículos recientes, incluyendo A. Goho, "Tricky Business," Science News, 21 de agosto de 2004. En general, no se puede predecir si habrá más de una forma de un compuesto, cuántas formas serán eventualmente descubiertas o cómo preparar cualquier forma previamente no identificada.

35

40

Los principios activos farmacéuticos (PAF) que contienen un grupo funcional ácido o básico pueden ser explotados mediante la preparación de diversas sales cristalinas del principio activo farmacéutico para modular y optimizar las propiedades fisicoquímicas del sólido cristalino obtenido para una aplicación específica. Los cambios en las propiedades fisicoquímicas resultantes de la inclusión de un contraión en la estructura del cristal son una consecuencia tanto de la estructura molecular y de las propiedades de la molécula activa farmacéutica y del contraión como de las interacciones intermoleculares entre las moléculas en la estructura del cristal. Es, por lo tanto, posible cambiar las propiedades fisicoquímicas del sólido cristalino mediante la inclusión de diferentes contraiones, para obtener sales cristalinas con diferentes propiedades fisicoquímicas.

50

Una importante limitación de la formación de sales es que es inaplicable a PAF neutros. Además, el rango de posibles contraiones para PAF débilmente ácidos o débilmente básicos puede verse limitado por la constante de ionización de los grupos ácidos o básicos de la molécula. Finalmente, se ha demostrado que la composición de sales moleculares cristalinas puede ser altamente impredecible, en particular con respecto a la formación de hidratos y solvatos.

55

Por otro lado, la formación de cocristales farmacéuticamente aceptables de principios activos farmacéuticos proporciona un enfoque alternativo a la generación de nuevas formas sólidas de la sustancia activa. En este contexto, se entiende que un cocrystal, o de manera alternativa co-cristal, es un cristal molecular binario que contiene las moléculas del PAF junto con otra especie molecular en una proporción estequiométrica definida, donde ambos componentes están en su estado neutro. En este caso, los términos "cocrystal" y "co-cristal" se entienden generalmente como términos sinónimos al hacer referencia a dicho sistema. Se hace comúnmente referencia al segundo componente del cocrystal (el componente distinto del principio activo farmacéutico) como un "formador de cocrystal". Como formadores de cocristales farmacéuticamente aceptables, se incluye cualquier molécula considerada aceptable como contraión para una sal farmacéutica o conocida como un excipiente farmacéutico.

Una definición ampliamente aceptada de un cocrystal farmacéutico es un sistema cristalino que contiene una molécula farmacéutica activa y un formador de cocrystal que es sólido a temperatura y presión ambiente en una proporción estequiométrica definida, aunque un cocrystal no se limita a contener sólo dos componentes. Los componentes del cocrystal se unen por uniones de hidrógeno y otras interacciones no covalentes y no iónicas. Esta definición diferencia los cocristales de los solvatos cristalinos, en cuyo caso uno de los componentes es líquido a temperatura y presión ambiente.

La Publicación de Solicitud Internacional N° WO 2012/146371 A1 describe cocristales de agomelatina con ácido cítrico, ácido maleico y ácido bencenosulfónico. La Publicación de Solicitud Internacional N° WO 2012/046253 A2 describe un cocrystal de agomelatina con ácido oxálico. La Publicación de Solicitud Internacional N° WO 2012/168665 A1 también describe cocristales de agomelatina con ácido parahidroxibenzoico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido gálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido glutárico, ácido glicólico y ácido cetoglutárico. "Crystal Growth and Design, 2012, 2226-2233" describe cocristales de agomelatina con urea, ácido glicólico, isonicotinamida y 4-hidroxibenzoato de metilo. "Crystal Growth and Design, 2011, 466-471" describe cocristales de agomelatina con ácido acético y etilenglicol.

Sigue habiendo aún necesidad de cocristales adicionales de agomelatina que puedan ser usados en una formulación farmacéutica.

Además, como se indica en la columna 7, líneas 38-42, de la Patente Estadounidense N° 7.250.531: "La técnica anterior EP 0.447.285 y Yous *et al.* (Journal of Medicinal Chemistry, 1992, 35 (8), 1484 1486) permiten la obtención de agomelatina en una forma cristalina particular que ha sido descrita por Tinant *et al.* (Acta Cryst., 1994, C50, 907 910)."

Journal of Medicinal Chemistry 1994, 37, 3231-3239 desvela que se obtuvo agomelatina como un sólido cristalino a partir de una mezcla de tolueno/hexano en una proporción de 2:1 con un rango de fusión de 109-110°C.

Se designa a esta forma cristalina que ha sido descrita en la literatura anterior como "Forma I" en la literatura. Se describe un patrón de difracción de rayos X de polvo (DRXP) de la Forma I en la Publicación de Solicitud Internacional N° WO 2011/054917 A1.

Las Publicaciones de Solicitud Internacional N° WO 2011/06387 A1, N° WO 2011/054917 A1, N° WO 2011/128413 A1 y N° WO 2012/097764 A1 desvelan diversos procedimientos para la preparación de la Forma I cristalina de la agomelatina. Las publicaciones chinas CN 101704763 A y CN 101921205 A también desvelan un procedimiento para la preparación de la Forma I cristalina de la agomelatina. CN102702008A desvelaba un complejo de agomelatina y ácido sulfúrico, y EP2418195A1 desvelaba un complejo con haluro de hidrógeno de la agomelatina.

Los procedimientos desvelados en la técnica anterior para la preparación de la Forma I cristalina de la agomelatina sufren de uno o más inconvenientes, tales como la reproducibilidad, la estabilidad y un menor rendimiento, que hacen que no se pueda disponer de un procedimiento factible desde el punto de vista industrial.

Por ello, se necesita disponer de un procedimiento simple, reproducible e industrialmente factible para la preparación de la Forma I cristalina de la agomelatina.

## Resumen

En el primer aspecto, la solicitud proporciona un cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina. El cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina puede caracterizarse por un patrón de DRXP con picos a 4,3, 11,0, 13,0, 13,5, 17,4, 20,3, 22,3, 22,5 y 28,0,  $\pm 0,2^\circ 2\theta$ . El cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina puede caracterizarse además por un patrón de DRXP con picos a 8,6, 20,0, 20,9, 26,7 y 31,0  $\pm 0,2^\circ 2\theta$ . El cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina puede caracterizarse también por un patrón de DRXP con picos localizados substancialmente como se muestra en la Fig. 1. En el segundo aspecto, la solicitud proporciona un procedimiento para la preparación de un cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina, consistente en las siguientes etapas:

- a) proporcionar una solución de agomelatina en un solvente;
- b) añadir ácido fosfórico a la solución obtenida en la etapa a), y
- c) aislar el cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina.

## 5 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 representa un patrón de DRXP de un cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina, obtenido mediante el procedimiento del Ejemplo 1.

La Fig. 2 representa una DSC de un cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina, obtenido mediante el procedimiento del Ejemplo 1.

La Fig. 3 representa un patrón de DRXP de la Forma I de agomelatina, obtenida mediante el procedimiento del Ejemplo de referencia 4.

La Fig. 4 representa un patrón de DRXP de un cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina, obtenido mediante el procedimiento del Ejemplo 7.

La Fig. 5 representa un patrón de DRXP de un cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina, obtenido en el Ejemplo 7 y registrado a 50°C.

