

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 075**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/94** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2016 PCT/CN2016/080878**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2016 WO16177308**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2016 E 16789302 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3293181**

54 Título: **Cristales de dimaleato de un compuesto de crotilo de quinazolina y métodos de preparación y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**05.05.2015 CN 201510226922**

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

**27.02.2020**

73 Titular/es:

**HANGZHOU HUADONG MEDICINE GROUP  
BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
No. 864 Moganshan Road, Hangzhou City  
Zhejiang 310011, CN**

72 Inventor/es:

**LV, YUBIN;  
YIN, JIANMING;  
HUANG, XUEHUI y  
LI, BANGLIANG**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 745 075 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**

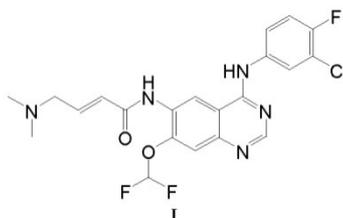
Cristales de dimaleato de un compuesto de crotilo de quinazolina y métodos de preparación y usos de los mismos

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a los cristales de dimaleato de un compuesto de crotilo de quinazolina y métodos de preparación y usos de los mismos.

10 ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

El documento de patente CN102838550A desvela un compuesto de crotilo de quinazolina - un compuesto de fórmula I,



15 Se ha demostrado que el compuesto de fórmula I es un inhibidor de la tirosina quinasa irreversible dual ideal y muy eficaz, que puede unirse de forma competitiva a ATP al actuar en la parte intracelular de EGFR, inhibir la activación y la fosforilación de la quinasa, y bloquear los sitios de unión de tirosina quinasa a ATP al actuar en EGFR para lograr el fin de la inhibición específica de EGFR. El compuesto puede ser utilizado para el tratamiento o la prevención de 20 diversas indicaciones relacionadas con la función quinasa del EGFR y HER2, que comprende, pero no se limita a, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer gastrointestinal, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de páncreas, cáncer escamoso epidérmico, cáncer de próstata, glioma y carcinoma nasofaríngeo y otras enfermedades de tumores malignos.

25 El ejemplo 1 del documento de patente antes mencionado también desvela un método para la síntesis del compuesto de la fórmula I anterior, que proporciona una base libre del compuesto de fórmula I. Los inventores han hallado que la estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo y la solubilidad en agua de la base libre son deficientes, de modo que la base libre no es ideal para su uso como sustancia farmacológica para preparaciones de productos 30 farmacológicos.

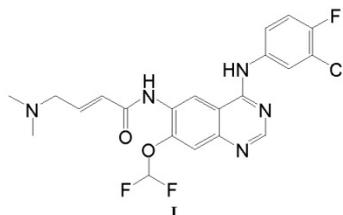
Por consiguiente, existe una necesidad de una sustancia farmacológica del compuesto de fórmula I que tiene mejores propiedades físicas y es adecuada para su uso en aplicaciones farmacéuticas.

35 SUMARIO DE LA INVENCION

Los inventores prepararon una variedad de formas cristalinas de varias sales del compuesto de fórmula I y estudiaron las propiedades y estabildades físicoquímicas de estas formas cristalinas. Los inventores han hallado que la forma 40 cristalina K, la forma cristalina G, la forma cristalina E y la forma cristalina F del dimaleato del compuesto de fórmula I tienen inesperadamente efectos positivos en términos de estabilidad durante el almacenamiento y solubilidad en agua, en las que la forma cristalina K y la forma cristalina F son especialmente adecuadas para su uso como sustancias farmacológicas para preparaciones de productos farmacológicos.

45 Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar una forma cristalina K, una forma cristalina G, una forma cristalina E y una forma cristalina F del dimaleato del compuesto de fórmula I y métodos de preparación y usos de los mismos.

La presente invención proporciona una forma cristalina K del dimaleato del compuesto de fórmula I,



50 El patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuK $\alpha$ ) de la forma cristalina K tiene picos característicos en los

## ES 2 745 075 T3

siguientes ángulos de difracción  $2\theta$ :  $5,8\pm 0,2^\circ$ ,  $12,5\pm 0,2^\circ$ ,  $14,8\pm 0,2^\circ$ ,  $18,9\pm 0,2^\circ$ ,  $21,7\pm 0,2^\circ$ ,  $23,6\pm 0,2^\circ$ ,  $24,9\pm 0,2^\circ$  y  $25,8\pm 0,2^\circ$ .

5 Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación  $\text{CuK}\alpha$ ) de la forma cristalina K tiene picos característicos en los anteriores ángulos de difracción  $2\theta$ , y las intensidades relativas son las siguientes:

Ángulos de difracción $2\theta$	Intensidades relativas (%)
$5,8\pm 0,2^\circ$	53,8
$12,5\pm 0,2^\circ$	83,9
$14,8\pm 0,2^\circ$	69,4
$18,9\pm 0,2^\circ$	86,1
$21,7\pm 0,2^\circ$	100,0
$23,6\pm 0,2^\circ$	80,0
$24,9\pm 0,2^\circ$	90,0
$25,8\pm 0,2^\circ$	77,2.

10 Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación  $\text{CuK}\alpha$ ) de la forma cristalina K del dimaleato del compuesto de fórmula I tiene además picos característicos en los siguientes ángulos de difracción  $2\theta$ :  $17,4\pm 0,2^\circ$ ,  $18,0\pm 0,2^\circ$ ,  $20,3\pm 0,2^\circ$ ,  $24,3\pm 0,2^\circ$ ,  $26,4\pm 0,2^\circ$ ,  $27,3\pm 0,2^\circ$ ,  $28,3\pm 0,2^\circ$  y  $31,7\pm 0,2^\circ$ .

15 Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación  $\text{CuK}\alpha$ ) de la forma cristalina K del dimaleato del compuesto de fórmula I tiene picos característicos en los anteriores ángulos de difracción  $2\theta$ , y las intensidades relativas son las siguientes:

Ángulos de difracción $2\theta$	Intensidades relativas (%)
$17,4\pm 0,2^\circ$	43,0
$18,0\pm 0,2^\circ$	61,0
$20,3\pm 0,2^\circ$	44,2
$24,3\pm 0,2^\circ$	44,3
$26,4\pm 0,2^\circ$	40,6
$27,3\pm 0,2^\circ$	59,3
$28,3\pm 0,2^\circ$	53,7
$31,7\pm 0,2^\circ$	43,7

20 Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación  $\text{CuK}\alpha$ ) de la forma cristalina K del dimaleato del compuesto de fórmula I tiene además picos característicos en los siguientes ángulos de difracción  $2\theta$ :  $21,1\pm 0,2^\circ$ ,  $22,7\pm 0,2^\circ$ ,  $29,2\pm 0,2^\circ$ ,  $30,3\pm 0,2^\circ$ ,  $32,7\pm 0,2^\circ$ ,  $33,1\pm 0,2^\circ$ ,  $36,5\pm 0,2^\circ$  y  $38,3\pm 0,2^\circ$ .

Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación  $\text{CuK}\alpha$ ) de la forma cristalina K del dimaleato del compuesto de fórmula I tiene picos característicos en los anteriores ángulos de difracción  $2\theta$ , y las intensidades relativas son las siguientes:

Ángulos de difracción $2\theta$	Intensidades relativas (%)
$21,1\pm 0,2^\circ$	23,3
$22,7\pm 0,2^\circ$	40,0
$29,2\pm 0,2^\circ$	28,9
$30,3\pm 0,2^\circ$	17,7
$32,7\pm 0,2^\circ$	30,7
$33,1\pm 0,2^\circ$	38,9
$36,5\pm 0,2^\circ$	17,1
$38,3\pm 0,2^\circ$	27,1

25 De manera no restrictiva, la forma cristalina K del dimaleato del compuesto de fórmula I tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la figura 3.

30 Además, el punto de fusión de la forma cristalina K es de  $109,4\pm 2^\circ\text{C}$ .

Además, la forma cristalina K de la presente invención muestra un pico de absorción en el termograma determinado por calorimetría de barrido diferencial (CBD), y la posición del pico de absorción se encuentra en  $127\pm 2^\circ\text{C}$ .

35 De manera no restrictiva, la forma cristalina K del dimaleato del compuesto de fórmula I tiene un termograma de análisis termogravimétrico (ATG) sustancialmente como se muestra en la figura 4.

De manera no restrictiva, la forma cristalina K del dimaleato del compuesto de fórmula I tiene un termograma de barrido

térmico diferencial (BTD) sustancialmente como se muestra en la figura 5.

La presente invención también proporciona un método de preparación para la forma cristalina K del dimaleato del compuesto de fórmula I, que comprende las siguientes etapas:

- 5 (1) mezclar la base libre del compuesto de fórmula I con acetato de etilo, y calentar la mezcla a 40-60 °C;  
 (2) añadir lentamente la solución de ácido maleico en acetato de etilo a la mezcla obtenida en la etapa (1) hasta que aparezca una precipitación, añadir agua desionizada;  
 10 (3) añadir la solución de ácido maleico en acetato de etilo al sistema de reacción obtenido en la etapa (2), calentar y agitar el sistema recién obtenido, enfriar y cristalizar, separar los cristales para obtener dicha forma cristalina K.

En la que la base libre del compuesto de fórmula I se puede sintetizar según un método existente, por ejemplo, el método desvelado en el ejemplo 1 del documento de patente CN 102838550A.

- 15 En el método de la presente invención, la relación molar de la base libre del compuesto de fórmula I a ácido maleico es de 1:(1,95-2,05), preferentemente 1:2. En la que la cantidad de ácido maleico es la suma de las cantidades de ácido maleico usadas en la etapa (2) y en la etapa (3).

20 En la etapa (1), la mezcla se calienta preferentemente a 45-55 °C.

Preferentemente, la concentración de la base libre del compuesto de fórmula I es de 0,5 a 1,5 g/ml en la mezcla de la base libre del compuesto de fórmula I y acetato de etilo en la etapa (1).

25 Preferentemente, en la etapa (2), se añade gota a gota la solución de ácido maleico en acetato de etilo.

Preferentemente, las concentraciones de la solución de ácido maleico en acetato de etilo en las etapas (2) y (3) pueden ser idénticas o diferentes y las concentraciones son de 0,05 a 0,5 mol/l.

- 30 En el método de la presente invención, la relación de volumen de agua desionizada a acetato de etilo es (0,01-0,02): 1. El acetato de etilo en esta invención incluye la cantidad total de acetato de etilo usada en las etapas (1) a (3).

35 En la etapa (3), la relación de adición de la solución de ácido maleico en acetato de etilo es preferentemente de 0,5 a 2 ml/min. La solución puede ser añadida de cualquier forma adecuada, por ejemplo, a través de una jeringa. Preferentemente, en la etapa (3), la temperatura de calentamiento es de 40-60 °C, y el tiempo de agitación es de 10 a 20 horas. Preferentemente, en la etapa (3), la temperatura se enfría preferiblemente a 5-30 °C, más preferentemente a temperatura ambiente.

40 En la etapa (3), la separación puede emplear métodos convencionales de separación en química orgánica, tales como filtración, centrifugación, y similares.

La presente invención también proporciona una forma cristalina E del dimaleato del compuesto de fórmula I.

- 45 El patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuK $\alpha$ ) de la forma cristalina E tiene picos característicos en los siguientes ángulos de difracción 2 $\theta$ : 4,5 $\pm$ 0,2°, 12,0 $\pm$ 0,2°, 18,2 $\pm$ 0,2°, 19,8 $\pm$ 0,2°, 20,6 $\pm$ 0,2°, 21,9 $\pm$ 0,2°, 24,7 $\pm$ 0,2°, y 25,3 $\pm$ 0,2°.

