

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 500**

51 Int. Cl.:

C07C 235/46 (2006.01)
C07C 235/60 (2006.01)
A61K 31/609 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61J 3/02 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2005 E 16161529 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 3058944**

54 Título: **Formas polimórficas cristalinas de N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico**

30 Prioridad:

06.05.2004 US 569476 P
15.10.2004 US 619418 P

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

31.01.2020

73 Titular/es:

EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)
240 Cedar Knolls Road
Cedar Knolls, New Jersey 07927, US

72 Inventor/es:

LEVCHIK, HALINA;
SINGH, BRAHMA;
MAJURU, SHINGAI y
HARRIS, JAMILA

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

Observaciones:

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

ES 2 739 500 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 polimórficas cristalinas de *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la forma polimórfica cristalina III de *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico y a composiciones farmacéuticas que la contienen.

10 Antecedentes de la invención

La patente de EE.UU. n.º 5.650.386 describe el ácido *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprílico y sus sales, y su uso para facilitar la administración de diversos agentes activos. El documento US 2002/065255 describe la forma polimórfica denominada forma I en la presente patente.

15

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a la forma polimórfica III de *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico ("SNAC"). Se ilustran seis formas polimórficas de SNAC (denominadas de aquí en adelante Formas I-VI) y una forma amorfa de SNAC. Las realizaciones de la invención son:

20

La invención se realiza además mediante los siguientes puntos:

1. Un polimorfo cristalino de *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico, en el que el polimorfo cristalino es trihidrato de *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico (Forma III).

25

2. El polimorfo cristalino de la realización 1, donde el trihidrato de *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico (Forma III) presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuK α en una longitud de onda de 1,54056 Å) que tiene picos en grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ a 6,69; 11,31; 13,58; 16,41; 16,80; 17,91; 19,92; 20,56; 21,32; 21,60; 23,56; 24,84 y 30,01.

30

3. El polimorfo cristalino de la realización 1, donde el trihidrato de *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico (Forma III) presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuK α en una longitud de onda 1,54056 Å) con picos en grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ a 6,69; 13,58 y 16,80.

35

4. El polimorfo cristalino de la realización 3, donde el polimorfo cristalino tiene un inicio de punto de fusión determinado por calorimetría de barrido diferencial a aproximadamente 198 °C.

5. Una composición farmacéutica que comprende (A) (i) el polimorfo cristalino de una cualquiera de las realizaciones 2-4 y (B) un agente biológicamente activo.

40

6. La composición farmacéutica de la realización 5, donde el agente biológicamente activo es heparina.

7. La composición farmacéutica de la realización 6, donde el agente biológicamente activo es heparina de bajo peso molecular.

45

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1, 6, 11, 16, 21, 26 y 43 son difractogramas de rayos X en polvo (XRPD) de las Formas I-VI de SNAC y SNAC amorfo (que contiene aproximadamente el 10 % de Forma III de SNAC), respectivamente, preparadas en los Ejemplos 1-6 y 14.

50

Las Figuras 2, 7, 12, 17, 22, 27 y 44 son análisis de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de las Formas I-VI de SNAC y SNAC amorfo (que contiene aproximadamente el 10 % de Forma III de SNAC), respectivamente, preparadas en los Ejemplos 1-6 y 14.

55

Las Figuras 3, 8, 13, 18, 23, 28 y 45 son análisis termogravimétricos (TGA) de las Formas I-VI de SNAC y SNAC amorfo (que contiene aproximadamente el 10 % de Forma III de SNAC), respectivamente, preparadas en los Ejemplos 1-6 y 14.

60

Las Figuras 4, 9, 14, 19, 24, 29 y 46 son espectros de FTIR de las Formas I-VI de SNAC y SNAC amorfo (que contiene aproximadamente el 10 % de Forma III de SNAC), respectivamente, preparadas en los Ejemplos 1-6 y 14.

Las Figuras 5, 10, 15, 20, 25, 30 y 47 son espectros de adsorción/desorción de humedad de las Formas I-VI de SNAC y SNAC amorfo (que contiene aproximadamente el 10 % de Forma III de SNAC), respectivamente,

65

preparadas en los Ejemplos 1-6 y 14.

Las Figuras 31 y 32 son gráficos de las concentraciones en plasma de heparina en macacos cangrejeros frente al tiempo tras la administración oral de cápsulas de Forma I o III de SNAC y heparina preparadas en el Ejemplo 7.

5

La Figura 33 es un gráfico de las concentraciones en plasma de heparina en macacos cangrejeros frente al tiempo tras la administración oral de cápsulas de la Forma I o III de SNAC y heparina preparadas en el Ejemplo 7.

Las Figuras 34 y 35 son gráficos de las concentraciones en plasma de heparina en macacos cangrejeros frente al tiempo tras la administración oral de cápsulas de Forma I o III de SNAC y heparina preparadas en el Ejemplo 8.

10

La Figura 36 es un gráfico de las concentraciones en plasma de heparina en macacos cangrejeros frente al tiempo tras la administración oral de cápsulas de la Forma I o III de SNAC y heparina preparadas en el Ejemplo 8.

La Figura 37 es un gráfico de la cantidad en peso de un microgránulo de Forma I o III de SNAC disuelto durante 15 minutos en agua desionizada a 37 °C (Ejemplo 9).

15

La Figura 38 es un gráfico de la cantidad en peso de un microgránulo de Forma I, II, III o IV de SNAC disuelto durante 15 minutos en agua desionizada a 37 °C (Ejemplo 9).

20

La Figura 39 muestra los XRPD de la Forma I de SNAC antes y después de la molienda en molino de bolas (Ejemplo 11).

La Figura 40 muestra los XRPD de la Forma I de SNAC antes y después de la granulación en húmedo (Ejemplo 12).

25

La Figura 41 muestra los XRPD de la Forma I de SNAC antes y después de la compresión (Ejemplo 13).

La Figura 42 muestra los XRPD de la Forma III de SNAC antes y después de la compresión (Ejemplo 13).

30 Descripción detallada de la invención

Definiciones

El término "polimorfo" se refiere a formas cristalográficamente distintas de una sustancia.

35

El término "hidrato", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, (i) una sustancia que contiene agua combinada en forma molecular e (ii) una sustancia cristalina que contiene una o más moléculas de agua de cristalización o un material cristalino que contiene agua libre.

El término "SNAC", como se usa en el presente documento, se refiere a *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico. A menos que se indique otra cosa, el término "SNAC", como se usa en el presente documento, se refiere a todos los polimorfos de SNAC.

40

La expresión "hidrato de SNAC 1/3", como se usa en el presente documento, se refiere a una forma cristalina de SNAC en la que una molécula de agua está asociada con tres moléculas de SNAC.

45

La expresión "trihidrato de SNAC", como se usa en el presente documento, se refiere a una forma cristalina de SNAC en la que tres moléculas de agua están asociadas con cada molécula de SNAC.

El término "solvato", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, un complejo molecular o iónico de moléculas o iones de un disolvente con moléculas o iones de SNAC. El término "cosolvato", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, un complejo molecular o iónico de moléculas o iones de dos o más solventes con moléculas o iones de SNAC.

50

La expresión "agente de administración", como se usa en el presente documento, se refiere a SNAC, incluyendo sus formas polimórficas cristalinas.

55

Una "cantidad eficaz de fármaco" es una cantidad del agente activo (por ejemplo, heparina) que es eficaz para tratar o prevenir una afección en un organismo vivo a quien se administra a lo largo de cierto período de tiempo, por ejemplo, proporciona un efecto terapéutico durante un intervalo de dosificación deseado. Las dosis eficaces variarán, tal como reconocen aquellos expertos en la materia, dependiendo de la vía de administración, del uso de excipientes y de la posibilidad de uso simultáneo con otros agentes para tratar una afección.

60

El término "tratar", "tratamiento" o "tratado/a" se refiere a administrar un agente activo con el fin de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, avanzar la curación o alterar una afección (por ejemplo, una enfermedad),

65

los síntomas de la afección o la predisposición a la afección.

Una "cantidad eficaz de agente de administración" es una cantidad del agente de administración que potencia la absorción de una cantidad deseada del agente activo por cualquier vía de administración (tal como las citadas en la presente solicitud incluyendo, pero sin limitación, la vía oral (por ejemplo, a través de una membrana biológica en el tracto gastrointestinal), nasal, pulmonar, vía dérmica, vaginal y/u ocular).

El término "heparina", como se usa en el presente documento, se refiere a todas las formas de heparina, incluyendo, pero sin limitación, heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular (por ejemplo, tinzaparina (incluyendo tinzaparina sódica)), heparina de peso molecular muy bajo y heparina de peso molecular ultra bajo. Un tipo preferido de heparina es la heparina no fraccionada, tal como la heparina sódica (por ejemplo, heparina sódica USP). La expresión "heparina de bajo peso molecular" se refiere, en general, a heparina en la que al menos el 80 % (en peso) de la heparina tiene un peso molecular de entre aproximadamente 3.000 y aproximadamente 9.000 Da. Los ejemplos no limitantes de heparina de bajo peso molecular incluyen tinzaparina, enoxaprina y daltiparina. La tinzaparina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la trombosis venosa profunda sintomática aguda con o sin embolia pulmonar cuando se administra junto con warfarina sódica. La sal sódica de tinzaparina está disponible con la marca registrada Innohep™ de Pharmion Corporation of Boulder, CO. La expresión "heparina de muy bajo peso molecular" se refiere, en general, a heparina en la que al menos el 80 % (en peso) de la heparina tiene un peso molecular de entre aproximadamente 1.500 y aproximadamente 5.000 Da. Los ejemplos no limitantes de heparina de muy bajo peso molecular incluyen bempiparina. La expresión "heparina de peso molecular ultra bajo" se refiere, en general, a heparina en la que al menos el 80 % (en peso) de la heparina tiene un peso molecular de entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 2.000 Da. Los ejemplos no limitantes de heparina de peso molecular ultra bajo incluyen fondiparinux.

El término "insulina" se refiere a todas las formas de insulina, incluyendo, pero sin limitación, insulina derivada de manera natural y formas sintéticas de insulina, tales como las descritas en las patentes de EE.UU. n.º 4.421.685, 5.474.978 y 5.534.488.

El término "AUC", como se usa en el presente documento, significa área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo, calculada mediante la regla trapezoidal a lo largo del intervalo de dosificación completo, por ejemplo, un intervalo de 24 horas.

El término "media/medio", cuando sigue a un valor farmacocinético (por ejemplo, un máximo medio) representa el valor de la media aritmética del valor farmacocinético a menos que se especifique de otro modo.

Como se usa en el presente documento, El término "aproximadamente", en general, significa más/menos el 10 %, preferentemente más/menos el 5 %, y más preferentemente más/menos el 1 % de un valor dado. Como alternativa, el término "aproximadamente" significa que un valor puede estar dentro de un intervalo de error científicamente aceptable para ese tipo de valor, lo que dependerá del carácter cualitativo que pueda tener una medición dadas las herramientas disponibles.

Forma I de SNAC anhidra

La forma polimórfica cristalina I del SNAC es anhidra. La Forma I es estable a temperatura ambiente, y no cambia la forma del cristal cuando se somete a molienda (por ejemplo, molienda con molino de bolas) o a compresión (por ejemplo, compresión directa). La Forma I, sin embargo, se convierte a la Forma III cuando se granula en húmedo con una cantidad suficiente de agua durante un tiempo suficiente. De acuerdo con la calorimetría de barrido diferencial (DSC), la Forma I tiene un punto de fusión que se inicia a aproximadamente 198 °C (véase la Figura 2).

La Forma I de SNAC tiene un patrón de XRPD esencialmente idéntico al que se muestra en la Figura 1. En la siguiente Tabla 1, se proporcionan las ubicaciones de los picos característicos del XRPD (expresadas en grados 2θ ± 0,2; 0,1; 0,05 o 0,01 ° 2θ) y el espaciado d para la Forma I. Las ubicaciones de los picos de XRPD marcadas con "(U)" en la Tabla 1 son exclusivas de la Forma I. Por ejemplo, el máximo a 2,98 ° 2θ ± 0,2; 0,1; 0,05 o 0,01 ° 2θ es único de la Forma I.

Tabla 1

Picos característicos del XRPD (expresados en grados 2θ) de la Forma I de SNAC

Grados 2θ ± 0,2 ° 2θ	d (Å)
2,98 (U)	29,59

Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)
5,85	15,09
8,66	10,20
11,56	7,65
14,53 (U)	6,09
15,72 (U)	5,63
18,88	4,69
22,12	4,02
26,36 (U)	3,38
30,88	2,89

La Forma I puede prepararse mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 que figura a continuación.

La Forma I también puede prepararse calentando las Formas III, V o VI, o una mezcla de las mismas a una temperatura de al menos 50 °C (pero preferentemente inferior a 110 °C).

La Forma I puede prepararse además calentando SNAC amorfo a una temperatura de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 °C, y preferentemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 80 °C, durante un tiempo suficiente para formar la Forma I de SNAC.

10

Otro método para preparar la Forma I es la liofilización de cualquier forma de SNAC que no sea la Forma I para producir la Forma I. Por ejemplo, se pueden liofilizar una o más de las Formas II-VI de SNAC y/o SNAC amorfo para producir la Forma I.

15 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene la Forma I de SNAC, en la que menos del 90, 80, 70 o 60 % del SNAC es cristalino (basado en el 100 % del peso total del SNAC).

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, tal como en forma de comprimido, que comprende una mezcla molida (por ejemplo, en molino de bolas) o comprimida directamente de la Forma I de SNAC y al menos un agente activo y/o un aditivo farmacéuticamente aceptable (tal como los que se describen a continuación). Preferentemente, la composición farmacéutica (o mezcla molida o comprimida directamente) incluye al menos el 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98 o 99 % en peso de la Forma I basado en el peso total de SNAC de la composición farmacéutica (o mezcla molida o comprimida directamente).

25 **Forma II de hidrato de SNAC**

La Forma II polimórfica cristalina es un hidrato de SNAC. Sin desear quedar ligado por ninguna teoría en particular, el inventor teoriza que la Forma II es un hidrato 1/3 (es decir, tiene aproximadamente 1 mol de agua por cada 3 moles de SNAC (también denominado hidrato 1/3 de SNAC)). La Forma II es estable a temperatura ambiente. De acuerdo con la DSC, la Forma II tiene un punto de fusión que se inicia a aproximadamente 199 °C (véase la Figura 7). La Forma II de SNAC tiene un patrón de XRPD esencialmente idéntico al que se muestra en la Figura 6. En la siguiente Tabla 2, se proporcionan las ubicaciones de los picos característicos del XRPD (expresadas en grados $2\theta \pm 0,2; 0,1; 0,05$ o $0,01^\circ 2\theta$) y el espaciado d para la Forma II. Las ubicaciones de los picos de XRPD marcadas con "(U)" en la Tabla 2 son exclusivas de la Forma II. Por ejemplo, los picos a $3,29; 11,96$ y $17,76^\circ 2\theta \pm 0,2; 0,1; 0,05$ o $0,01^\circ 2\theta$ son exclusivos de la Forma II.

Tabla 2Picos característicos del XRPD (expresados en grados 2θ) de la Forma II de SNAC

5

Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ	d (Å)
3,29 (U)	26,83	19,44	4,56	26,20 (U)	3,40
5,78 (U)	15,27	20,16	4,40	26,48 (U)	3,36
6,56 (U)	13,46	20,72 (U)	4,28	26,88 (U)	3,31
8,76	10,08	21,12 (U)	4,20	27,73 (U)	3,21
11,53	7,67	21,84	4,07	28,95	3,08
11,96 (U)	7,39	22,48	3,95	30,12 (U)	2,96
14,47 (U)	6,11	23,44 (U)	3,79	30,69 (U)	2,91
17,12 (U)	5,17	23,96 (U)	3,71	31,57 (U)	2,83
17,76 (U)	4,99	24,56 (U)	3,62	32,76 (U)	2,73
18,08 (U)	4,90	25,16 (U)	3,54	34,99 (U)	2,56
18,76 (U)	4,72	25,40 (U)	3,50	37,98 (U)	2,37

La forma II de SNAC se puede preparar mediante secado (por ejemplo, secando en tambor) un solvato (por ejemplo, un solvato de etanol o solvato de metanol) de SNAC sin agitación y exponiendo el SNAC seco a la humedad durante un tiempo suficiente para producir la Forma II del SNAC. Preferentemente, las etapas de secado y exposición se realizan en un recipiente cerrado. La etapa de exposición se puede realizar tras la etapa de secado. El SNAC seco puede almacenarse opcionalmente en un ambiente húmedo (por ejemplo, en condiciones ambientales o en un ambiente húmedo (por ejemplo, una humedad relativa del 10 o 20 %, o superior)) para generar la conversión de cualquier SNAC restante, que no sea la Forma II de SNAC, en la Forma II. Se puede preparar un solvato de etanol de SNAC mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

10

15

Forma III de hidrato de SNAC - Realización de la presente invención

La Forma III polimórfica cristalina es un hidrato de SNAC. Sin desear quedar ligado por ninguna teoría en particular, el inventor teoriza que la Forma III es un trihidrato (es decir, tiene aproximadamente 3 moles de agua por cada mol de SNAC (también denominado trihidrato de SNAC)). La Forma III es estable a temperatura ambiente, y no cambia la forma del cristal cuando se somete a compresión (por ejemplo, compresión directa). De acuerdo con la calorimetría de barrido diferencial (DSC), la Forma III tiene un punto de fusión que se inicia a aproximadamente 198 °C (véase la Figura 12). La Forma III de SNAC tiene un patrón de XRPD esencialmente idéntico al que se muestra en la Figura 11. En la siguiente Tabla 3, se proporcionan las ubicaciones de los picos característicos del XRPD (expresadas en grados $2\theta \pm 0,2; 0,1; 0,05$ o $0,01^\circ 2\theta$) y el espaciado d para la Forma III. Las ubicaciones de los picos de XRPD marcadas con "(U)" en la Tabla 3 son exclusivas de la Forma III. Por ejemplo, los picos a 6,69; 13,58 y 16,80° $2\theta \pm 0,2; 0,1; 0,05$ o $0,01^\circ 2\theta$ son exclusivos de la Forma III.

