

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 860**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/81** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2013 PCT/EP2013/001352**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2013 WO13178320**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2013 E 13725913 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2855434**

54 Título: **Formas en estado sólido de N-((S)-2,3-Dihidroxi-propil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida**

30 Prioridad:

**30.05.2012 US 201261653037 P**

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

**01.12.2016**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**BECKER, AXEL;  
SAAL, CHRISTOPH;  
KUEHN, CLEMENS;  
BANKSTON, DONALD y  
POMA, MARCO**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 592 860 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Formas en estado sólido de N-((S)-2,3-Dihidroxi-propil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida

Campo de la invención

5 La invención se refiere a formas en estado sólido de N-((S)-2,3-Dihidroxi-propil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida, procesos para su preparación, y usos médicos de los mismos.

Resumen de la técnica relacionada

10 N-((S)-2,3-Dihidroxi-propil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida, para facilitar la referencia en lo sucesivo como Compuesto C, su uso como un inhibidor de quinasa para tratar el cáncer, y su fabricación se revela en WO 2006/045515, página 76, Ejemplo 115. Sin embargo, ninguna forma en estado sólido del Compuesto C se revela en WO 2006/045514, o ha sido divulgada públicamente de otro modo para el mejor conocimiento del solicitante, hasta la fecha presente. Sin una forma en estado sólido, sin embargo, no es posible proporcionar un ingrediente farmacéutico activo en un comprimido, que es la forma de dosificación de elección en términos de fabricación, embalaje, estabilidad y conformidad del paciente.

15 Por lo tanto, con el fin de avanzar en el desarrollo del Compuesto C como una sustancia farmacéutica, existe una alta necesidad de proporcionar al menos una forma en estado sólido de este compuesto.

Descripción de la invención

Sorprendentemente, los inventores de la presente solicitud de patente para la primera vez tuvieron éxito para proporcionar una serie de formas en estado sólido de C que son no sólo cristalinos, sino también estables es decir, no se convierten a otras formas en las condiciones de fabricación y almacenamiento de comprimidos.

20 En un aspecto específico, la invención se refiere a las formas cristalinas A1 y A2 del monoclóhidrato de C. En otro aspecto específico la invención se refiere a las formas cristalinas B1 y B2 de la base de C.

Las formas cristalinas se caracterizan, por ejemplo, mediante difracción de rayos X en polvo, difracción de cristal simple, espectroscopia FT IR, espectroscopia Raman FT, calorimetría de diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) como se muestra más adelante en la sección experimental.

25 Todas las formas se caracterizan por alta cristalinidad, ausencia de higroscopicidad y alta estabilidad térmica. Por otra parte, las formas A1 y A2 muestran una solubilidad más alta y cinética de disolución más rápida en comparación con las formas B1 y B2.

Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una forma en estado sólido de la presente invención, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable

30 "Composición farmacéutica" significa uno o más ingredientes activos, y uno o más ingredientes inertes que constituyen el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, desde la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o desde la disociación de uno o más de los ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. De acuerdo con lo anterior, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más otros compuestos como ingredientes activos farmacéuticos.

40 Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones apropiadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal), o administración nasal, aunque la vía más apropiada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza del ingrediente activo. Estos pueden estar presentes convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

45 En una realización, dichos compuestos y composición farmacéutica son para el tratamiento de cáncer, tales como el cerebro, pulmón, incluyendo el cáncer de pulmón de células pequeñas, de colon, colorrectal, epidermoide, de células escamosas, de vejiga, gástrico, de páncreas, mama, cabeza y cuello, renal, de riñón, hígado, ovario, próstata, útero, esófago, testicular, ginecológico, incluyendo endometrial, cáncer de tiroides, melanoma, incluyendo melanoma mutado NRAS o BRAF, así como tumores malignos hematológicos tales como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia mielóide de células, sarcoma de Kaposi, o cualquier otro tipo de tumores sólidos o líquidos. Preferiblemente, el cáncer que se va a tratar se selecciona de colon, de pulmón, de

50 mama y tipos de tumores hematológicos.

Por lo tanto, la presente invención se refiere también al uso de las formas en estado sólido del Compuesto C reveladas en este documento, para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

- 5 El tratamiento contra el cáncer definido anteriormente se puede aplicar como una monoterapia o puede implicar, además de las formas en estado sólido del Compuesto C reveladas en este documento, cirugía convencional o radioterapia o terapia médica. Tal terapia médica, por ejemplo, una quimioterapia o una terapia dirigida, pueden incluir una o más, pero preferiblemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

Agentes alquilantes

- 10 Tales como altretamina, bendamustina, busulfán, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, tosilato improsulfan, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, mecloretamina, carboquona, apaziquone, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromano, trofosfamida, uramustina;

Compuestos de platino

Tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, miriplatino hidrato, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

- 15 Agentes que alteran el ADN

Tales como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina, amsacrina, brostalicina, pixantrona, laromustina;

Inhibidores de la topoisomerasa

- 20 Tales como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán, amonafida, belotecán, acetato de eliptinio, voreloxina;

Modificadores de microtúbulos

Tales como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina, fosbretabulina, tesetaxel:

Antimetabolitos

- 25 Tales como asparaginasa, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, encitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur, doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur, trimetrexato;

- 30 Antibióticos contra el cáncer

Tales como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsin, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunorubicina, plicamicina, aclarrubicina, peplomicina, pirarrubicina;

Hormonas/antagonistas

- 35 Tales como abaréliz, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluorocortolona, fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tirotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilstilbestrol, acolbifeno, danazol, deslorelina, epitioestanol, orteronel, enzalutamida;

- 40 Inhibidores de la aromatasas

Tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolona, formestano;

Inhibidores de quinasa de moléculas pequeñas

- 45 Tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenid, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib, afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib,

orantinib, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifanib, tivantinib, tivozanib, trametinib, primasetib, brivanib, alaninato, cediranib, apatinib, cabozantinib S-malato, carfolzomib, ibrutinib, icotinib;

Fotosensibilizantes

Tales como metoxsalen, porfímero sódico, talaporfin, temoporfina;

5 Anticuerpos

Tales como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotina, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucurumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab, onartuzumab, pertuzumab, racotumomab, tabalumab;

10

Citoquinas

Tales como aldesleucina, interferón alfa, interferón alfa2a, interferón alfa2b, tasonermina, teceleukin, oprelvecina;

Conjugados de fármacos

15 Tales como denileucina difitox, ibritumomab tiuxetan, yobenguano I123, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, ozogamicina gemtuzumab, aflibercept, cintredequina besudotox, edotretotida, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, opotuzumab monatox, tecnecio (99mTc) arcitumomab, vintafolide;

Vacunas

Tales como, sipuleucel, vitespen, emepepimut-S, oncoVAX, rindopepimut, troVax, stimuvax;

20 Diversos

Alitretinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimus, ácido ibandrónico, imiquimod, lenalidomida, lentinan, metirosina, mifamurtida, ácido pamidrónico, pegaspargasel, pentostatina, sipuleucel, sizofiran, tamibarotene, temsirolimus, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledrónico, talidomida, vorinostat, celecoxib, cilengitide, entinostat, etanidazol, ganetespib, idronoxil, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoína, plitidepsin, pomalidomida, procodazol, ridafororlimus, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersén, ubenimex, valspodar, gencicine, picibanil, reolysin, retaspimycin clorhidrato, trebananib, virulizin.

25

En el uso práctico, los compuestos de la presente invención se pueden combinar como el ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéuticas convencionales. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos usuales puede ser empleado, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. En el caso de preparaciones líquidas orales, cualquiera de los medios farmacéuticos usuales puede ser empleado, tal como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. En el caso de preparaciones sólidas orales, la composición puede adoptar la forma de, por ejemplo, polvos, cápsulas blandas y duras y comprimidos, con las preparaciones orales sólidas preferidas sobre las preparaciones líquidas.

30

35

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas estándar. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos 0.1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variar y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 por ciento a aproximadamente 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útil es tal que se obtendrá una dosificación eficaz. Los compuestos activos también se pueden administrar por vía intranasal como, por ejemplo, gotas líquidas o spray.

40

45

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, y similares también pueden contener un aglutinante, tal como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicalcio; un agente desintegrante tal como almidón, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales de la clase anterior, un portador líquido tal como un aceite graso.

50

Diversos otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos se pueden recubrir con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además al ingrediente activo, sacarosa como un agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante tal como aroma de cereza o de naranja.

5 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos se pueden preparar en agua mezclada adecuadamente con un surfactante tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos Y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

10 Las formas farmacéuticas apropiadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil capacidad de inyección. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe conservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas apropiadas de los mismos, y aceites vegetales.

15 Cualquier ruta de administración puede ser empleada para administrar un mamífero, especialmente un ser humano, con una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles, y similares. Preferiblemente los compuestos de la presente invención se administran por vía oral.

20 La dosificación eficaz de ingrediente activo empleada puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la afección que se va a tratar y la severidad de la afección que se va a tratar. Dicha dosificación se puede determinar fácilmente por una persona experta en el arte.

25 En el tratamiento de enfermedades inflamatoria, degenerativa o hiperproliferativa para las que se enumeran los compuestos de la presente invención, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, preferiblemente dado como una sola dosis diaria. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosificación diaria total es de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 0.2 miligramos a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 0.2 miligramos a aproximadamente 200 miligramos. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

#### Figuras

35 Figura 1: Difractograma de rayos X en polvo de la Forma A1

Figura 2: Estructura de control simple de la Forma A1

Figura 3: Espectro de FTIR de la Forma A1

Figura 4: Espectro de FT Raman de la Forma A1

Figura 5: Barrido de DSC de la Forma A1

40 Figura 6: Barrido de TGA de la Forma A1

Figura 7: Isoterma de sorción de vapor de agua (25°C) de la Forma A1

Figura 8: Difractograma de rayos X en polvo de la Forma A2

Figura 9: Estructura cristalina de la Forma A2 (calculada a partir de los datos en polvo)

Figura 10: Espectro de FTIR de la Forma A2

45 Figura 11: Espectro de FT Raman de la Forma A2

Figura 12: Barrido de DSC de la Forma A2

Figura 13: Barrido de TGA de la Forma A2

- Figura 14: Isoterma de la sorción de vapor de agua (25°C) de la Forma A2
- Figura 15: Difractograma de rayos X en polvo de la Forma A-NF3
- Figura 16: Difractograma de rayos X en polvo de la Forma A-NF6
- Figura 17: Difractograma de rayos X en polvo de la Forma A-NF9
- 5 Figura 18: Difractograma de rayos X en polvo de la Forma A-NF10
- Figura 19: Difractograma de rayos X en polvo de la Forma A-NF11
- Figura 20: Difractograma de rayos X en polvo de la Forma B1
- Figura 21: Estructura cristalina de la Forma B1 (calculada a partir de los datos en polvo)
- Figura 22: Espectro de FTIR de la Forma B1
- 10 Figura 23: Espectro Raman de FT de la Forma B1
- Figura 24: Barrido de DSC de la Forma B1
- Figura 25: Barrido de TGA de la Forma B1
- Figura 26: Isoterma de sorción del vapor de agua (25°C) de la Forma B1
- Figura 27: Difractograma de rayos X en polvo de la Forma B2
- 15 Figura 28: Estructura cristalina de la Forma A2 (calculada a partir de los datos en polvo)
- Figura 29: Espectro de FTIR de la Forma B2
- Figura 30: Espectro Raman de FT de la Forma B2
- Figura 31: Barrido de DSC de la Forma B2 (morfológica de tipo 1)
- Figura 32: Barrido de TGA de la Forma B2 (morfológica de tipo 1)
- 20 Figura 33: Barrido de DSC de la Forma B2 (morfológica de tipo 2)
- Figura 34: TGA de la Forma B2 (morfológica de tipo 2)
- Figura 35: Isoterma de sorción del vapor de agua (25°C) de la Forma B2
- Figura 36: Difractograma de rayos X en polvo de la Forma B-S1
- Figura 37: Difractograma de rayos X en polvo de la Forma B-S2
- 25 Figura 38: Disolución de formas en estado sólido del compuesto C a pH 1.2
- Figura 39: Disolución de formas en estado sólido del compuesto C a pH 3.0
- Figura 40: Disolución de formas en estado sólido del compuesto C a pH 5.0
- Figura 41: Disolución de formas en estado sólido del compuesto C a pH 6.8

Abreviaturas

- 30 Algunas abreviaturas que pueden aparecer en esta solicitud son las siguientes:

Designación	
API	Ingrediente farmacéutico activo
DI	Desionizada

DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSC	Calorimetría de barrido diferencial
FTIR	Espectroscopía infrarrojo de transformada de fourier
h	Hora
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
M	Molar (unidad de concentración)
MTBE	Metil terciario-butil éter
N	Normal (unidad de concentración)
NMP	N-metilpirrolidona
PBS	Solución salina
PTFE	Politetrafluoroetileno
RT	Temperatura ambiente (~23°C)
TGA	Análisis termogravimétrico
THF	Tetrahidrofurano
USP	Farmacopea E.E. U.U.

## Ejemplos

5 Los ejemplos de trabajo presentados a continuación están destinados a ilustrar realizaciones particulares de la invención, y no están destinados a limitar el alcance de la memoria descriptiva o las reivindicaciones de ninguna manera.

Por forma de monoclóhidrato se entiende una relación estequiométrica del compuesto C con HCL entre 0.8:1 y 1.2:1, preferiblemente entre 0.9:1 y 1.1:1. La más preferida es una proporción de 1:1.

### 1. Forma A1 mono-clorhidrato.

#### 1.1 Caracterización de la Forma A1

##### 10 1.1.1. Difractometría en polvo de rayos X

Un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A1 se obtuvo mediante técnicas estándar a RT como se describe en European Pharmacopeia 6ª Edición, capítulo 2.9.33, que se muestra en la Figura 1.

Una lista de los picos característicos de rayos X derivados de este patrón se proporciona en la Tabla I:

No.	$^{\circ}2\theta$ ( radiación, Cu-K $\alpha_1$ ) $\pm 0.2^{\circ}$
1	5.5
2	15.9
3	16.8
4	18.5
5	19.1
6	19.5
7	20.1
8	21.1
9	22.6
10	23.0
11	24.4
12	24.9
13	25.2
14	25.7
15	27.1
16	28.4
17	29.2
18	29.6

Los picos de rayos X más significativos de la Tabla I, se enumeran en la Tabla II:

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación, Cu-K $\alpha_1$ ) $\pm 0.2^{\circ}$
1	5.5
2	16.8
3	18.5
4	19.1
5	22.6
6	23.0
7	24.9
8	25.2
9	28.4
10	29.2

Descompuestos por la orientación de la muestra, los picos más característicos son como se enumeran en las Tablas III, IV y V:

Tabla III - orientación 0kl

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación, Cu-K $\alpha_1$ ) $\pm 0.2^{\circ}$
1	5.5
2	16.8
3	19.5
4	23.0

5

Tabla IV - orientación h0l

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación, $\text{Cu-K}\alpha_1$ ) $\pm 0.2^{\circ}$
1	5.5
2	18.5
3	19.1
4	28.4
5	29.6

Tabla V - orientación hk0

No.	$^{\circ}2\theta$ ( $\text{Cu-K}\alpha_1$ radiation) $\pm 0.2^{\circ}$
1	15.9
2	19.1
3	24.9

5 Por lo tanto, en un aspecto preferido la presente invención se refiere a una forma cristalina A1 que tiene picos característicos en los ángulos  $2\theta$  proporcionados en la Tabla 1.

En un aspecto más preferido la invención se refiere a la forma A1 que tiene picos característicos en los ángulos  $2\theta$  proporcionados en la Tabla II.

10 En un aspecto igualmente preferido, la invención se refiere a la forma A1 que tiene picos característicos en los ángulos  $2\theta$  proporcionados en una o más de las Tablas III, IV y V.

#### 1.1.2 Difractometría de rayos X de cristal simple

Además, los datos de estructura de rayos X de control simple se obtuvieron en el Formulario A1, de la que se calcula la disposición especial de las moléculas de A en el cristal, como se muestra en la Figura 2.

15 La forma A1 cristaliza en el grupo  $P2_1$  del espacio monoclinico quiral con los parámetros de red  $a = 9.6 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $b = 11.2 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $c = 16.6 \pm 0.1 \text{ \AA}$ , y  $\beta = 104.4 \pm 0.5^{\circ}$  ( $\alpha = \gamma = 90^{\circ}$ ).

A partir de la estructura monocristalina, es evidente que la Forma A1 representa una forma anhidra.

En un aspecto específico, la invención se refiere a una forma cristalina del monoclóhidrato del Compuesto C caracterizada por estos parámetros cristalográficos.

#### 20 1.1.3 Espectroscopía Vibracional

La forma A1 se puede caracterizar adicionalmente por espectroscopia Raman e infrarrojo. Los espectros FT-Raman y FT-IR se obtuvieron por técnicas estándar como se describe en European Pharmacopeia 6ª Edición, capítulo 2.02.24 y 2.02.48. Para la medición de los espectros FT-IR y FT-Raman se utilizaron un Bruker Vector 22 y un espectrómetro Bruker RFS 100. Los espectros FT-IR y espectros FT-Raman eran de línea de base corregida utilizando el software OPUS Bruker.

25

## ES 2 592 860 T3

Se obtuvo un espectro de FT-IR utilizando una pastilla de KBr como técnica de preparación de muestras. El espectro FT-IR se muestra en la figura 3, a partir de la cual se derivaron las posiciones de la banda como se indica a continuación.

Las posiciones de las bandas IR de la forma A1 ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ , intensidad relativa\*)

- 5 3108  $\text{cm}^{-1}$  (m), 2935  $\text{cm}^{-1}$  (m), 2772  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1655  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1539  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1493  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1380  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1269  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1118  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1036  $\text{cm}^{-1}$  (m), 808  $\text{cm}^{-1}$  (m), 773  $\text{cm}^{-1}$  (m)

\*"s" = fuerte (transmitancia  $\leq 50\%$ ), "m" = media ( $50\% < \text{de transmitancia} \leq 70\%$ ), "w" = débil (transmitancia  $> 70\%$ )

Un espectro FT-Raman se muestra en la figura 4 de la que se derivaron las posiciones de la banda como se indica a continuación:

- 10 Las posiciones de las bandas Raman de la Forma A1 ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ , intensidad relativa\*):

3065  $\text{cm}^{-1}$  (w), 1628  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1599  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1503  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1319  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1267  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1230  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1089  $\text{cm}^{-1}$  (m)

"s" = fuerte (intensidad Raman relativa  $\geq 0.2$ ), "m" = medio ( $0.2 > \text{intensidad Raman relativa} \geq 0.1$ ), "w" = débil (intensidad Raman relativa  $< 0.1$ )

- 15 1.1.4 Otros métodos analíticos

Se pudo demostrar que la Forma A1 es una forma anhidra cristalina, que se caracteriza además por las siguientes propiedades físicas:

- La cromatografía iónica reveló un contenido de cloruro de aprox. 7.9% en peso de Cl, que es equivalente a una relación molar ácido:base de 1.05:1

- 20 - El comportamiento térmico de la Forma A1 muestra un proceso solapado de fusión/descomposición  $>160^\circ\text{C}$ , sin pérdida de peso significativa hasta esta temperatura. Los perfiles de DSC y TGA se muestran en las figuras 5 y 6. El barrido de DSC de la Forma A1 se adquirió en un Mettler-Toledo DSC 821 con una velocidad de calentamiento de 5 K/min, utilizando gas de purga de nitrógeno a 50 mL/min. El barrido de TGA de la Forma A1 fue adquirido en un Perkin-Elmer Pyris TGA 1 con una velocidad de calentamiento de 5 K/min, utilizando gas de purga de nitrógeno a 50 mL/min.

- El comportamiento de sorción de vapor de agua muestra los niveles de captación de agua insignificantes  $<0.1\%$  en peso en todo el rango de humedad relativa 0-98% de RH. La Forma A1 puede ser clasificada como no higroscópica de acuerdo con los criterios Ph. Eur. (Sección 5.11.). Una isoterma de sorción de vapor de agua ( $25^\circ\text{C}$ ) de la Forma A1 se muestra en la Figura 7, la cual fue adquirida en un sistema DVS-1 a partir de SMS.

