(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 751 944**

(51) Int. CI.:

C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2013 E 17192138 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 3290414**

(54) Título: **Proceso para la preparación de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida**

(30) Prioridad:

23.05.2012 EP 12169139

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.04.2020

(73) Titular/es:

NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI), IT

(72) Inventor/es:

BARBUGIAN, NATALE ALVARO;
FORINO, ROMUALDO;
FUMAGALLI, TIZIANO y
ORSINI, PAOLO

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

Proceso para la preparación de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran 4-ilamino)-benzamida

-

La presente invención se refiere a una forma sólida novedosa de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida. También son objeto de la presente invención su utilidad en el tratamiento de enfermedades causadas por la actividad proteína cinasa desregulada y las composiciones farmacéuticas que la contienen.

La disfunción de las proteínas cinasas (PKs, del inglés protein kinases) es el rasgo distintivo de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y protooncogenes implicados en los cánceres humanos codifican para PKs. Las actividades incrementadas de las PKs también están involucradas en muchas enfermedades no malignas, como hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis postquirúrgica.

Las PKs también están implicadas en condiciones inflamatorias y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PKs también pueden jugar un papel importante en la patogénesis y desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

Para una referencia general a la disfunción o desregulación de PKs, véanse, por ejemplo, Current Opinions in Chemical Biology 1999, 3: 459 - 465; Nature Rev. Drug Discov. 2002, 1: 309 - 315 y Carcinogenesis 2008, 29: 1087 - 191.

Un subconjunto de PK es un grupo de receptores de membrana con actividad proteína-tirosina cinasa intrínseca (RPTK). Tras la unión de factores de crecimiento, los RPTKs se activan y se fosforilan ellos mismos y una serie de sustratos en el citoplasma. A través de este mecanismo, pueden transducir señales intracelulares para la proliferación, diferenciación u otros cambios biológicos. Las anomalías estructurales, la sobreexpresión y la activación de los RPTKs se observan frecuentemente en los tumores humanos, sugiriendo que la ignición constitutiva de la señal de transducción que conduce a la proliferación celular puede tener como resultado la transformación maligna. La cinasa del linfoma anaplásico (ALK) es un receptor de tirosina cinasa que pertenece a la subfamilia de los receptores de insulina de RTKs: el gen ALK está localizado en el cromosoma 2 y se expresa principalmente en células neuronales, especialmente durante el desarrollo. El gen ALK está involucrado en una translocación cromosómica equilibrada con el gen nucleofosmina (NPM) en el cromosoma 5 en un gran subconjunto de linfomas anaplásicos de células grandes (ALCL, del inglés Anaplastic Large Cell Lymphomas). En ALK+ ALCL, como resultado de la translocación, el promotor ubicuo NMP dirige una expresión ectópica de la proteína de fusión en la cual dimeriza la fracción NMP y el dominio cinasa ALK sufre autofosforilación y se vuelve constitutivamente activo.

Muchos datos de la bibliografía han demostrado que la proteína de fusión NPM-ALK tiene un fuerte potencial oncogénico y su expresión ectópica es responsable de la transformación celular. Además, la expresión constitutiva de la NPM-ALK humana en linfocitos células T de ratón es suficiente para el desarrollo de la neoplasia linfoide en animales transgénicos con un periodo de latencia corto.

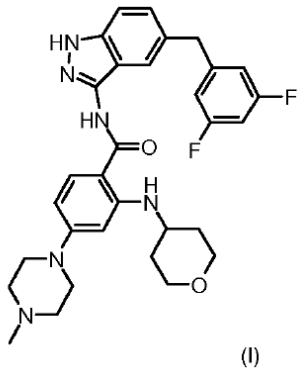
ALCL es una enfermedad definida caracterizada por la expresión en superficie del antígeno CD30 (Ki-1) y supone el 2 % de linfomas no Hodgkin en adultos y el 13 % de linfomas no Hodgkin pediátricos, afectando predominantemente a pacientes masculinos jóvenes. ALK+ ALCL supone el 70 % de todos los ALCLs y es una enfermedad agresiva con síntomas sistémicos, y frecuentemente implicación extranodal (médula espinal, piel, hueso, tejidos blandos).

Se ha encontrado que alrededor del 15 - 20 % de los ALCLs que expresan ALK poseen una translocación cromosómica diferente, involucrando la porción citoplasmática de ALK, con diferentes fracciones N-terminales, teniendo todos como resultado la activación constitutiva del dominio cinasa ALK.

Además, se encontró que las líneas celulares establecidas a partir de tumores sólidos de origen ectodérmico como melanomas, carcinomas de mama, así como neuroblastomas, glioblastomas, sarcomas de Ewing, retinoblastomas, expresaron el receptor ALK.

En conclusión, la interferencia con la señalización ALK probablemente representa una vía específica y eficaz para bloquear la proliferación de la célula tumoral en ALCL y posiblemente en otras indicaciones.