20

25

Tabla 3Picos característicos del XRPD (expresados en grados 2θ) de la Forma III de SNAC

30

Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)
6,69 (U)	13,20	20,56 (U)	4,32
11,31 (U)	7,78	21,32 (U)	4,16

Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)
13,58 (U)	6,51	21,60 (U)	4,11
16,41 (U)	5,40	23,56 (U)	3,77
16,80 (U)	5,27	24,84 (U)	3,58
17,91 (U)	4,95	26,13	3,41
19,40	4,57	28,80	3,10
19,92 (U)	4,45	30,01 (U)	2,97
20,16	4,40		

La Forma III puede prepararse exponiendo la Forma I, II, IV, V o VI o una mezcla de las mismas a un ambiente que tenga una humedad relativa del 75 %, 85 %, 90 % o superior, durante un tiempo suficiente (por ejemplo, siete días o más), obteniéndose la Forma III. Por ejemplo, la Forma III se puede preparar exponiendo cualquiera de las Formas I, 5 II o IV-VI a un ambiente que tenga una humedad relativa del 75 % o superior durante al menos siete días (por ejemplo, hasta que el contenido de humedad del material sea a menos del 15 % p/p). Si el contenido de humedad del material es significativamente superior al 15 % p/p, el material se seca preferentemente en condiciones ambientales hasta que el material tenga un contenido de humedad del aproximadamente 15 % p/p.

10 La Forma III también puede prepararse exponiendo el SNAC amorfo a la humedad (es decir, un ambiente que tiene una humedad relativa superior al 0 % y preferentemente superior al 5 o 10 %) durante un tiempo suficiente para obtener la Forma III.

La Forma III también se puede preparar mediante granulación húmeda (granulación acuosa) de la Forma I, II, IV, V o 15 IV de SNAC o SNAC amorfo, o una mezcla de los mismos. De acuerdo con una realización, la Forma I es granulada en húmedo. La Forma III producida se puede dirigir posteriormente (por ejemplo, a 50 °C), obteniéndose la Forma I de SNAC nuevamente.

Otro método más para preparar la Forma III es mediante la exposición de la Forma V o VI de SNAC, o una mezcla 20 de las mismas, a un ambiente con una humedad relativa del 30 %, 35 %, 40 %, 50 % o superior, durante un tiempo suficiente para producir la Forma III. Otro método para preparar la Forma III consiste en exponer la Forma VI de SNAC o una mezcla de la misma a un ambiente que tenga una humedad relativa del 10 %, 20 %, 30 % o superior, durante un tiempo suficiente para producir la Forma III.

25 La forma III también se puede preparar mediante la cristalización de SNAC en agua. Los cristales formados se pueden aislar, por ejemplo, mediante filtración y secado en condiciones ambientales. Preferentemente, el secado se realiza a menos de 40 o 35 °C.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, tal como en forma de comprimido, que 30 comprende una mezcla comprimida directamente de la Forma III de SNAC y al menos un agente activo y/o un aditivo farmacéuticamente aceptable (tal como los que se describen a continuación). Preferentemente, la composición farmacéutica (o mezcla comprimida directamente) incluye al menos el 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98 o 99 % en peso de la Forma III basado en el peso total de SNAC de la composición farmacéutica (o mezcla comprimida directamente).

35

Forma IV de SNAC anhidra

La forma polimórfica cristalina IV del SNAC es anhidra. La Forma IV es estable a temperatura ambiente. Además, la Forma IV es menos soluble en acetonitrilo y más estable termodinámicamente que la Forma I en condiciones 40 ambientales. De acuerdo con la calorimetría de barrido diferencial (DSC), la Forma IV tiene un punto de fusión que se inicia a aproximadamente 199 °C (véase la Figura 17). La Forma IV de SNAC tiene un patrón de XRPD esencialmente idéntico al que se muestra en la Figura 16. En la siguiente Tabla 4, se proporcionan las ubicaciones de los picos característicos del XRPD (expresadas en grados $2\theta \pm 0,2; 0,1; 0,05$ o $0,01^\circ 2\theta$) y el espaciado d para la Forma IV. Las ubicaciones de los picos de XRPD marcadas con "(U)" en la Tabla 4 son exclusivas de la Forma IV. 45 Por ejemplo, los picos a 8,61; 17,04 y 23,28° $2\theta \pm 0,2; 0,1; 0,05$ o $0,01^\circ 2\theta$ son exclusivos de la Forma IV.

Tabla 4Picos característicos del XRPD (expresados en grados 2θ) de la Forma IV de SNAC

5

Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)
3,16 U	27,91	18,92	4,68
5,89	14,98	20,80	4,27
6,32 U	13,97	21,16	4,19
8,61 U	10,26	22,36 U	3,97
11,55 U	7,65	23,28 U	3,82
14,45 U	6,13	23,76 U	3,74
17,04 U	5,20		

La Forma IV puede prepararse calentando la Forma I, II, III, V o VI de SNAC, o una mezcla de las mismas, a una temperatura entre aproximadamente 110 o 150 °C y el punto de fusión de SNAC durante un tiempo suficiente para producir la Forma IV. Por ejemplo, la Forma II de SNAC puede calentarse (tal como en un horno en seco) hasta una temperatura superior a la temperatura de transición del material desolvatado, pero inferior a la temperatura de fusión de SNAC (por ejemplo, la deshidratación ocurre a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, iniciándose a aproximadamente 130-140 °C) hasta que se forme la Forma IV (por ejemplo, durante varias horas). Después de la formación, la Forma IV se puede enfriar y recuperar.

10

15 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene la Forma IV de SNAC, en la que al menos el 50, 60, 70, 80 o 90 % del SNAC es cristalino (basado en el 100 % del peso del SNAC).

Cosolvato de metanol-agua de la Forma V de SNAC

20 La Forma V polimórfica cristalina de SNAC es un cosolvato de metanol-agua (aproximadamente 0,8 moles de metanol y 2 moles de agua por 1 mol de SNAC). De acuerdo con la calorimetría de barrido diferencial (DSC), la Forma V tiene un punto de fusión que se inicia a aproximadamente 197 °C (véase la Figura 22). La Forma V de SNAC tiene un patrón de XRPD esencialmente idéntico al que se muestra en la Figura 21. En la siguiente Tabla 5, se proporcionan las ubicaciones de los picos característicos del XRPD (expresadas en grados $2\theta \pm 0,2; 0,1; 0,05$ o $0,01^\circ 2\theta$) y el espaciado d para la Forma V. Las ubicaciones de los picos de XRPD marcadas con "(U)" en la Tabla 5 son exclusivas de la Forma V. Por ejemplo, los picos a 6,59; 9,96; 10,86; 13,87; 17,29 y 19,92 ° $2\theta \pm 0,2; 0,1; 0,05$ o $0,01^\circ 2\theta$ son exclusivos de la Forma V.

30

Tabla 5Picos característicos del XRPD (expresados en grados 2θ) de la Forma V de SNAC

Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	d (Å)
6,24 U	14,15	21,35 U	4,16	32,13 U	2,78
6,59 U	13,39	22,68 U	3,92	33,03 U	2,71
9,96 U	8,87	22,92 U	3,88	34,04 U	2,63
10,86 U	8,14	24,16 U	3,68	35,44 U	2,53
13,87 U	6,38	24,64 U	3,61	35,64 U	2,52
16,35	5,42	25,04 U	3,55	35,92 U	2,50

ES 2 739 500 T3

Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ	d (Å)
17,29 U	5,12	26,13	3,41	36,49 U	2,46
18,99 U	4,67	30,20 U	2,96	37,50 U	2,40
19,92 U	4,45	30,48 U	2,93	39,03 U	2,31
20,44 U	4,34	31,52 U	2,84		

La Forma V se puede preparar mediante la cristalización de SNAC (por ejemplo, Forma I-IV o VI de SNAC, o una mezcla de las mismas (por ejemplo, una mezcla de Formas I y III)) en una solución de metanol a una humedad relativa de al menos aproximadamente el 30, 40 o 50 %. Preferentemente, la solución de metanol está esencialmente libre o completamente libre de agua. Por ejemplo, la Forma V puede prepararse preparando una solución saturada de SNAC (por ejemplo, Forma I-IV o VI de SNAC, o una mezcla de las mismas) en metanol a una humedad relativa de al menos aproximadamente el 30, 40 o 50 %, y enfriando la solución, por ejemplo, hasta la temperatura ambiente o inferior (tal como en un baño de hielo). El precipitado resultante se puede filtrar y secar.

- 10 La Forma V también puede prepararse mediante el equilibrio de las Formas I-IV o VI de SNAC con metanol. Preferentemente, el metanol está esencial o completamente libre de agua. Por ejemplo, la Forma V puede prepararse suspendiendo cualquiera de las Formas I-IV o VI, o una mezcla de las mismas, en metanol a una humedad relativa de al menos el 30, 40 o 50 % (por ejemplo, para provocar la precipitación del SNAC en la solución) y manteniendo la mezcla en suspensión a temperatura ambiente durante un tiempo suficiente para formar la Forma V (por ejemplo, varios días). Preferentemente, se usa un exceso de metanol (es decir, la proporción molar del metanol con respecto al SNAC es superior a 1). El sólido resultante se puede recuperar, por ejemplo, mediante filtración al vacío y secado al aire.

Cosolvato de etanol-agua de la Forma VI de SNAC

- 20 La Forma VI polimórfica cristalina de SNAC es un cosolvato de etanol-agua (aproximadamente 0,6 moles de metanol y 2 moles de agua por 1 mol de SNAC). De acuerdo con la calorimetría de barrido diferencial (DSC), la Forma VI tiene un punto de fusión que se inicia a aproximadamente 197 °C (véase la Figura 27). La Forma VI de SNAC tiene un patrón de XRPD esencialmente idéntico al que se muestra en la Figura 26. En la siguiente Tabla 6, se proporcionan las ubicaciones de los picos característicos del XRPD (expresadas en grados $2\theta \pm 0,2$; $0,1$; $0,05$ o $0,01^\circ 2\theta$) y el espaciado d para la Forma V. Las ubicaciones de los picos de XRPD marcadas con "(U)" en la Tabla 6 son exclusivas de la Forma VI. Por ejemplo, los picos a 9,60; 10,43; 12,68 y 16,58 $2\theta \pm 0,2$; $0,1$; $0,05$ o $0,01^\circ 2\theta$ son exclusivas de la Forma VI.

30

Tabla 6

Picos característicos del XRPD (expresados en grados 2θ) de la Forma VI de SNAC

Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ	d (Å)
5,68 U	15,55	18,96 U	4,68	25,56 U	3,48
6,35 U	13,91	19,37	4,58	26,98 U	3,30
6,72	13,13	19,88 U	4,46	27,36 U	3,26
9,60 U	9,20	20,95 U	4,24	28,68 U	3,11
10,43 U	8,47	21,54 U	4,12	29,35 U	3,04
11,31	7,82	22,08 U	4,02	30,48 U	2,93
12,68 U	6,97	22,36 U	3,97	30,84 U	2,89
14,95 U	5,92	22,95	3,87	31,91	2,80

Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ	d (Å)	Grados $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ	d (Å)
16,58 U	5,34	23,76	3,74	34,00 U	2,63
17,46 U	5,08	24,24 U	3,67	36,16 U	2,48
18,12 U	4,89	25,08 U	3,55	38,32 U	2,34

La Forma VI se puede preparar mediante la cristalización de SNAC (por ejemplo, Formas I-V o una mezcla de las mismas) en una solución de etanol a una humedad relativa de al menos aproximadamente el 30, 40 o 50 %. Por ejemplo, la Forma VI se puede preparar preparando una solución saturada de SNAC (por ejemplo, la Forma I-V de SNAC o una mezcla de las mismas) en etanol a una humedad relativa de al menos aproximadamente el 30, 40 o 50 % y enfriando la solución resultante hasta la temperatura ambiente o inferior (por ejemplo, en un baño de hielo). El precipitado resultante luego se puede filtrar y secar.

La Forma VI también puede prepararse suspendiendo cualquiera de las Formas I-V en etanol a una humedad relativa de al menos aproximadamente el 10, 20 o 30 %. Por ejemplo, la Forma VI se puede preparar mediante la adición de cualquiera de las Formas I-V al etanol para formar un precipitado y el mantenimiento de la mezcla en suspensión a temperatura ambiente durante un tiempo suficiente para formar la Forma VI (por ejemplo, varios días). El sólido resultante se puede recuperar, por ejemplo, mediante filtración al vacío y secado al aire.

15 **SNAC amorfo**

El SNAC amorfo es inestable en condiciones ambientales y se convierte en la Forma III al exponerse a la humedad. El SNAC amorfo se puede preparar deshidratando la Forma III del SNAC (por ejemplo, en un vacío) durante un tiempo suficiente para formar el SNAC amorfo. El SNAC amorfo también puede prepararse deshidratando la Forma V o VI del SNAC (por ejemplo, en un vacío) durante un tiempo suficiente para formar el SNAC amorfo.

Los cristales preparados mediante cualquiera de los procedimientos mencionados anteriormente pueden recuperarse mediante cualquier método conocido en la técnica.

25 **Agentes activos**

Los agentes activos adecuados para su uso en la presente invención incluyen agentes biológicamente activos y agentes químicamente activos, incluyendo, pero sin limitación, pesticidas, agentes farmacológicos y agentes terapéuticos.

Los agentes biológica y químicamente activos adecuados incluyen, pero sin limitación, proteínas; polipéptidos; péptidos; hormonas; polisacáridos, mucopolisacáridos y, en particular, mezclas de mucopolisacáridos; hidratos de carbono; lípidos; moléculas orgánicas polares pequeñas (es decir, moléculas orgánicas polares que tienen un peso molecular de 500 Da o inferior); otros compuestos orgánicos; y, en particular, compuestos que, por sí mismos, no pasan (o que solo pasa una fracción de la dosis administrada) a través de la mucosa gastrointestinal y/o son susceptibles a la escisión química por ácidos y enzimas en el tracto gastrointestinal; o cualquier combinación de los mismos.

Ejemplos adicionales de agentes biológicamente activos adecuados incluyen, pero sin limitación, los siguientes, que incluyen fuentes sintéticas, naturales o recombinantes de los mismos: hormonas de crecimiento, incluyendo hormonas de crecimiento humano (hGH), hormonas de crecimiento humano recombinantes (rhGH), crecimiento bovino (hGH), hormonas de crecimiento bovino y hormonas de crecimiento porcino; hormonas liberadoras de hormonas del crecimiento; factor de liberación de hormonas del crecimiento (por ejemplo, análogo g de GRF); interferones, incluyendo α , β y γ ; interleucina-1; interleucina-2; insulina, incluyendo porcina, bovina, humana y humana recombinante, que tienen, opcionalmente, contraiones que incluyen cinc, sodio, calcio y amonio; factor de crecimiento insulínico, que incluye IGF-1; heparina, incluyendo heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de peso molecular muy bajo y heparina de peso molecular ultra bajo; calcitonina, incluyendo de salmón, anguila, porcina y humana; eritropoyetina; factor naturético auricular; antígenos; anticuerpos monoclonales; somatostatina; inhibidores de proteasas; adrenocorticotropina, hormona liberadora de gonadotropina; oxitocina; hormona liberadora de hormona leutinizante; hormona estimulante de folículos; glucocerebrosidasa; trombopoyetina; filgrastim; prostaglandinas; ciclosporina; vasopresina; cromolina sódica (cromoglicato sódico o disódico); vancomicina; desferrioxamina (DFO); bifosfonatos, incluyendo ibandronato, alendronato, tiludronato, etidronato, clodronato, pamidronato, olpadronato e incadronato, y sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, ibandronato sódico); sales de galio (tales como nitrato de galio, nitrato de galio no hidratado y maltolato de galio); aciclovir y sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, aciclovir sódico); hormona paratiroidea (PTH), incluyendo sus fragmentos; agentes anti-migraña tales como BIBN-4096BS y

5 otros antagonistas de proteínas relacionadas con el gen de la calcitonina; agentes antimicrobianos, incluyendo los antibióticos (incluyen antibióticos de acción Gram-positiva, bactericidas, lipopeptidas y antibióticos peptídicos cíclicos, incluyendo la daptomicina), agentes antibacterianos y agentes antifúngicos; vitaminas; análogos, fragmentos, miméticos o derivados modificados de polietilenglicol (PEG) de estos compuestos; o cualquier combinación de los mismos.

10 De acuerdo con una realización, el agente activo es ibandronato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, ibandronato sódico). De acuerdo con otra realización, el agente activo es una sal de galio, tal como nitrato de galio o nitrato de galio no hidratado. De acuerdo con otra realización más, el agente activo es aciclovir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, aciclovir sódico). De acuerdo con otra realización más, el agente activo es heparina. De acuerdo con otra realización más, el agente activo es insulina.

Composiciones farmacéuticas

15 La composición farmacéutica está preferentemente en forma sólida y puede formarse en una forma farmacéutica sólida. La forma farmacéutica sólida puede ser una cápsula, un comprimido o una partícula, tal como un polvo o un sobrecito. El polvo puede estar en forma de un sobrecito que se mezcla con un líquido y se administra. La forma farmacéutica sólida también puede ser un sistema de administración tópica, tal como una pomada, una crema o un semisólido. La forma farmacéutica sólida contemplada puede incluir un sistema de liberación sostenida o de liberación controlada. Preferentemente, la forma farmacéutica sólida es para la administración oral.

25 El polvo puede envasarse en cápsulas o comprimirse en comprimidos, usarse en forma de polvo o incorporarse a una pomada, una crema o un semisólido. Los métodos para formar formas farmacéuticas sólidas son bien conocidos en la técnica.

La cantidad de agente de administración en la forma farmacéutica sólida es una cantidad eficaz de administración y puede determinarse para cualquier compuesto, o agente biológica o químicamente activo en particular mediante métodos conocidos por los expertos en la materia.