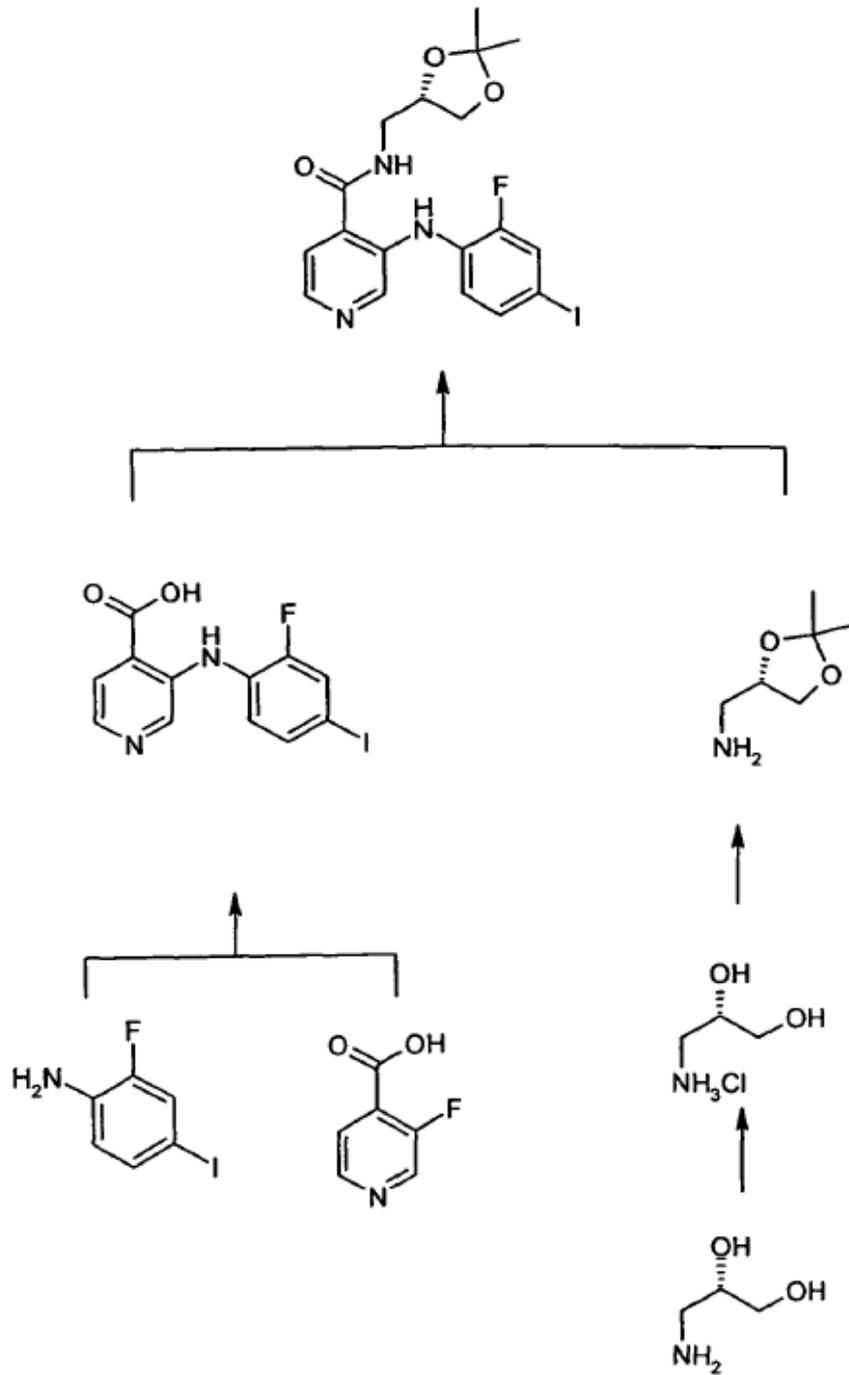
- 30 - Se determinó que la solubilidad de la Forma A1 en agua DI a  $37^\circ\text{C}$  era aprox. 2.8 mg/mL, se determinó que la solubilidad de la Forma A1 a  $37^\circ\text{C}$  en HCl 0.1 N a  $37^\circ\text{C}$  era aprox. 44 mg/mL (véase el Ejemplo 9).

- Estudios de disolución del ingrediente farmacéutico activo con la forma A1 en diversos sistemas reguladores a  $37^\circ\text{C}$  revelaron una disolución rápida y completa en el rango de pH 1.2 a 6.8 (véase el Ejemplo 10).

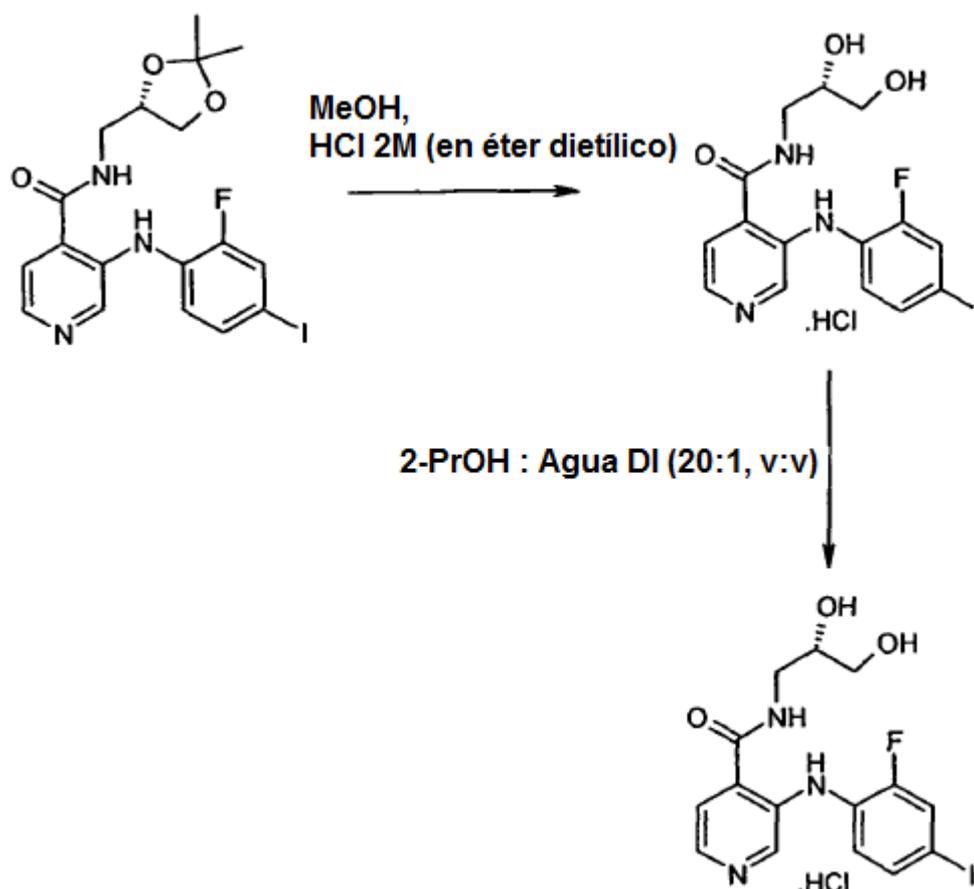
- 35 En general, la Forma A1 revela muy buenas propiedades en estado sólido (muy buena cristalinidad, no higroscópico, suficiente estabilidad térmica) con solubilidad acuosa mejorada significativamente en comparación con la base libre (véase el Ejemplo 9)

### 1.2 Procesos para la preparación de A1

Esquema de reacción general para obtener C protegida con acetónido:



Esquema de reacción para obtener la sal HCl de la Forma A1 a partir de C protegida con acetónido:



### 1.2.1 Método 1

Una solución del compuesto C protegido con acetónido como base libre (1.0 en peso) en metanol (20.0 vol) se aclaró a través de un papel de filtro de microfibra de vidrio 0.7  $\mu$ m. Se adicionó clarificado aprox. ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico (5.3 vol) a la solución metanólica de 16 a 25°C. La mezcla se agitó durante 60 a 90 minutos de 16 a 25°C y se filtró. La torta de filtro se lavó con una mezcla de aclarado de metanol/éter dietílico 4:1 (1.0 vol) y se puso seco en la almohadilla durante 60 a 90 minutos. La torta de filtro se transfirió a un recipiente apropiado y se cargó con propan-2-ol clarificado (20.0 vol) y agua clarificada (1.0 vol). La mezcla se calentó y se agitó de 75 a 85°C, durante 30 a 50 minutos. La mezcla se enfrió de 0 a 5°C, durante 60 a 90 minutos y se envejeció de 0 a 5°C, durante 20 a 30 minutos y se filtró. La torta de filtro se lavó con propan-2-ol clarificado (1.0 vol) y se puso seco sobre el filtro bajo nitrógeno durante hasta 24 horas para dar una pre-mezcla del Compuesto C clorhidrato. Una mezcla de la pre-mezcla de la Forma A1 (1.0% en peso) y propan-2-ol (3.0 vol) se cargó en un matraz apropiado y se agitó durante 60 a 90 minutos de 16 a 25°C. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con propan-2-ol (1.0 vol) y se puso seco sobre el filtro bajo nitrógeno durante hasta 24 horas. La torta de filtro se transfirió a bandejas de secado y se seca al vacío a 40°C hasta que el contenido de propan-2-ol fue  $\leq$  0.2% en peso para dar la Forma A1.

### 1.2.2 Método 2

Aprox. 800 g de la Forma A2 (véase el Ejemplo 2) se dispersaron en 16 L de 2-propanol y 0.8 L de agua, y se calientan a 80°C. La mezcla de reacción se mantuvo a 80°C, durante 3 horas, y se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente. La dispersión se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se enfrió otra vez a 0°C. Luego se filtró la dispersión, y el residuo de filtración obtenido se secó a 40°C, al vacío durante la noche.

### 1.2.3 Método 3

Aprox. 25 mg del Compuesto C monoclóhidrato se dispersaron en 0.3 mL de DMF, y se calentó a 50°C. Después, la solución resultante se enfrió a RT en aprox. 1 h, lo que resulta en cristales de color amarillo.

## 2. Forma A2 monoclóhidrato

## 2.1 Caracterización de la Forma A2

## 2.1.1 Difractometría en polvo de rayos X

Un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A2 se obtuvo mediante técnicas estándar a RT como se describe en European Pharmacopeia 6ª Edición, capítulo 2.9.33, que se muestra en la Figura 8.

- 5 Una lista de los picos característicos de rayos X derivados de este patrón se proporciona en la Tabla VI:

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha_1$ ) $\pm 0.2^{\circ}$
1	5.4
2	9.6
3	11.3
4	13.5
5	16.0
6	16.4
7	16.7
8	17.8
9	18.4
10	18.6
11	19.2
12	20.2
13	20.9
14	21.6
15	22.9
16	23.3
17	23.9
18	24.4
19	25.0
20	26.0
21	26.7
22	27.5
23	27.9

Los picos de rayos X más significantes de la Tabla VI se enumeran en la Tabla VII:

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha_1$ ) $\pm 0.2^{\circ}$
1	5.4
2	9.6
3	18.4
4	18.6
5	20.9
6	21.6
7	23.9
8	24.4
9	25.0
10	26.0

Desglosado por la orientación de la muestra, los picos más característicos son como se enumeran en las Tablas VIII y IX:

Tabla VIII – Orientación h0l

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha_1$ ) $\pm 0.2^{\circ}$
1	18.4
2	18.6
3	19.2
4	20.2
5	21.6

5

Tabla IX – Orientación hk0

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha_1$ ) $\pm 0.2^{\circ}$
1	9.6
2	11.3
3	17.8
4	23.9
5	25.0

Por lo tanto, en un aspecto preferido la presente invención se refiere a la forma A2 cristalina que tiene picos característicos en los ángulos  $2\theta$  proporcionados en la Tabla VI.

5 En un aspecto más preferido la invención se refiere a la Forma A2 que tiene picos característicos en los ángulos  $2\theta$  proporcionados en la Tabla VII.

En un aspecto igualmente preferido, la invención se refiere a la Forma A1 que tiene picos característicos en los ángulos de  $2\theta$  proporcionados en una o más de las Tablas VIII y IX.

Los datos estructurales de rayos X se calcularon a partir de datos de rayos X en polvo de la Forma A2 como se muestra en la Figura 9.

10 La Forma A2 cristaliza en el grupo  $P2_12_12$  de espacio ortorrómbico quiral con los parámetros de red (medido a 301 K)  $a = 32.3 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $b = 11.2 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $c = 4.8 \pm 0.1 \text{ \AA}$  ( $\alpha = \beta = \gamma = 90^{\circ}$ ). A partir de la estructura cristalina es evidente que la Forma A2 representa una forma anhidra.

En un aspecto específico, la invención se refiere a una forma cristalina del mono clorhidrato del Compuesto C caracterizada por estos parámetros cristalográficos.

#### 15 2.1.2 Espectroscopía Vibracional

La Forma A2, además se puede caracterizar por espectroscopía de infrarrojo y Raman. Los espectros de FT-Raman y FT-IR se obtuvieron por técnicas estándar como se describe en European Pharmacopeia 6ª Edición, capítulo 2.02.24 y 2.02.48. Para la medición de los espectros FT-IR y FT-Raman se utilizaron un Bruker Vector 22 y un espectrómetro Bruker RFS 100. Los espectros FT-IR fueron corregidos en la línea base utilizando un software Bruker OPUS. Los espectros FT-Raman fueron de vector normalizado utilizando el mismo software.

20 Los espectros FT-Raman fueron de vector normalizado utilizando el mismo software.

Se obtuvo un espectro FT-IR utilizando una pastilla de KBr como técnica de preparación de la muestra. El espectro FT-IR se muestra en la Figura 10 de la que se obtuvieron las posiciones de la banda como se enumeran a continuación.

Las posiciones de las bandas IR de la forma A2 ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ , intensidad relativa\*)

25 3086  $\text{cm}^{-1}$  (s), 2931  $\text{cm}^{-1}$  (s), 2724  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1663  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1544  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1492  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1383  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1282  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1035  $\text{cm}^{-1}$  (s), 810  $\text{cm}^{-1}$  (s), 782  $\text{cm}^{-1}$  (m)

\*\*"s" = fuerte (transmitancia  $\leq 50\%$ ), "m" = media ( $50\% <$  de transmitancia  $\leq 70\%$ ), "w" = débil (transmitancia  $> 70\%$ )

Un espectro FT-Raman se muestra en la Figura 11 de la que se derivaron las posiciones de la banda como se indica a continuación:

30 Las posiciones de las bandas IR de la forma A2 ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ , intensidad relativa\*)

3077  $\text{cm}^{-1}$  (w), 1631  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1607  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1513  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1326  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1282  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1226  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1082  $\text{cm}^{-1}$  (w)

\*\*"s" = fuerte (intensidad Raman relativa  $\geq 0.2$ ), "m" = media (intensidad Raman relativa  $\geq 0.1$ ), "w" = débil (intensidad Raman relativa  $\geq 0.1$ )

## 2.1.3 Otros métodos analíticos

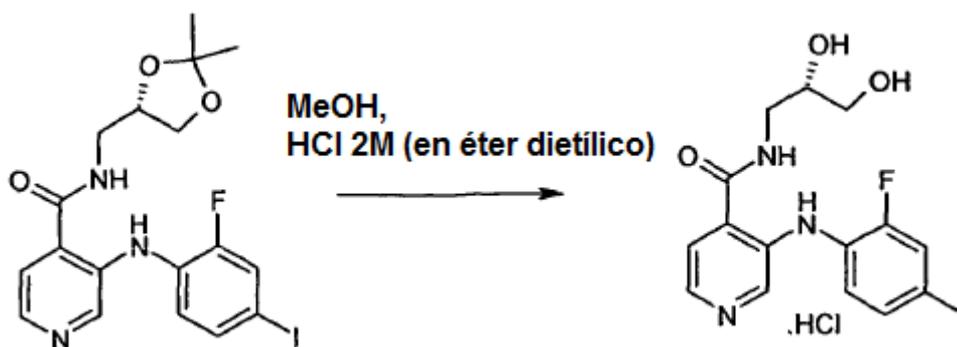
Se podría mostrar que la Forma A2 es una forma cristalina anhidra, que además se caracteriza por las siguientes propiedades físicas:

- 5 - La cromatografía iónica reveló un contenido de cloro de aprox. 7.8 % en peso de Cl, que es equivalente a una relación molar ácido:base de 1.03:1
- 10 - El comportamiento térmico de la Forma A2 muestra un proceso solapado de fusión/descomposición > 160°C, sin pérdida de peso significativa hasta esta temperatura. Los perfiles de DSC y TGA se muestran en las Figuras 12 y 13. El barrido de DSC de la Forma A2 se adquirió en un Mettler-Toledo DSC 821 con una velocidad de calentamiento de 5 K/min, utilizando gas de purga de nitrógeno a 50 mL/min. El barrido de TGA de la Forma A2 fue adquirido en un Mettler-Toledo TGA 851 con una velocidad de calentamiento de 5 K/min, utilizando gas de purga de nitrógeno a 50 mL/min.
- 15 - El comportamiento de sorción de vapor de agua muestra los niveles de captación de agua insignificantes solamente, con un comportamiento de absorción/desorción reversible completamente. La Forma A2 puede ser clasificada como ligeramente higroscópica de acuerdo con los criterios Ph. Eur. (Sección 5.11.). Una isoterma de sorción de vapor de agua (25°C) de la Forma A2 se muestra en la Figura 14, la cual fue adquirida en un sistema DVS-1 a partir de SMS.
- Se determinó que la solubilidad de la Forma A2 en agua DI a 37°C era aprox. 2.5 mg/mL, la solubilidad de la Forma A2 a 37°C en HCl 0.1 N a 37°C se determinó a > 20 mg/mL (véase el Ejemplo 9).
- 20 - Estudios de disolución del ingrediente farmacéutico activo con la forma A2 en diversos sistemas reguladores a 37°C revelaron una disolución rápida y completa en el rango de pH 1.2 a 6.8 (véase el Ejemplo 10).

En general, la Forma A2 revela buenas propiedades de estado sólido (buena cristalinidad, ligeramente higroscópica, suficiente estabilidad térmica) con solubilidad acuosa mejorada significativamente en comparación con la base libre (véase el Ejemplo 9)

## 2.2 Procesos para la preparación de A2

- 25 El esquema de reacción para obtener la sal HCl de la Forma A2 a partir de A protegida de acetónido:



## 2.2.1 Método 1

- 30 Aprox. 350 g del Compuesto C protegido con acetónido, como la base libre se dispersaron en 7 L de metanol seco, y se adicionaron aprox. 1.86 L de solución de HCl 2N (en éter dietílico). De la solución resultante, se precipitó un sólido de color amarillo. La mezcla de reacción se agitó durante aprox. 4 horas hasta que se observó la reacción completa. La dispersión se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío, durante 24 horas.

## 2.2.2 Método 2

- 35 Aprox. 145 mg del Compuesto C protegido con acetónido, como la base libre se dispersó en 1.5 mL de metanol a RT, y se adicionaron aprox. 1.5 L de solución de HCl 1.25 N (en metanol). De la solución resultante, se precipitó un sólido de color amarillo. La mezcla de reacción se agitó durante aprox. 14 horas antes se adicionaron 2 mL de MTBE. La dispersión se filtró, se lavó con MTBE y se secó bajo vacío a 40°C, durante 4 horas.

## 2.2.3 Método 3

Aprox. 145 mg del Compuesto C protegido con acetónido, como la base libre se dispersaron en 1.5 mL de metanol a RT, y se adicionaron aprox. 1.5 mL de solución de HCl 1.25 N (en metanol). De la solución resultante un sólido de color amarillo se precipitó. La mezcla de reacción se agitó durante aprox. 6 horas antes se adicionaron 2 mL de 2-propanol. La dispersión se filtró, se lavó con 2-propanol y se secó bajo vacío a 40°C.

5 2.2.4 Método 4

Aprox. 45 mg del Compuesto C monoclóridato se disolvieron en 0.5 mL de DMSO. El solvente se dejó evaporar completamente a RT, dando lugar a cristales de color amarillo naranja.