Preferentemente, para el patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuK $\alpha$ ) de la forma cristalina E, las intensidades relativas de los picos característicos en los anteriores ángulos de difracción 2 $\theta$  son las siguientes:

Ángulos de difracción 2 $\theta$	Intensidades relativas (%)
4,5 $\pm$ 0,2°	26,3
12,0 $\pm$ 0,2°	14,1
18,2 $\pm$ 0,2°	82,3
19,8 $\pm$ 0,2°	31,2
20,6 $\pm$ 0,2°	27,7
21,9 $\pm$ 0,2°	50,8
24,7 $\pm$ 0,2°	34,5
25,3 $\pm$ 0,2°	100,0

- 50 De manera no restrictiva, la forma cristalina E del dimaleato del compuesto de fórmula I tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la figura 6.

- 55 De manera no restrictiva, la forma cristalina E del dimaleato del compuesto de fórmula I tiene un termograma de análisis termogravimétrico (ATG) sustancialmente como se muestra en la figura 7.

De manera no restrictiva, la forma cristalina E del dimaleato del compuesto de fórmula I tiene un termograma de barrido térmico diferencial (BTD) sustancialmente como se muestra en la figura 8.

5 La presente invención también proporciona un método de preparación para la forma cristalina E, que comprende las siguientes etapas:

- (1) mezclar el compuesto de fórmula I con acetato de etilo, y agitar la mezcla;
- (2) añadir la solución ácido maleico en acetato de etilo a la mezcla obtenida en la etapa (1), agitar la nueva mezcla para obtener la forma cristalina E del dimaleato del compuesto de fórmula I.

10

La presente invención también proporciona una forma cristalina F del dimaleato del compuesto de fórmula I.

El patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuK $\alpha$ ) de la forma cristalina F tiene picos característicos en los siguientes ángulos de difracción 2 $\theta$ : 5,1 $\pm$ 0,2°, 11,5 $\pm$ 0,2°, 17,5 $\pm$ 0,2°, 18,7 $\pm$ 0,2°, 19,7 $\pm$ 0,2°, 23,3 $\pm$ 0,2°, 25,0 $\pm$ 0,2°, y 26,2 $\pm$ 0,2°.

15

Preferentemente, para el patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuK $\alpha$ ) de la forma cristalina F, las intensidades relativas de los picos característicos en los anteriores ángulos de difracción 2 $\theta$  son las siguientes:

Ángulos de difracción 2 $\theta$	Intensidades relativas (%)
5,1 $\pm$ 0,2°	100,0
11,5 $\pm$ 0,2°	20,5
17,5 $\pm$ 0,2°	14,2
18,7 $\pm$ 0,2°	42,8
19,7 $\pm$ 0,2°	22,5
23,3 $\pm$ 0,2°	31,0
25,0 $\pm$ 0,2°	44,6
26,2 $\pm$ 0,2°	42,1.

20

De manera no restrictiva, la forma cristalina F del dimaleato del compuesto de fórmula I tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la figura 9.

De manera no restrictiva, la forma cristalina F del dimaleato del compuesto de fórmula I tiene un termograma de análisis termogravimétrico (ATG) sustancialmente como se muestra en la figura 10. De manera no restrictiva, la forma cristalina F del dimaleato del compuesto de fórmula I tiene un termograma de barrido térmico diferencial (BTD) sustancialmente como se muestra en la figura 11.

25

La presente invención también proporciona un método de preparación para la forma cristalina F, que comprende añadir la forma cristalina E en un disolvente alcohólico, agitar la mezcla obtenida, volatilizar el disolvente o añadir antisolvente para obtener la forma cristalina F. El disolvente alcohólico mencionado anteriormente es preferentemente etanol.

30

La presente invención también proporciona una forma cristalina G del dimaleato del compuesto de fórmula I.

35

El patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuK $\alpha$ ) de la forma cristalina G tiene picos característicos en los siguientes ángulos de difracción 2 $\theta$ : 4,5 $\pm$ 0,2°, 10,1 $\pm$ 0,2°, 15,1 $\pm$ 0,2°, 18,5 $\pm$ 0,2°, 25,8 $\pm$ 0,2°.

Preferentemente, para el patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuK $\alpha$ ) de la forma cristalina G, las intensidades relativas de los picos característicos en los anteriores ángulos de difracción 2 $\theta$  son las siguientes:

40

Ángulos de difracción 2 $\theta$	Intensidades relativas (%)
4,5 $\pm$ 0,2°	28,8
10,1 $\pm$ 0,2°	19,5
15,1 $\pm$ 0,2°	13,2
18,5 $\pm$ 0,2°	38,1
25,8 $\pm$ 0,2°	100,0.

El patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuK $\alpha$ ) de la forma cristalina G tiene además picos característicos en los siguientes ángulos de difracción 2 $\theta$ : 21,4 $\pm$ 0,2° y 27,4 $\pm$ 0,2°.

45

Preferentemente, para el patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuK $\alpha$ ) de la forma cristalina G del dimaleato del compuesto de fórmula I, las intensidades relativas en los picos característicos descritos anteriormente son:

21,4±0,2°	1,21
27,4±0,2°	3,5

De manera no restrictiva, la forma cristalina G del dimaleato del compuesto de fórmula I tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la figura 12.

5 De manera no restrictiva, la forma cristalina G del dimaleato del compuesto de fórmula I tiene un termograma de análisis termogravimétrico (ATG) sustancialmente como se muestra en la figura 13. De manera no restrictiva, la forma cristalina G del dimaleato del compuesto de fórmula I tiene un termograma de barrido térmico diferencial (BTD) sustancialmente como se muestra en la figura 14.

10 La presente invención también proporciona un método de preparación para la forma cristalina G, que comprende añadir la forma cristalina E en un disolvente de cetona, agitar la mezcla obtenida, volatilizar el disolvente o añadir antidisolvente para obtener la forma cristalina G.

El disolvente de cetona mencionado anteriormente es preferentemente acetona.

15 Cabe destacar que los valores de intensidad relativa de los picos característicos de la forma cristalina K, la forma cristalina E, la forma cristalina F, y la forma cristalina G son solamente medidos en algunas realizaciones de la presente invención y son no absolutos. Un experto en la materia en el campo entenderá que debido a la orientación preferida, la intensidad relativa de la misma forma cristalina variará en diferentes condiciones de ensayo (por ejemplo, instrumentos de medición, métodos, operaciones, etc.).

20 Las intensidades relativas de los picos característicos de las formas cristalinas anteriores pueden fluctuar dentro de un cierto intervalo, por ejemplo, en el intervalo de ±10 %. En otros casos, los valores de intensidad relativa de los picos característicos de la forma cristalina anterior pueden fluctuar en un intervalo más amplio.

25 La forma cristalina K, la forma cristalina E, la forma cristalina F y la forma cristalina G de la presente invención son cristales sustancialmente puros, es decir, cristales que están sustancialmente libres de otras formas cristalinas.

30 La presente invención también proporciona una composición que comprende al menos una de la forma cristalina K, la forma cristalina G, la forma cristalina E o la forma cristalina F del dimaleato del compuesto de fórmula I.

35 La presente invención también proporciona el uso de la forma cristalina K, la forma cristalina G, la forma cristalina E o la forma cristalina F del dimaleato del compuesto de fórmula I en una preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de indicaciones asociadas con la función de la quinasa del EGFR y HER2, que incluye, pero no se limita a, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer gastrointestinal, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de páncreas, cáncer escamoso epidérmico, cáncer de próstata, glioma y carcinoma nasofaríngeo y otras enfermedades de tumores malignos.

40 En comparación con la base libre del compuesto de fórmula I preparado con el método actual y las otras formas cristalinas del compuesto de fórmula I obtenido por la prueba del solicitante de la presente invención, la forma cristalina K, la forma cristalina G, la forma cristalina E o la forma cristalina F del dimaleato del compuesto de fórmula I de la presente invención tienen una estabilidad durante el almacenamiento y solubilidad, y son más adecuadas para su uso como sustancia farmacológica para la preparación de productos farmacológicos.

#### 45 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es el espectro de RMN de la base libre del compuesto de fórmula I;  
 La figura 2 es el espectro de RMN de la forma cristalina K;  
 La figura 3 es el patrón de DRXP de la forma cristalina K;  
 50 La figura 4 es el termograma de ATG de la forma cristalina K;  
 La figura 5 es el termograma de BTD de la forma cristalina K;  
 La figura 6 es el patrón de DRXP de la forma cristalina E;  
 La figura 7 es el termograma de ATG de la forma cristalina E;  
 La figura 8 es el termograma de BTD de la forma cristalina E;  
 55 La figura 9 es el patrón de DRXP de la forma cristalina F;  
 La figura 10 es el termograma de ATG de la forma cristalina F;  
 La figura 11 es el termograma de BTD de la forma cristalina F;  
 La figura 12 es el patrón de DRXP de la forma cristalina G;  
 La figura 13 es el termograma de ATG de la forma cristalina G;  
 60 La figura 14 es el termograma de BTD de la forma cristalina G;  
 La figura 15 es la gráfica de comparación de los patrones de DRXP de la base libre del compuesto de fórmula I tras la preparación, después de una semana de almacenamiento en la condición de 25 °C/60 % de HR, después de una semana de almacenamiento en la condición de 40 °C/75 % de HR;  
 La figura 16 es la gráfica de comparación de los patrones de DRXP de la forma cristalina K del compuesto de

fórmula I tras la preparación, después de una semana de almacenamiento en la condición de 25 °C/60 % de HR, después de una semana de almacenamiento en la condición de 40 °C/75 % de HR;

La figura 17 es la gráfica de comparación de los patrones de DRXP de la forma cristalina F del compuesto de fórmula I tras la preparación, después de una semana de almacenamiento en la condición de 25 °C/60 % de HR, después de una semana de almacenamiento en la condición de 40 °C/75 % de HR ;

La figura 18 es el patrón de DRXP de la forma cristalina K del compuesto de fórmula I después de seis meses de almacenamiento en la condición de 40 °C/75 % de HR;

La figura 19 es el resultado experimental de la competencia de la estabilidad entre la forma cristalina K y la forma cristalina F del compuesto de fórmula I en el ejemplo de prueba 2, en el que los patrones de 1-5 muestran los patrones de DRXP de las muestras numeradas 1-5 en el ejemplo de ensayo 2, respectivamente;

La figura 20 es el resultado experimental de la competencia de la estabilidad entre la forma cristalina K y la forma cristalina G del compuesto de fórmula I en el ejemplo de ensayo 4, en el que el patrón 1 es el patrón de DRXP de la forma cristalina G, el patrón 2 es el patrón de DRXP de la forma cristalina K, y el patrón 3 es el patrón de DRXP del cristal después de la prueba de competencia de la estabilidad cristalina.

**REALIZACIONES**

La solución técnica de la presente invención se ilustrará adicionalmente con la combinación de los ejemplos. Queda entendido que estos ejemplos se proporcionan para ilustrar el principio básico, las características y ventajas esenciales de la presente invención, las condiciones de implementación específicas empleadas en los ejemplos se pueden ajustar en el alcance del presente campo, y que el alcance de protección de la invención no está limitado por los ejemplos.

En los siguientes ejemplos, la DRXP de la forma cristalina se determinó usando un analizador de difracción de rayos X en polvo PANalytical Empyrean, los parámetros se resumen en la tabla 1.

Tabla 1

	Parámetros de reflexión
Rayos X	Cu, ka, Kα1 (Å): 1,540598; Ka2 (Å): 1,544426 Relación de intensidad Kα2/Kα1: 0,50
Ajuste del tubo de rayos X	45 kV, 40 mA
Rendija de divergencia	Automático
Monocromador	No
Modelo de barrido	Continuo
Intervalo de barrido (°2TH)	3°~ 40°
Longitud de la etapa de barrido (°2TH)	0,017
Tiempo de barrido (min)	Aproximadamente 4 min

Los termograma de BTD se recogieron por calorímetros de barrido diferencial TA Q200 y TA Q2000. Los termogramas de ATG se recogieron por analizadores termogravimétricos TA Q500 y TA Q5000. Los parámetros de barrido se resumen en la tabla 2.

