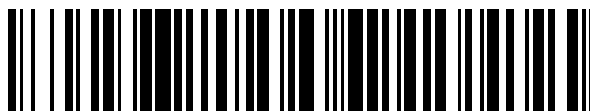


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 623**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.06.2013 PCT/CN2013/076717**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14008794**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2013 E 13817593 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2873664**

54 Título: **Forma cristalina I de dimaleato inhibidor de tirosina cinasa y métodos de preparación de la misma**

30 Prioridad:

**12.07.2012 CN 201210240697**

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

**27.02.2018**

73 Titular/es:

**JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO. LTD. (100.0%)  
No. 7 Kunlunshan Road Economic and  
Technological Development Zone Lianyungang  
Jiangsu 222047, CN**

72 Inventor/es:

**SUN, PIAOYANG;  
WU, GUAILI;  
YUAN, BO y  
CHEN, YONGJIANG**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques  
o Bemerkungen) en el folleto original publicado  
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 656 623 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

Forma cristalina I de dimaleato inhibidor de tirosina cinasa y métodos de preparación de la misma

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una forma cristalina de dimaleato de inhibidores de tirosina cinasa, en particular se refiere a la forma cristalina I de dimaleato de (R, E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida y a la preparación y al uso de la misma.

10

**Antecedentes de la invención**

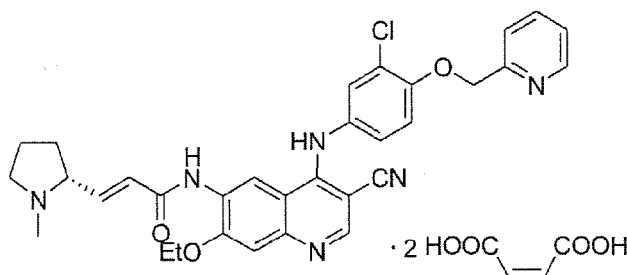
En los últimos años, la mortalidad por cáncer en nuestro país ha aumentado considerablemente. La vida y calidad de vida de las personas se han visto amenazadas seriamente por el cáncer. Por tanto, es un objetivo desafiante y significativo buscar nuevos fármacos anticancerosos con gran efecto y baja toxicidad en las ciencias biológicas actuales. El receptor tirosina cinasa es un tipo de proteína transmembrana implicada en la transducción de señales. Se ha demostrado que más del 50 % de los productos de proto-oncogén y de oncogén tienen la actividad tirosina cinasa, cuya expresión anómala producirá la tumorigénesis. El inhibidor de tirosina cinasa ha sido autorizado para estar en el mercado desde 2001, convirtiéndose en una nueva clase de fármacos anticancerosos con mayor rendimiento.

15

25

30

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un miembro de la familia de receptores tirosina cinasa. La ruta del receptor del factor de crecimiento epidérmico desempeña un papel muy importante en la tumorigénesis y la progresión, convirtiéndose en el tema de investigación principal y uno de los objetivos de desarrollo en el campo de la terapia de cáncer. Tales fármacos que se han utilizado en el mercado comprenden erlotinib, gefitinib y lapatinib (Tykerb, GW572016), así como neratinib que se encuentra en la fase clínica actualmente. La patente WO2011029265 desvela el método para la preparación del compuesto (R, E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-il-metoxi)fenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida (denominado en lo sucesivo SHR1258 por conveniencia). Esta molécula de fármaco tiene una clara ventaja en cuanto a farmacocinética y farmacodinámica. Aunque la patente WO2011029265 desvela la estructura química y el método de preparación del compuesto SHR1258, pero guarda silencio sobre el estado con respecto a la formación de sus sales. En el documento CN102675287A se ha descrito el dimaleato de este compuesto (denominado en lo sucesivo dimaleato de SHR1258) y su estructura es la siguiente:



35

Sin embargo, los inventores no realizaron una investigación adicional para el polimorfo y el método de preparación de dimaleato de SHR1258. Como sabe el experto en la materia, la estructura del polimorfo del ingrediente farmacéuticamente activo afecta siempre a la estabilidad química del fármaco. Diferentes condiciones de almacenamiento y condiciones de cristalización pueden conducir al cambio en la estructura de polimorfo del compuesto, que se acompaña a veces de otras formas de polimorfo. En general, el producto farmacéutico amorfo no tiene estructura cristalina regular, lo que a menudo tiene otros defectos tales como mala estabilidad del producto, tamaño de partícula más pequeño, filtración dificultosa, aglomerado fácil y escasa liquidez. Por lo tanto, es necesario mejorar todos los aspectos de la naturaleza del producto anterior. Es necesario buscar un polimorfo nuevo que tenga una mayor pureza del polimorfo y una mejor estabilidad química.

45

**Sumario de la invención**

La presente invención es proporcionar una forma cristalina estable de dimaleato de SHR1258 y el método de preparación de la misma.