3. Solvatos del Compuesto C monoclóridato

10 Además de las Formas A1 y A2 descritas anteriormente una serie de formas solvato de C monoclóridato también se identificaron, las propiedades físicas de las cuales no se caracterizaron adicionalmente

3.1 Forma A-NF3 solvato dioxano

A partir del difractograma de rayos X en polvo de la Forma NF3 mostrado en la Figura 15, se derivaron los siguientes picos - Tabla X:

No.	$2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha_1$ ) $\pm 0.2^\circ$
1	4.2
2	8.1
3	14.7
4	16.2
5	17.8
6	18.8
7	19.6
8	20.1
9	20.8
10	21.6
11	22.3
12	22.9
13	23.2
14	24.2
15	25.2
16	25.4
17	30.0

15 3.2 Forma A-NF6 solvato del ácido acético

A partir del difractograma de rayos X en polvo de la Forma A-NF6 mostrado en la Figura 16, se derivaron los siguientes picos - Tabla XI:

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha_1$ ) $\pm 0.2^{\circ}$
1	4.5
2	8.0
3	9.0
4	13.6
5	15.7
6	16.1
7	18.0
8	20.6
9	21.2
10	21.7
11	24.0
12	25.3
13	26.6
14	28.1
15	28.5
16	29.7
17	29.9

### 3.3 Forma A-NF9 solvato NMP

A partir del difractograma de rayos X en polvo de la Forma A-NF9 mostrado en la Figura 17, se derivaron los siguientes picos - Tabla XII:

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha_1$ ) $\pm 0.2^{\circ}$
1	4.3
2	8.0
3	8.6
4	10.1
5	11.6
6	15.1
7	16.0
8	19.0
9	20.3
10	21.0
11	21.5
12	23.4
13	24.2
14	24.8
15	25.1
16	25.4
17	25.9
18	27.4
19	29.4

#### 3.4 Forma A-NF10 solvato NMP

A partir del difractograma de rayos X en polvo de la Forma A-NF10 mostrado en la Figura 18, se derivaron los siguientes picos - Tabla XIII:

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha_1$ ) $\pm 0.2^{\circ}$
1	4.3
2	8.0
3	10.0
4	16.7
5	18.8
6	20.1
7	20.7
8	21.2
9	21.6
10	22.1
11	22.9
12	23.5
13	24.8
14	25.2
15	25.5
16	26.0
17	26.6

### 3.5 Forma A-NF11 solvato NMP

A partir del difractograma de rayos X en polvo de la Forma A-NF11 mostrado en la Figura 19, se derivaron los siguientes picos - Tabla XIV:

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha_1$ ) $\pm 0.2^{\circ}$
1	4.3
2	8.0
3	10.1
4	11.6
5	15.2
6	19.0
7	20.3
8	20.6
9	21.0
10	21.5
11	22.0
12	22.4
13	23.5
14	24.3
15	24.8
16	25.1
17	25.4
18	25.9
19	27.4
20	29.4

#### 4. Forma B1 en base libre

##### 4.1 Caracterización de la Forma B1

##### 4.1.1. Difractometría en polvo de rayos X

- 5 Un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma B1 se obtuvo mediante técnicas estándar a 301 K, como se describe en European Pharmacopeia 6ª Edición, capítulo 2.9.33, que se muestra en la Figura 20.

Una lista de los picos de rayos X característicos derivados de este patrón se provee en la Tabla XV:

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha_1$ ) $\pm 0.2^{\circ}$
1	7.0
2	14.0
3	17.1
4	18.3
5	19.0
6	19.2
7	20.6
8	21.2
9	21.6
10	22.1
11	23.1
12	24.2
13	25.1
14	25.4
15	26.2
16	27.3
17	27.9
18	29.0
19	29.3

Los picos de rayos X más significantes de la Tabla X se enumeran en la Tabla XVI:

No.	$2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha_1$ ) $\pm 0.2^\circ$
1	7.0
2	14.0
3	18.3
4	19.0
5	20.6
6	21.2
7	24.2
8	25.1
9	25.4
10	27.9

Por lo tanto, en un aspecto preferido la presente invención se refiere a la forma B1 cristalina que tiene picos característicos en los ángulos  $2\theta$  proporcionados en la Tabla XV.

- 5 En un aspecto más preferido la invención se refiere a la Forma B1 que tiene picos característicos en los ángulos  $2\theta$  proporcionados en la Tabla XVI.

Los datos estructurales de los rayos X se calcularon de los datos de rayos X de la Forma B1, como se muestra en la Figura 21

- 10 La Forma B1 cristaliza en el grupo  $P2_12_12_1$  de espacio ortorrómbico quiral con los parámetros de red  $a = 20.8 \pm 0.1$  Å,  $b = 15.7 \pm 0.1$  Å,  $c = 5.0 \pm 0.1$  Å ( $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ) a 301 K. A partir de la estructura cristalina es evidente que la Forma B1 representa una forma anhidra.

En un aspecto, la invención se refiere a la forma cristalina de la base libre del Compuesto C caracterizado por estos parámetros cristalográficos.

#### 4.1.2 Espectroscopía Vibracional

- 15 La forma B1 se puede caracterizar adicionalmente por espectroscopia infrarrojo y Raman. Los espectros FT-Raman y FT-IR se han obtenido por técnicas estándar como se describe en European Pharmacopeia 6ª Edición, capítulo 2.02.24 y 2.02.48. Para la medición de los espectros FT-IR y FT-Raman se utilizaron un Bruker Vector 22 y un espectrómetro Bruker RFS 100. Los espectros FT-IR y espectros FT-Raman eran de línea de base corregida utilizando el software OPUS Bruker.

- 20 Se ha obtenido un espectro de FT-IR utilizando una pastilla de KBr como técnica de preparación de muestras. El espectro FT-IR se muestra en la Figura 22 a partir de la cual se derivaron las siguientes posiciones de la banda ( $\pm 2$  cm $^{-1}$ , intensidad relativa\*).

3329 cm $^{-1}$  (s), 2935 cm $^{-1}$  (w), 1638 cm $^{-1}$  (s), 1604 cm $^{-1}$  (s), 1585 cm $^{-1}$  (s), 1555 cm $^{-1}$  (s), 1516 cm $^{-1}$  (s), 1422 cm $^{-1}$  (s), 1398 cm $^{-1}$  (m), 1337 cm $^{-1}$  (s), 1228 cm $^{-1}$  (m), 1098 cm $^{-1}$  (m), 1071 cm $^{-1}$  (m), 1028 cm $^{-1}$  (s)

- 25 \*"s" = fuerte (transmitancia  $\leq 50\%$ ), "m" = media ( $50\% <$  de transmitancia  $\leq 70\%$ ), "w" = débil (transmitancia  $> 70\%$ )

Un espectro FT-Raman se muestra en la Figura 23 de la que se derivaron las siguientes posiciones de la banda ( $\pm 2$  cm $^{-1}$ , intensidad relativa\*):

3081  $\text{cm}^{-1}$  (w), 2918  $\text{cm}^{-1}$  (w), 1604  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1553  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1323  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1253  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1228  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1134  $\text{cm}^{-1}$  (w), 1077  $\text{cm}^{-1}$  (m), 935  $\text{cm}^{-1}$  (w), 785  $\text{cm}^{-1}$  (w), 630  $\text{cm}^{-1}$  (w), 529  $\text{cm}^{-1}$  (w)

"s" = fuerte (intensidad Raman relativa  $\geq 0.1$ ), "m" = medio ( $0.1 >$  intensidad Raman relativa  $> 0.02$ ), "w" = débil (intensidad Raman relativa  $< 0.02$ )

#### 5 4.1.3 Otros métodos analíticos

Se pudo demostrar que la Forma B1 es una forma anhidra cristalina, que se caracteriza además por las siguientes propiedades físicas:

10 - El comportamiento térmico de la Forma B1 muestra un pico de fusión a aprox. 165°C, con muy poca pérdida de peso significativa hasta esta temperatura solamente. Los perfiles de DSC y TGA se muestran en las figuras 24 y 25 respectivamente. El barrido de DSC de la Forma B1 se adquirió en un Mettler-Toledo DSC 821 con una velocidad de calentamiento de 5 K/min, utilizando gas de purga de nitrógeno a 50 mL/min. El barrido de TGA de la Forma B1 fue adquirido en un Mettler-Toledo DSC 851 con una velocidad de calentamiento de 5 K/min, utilizando gas de purga de nitrógeno a 50 mL/min.

15 - El comportamiento de sorción de vapor de agua muestra los niveles de captación de agua insignificantes  $< 1\%$  en peso en el rango de humedad relativa (RH) 0-80% de RH, y la captación de agua mejorada ligeramente a RH elevada. La Forma A1 puede ser clasificada como ligeramente higroscópica de acuerdo con los criterios Ph. Eur.. Una isoterma de sorción de vapor de agua (25°C) de la Forma B1 se muestra en la Figura 26. La isoterma de sorción de vapor de agua cual fue adquirida en un sistema DVS-1 a partir de SMS.

20 - De los experimentos de conversión de lechada competitiva mediada por el solvente con mezclas de fase binaria de las formas B1 y B2 en diferentes solventes a ambiente y a 50°C, la Forma B1 se muestra claramente que resulta como residuo en estado sólido a costa de la Forma B2, confirmando así la Forma B1 como la forma en base libre más estable termodinámicamente (véase el Ejemplo 6).

- La solubilidad en solución reguladora de fosfato USP (pH 7.4) a 37°C se determinó que era aprox. 50  $\mu\text{g/mL}$  (véase el Ejemplo 7).

25 En general, la Forma B1 revela muy buenas propiedades de estado sólido (muy buena cristalinidad, ligeramente higroscópico solamente, suficiente estabilidad térmica), que son propiedades favorables para las formulaciones de dosificación sólidas.

Además, la Forma B1 se puede considerar como la forma cristalina estable termodinámicamente de la base libre.

#### 4.2 Procesos para la preparación de B1

##### 30 4.2.1 Método 1

Aprox. 260 g de la sal clorhidrato del Compuesto C se dispersaron en 6.5 L de agua a RT, y se agitaron durante 5 minutos. Después de la adición de aprox. 598 mL de solución acuosa de NaOH (1 N), se forma una suspensión espesa. La suspensión adicionalmente se agita, durante aprox. 10 minutos, antes de adicionar aprox. 2.6 L de acetato de etilo. La dispersión se agita además durante 20 minutos a RT, y luego se filtra y se lava dos veces con aprox. 260 mL de agua. A continuación, el residuo del filtro resultante se seca con vacío a 40°C, durante la noche.

##### 4.2.2 Método 2

40 Aprox. 20 mg del Compuesto C de la Forma B1 se dispersaron en 1 mL de 2-Propanol a RT. La dispersión se calentó a 60°C, dando lugar a una solución clara, que se filtró además a través de un filtro de jeringa de 0.2  $\mu\text{m}$ . La solución caliente clara se enfrió a 4°C a 0.1°C/min, dando lugar a una dispersión con cristales. Los cristales se separaron por filtración del licor madre, y se dejaron abiertos a condiciones ambientales para evaporar los solventes residuales.

##### 4.2.3 Método 3

45 Aprox. 20 mg del Compuesto C de la Forma B1 se dispersaron en 1 mL de n-Butanol a RT. La dispersión se calentó a 60°C, dando lugar a una solución clara, que se filtró además a través de un filtro de jeringa de 0.2  $\mu\text{m}$ . La solución caliente clara se enfrió a 4°C a 0.1°C/min, dando lugar a una dispersión con cristales. Los cristales se separaron por filtración del licor madre, y se dejaron abiertos a condiciones ambientales para evaporar los solventes residuales.

##### 4.2.4 Método 4

5 Aprox. 20 mg del Compuesto C de la Forma B1 se dispersaron en 2 mL de metiletilcetona a RT. La dispersión se calentó a 60°C, dando lugar a una solución clara, que se filtró además a través de un filtro de jeringa de 0.2 µm. La solución caliente clara se enfrió a 4°C a 0.1°C/min, dando lugar a una dispersión con cristales. Los cristales se separaron por filtración del licor madre, y se dejaron abiertos a condiciones ambientales para evaporar los solventes residuales.

#### 5. Forma B2 en base libre

##### 5.1 Caracterización de la Forma B2

##### 5.1.1. Difractometría en polvo de rayos X

10 Un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma B2 se ha obtenido mediante técnicas estándar a 301 K, como se describe en European Pharmacopeia 6ª Edición, capítulo 2.9.33, que se muestra en la Figura 27.

Una lista de los picos de rayos X característicos derivados de este patrón se provee en la Tabla XVII:

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha_1$ ) $\pm 0.2^{\circ}$
1	5.8
2	8.7
3	10.9
4	11.6
5	15.6
6	15.9
7	17.4
8	18.2
9	18.8
10	19.2
11	19.8
12	20.2
13	20.7
14	21.3
15	22.3
16	22.9
17	23.3
18	23.6
19	24.6
20	25.0
21	26.0
22	30.0

Los picos de rayos X más significantes de la Tabla XVII se enumeran en la Tabla XVIII:

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha_1$ ) $\pm 0.2^{\circ}$
1	8.7
2	15.9
3	17.4
4	18.2
5	18.8
6	19.2
7	21.3
8	22.3
9	23.3
10	26.0

Por lo tanto, en un aspecto preferido la presente invención se refiere a la forma B2 cristalina que tiene picos característicos en los ángulos  $2\theta$  proporcionados en la Tabla XVII.

- 5 En un aspecto más preferido la invención se refiere a la Forma B2 que tiene picos característicos en los ángulos  $2\theta$  proporcionados en la Tabla XVIII.

Los datos estructurales de los rayos X se calcularon de los datos de rayos X de la Forma B2, como se muestra en la Figura 28

- 10 La Forma B2 cristaliza en el grupo *P1* de espacio triclínico quiral con los parámetros de red  $a = 11.7 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $b = 15.7 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $c = 4.8 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 92.2 \pm 0.5^{\circ}$ ,  $\beta = 101.3 \pm 0.5^{\circ}$ ,  $\gamma = 102.9 \pm 0.5^{\circ}$  a 301 K. A partir de la estructura cristalina es evidente que la Forma B2 representa una forma anhidra.

En un aspecto, la invención se refiere a la forma cristalina de la base libre del Compuesto C caracterizado por estos parámetros cristalográficos.

#### 5.1.2 Espectroscopía Vibracional

- 15 La forma B2 se puede caracterizar adicionalmente por espectroscopia infrarrojo y Raman. Los espectros FT-Raman y FT-IR se han obtenido por técnicas estándar como se describe en European Pharmacopeia 6ª Edición, capítulo 2.02.24 y 2.02.48. Para la medición de los espectros FT-IR y FT-Raman se utilizaron un Bruker Vector 22 y un espectrómetro Bruker RFS 100. Los espectros FT-IR y espectros FT-Raman eran de línea de base corregida utilizando el software OPUS Bruker. El espectro FT-Raman ha sido de vector normalizado utilizando el mismo software.

Se ha obtenido un espectro de FT-IR utilizando una pastilla de KBr como técnica de preparación de muestras. El espectro FT-IR se muestra en la Figura 29 a partir de la cual se derivaron las siguientes posiciones de la banda.

Posiciones de banda IR de la Forma B2 ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ , intensidad relativa\*)

- 25 3287  $\text{cm}^{-1}$  (m), 2893  $\text{cm}^{-1}$  (w), 1646  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1603  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1586  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1554  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1518  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1422  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1401  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1333  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1227  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1106  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1062  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1023  $\text{cm}^{-1}$  (m)

\*"s" = fuerte (transmitancia  $\leq 50\%$ ), "m" = media ( $50\% <$  de transmitancia  $\leq 70\%$ ), "w" = débil (transmitancia  $> 70\%$ )

Un espectro FT-Raman se muestra en la figura 30 de la que se derivan las posiciones de la banda se dan a continuación

Posiciones de banda IR de la Forma B2 ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ , intensidad relativa\*)

3074  $\text{cm}^{-1}$  (w), 2915  $\text{cm}^{-1}$  (w), 1607  $\text{cm}^{-1}$  (s), 1555  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1322  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1255  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1228  $\text{cm}^{-1}$  (m), 1137  $\text{cm}^{-1}$  (w), 1079  $\text{cm}^{-1}$  (m), 941  $\text{cm}^{-1}$  (w), 787  $\text{cm}^{-1}$  (w), 630  $\text{cm}^{-1}$  (w), 527  $\text{cm}^{-1}$  (w)

5    \*\*"s" = fuerte (intensidad Raman relativa  $\geq 0.1$ ), "m" = medio ( $0.1 >$  intensidad Raman relativa  $> 0.02$ ), "w" = débil (intensidad Raman relativa  $< 0.02$ )

### 5.1.3 Otros métodos analíticos

Se pudo demostrar que la Forma B2 es una forma anhidra cristalina, que se caracteriza además por las siguientes propiedades físicas:

10 - El comportamiento térmico de la Forma B2 se puede diferenciar en dos tipos morfológicos, esto es, dependiendo de las propiedades de las partículas de las muestras de la Forma B2:

a) Morfológica de Tipo 1 muestra un pico de fusión a aproximadamente 145°C, traslapado por recristalización inmediata a aprox. 155°C y posterior fusión de la fase B1 recristalizada a aprox. 165°C. Solamente se observó muy poca pérdida de peso hasta la temperatura de fusión de la fase original.

15 b) Morfológica de Tipo 2 muestra una transición de fase exotérmica para formar B1 a aprox. 137°C y posterior fusión de la fase formada a aprox. 166°C. Solamente se observó muy poca pérdida de peso hasta la temperatura de transición de la fase.

20 - Los barridos de DSC de la Forma B2 Tipo 1, como se muestra en las Figuras 31 y 33 se adquirieron en un Mettler-Toledo DSC 821 con una velocidad de calentamiento de 5 K/min, utilizando gas de purga de nitrógeno a 50 mL/min. Los barridos de TGA de la Forma B2 Tipo 2, como se muestra en las Figuras 32 y 34, se adquirieron en un Mettler-Toledo TGA 851 con una velocidad de calentamiento de 5 K/min, utilizando gas de purga de nitrógeno a 50 mL/min.

25 - El comportamiento de sorción de vapor de agua muestra los niveles de captación de agua insignificantes ~1% en peso en el rango de humedad relativa (RH) 0-80% de RH, y la captación de agua mejorada ligeramente a RH elevada (Figura 35). La Forma B2 puede ser clasificada como ligeramente higroscópica de acuerdo con los criterios de Ph. Eur.. Una isoterma de sorción de vapor de agua (25°C) de la Forma B2 se muestra a continuación. La isoterma de sorción de vapor de agua fue adquirida en un sistema DVS-1 a partir de SMS.

- Se determinó que la solubilidad en solución reguladora de fosfato USP (pH 7.4) a 37°C era aprox. 70  $\mu\text{g/mL}$  (véase el Ejemplo 7).

En general, la Forma B2 revela muy buenas propiedades de estado sólido (cristalinidad, ligeramente higroscópica, suficiente estabilidad térmica), que son propiedades favorables para las formulaciones de dosificación sólidas.

## 30 5.2 Procesos para la preparación de B2

### 5.2.1 Método 1

35 Aproximadamente 10 mg del Compuesto C (base libre) de la Forma B1 cristalina, se disolvieron en aprox. 1 mL de una mezcla binaria de Tolueno:Metanol (1:1, v:v) a 50°C. Las soluciones se filtraron a través de filtros de jeringa de 0.2  $\mu\text{m}$  en viales de vidrio de 4 mL, y se dejan abiertos a 50°C, hasta que la evaporación total de la mezcla del solvente se completó. Los cristales resultantes se dispersaron suavemente en un polvo utilizando una espátula.

### 5.2.2 Método 2

40 Aprox. 10 mg del Compuesto C de la Forma B1 cristalina (base libre) se disolvieron en aprox. 1 mL de una mezcla binaria de Tolueno:Etanol (1:1, v:v) a 50°C. Las soluciones se filtraron a través de filtros de jeringa de 0.2  $\mu\text{m}$  en viales de vidrio de 4 mL, y se dejaron abiertos a 50°C, hasta que la evaporación total de la mezcla del solvente se completó. Los cristales resultantes se dispersaron suavemente en un polvo utilizando una espátula.