Tabla 2

	ATG	BTD
Placa de muestra	Cubeta de platino, abierta	Cubeta de aluminio, con una cubierta presionada sobre la cubeta
Intervalo de temperatura (°C)	30-300 °C	25-250 °C
Velocidad de barrido (°C /min)	10	10
Gas de protección	Nitrógeno	Nitrógeno

En los siguientes ejemplos, la base libre del compuesto de fórmula I se preparó según el método descrito en el ejemplo 1 del documento de patente CN 102838550A.

En los siguientes ejemplos, las condiciones que no están especificadas son las condiciones en el experimento convencional.

**Ejemplo 1 Preparación y caracterización de la forma cristalina K del dimaleato del compuesto de fórmula I**

Se pesaron 13,5 g de la base libre del compuesto de fórmula I y se colocaron en un matraz de tres cuellos de 500 ml, se añadieron 15 ml de acetato de etilo, la mezcla se agitó mecánicamente y se calentó a 50 °C. Se pudo observar que la solución era turbia, se añadieron 0,2 mol/l de solución de ácido maleico en acetato de etilo gota a gota hasta que apareció una precipitación (se añadieron aproximadamente 80 ml), luego se añadieron 3 ml de agua desionizada, luego añadieron 0,2 mol/l de solución de ácido maleico en acetato de etilo con una jeringa a un caudal de 1 ml/min, se añadieron aproximadamente 112 ml, se agitó la mezcla durante 15 horas con la temperatura mantenida a aproximadamente 50 °C, luego se redujo naturalmente la temperatura a temperatura ambiente, se realizó filtración por succión y se secó el producto obtenido al vacío a 35 °C durante 5 horas para obtener la forma cristalina K del dimaleato del compuesto de fórmula I con una pureza por HPLC del 99,3 %.

La base libre del compuesto de fórmula I y la forma cristalina K obtenida se sometieron a una prueba magnética nuclear, y el disolvente fue MeOD, los espectros de RMN como se muestran en las figuras 1 y 2, respectivamente. A partir de los resultados de resonancia magnética nuclear de líquidos, el desplazamiento químico de los dos átomos de hidrógeno en el grupo vinilo de ácido maleico fue de aproximadamente 6,3 ppm, el área integral se definió como 1,0, el desplazamiento químico de un H en la base libre fue de aproximadamente 8,6 ppm, el área integral fue de 0,25, y la relación estequiométrica del hidrógeno de la base libre al hidrógeno del grupo vinilo en ácido maleico fue de 1:4. Puesto que había dos átomos de hidrógeno en el grupo vinilo, la base libre del compuesto de fórmula I y el ácido maleico formó una sal según una relación estequiométrica de 1:2, demostrando de este modo que la forma cristalina K era el dimaleato del compuesto de fórmula I.

La forma cristalina K se sometió a análisis de difracción de rayos X en polvo (DRXP), análisis termogravimétrico (ATG) y análisis térmico diferencial (BTD). Los resultados experimentales se muestran en las figuras 3-5.

BTD mostró que el punto de fusión de la forma cristalina K fue de 109,48 °C y un pico de absorción apareció en 127±2 °C.

ATG mostró que la forma cristalina K tenía dos etapas de pérdidas de peso, las pérdidas de peso eran 0,3 % y 1,9 %, respectivamente.

#### **Ejemplo 2 Preparación y caracterización de la forma cristalina E del dimaleato del compuesto de fórmula I**

300,6 mg de la base libre del compuesto de fórmula I se añadieron a un vial de vidrio de 20 ml, 4 ml de acetato de etilo se añadieron al mismo. La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 minutos. 6,6 ml de 0,2 mol/l de solución de ácido maleico en acetato de etilo se añadieron a la misma, la reacción se llevó a cabo con agitación a 50 °C durante 24 horas para obtener la forma cristalina E del dimaleato del compuesto de fórmula I.

La forma cristalina E fue sometida a una prueba magnética nuclear, el espectro de RMN de la forma cristalina E fue similar al espectro de RMN de la forma cristalina K del ejemplo 1, demostrando que la forma cristalina E fue el dimaleato del compuesto de fórmula I.

Los resultados experimentales del análisis de difracción de rayos X en polvo (DRXP), del análisis termogravimétrico (ATG) y del análisis térmico diferencial (BTD) de la forma cristalina E se muestran en las figuras 6-8.

#### **Ejemplo 3 Preparación y caracterización de la forma cristalina F del dimaleato del compuesto de fórmula I**

8,3 mg de la forma cristalina E del dimaleato del compuesto de fórmula I se añadieron a un vial de vidrio de 3 ml, se añadieron 0,5 ml de etanol, la mezcla se calentó a 60 °C para que el cristal se disolviese por completo para obtener una solución límpida. La temperatura de la solución límpida obtenida se redujo rápidamente a 5 °C, el sólido se separó, se centrifugó para obtener la forma cristalina F.

La forma cristalina F fue sometida a una prueba magnética nuclear, el espectro de RMN de la forma cristalina F fue similar al espectro de RMN de la forma cristalina K del ejemplo 1, demostrando que la forma cristalina F fue el dimaleato del compuesto de fórmula I.

Los resultados experimentales del análisis de difracción de rayos X en polvo (DRXP), del análisis termogravimétrico (ATG) y del análisis térmico diferencial (BTD) de la forma cristalina F se muestran en las figuras 9-11.

Se puede determinar por el termograma de BTD y el termograma de ATG que el punto de fusión de la forma cristalina F fue de 155,6 °C, el valor de entalpía fue 108,1 J/g, y la pérdida de peso fue de 0,4 %.

#### **Ejemplo 4 Preparación y caracterización de la forma cristalina G del dimaleato del compuesto de fórmula I**

11,3 mg de la forma cristalina E del dimaleato del compuesto de fórmula I se añadieron a un vial de vidrio de 20 ml, se añadieron 1,9 ml de acetona, el cristal se disolvió por completo después de la oscilación, el antidisolvente n-heptano se añadió gota a gota con agitación hasta que se separó un sólido, el sólido se centrifugó para obtener la forma

cristalina G.

La forma cristalina G fue sometida a una prueba magnética nuclear, el espectro de RMN de la forma cristalina G fue similar al espectro de RMN de la forma cristalina K del ejemplo 1, demostrando que la forma cristalina G fue el dimaleato del compuesto de fórmula I.

El análisis de difracción de rayos X en polvo (DRXP), el análisis termogravimétrico (ATG) y el análisis térmico diferencial (BTD) de la forma cristalina G se muestran en las figuras 12-14.

#### **Ejemplo de ensayo 1 Prueba de estabilidad durante el almacenamiento de la base libre, la forma cristalina K, y la forma cristalina F del compuesto de fórmula I**

Tras haber transcurrido una semana de almacenamiento de la base libre del compuesto de fórmula I en las condiciones de 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR, los patrones de DRXP de la base libre cambiaron significativamente (figura 15), mostrando que la forma cristalina de la base libre del compuesto de fórmula I era menos estable y no era adecuada como sustancia farmacológica para la preparación de productos farmacológicos.

Tras haber transcurrido una semana de almacenamiento de la forma cristalina K y forma cristalina F en las condiciones de 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR, los patrones de la forma cristalina K y la forma cristalina F son básicamente las mismas, como se muestra en las figuras 16 y 17, respectivamente, mostrando que la forma cristalina K y la forma cristalina F son estables durante al menos una semana en las condiciones de 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR.

Los experimentos anteriores demostraron que la forma cristalina K y la forma cristalina F del compuesto de fórmula I tienen una mejor estabilidad física que la base libre del compuesto de fórmula I.

Después de una semana de almacenamiento de la base libre del compuesto de fórmula I en la condición de 40 °C/75 % de HR, según la medición por HPLC, el contenido químico disminuyó a 94,8 % del contenido inicial, lo que indica que la estabilidad química era deficiente.

Después de una semana de almacenamiento de la forma cristalina K, la forma cristalina E, la forma cristalina F y la forma cristalina G en la condición de 40 °C/75 % de HR, según la medición por HPLC, los contenidos químicos eran estables, lo que indica que las cuatro formas cristalinas tienen una buena estabilidad química. Los resultados se resumen en la tabla 3.

Tabla 3

	Contenido inicial	25 °C/60 % de HR Una semana Estabilidad química	40 °C/75 % de HR Una semana Estabilidad química
Base libre	100,0 %	99,8 %	94,8 %
Forma cristalina K	100,0 %	99,9 %	99,8 %
Forma cristalina E	100,0 %	99,8 %	99,5 %
Forma cristalina F	100,0 %	99,8 %	99,7 %
Forma cristalina G	100,0 %	99,8 %	99,6 %

Después de 6 meses de almacenamiento de la forma cristalina K en la condición de 40 °C/75 % de HR, el patrón de DRXP fue básicamente el mismo, como se muestra en la figura 18, lo que indica que la forma cristalina K tiene una buena estabilidad física y química.

#### **Ejemplo de ensayo 2 El primer conjunto de ensayos comparativos de la competencia de estabildades entre la forma cristalina K y la forma cristalina F**

Aproximadamente 10 mg de la forma cristalina K se pesaron y se añadieron a las soluciones saturadas (con diferentes actividades en agua) de la forma cristalina K para formar suspensiones, acto seguido se añadió la forma cristalina F (aproximadamente 10 mg). Después de 12 horas de agitación a temperatura, el sólido se aisló por centrifugación y el DRXP del mismo se sometió a ensayo. Los resultados se resumen en la tabla 4 y en la figura 19. Se puede observar a partir de los resultados que, a temperatura ambiente, cuando la actividad en agua fue superior o igual a 0,15, la forma cristalina K fue termodinámicamente más estable que la forma cristalina F.

Tabla 4

N.º de muestra	Actividad en agua	Disolvente:agua	Forma cristalina
1	0,00	IPA	Forma cristalina F
2	0,15	IPA:H <sub>2</sub> O 99:1	Forma cristalina K
3	0,39	IPA:H <sub>2</sub> O 24:1	Forma cristalina K
4	0,60	ACN:H <sub>2</sub> O 19:1	Forma cristalina K
5	0,80	ACN:H <sub>2</sub> O 9:1	Forma cristalina K

**Ejemplo de ensayo 3 El segundo conjunto de ensayos comparativos de la competencia de estabildades entre la forma cristalina K y la forma cristalina F**

5

Aproximadamente 10 mg de la forma cristalina F se pesaron y aproximadamente 0,1 mg de la forma cristalina K se añadieron a la misma, se mezclaron con oscilación. Luego, las dos muestras se colocaron en diferentes ambientes durante 10 días y se sometieron a una prueba por DRXP, respectivamente. Los resultados se resumen en la tabla 5.

10

Tabla 5

N.º de muestra	Forma cristalina F (mg)	Forma cristalina K (mg)	Temperatura (°C)	Humedad (% de HR)	Tiempo (día)	Forma cristalina
1	7,89	0,08	25	60	10	Forma cristalina F
2	12,016	0,12	40	75	10	Forma cristalina K

Como puede observarse a partir de los resultados, en la condición de 40 °C/75 % de HR, cuando existe la forma cristalina K, la forma cristalina F se convirtió a la forma cristalina K, es decir, en este momento, la forma cristalina K tiene una mejor estabilidad termodinámica que la forma cristalina F.

15

En la condición de 25 °C/60 % de HR, cuando existe la forma cristalina K, la forma cristalina F no cambió, lo que indica que la forma cristalina F tiene una buena estabilidad dinámica en la condición de 25 °C/60 % de HR.

**Ejemplo de ensayo 4 Ensayo comparativo de la estabilidad de almacenamiento entre la forma cristalina K y la forma cristalina G**

20

Aproximadamente 10 mg de la forma cristalina K se pesaron y se añadieron a la solución acuosa saturada de la forma cristalina K para formar una suspensión, acto seguido se añadió la forma cristalina G (aproximadamente 10 mg). Después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, el sólido se separó por centrifugación y se sometió a una prueba de DRXP, los resultados se muestran en la figura 20.

25

Como puede observarse a partir de los resultados, la forma cristalina G se convirtió a la forma cristalina K en la condición de temperatura ambiente. Por lo tanto, a temperatura ambiente, la forma cristalina K fue termodinámicamente más estable que la forma cristalina G en agua.