## Descripción detallada

En el primer aspecto, la solicitud proporciona un cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina. El cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina puede caracterizarse por un patrón de DRXP con picos a 4,3; 11,0, 13,0, 13,5, 17,4, 20,3, 22,3, 22,5 y 28,0,  $\pm 0,2^\circ 2\theta$ . El cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina puede caracterizarse además por un patrón de DRXP con picos a 8,6, 20,0, 20,9, 26,7 y 31,0  $\pm 0,2^\circ 2\theta$ . El cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina puede caracterizarse también por un patrón de DRXP con picos localizados substancialmente como se muestra en la Fig. 1. El cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina puede caracterizarse además por un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) substancialmente como se muestra en la Fig. 2. La razón estequiométrica entre la agomelatina y el ácido fosfórico en el cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina puede ser de 3:1 a 1:3. Según la presente solicitud, la razón estequiométrica preferida y más adecuada es 1:1. El cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina puede caracterizarse también por un patrón de DRXP con picos substancialmente localizados como se muestra en la Fig. 4.

En un aspecto, el cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina aquí descrito puede caracterizarse por los siguientes parámetros, obtenidos del diagrama de polvo obtenido usando un Panalytical X'pert pro que tiene un rango angular  $2\theta$  de  $3^\circ$ - $80^\circ$ , un tamaño de paso de  $0,017^\circ$  y 899,8 s por paso:

Red cristalina monoclinica

Parámetros de red  $a=22,0925\text{\AA}$ ,  $b=4,6809\text{\AA}$ ,  $c=17,4464\text{\AA}$ ,  $\beta=112,356^\circ$

Grupo espacial:  $P2_1/C$

Número de moléculas en la celda unitaria: 4

Volumen de la celda unitaria:  $V_{\text{celda unitaria}} = 1668,57 \text{\AA}^3$

En un aspecto, se estudia el cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina tal como se describe en la presente solicitud bajo DRXP a temperatura variable (Anton Paar TTK-450). Se observa que, cuando se calienta la muestra inicial que contiene los picos  $2\theta$  característicos como aquí se describe a  $50^\circ\text{C}$ , los picos a  $8,6^\circ$ ,  $13,5^\circ$  y  $17,4^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$  desaparecen, y también se observa la variación en los picos y en las intensidades de otros picos. El patrón de DRXP del cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina al calentar a  $50^\circ\text{C}$  puede caracterizarse además por un patrón de DRXP con picos localizados substancialmente como se muestra en la Fig. 5. Cuando se enfría de nuevo la muestra calentada hasta  $30^\circ\text{C}$ , el patrón de DRXP aparece como una mezcla del patrón de DRXP original y el patrón de DRXP obtenido a  $50^\circ\text{C}$ .

En un aspecto, también se puede hacer referencia al cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina descrito en la presente solicitud como agomelatina ácido fosfórico o complejo de agomelatina y ácido fosfórico. En un aspecto, las palabras cocrystal y complejo, tal como se describen aquí, pueden ser usadas indistintamente.

Tal como se usa aquí, el término "complejo" se refiere a una entidad molecular formada por una asociación en la que están implicadas dos o más entidades moleculares componentes (iónicas o no cargadas), o por una asociación en la que están implicadas dos o más especies químicas. La unión entre los componentes es no covalente y es normalmente más débil que la unión covalente. Por consiguiente, el complejo de agomelatina-ácido fosfórico aquí descrito es una entidad molecular formada por la asociación entre agomelatina y ácido fosfórico. El complejo de agomelatina-ácido fosfórico puede existir en algunas realizaciones como una forma en estado sólido, a la que se hace aquí referencia como forma cocrystalina de un complejo de agomelatina-ácido fosfórico, o como cocrystal de agomelatina y ácido fosfórico, o como complejo cristalino de agomelatina-ácido fosfórico.

Todas las formas cristalinas de agomelatina que se desvelaron en las publicaciones anteriormente mencionadas, a excepción de la Forma II desvelada en EP 1.564.202, resultaron ser inestables durante el almacenamiento, tras el

cual se transformaron en la Forma II, o resultaron ser irreproducibles.

Estabilidad:

- 5 El complejo de agomelatina y ácido fosfórico de la presente invención es reproducible y también estable durante el almacenamiento. Por ejemplo, a 25°C / 60% de humedad relativa, o a 30°C / 65% de humedad relativa, el complejo de agomelatina y ácido fosfórico de la presente invención permanecía estable durante al menos 6 meses.

| Prueba                                  | Estabilidad a 30°±2°C/HR 65±5% |                         |                         |                         |                         |
|-----------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                         | Inicial                        | Después de 1 mes        | Después de 2 meses      | Después de 3 meses      | Después de 6 meses      |
| Polimorfo por DRXP                      | Cristalino                     | El mismo que el inicial | El mismo que el inicial | El mismo que el inicial | El mismo que el inicial |
| Pureza química por HPLC                 | 99,97                          | 99,96                   | 99,96                   | 99,96                   | 99,96                   |
| Contenido acuoso (% p/p) (Karl Fischer) | 0,16                           | 0,22                    | 0,19                    | 0,17                    | 0,19                    |

- 10 Por los datos de estabilidad anteriores, se ve que el complejo de agomelatina y ácido fosfórico de la presente invención es física y químicamente estable durante al menos 6 meses.

Además, el complejo de agomelatina y ácido fosfórico exhibe una solubilidad y una velocidad de disolución significativamente mayores en comparación con la moderadamente soluble Forma II de agomelatina. La mayor solubilidad, que resulta aparentemente facilitada por la incorporación estequiométrica del altamente soluble ácido fosfórico en la red cristalina de la agomelatina, constituye una ventaja importante en las formulaciones.

El complejo de agomelatina y ácido fosfórico puede también mejorar la estabilidad y la vida de anaquel del PAF, o dar lugar a mejores propiedades de procesamiento o de manipulación durante la formulación. El complejo también puede aportar mejoras para la forma final de dosificación, por ejemplo mejorando el perfil de disolución o la biodisponibilidad del producto acabado, o mejorando la vida de anaquel de la forma de dosificación acabada.

Considerando lo anterior, el complejo de agomelatina y ácido fosfórico podría ser una alternativa superior a la Forma II de la agomelatina.

En el segundo aspecto, la solicitud proporciona un procedimiento para la preparación de un cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina, consistente en las siguientes etapas:

- a) proporcionar una solución de agomelatina en un solvente;
- b) añadir ácido fosfórico a la solución obtenida en la etapa a), y
- c) aislar el cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina.

En una realización de la etapa a), se puede disolver la agomelatina en cualquier solvente inerte adecuado. Como solventes inertes adecuados, se incluyen cualesquiera solventes que no produzcan efectos adversos sobre el compuesto y que puedan disolver en un grado útil. Como ejemplos de dichos solventes, se incluyen, aunque sin limitación: éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano; cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutylcetona y dietilcetona; ésteres, tales como acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; alcoholes, tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol (alcohol isopropílico), 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol isobutílico, alcohol t-butílico, 2-etoxietanol, glicerol y alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; nitrilos, tales como acetonitrilo y propionitrilo; amidas, tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y triamida hexametilfosfórica; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano y clorobenceno; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, etilbenceno y xilenos; y cualesquiera mezclas de dos o más de ellos.

En realizaciones, se puede preparar una solución de agomelatina a cualquier temperatura adecuada, tal como de aproximadamente 20°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente utilizado. Se puede emplear mezcla para reducir el tiempo necesario para el proceso de disolución. También se puede obtener una solución de agomelatina de la reacción de la etapa previa durante la síntesis de agomelatina. En realizaciones, se puede filtrar una solución de agomelatina para hacerla transparente, libre de partículas no deseadas. En realizaciones, se puede tratar eventualmente la solución obtenida con un material adsorbente, tal como carbón y/o hidrosa, para eliminar componentes con color, etc. antes de la filtración.