50

El inventor ha probado una serie de productos de cristalización de dimaleato de SHR1258 obtenido en diversas condiciones mediante difracción de rayos X y ensayo de DSC. Los resultados demuestran que se puede obtener una forma cristalina estable de dimaleato de SHR1258 que se denomina forma cristalina I en condiciones de cristalización normales. Los patrones de DSC de la presente forma cristalina I de dimaleato de SHR1258 muestran un pico de absorción de fusión distinto a 130 °C. Se muestra el patrón de difracción de rayos X en la figura 1, que utiliza radiación K $\alpha$  de Cu para obtener los patrones de difracción de rayos X representados por ángulos 2 $\theta$  y

55

distancia de cristal interplanar (valor d) en donde existen picos característicos en 6,28(14,06), 6,74(13,10), 10,60(8,34), 11,58(7,64), 13,50(6,55), 14,90(5,94), 15,80(5,60), 18,26(4,85), 20,66(4,30), 21,14(4,20), 22,96(3,87), 24,34(3,65), 25,54(3,49), 26,12(3,41).

5 En el método de preparación de la forma cristalina I de la presente invención no existe limitación especial para la forma existente de dimaleato de SHR1258 como material de partida y puede utilizarse en cualquier forma cristalina o forma amorfa. El método para la preparación de la forma cristalina I del dimaleato de SHR1258 de la presente invención comprende las siguientes etapas:

10 cuando se usa el bajo disolvente orgánico, se prefiere el disolvente orgánico polar con menos átomos de carbono y mayor volatilidad, que se podría usar como disolvente de cristalización, como alcoholes, cetonas, ésteres o sus mezclas; alcohol isopropílico, acetona, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano o la mezcla de los mismos es más preferente para la recristalización de dimaleato de SHR1258. El disolvente para la cristalización puede ser un único disolvente o una mezcla de disolventes que comprende los disolventes mencionados anteriormente.

15 Específicamente, el proceso para la preparación de la forma cristalina I de dimaleato de SHR1258 comprende las siguientes etapas:

20 (1) La mezcla de SHR1258 y ácido maleico o el sólido de dimaleato de SHR1258 se disuelve en cantidad suficiente de disolventes orgánicos y la solución obtenida se enfría para la cristalización.  
(2) El cristal se filtra, lava y seca.

25 En una realización preferida de la presente invención se selecciona el disolvente orgánico en la etapa 1 de uno o más disolventes de alcoholes con no más de tres carbonos, acetona, ésteres de etilo, tetrahidrofurano, preferentemente etanol, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano.

Además, el disolvente único más preferido es alcohol isopropílico.

30 En otra realización de la presente invención, la mezcla de disolventes preferida es la mezcla de etanol y tetrahidrofurano. La relación de los dos no está limitada, mientras que se prefiere la relación de volumen 1:1 en una realización de la presente invención.

35 El método de recristalización no está limitado y se puede llevar a cabo con procesos de recristalización convencionales en la técnica, por ejemplo, puede ser que el dimaleato de SHR1258 se caliente para disolverse en un disolvente orgánico, y luego la solución se enfríe gradualmente para que repose y cristalice o que la solución se agite para que cristalice; después de la cristalización, el precipitado resultante se recoge por filtración y luego se seca. En particular, es necesario un proceso de conversión completa para la formación de la forma cristalina estable, y la estructura amorfa o los cristales con menor pureza se formarán fácilmente cuando el proceso de cristalización es demasiado rápido, lo que normalmente es provocado por la solución con supersaturación. El aumento en el volumen del disolvente o la disminución de la velocidad de cristalización será útil para la formación de una forma cristalina estable con alta pureza. El cristal obtenido por filtración se seca habitualmente al vacío aproximadamente a 30~100 °C, preferentemente 40~60 °C, para eliminar el disolvente de recristalización.

45 La forma cristalina resultante de dimaleato de SHR1258 se determinó mediante DSC y patrones de difracción de rayos X. Mientras tanto se determinó también el disolvente residual.

50 El cristal de dimaleato de SHR1258 preparado de acuerdo con el presente método no tiene, o tiene muy poco, disolvente residual, lo que cumple con el requisito de la farmacopea nacional para el disolvente residual de productos farmacéuticos. Por tanto, el cristal de la presente invención se puede utilizar adecuadamente como ingrediente farmacéutico activo.

55 Los resultados de la investigación muestran que la estabilidad de la forma cristalina I de dimaleato de SHR1258 obtenida en la presente invención es significativamente mejor que la forma amorfa en la condición de alta temperatura y alta humedad. Además, la forma cristalina I tiene buena estabilidad en el estado de molienda, presión y calentamiento que pueden cumplir los requisitos de producción, transporte y almacenamiento de medicamentos. El proceso de preparación es estable y reproducible, lo que es especialmente adecuado para la producción industrial.

#### Breve descripción de los dibujos

60 La Figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma cristalina I de dimaleato de SHR1258.

La Figura 2 muestra el patrón de calorimetría diferencial de barrido para la forma cristalina I de dimaleato de SHR1258.