30 Tras la administración, el agente activo en la forma de dosificación unitaria se pone en circulación. La biodisponibilidad del agente activo se evalúa fácilmente midiendo una actividad farmacológica conocida en la sangre, por ejemplo, un aumento en el tiempo de coagulación sanguínea causado por la heparina o una disminución en los niveles de calcio en circulación causados por la calcitonina. Como alternativa, los niveles en circulación del propio agente activo pueden medirse directamente.

35 La forma farmacéutica sólida puede incluir aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como excipientes, portadores, diluyentes, estabilizantes, plastificantes, aglutinantes, sustancias de deslizamiento, disgregantes, agentes de carga, lubricantes, plastificantes, colorantes, agentes filmógenos, agentes aromatizantes, conservantes, vehículos de dosificación, tensioactivos, y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Preferentemente, estos aditivos son aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en Remington's, The Science and Practice of Pharmacy, (Gennaro, A. R., ed., 19.^a edición, 1995, Mack Pub. Co.).

45 Los aglutinantes adecuados incluyen, pero sin limitación, almidón, gelatina, azúcares (tales como sacarosa, melaza y lactosa), dihidrato de fosfato de calcio dibásico, gomas naturales y sintéticas (tales como goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, etilcelulosa y ceras.

Los deslizantes adecuados incluyen, pero sin limitación, talco y dióxido de silicio (sílice) (por ejemplo, sílice pirógena y dióxido de silicio coloidal).

50 Los disgregantes adecuados incluyen, pero sin limitación, almidones, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, crospovidona, arcillas, celulosas (tales como celulosa purificada, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica), alginatos, almidones de maíz pregelatinizados y gomas (tales como el agar, goma guar, algarrobo, karaya, pectina y goma de tragacanto). Un disgregante preferido es el glicolato de almidón sódico.

55 Los agentes de carga adecuados incluyen, pero sin limitación, almidones (tales como almidón de arroz), celulosa microcristalina, lactosa (por ejemplo, lactosa monohidratada), sacarosa, dextrosa, manitol, sulfato de calcio, sulfato dicálcico y sulfato tricálcico.

60 Los lubricantes adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido esteárico, estearatos (tales como estearato de calcio y estearato de magnesio), talco, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, fumarato de sodio, cloruro de sodio, polietilenglicol, aceite de semillas de algodón hidrogenado y aceite de ricino.

Los tensioactivos adecuados incluyen, pero sin limitación, laurilsulfato de sodio, lecitina de soja hidroxilada, polisorbatos y copolímeros de bloques de óxido de propileno y óxido de etileno.

65

Sistemas de administración

La cantidad de agente activo usada en una composición farmacéutica de la presente invención es una cantidad eficaz para lograr el fin del agente activo particular para la indicación diana. La cantidad de agente activo en las composiciones es normalmente una cantidad farmacológica, biológica, terapéutica o químicamente eficaz. Sin embargo, la cantidad puede ser inferior a esa cantidad cuando la composición se usa en una forma de dosificación unitaria, porque la forma de dosificación unitaria puede contener una pluralidad de composiciones de agente activo/agente de administración o puede contener una distribución farmacológica, biológica, terapéutica o químicamente eficaz. La cantidad eficaz total puede administrarse luego en unidades acumulativas que contengan, en total, una cantidad eficaz del agente activo.

La cantidad total de agente activo que se va a usar se puede determinar mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. Sin embargo, debido a que las composiciones de la invención pueden administrar agentes activos de manera más eficaz que otras composiciones o composiciones que contienen el agente activo solo, se pueden administrar al sujeto cantidades inferiores de agentes biológica o químicamente activos a las usadas en formas de dosificación unitarias o sistemas de administración anteriores, sin dejar de alcanzar los mismos niveles en sangre ni/o efectos terapéuticos.

En general, la proporción en peso del agente de administración con respecto al agente activo varía de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 1.000:1 y preferentemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 300:1. La proporción en peso variará de acuerdo con el agente activo y la indicación particular para la que se administra el agente activo.

Los agentes de administración desvelados en el presente documento facilitan la administración de agentes biológica y químicamente activos, en particular, en los sistemas oral, sublingual, bucal, intraduodenal, intracolónico, rectal, vaginal, a la mucosa, pulmonar, intranasal y ocular.

Los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para administrar agentes biológica o químicamente activos a cualquier animal, incluyendo, pero sin limitación, aves tales como pollos; mamíferos, tales como roedores, vacas, cerdos, perros, gatos, primates y, en particular, seres humanos; e insectos.

Los compuestos y las composiciones son particularmente ventajosos para administrar agentes química o biológicamente activos que de otra manera serían destruidos o se volverían menos eficaces por las condiciones encontradas antes de que el agente activo alcance su zona diana (es decir, la zona en la que se debe liberar el agente activo de la composición de administración) y dentro del cuerpo del animal al que se administran. En particular, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para administrar por vía oral agentes activos, en especial, aquellos que normalmente no se administran por vía oral, o aquellos para los que se desea una administración mejorada.

Las composiciones que comprenden los compuestos y agentes activos tienen utilidad en la administración de agentes activos a sistemas biológicos seleccionados y en el aumento o la mejora de la biodisponibilidad del agente activo en comparación con la administración del agente activo sin el agente de administración. La administración puede mejorarse mediante la administración de un agente más activo durante un período de tiempo, o en la administración de un agente activo en un determinado período de tiempo (tal como para efectuar una administración más rápida o retrasada) o durante un período de tiempo (tal como una administración sostenida).

Otra realización de la presente invención es un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o para lograr un efecto fisiológico deseado, tal como los enumerados en la siguiente tabla, en un animal mediante la administración de la composición de la presente invención. Las indicaciones específicas para los agentes activos se pueden encontrar en Physicians' Desk Reference (54^a Ed., 2000, Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ). Los agentes activos de la siguiente tabla incluyen sus análogos, fragmentos, miméticos y derivados modificados con polietilenglicol.

Agente activo	Enfermedad y efecto fisiológico
Hormonas de crecimiento, incluyendo hormonas de crecimiento humano (hGH), hormonas de crecimiento humano recombinantes (rhGH), hormonas de crecimiento bovino y hormonas de crecimiento porcino; hormonas liberadoras de hormonas del crecimiento.	Trastornos del crecimiento
Interferones, incluyendo α , β y γ .	Infección vírica, Incluyendo cáncer crónico y esclerosis múltiple

ES 2 739 500 T3

Agente activo	Enfermedad y efecto fisiológico
interleucina-1; interleucina-2.	Infección vírica; cáncer
Insulina, incluyendo porcina, bovina, humana y humana recombinante, que tienen, opcionalmente, contraiones que incluyen cinc, sodio, calcio y amonio; factor de crecimiento insulínico, incluyendo IGF-1.	Diabetes
Heparina, incluyendo heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de peso molecular muy bajo y heparina de peso molecular ultra bajo.	Trombosis; prevención de la coagulación sanguínea
Calcitonina, incluyendo de salmón, anguila, porcina y humana.	Osteoporosis; enfermedades óseas
Eritropoyetina	Anemia
Factor naturético auricular	Vasodilatación
Antígenos	Infección
Anticuerpos monoclonales	Para prevenir el rechazo de injertos; cáncer
Somatostatina	Úlcera sangrante; Gastritis erosiva
Inhibidores de proteasas	SIDA
Adrenocorticotropina	Colesterol alto (a colesterol más bajo)
Hormona liberadora de gonadotropina	Disfunción ovulatoria (para estimular la ovulación)
Factor de liberación de hormona de crecimiento (GRF)	estimula la secreción de la hormona del crecimiento
Oxitocina	Disfunción en el parto (para estimular las contracciones)
Hormona liberadora de hormona leutinizante; hormona estimulante de folículos	Regular la función reproductora
Glucocerebrosidasa	Enfermedad de Gaucher (para metabolizar lipoproteína)
Trombopoyetina	Trombocitopenia
Filgrastim	Reducir la infección en pacientes sometidos a quimioterapia
Prostaglandinas	Hipertensión
Ciclosporina	Rechazo de trasplante
Vasopresina	Enuresis nocturna; antidiurético
Cromolina sódica (cromoglicato sódico o disódico); vancomicina	Asma; alergias
Desferrioxamina (DFO)	Sobrecarga de hierro
Hormona paratiroidea (PTH), incluyendo sus fragmentos.	Osteoporosis; enfermedades óseas
Agentes antimicrobianos, incluyendo antibióticos, agentes antibacterianos y agentes antifúngicos; actúan como Gram-positivos, bactericidas, antibióticos lipopeptídicos y peptídicos cíclicos, e incluye daptomicina y sus análogos	Infección que incluye infección bacteriana Gram-positiva

Agente activo	Enfermedad y efecto fisiológico
Vitaminas	Deficiencias vitamínicas
Bifosfonatos, incluyendo ibandronato, alendronato, tiludronato, etidronato, clodronato, pamidronato, olpadronato e incadronato	Osteoporosis y enfermedad de Paget; Inhibe los osteoclastos
Sales de galio (por ejemplo, nitrato de galio)	Trata y previene la hipercalcemia. Trata o previene un trastorno asociado con la pérdida excesiva (o acelerada) de calcio de los huesos en un mamífero (tales como un ser humano) mediante la administración al mamífero de una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la presente invención. Dichos trastornos incluyen, pero sin limitación, hipercalcemia, osteopenia, osteoporosis, destrucción ósea debida a la metástasis de tumores malignos, hiperparatiroidismo, enfermedad renal, enfermedad iatrogénica (incluyendo las enfermedades inducidas por fármacos) y enfermedad periodontal. Inhibe la reabsorción o liberación de calcio del hueso.
Aciclovir	Trata las infecciones por virus, en especial, las infecciones por herpes tales como el herpes simple 1 y 2 (VHS 1, VHS 2), el virus de la varicela zóster (VZV), el citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (EBV), y otras infecciones por el virus del herpes (por ejemplo, infecciones por el virus del herpes felino). Trata afecciones o síntomas clínicos que están causados por los virus enumerados anteriormente, incluyendo la keratitis herpética, la encefalitis herpética, el herpes labial y las infecciones genitales (causadas por el herpes simple), la varicela y la culebrilla (causada por varicela zóster) y la neumonía por CMV y la retinitis, particularmente en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo los pacientes con trasplante renal y de médula ósea, y pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) mediante la administración de una cantidad eficaz de la composición o forma de dosis unitaria de la presente invención. El virus de Epstein-Barr (EBV) causa mononucleosis infecciosa y también se sugiere como agente causante del cáncer de nasofaringe, linfoma inmunoblástico, linfoma de Burkitt y leucoplasia vellosa.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitación. Todos los porcentajes están en peso, a menos que se especifique lo contrario.

5 DSC

Los puntos de fusión citados se determinaron mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC). Los valores citados se obtuvieron con el software Perkin Elmer Pyris 1 para Windows. El instrumento se calibró para la temperatura usando los puntos de fusión del indio y cinc, y, para la entalpía, usando la entalpía de fusión del indio. Los controles de calibración se realizaron de forma rutinaria usando un patrón de indio. Las muestras se sellaron en una bandeja de aluminio con una tapa rizada que tenía un pequeño orificio. Las muestras se calentaron luego en una atmósfera de nitrógeno de 30 a 250 °C a 10 °C/min. Las muestras sin moler se trituraron ligeramente con un mortero y una mano de mortero antes del análisis para mejorar el contacto térmico con las superficies de la bandeja de muestras.

15 XRPD

El análisis de difracción de rayos X en polvo se realizó con un difractómetro de polvo Shimadzu XRD-6000, disponible en Shimadzu Scientific Instruments, Inc. de Columbia, MD. El instrumento se calibró con polvo de silicio, y se encontró que la calibración era correcta cuando se probó con un patrón de difracción de bajo ángulo NIST n.º 675. Las muestras se iluminaron con radiación de Cu KV (λ = 1,54056 Å). Las muestras sin moler se trituraron ligeramente con un mortero para poder preparar una muestra para su análisis con una superficie lisa y uniforme. Se usó el patrón de difracción entre 2 y 40 ° 2θ como una región de identificación para identificar la estructura cristalina presente en los lotes.

Análisis termogravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico del sodio 4-CNAB se realizó usando un analizador termogravimétrico TGA7 de Perkin-Elmer con el software Pyris 1 para Windows. El instrumento se calibró para la temperatura usando los puntos de curie de la alumbre y el níquel. Las muestras se calentaron en una atmósfera de nitrógeno de 30 a 300 °C y se registró el porcentaje de cambio en peso en función de la temperatura. Los lotes sin moler se trituraron ligeramente con un mortero y una mano antes del análisis para reducir el efecto del tamaño de partícula y mejorar el contacto con las superficies interiores del soporte de la muestra de platino.

Comportamiento de adsorción-desorción de agua

El análisis de adsorción se realizó usando un analizador de adsorción de vapor simétrico SGA-100 (disponible en VTI Corporation of Hialeah, Florida). El instrumento fue calibrado usando PVP y NaCl. Las muestras (distintas de los solvatos) se secaron hasta un peso constante a 60 °C antes del análisis. Las muestras de solvatos no se secaron antes del ensayo. El contenido de agua en equilibrio de la muestra del 5 % de humedad relativa (HR) al 95 % de HR y luego de nuevo al 5 % de HR se determinó a 25 °C.

FTIR

La FTIR se realizó en un FT-IR de espectro BX de Perkin Elmer usando discos de KBr. Se dispersó 1 mg de muestra en 150 mg de KBr. La resolución fue de 4 cm⁻¹ y se promediaron 32 exploraciones.

Ejemplo 1

Preparación para la Forma I de SNAC - no forma parte de la invención

La Forma I de SNAC se preparó de la siguiente manera. El ácido libre de SNAC (es decir, el ácido *N*-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico se preparó mediante el método descrito en el Ejemplo 1 de la Publicación Internacional WO 00/59863, que se incorpora por referencia en su totalidad en la presente memoria, usando los materiales de partida adecuados.

La Forma I de SNAC se preparó a partir del ácido libre de SNAC mediante el siguiente procedimiento, que también se describe en el Ejemplo 12 de la Publicación Internacional n.º WO 00/59863.

En un reactor de 1135,62 l (300 galones) limpio se cargaron 321 l de etanol, que se desnaturalizó con tolueno al 0,5 %. Mientras se agitaba, se añadieron 109 kg (secos) del ácido libre de SNAC. El reactor se calentó a 28 °C y se mantuvo a una temperatura superior a 25 °C. Se preparó una solución de 34 l de agua purificada, USP y 15,78 kg de hidróxido de sodio, se enfrió a 24 °C y se añadió al reactor en agitación durante 15 minutos, manteniendo la temperatura de reacción a 25-35 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos más.

Se cargaron, a un reactor adyacente, 321 l de etanol, que se desnaturalizó con tolueno al 0,5 %. El reactor se calentó hasta 28 °C usando un circulador. Se añadió la solución del primer reactor al segundo reactor durante 30 minutos, manteniendo la temperatura por encima de 25 °C. Los contenidos se agitaron y se añadieron 418 l de heptano. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C, se centrifugó y luego se lavó con 60 l de heptano. El producto se recogió y se secó en un horno de Stokes a 82 °C a 88,05 kPa (26 pulgadas de Hg) al vacío durante aproximadamente 65 horas (durante un fin de semana). Se recuperaron 107,5 kg de SNAC monosódico (es decir, la sal monosódica del ácido *N*-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico).

Los datos de XRPD, DSC, TGA, FTIR y espectros de adsorción/desorción para la Forma I se muestran en las Figuras 1-5, respectivamente.

Ejemplo 2 -no forma parte de la invención

Preparación para la Forma II de SNAC:

La Forma II de SNAC se preparó de la siguiente manera. Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto la última etapa de secado. Luego, se secó el solvato de etanol de SNAC obtenido en una secadora de tambor y se aglomeró (formación de bolas). La secadora carecía de un dispositivo interno de agitación. Se retiró el SNAC de la secadora, se molió con una máquina de molienda Comil® (disponible en Quadro Engineering Inc. de Waterloo, Ontario, Canadá) y se secó en bandeja. Se almacenó el SNAC durante al menos 3 años en una bolsa de polietileno con doble revestimiento que se colocó en un tambor de acero inoxidable.

Los datos de XRPD, DSC, TGA, FTIR y espectros de adsorción/desorción para la Forma II se muestran en las Figuras 6-10, respectivamente.

Ejemplo 3

Preparación para la Forma III de SNAC:

- 5 La Forma III se preparó exponiendo la Forma I de SNAC a un ambiente de humedad relativa del 90 % hasta que la Forma I no pudo ser detectada por XRPD. Se dejó secar el material bajo una campana hasta que el contenido de humedad fue de aproximadamente el 15 % p/p.
- 10 Los datos de XRPD, DSC, TGA, FTIR y espectros de adsorción/desorción para la Forma III se muestran en las Figuras 11-15, respectivamente.

Ejemplo 4 -no forma parte de la invención

- 15 Preparación para la Forma IV de SNAC:

La forma IV se preparó calentando la Forma II durante 3 horas en un horno de aire seco a 170 °C. La forma IV preparada tenía un inicio de punto de fusión de acuerdo con la DSC de aproximadamente 198 °C, y los datos de XRPD, DSC, TGA, FTIR y espectros de adsorción/desorción se muestran en las Figuras 16-20.

Ejemplo 5 -no forma parte de la invención

Preparación para la Forma V de SNAC:

- 25 La Forma V de SNAC se preparó suspendiendo la Forma I de SNAC en metanol durante una semana. Se filtró el precipitado resultante al vacío y se secó al aire durante una hora. La Forma V preparada tuvo un inicio de punto de fusión de acuerdo con la DSC de aproximadamente 197 °C, y los datos de XRPD, DSC, TGA, FTIR y espectros de adsorción/desorción se muestran en las Figuras 21-25.

30 **Ejemplo 6**

Método de preparación para la Forma VI de SNAC - no forma parte de la invención

- 35 La Forma VI se preparó suspendiendo la Forma I en etanol durante una semana. Se filtró el precipitado resultante al vacío y se secó al aire durante una hora. La Forma VI preparada tuvo un inicio de punto de fusión de acuerdo con la DSC de aproximadamente 197 °C, y los datos de XRPD, DSC, TGA, FTIR y espectros de adsorción/desorción se muestran en las Figuras 26-30.