En una realización de la etapa b), se añade ácido fosfórico a la solución de agomelatina obtenida en la etapa a) para obtener un cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina. La razón molar de ácido fosfórico a agomelatina puede encontrarse en el rango de 1:3 a 3:1. Preferiblemente, la razón molar de ácido fosfórico a agomelatina puede ser de 1:1. En realizaciones, se puede añadir el ácido fosfórico a la solución de agomelatina en forma sólida (anhidra) o disolviendo la forma anhidra en un solvente o una solución comercial de ácido fosfórico (ensayo 85%). Se puede

añadir el ácido fosfórico a la solución de agomelatina en un lote o en muchos lotes. Se puede añadir el ácido fosfórico, si se usa en forma de solución, a la solución de agomelatina gota a gota o en un lote. En realizaciones, se puede añadir el ácido fosfórico a la solución de agomelatina a una temperatura de desde aproximadamente 0°C hasta la temperatura de reflujo, preferiblemente a la temperatura ambiente.

En una realización, se puede obtener la precipitación de un cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina enfriando la solución o suspensión obtenida en la etapa b). En realizaciones, se puede enfriar la solución o suspensión obtenida en la etapa b) hasta una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta -10°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C a 15°C. En realizaciones, se puede mantener la suspensión que incluye el producto precipitado a cualquier temperatura adecuada, tal como desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 0°C. En general, los rendimientos del producto serán mejorados manteniendo la masa de reacción a temperaturas inferiores que estén por encima del punto de congelación de los solventes y/o aumentando el contenido en solutos de la solución. En realizaciones, se puede mantener la suspensión que incluye el cocrystal precipitado de ácido fosfórico y agomelatina durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 10 horas o más.

En realizaciones de la etapa c), se aísla el cocrystal precipitado de ácido fosfórico y agomelatina. En realizaciones, se puede aislar el cocrystal sólido de ácido fosfórico y agomelatina usando cualquier técnica, tal como decantación, filtración por gravedad o succión, centrifugación o evaporación del solvente de la masa para obtener el producto deseado, y se puede lavar eventualmente el sólido con un solvente, tal como un antisolvente, para reducir la cantidad de impurezas que lleva. En realizaciones, se puede aislar el cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina por filtración de la suspensión que contiene el producto precipitado.

En realizaciones, se puede secar el cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina que se ha aislado a temperaturas adecuadas y a presión atmosférica o presiones reducidas durante aproximadamente 1-50 horas o más, usando cualquier tipo de equipo de secado, tal como una secadora de bandejas, un horno de vacío, un horno de aire, una secadora de lecho fluidizado, una secadora instantánea de centrifugación, una secadora instantánea y similares. Las temperaturas y los tiempos de secado serán suficientes para conseguir la pureza deseada del producto.

El cocrystal de agomelatina y ácido fosfórico puede ser preparado, por ejemplo, mediante un procedimiento consistente en comoler agomelatina con ácido fosfórico hasta formarse el complejo molecular de agomelatina y ácido fosfórico. También se puede preparar el complejo cristalino de agomelatina-ácido fosfórico por evaporación lenta de una solución saturada del complejo de agomelatina y ácido fosfórico en un solvente adecuado a temperatura ambiente.

El complejo de agomelatina y ácido fosfórico antes mencionado puede ser usado, entre otros, para preparar polimorfos de agomelatina, por ejemplo, la Forma II de la agomelatina, como se describe en EP 1.564.202, o puede ser usado para preparar otros complejos de agomelatina.

En realizaciones, el cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina según la presente solicitud puede ser substancialmente puro, con una pureza química mayor de aproximadamente un 99%, o mayor de aproximadamente un 99,5%, o mayor de aproximadamente un 99,9%, en peso, según se determina usando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). El cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina según la presente solicitud puede ser químicamente puro, con una pureza mayor de aproximadamente un 99,5%, y no contener ni una sola impureza en cantidades mayores de aproximadamente un 0,15% por HPLC. El cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina según la presente solicitud puede ser agomelatina químicamente pura con una pureza mayor de aproximadamente un 99,8% y no contener ni una sola impureza en cantidades mayores de aproximadamente un 0,1% por HPLC.

En realizaciones, el cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina según la presente solicitud puede ser molido o micronizado por cualquier procedimiento conocido en la técnica, tal como molienda de bolas, molienda de chorro, molienda húmeda, etc., para producir tamaños de partícula y distribuciones de tamaño de partícula deseados.

En realizaciones, el cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina según la presente solicitud tiene una distribución de tamaño de partícula donde: el tamaño medio de partícula es menor de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  o menor de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , o menor de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ ;  $d(0,1)$  es menor de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  o menor de aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ , o menor de aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ ;  $d(0,5)$  es menor de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  o menor de aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ ; y  $d(0,9)$  es menor de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  o menor de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ . En otro aspecto de la solicitud, el cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina obtenido mediante los procedimientos aquí descritos tiene un tamaño medio de partícula de menos de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ .

En realizaciones, el cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina aquí descrito tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,1 g/ml a 1,0 g/ml, preferiblemente de aproximadamente 0,1 g/ml a 0,6 g/ml, y una densidad aparente compactada de 0,1 g/ml a 1,0 g/ml, preferiblemente de aproximadamente 0,2 g/ml a 0,8 g/ml.

En un aspecto, la solicitud proporciona condiciones de envasado para el cocrystal/complejo de agomelatina y ácido fosfórico, que comprenden las siguientes etapas:

- a) envasar el cocrystal/complejo de agomelatina y ácido fosfórico en una bolsa transparente de polietileno de baja densidad enjuagada con nitrógeno; atarla con una etiqueta/tira de plástico;
- b) poner la anterior bolsa de polietileno en una bolsa negra de polietileno y atarla con una etiqueta/tira de plástico;
- c) poner la anterior bolsa de polietileno obtenida en la etapa b) en una bolsa de triple laminado junto con una bolsita de sílice (que previamente se ha secado durante 3 horas a vacío y a 105°C) y sellarla con un sellador de 4 capas;
- d) poner la anterior bolsa obtenida en la etapa c) en un envase de HDPE y sellar el envase;
- e) guardar el envase en una cámara de ambiente controlado. La solicitud también desvela un procedimiento para la preparación de la Forma I cristalina de la agomelatina, consistente en las siguientes etapas:

- a) proporcionar una solución de agomelatina en alcohol isopropílico o acetato de isopropilo;
- b) añadir la solución obtenida en la etapa a) a un matraz preenfriado y agitar para permitir que se produzca una precipitación;
- c) añadir n-heptano preenfriado a la suspensión obtenida en la etapa b); y
- d) aislar la Forma I cristalina de la agomelatina.

En una realización de la etapa a), se puede disolver la agomelatina en alcohol isopropílico o acetato de isopropilo para obtener una solución. En realizaciones, se puede preparar una solución de agomelatina a cualquier temperatura adecuada, tal como desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente utilizado. Preferiblemente, se puede obtener la solución de agomelatina disolviendo agomelatina en alcohol isopropílico o acetato de isopropilo con calentamiento. Se puede usar mezcla para reducir el tiempo necesario para el proceso de disolución. También se puede obtener la solución de agomelatina a partir de mezclas de reacción de la etapa previa durante la síntesis de agomelatina. En una realización, se puede filtrar una solución de agomelatina para hacerla transparente, libre de partículas no disueltas. En realizaciones, se puede tratar eventualmente la solución obtenida con un agente decolorante o un material adsorbente, tal como carbón y/o hidrosa, para eliminar los componentes que tienen color, *etc.*, antes de la filtración.