65 La Figura 3 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma amorfa de dimaleato de SHR1258.

La Figura 4 muestra el patrón de calorimetría diferencial de barrido para la forma amorfa de dimaleato de SHR1258.

### Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se ilustra en detalle mediante los siguientes ejemplos, que en modo alguno deben interpretarse como limitativos del alcance de la presente invención.

#### Instrumentos experimentales

10

##### 1. Análisis térmico (DSC)

Tipo de instrumento: sistema de Análisis Térmico Serie Perkin-Elmer Pyris 1

Gas de purga: nitrógeno

15

Velocidad de calentamiento: 10,0 °C/min

Intervalo de temperatura: 50-300 °C

##### 2. Espectro de difracción de rayos X

20

Tipo de instrumento: difracción de rayos-X en polvo D/Max-RA Japan rigaku

Haz: rayo K de Cu monocromático (= 1,5418 Å)

Modo de exploración: /2, exploración angular de 2-40°

Tensión: 40 kV, Corriente Eléctrica: 40 mA

### 25 Ejemplo 1

Se disolvieron 1,0 g de SHR1258 (preparado de acuerdo con la patente WO2011029265 ) y 0,4 g de ácido maleico en 25 ml de alcohol isopropílico mediante calentamiento. Se presentó un sólido mientras se sometía a reflujo. Después de retirar del calentamiento, la mezcla obtenida se agitó para su precipitación. El precipitado resultante se recogió por filtración y luego se secó a 45 °C al vacío durante una noche para obtener 0,85 g de cristal de dimaleato de SHR1258. Rendimiento: 60 %. El patrón de difracción de rayos X se muestra en la Figura 1 en la que hay picos característicos en 6,28 (14,06), 6,74(13,10), 10,60(8,34), 11,58(7,64), 13,50(6,55), 14,90(5,94), 15,80(5,60), 18,26(4,85), 20,66 (4,30), 21,14(4,20), 22,96(3,87), 24,34 (3,65), 25,54 (3,49), 26,12 (3,41). El patrón de DSC se muestra en la Figura 2 con un pico de absorción de fusión marcado en 131,429 °C. El cristal se definió como forma cristalina I.

30

35

### Ejemplo 2

Se disolvieron 1,0 g de SHR 1258 y 0,4 g de ácido maleico en 20 ml de etanol mediante calentamiento. Después de retirar del calentamiento, la mezcla se agitó durante una noche (el sólido separado era pegajoso). Al día siguiente, se añadieron a la mezcla 30 ml de éter dietílico y se agitó. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico y luego se secó para obtener 1,03 g de sólido amarillo. Rendimiento: 73,5 %. El patrón de difracción de rayos X de este sólido se muestra en la figura 3, en la que no hay picos característicos. El patrón de DSC se muestra en la Figura 4, sin pico de absorción de fusión inferior a 170 °C. Se determinó que el producto era de forma amorfa.

40

45

### Ejemplo 3

Se añadió 1,0 g de dimaleato de SHR1258 (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) con 5 ml de metanol y la mezcla se calentó a reflujo hasta que se obtuvo la solución. Se eliminó el disolvente mediante evaporación al vacío y se añadieron 20 ml de alcohol isopropílico. El sólido se disolvió completamente mediante calentamiento y se presentó algún sólido mientras se sometió a reflujo. Después de retirar del calentamiento, la mezcla obtenida se dejó reposar para cristalizar. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para obtener 0,80 g de sólido. Rendimiento: 80,0 %. Se determinó como forma cristalina I de dimaleato de SHR1258 después de comparar los patrones de difracción de rayos X y los patrones de DSC.

50

55

### Ejemplo 4

Se calentaron 2,0 g de SHR1258 y 0,8 g de ácido maleico para disolverse en 26 ml de mezcla de etanol y tetrahidrofurano (a una relación de volumen de 1:1). La solución se agitó en un baño de agua a 45 °C con sólido separado. Después de retirar del calentamiento, la mezcla obtenida se agitó para cristalizar. El precipitado se recogió por filtración y se secó a 45 °C al vacío durante una noche para obtener 2,3 g de cristal. Rendimiento: 82,0 %. Se determinó como forma cristalina I de dimaleato de SHR1258 después de comparar los patrones de difracción de rayos X y los patrones de DSC.

60

65

**Ejemplo 5**

Se añadió 1,0 g de sólido de dimaleato de SHR1258 (preparado de acuerdo con el ejemplo 2) en 5 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo hasta que se obtuvo la solución. La solución se agitó para precipitar y el sólido pegajoso apareció al día siguiente. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para obtener 0,68g de sólido. Rendimiento: 68,3 %. Se determinó como forma amorfa de dimaleato de SHR1258 a partir de los patrones de difracción de rayos X y los patrones de DSC.