### 5.2.3 Método 3

45 Aprox. 10 mg del Compuesto C de la Forma B1 cristalina (base libre) se disolvieron en aprox. 2.5 mL de una mezcla binaria de Tolueno:Acetona (1:1, v:v) a 50°C. Las soluciones se filtraron a través de filtros de jeringa de 0.2  $\mu\text{m}$  en viales de vidrio de 4 mL, y se dejaron abiertos a 50°C, hasta que la evaporación total de la mezcla del solvente se completó. Los cristales resultantes se dispersaron suavemente en un polvo utilizando una espátula.

5.2.4 Método 4

5 Aprox. 10 mg del Compuesto C de la Forma B1 cristalina (base libre) se disolvieron en aprox. 4 mL de una mezcla binaria de Tolueno:Metiletilcetona (1:1, v:v) a 50°C. Las soluciones se filtraron a través de filtros de jeringa de 0.2 µm en viales de vidrio de 4 mL, y se dejaron abiertos a 50°C, hasta que la evaporación total de la mezcla del solvente se completó. Los cristales resultantes se dispersaron suavemente en un polvo utilizando una espátula.

5.2.5 Método 5

10 Aproximadamente 10 mg del Compuesto C de la Forma B1 cristalina (base libre) se disolvieron en aprox. 8.5 mL de una mezcla binaria de Tolueno:Acetato de etilo (1:1, v:v) a 50°C. Las soluciones se filtraron a través de filtros de jeringa de 0.2 µm en viales de vidrio de 4 mL, y se dejaron abiertos a 50°C, hasta que la evaporación total de la mezcla del solvente se completó. Los cristales resultantes se dispersaron suavemente en un polvo utilizando una espátula.

5.2.6 Método 6

15 Aproximadamente 10 mg del Compuesto C de la Forma B1 cristalina (base libre) se disolvieron en aprox. 10.5 mL de una mezcla binaria de Tolueno:Cloroformo (1:1, v:v) a 50°C. Las soluciones se filtraron a través de filtros de jeringa de 0.2 µm en viales de vidrio de 4 mL, y se dejaron abiertos a 50°C, hasta que la evaporación total de la mezcla del solvente se completó. Los cristales resultantes se dispersaron suavemente en un polvo utilizando una espátula.

5.2.7 Método 7

20 Aproximadamente 10 mg del Compuesto C de la Forma B1 cristalina (base libre) se disolvieron en aprox. 2.5 mL de una mezcla binaria de Tolueno:Dioxano (1:1, v:v) a 50°C. Las soluciones se filtraron a través de filtros de jeringa de 0.2 µm en viales de vidrio de 4 mL, y se dejaron abiertos a 50°C, hasta que la evaporación total de la mezcla del solvente se completó. Los cristales resultantes se dispersaron suavemente en un polvo utilizando una espátula.

5.2.8 Método 8

25 Aproximadamente 10 mg del Compuesto C de la Forma B1 cristalina (base libre) se disolvieron en aprox. 4 mL de Tolueno a condiciones ambientales (aprox. 23°C). Las soluciones se filtraron a través de filtros de jeringa de 0.2 µm en viales de vidrio de 4 mL, y se dejaron abiertos a condiciones ambientales, hasta que la evaporación total de la mezcla del solvente se completó. Los cristales resultantes se dispersaron suavemente en un polvo utilizando una espátula.

6. Experimentos de conversión competitiva de lechada mediada por el solvente con mezclas de fase binaria de las formas B1 + B2

30 Aproximadamente 10 mg del Compuesto C de la Forma B1 cristalina (base libre) y aprox. 5 mg del Compuesto C de la Forma B2 cristalina (base libre) se dispersaron en 200-1000 µL del solvente en viales de vidrio de 4 mL. Una barra de agitación magnética recubierta con PTFE se insertó en las dispersiones, y los viales se cerraron herméticamente con una tapa con rosca que contiene un septum. Las dispersiones se agitaron durante 5 días en un agitador magnético a condiciones ambientales (-23°C) y 50°C, respectivamente. A continuación, las dispersiones se filtraron con vacío sobre un filtro de papel Whatman y los residuos del filtro recolectados se analizaron por difracción de rayos X para identificar con los materiales utilizados inicialmente.

Los resultados de los experimentos de la conversión competitiva de la lechada se resumen a continuación.

Mezcla binaria B1:B2 (aprox. 2:1, peso/peso) suspendido 5 días en	RT	50°C
Agua	B1	B1
2-Propanol	B1	B1
Etanol	B1	B1
THF	B1	B1
Acetona	B1	B1

Acetonitrilo	B1	B1
Acetato de etilo	B1	B1
MTBE	B1	B1
Cloroformo	B1	B1
n-Hexano	B1	B1

Se puede ver claramente que la Forma B1 resulta como residuo en estado sólido a partir de todos los experimentos de conversión competitiva de lechada a partir de las mezclas con B2, revelando claramente la Forma B1 como la forma más estable entre RT y 50°C.

5 7. Determinación de la solubilidad termodinámica de las formas B1 y B2 en agua

Aproximadamente 17 mg del Compuesto C (base libre) de la Forma B1 cristalina, se dispersaron en 2 mL de solución reguladora de fosfato USP (pH 7.4) en viales de filtro Whatman Uniprep Syringless, en preparaciones por duplicado.

10 Aproximadamente 17 mg del Compuesto C (base libre) de la Forma B1 cristalina, se dispersaron en 2 mL de solución reguladora de fosfato USP (pH 7.4) en viales de filtro Whatman Uniprep Syringless, en preparaciones por duplicado.

Todas las dispersiones se agitaron a 37°C, durante 24 horas. A continuación, las dispersiones se filtraron a través del filtro interno de los viales Uniprep, y los filtrados claros se analizaron por HPLC para cantidades disueltas del Compuesto C.

15 Los residuos en estado sólido se analizaron por difracción de rayos X para identidad con los materiales utilizados inicialmente.

Los resultados a partir de las determinaciones se resumen a continuación.

Forma investigada	Solubilidad (µg/mL)	Residuo en estado sólido
Forma B1 en base libre	#1: 49 #2: 56	#1 + #2 : Forma B1 en base libre
Forma B2 en base libre	#1: 71 #2: 67	#1 + #2 : Forma B1 en base libre

20 Aunque ambas preparaciones de la forma B2 se sometieron a conversión de fase a la forma B1 a suspensión a largo plazo en solución reguladora PBS, se puede ver claramente que la forma B2 presenta un aumento del nivel de solubilidad sobresaturada en comparación con la forma B1.

8. Solvatos de la base libre del Compuesto C

Además de las Formas B1 y B2 descritas anteriormente, también se identificó que una serie de formas solvato de la base libre de C no se caracterizaron adicionalmente en términos de propiedades físicas.

25 8.1 Forma B-S1 solvato del ácido acético

A partir del difractograma de rayos X en polvo de la Forma B-S1 mostrado en la Figura 36, se derivaron los siguientes picos - Tabla XIX:

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha_1$ ) $\pm 0.2^{\circ}$
1	8.0
2	18.9
3	20.2
4	20.9
5	21.4
6	21.6
7	22.2
8	23.2
9	23.3
10	23.7
11	24.1
12	24.4
13	24.6
14	24.8
15	25.4
16	26.5
17	26.6

#### 8.2 Forma B-S2 solvato de dioxano

A partir del difractograma de rayos X en polvo de la Forma B-S1 mostrado en la Figura 37, se derivaron los siguientes picos - Tabla XX:

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha_1$ ) $\pm 0.2^{\circ}$
1	4.0
2	5.8
3	8.7
4	15.4
5	15.7
6	17.4
7	17.9
8	18.8
9	19.0
10	19.6
11	20.8
12	21.2
13	21.7
14	21.9
15	22.4
16	23.0
17	23.7
18	24.2
19	25.4
20	27.1
21	27.3

9. Determinaciones de solubilidad de formas de sal HCl vs. base libre

5 Aproximadamente 10 mg del Compuesto C sal clorhidrato de la Forma A1, se dispersaron en 2 mL de agua DI en viales de filtro Whatman Uniprep Syringless. Aproximadamente 10 mg del Compuesto C sal clorhidrato de la Forma A2, se dispersaron en 2 mL de agua DI en viales de filtro Whatman Uniprep Syringless. Todas las dispersiones se agitaron a 37°C, durante 24 horas. A continuación, las dispersiones se filtraron a través del filtro interno de los viales Uniprep, y los filtrados claros se analizaron por HPLC para cantidades disueltas del Compuesto C.

Los residuos en estado sólido se analizaron por difracción de rayos X para identidad con los materiales utilizados inicialmente.

10 Los resultados a partir de las determinaciones se resumen a continuación.

Compuesto	Solubilidad (mg/mL)	Residuo en estado sólido
Forma A1 sal HCl	2.8 (agua) 43.6 (HCl 0.1 N)	Forma B1 base libre Forma A1 sal HCl
Forma A2 sal HCl	2.5 (agua) >20 (HCl 0.1 N)	Forma B1 base libre Ningún residuo obtenido
Forma B1 base libre	<0.1 (agua) 17.5 (HCl 0.1 N)	Forma B1 base libre Forma A1 sal HCl

Ambas formas de sal clorhidrato muestran niveles de solubilidad significativamente mayores en HCl 0.1 N y agua DI en comparación con la base libre.

#### 10. Estudios de disolución de las formas de sal HCl vs. base libre

- 5 Aproximadamente 10 mg de las Formas A1, A2 o B1, respectivamente, se pesaron exactamente y se mezclaron con 2 g de perlas de vidrio en un mezclador Vórtex. A continuación, las mezclas se colocaron en una celda de potencia de un sistema Flujo-a través de-celda. Los estudios de disolución se realizaron a 37°C, durante 30-60 minutos en una velocidad de flujo de 16 mL/min. Las fracciones del medio de disolución después que pasan el Flujo-a través de-celda se recolectaron en intervalos de 1 minuto en los primeros 10 minutos, en intervalos de 5 minutos desde 10-30 minutos, y en intervalos de 15 minutos desde 30-60 minutos. Los niveles disueltos de API en cada fracción se analizaron por HPLC. En experimentos de disolución con las formas de sal de HCl a pH 5.0 y pH 6.8, las fracciones de base libre que precipitaron en el tiempo desde las soluciones claras inicialmente en las fracciones de disolución recolectadas se volvieron a disolver, mediante la adición de ácido sulfúrico antes del análisis de HPLC. Todos los experimentos se realizaron como preparaciones por triplicado, con resultados reportados como valores media de triplicados, y barras de error como desviaciones estándar únicas a partir de los triplicados.

Los resultados a partir de estudios de disolución de API se muestran en la Figura 38, 39, 40 y 41.

#### pH 1.2:

Los siguientes niveles de % disuelto se obtienen después de 30 minutos:

Forma A1 sal HCl: 100%

- 20 Forma A2 sal HCl: 99%

Forma B1 base libre: 100%

#### pH 3.0:

Los siguientes niveles de % disuelto se obtienen después de 30 minutos:

Forma A1 sal HCl: 100%

- 25 Forma A2 sal HCl: 100%

Forma B1 base libre: 83%

#### pH 5.0:

Los siguientes niveles de % disuelto se obtienen después de 30 minutos:

Forma A1 sal HCl: 97%

- 30 Forma A2 sal HCl: 98%

Forma B1 base libre: 57%

pH 6.8:

Los siguientes niveles de % disuelto se obtienen después de 30 minutos:

Forma A1 sal HCl: 96%

Forma A2 sal HCl: 96%

5 Forma B1 base libre: 52%

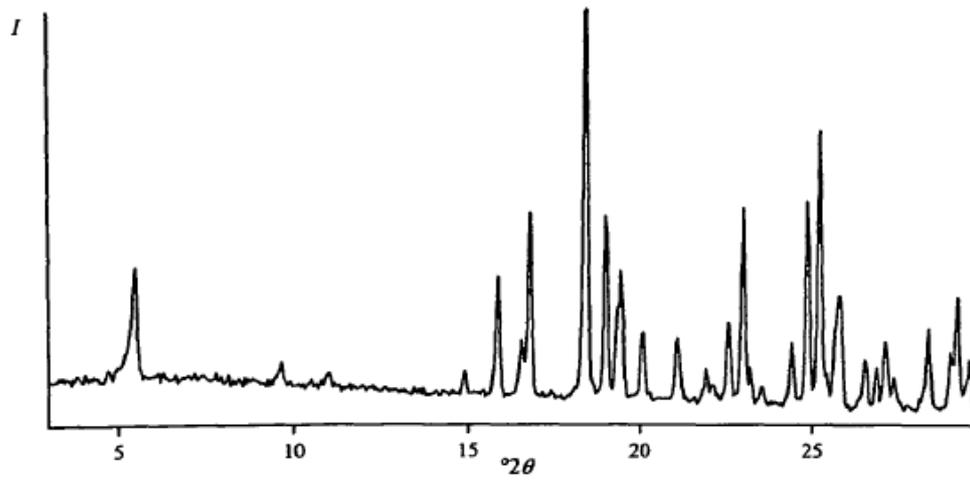
Todas las formas en estado sólido del Compuesto C, incluyendo cualquiera de las sales y solvatos, y todos los métodos de fabricación descritos en este documento también se comprenden por, y son objeto de, la presente invención.

## REIVINDICACIONES

1. Una forma en estado sólido de N-((S)-2,3-Dihidroxi-propil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida o sus sales farmacéuticas aceptables.
- 5 2. La forma en estado sólido de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que la forma en estado sólido o su sal farmacéuticamente aceptable es una forma cristalina.
3. La forma en estado sólido de acuerdo con la Reivindicación 2, en la que la forma en estado sólido o su sal farmacéuticamente aceptable es el monoclóhidrato.
4. La forma en estado sólido de acuerdo con la Reivindicación 2, que es la base libre de N-((S)-2,3-Dihidroxi-propil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida.
- 10 5. Una forma en estado sólido A1 de acuerdo con la Reivindicación 3, que tiene picos de rayos X Cu-K $\alpha_1$  característicos en los ángulos  $2\theta$  que corresponden a  $5.5 \pm 0.2$ ,  $16.8 \pm 0.2$ ,  $18.5 \pm 0.2$ ,  $19.1 \pm 0.2$ ,  $22.6 \pm 0.2$ ,  $23.0 \pm 0.2$ ,  $24.9 \pm 0.2$ ,  $25.2 \pm 0.2$ ,  $28.4 \pm 0.2$ ,  $29.2 \pm 0.2$  grados.
6. Una forma en estado sólido A1, de acuerdo con la Reivindicación 3, que tiene picos de rayos X Cu-K $\alpha_1$  característicos en los ángulos  $2\theta$  que corresponden a uno o más de las siguientes listas de picos:
  - 15 a)  $5.5 \pm 0.2$ ,  $16.8 \pm 0.2$ ,  $19.5 \pm 0.2$ ,  $23.0 \pm 0.2$  grados;
  - b)  $5.5 \pm 0.2$ ,  $18.5 \pm 0.2$ ,  $19.1 \pm 0.2$ ,  $28.4 \pm 0.2$ ,  $29.6 \pm 0.2$  grados;
  - c)  $15.9 \pm 0.2$ ,  $19.1 \pm 0.2$ ,  $24.9 \pm 0.2$  grados.
7. Una forma en estado sólido A1, de acuerdo con la Reivindicación 3, que tiene el grupo de espacio  $P2_1$ , con los parámetros de red  $a = 9.6 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $b = 11.2 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $c = 16.6 \pm 0.1 \text{ \AA}$ , y  $\beta = 104.4 \pm 0.5^\circ$  ( $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ) cuando se mide a 301 K.
- 20 8. Una forma en estado sólido A2 de acuerdo con la Reivindicación 3, que tiene picos de rayos X Cu-K $\alpha_1$  característicos en los ángulos  $2\theta$  que corresponde a  $5.4 \pm 0.2$ ,  $9.6 \pm 0.2$ ,  $18.4 \pm 0.2$ ,  $18.6 \pm 0.2$ ,  $20.9 \pm 0.2$ ,  $21.6 \pm 0.2$ ,  $23.9 \pm 0.2$ ,  $24.4 \pm 0.2$ ,  $25.0 \pm 0.2$ ,  $26.0 \pm 0.2$  grados.
9. Una forma en estado sólido A2, de acuerdo con la Reivindicación 3, que tiene picos de rayos X Cu-K $\alpha_1$  característicos en los ángulos  $2\theta$  que corresponden a uno o más de las siguientes listas de picos:
  - 25 a)  $18.4 \pm 0.2$ ,  $18.6 \pm 0.2$ ,  $19.2 \pm 0.2$ ,  $20.2 \pm 0.2$ ,  $21.6 \pm 0.2$  grados;
  - b)  $9.6 \pm 0.2$ ,  $11.3 \pm 0.2$ ,  $17.8 \pm 0.2$ ,  $23.9 \pm 0.2$ ,  $25.0 \pm 0.2$  grados.
10. Una forma en estado sólido A2, de acuerdo con la Reivindicación 3, que tiene el grupo de espacio  $P2_12_12$ , con los parámetros de red  $a = 32.3 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $b = 11.2 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $c = 4.8 \pm 0.1 \text{ \AA}$ , con  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ , cuando se mide a 301 K.
- 30 11. Una forma en estado sólido B1, de acuerdo con la Reivindicación 4, que tiene picos de rayos X Cu-K $\alpha_1$  característicos en los ángulos  $2\theta$  que corresponden  $7.0 \pm 0.2$ ,  $14.0 \pm 0.2$ ,  $18.3 \pm 0.2$ ,  $19.0 \pm 0.2$ ,  $20.6 \pm 0.2$ ,  $21.2 \pm 0.2$ ,  $24.2 \pm 0.2$ ,  $25.1 \pm 0.2$ ,  $25.4 \pm 0.2$ ,  $27.9 \pm 0.2$  grados.
12. Una forma en estado sólido B1, de acuerdo con la Reivindicación 4, que tiene el grupo de espacio  $P2_12_12$ , con los parámetros de red  $a = 20.8 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $b = 15.7 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $c = 5.0 \pm 0.1 \text{ \AA}$  ( $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ) cuando se mide a 301 K.
- 35 13. Una forma en estado sólido B2, de acuerdo con la Reivindicación 4, que tiene picos de rayos X Cu-K $\alpha_1$  característicos en los ángulos  $2\theta$  que corresponden  $8.7 \pm 0.2$ ,  $15.9 \pm 0.2$ ,  $17.4 \pm 0.2$ ,  $18.2 \pm 0.2$ ,  $18.8 \pm 0.2$ ,  $19.2 \pm 0.2$ ,  $21.3 \pm 0.2$ ,  $22.3 \pm 0.2$ ,  $23.3 \pm 0.2$ ,  $26.0 \pm 0.2$  grados.
14. Una forma en estado sólido B2, de acuerdo con la Reivindicación 4, que tiene el grupo de espacio  $P1$ , con los parámetros de red  $a = 11.7 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $b = 15.7 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $c = 4.8 \pm 0.1 \text{ \AA}$ , ( $\alpha = 92.2 \pm 0.5^\circ$ ,  $\beta = 101.3 \pm 0.5^\circ$ ,  $\gamma = 102.9 \pm 0.5^\circ$ ) cuando se mide a 301 K.
- 40 15. Una forma en estado sólido, de acuerdo con una o más de las Reivindicaciones 1 a 14, como medicamento.
16. Una forma en estado sólido, de acuerdo con una o más de las Reivindicaciones 1 a 14, para uso en el tratamiento del cáncer.