En una realización de la etapa b), se puede añadir la solución de agomelatina obtenida en la etapa a) a un matraz preenfriado. En realizaciones, se puede enfriar el matraz vacío a entre -25°C y -5°C antes de la adición de la solución de agomelatina. La precipitación puede producirse inmediatamente o mientras se agita a la misma temperatura. Se puede elevar la temperatura durante o después de la adición de la solución de agomelatina y se puede controlar el enfriamiento de tal forma que no pueda subir más de 10°C. Se puede agitar además el precipitado durante aproximadamente 5 minutos a 15 minutos a la misma temperatura.

En una realización de la etapa c), se añade n-heptano preenfriado a la suspensión obtenida en la etapa b) a una temperatura de -10°C a 10°C, preferiblemente de -10°C a 0°C. En realizaciones, se enfría el n-heptano hasta -10°C antes de añadirlo a la suspensión. En realizaciones, se añade n-heptano preenfriado a la suspensión en un lote o en muchos lotes. En realizaciones, se añade n-heptano preenfriado a la suspensión en un lote. Se puede agitar la suspensión obtenida tras la adición de n-heptano durante un período de aproximadamente 15 minutos a 5 horas o más a una temperatura de -10°C a 10°C. En realizaciones, se puede mantener la suspensión obtenida en la etapa c) con o sin agitación a una temperatura de -10°C a 10°C durante 15 minutos a 5 horas o más. En realizaciones, la razón de solvente a antisolvente (n-heptano) puede ser de entre 1:5 y 1:30. En una realización de la etapa c), se puede añadir también cualquier otro antisolvente adecuado distinto del n-heptano a la suspensión obtenida en la etapa b). Los antisolventes que pueden ser utilizados incluyen, aunque sin limitación, hidrocarburos, tales como n-pentano, n-hexano o ciclohexano, éteres, tales como éter diisopropílico, metil terc-butil éter, *etc.*

En una realización de la etapa d), se puede aislar la forma I cristalina de agomelatina precipitada usando cualquier técnica, tal como decantación, filtración por gravedad o succión, centrifugación o evaporación del solvente de la masa, para obtener el producto deseado, y eventualmente se puede lavar el sólido con un solvente o un antisolvente usado para la cristalización para reducir la cantidad de impurezas que lleva el producto. En realizaciones, se puede aislar la forma I cristalina de la agomelatina por filtración.

En realizaciones, se puede secar la forma I cristalina de la agomelatina aislada a temperaturas adecuadas, tales como de la temperatura ambiente a aproximadamente 80°C, bajo presión atmosférica o presiones reducidas, durante de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 50 horas o más, usando cualquier tipo de equipo de secado, tal como una secadora de bandejas, un horno de vacío, un horno de aire, una secadora de lecho fluidizado, una secadora instantánea de centrifugación, una secadora instantánea o similares.

En realizaciones, la Forma I cristalina de la agomelatina según la presente solicitud puede ser substancialmente pura, con una pureza química mayor de aproximadamente el 99%, o mayor de aproximadamente el 99,5%, o mayor de aproximadamente el 99,9%, en peso, según se determina usando cromatografía líquida de alto rendimiento

(HPLC). La Forma I cristalina de la agomelatina según la presente solicitud puede ser químicamente pura, con una pureza mayor de aproximadamente el 99,5%, y no contener ni una sola impureza en cantidades mayores de aproximadamente el 0,15% por HPLC. La Forma I cristalina de la agomelatina según la presente solicitud puede ser agomelatina químicamente pura, con una pureza mayor de aproximadamente el 99,8%, y no contener ni una sola impureza en cantidades mayores de aproximadamente el 0,1% por HPLC.

Se puede moler o micronizar la forma I cristalina de la agomelatina según la presente solicitud mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica, tal como molienda de bolas, molienda de chorro, molienda húmeda, *etc.*, para producir tamaños de partícula y distribuciones del tamaño de partícula deseados. En realizaciones, se puede preparar la agomelatina que se utiliza como material de partida en la presente solicitud por cualquier método, incluyendo los métodos conocidos en la técnica. En realizaciones, la agomelatina que se utiliza como material de partida puede estar en cualquier forma cristalina conocida o desconocida, en forma anhidra, en forma hidratada, como solvato o en forma amorfa.

En otro aspecto, la solicitud proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un cocristal/complejo de ácido fosfórico y agomelatina junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas que contienen un cocristal de ácido fosfórico y agomelatina de la invención junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser formuladas como: formas de dosificación oral sólidas, tales como, aunque sin limitación: polvos, gránulos, pellas, tabletas y cápsulas; formas de dosificación oral líquidas, tales como, aunque sin limitación, jarabes, suspensiones, dispersiones y emulsiones; y preparaciones inyectables, tales como, aunque sin limitación, soluciones, dispersiones y composiciones liofilizadas. Las formulaciones pueden estar en forma de liberación inmediata, de liberación retardada o de liberación modificada. Además, las composiciones de liberación inmediata pueden ser preparaciones convencionales dispersables, masticables, de disolución bucal o de fusión instantánea, y las composiciones de liberación modificada pueden incluir sustancias controladoras de la velocidad de liberación hidrofílicas o hidrofóbicas, o combinaciones de hidrofílicas e hidrofóbicas, para formar sistemas de matrices o de reservorios, o combinaciones de sistemas de matrices y reservorios. Las composiciones pueden ser preparadas usando una o más técnicas, tales como mezcla directa, granulación seca, granulación húmeda y extrusión y esferonización. Las composiciones pueden presentarse como no revestidas, revestidas con película, revestidas de azúcar, revestidas de polvo, con revestimiento entérico o con revestimiento de liberación modificada.

Como excipientes farmacéuticamente aceptables útiles en la presente solicitud, se incluyen, aunque sin limitación, uno cualquiera o más de: diluyentes, tales como almidones, almidones pregelatinizados, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, manitol, sorbitol, azúcar y similares; ligantes, tales como acacia, goma de guar, tragacanto, gelatina, polivinilpirrolidonas, hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, almidones pregelatinizados y similares; desintegrantes, tales como almidones, glicolato de sodio y almidón, almidones pregelatinizados, crospovidonas, croscarmelosa sodio, dióxido de silicio coloidal y similares; lubricantes, tales como ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc y similares; deslizantes, tales como dióxido de silicio coloidal y similares; potenciadores de la solubilidad o de la humectación, tales como surfactantes aniónicos, catiónicos y neutros; agentes formadores de complejos, tales como diversos grados de ciclodextrinas y resinas; y agentes controladores de la velocidad de liberación, tales como hidroxipropilcelulosas, hidroximetilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, etilcelulosas, metilcelulosas, diversos grados de metacrilatos de metilo, ceras y similares. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables que resultan útiles incluyen, aunque sin limitación, formadores de película, plastificantes, colorantes, agentes saborizantes, edulcorantes, potenciadores de la viscosidad, conservantes, antioxidantes y similares.