**Ejemplo 6**

La forma cristalina I de dimaleato de SHR1258 preparado en el ejemplo 1 y la forma amorfa de dimaleato de SHR1258 preparado en el ejemplo 2 se colocaron al aire para probar la estabilidad en varias condiciones, incluyendo la iluminación (4500 lux ), el calentamiento (60 °C), la humedad (HR 90 %). La duración de la investigación es de cinco y diez días y los resultados del análisis por HPLC se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1. La comparación de la estabilidad de la forma cristalina I y forma amorfa de cristal de dimaleato de SHR1258**

Número de Bach	Disolvente	Duración (días)	Luz	60 °C	HR 90 %
Forma cristalina I	Alcohol isopropílico	0	99,65 %	99,65 %	99,65 %
		5	98,20 %	98,13 %	98,35 %
		10	97,91 %	96,86 %	98,35 %
Forma amorfa	95 % Alcohol etílico	0	98,41 %	98,41 %	98,41 %
		5	96,96 %	95,24 %	96,95 %
		10	96,91 %	93,71 %	96,31 %

La forma cristalina I de dimaleato de SHR1258 y la forma amorfa de dimaleato de SHR1258 se colocaron al aire para probar la estabilidad en varias condiciones, incluyendo la iluminación, el calentamiento y la humedad. Los resultados muestran que la estabilidad de la forma cristalina I de dimaleato de SHR1258 y la forma amorfa de dimaleato de SHR1258 son similares a la luz sin significancia estadística. La forma cristalina I de dimaleato de SHR1258 es más estable que el dimaleato de SHR1258 amorfo en condiciones de alta temperatura y alta humedad.

**Ejemplo 7**

La forma cristalina I de dimaleato de SHR1258 preparado en el ejemplo 1 se molió, calentó y prensó, después se evaluó mediante difracción de rayos X y patrones de DSC. Los resultados muestran que el cristal es estable y los datos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Número de lote	Proceso	Proceso práctico	Cristal	DSC
Experimento 7.1 S0915100402G	Molienda durante 10 min	Se molió 1,0 g de forma cristalina I de dimaleato de SHR1258 durante 10 min en un mortero en atmósfera de nitrógeno.	Forma I	Pico de DSC: 130,716 °C
Experimento 7.2 S0915100402H	Calentar a 80 °C durante 3 horas	Se esparció 1,0 g de forma cristalina I de dimaleato de SHR1258 y se calentó a 80 °C durante 3 horas	Forma I	Pico de DSC: 133,588 °C
Experimento 7.3 S0915100402P	Prensado	Prensar la forma cristalina I de dimaleato de SHR1258 en piezas	Forma I	Pico de DSC: 131,726 °C

## REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina I de dimaleato de (R,E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida, **caracterizada por que** se usa radiación K $\alpha$  de Cu para obtener los patrones de difracción de rayos X representados por ángulos 2 $\theta$  y distancia de cristal interplanar, teniendo el cristal patrones de difracción de rayos X como se muestra en la Figura 1 en la que hay picos característicos en 6,28(14,06), 6,74(13,10), 10,60(8,34), 11,58(7,64), 13,50(6,55), 14,90(5,94), 15,80(5,60), 18,26(4,85), 20,66(4,30), 21,14(4,20), 22,96(3,87), 24,34(3,65), 25,54(3,49) y 26,12(3,41).
2. Un método para la preparación de la forma cristalina I de dimaleato de (R,E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida según la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:
- 1) La mezcla de cualquier forma cristalina o forma amorfa de (R,E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida y ácido maleico, o el sólido de cualquier forma cristalina o forma amorfa de dimaleato de (R,E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida se calienta para disolverse en una cantidad suficiente de disolvente orgánico, después se enfría para la cristalización; dicho disolvente orgánico es uno o más del disolvente seleccionado de alcohol con no más de tres carbonos, acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, preferentemente etanol, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano;
  - 2) El cristal se filtra, lava y seca.
3. El método según la reivindicación 2, **caracterizado por que** el disolvente orgánico en la etapa 1) es alcohol isopropílico.
4. El método según la reivindicación 2, **caracterizado por que** el disolvente orgánico en la etapa 1) es una mezcla de disolventes de etanol y tetrahidrofurano.
5. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina I de dimaleato de (R,E)-N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Uso de la forma cristalina I según la reivindicación 1 o la composición farmacéutica según la reivindicación 5 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad relacionada con proteína cinasa, en donde dicha proteína cinasa se elige entre proteína tirosina cinasas de EGFR o proteína tirosina cinasas de receptor HER-2.
7. Uso de la forma cristalina I según la reivindicación 1 o la composición farmacéutica según la reivindicación 5 en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en donde dicho cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de mama, carcinoma de células escamosas epidérmicas o cáncer gástrico.
8. Forma cristalina I según la reivindicación 1 o composición farmacéutica según la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con proteína cinasa, en donde dicha proteína cinasa se elige entre proteína tirosina cinasas de EGFR o proteína tirosina cinasas de receptor HER-2.
9. Forma cristalina I según la reivindicación 1 o composición farmacéutica según la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde dicho cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de mama, carcinoma de células escamosas epidérmicas o cáncer gástrico.