Ejemplo 7 -no forma parte de la invención

- 40 Preparación de cápsulas que contienen la Forma I o III de SNAC y heparina USP

Las cápsulas (tamaño 1, disponibles en Capsugel de Morris Plains, NJ) que contienen SNAC (Forma I o III) y heparina USP (30.000 UI) como se muestra en la Tabla 7 se prepararon de la siguiente manera. Se seleccionaron el SNAC (Forma I o III como el preparado en los Ejemplos 1 y 3) y la heparina a través de la malla n.º 35. Se pesó la cantidad especificada de heparina y SNAC y se transfirió a un mortero de vidrio limpio y seco de 226,8 g (8 oz). Se añadió un volumen de SNAC equivalente al volumen de heparina al mortero y se mezcló con una mano de mortero durante 2 minutos. Se añadió el resto del SNAC a la mezcla y se mezcló nuevamente durante 2 minutos. Se llenaron cápsulas que contenían la cantidad apropiada.

50

Tabla 7

Ingredientes	Cantidad de cápsula de SNAC (Forma I) por cápsula (mg)	Cantidad de cápsula de SNAC (Forma III) por cápsula (mg)
SNAC	153,33	181.72 ¹
Heparina USP	56,82	56,82

¹ - Suponiendo que la Forma III de SNAC es un trihidrato, aproximadamente el 15,62 % (28,39 mg) de la Forma III es agua y el 84,38 % restante (153,33 mg) es SNAC (en una base anhidra).

55

Administración a macacos cangrejeros

Los macacos cangrejeros (peso medio de 4,1 kg para los machos y 3,0 kg para las hembras) se mantuvieron en ayunas durante al menos 24 horas antes de la dosificación. Se introdujeron 3 cápsulas de SNAC/heparina en la punta de un tubo y se purgó con aire para descargar las cápsulas en el estómago. Se retomó la comida 2 horas después de la dosificación. El agua estaba disponible en todo momento. Se recogieron aproximadamente 1,3 ml de sangre completa en tubos citratados a la dosis previa, y a los 10, 20, 30 y 50 minutos, y 1, 1,5, 2, 3, 4 y 6 horas después de la dosificación. Se centrifugaron las muestras de sangre durante 10 minutos a 2500 rpm y se usaron 250 µl del plasma resultante con un ensayo de factor Xa usando una máquina Organon Teknika COAG-A-MATE MTX/MTX II. El intervalo patrón para el ensayo fue de 0-2 UI/ml de heparina.

10 Los resultados para las Formas I y III de SNAC con heparina se muestran en las Figuras 31 y 32, respectivamente. Los resultados se promediaron para los monos por sexo y peso. En otras palabras, hay puntos de datos para 4 monos (un macho de 3,9 kg, un macho de 4,2 kg, una hembra de 3,2 kg y una hembra de 2,9 kg). Se promediaron los resultados para cada forma de SNAC en cada punto de tiempo para todos los monos y se muestran en la Figura 33.

15 **Ejemplo 8**

Preparación de cápsulas que contienen la Forma I o III de SNAC y heparina USP

20 Las cápsulas (tamaño 1, disponibles en Capsugel de Morris Plains, NJ) que contienen SNAC (Forma I o III) y heparina USP (30.000 UI) como se muestra en la Tabla 7 anterior se prepararon mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 7.

Administración a macacos cangrejeros

25 Se repitió el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 con 2 monos macho que tenían un peso medio de 5,6 kg y 2 monos hembra que tenían un peso promedio de 6,9 kg.

Los resultados para las Formas I y III de SNAC con heparina se muestran en las Figuras 34 y 35, respectivamente.
30 Los resultados se promediaron para los monos por sexo y peso. En otras palabras, hay puntos de datos para 4 monos (un macho de 5,7 kg, un macho de 5,6 kg, una hembra de 7,6 kg y una hembra de 6,3 kg). Se promediaron los resultados para cada forma de SNAC en cada punto de tiempo para todos los monos y se muestran en la Figura 36.

35 **Ejemplo 9**

Se determinaron las velocidades de disolución intrínseca para las Formas I-IV de SNAC preparadas en los Ejemplos 1-4 de la siguiente manera.

40 La velocidad de disolución intrínseca de los gránulos de las Formas I-IV se determinó con un aparato de Wood. Se preparó un microgránulo de 300 mg de Forma I, II, III o IV de SNAC en un troquel. El área superficial del microgránulo disponible para el medio de disolución fue de 0,484 cm². Se comprimió el microgránulo a 5.337,87-6.227,51 N (1.200-1.400 lb) en una prensa Carver para formar discos. Se unió entonces el troquel al eje de un aparato de disolución. Se hizo girar el troquel a 50 rpm y luego se sumergió en 900 ml de medio de disolución
45 desgasificado mantenido a 37 °C (pH 6,3). Los experimentos de disolución se realizaron en agua y por triplicado. Las muestras se analizaron mediante espectroscopia UV en línea a 297,5 nm. Las velocidades de disolución intrínseca se determinaron a partir de la porción lineal inicial del perfil de disolución en condiciones de inmersión.

Los resultados se muestran en las figuras 37 y 38. Las velocidades de disolución calculadas para las Formas I-IV se
50 muestran en la siguiente Tabla 8.

Tabla 8

Forma cristalina de SNAC	Velocidad de disolución calculada (mg/min·cm ²)
I	18,84 ± 0,65
II	16,84 ± 0,08
III *	12,17 ± 0,63
IV	16,24 ± 1,17

* Realización de la invención

Ejemplo 10

Se determinó la solubilidad de cada una de las Formas I-IV de SNAC en acetonitrilo a humedad ambiente y a 25 °C. Se escogió el acetonitrilo como disolvente, ya que es uno de los pocos disolventes en los que el SNAC es relativamente poco soluble y las soluciones pueden acercarse a una dilución infinita. Los datos de solubilidad se muestran en la siguiente Tabla 9.

Tabla 9

Forma cristalina de SNAC	Solubilidad (mg/ml) (\pm desviación típica)
I	0,11 \pm 0,01
II	0,08 \pm 0,01
III *	0,31 \pm 0,02
IV	0,04 \pm 0,01

10

* Realización de la invención

Ejemplo 11 -no forma parte de la invención

Se determinó el efecto de la molienda en la Forma I de SNAC de la siguiente manera. La molienda se realizó en un molino de bolas. Las muestras se retiraron a las 20 horas y se analizaron mediante XRPD.

Los patrones de XRPD de las muestras de SNAC antes y después de la molienda en molino de bolas son sustancialmente los mismos, como se muestra en la Figura 39.

20 **Ejemplo 12**

Se determinó el efecto de la granulación en húmedo en la Forma I de SNAC de la siguiente manera. La Forma I de SNAC se granuló en húmedo manualmente en un mortero de vidrio con una mano de mortero mientras se añadía el 20 % p/p de agua. Los gránulos húmedos se analizaron mediante XRPD.

25

Los patrones de XRPD de las muestras de SNAC antes y después de la granulación en húmedo se muestran en la Figura 40. La muestra tras la granulación en húmedo presenta un patrón de XRPD sustancialmente igual al de la Forma III.

30 **Ejemplo 13**

Se evaluó el efecto de la compresión en las Formas I y III de SNAC de la siguiente manera. Se compactaron aproximadamente 300 mg de cada muestra en una prensa Carver con una fuerza de 20.017 N (4.500 lb) y un tiempo de permanencia de 1 minuto. El ciclo de compresión se repitió 20 veces. La forma cristalina del SNAC en la composición se analizó mediante XRPD.

35

Los resultados para las Formas I y III se muestran en las Figuras 41 y 42, respectivamente. Como se muestra en estas figuras, la forma cristalina de ambas muestras no cambió sustancialmente.

40 **Ejemplo 14**Preparación de SNAC amorfo

La forma amorfa se preparó secando la Forma III en un horno de vacío a 25 °C y 1,016 kPa (0,3 pulgadas de Hg) durante 4 días. El material seco era una mezcla de forma amorfa y aproximadamente el 10 % de la Forma III inicial de SNAC. Un secado más prolongado y un mayor vacío pueden dar lugar a una forma amorfa sustancialmente pura y pura.

45

Los datos de XRPD, DSC, TGA, FTIR y espectros de adsorción/desorción para el SNAC amorfo que contiene aproximadamente el 10 % de la Forma III se muestran en las Figuras 43-47, respectivamente.

50

REIVINDICACIONES

1. Polimorfo cristalino de *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico, en el que el polimorfo cristalino es
5 trihidrato de *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato monosódico (Forma III).
2. El polimorfo cristalino de la reivindicación 1, en el que el trihidrato de *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato
monosódico (Forma III) presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuK α en una longitud de
onda de 1,54056 Å) que tiene picos en grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ a 6,69; 11,31; 13,58; 16,41; 16,80; 17,91; 19,92; 20,56;
10 21,32; 21,60; 23,56; 24,84 y 30,01.
3. El polimorfo cristalino de la reivindicación 1, en el que el trihidrato de *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato
monosódico (Forma III) presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuK α en una longitud de
onda 1,54056 Å) con picos en grados $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ a 6,69; 13,58 y 16,80.
15
4. El polimorfo cristalino de la reivindicación 3, en el que el polimorfo cristalino tiene un inicio de punto de fusión
determinado por calorimetría de barrido diferencial a aproximadamente 198 °C.
5. Una composición farmacéutica que comprende (A) (i) el polimorfo cristalino de cualquiera de las reivindicaciones
20 2-4 y (B) un agente biológicamente activo.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en el que el agente biológicamente activo es heparina.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en el que el agente biológicamente activo es heparina de bajo
25 peso molecular.