Se generaron los patrones de difracción de rayos X de polvo aquí descritos usando un difractómetro de rayos X de polvo Bruker AXS D8 Advance, con una fuente de radiación K-alfa de cobre. En general, un ángulo de difracción ( $2\theta$ ) en la difracción de rayos X de polvo puede tener un error en el rango de  $\pm 0,2^\circ$ . Por lo tanto, se debe entender que los valores del ángulo de difracción antes mencionados incluyen valores en el rango de  $\pm 0,2^\circ$ . Por consiguiente, la presente invención incluye no sólo los cristales cuyos picos de ángulo de difracción en la difracción de rayos X de polvo coinciden completamente entre sí, sino también los cristales cuyos picos de ángulo de difracción coinciden entre sí con un error de  $\pm 0,2^\circ$ . Por lo tanto, en la presente memoria descriptiva, la frase "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción ( $2\theta$ )  $\pm 0,2^\circ$  de  $4,3^\circ$ " significa "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción ( $2\theta$ ) de  $4,1$  a  $4,5^\circ$ ". Aunque las intensidades de los picos en los patrones de difracción de rayos X de polvo de diferentes lotes de un compuesto pueden variar ligeramente, las relaciones de los picos y las localizaciones de los picos son características para una forma polimórfica específica. Las intensidades relativas de los picos de DRXP pueden variar en alguna medida, dependiendo de factores tales como la técnica de preparación de la muestra, la distribución de tamaños del cristal, los diversos filtros utilizados, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento particular empleado. Además, la variación instrumental y otros factores pueden afectar ligeramente a los valores de  $2\theta$ . Por lo tanto, el término "substancialmente" en el contexto de la DRXP pretende incluir el que las asignaciones de picos pueden variar en más o menos aproximadamente  $0,2^\circ$ . Más aún, se pueden observar nuevos picos o pueden desaparecer picos existentes, dependiendo del tipo de máquina o de los ajustes (por ejemplo, si se

usa o no un filtro).

Se realizó el análisis de calorimetría de barrido diferencial (DSC) usando un TA Q1000 DSC. Se onduló y perforó el crisol antes del análisis. El peso de las muestras era de aproximadamente 2-5 mg; se escanearon las muestras a una velocidad de 10°C/min. de 40°C a 150°C. Se purgó el horno constantemente con nitrógeno gaseoso a una velocidad de flujo de 50 ml/min.

## Definiciones

Tal como se usa en todo este documento, el término temperatura ambiente se refiere a una temperatura de 18°C a 28°C, preferiblemente de 20°C a 25°C.

Tal como se usa en todo este documento, el término preenfriado se refiere a una temperatura de -20°C a 10°C, preferiblemente de -10°C a 0°C.

Un "agente decolorante" elimina las impurezas de color por adsorción sobre la superficie de las partículas del "agente decolorante". Como ejemplos de "agente decolorante", se incluyen carbón decolorante, alúmina activada, arcilla activada o gel de sílice.

Ciertos aspectos y realizaciones específicas de la presente solicitud serán explicados con mayor detalle en relación a los siguientes ejemplos, que se facilitan sólo con fines ilustrativos y no han de ser considerados como limitantes del alcance de la solicitud en modo alguno. Se pretende que las variaciones de los procedimientos descritos, que resultarán obvias para los expertos en la técnica, queden dentro del alcance de la presente solicitud.

## Ejemplos

### Ejemplo-1: Preparación de un cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina

Se cargaron agomelatina (10 g) y acetato de etilo (50 ml) en un matraz de fondo redondo a 26°C y se agitó para obtener una mezcla. Se cargó ácido ortofosfórico anhidro (4,0 g) en la mezcla a 28°C y se agitó para obtener una solución transparente. Se agitó la suspensión que contenía el producto precipitado durante 30 minutos a 28°C y se volvió a agitar durante 30 minutos a 5°C. Se recogió el sólido separado por filtración, se lavó con acetato de etilo (10 ml) y se secó a 54°C durante 3 horas para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 9,8 g,

### Ejemplo-2: Preparación de un cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina

Se cargaron agomelatina (10 g) y acetato de etilo (50 ml) en un matraz de fondo redondo a 28°C y se agitó para obtener una mezcla. Se cargó una solución acuosa de ácido ortofosfórico (2,8 ml, ensayo 85%) en la mezcla a 28°C y se agitó para obtener una solución transparente. Se agitó la suspensión que contenía el producto precipitado durante 30 minutos a 28°C y se volvió a agitar durante 30 minutos a 9°C. Se recogió el sólido separado por filtración, se lavó con acetato de etilo (5 ml) y se secó a 59°C durante 3 horas, para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 9,2 g, Pureza por HPLC: 99,98%.

### Ejemplo-3: Preparación de un cocrystal/complejo de agomelatina y ácido fosfórico

Se cargaron agomelatina (20 g) y acetato de etilo (100 ml) en un matraz de fondo redondo a 24°C y se agitó para obtener una mezcla. Se cargó una solución acuosa de ácido ortofosfórico (5,6 ml, ensayo 85%) en la mezcla a 24°C y se agitó para obtener una solución transparente. Se agitó la suspensión que contenía el producto precipitado durante 1 hora a 28°C y se volvió a agitar durante 1 hora a 5°C. Se recogió el sólido separado por filtración y se lavó con acetato de etilo (20 ml) y se secó a 57°C durante 4 horas, para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 22,0 g, Pureza por HPLC: 99,99%.

### Ejemplo de referencia-4:

#### Preparación de la Forma I de la agomelatina

Se cargaron agomelatina (50 g) y alcohol isopropílico (150 ml) en un matraz de fondo redondo a 26°C. Se calentó la mezcla hasta 50°C para obtener una solución transparente. Se añadió la solución transparente caliente a un matraz de fondo redondo preenfriado (a -10°C) y se agitó para obtener una suspensión. Se añadió n-heptano preenfriado (1.500 ml, a -10°C) al matraz que contenía la suspensión y se agitó durante 30 minutos a -10°C. Se recogió el sólido separado por filtración, se lavó con n-heptano preenfriado (50 ml) y se secó a vacío a 37°C durante 4 horas, para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 42,5 g.

**Ejemplo de referencia 5:****Preparación de la Forma I de la agomelatina**

- 5 Se cargaron agomelatina (10 g) y acetato de isopropilo (30 ml) en un matraz de fondo redondo a 28°C. Se calentó la mezcla hasta 50°C para obtener una solución transparente. Se añadió la solución transparente caliente a un matraz de fondo redondo preenfriado (a -10°C) y se agitó para obtener una suspensión. Se añadió n-heptano preenfriado (300 ml, a -10°C) al matraz que contenía la suspensión y se agitó durante 30 minutos a -10°C. Se recogió el sólido separado por filtración, se lavó con n-heptano preenfriado (10 ml) y se secó a vacío a 35°C durante 3 horas, para  
10 obtener el compuesto del título. Rendimiento: 8,0 g.

**Ejemplo de referencia 6:****Preparación de la Forma I de la agomelatina**

- 15 Se cargaron agomelatina (5,0 g) y alcohol isopropílico (100 ml) en un matraz de fondo redondo a 28°C. Se calentó la mezcla hasta 45°C para obtener una solución transparente. Se enfrió la solución hasta -20°C y se añadió agua (300 ml) a la solución y se agitó durante 20 minutos a -5°C. Se recogió el sólido separado por filtración, se lavó con agua (10 ml) y se secó a vacío a 40°C durante 3 horas, para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 4,4 g.