17. Una composición farmacéutica que comprende una forma en estado sólido, de acuerdo con una o más de las Reivindicaciones 1 a 14, como ingrediente activo, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

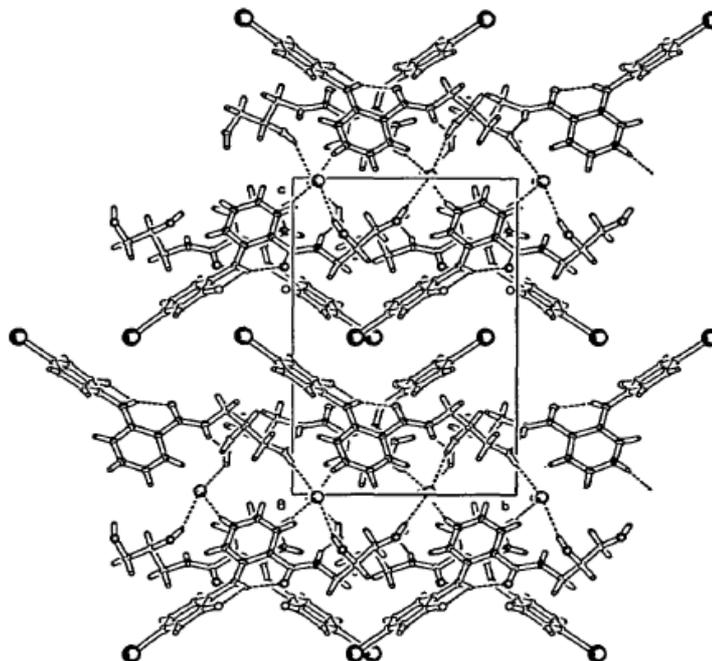
**Figura 1**



Difractograma de rayos X en polvo de la Forma A1

(Radiación, Cu-K $\alpha_1$ ,  $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ , difractómetro Stoe StadiP 611 KL)

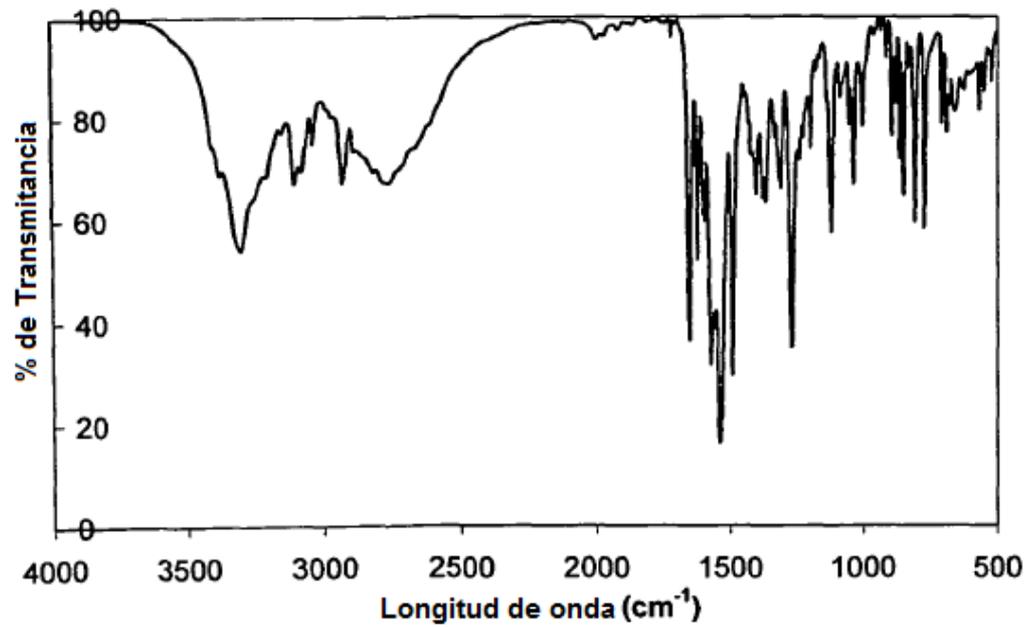
**Figura 2**



Estructura de cristal único de la Forma A1, vista a lo largo del eje a

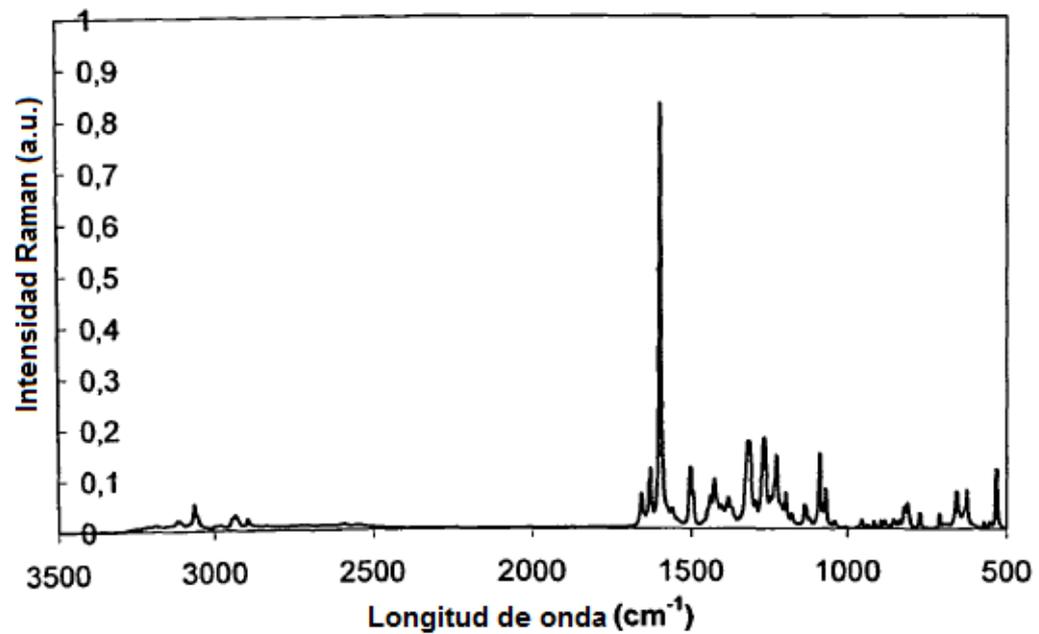
(Difractómetro XCalibur a partir de la Difracción Oxford equipado con monocromador de grafito y detector CCD utilizando radiación Mo K $\alpha$  a 301 K)

Figura 3



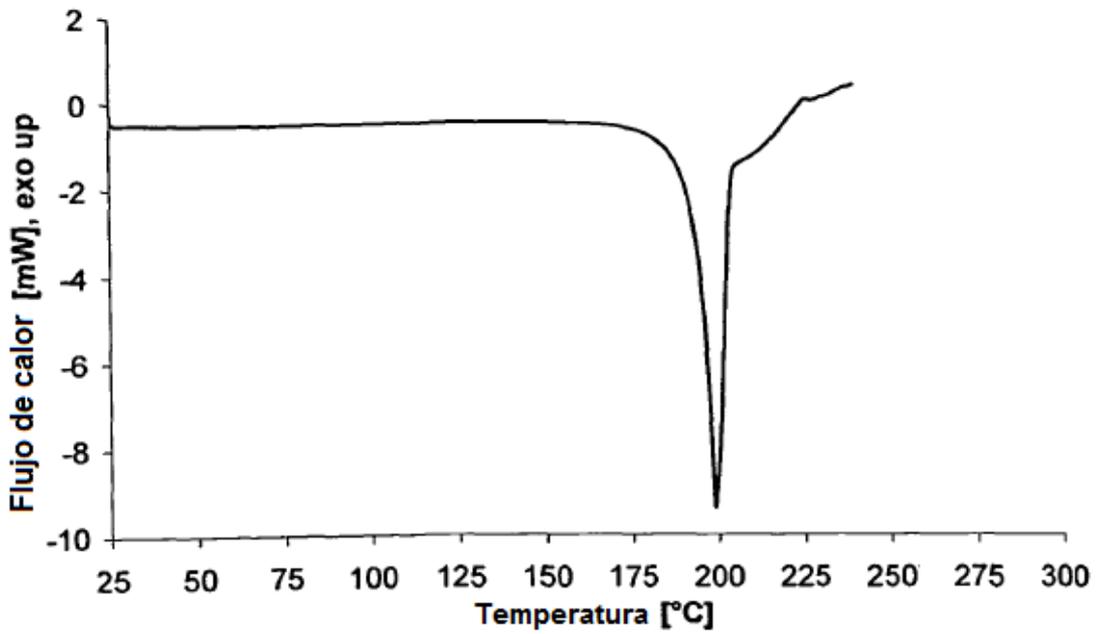
Espectro FTIR de la Forma A1

Figura 4



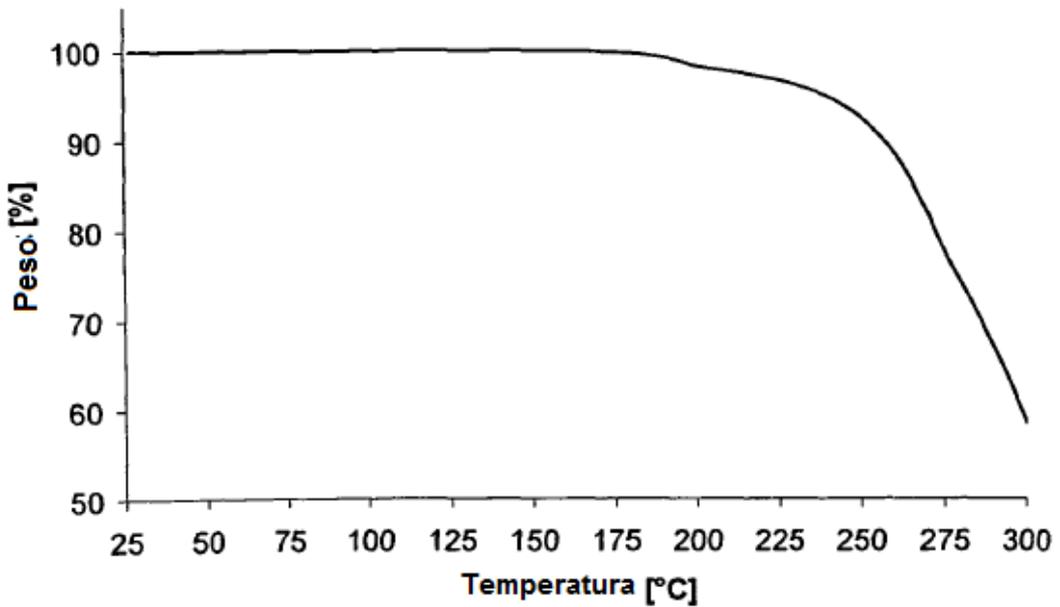
Espectro de FT Raman de la Forma A1

Figura 5



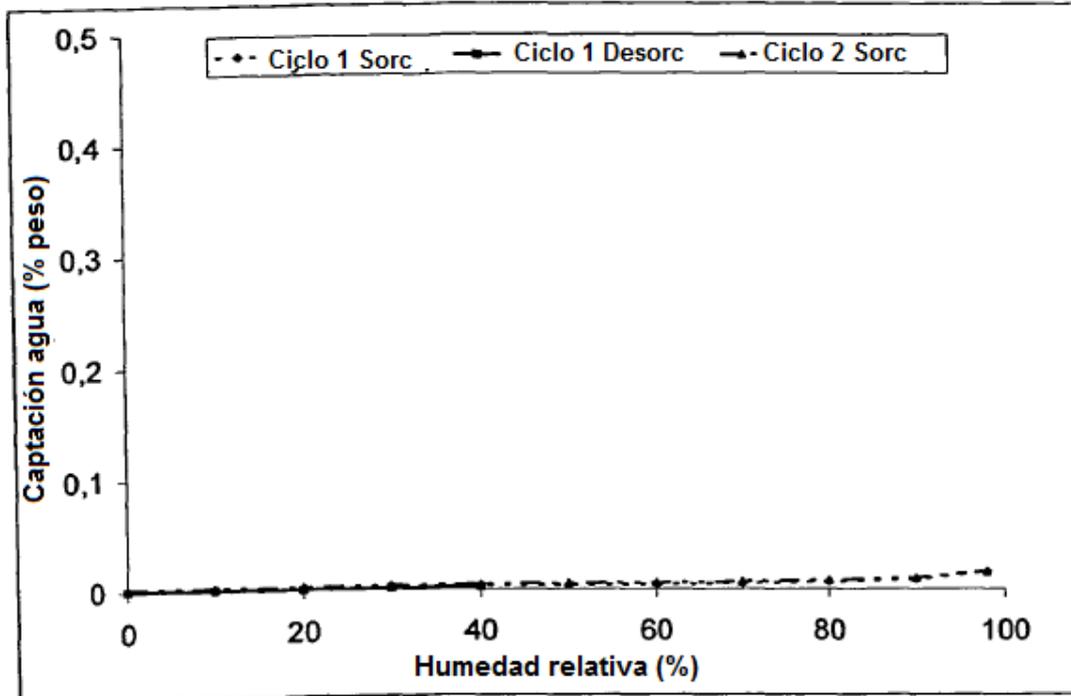
Barrido de DSC de la Forma A1

Figura 6



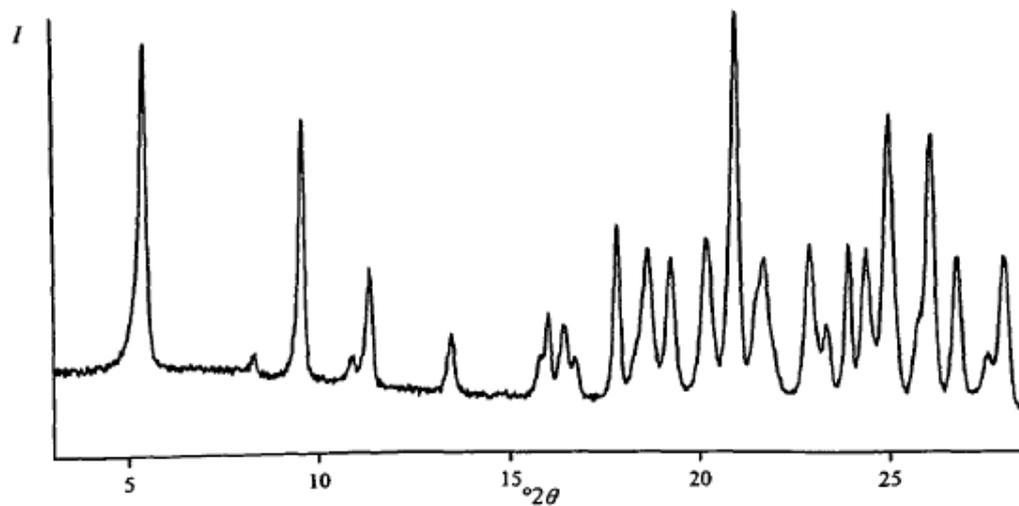
Barrido de TGA de la Forma A1

**Figura 7**



Isoterma de sorción de vapor de agua (25 ° C) de la Forma A1

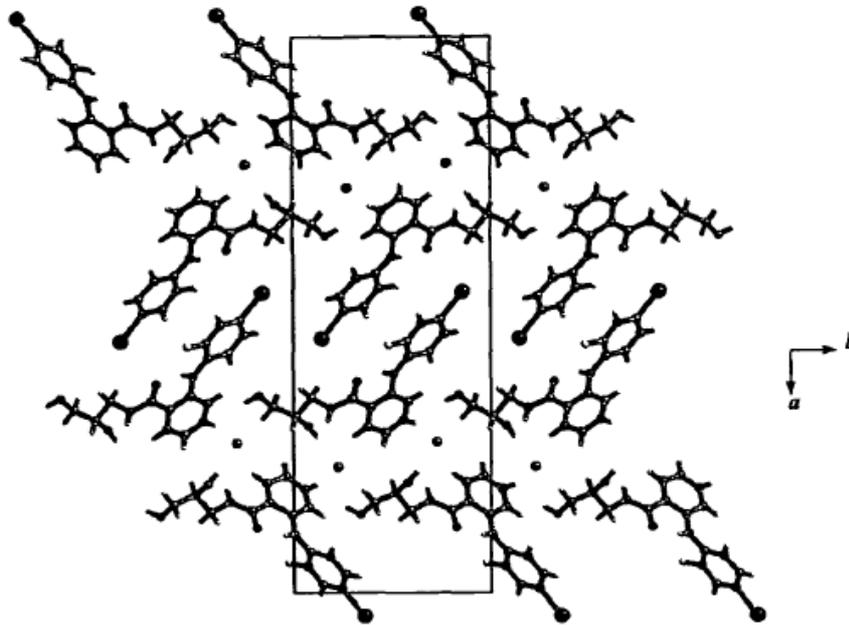
**Figura 8**



Difractograma de rayos X en polvo de la Forma A2

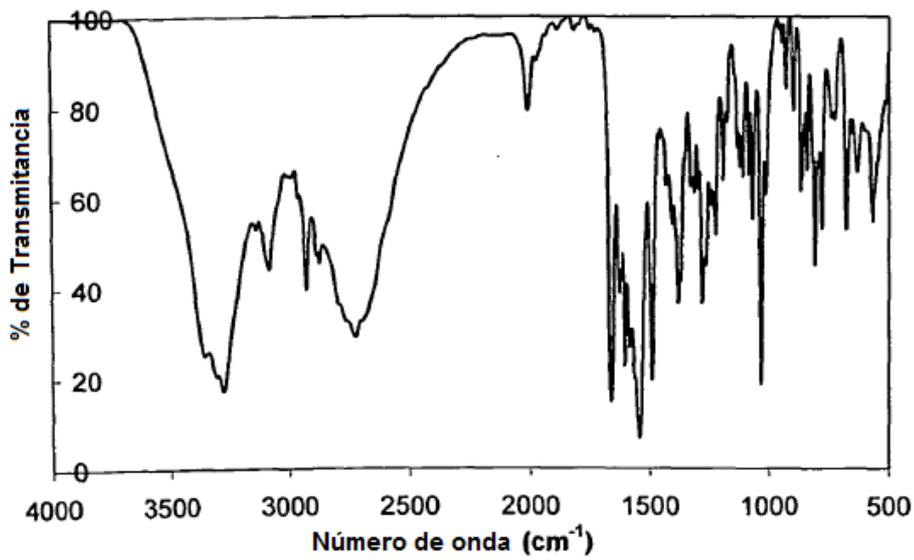
(Radiación, Cu-K $\alpha_1$ ,  $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ , difractómetro Stoe StadiP 611 KL)

Figura 9



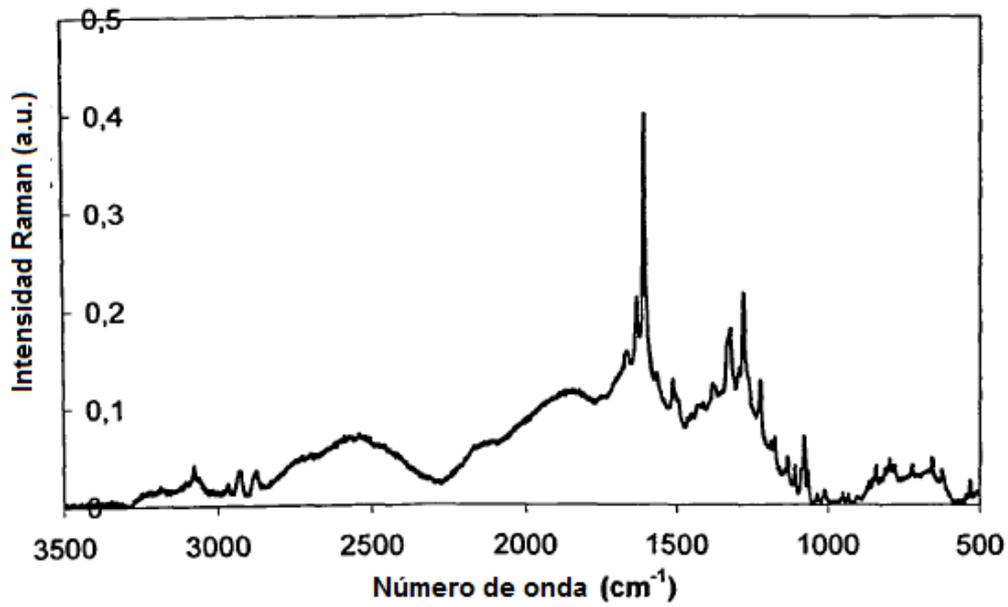
Estructura cristalina de la Forma A2 (calculada a partir de los datos en polvo) vista a lo largo en el eje C