**Informe de ensayo de difracción de rayos X SHR1258**

Ángulo inicial: 2                      Ángulo final: 30                      Tamaño de paso: 02  
 Velocidad de exploración: 8                      Tiempo de integración: 15                      Objetivo: Cu  
 Corriente y tensión del tubo: 40 kV 40 mA                      Ranura 2/4/0.5/0.2

Número	$2\theta$	valor d	Conteo	Intensidad relativa	Anchura de media altura	Intensidad de integración
1	6,280	14,062	3353	81	0,400	71380
2	6,740	13,104	4127	100	0,320	70296
3	10,600	8,339	1170	28	0,480	29897
4	11,580	7,635	996	24	0,760	40284
5	13,500	6,553	1557	37	0,440	36470
6	14,900	5,941	1551	37	0,600	49517
7	15,800	5,604	1951	47	0,640	66454
8	17,200	5,151	1494	36	3,840	305391
9	18,260	4,854	2253	54	1,400	167871
10	18,920	4,687	1758	42	7,000	654915
11	20,660	4,296	2129	51	6,240	707113
12	21,140	4,199	3538	85	1,440	271182
13	22,500	3,948	2061	49	9,960	1092504
14	22,960	3,870	2156	52	10,840	1243943
15	24,340	3,654	2584	62	5,080	698513
16	25,540	3,485	3017	73	4,320	693661
17	26,120	3,409	2257	54	17,120	2056406
18	27,220	3,273	1693	41	23,720	2137625
19	28,100	3,173	1645	39	25,560	2238063