**Ejemplo-7: Preparación de un complejo/cocrystal de agomelatina y ácido fosfórico**

- 25 Se cargaron agomelatina (50 g) y acetato de etilo (350 ml) en un matraz de fondo redondo a 30°C y se calentó la mezcla obtenida hasta 55°C para obtener una solución transparente. Se filtró la solución a través de un filtro de micras y se lavó con acetato de etilo (100 ml). Se añadió la solución de ácido fosfórico (obtenida disolviendo 22,4 g de ácido fosfórico en 150 ml de acetato de etilo) a la solución de agomelatina antes obtenida lentamente en aproximadamente 45 minutos a 30°C. Se agitó la suspensión que contenía el producto precipitado durante 30 minutos a 30°C y se volvió a enfriar hasta 5°C y se mantuvo durante 30 minutos. Se recogió el producto precipitado por filtración, se lavó con acetato de etilo (50 ml) y se secó a 35°C durante 5 horas, para obtener el compuesto del  
30 título. Rendimiento: 63,2 g; pureza por HPLC: 99,96%. El patrón de DRXP es según la Figura 4.

Se sometió una muestra del compuesto antes obtenido que tenía el patrón de DRXP mostrado en la Figura 4 a DRXP a temperatura variable (Anton Paar TTK-450). En la Figura 5 se muestra el patrón de DRXP del cocrystal de ácido fosfórico y agomelatina tras el calentamiento hasta 50°C.

35

# REIVINDICACIONES

1. Cocrystal de agomelatina y ácido fosfórico.
- 5 2. El cocrystal de agomelatina y ácido fosfórico de la reivindicación 1, donde las moléculas de ácido fosfórico y agomelatina están presentes en una proporción equimolar (1:1).
3. El cocrystal de agomelatina y ácido fosfórico de la reivindicación 1 a 2, **caracterizado por** un patrón de DRXP que tiene picos a 4,3, 11,0, 13,0, 13,5, 17,4, 20,3, 22,3, 22,5 y 28,0,  $\pm 0,2^\circ 2\theta$ .
- 10 4. El cocrystal de agomelatina y ácido fosfórico de la reivindicación 1 a 2, además **caracterizado por** un patrón de DRXP que tiene picos a 8,6, 20,0, 20,9, 26,7 y 31,0,  $\pm 0,2^\circ 2\theta$ .
- 15 5. Un procedimiento para preparar un cocrystal de agomelatina y ácido fosfórico de la reivindicación 1 a 4, consistente en las siguientes etapas:
  - a) proporcionar una solución de agomelatina en un solvente;
  - b) añadir ácido fosfórico a la solución obtenida en la etapa a); y
  - 20 c) aislar el cocrystal de agomelatina y ácido fosfórico.
6. El procedimiento reivindicado en la reivindicación 5, donde el ácido fosfórico utilizado en la etapa b) puede estar en forma sólida o en forma líquida.
- 25 7. Un procedimiento según la reivindicación 5 para preparar un cocrystal de agomelatina y ácido fosfórico de la reivindicación 1 a 4, consistente en las siguientes etapas:
  - a) proporcionar una solución de agomelatina en acetato de etilo;
  - b) añadir ácido fosfórico a la solución obtenida en la etapa a); y
  - 30 c) aislar el cocrystal de agomelatina y ácido fosfórico.
8. Una composición farmacéutica consistente en el cocrystal de agomelatina y ácido fosfórico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y al menos un excipiente farmacéutico aceptable.
- 35 9. Uso de un cocrystal de agomelatina y ácido fosfórico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento.
10. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica consistente en combinar el cocrystal de agomelatina y ácido fosfórico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y al menos un excipiente farmacéutico aceptable.
- 40 11. El cocrystal de agomelatina y ácido fosfórico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o la composición farmacéutica de la reivindicación 8, para uso como medicamento.
- 45 12. El cocrystal de agomelatina y ácido fosfórico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o la composición farmacéutica de la reivindicación 8, para uso en el tratamiento de la depresión.