Figura 10



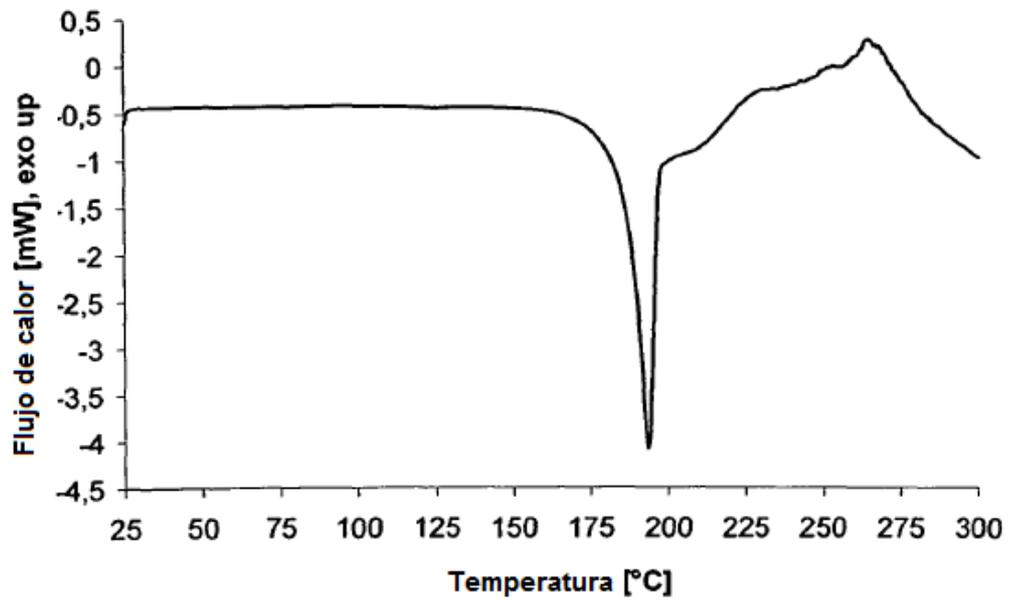
Espectro de FTIR de la Forma A2

Figura 11



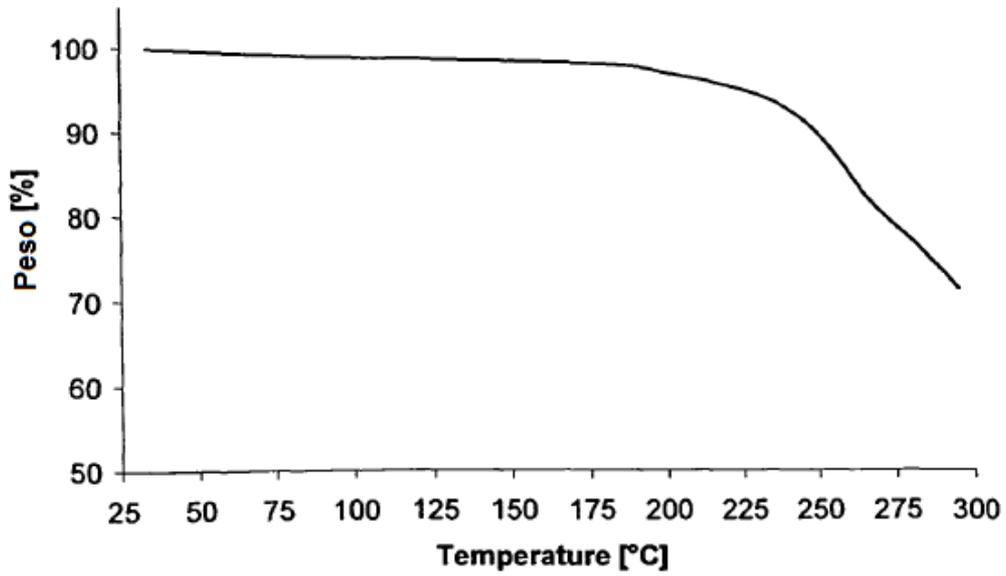
Espectro de FT Raman de la Forma A2

Figura 12



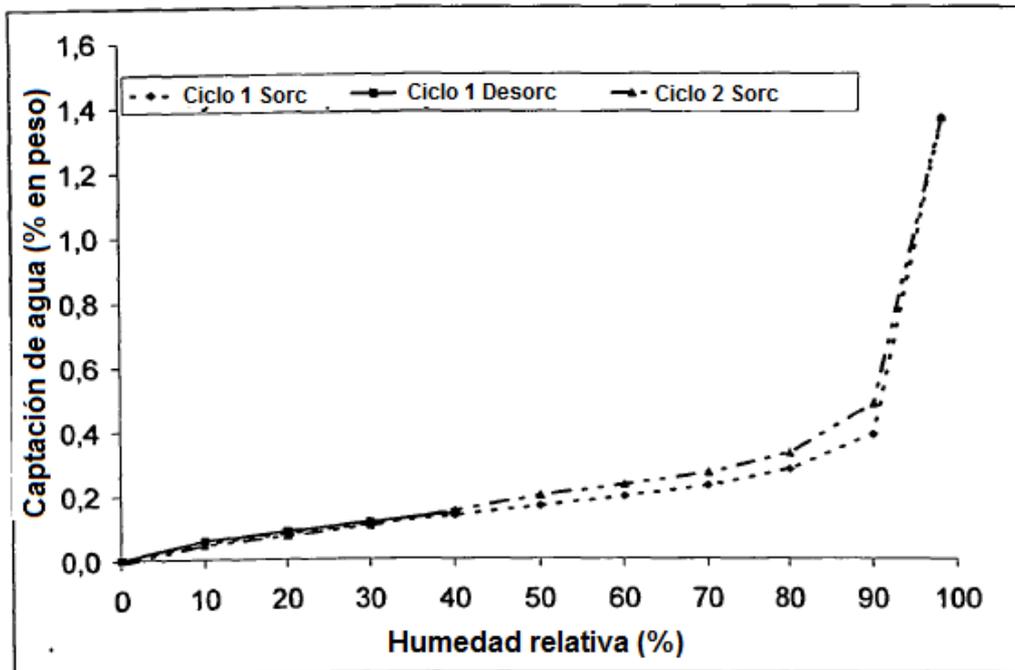
Barrido de DSC de la Forma A2

Figura 13



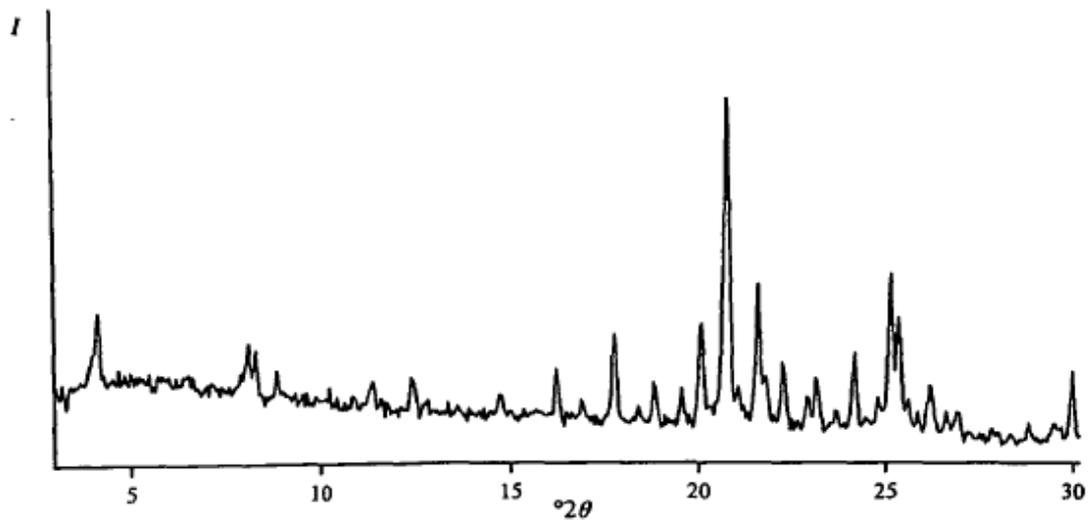
Barrido de TGA de la Forma A2

Figura 14



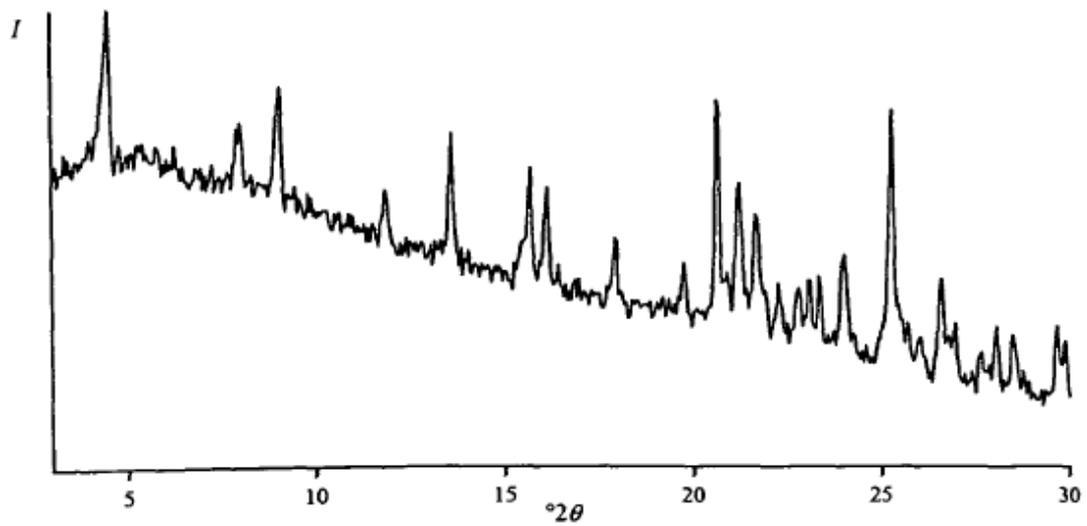
Isoterma de la sorción de vapor de agua (25 °C) de la Forma A2

**Figura 15**



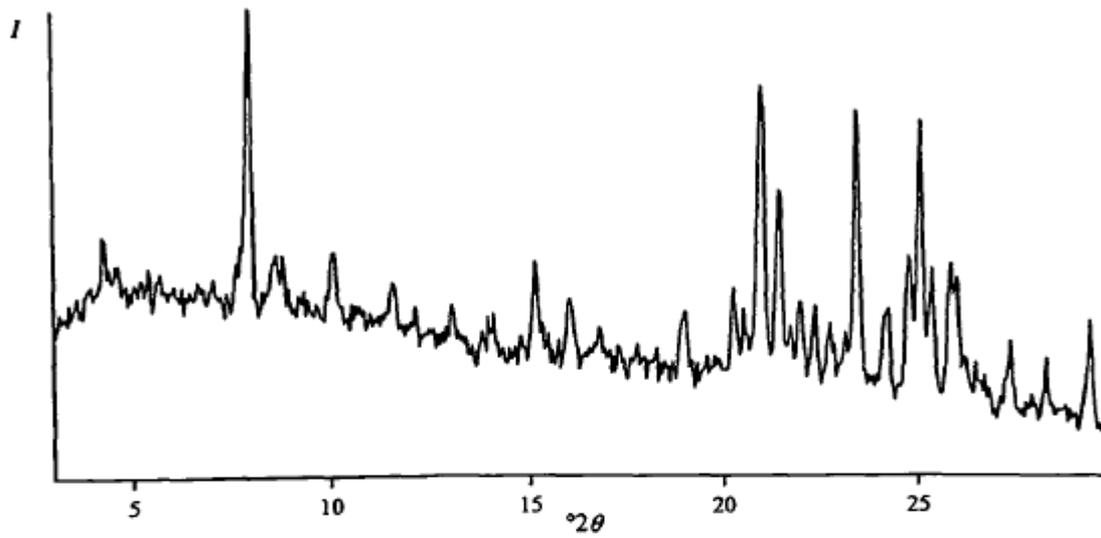
**Difractograma de rayos X en polvo de la Forma A-NF3**

**Figura 16**



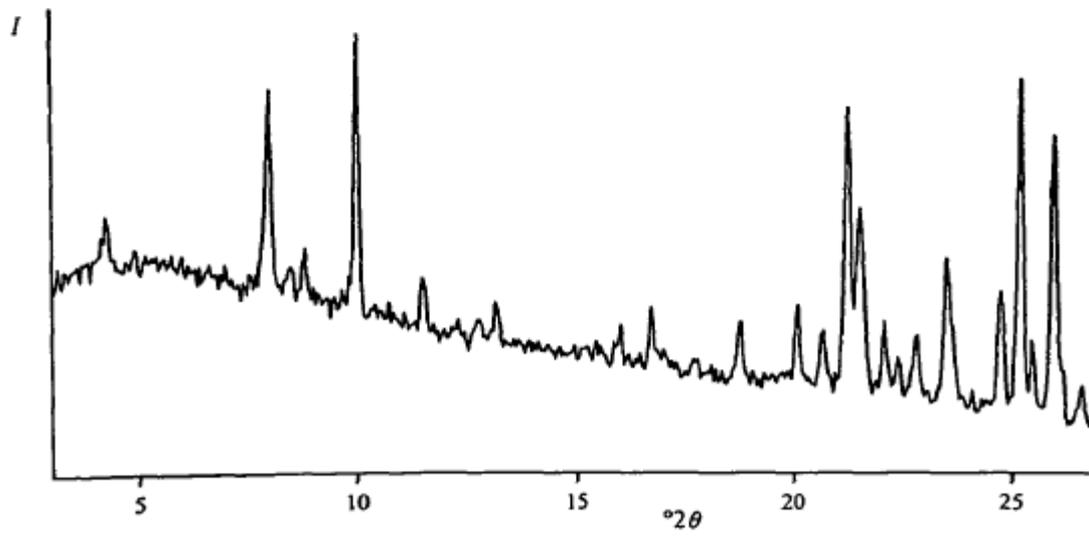
**Difractograma de rayos X en polvo de la Forma A-NF6**

**Figura 17**



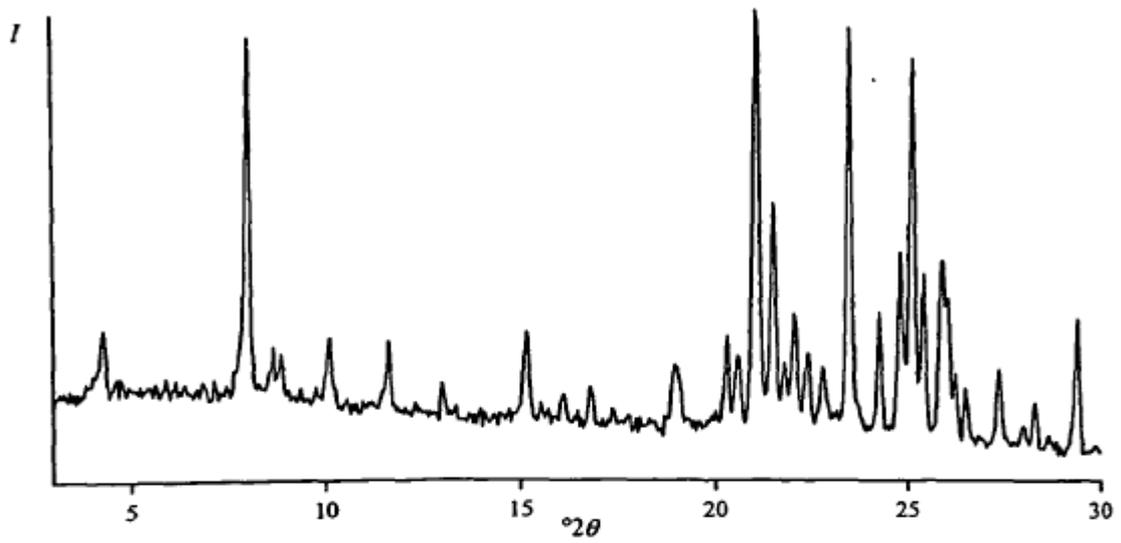
**Difractograma de rayos X en polvo de la Forma A-NF9**

**Figura 18**



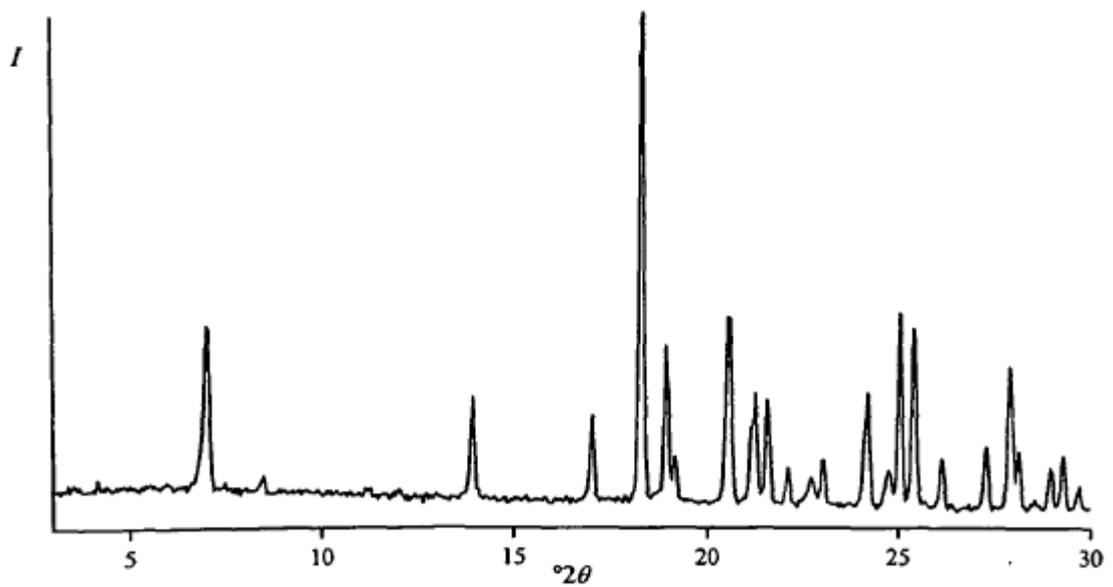
**Difractograma de rayos X en polvo de la Forma A-NF10**