30

**Ejemplo de ensayo 5 Solubilidad de la base libre, la forma cristalina K, y la forma cristalina F del compuesto de fórmula I**

35

La solubilidad de la base libre, la forma cristalina K y la forma cristalina F del compuesto de fórmula I en diferentes condiciones de pH, en agua, se sometieron a ensayo un fluido intestinal simulado en estado de ayunas (FaSSIF, por sus siglas en inglés), un fluido intestinal que simula el estado alimentado (FeSSIF, por sus siglas en inglés) y un fluido gástrico simulado (SGF, por sus siglas en inglés). En el que FaSSIF y FeSSIF se prepararon según el método descrito en la literatura: Study of a Standardized Taurocholate-Lecithin Powder for Preparing the Biorelevant Media FeSSIF and FaSSIF (Kloefer, B., van Hoogevest, P., Moloney, R., Kuentz, M., Leigh, M.L., & Dressman, J. (2010). Dissolution Technologies, Aug. 17(3), 6-14. SGF se preparó según el método descrito en la literatura Albendazole Generics-A Comparative In Vitro Study (Galia E., Horton, J and Dressman J. (1999) Pharmaceutical Research, 16 (12), 1871-1975). Los resultados se resumen en la tabla 6.

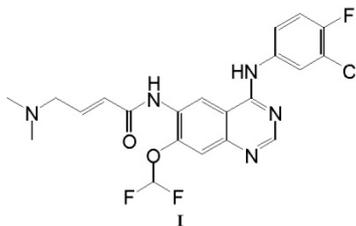
40

Tabla 6

Medio	Valor del pH	Solubilidad (mg/ml)		
		Base libre	Forma cristalina K	Forma cristalina F
Agua	7,4	<0,0025	>10,02	>9,81
FaSSIF	6,5	0,03	8,36	2,44
FeSSIF	5,0	0,10	1,24	0,57
SGF	1,8	8,37	>9,95	>10,65

## REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina K del dimaleato del compuesto de fórmula I,



5

el patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuK $\alpha$ ) de la forma cristalina K tiene picos característicos en los siguientes ángulos de difracción 2 $\theta$ : 5,8 $\pm$ 0,2°, 12,5 $\pm$ 0,2°, 14,8 $\pm$ 0,2°, 18,9 $\pm$ 0,2°, 21,7 $\pm$ 0,2°, 23,6 $\pm$ 0,2°, 24,9 $\pm$ 0,2° y 25,8 $\pm$ 0,2°.

10

2. La forma cristalina K según la reivindicación 1, **caracterizada porque** las intensidades relativas de dichos picos característicos son:

Ángulos de difracción 2 $\theta$	Intensidades relativas (%)
5,8 $\pm$ 0,2°	53,8
12,5 $\pm$ 0,2°	83,9
14,8 $\pm$ 0,2°	69,4
18,9 $\pm$ 0,2°	86,1
21,7 $\pm$ 0,2°	100,0
23,6 $\pm$ 0,2°	80,0
24,9 $\pm$ 0,2°	90,0
25,8 $\pm$ 0,2°	77,2.

3. La forma cristalina K según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada porque** el patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuK $\alpha$ ) de dicha forma cristalina K tiene además picos característicos en los siguientes ángulos de difracción 2 $\theta$ : 17,4 $\pm$ 0,2°, 18,0 $\pm$ 0,2°, 20,3 $\pm$ 0,2°, 24,3 $\pm$ 0,2°, 26,4 $\pm$ 0,2°, 27,3 $\pm$ 0,2°, 28,3 $\pm$ 0,2° y 31,7 $\pm$ 0,2°.

4. La forma cristalina K según la reivindicación 3, **caracterizada porque** las intensidades relativas de los siguientes picos característicos son:

Ángulos de difracción 2 $\theta$	Intensidades relativas (%)
17,4 $\pm$ 0,2°	43,0
18,0 $\pm$ 0,2°	61,0
20,3 $\pm$ 0,2°	44,2
24,3 $\pm$ 0,2°	44,3
26,4 $\pm$ 0,2°	40,6
27,3 $\pm$ 0,2°	59,3
28,3 $\pm$ 0,2°	53,7
31,7 $\pm$ 0,2°	43,7

5. La forma cristalina K según la reivindicación 4, **caracterizada porque** el patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuK $\alpha$ ) de dicha forma cristalina K tiene además picos característicos en los siguientes ángulos de difracción 2 $\theta$ : 21,1 $\pm$ 0,2°, 22,7 $\pm$ 0,2°, 29,2 $\pm$ 0,2°, 30,3 $\pm$ 0,2°, 32,7 $\pm$ 0,2°, 33,1 $\pm$ 0,2°, 36,5 $\pm$ 0,2° y 38,3 $\pm$ 0,2°.

25

6. La forma cristalina K según la reivindicación 5, **caracterizada porque** las intensidades relativas de los siguientes picos característicos son:

Ángulos de difracción 2 $\theta$	Intensidades relativas (%)
21,1 $\pm$ 0,2°	23,3
22,7 $\pm$ 0,2°	40,0
29,2 $\pm$ 0,2°	28,9
30,3 $\pm$ 0,2°	17,7
32,7 $\pm$ 0,2°	30,7
33,1 $\pm$ 0,2°	38,9
36,5 $\pm$ 0,2°	17,1
38,3 $\pm$ 0,2°	27,1

30

7. Un método de preparación de la forma cristalina K según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las siguientes etapas:

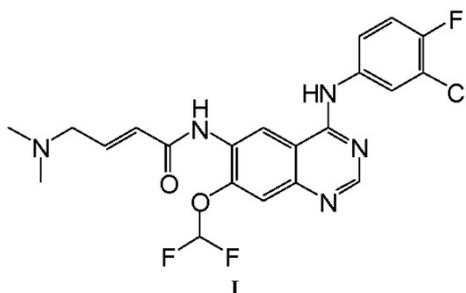
- 5 (1) mezclar la base libre del compuesto de fórmula I con acetato de etilo, y calentar la mezcla a 40-60 °C;  
 (2) añadir lentamente la solución de ácido maleico en acetato de etilo a la mezcla obtenida en la etapa (1) hasta que aparezca una precipitación, añadir agua desionizada;  
 (3) añadir la solución de ácido maleico en acetato de etilo al sistema de reacción obtenido en la etapa (2), calentar y agitar el sistema recién obtenido, enfriar y cristalizar, separar los cristales para obtener dicha forma cristalina K.

10 8. El método de preparación según la reivindicación 7, **caracterizado porque** la relación molar del compuesto de fórmula I a ácido maleico es de 1:(1,95-2,05).

15 9. El método de preparación según la reivindicación 8, **caracterizado porque** la relación de volumen del agua desionizada a acetato de etilo es de (0,01-0,02): 1

10. El método de preparación según la reivindicación 9, **caracterizado porque** la concentración del compuesto de fórmula I es de 0,5 a 1,5 g/ml en la mezcla del compuesto de fórmula I y acetato de etilo en la etapa (1), las concentraciones de la solución de ácido maleico en acetato de etilo en las etapas (2) y (3) son de 0,05 a 0,5 mol/l.

20 11. Una forma cristalina E del dimaleato del compuesto de fórmula I,

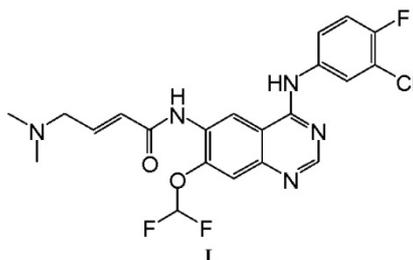


25 el patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuKα) de la forma cristalina E tiene picos característicos en los siguientes ángulos de difracción 2θ: 4,5±0,2°, 12,0±0,2°, 18,2±0,2°, 19,8±0,2°, 20,6±0,2°, 21,9±0,2°, 24,7±0,2°, y 25,3±0,2°.

30 12. La forma cristalina E según la reivindicación 11, en la que las intensidades relativas de los picos característicos son:

Ángulos de difracción 2θ	Intensidades relativas (%)
4,5±0,2°	26,3
12,0±0,2°	14,1
18,2±0,2°	82,3
19,8±0,2°	31,2
20,6±0,2°	27,7
21,9±0,2°	50,8
24,7±0,2°	34,5
25,3±0,2°	100,0

13. Una forma cristalina F del dimaleato del compuesto de fórmula I,



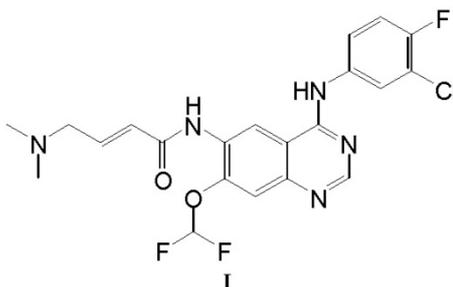
35 el patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuKα) de la forma cristalina F tiene picos característicos en los siguientes ángulos de difracción 2θ: 5,1±0,2°, 11,5±0,2°, 17,5±0,2°, 18,7±0,2°, 19,7±0,2°, 23,3±0,2°, 25,0±0,2°, y 26,2±0,2°.

14. La forma cristalina F según la reivindicación 13, en la que las intensidades relativas de los picos característicos son:

Ángulos de difracción 2θ	Intensidades relativas (%)
5,1±0,2°	100,0
11,5±0,2°	20,5
17,5±0,2°	14,2
18,7±0,2°	42,8
19,7±0,2°	22,5
23,3±0,2°	31,0
25,0±0,2°	44,6
26,2±0,2°	42,1

5

15. Una forma cristalina G del dimaleato del compuesto de fórmula I,



10 el patrón de difracción de rayos X en polvo (radiación CuKα) de la forma cristalina G tiene picos característicos en los siguientes ángulos de difracción 2θ: 4,5±0,2°, 10,1±0,2°, 15,1±0,2°, 18,5±0,2°, y 25,8±0,2°.

16. La forma cristalina G según la reivindicación 15, en la que las intensidades relativas de los picos característicos son:

15

Ángulos de difracción 2θ	Intensidades relativas (%)
4,5±0,2°	28,8
10,1±0,2°	19,5
15,1±0,2°	13,2
18,5±0,2°	38,1
25,8±0,2°	100,0

17. Una composición que comprende una o más entre la forma cristalina K del dimaleato del compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, la forma cristalina K del dimaleato del compuesto de fórmula I preparada según el método de preparación de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, la forma cristalina E del dimaleato del compuesto de fórmula I según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, la forma cristalina F del dimaleato del compuesto de fórmula I según la reivindicación 13 o la reivindicación 14, o la forma cristalina G del dimaleato del compuesto de fórmula I según la reivindicación 15 o la reivindicación 16.

18. La forma cristalina K del dimaleato del compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, la forma cristalina K del dimaleato del compuesto de fórmula I preparada según el método de preparación de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, la forma cristalina E del dimaleato del compuesto de fórmula I según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, la forma cristalina F del dimaleato del compuesto de fórmula I según la reivindicación 13 o la reivindicación 14, o la forma cristalina G del dimaleato del compuesto de fórmula I según la reivindicación 15 o la reivindicación 16 para su uso en la prevención o el tratamiento de indicaciones asociadas con la función de la quinasa del EGFR y HER2, en la que la indicación asociada con la función de la quinasa del EGFR y HER2 se selecciona entre uno o más de cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer gastrointestinal, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de páncreas, cáncer escamoso epidérmico, cáncer de próstata, glioma y carcinoma nasofaríngeo.