Figura 1

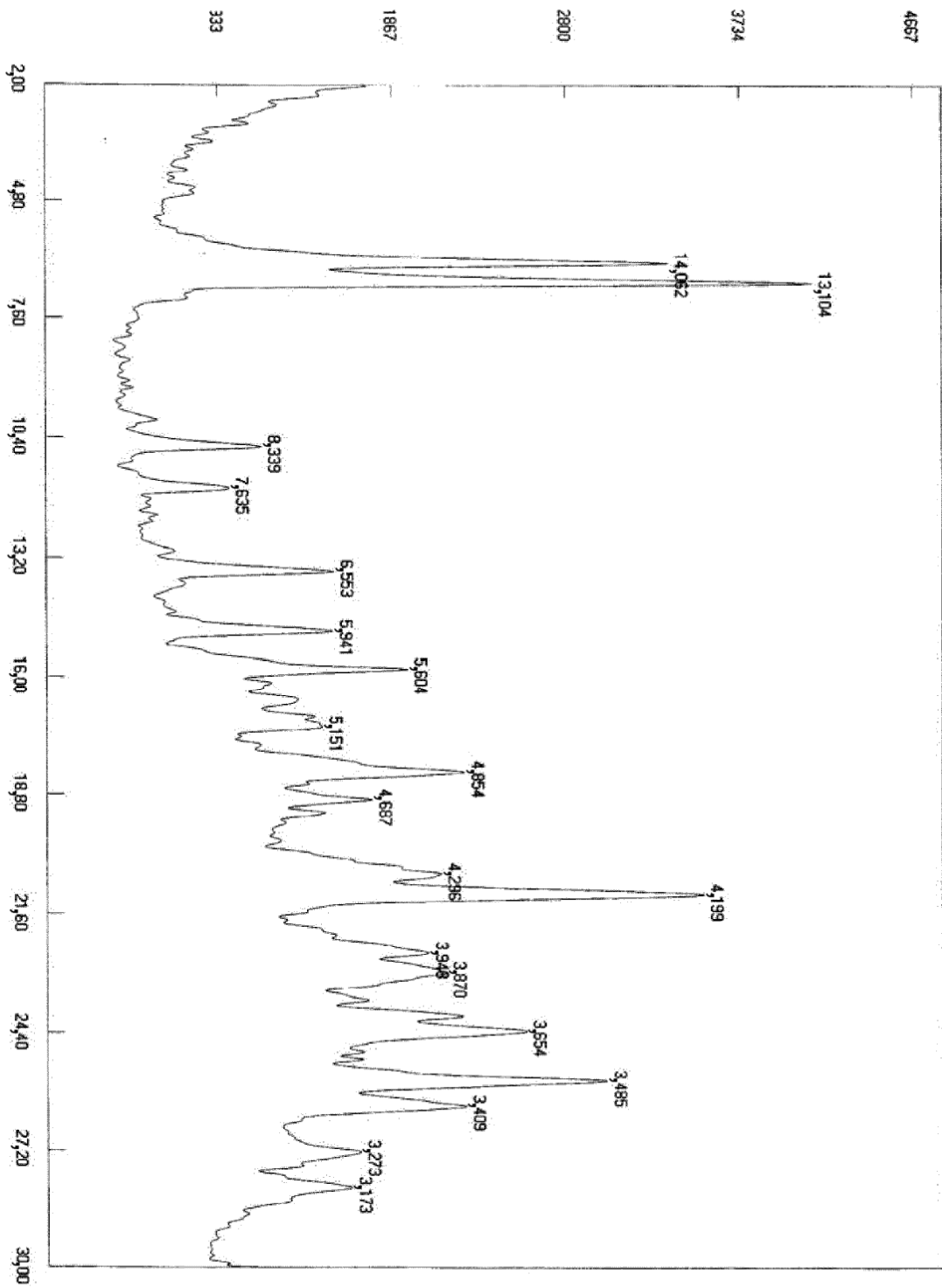


Figura 1



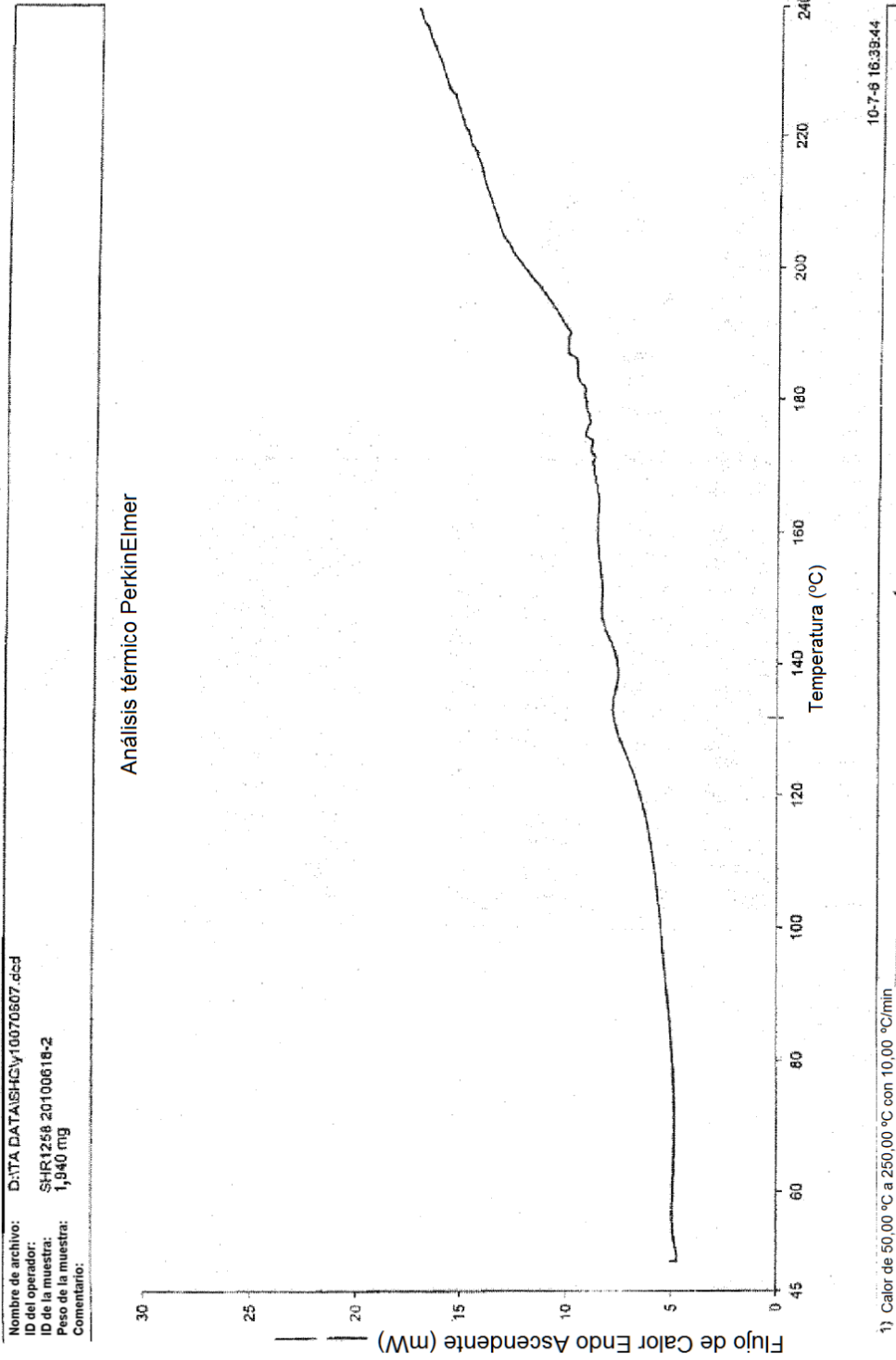


Figura 2

**Informe de ensayo de difracción de rayos X**

Nombre de archivo: 20101227    Nombre de muestra: ShR-1258    Repetición: 1  
 Ángulo inicial: 2    Ángulo final: 30    Tamaño de paso: 02  
 Velocidad de exploración: 8    Tiempo de integración: 15    Objetivo: Cu  
 Corriente y tensión del tubo: 40 kV 40 mA    Ranura: 2/4/0.5/0.2