Figura 19



Difractograma de rayos X en polvo de la Forma A-NF11

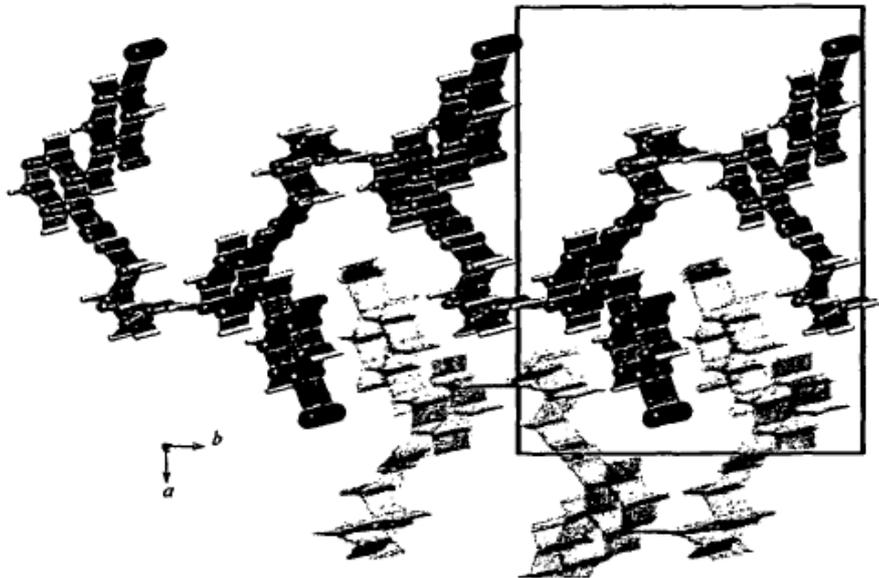
Figura 20



Difractograma de rayos X en polvo de la Forma B1

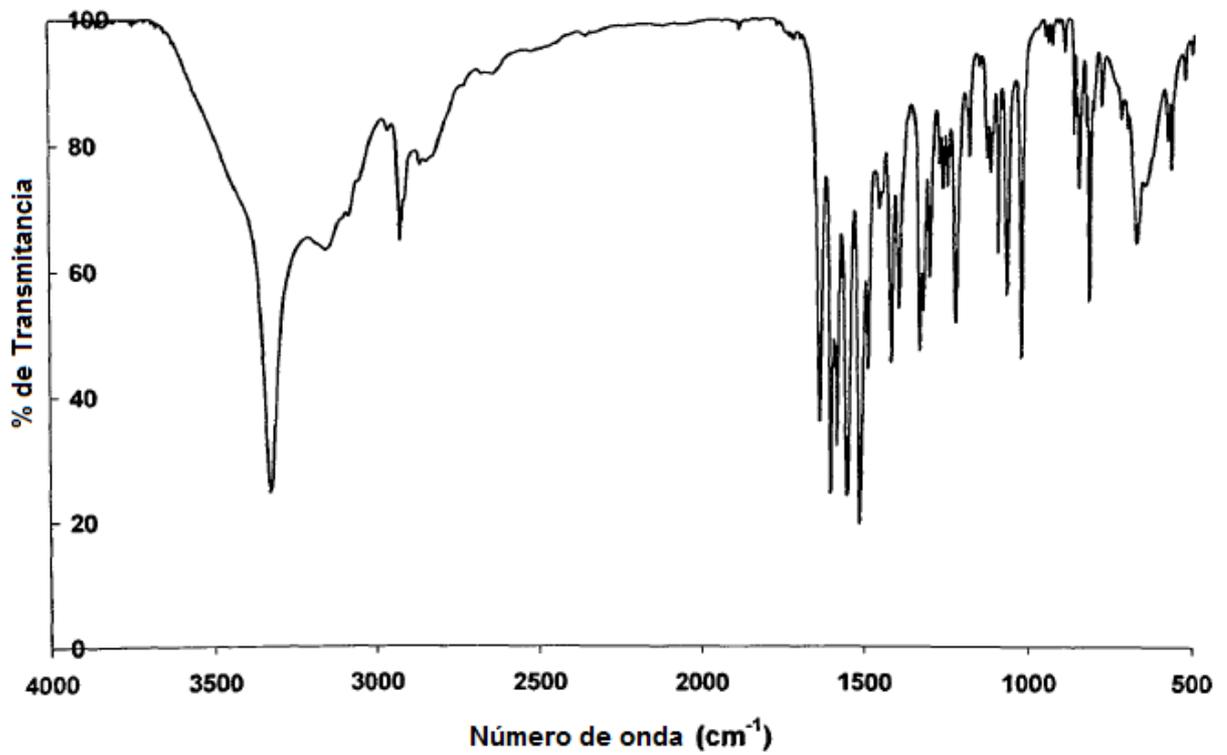
(Radiación, Cu-K $\alpha_1$ ,  $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ , difractómetro Stoe StadiP 611 KL)

Figura 21



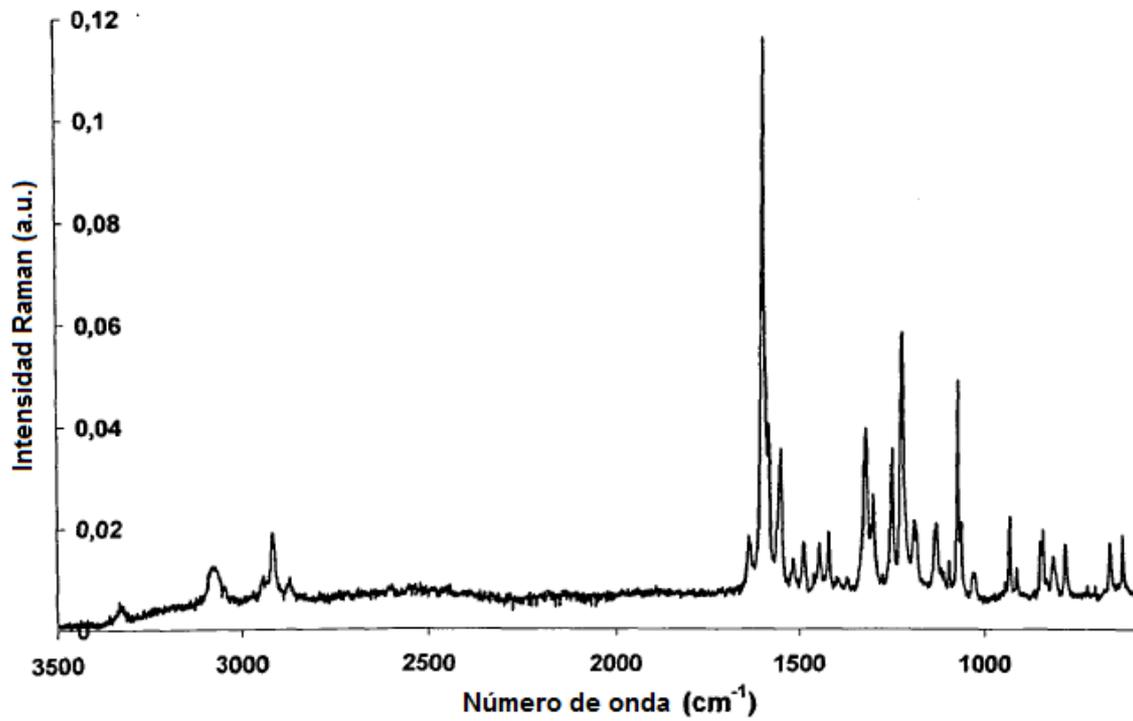
Estructura cristalina de la Forma B1 (calculada a partir de los datos en polvo)  
vista a lo largo del eje C

Figura 22



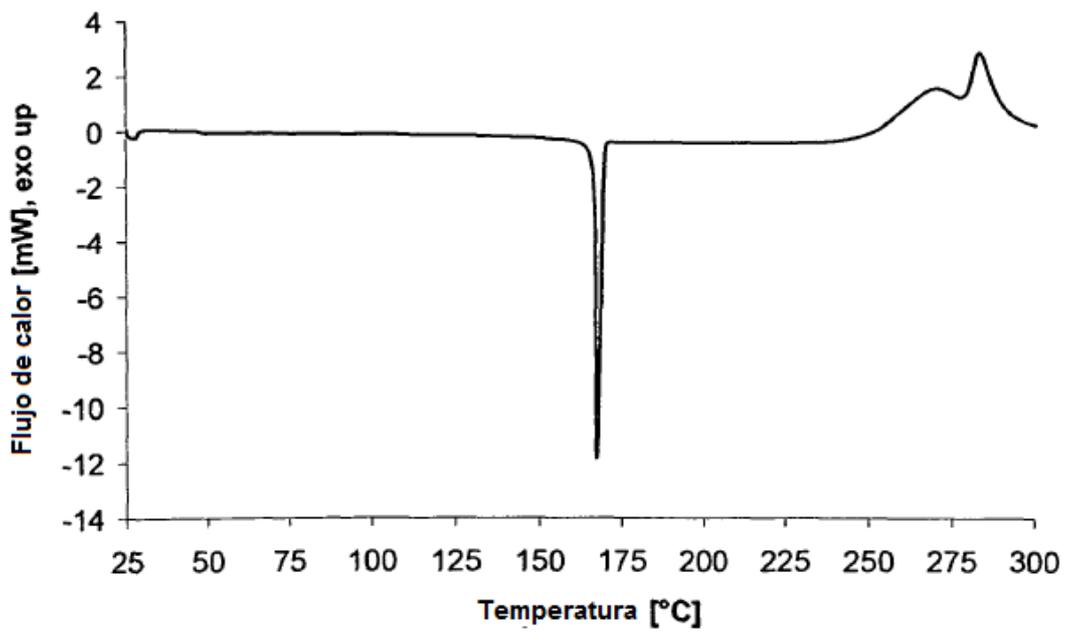
Espectro de FTIR de la Forma B1

Figura 23



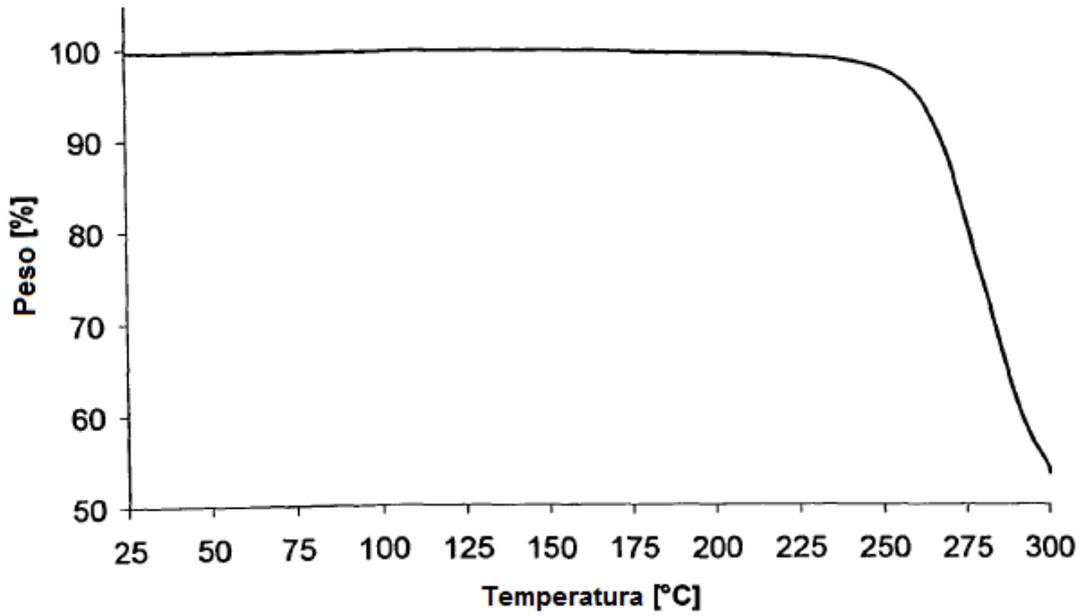
Espectro Raman de FT de la Forma B1

Figura 24



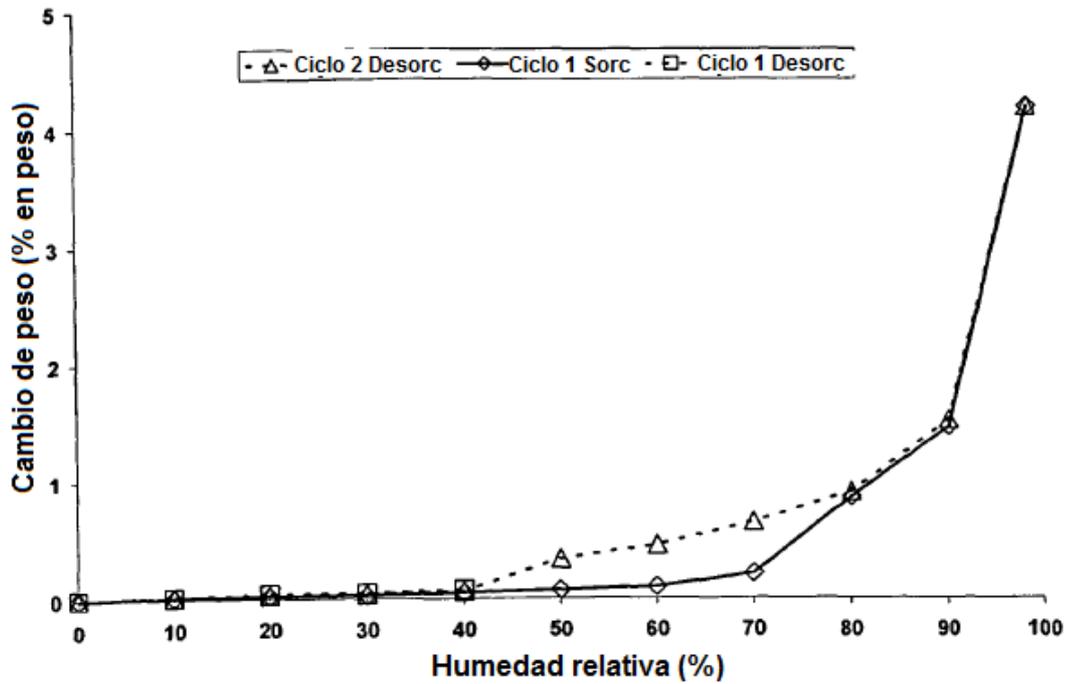
Barrido de DSC de la Forma B1

Figura 25



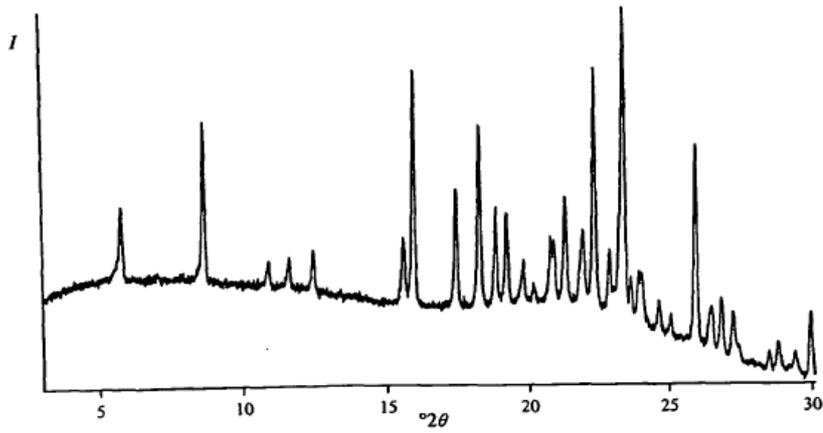
Barrido de TGA de la Forma B1

Figura 26



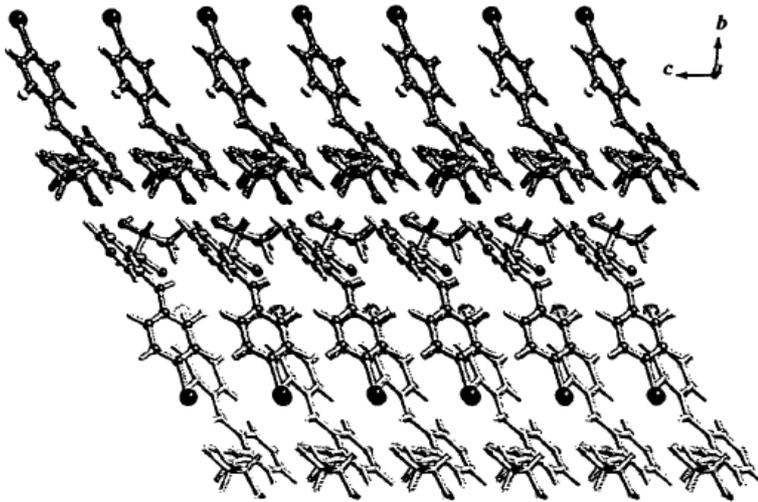
Isoterma de sorción del vapor de agua (25 ° C) de la Forma B1

Figura 27



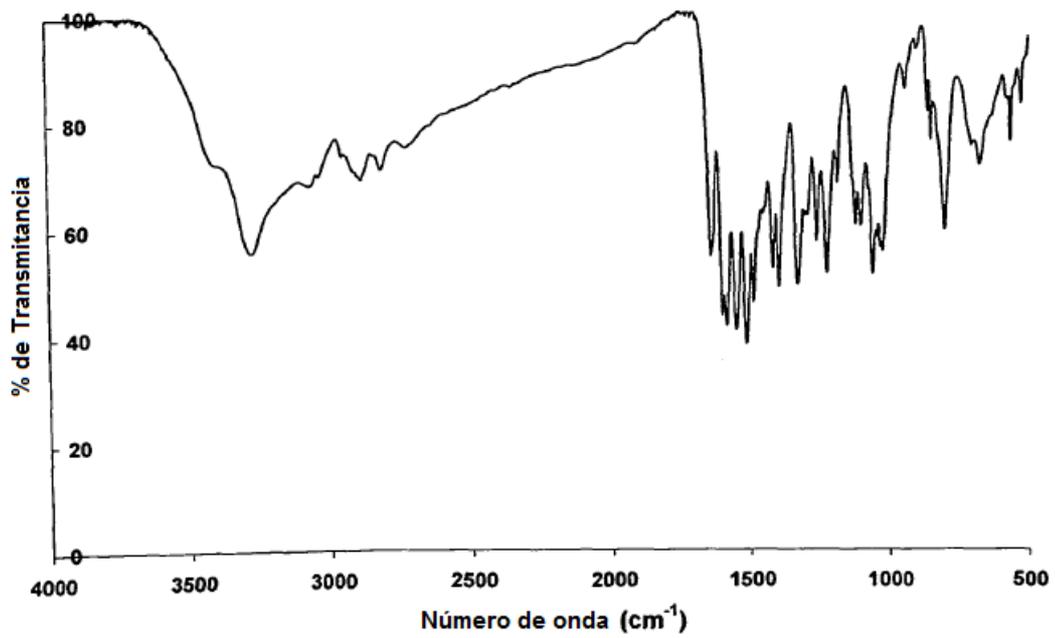
Difractograma de rayos X en polvo de la Forma B2  
(Radiación Cu-K $\alpha_1$ ,  $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ , difractómetro Stoe StadiP 611 KL)

Figura 28



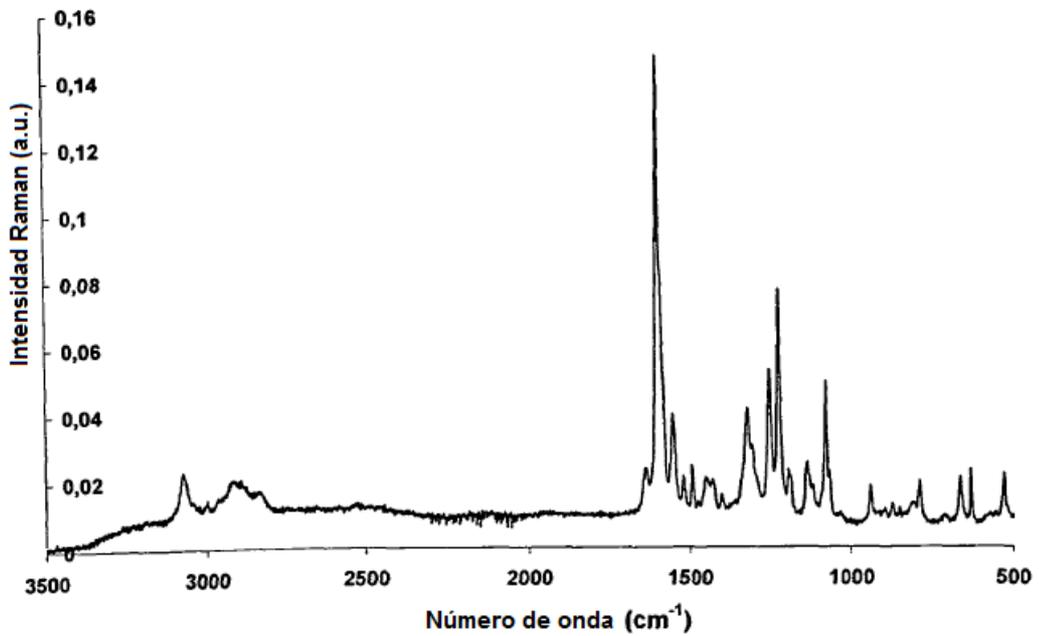
Estructura cristalina de la Forma B2 (calculada a partir de los datos en polvo)  
vista a lo largo del eje a