30

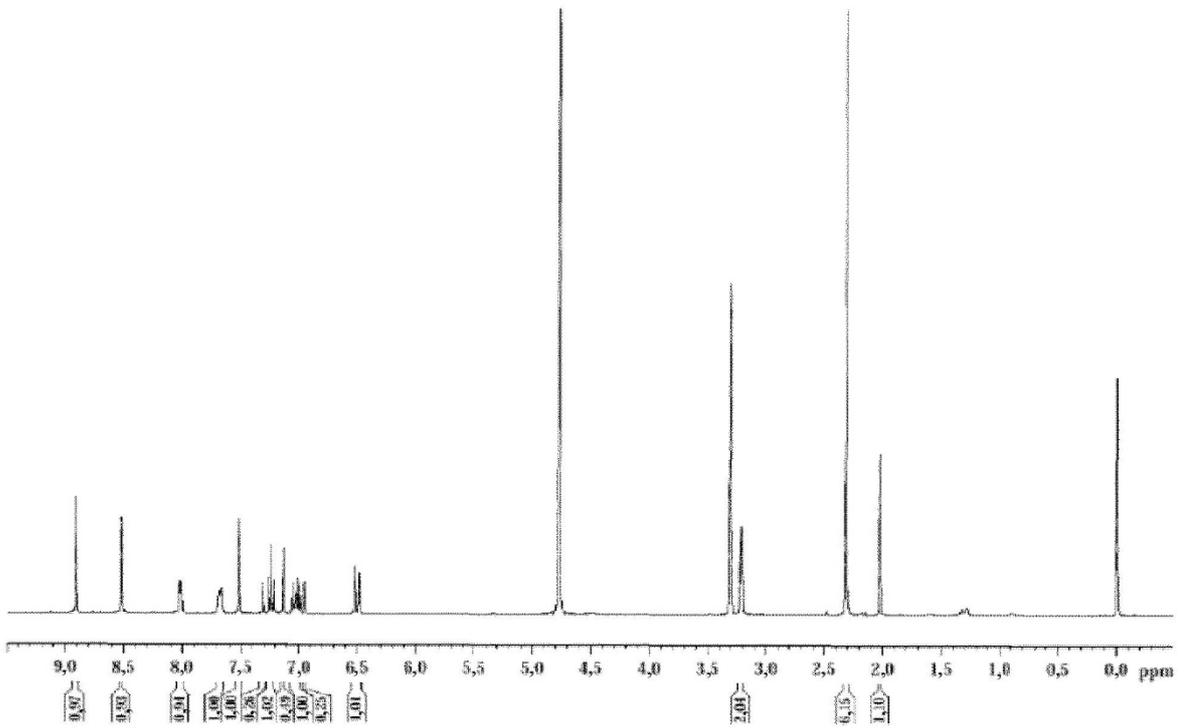


Figura 1

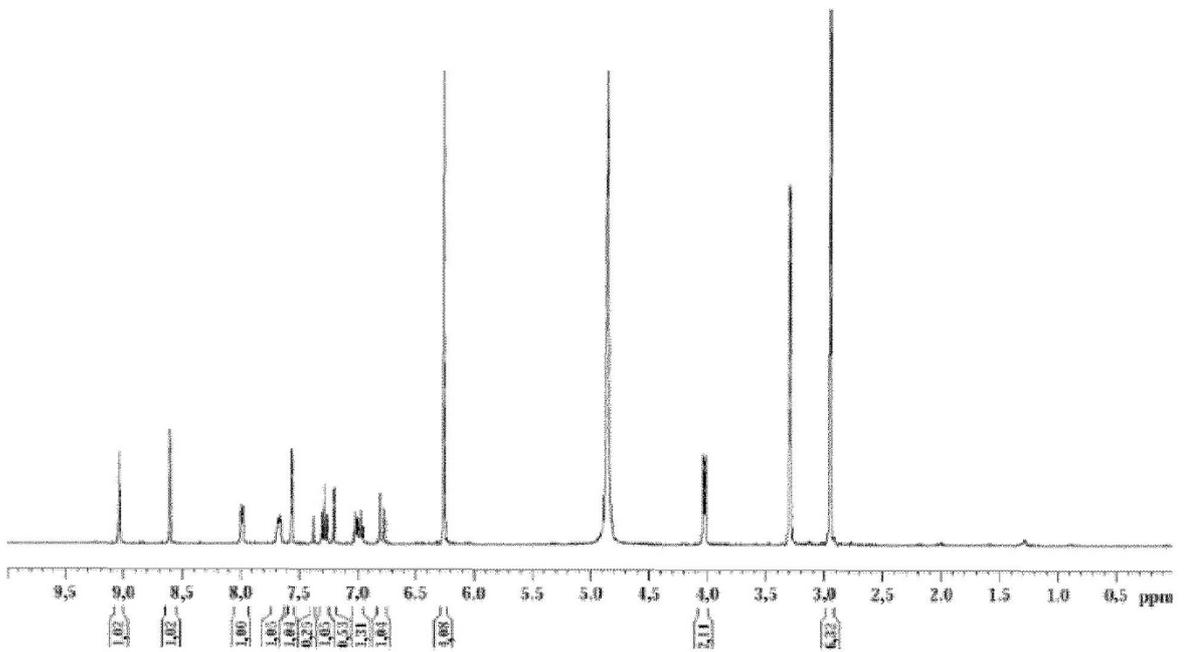


Figura 2

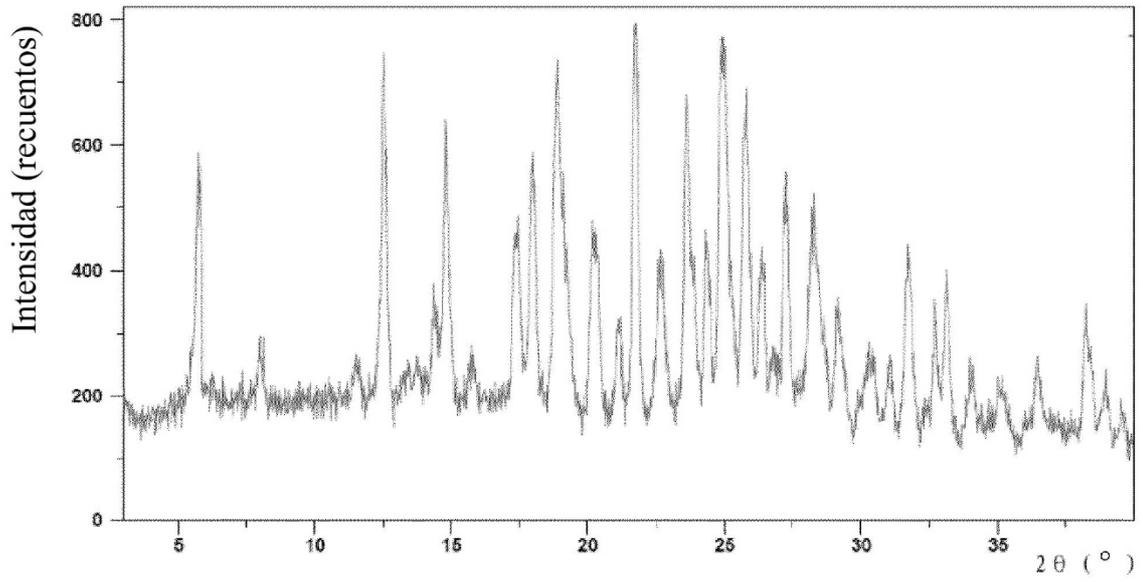


Figura 3

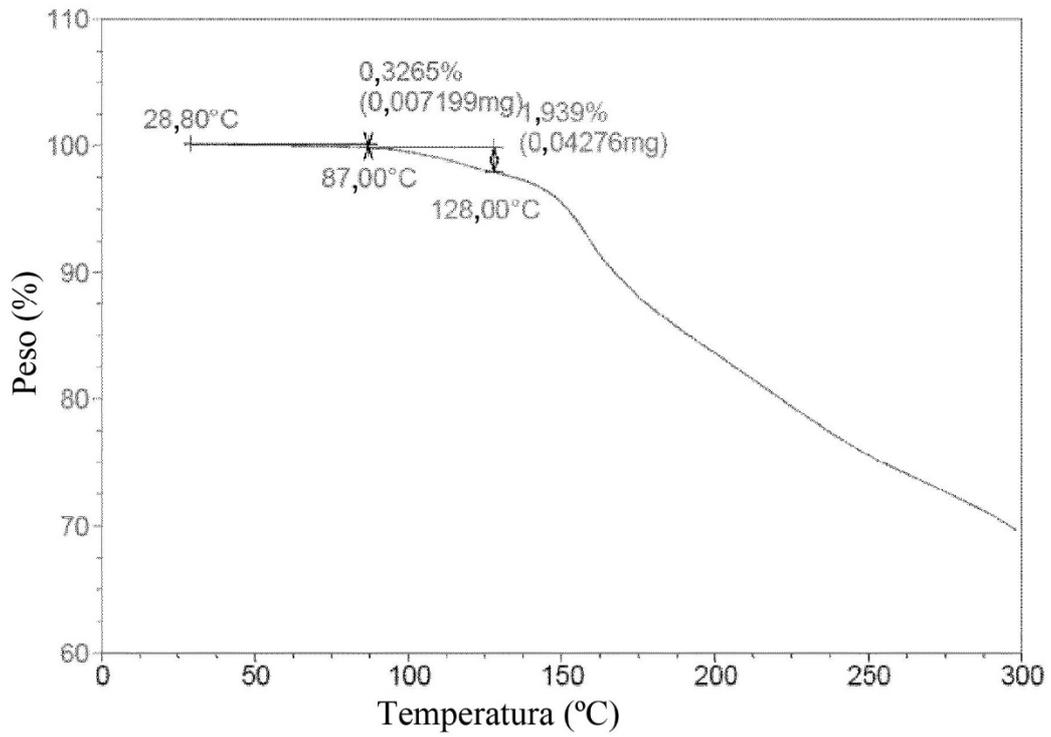


Figura 4

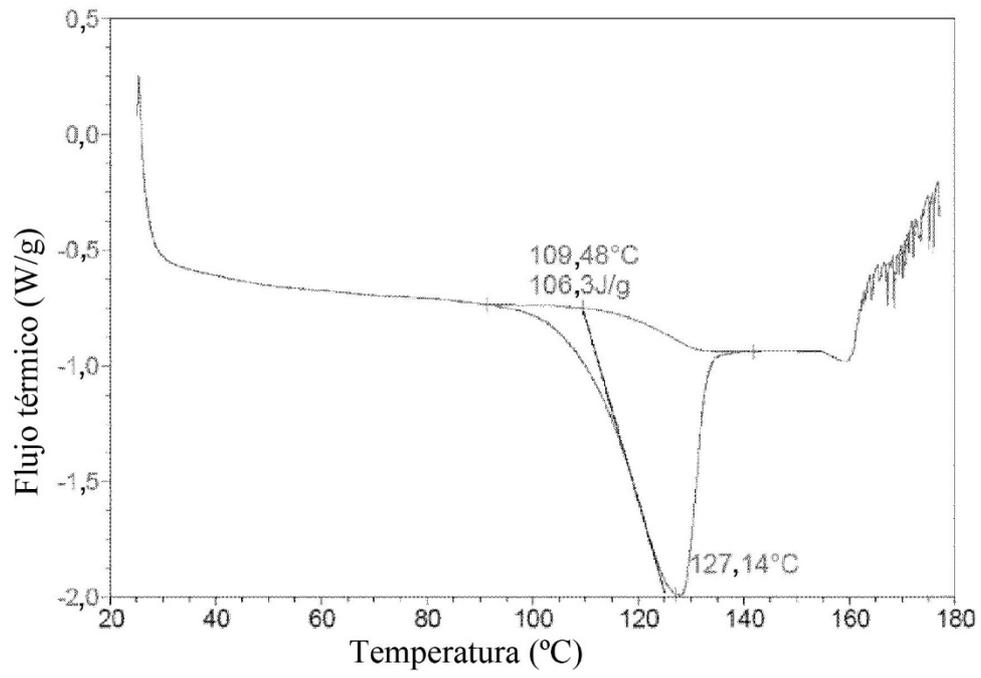


Figura 5