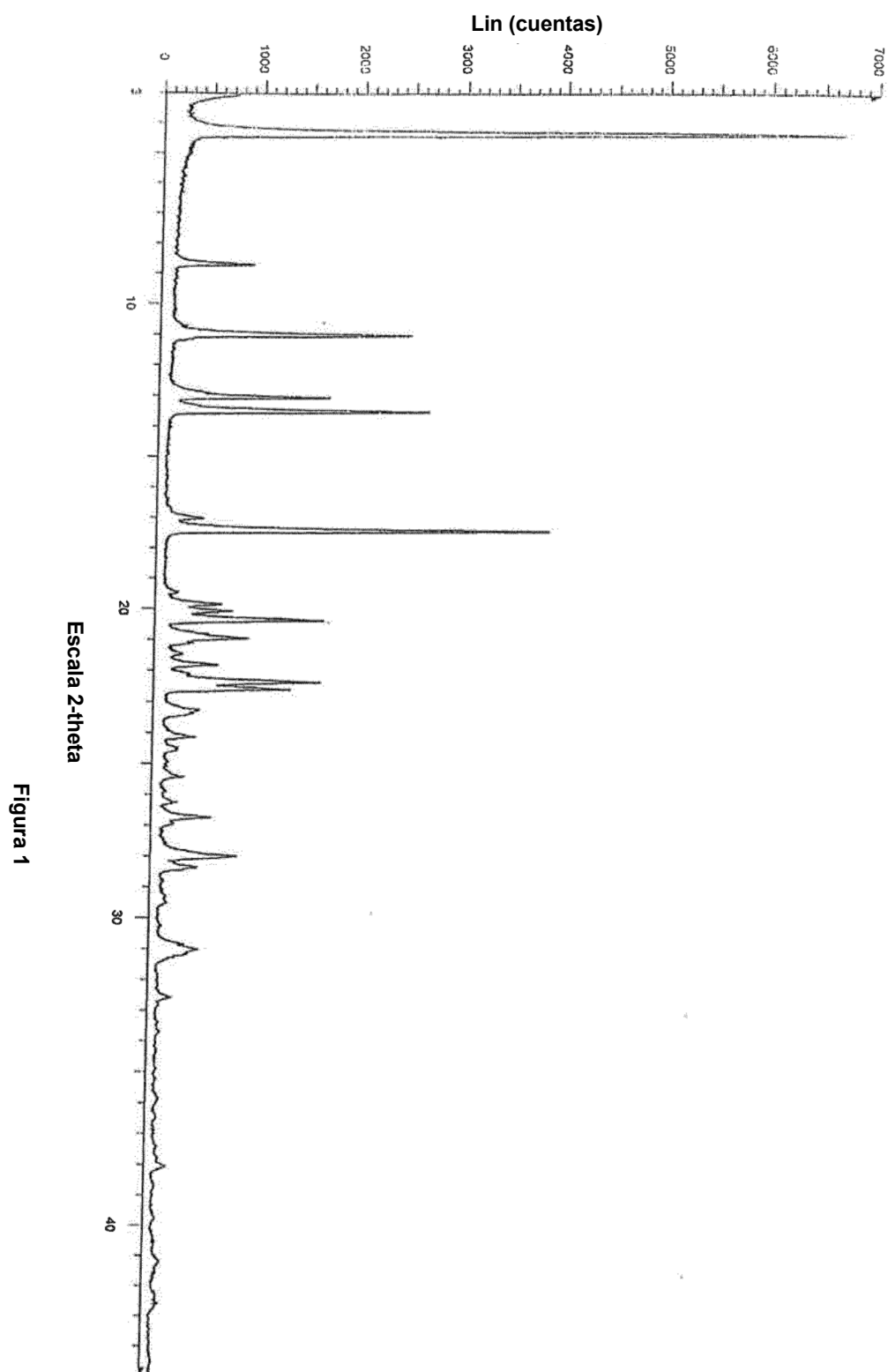


Figura 1

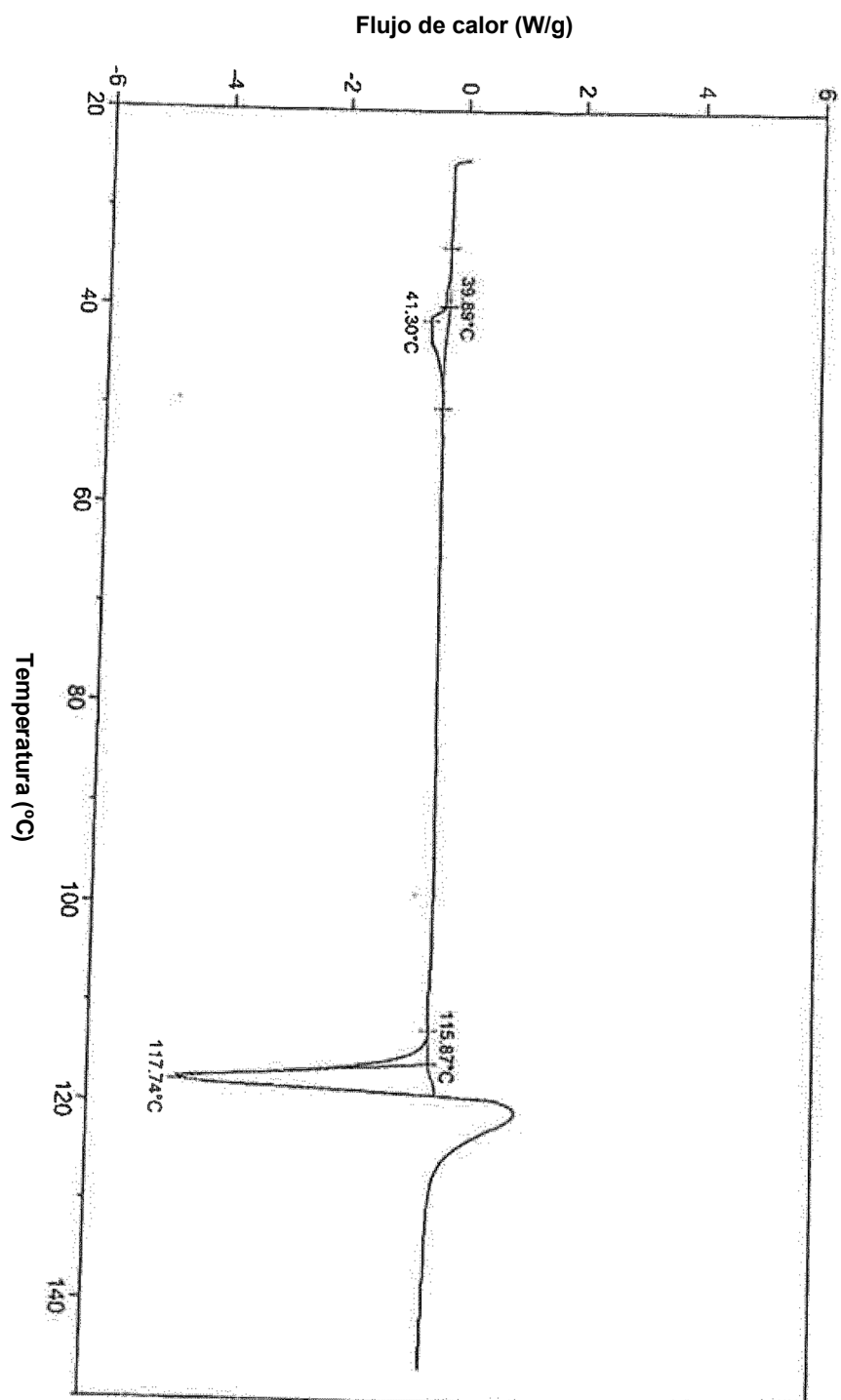


Figura 2