Número	2θ	valor d	Conteo	Intensidad relativa	Anchura de media altura	Intensidad de integración
2	4,880	18,093	686	43	0,020	730
3	5,660	15,601	649	41	0,020	691
4	8,800	10,040	546	35	0,020	582
5	10,520	8,402	549	35	0,020	584
6	12,500	7,075	597	38	0,020	636
7	13,000	6,804	617	39	0,020	656
8	13,960	6,339	763	48	0,020	812
9	14,360	6,163	749	48	0,020	797
10	14,620	6,054	817	52	0,020	870
11	15,360	5,764	896	57	11,200	534187
12	15,640	5,661	963	61	7,560	387668
13	16,080	5,507	1054	67	6,880	385933
14	16,860	5,254	1151	73	7,400	453343
15	17,520	5,058	1262	80	8,600	577530
16	18,420	4,813	1364	87	8,440	612640
17	20,260	4,380	1451	93	11,560	892996
18	21,020	4,223	1549	99	11,880	979373
19	21,260	4,176	1510	96	13,520	1086733
20	22,220	3,997	1557	99	14,280	1183594
21	23,340	3,808	1533	98	16,560	1351095
22	23,700	3,751	1509	96	18,400	1477512
23	23,940	3,714	1559	100	17,720	1470660
24	25,560	3,482	1512	96	22,120	1780321
25	25,860	3,442	1384	88	23,280	1714901
26	26,820	3,321	1285	82	27,000	1847037
27	27,060	3,292	1275	81	27,520	1867090
28	27,460	3,245	1134	72	29,040	1752634
29	28,580	3,121	1029	66	33,360	1827829
30	28,820	3,095	945	60	34,840	1753136