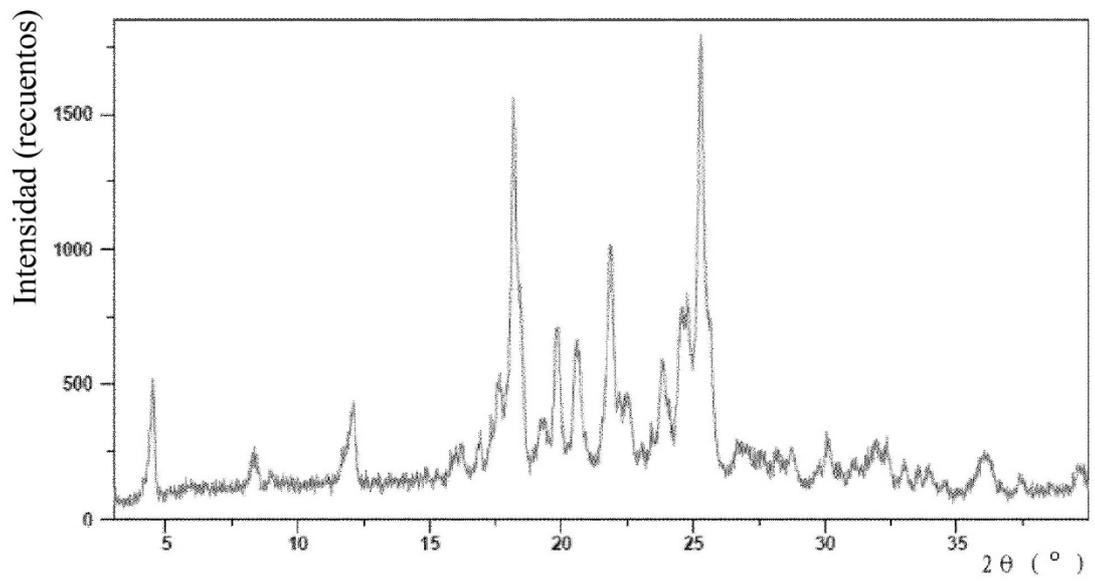


Figura 6

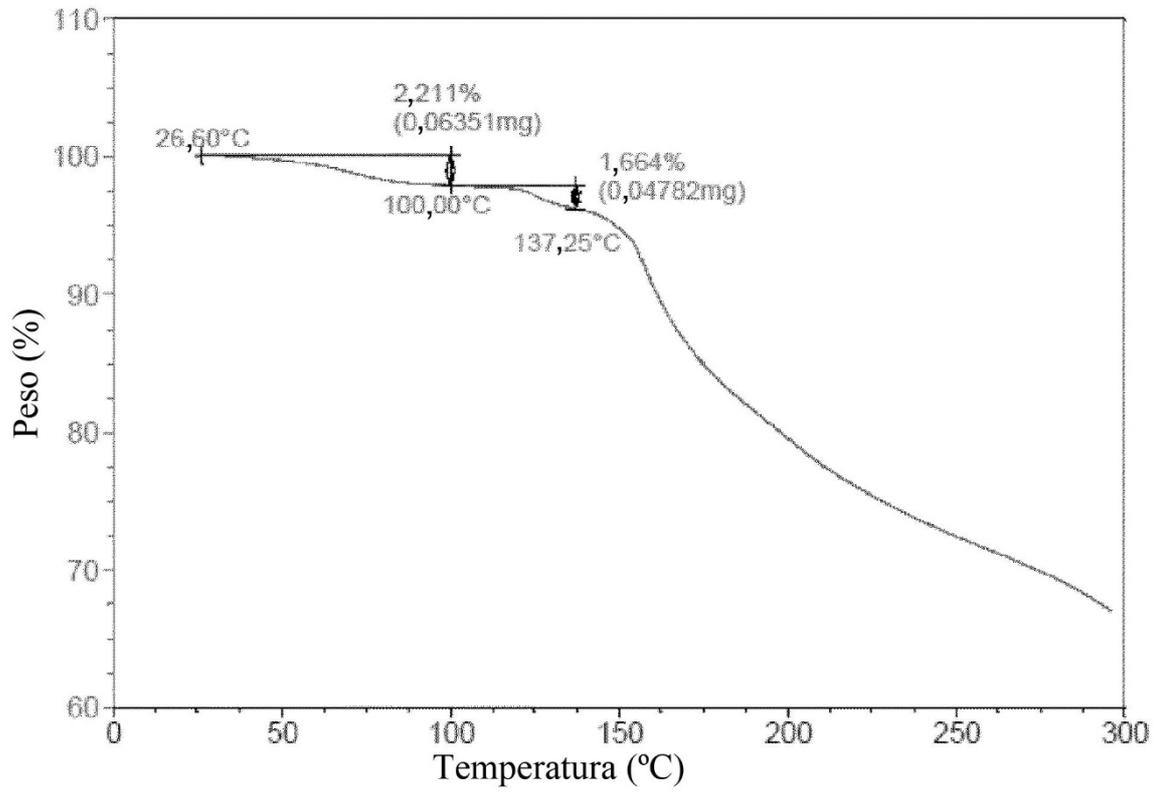


Figura 7

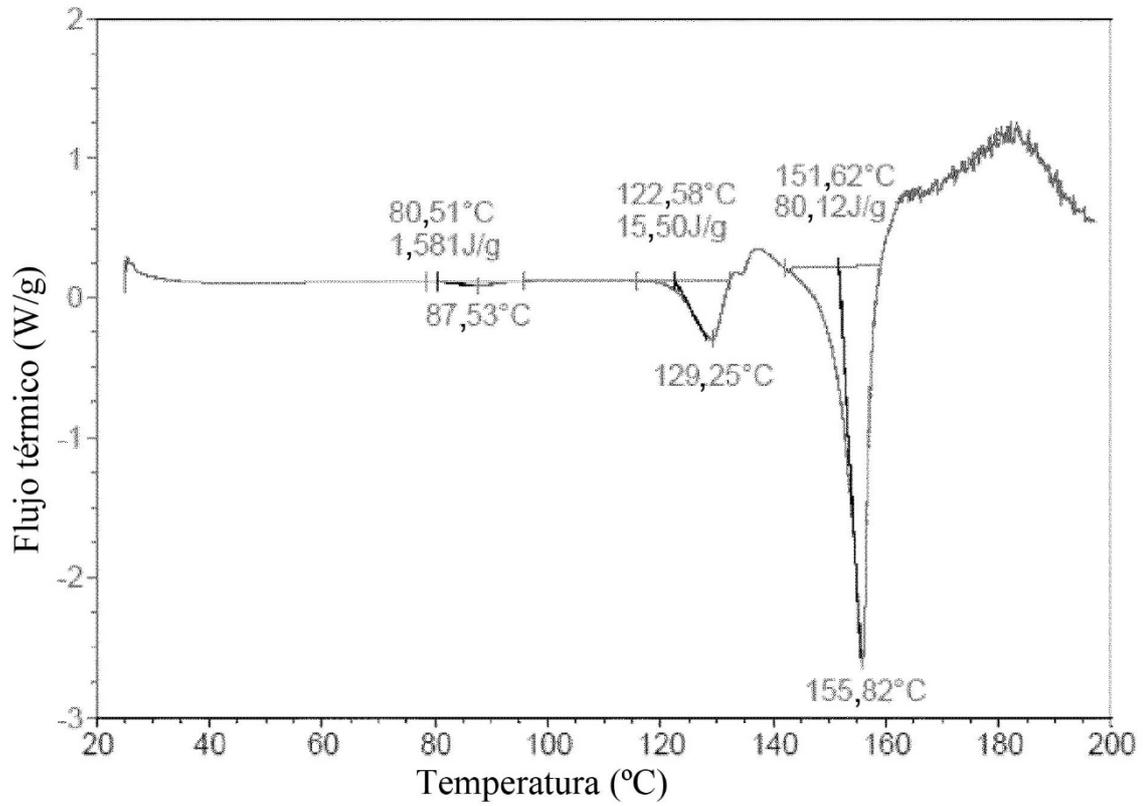


Figura 8

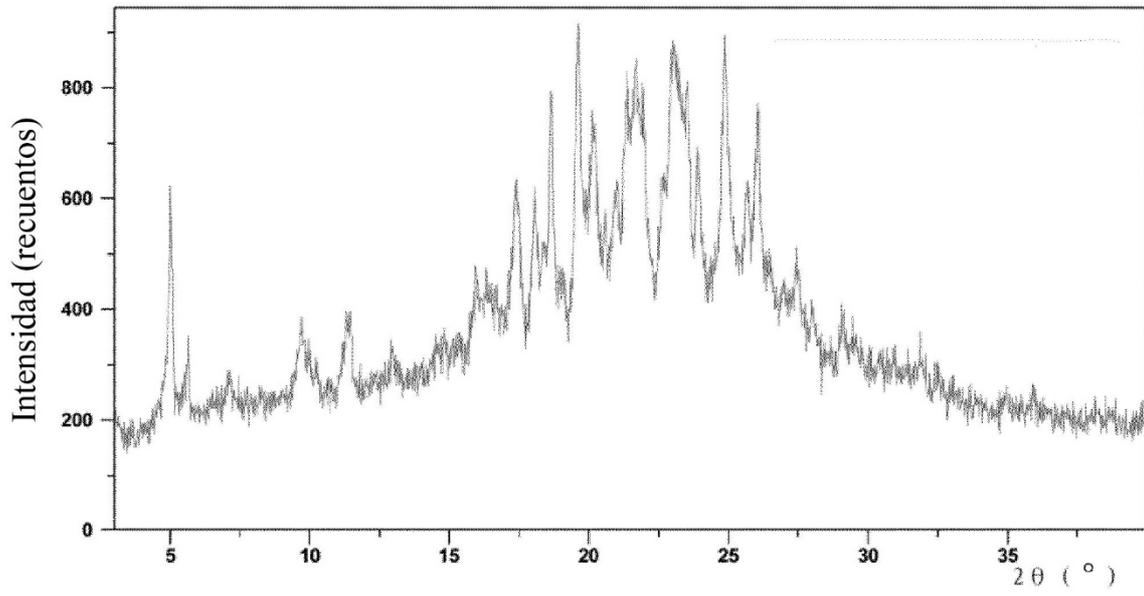


Figura 9

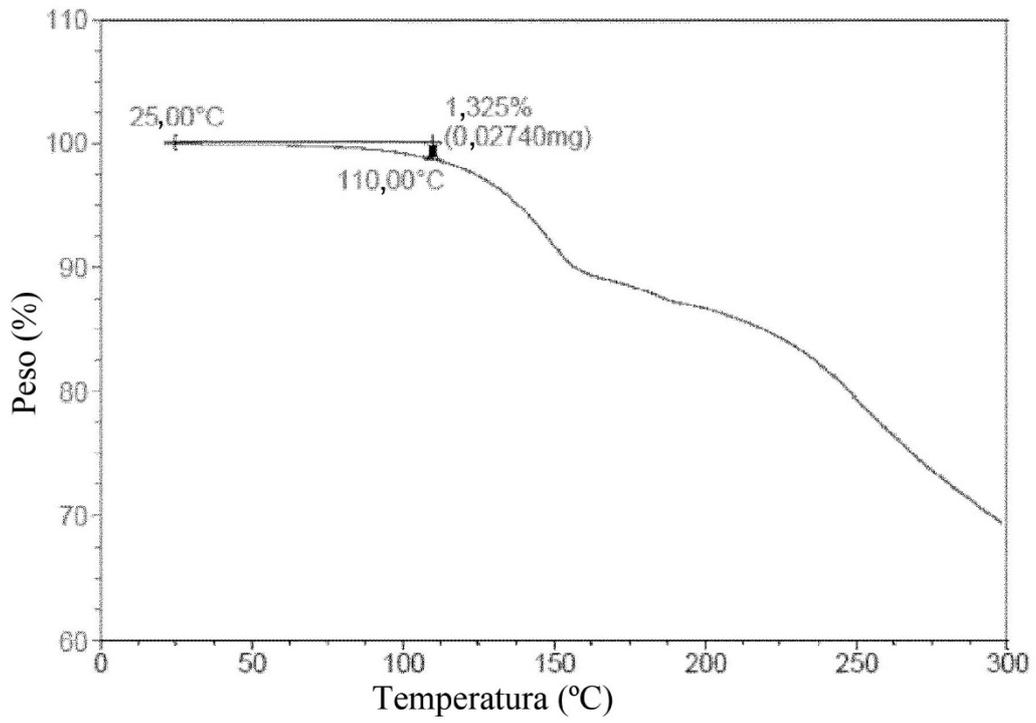


Figura 10