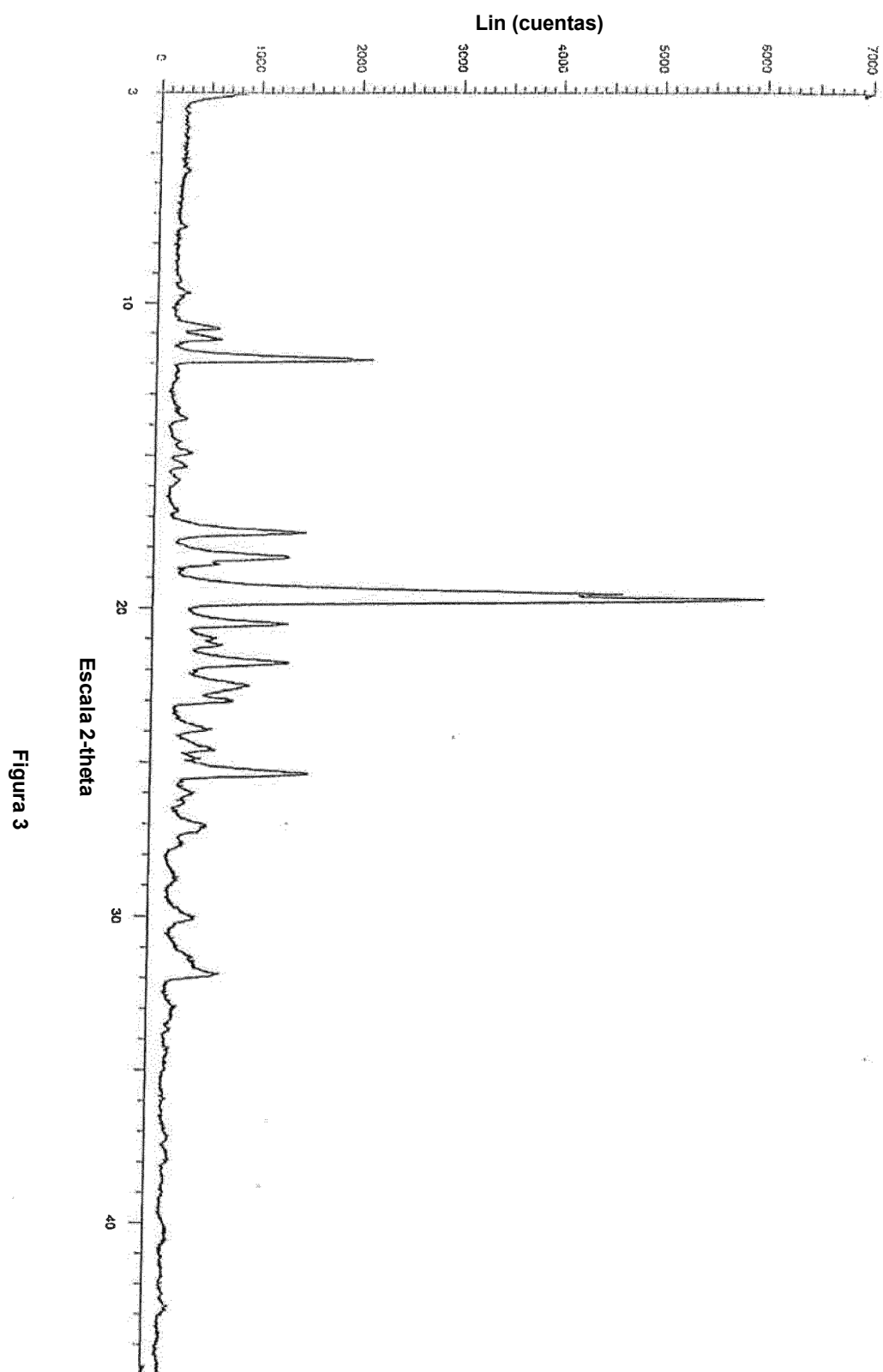
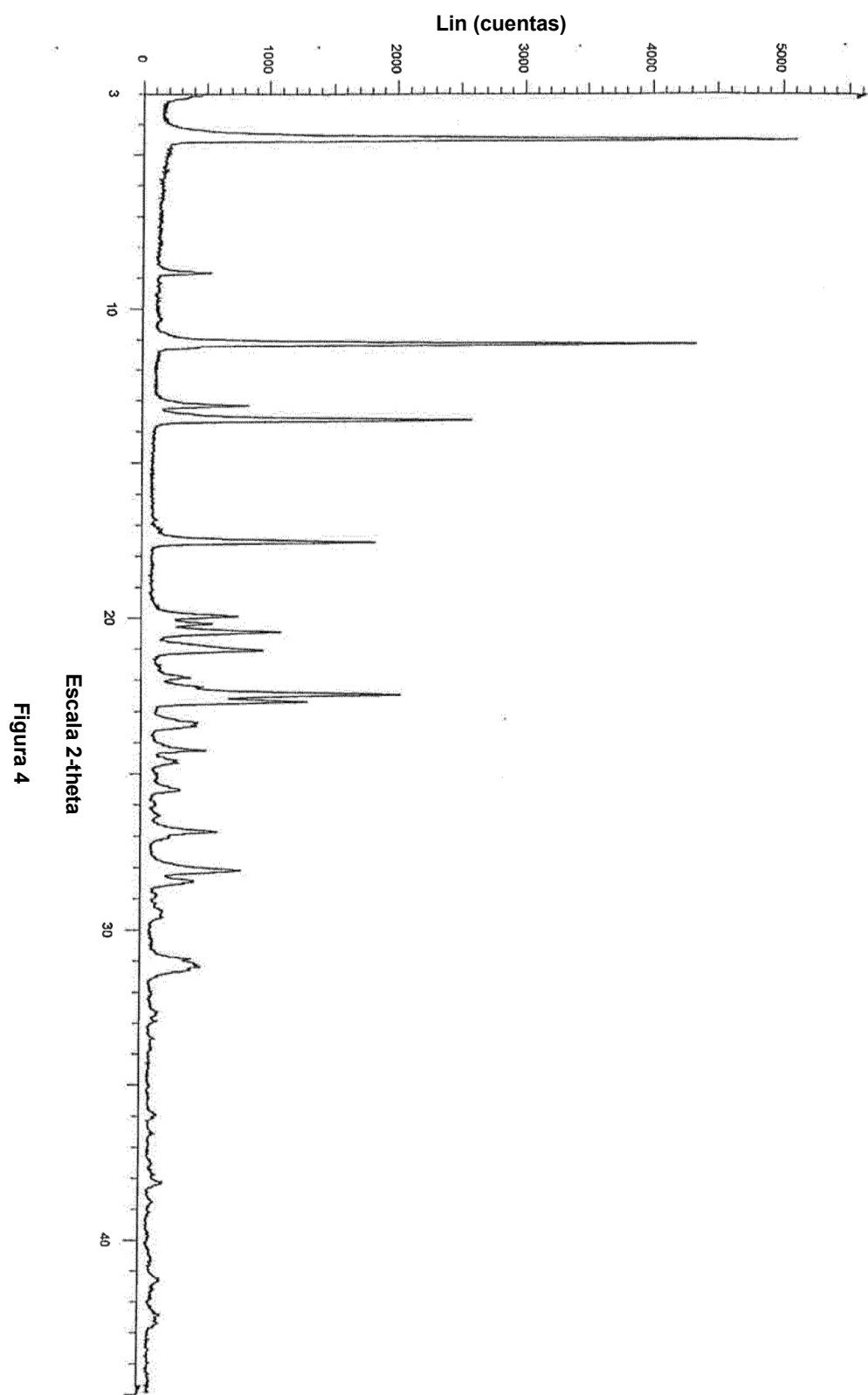


Figura 3



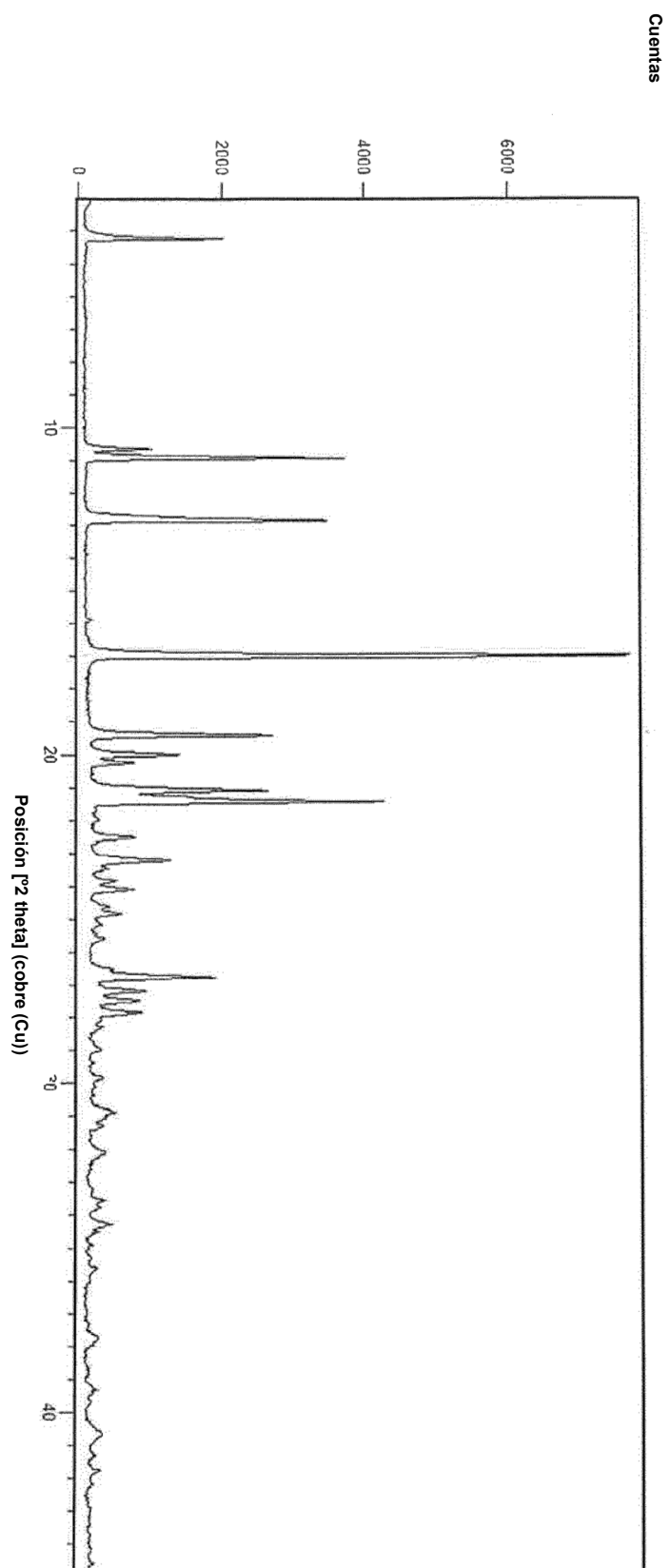


Figura 5