**Figura 3**

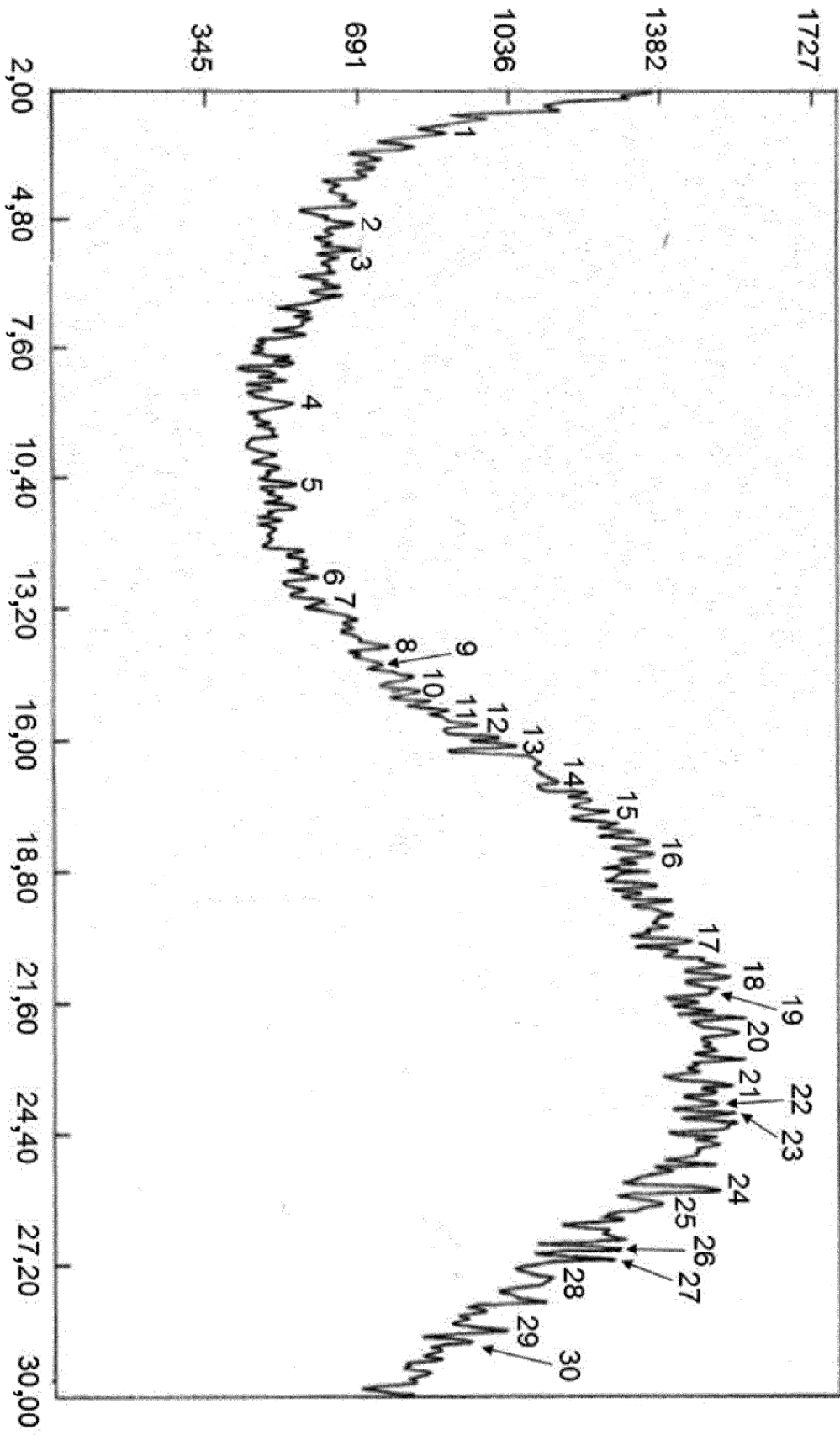
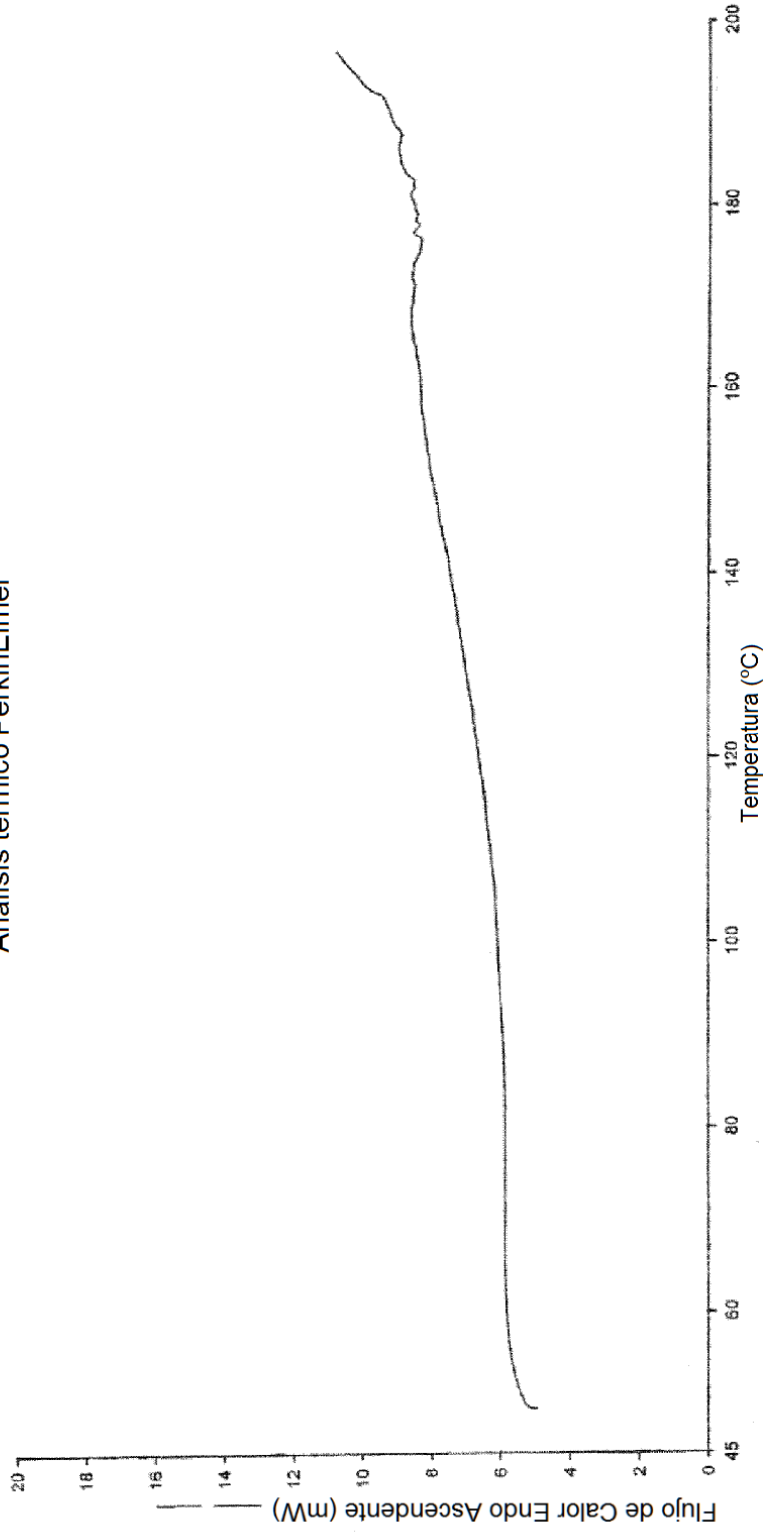


Figura 3

Nombre de archivo: D:\TA DATA\SHGW1011404.dcd  
ID del operador: SHR-1258马来酸酐 批号 20101227  
Peso de la muestra: 2,271 mg  
Comentario:

Análisis térmico PerkinElmer



1) Calor de 50,00 °C a 200,00 °C con 10,00 °C/min  
11-1-14 13:35:42

Figura 4