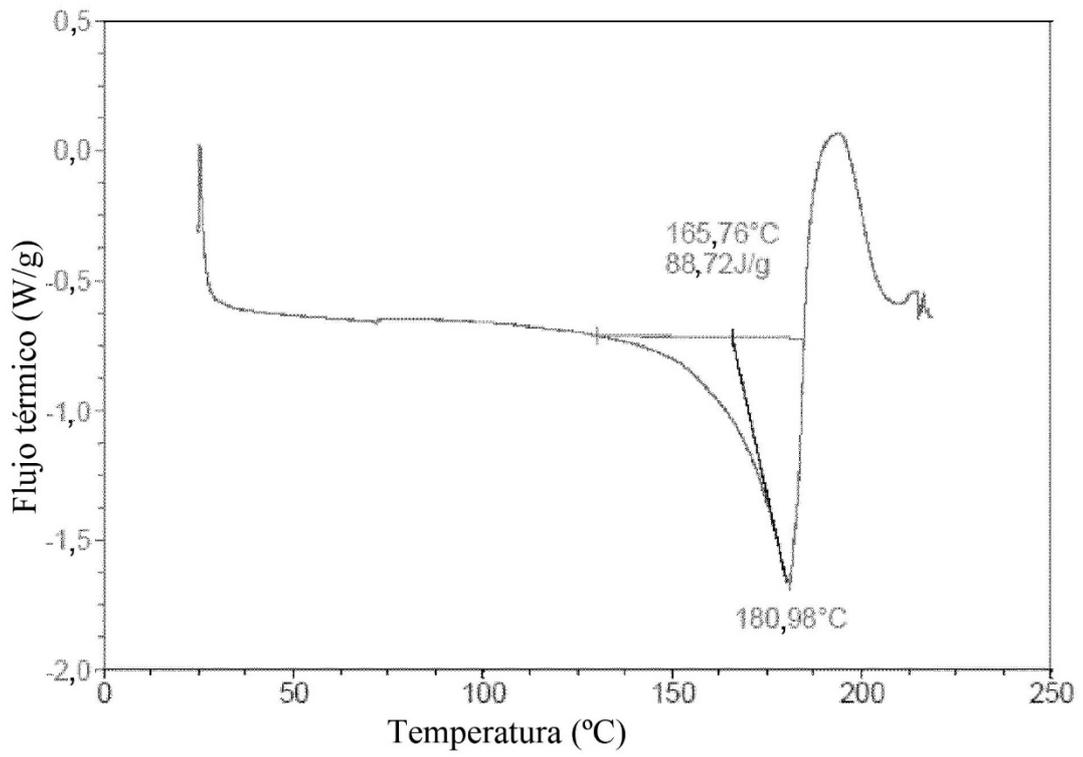


Figura 11

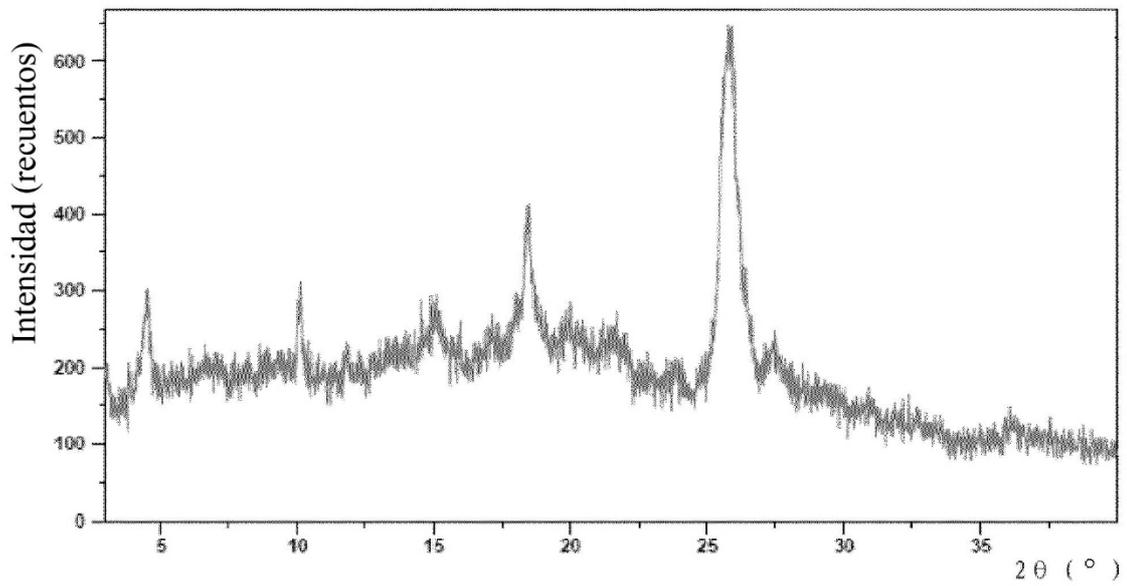


Figura 12

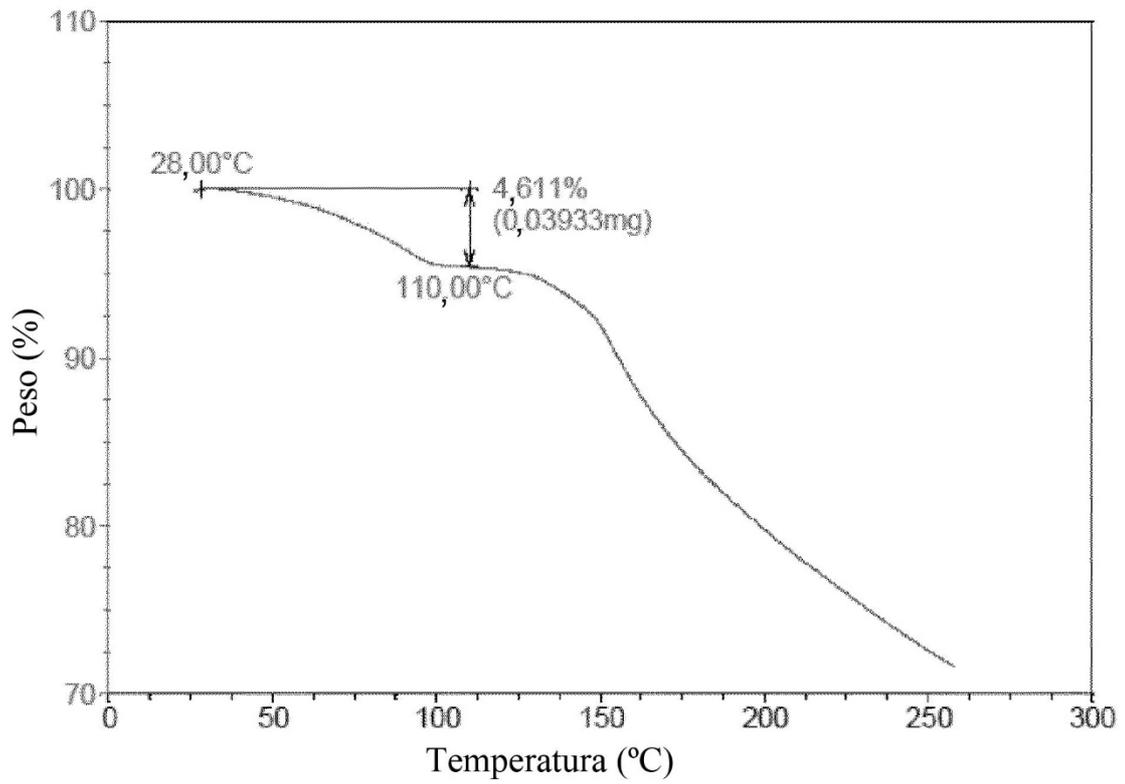


Figura 13

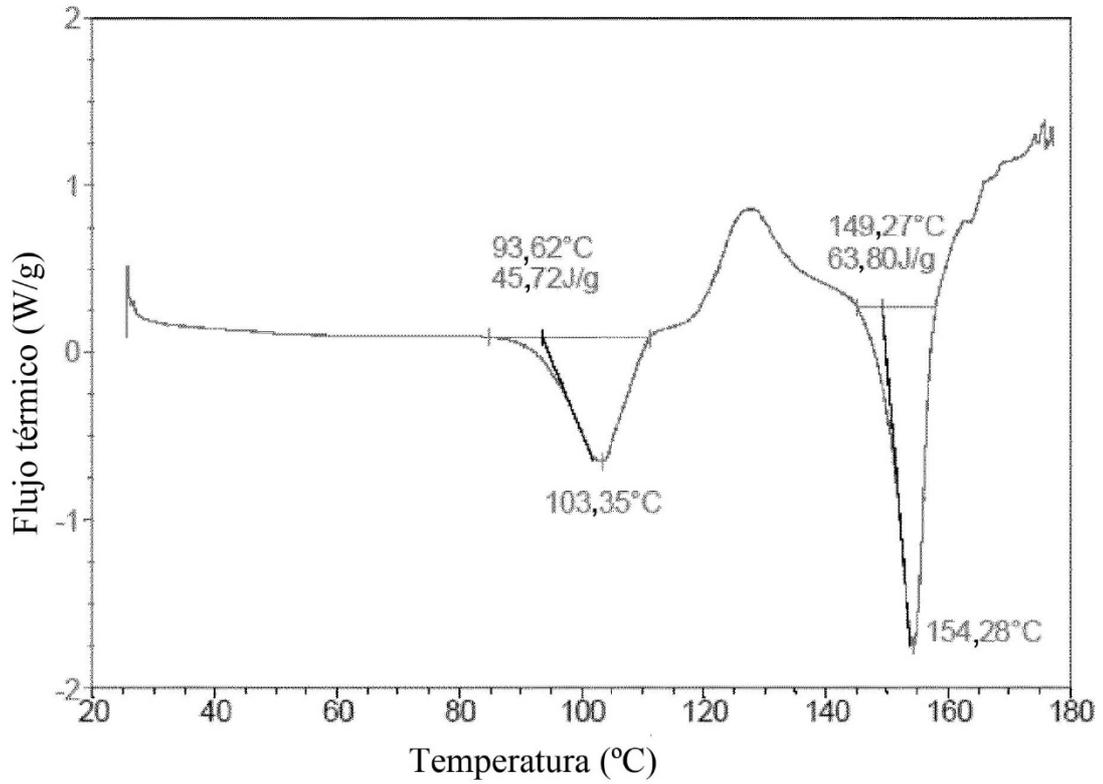


Figura 14

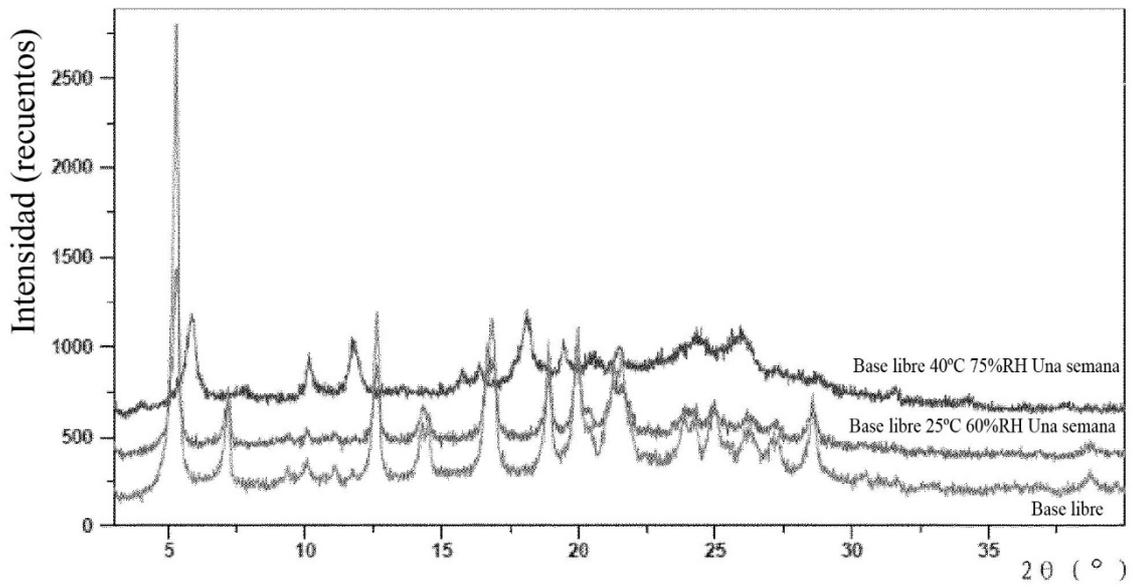


Figura 15