Figura 29



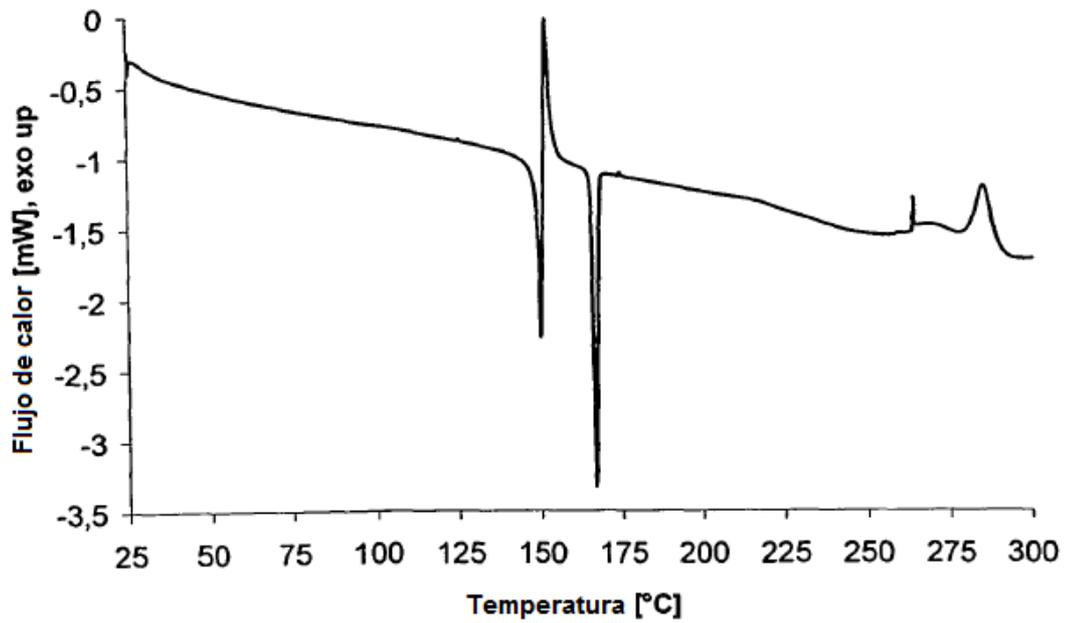
Espectro de FTIR de la Forma B2

Figura 30



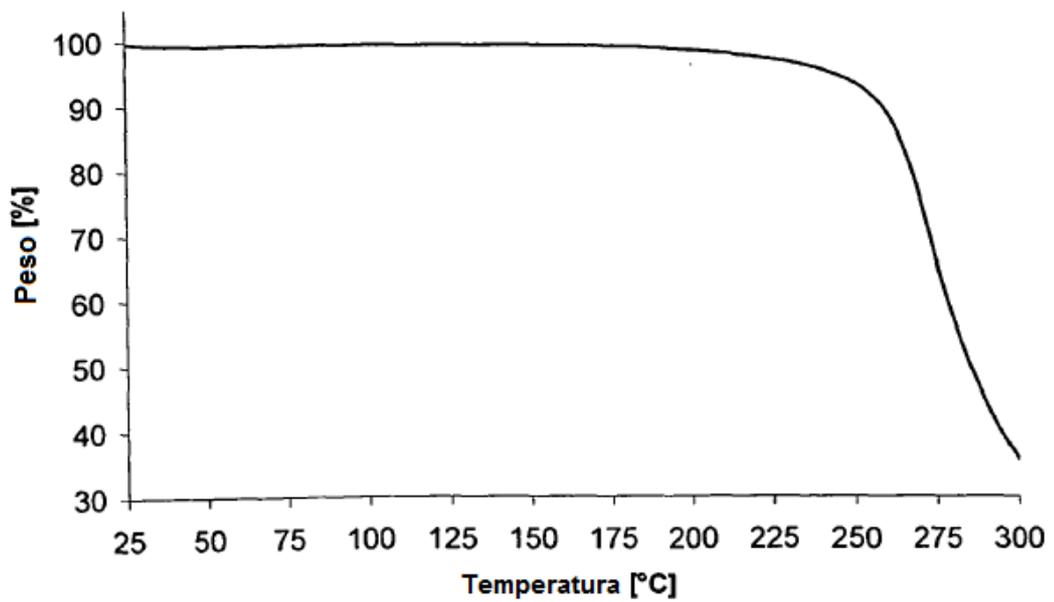
Espectro Raman de FT de la Forma B2

Figura 31



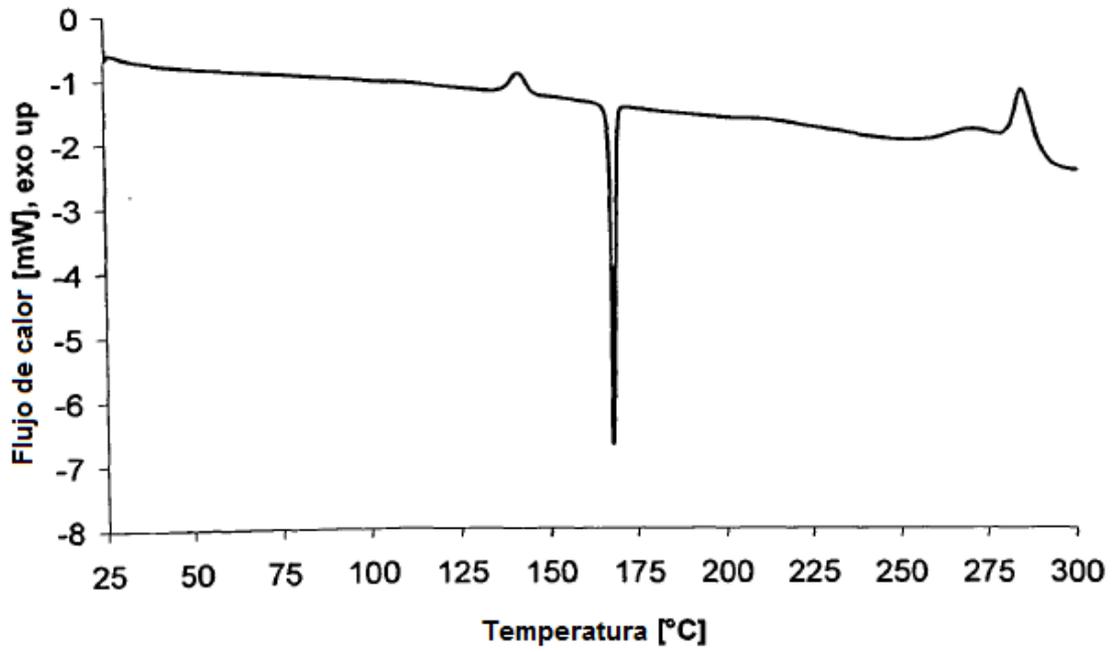
Barrido de DSC de la Forma B2 (Tipo 1)

Figura 32



Barrido de TGA de la Forma B2 (Tipo 1)

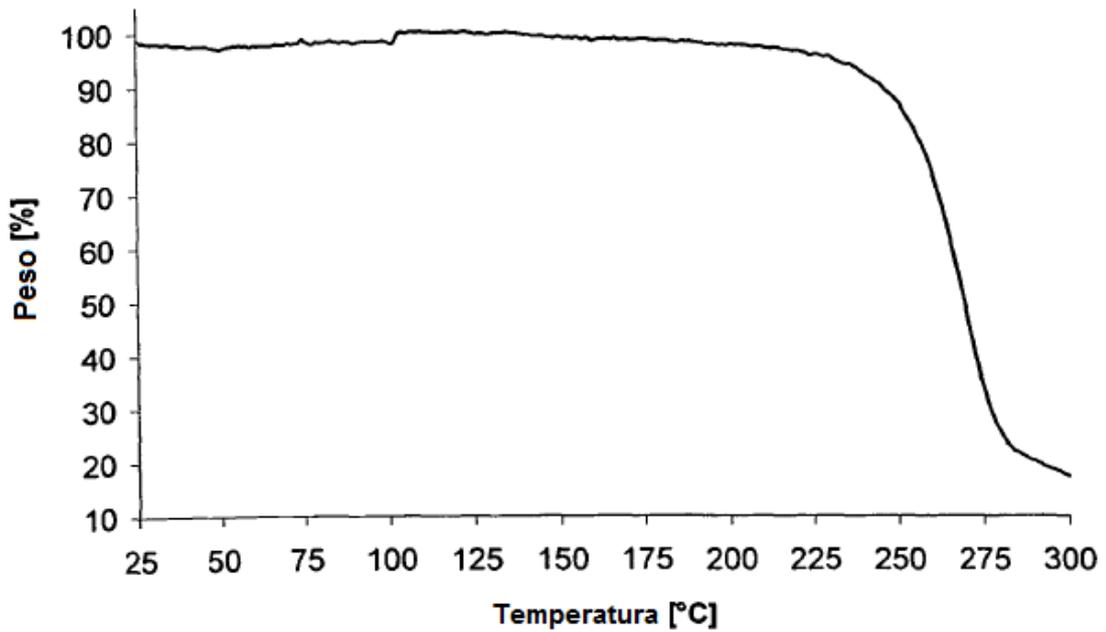
Figura 33



DS

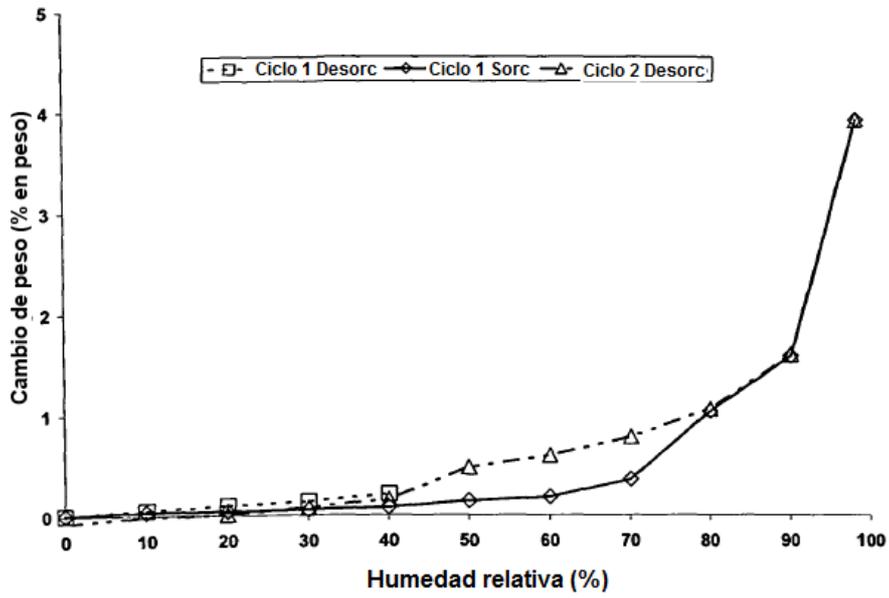
Barrido de DSC de la Forma B2 (Tipo 2)

Figura 34



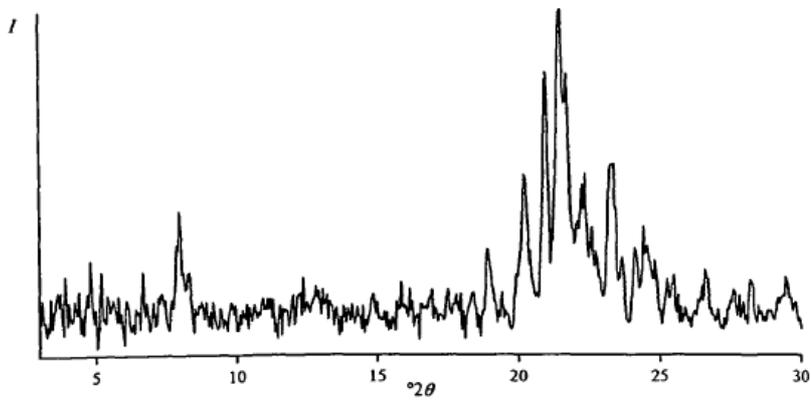
TGA de la Forma B2 (Tipo 2)

Figura 35



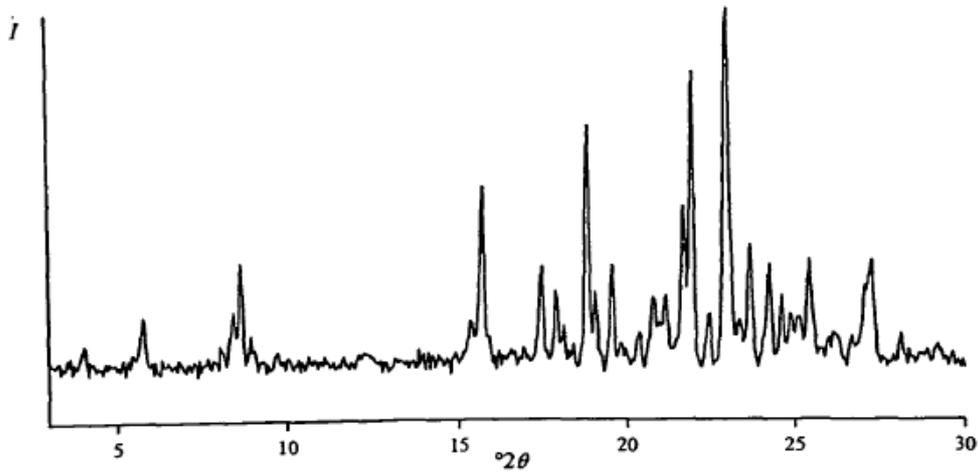
Isoterma de sorción del vapor de agua (25°) de la Forma B2

Figura 36



Difractograma de rayos X en polvo de la Forma B-S1

Figura 37



Difractograma de rayos X en polvo de la Forma B-S2

Figura 38

Disolución del compuesto C en solución reguladora pH 1.2

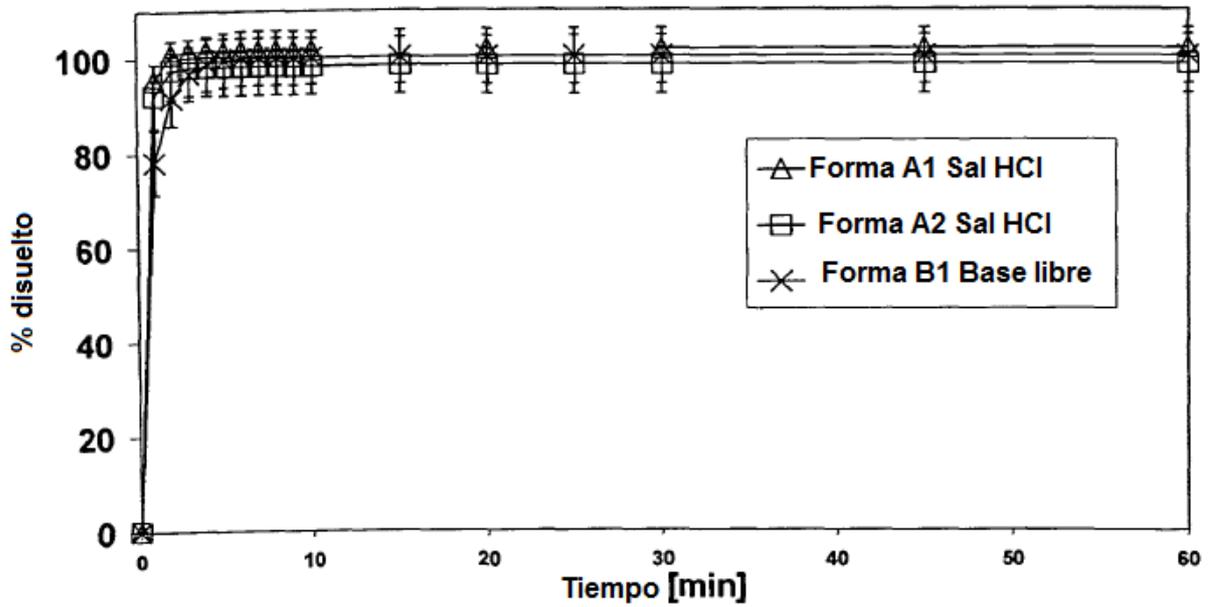


Figura 39

Disolución del compuesto C en solución reguladora pH 3.0

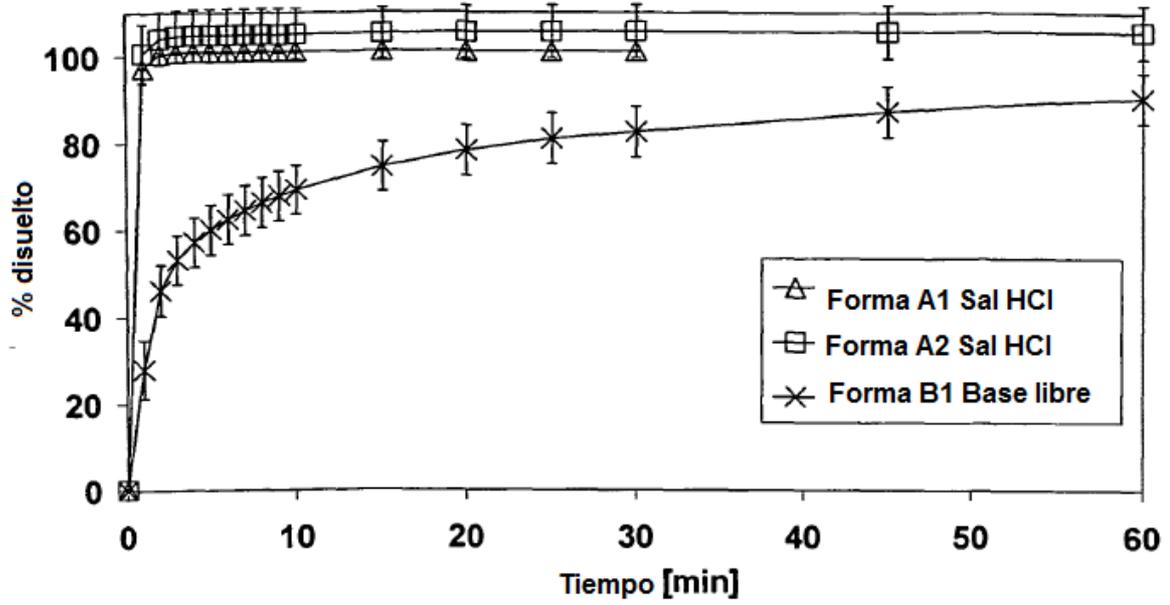


Figura 40

Disolución del compuesto C en solución reguladora pH 5.0

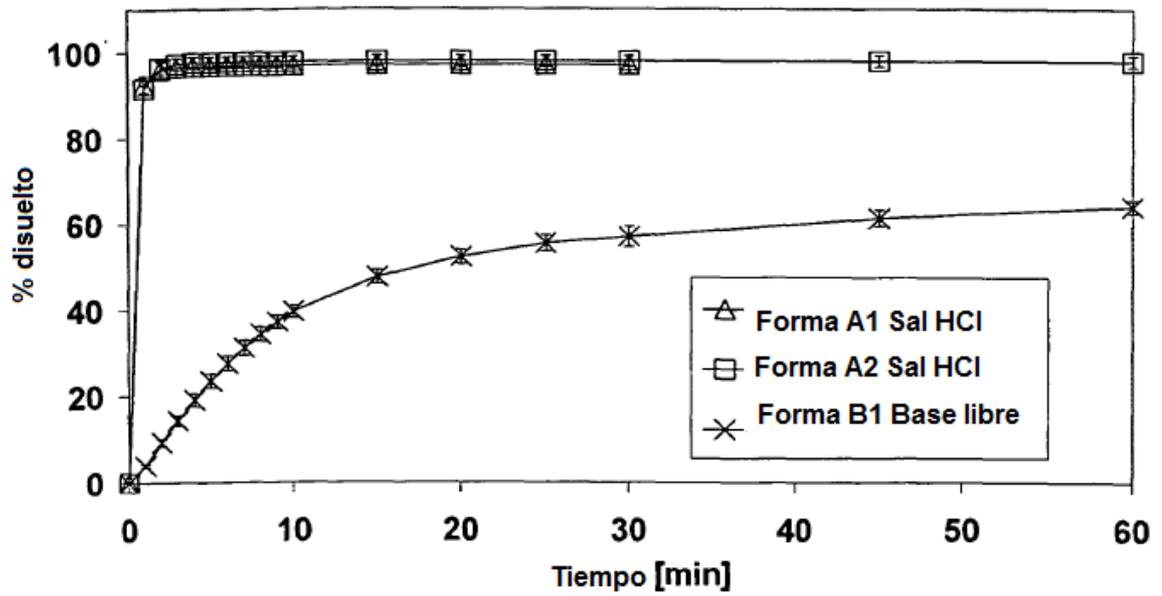


Figura 41

Disolución del compuesto C en solución reguladora pH 6.8