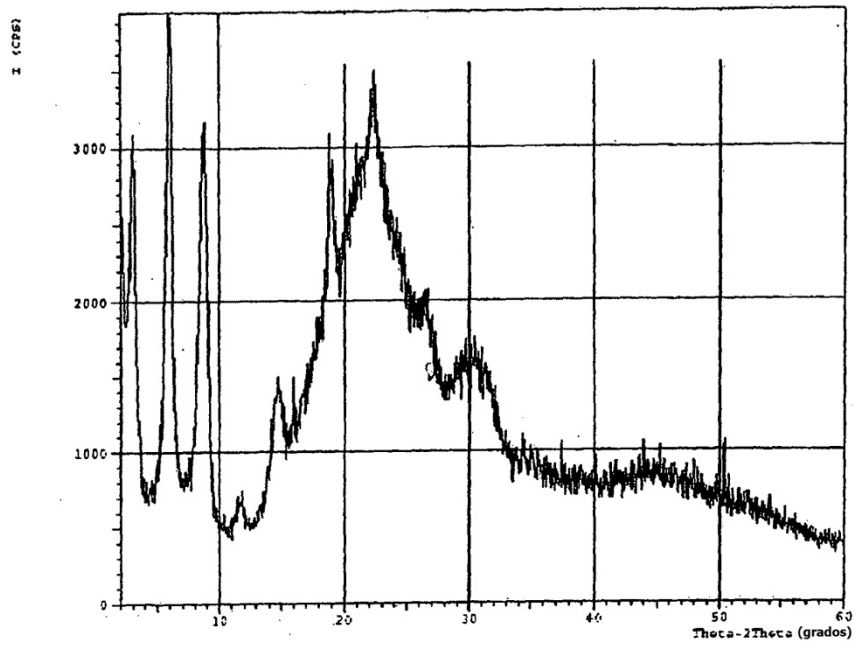


Figura 1. Exploración de XRPD del anhidrato (Forma I) de SNAC

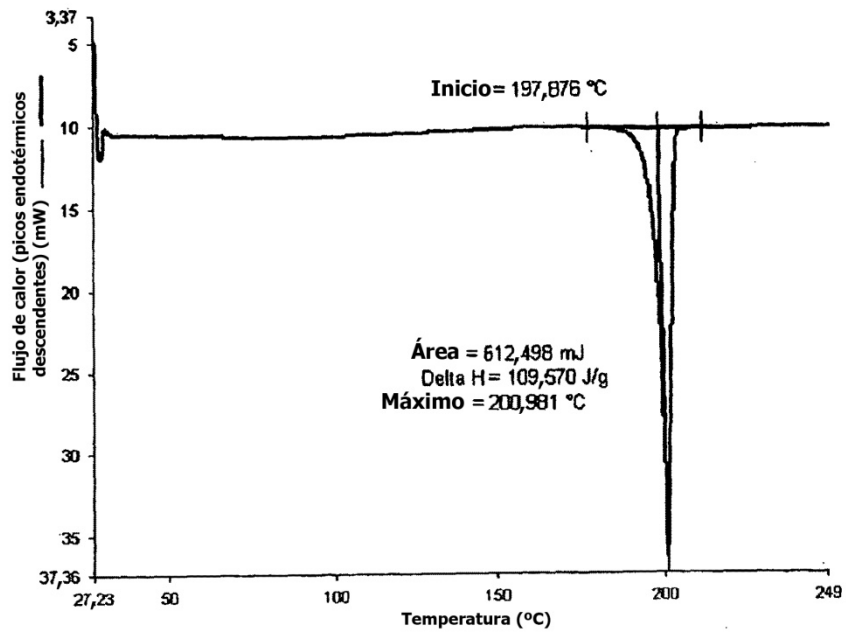


Figura 2. Exploración de DSC del anhidrato (Forma I) de SNAC

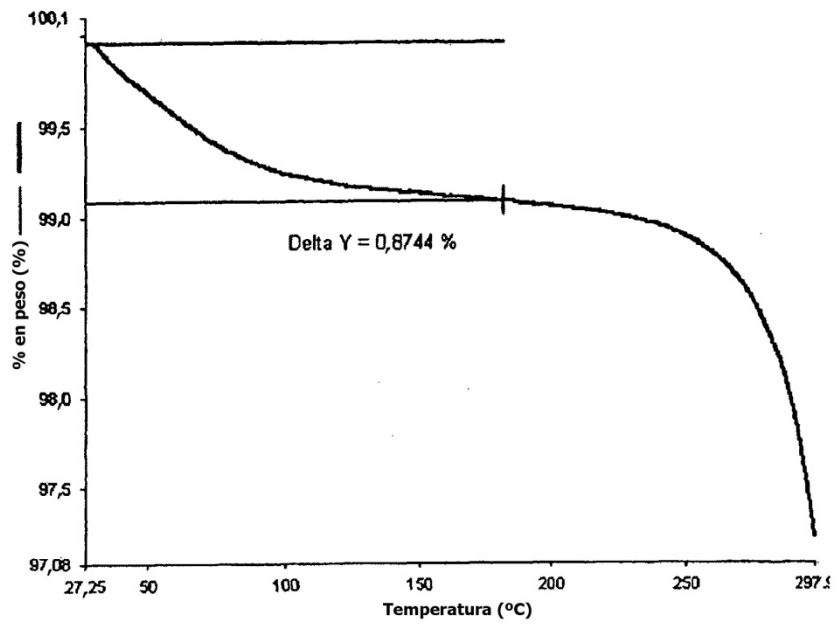


Figura 3. Exploración de TGA del anhidrato (Forma I) de SNAC

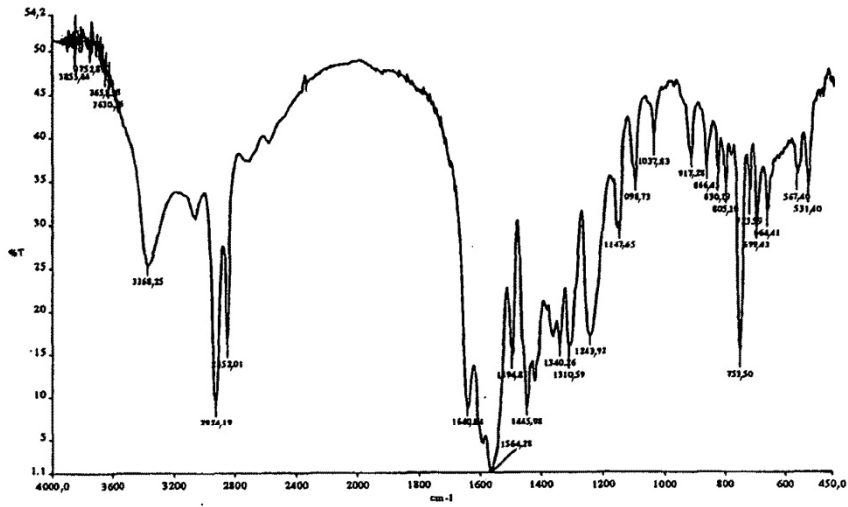


Figura 4. Espectro de FTIR del anhidrato (Forma I) de SNAC

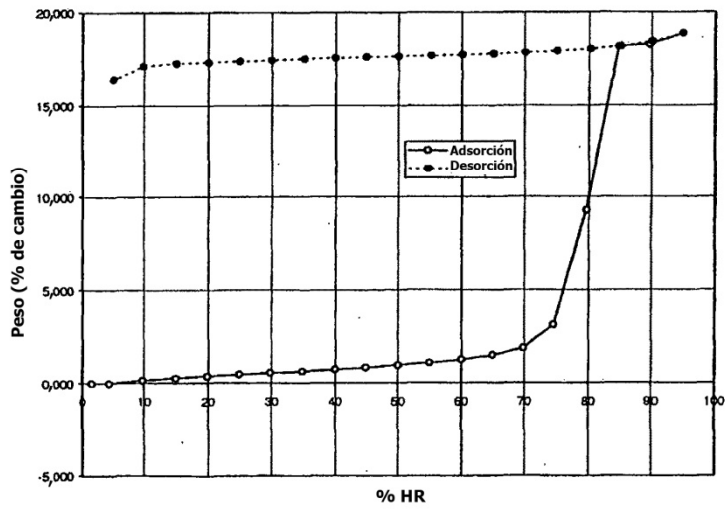
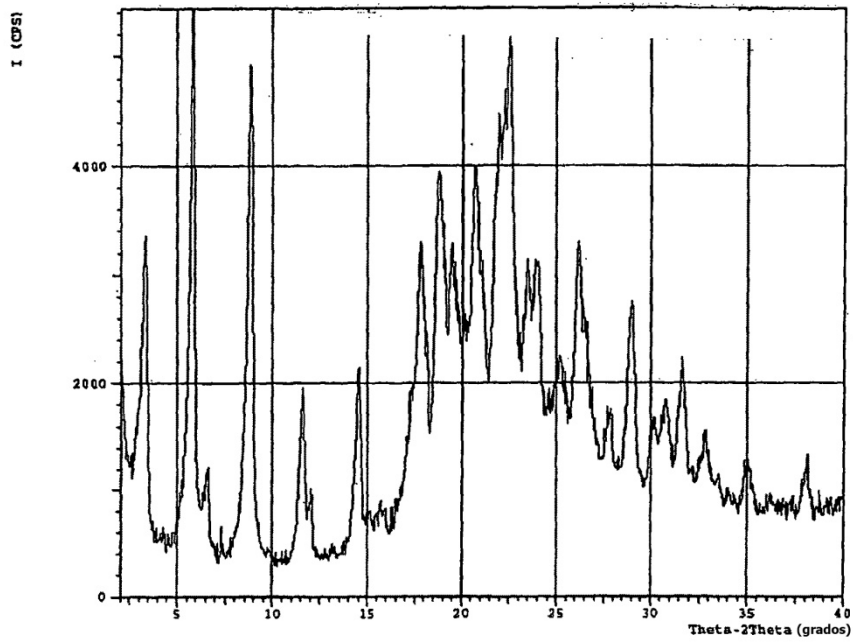
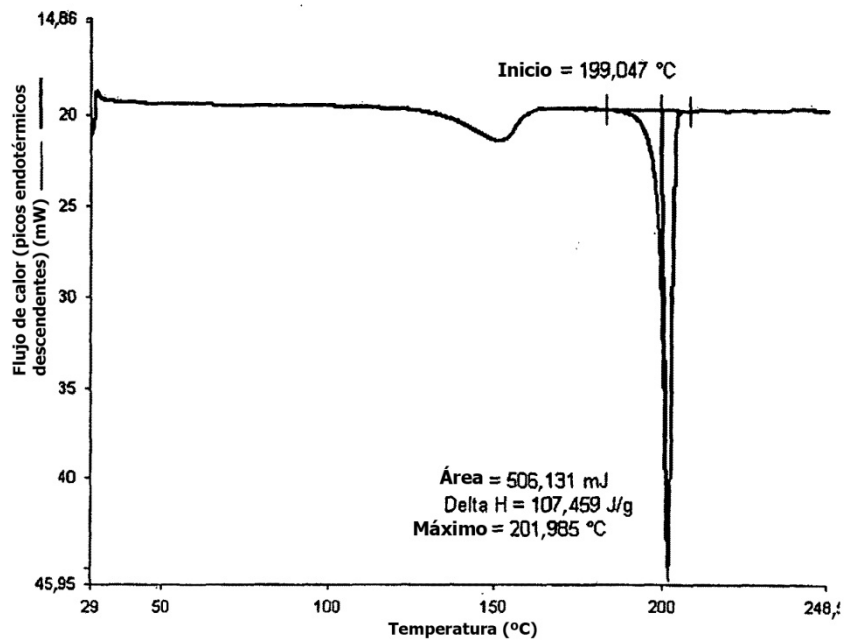


Figura 5. Perfil de adsorción/desorción de humedad del anhidrato (Forma I) de SNAC



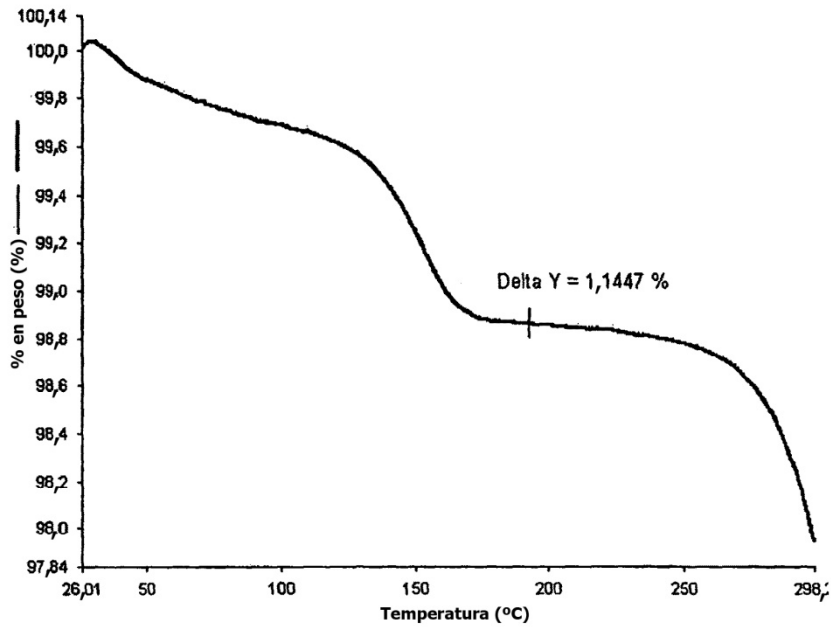
Exploración de XRPD de la Forma II de SNAC

Fig. 6



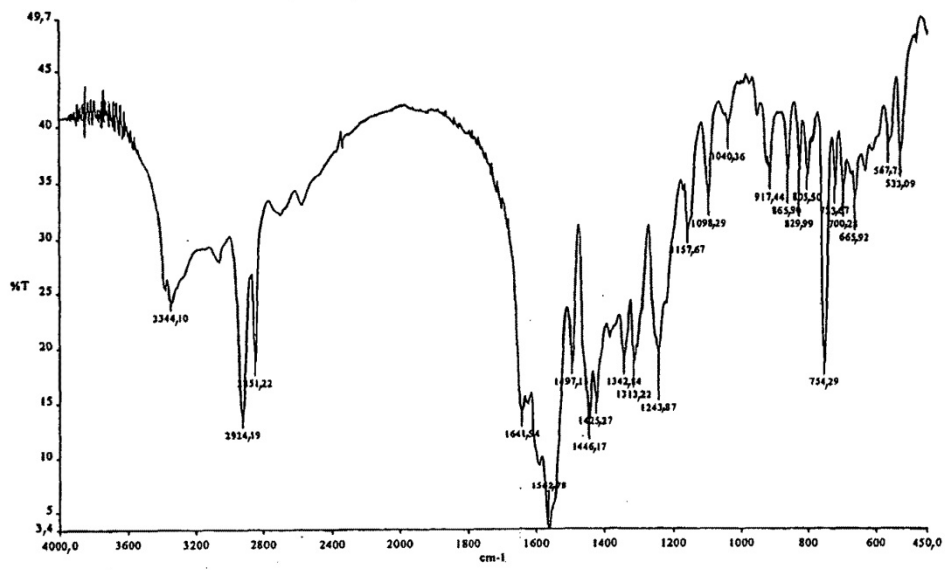
Exploración de DSC de la Forma II de SNAC

Fig. 7



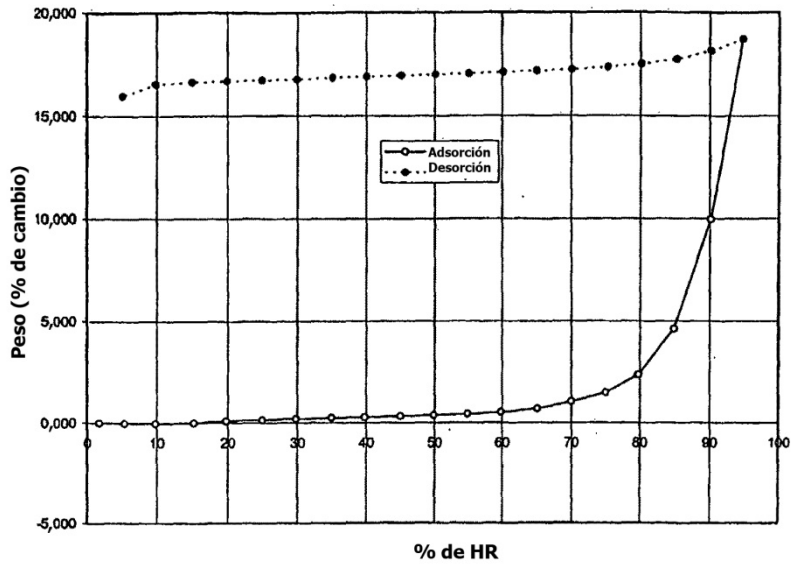
Exploración de TGA de la Forma II de SNAC

Fig. 8



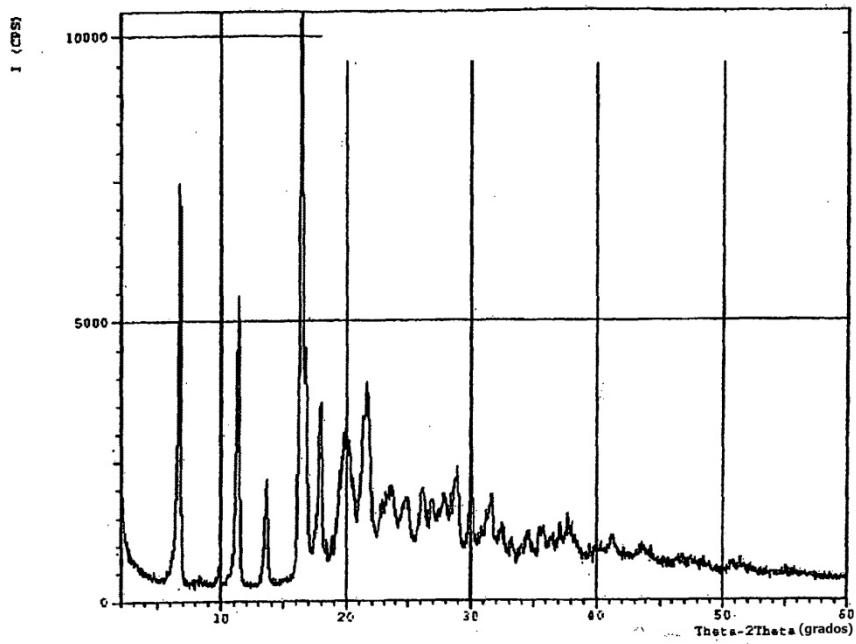
Espectro de FTIR de la Forma II de SNAC

Fig. 9



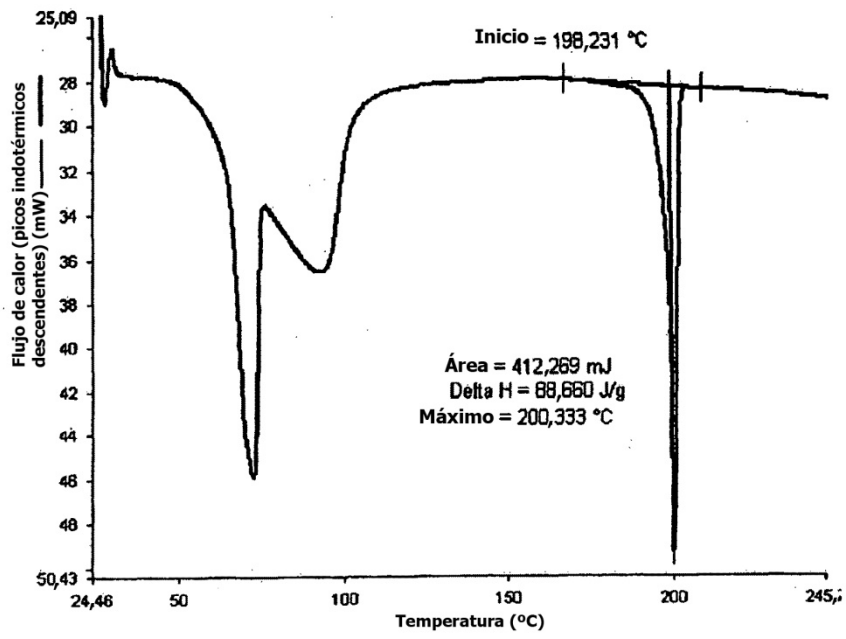
Perfil de adsorción/desorción de la humedad de la Forma II de SNAC

Fig. 10



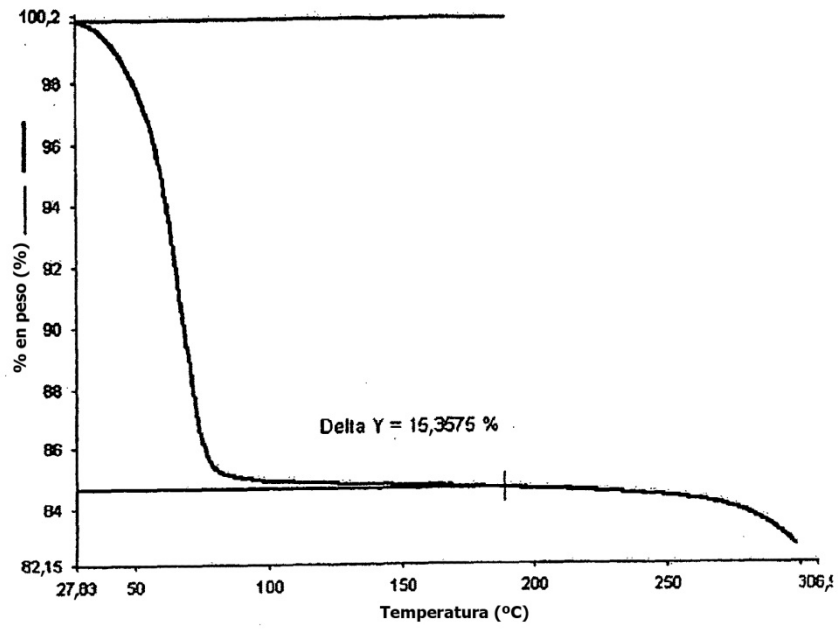
Exploración de XRPD de la Forma III de SNAC

Fig. 11



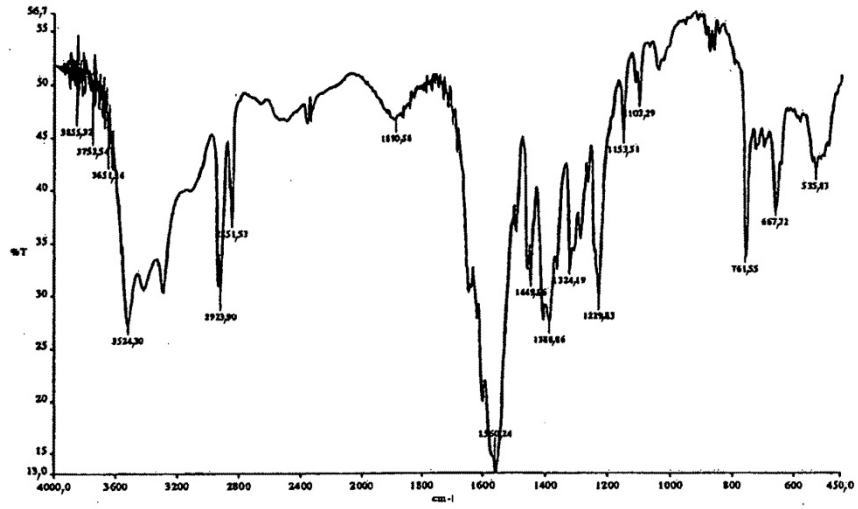
Exploración de DSC de la Forma III de SNAC