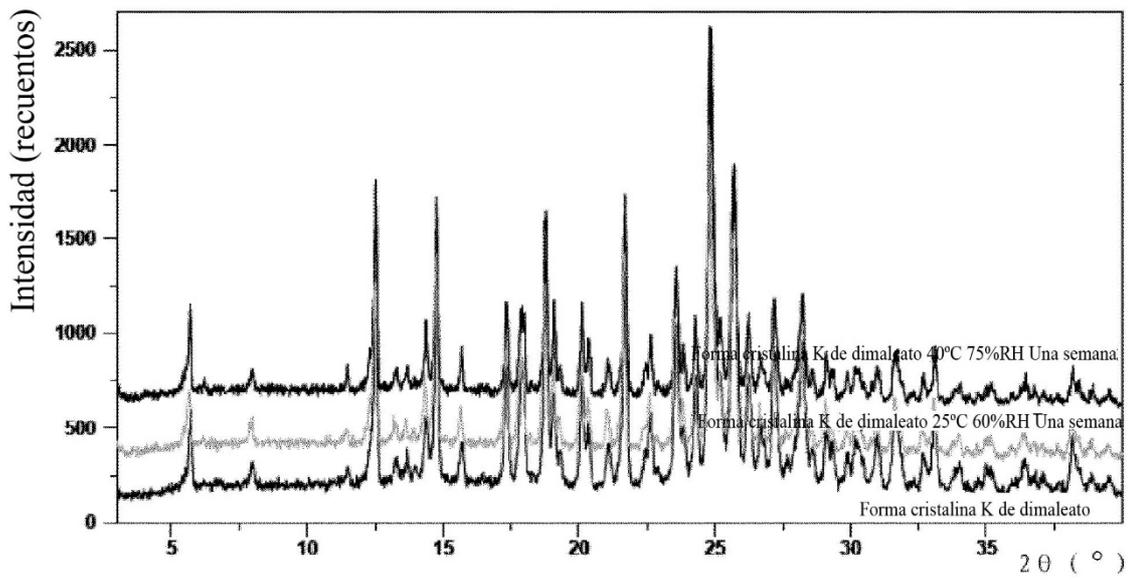


Figura 16

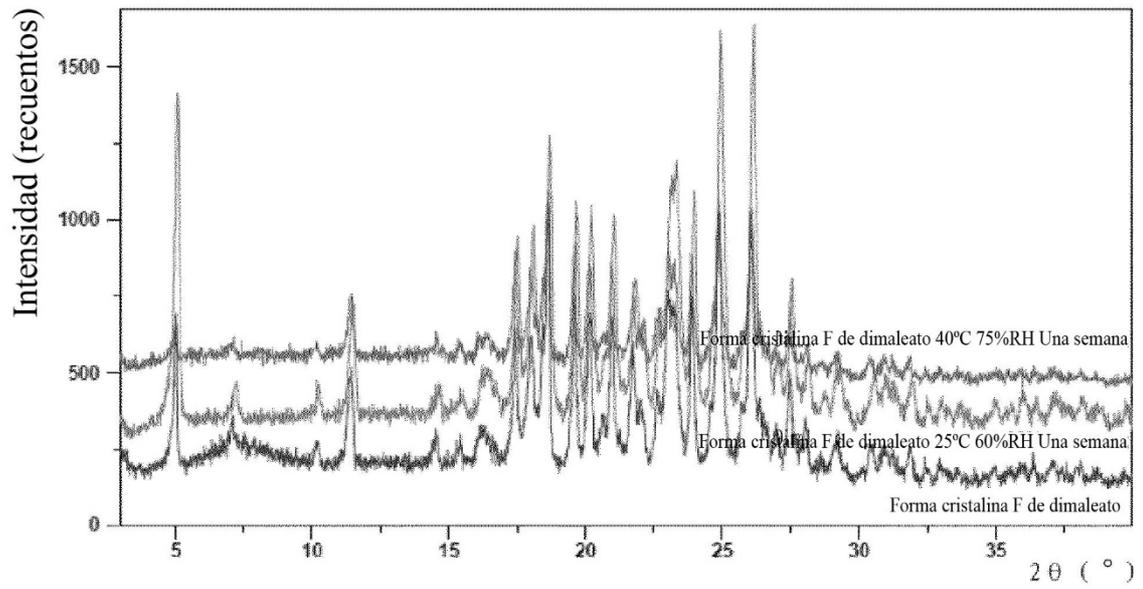


Figura 17

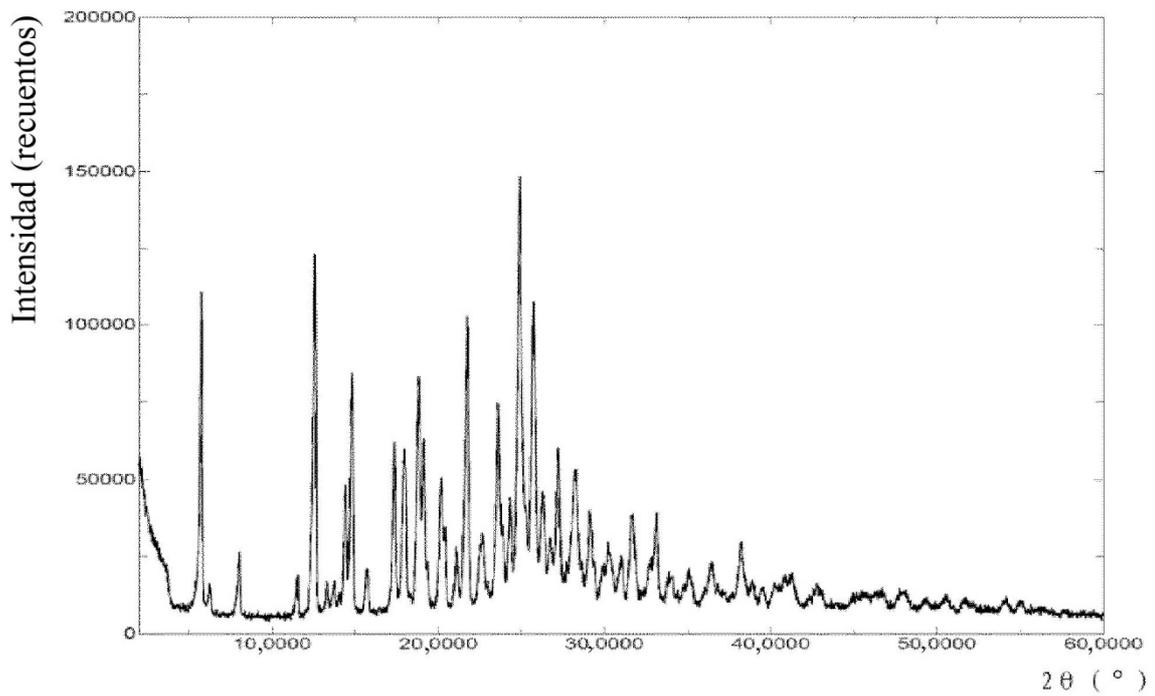


Figura 18

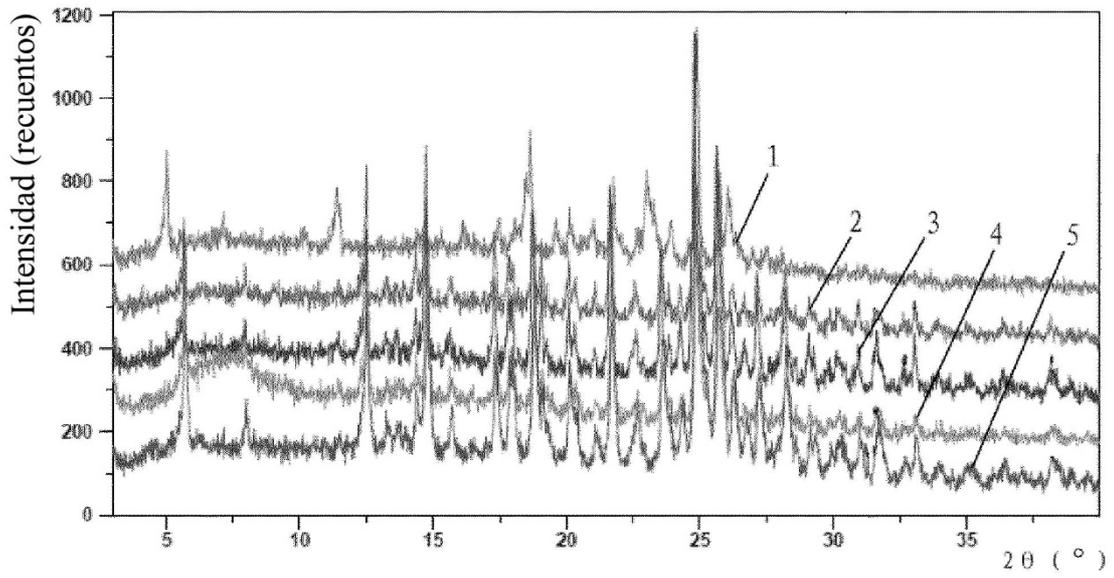


Figura 19

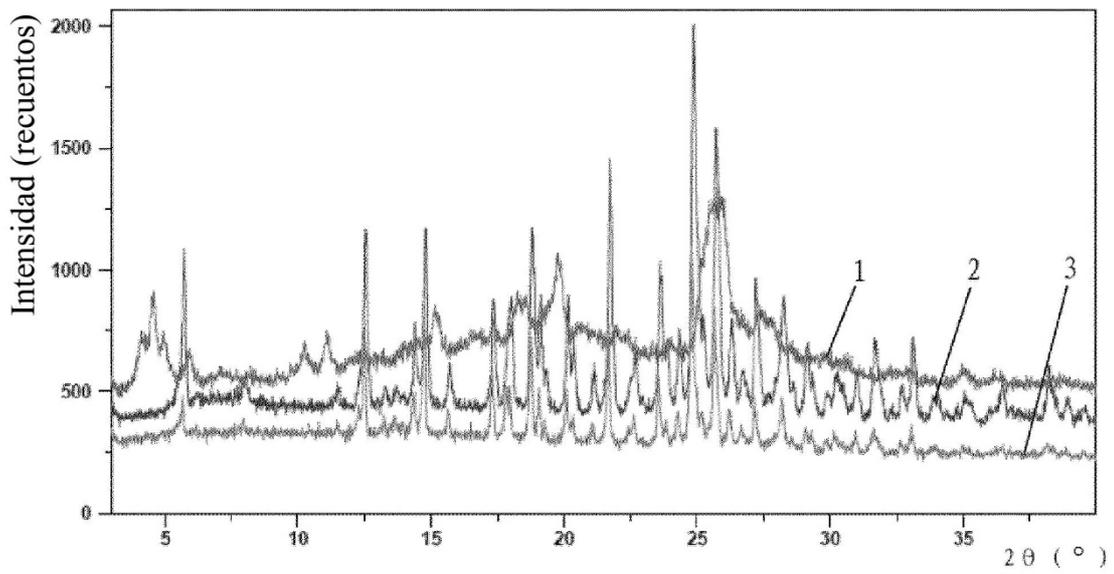


Figura 20