Fig. 12



Exploración de TGA de la Forma III de SNAC

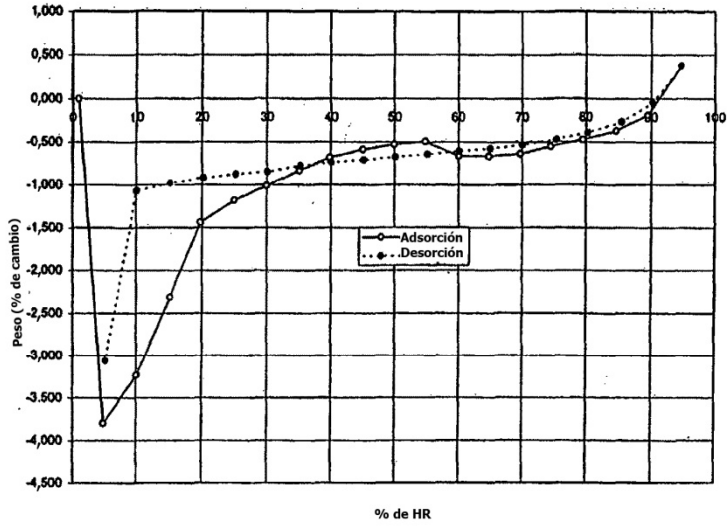
Fig. 13



Espectro de FTIR de la Forma III de SNAC

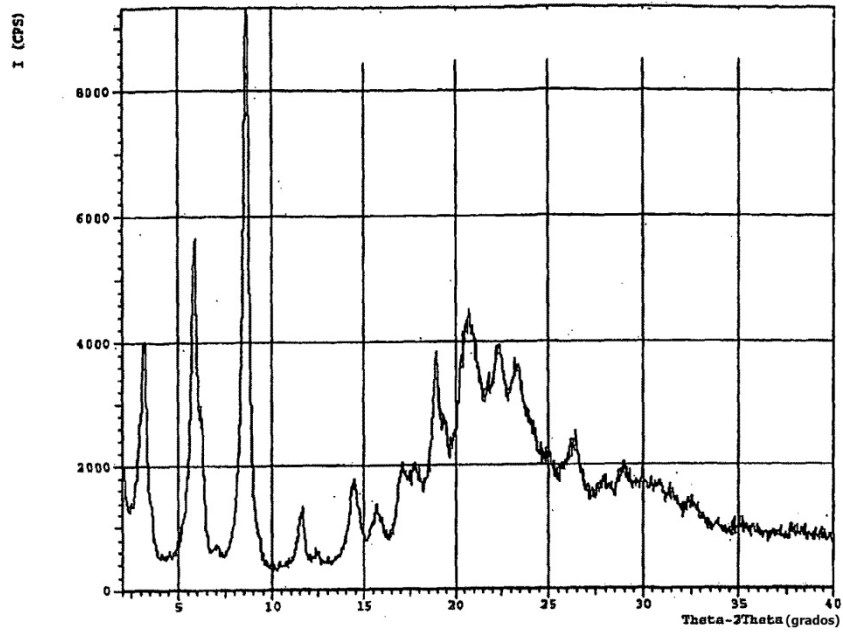
Fsg. 14

Isoterma de adsorción/desorción



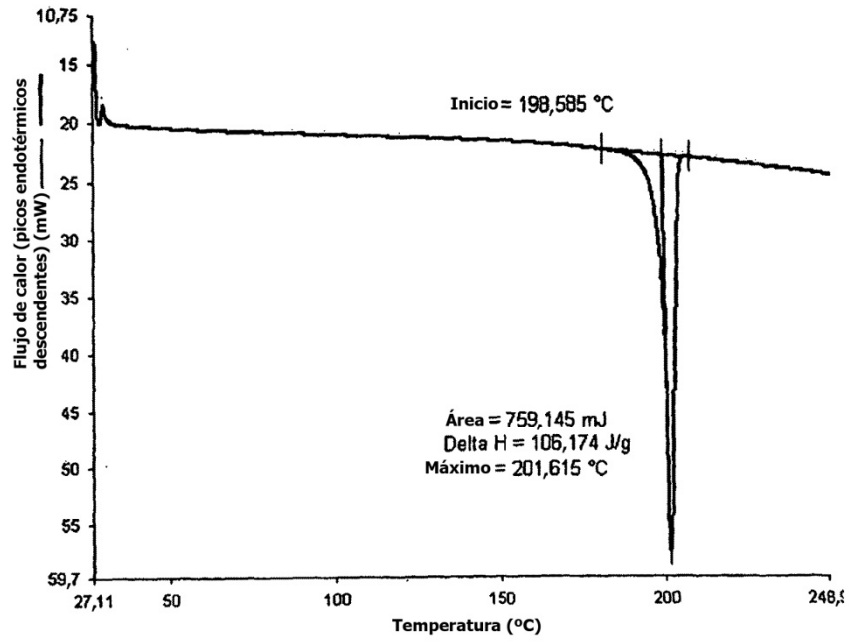
Perfil de adsorción/desorción de la humedad de la Forma III de SNAC

Fig. 15



Exploración de XRPD de la Forma IV de SNAC

Fig. 16



Exploración de DSC de la Forma IV de SNAC

Fig. 17

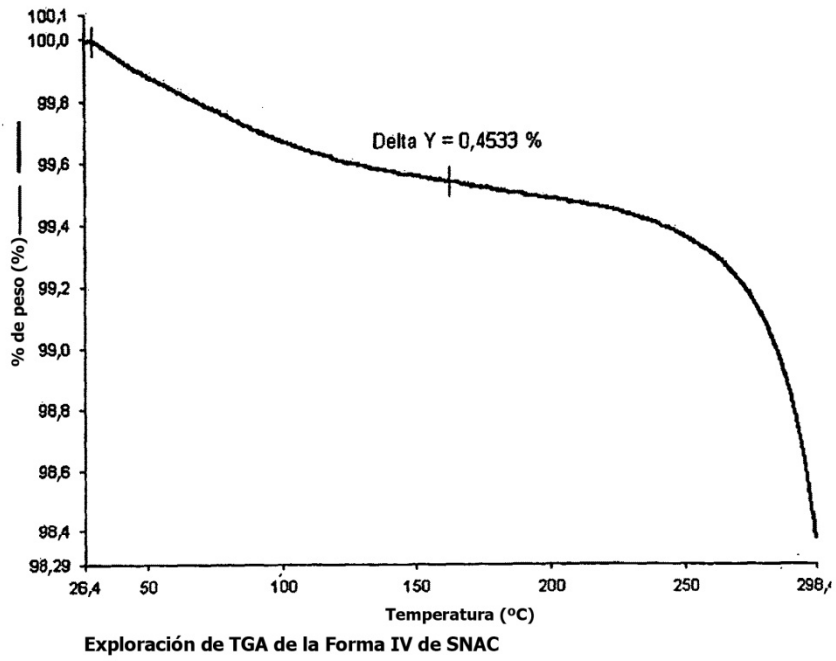
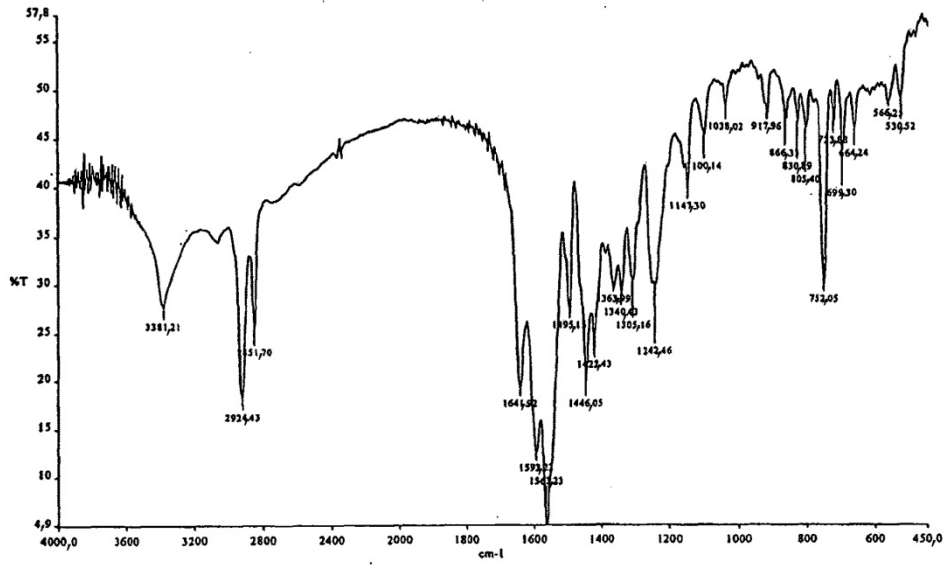
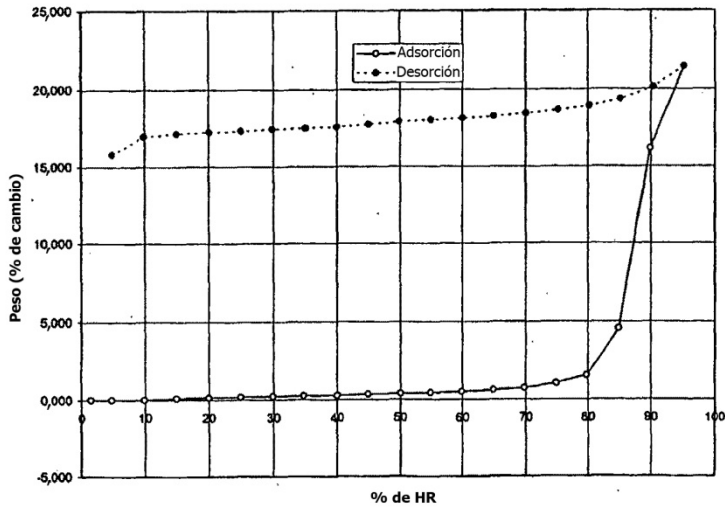


Fig. 18



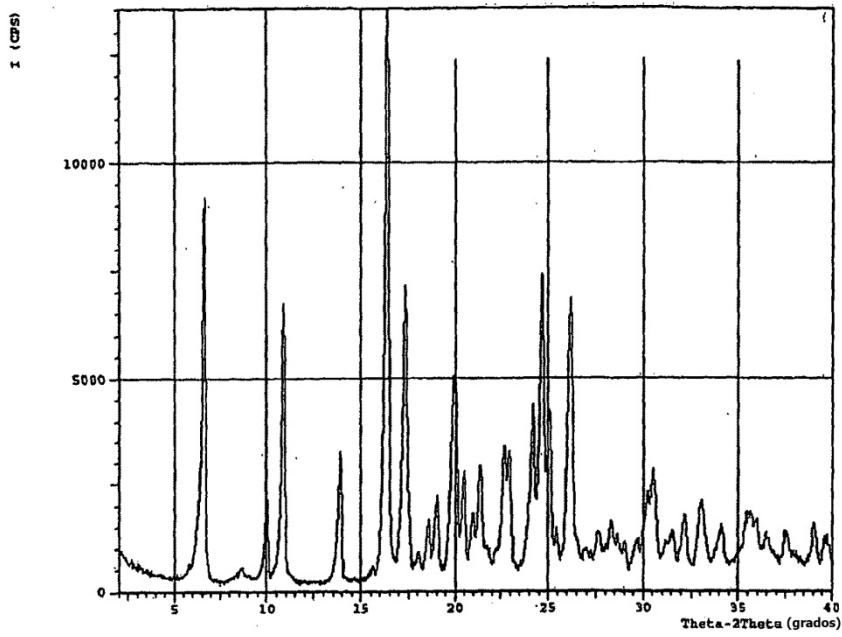
Espectro de FTIR de la Forma IV de SNAC

Fig. 19



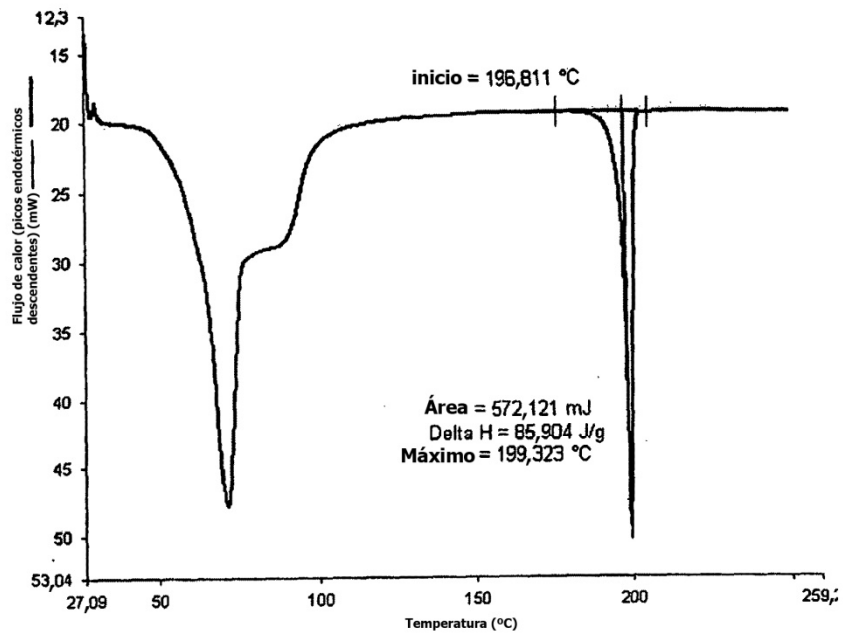
Perfil de adsorción/desorción de la humedad de la Forma IV de SNAC

Fig. 20



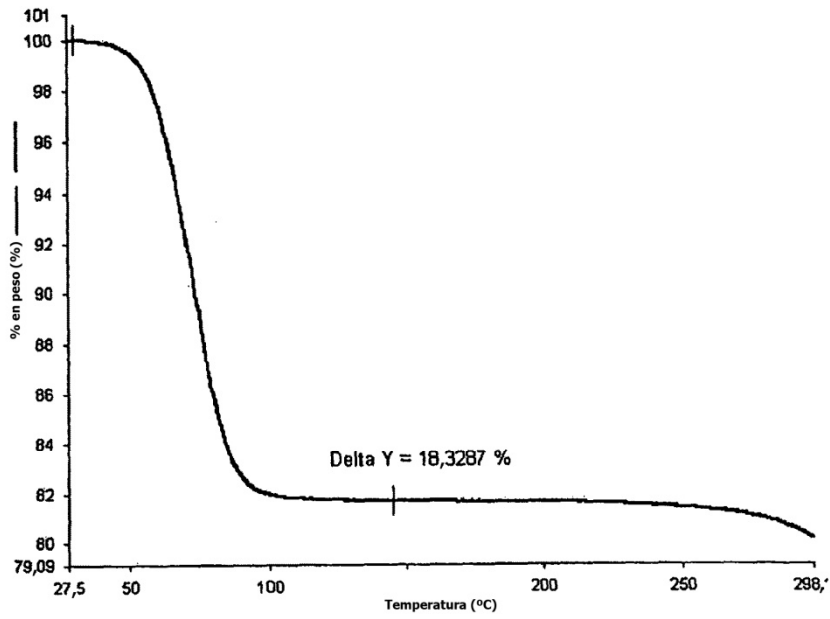
Exploración de PXRD de la Forma V de SNAC

Fig. 21



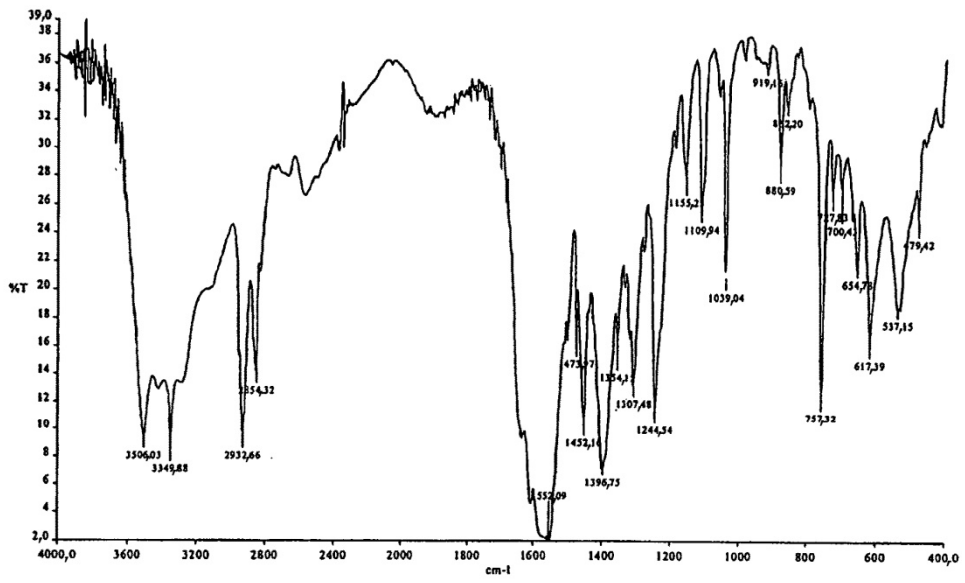
Exploración de DSC de la Forma V de SNAC

Fig. 22



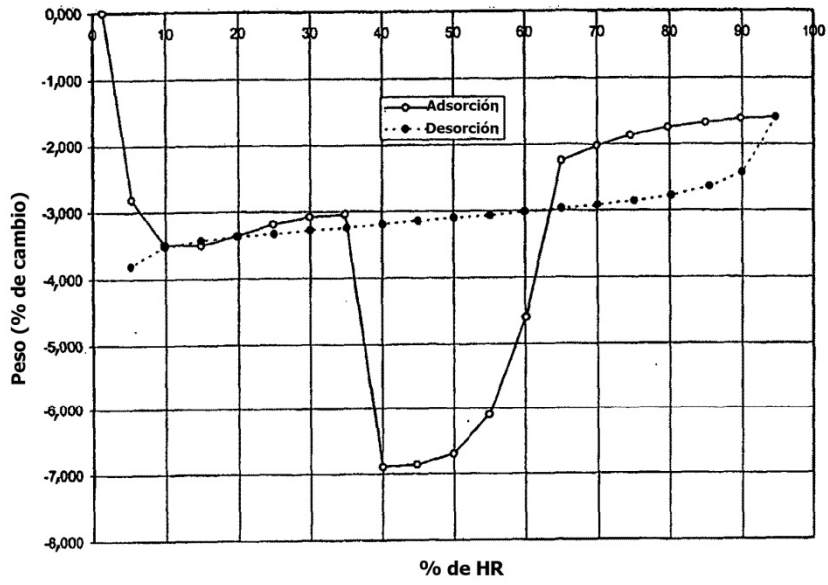
Exploración de TGA de la Forma V de SNAC

Fig. 23



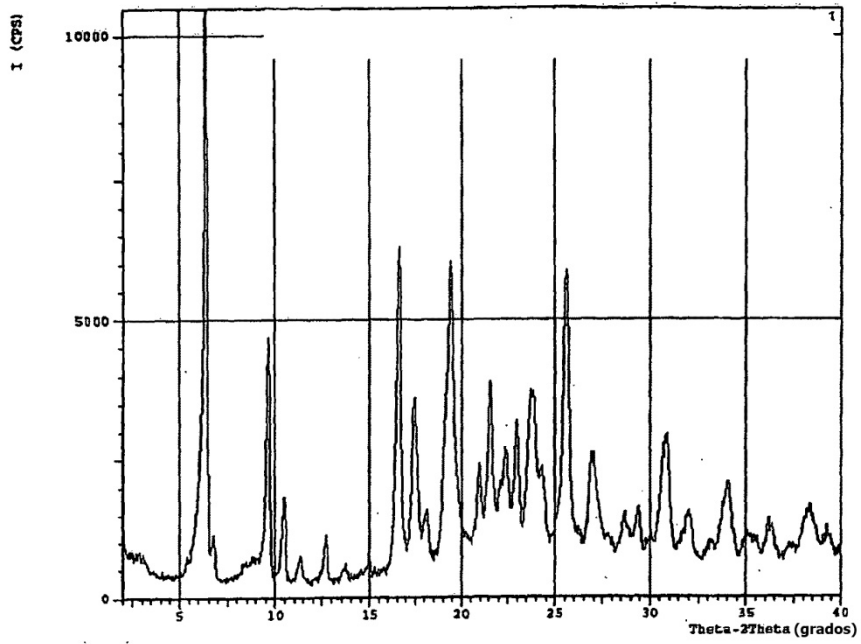
Espectro de FTIR de la Forma V de SNAC

Fig. 24



Perfil de adsorción/desorción de la humedad de la Forma V de SNAC (muestra no secada previamente)

Fig. 25



Exploración de XRPD de la Forma VI de SNAC

Fig. 26

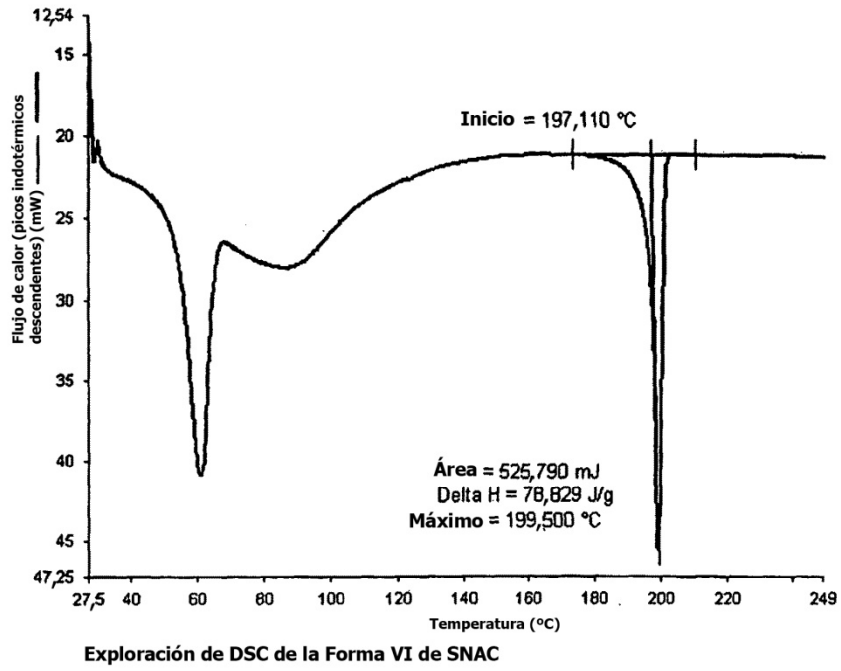
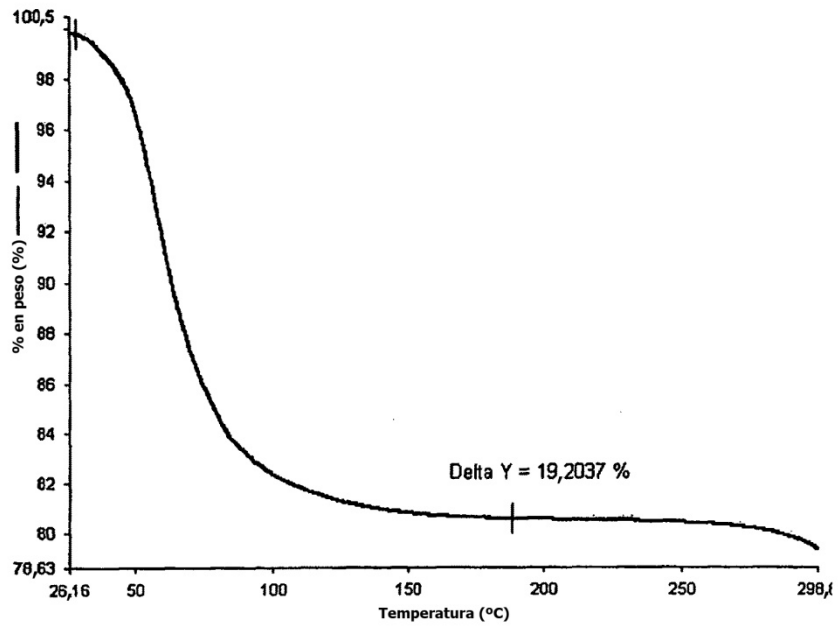
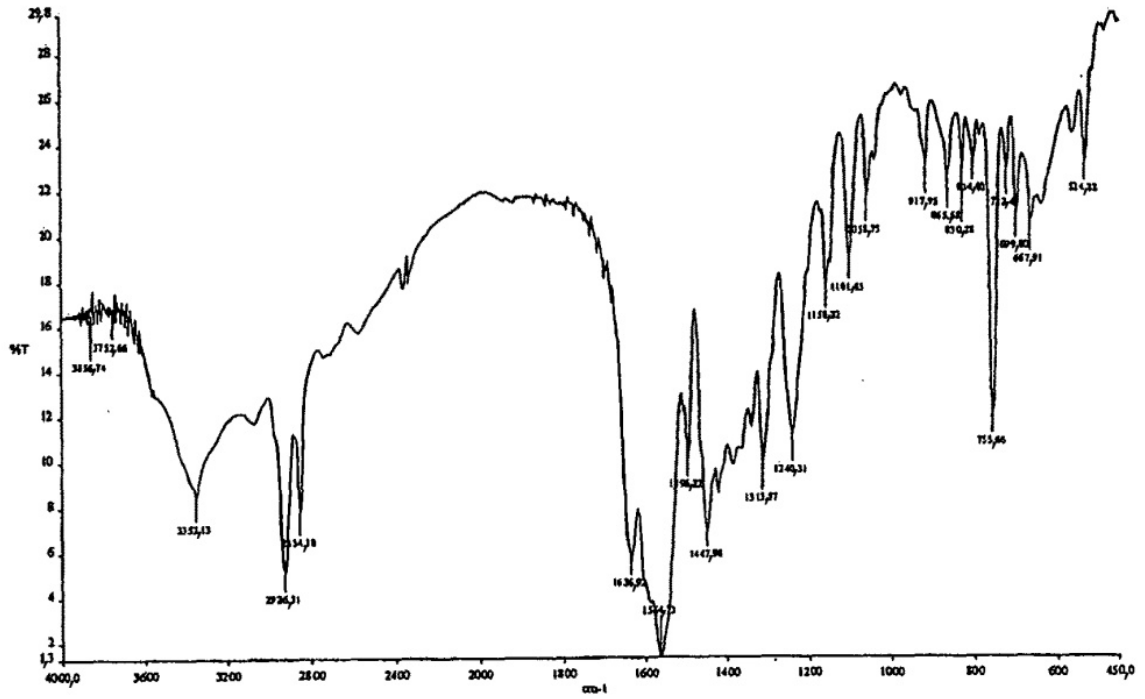


Fig. 27



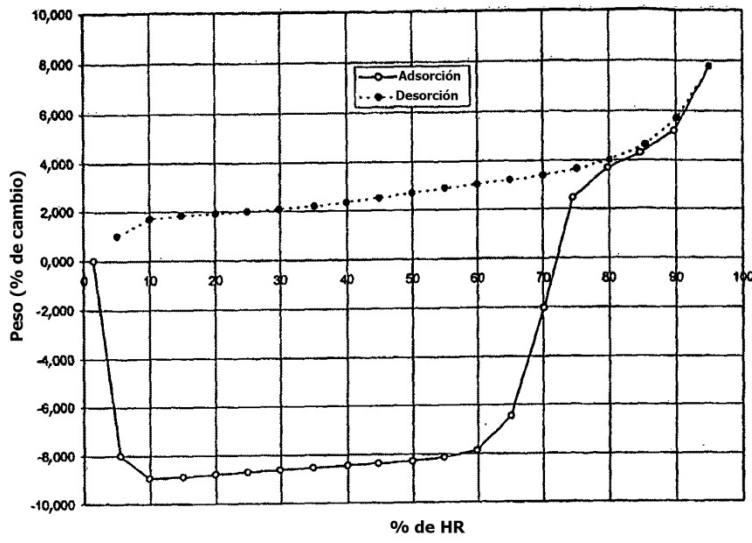
Exploración de TGA de la Forma IV de SNAC

Fig. 28



Espectro de FT-IR de la Forma VI (cosolvato de EtOH/H₂O) de SNAC

Fig. 29



Perfil de adsorción/desorción de la humedad de la Forma VI de SNAC

Fig. 30

Administración oral de heparina en primates
Forma I de SNAC 460 mg/animal y 30.000 UI de heparina/animal
 Cada animal recibió 3 cápsulas por vía oral

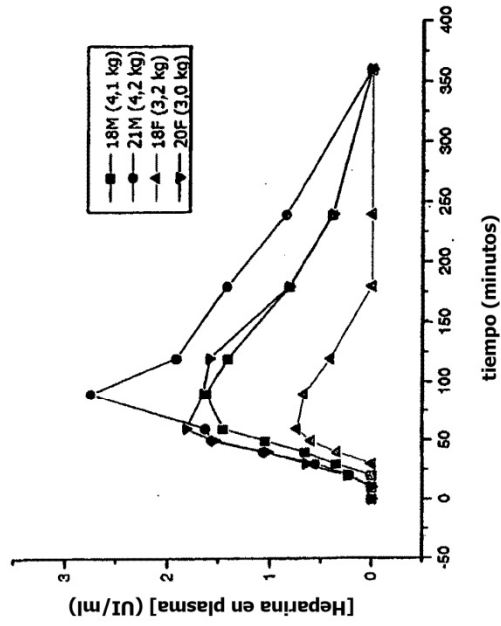


Fig. 31

Administración oral de heparina en primates
Forma III de SNAC 460 mg/animal y 30.000 UI de heparina/animal
 3 cápsulas/animal

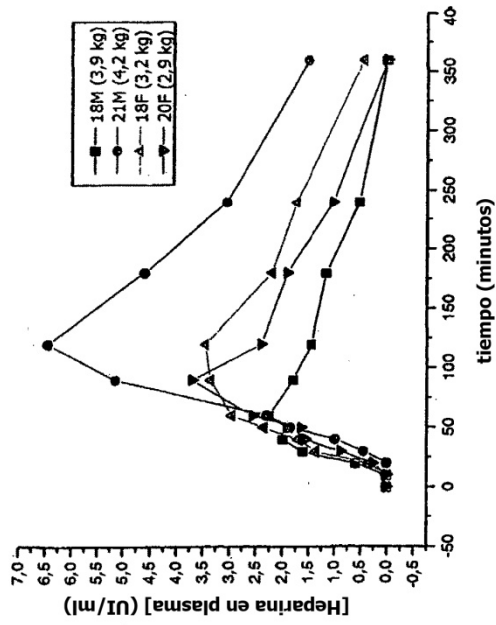


Fig. 32

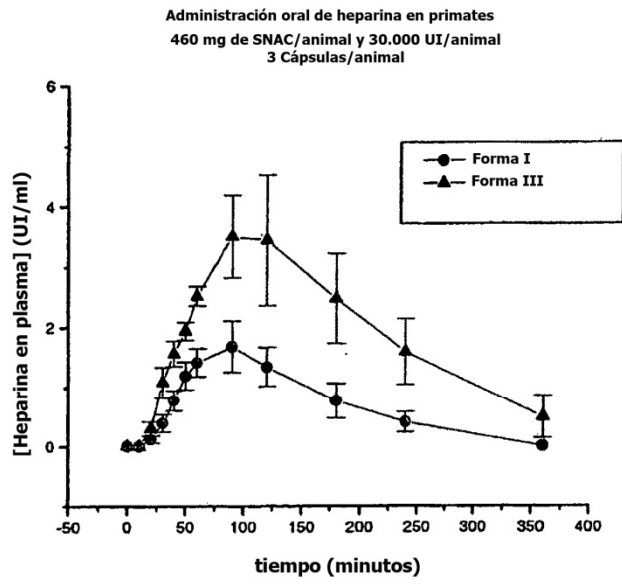


Fig. 33

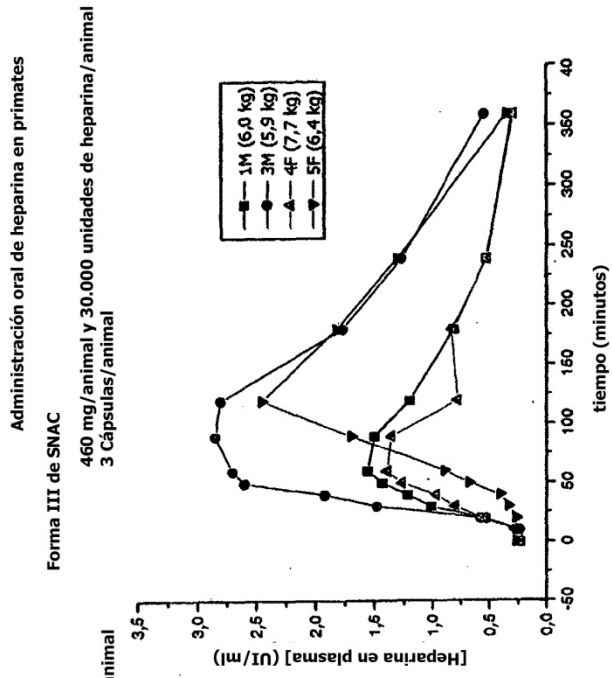


Fig. 35

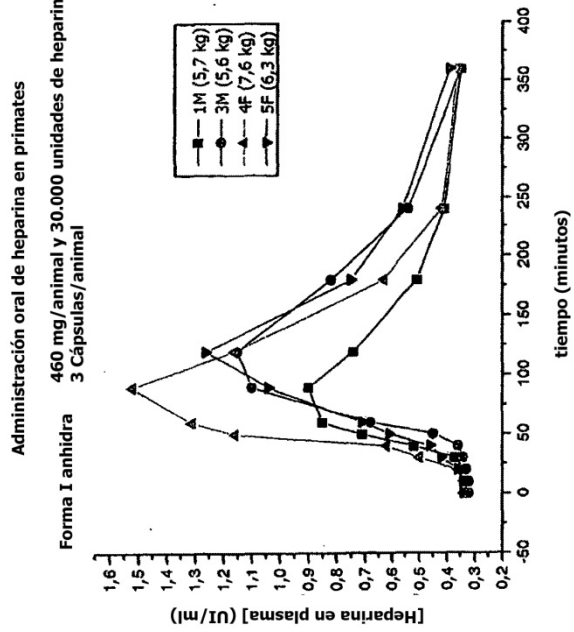


Fig. 34

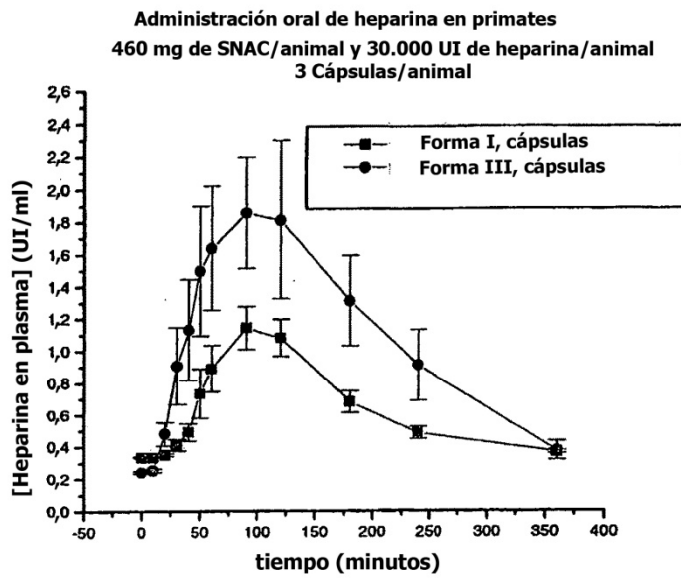


Fig. 36

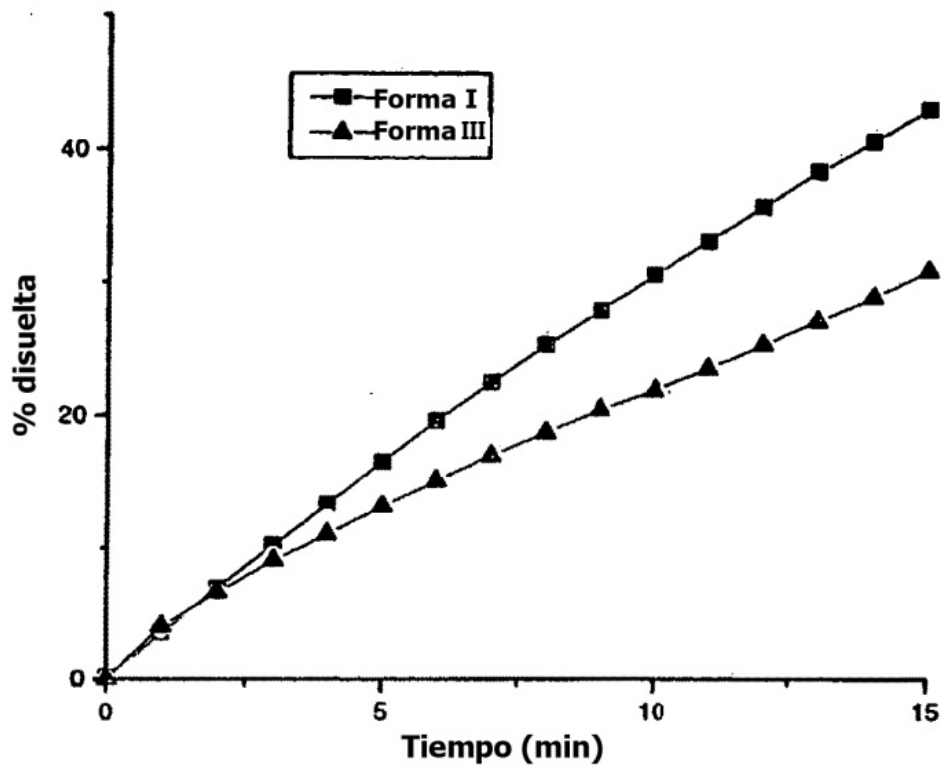


Fig. 37

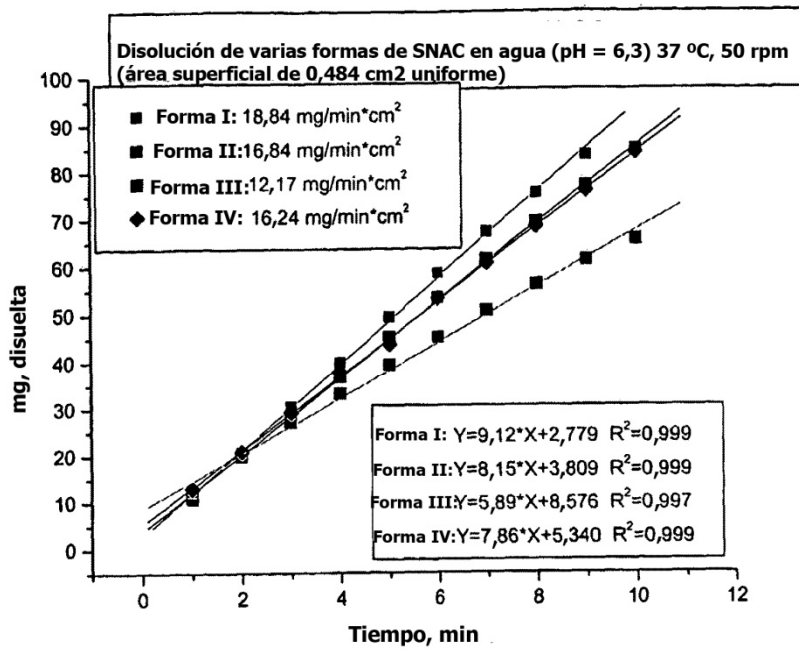
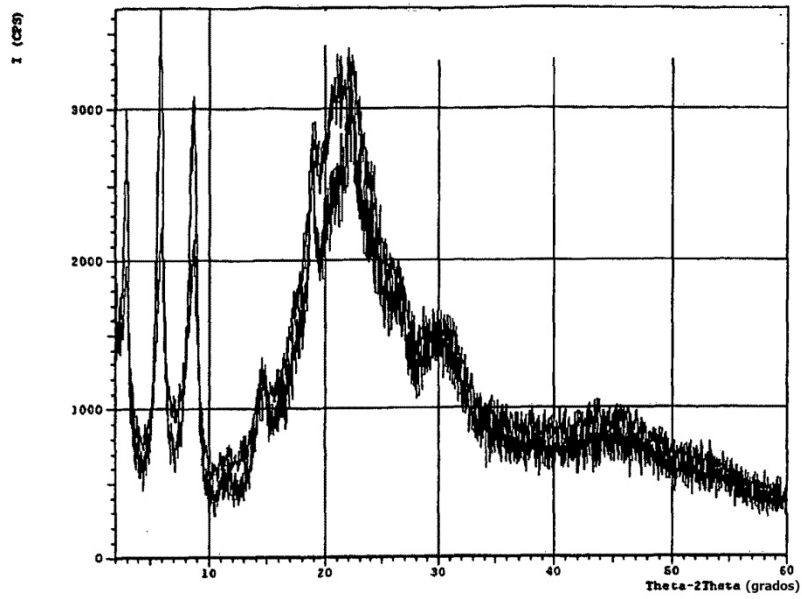
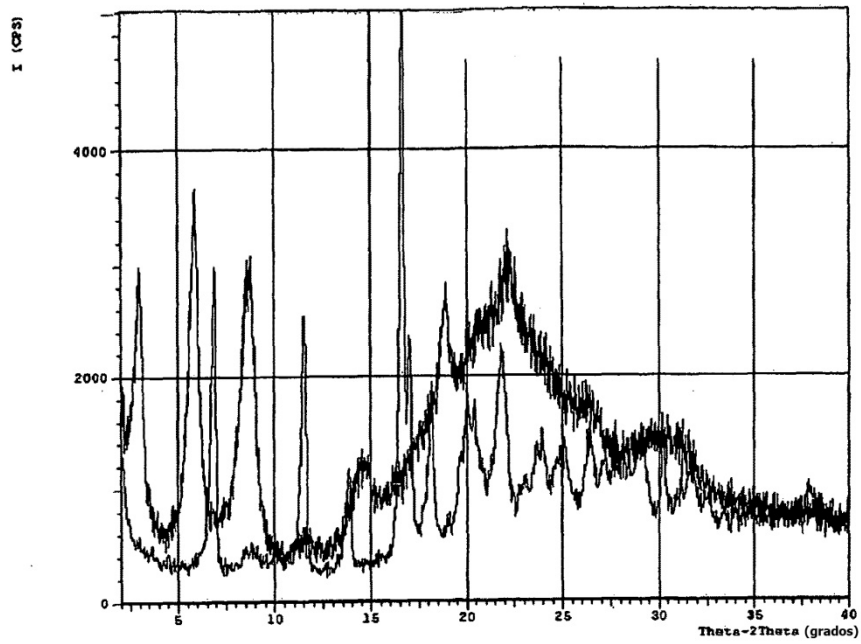


Figura 38



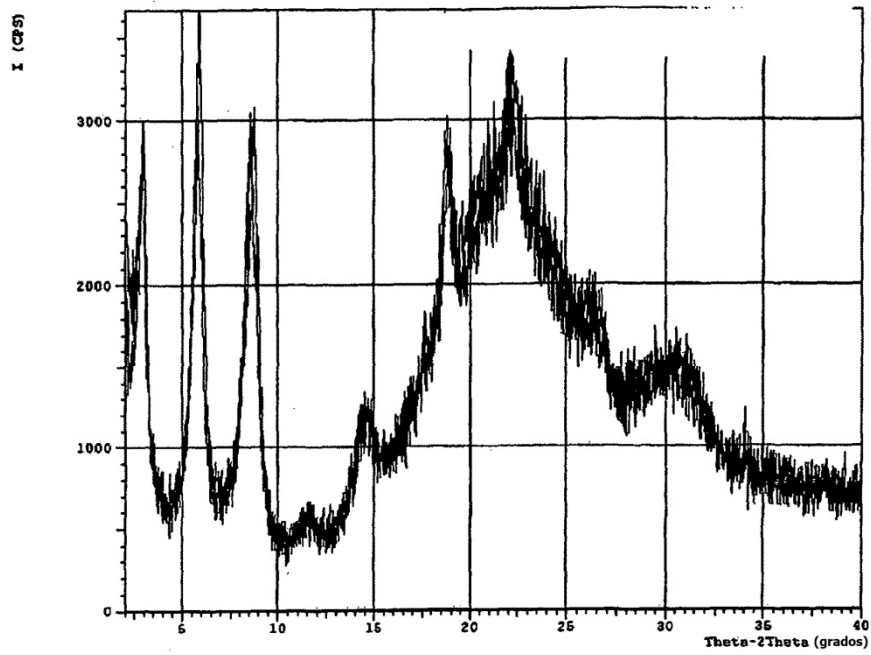
Efecto del molino de bolas sobre el patrón de XRPD de la Forma I

Figura 39



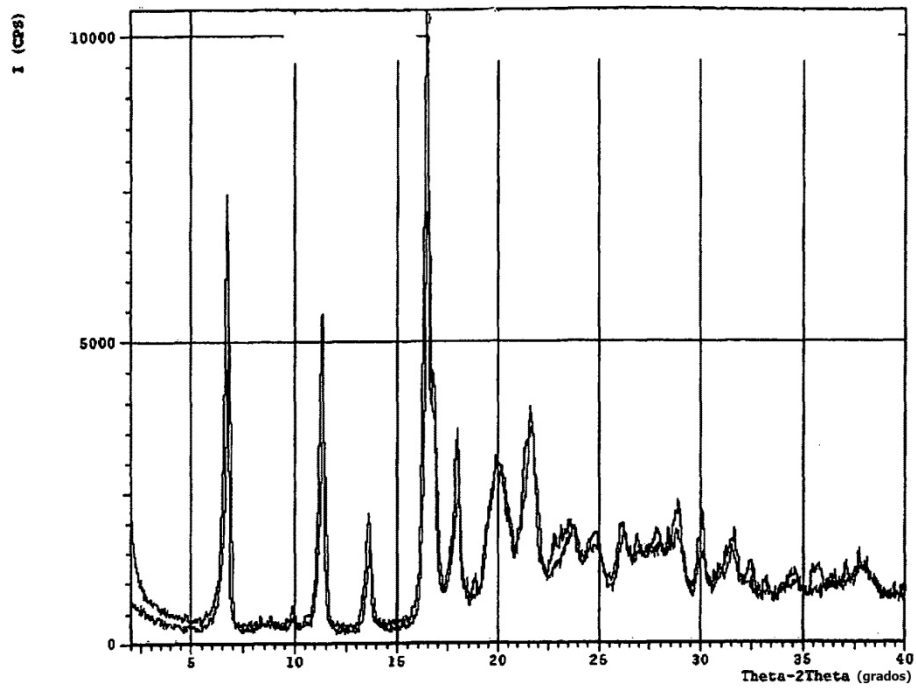
Efecto de la granulación en húmedo sobre el patrón de XRPD de la Forma I

Figura 40



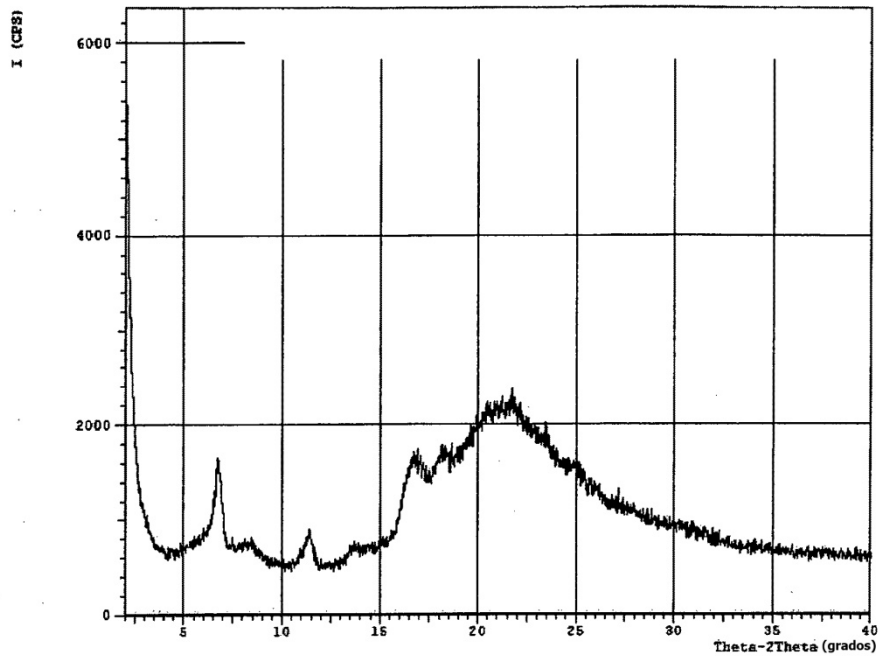
Efecto de la compresión sobre el patrón de XRPD de la Forma I

Figura 41



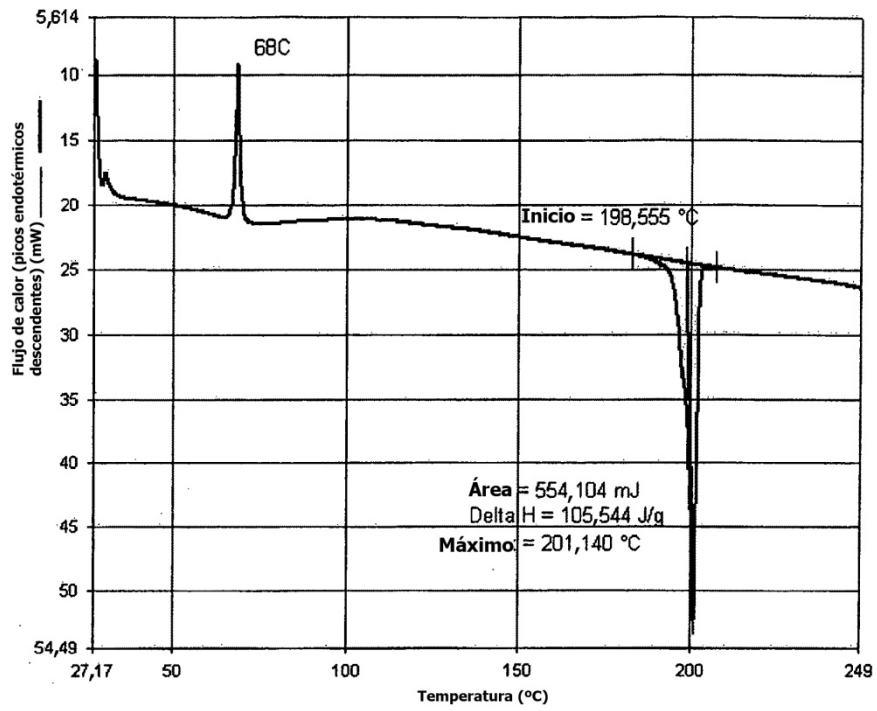
Efecto de la compresión sobre el patrón de XRPD de la Forma III

Figura 42



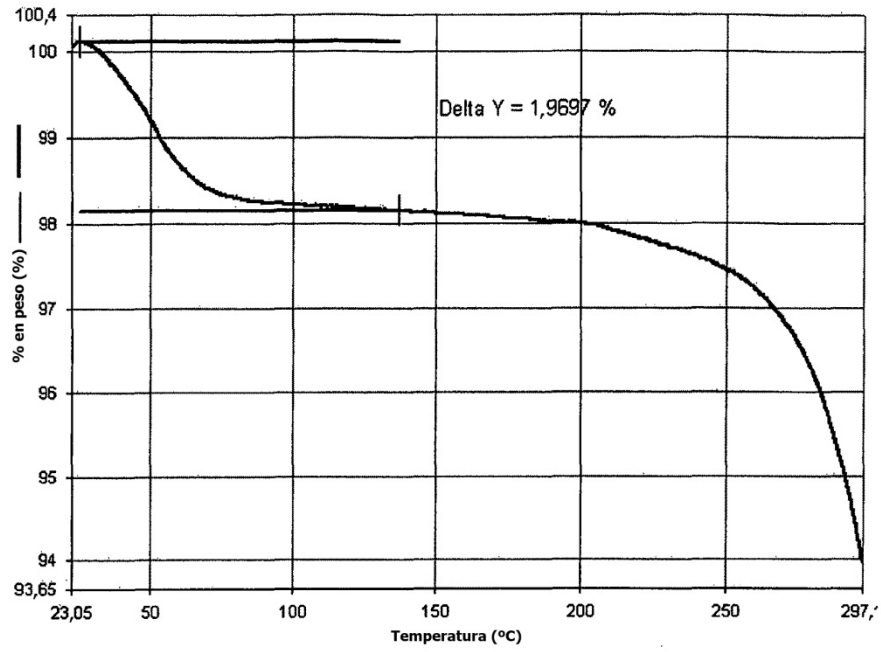
Exploración de XRPD de la forma amorfa que contiene aprox. 10 % de Forma III

Figura 43



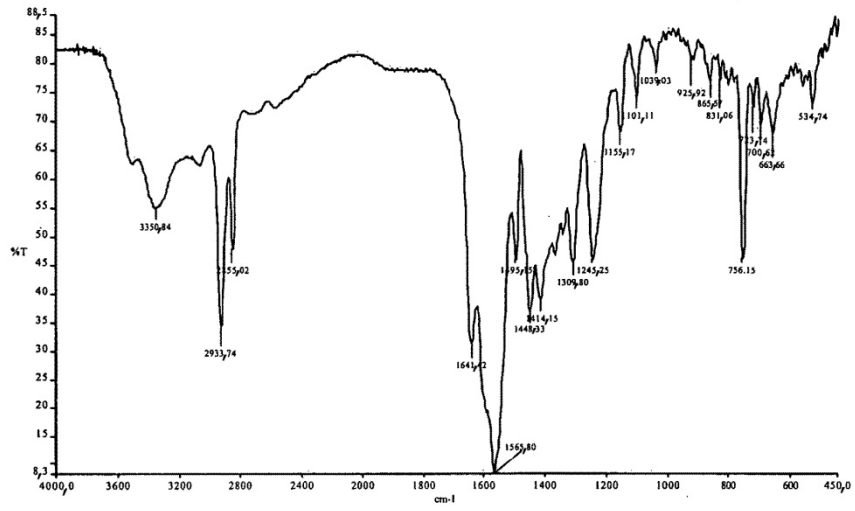
Exploración de DSC de la forma amorfa que contiene aprox. 10 % de Forma III

Figura 44



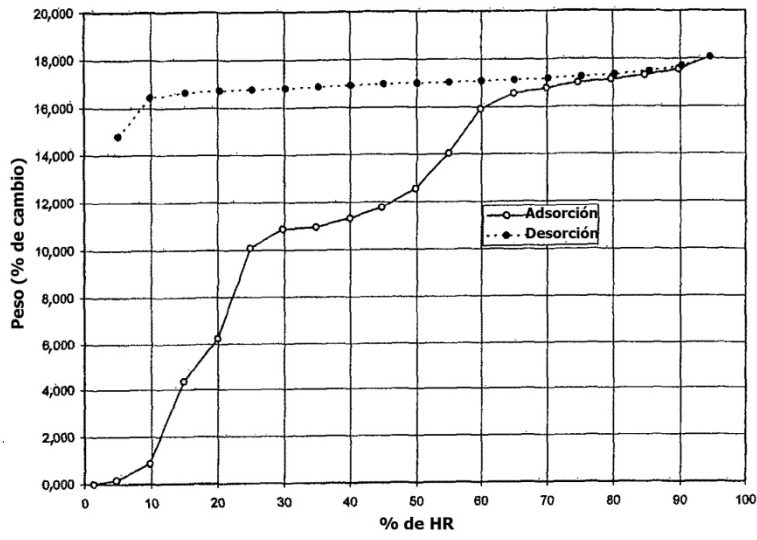
Exploración de TGA de la forma amorfa que contiene el 10 % de Forma III

Figura 45



Espectro de FTIR de la forma amorfa que contiene aprox. el 10 % de la Forma III

Figura 46



Perfil de adsorción/desorción de la humedad de la Forma amorfa que contiene aprox. el 10 % de la Forma III

Figura 47