La solicitud de patente internacional WO2009/013126 (Nerviano Medical Sciences Srl.) describe y reivindica la forma base libre de N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida, la cual tiene la fórmula (I),



(I)

e informa de que el compuesto es activo como un inhibidor de cinasa, más particularmente como inhibidor de ALK, y por tanto es útil en el tratamiento de una variedad de cánceres y trastornos proliferativos celulares.

Las preparaciones de este compuesto se describen en el ejemplo 2 (etapa i') y en el ejemplo 7 de la solicitud de patente indicada arriba.

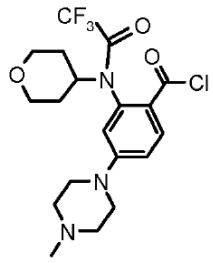
La preparación conocida del compuesto de fórmula (I), como se describe en el ejemplo 2 (etapa i') de la solicitud de patente indicada arriba comprende, esencialmente, la adición de una solución de 5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilamina al cloruro de acilo de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-piran-4-il)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzoico y después desprotección del compuesto con una base orgánica a elevada temperatura para rendir la amida deseada de fórmula (I), tras purificación por columna cromatográfica y cristalización.

La preparación conocida del compuesto de fórmula (I) como se describe en el ejemplo 7 de la solicitud de patente indicada arriba comprende, esencialmente, la reacción de 2-amino-N-[5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida con tetrahidro-piran-4-ona en presencia de ácido trifluoroacético y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio para rendir la amida deseada de fórmula (I), tras purificación por columna cromatográfica.

A este respecto, ahora se ha encontrado sorprendentemente que el compuesto de fórmula (I) se puede preparar de forma ventajosa mediante un proceso que permite la obtención del producto deseado de una forma industrialmente ventajosa y altamente reproducible, con elevada pureza, con características apropiadas para la administración a humanos y a un coste reducido. Además, el nuevo proceso es más apropiado para la aplicación en la producción a gran escala. Finalmente, dicho compuesto se obtiene en formas sólidas definidas.

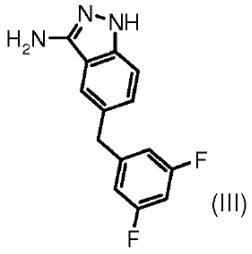
Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, cuyo proceso comprende:

a) Adición en forma estequiométrica del cloruro de acilo de fórmula (II):



(II)

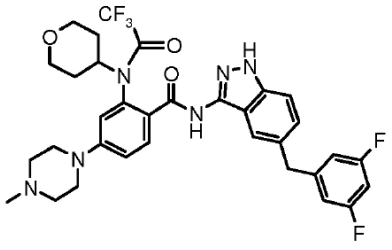
a indazol-3-ilamina de fórmula (III):



(III)

bloqueando la adición cuando la indazol-3-ilamina de fórmula (III) ha reaccionado completamente;

b) Desprotección bajo condiciones básicas suaves del compuesto resultante de fórmula (IV):



(IV)

para obtener el compuesto deseado de fórmula (I), el cual se aísla en forma amorfa;
obteniéndose entonces la forma cristalina deseada
c1) Tratamiento del compuesto amorfo resultante de fórmula (I) con una mezcla de etanol y agua en presencia de siembra, para rendir el compuesto deseado de fórmula (I) en la forma cristalina 1, y
opcionalmente

d) Conversión del compuesto resultante obtenido en la etapa b) o en la etapa c1) en una sal farmacéuticamente aceptable.

El nuevo procedimiento permite obtener un compuesto de fórmula (I) con elevada pureza sin purificaciones cromatográficas y control de la forma sólida.

Debido al orden de adición y a la adición estequiométrica del derivado acilo de fórmula (II) al derivado indazolilamina de fórmula (III), seguido de un procesado de aislamiento con la mezcla de disolventes apropiada, el intermedio protegido de fórmula (IV) obtenido en una etapa a) es más puro que en proceso previo. De hecho, este nuevo proceso reduce considerablemente la formación de impurezas, tales como por ejemplo la formación de regio-isómeros no deseados y productos de doble adición, evitando así la necesidad de purificar el producto de fórmula (IV) así obtenido mediante el uso de cromatografía de columna, no adecuada para preparaciones a gran escala debido al tiempo y los costes asociados con este procedimiento.

Además, en la etapa b), la transformación del producto de fórmula (IV) en el producto final de fórmula (I), consistiendo las condiciones de desprotección suaves en hidrólisis acuosa a baja temperatura con bases inorgánicas, impide la formación de subproductos observada en el procedimiento previo debido al tratamiento a alta temperatura con bases orgánicas en metanol.

Finalmente en la etapa c1), el compuesto de fórmula (I), obtenido al inicio en forma amorfa, se convierte después en la forma cristalina 1 mediante siembra. En el proceso anterior a este punto, la pureza del compuesto y los procedimientos de aislamiento por insolubilización y/o por purificación cromatográfica fueron aquellos que impedían la conversión a la forma cristalina 1.

De acuerdo con la etapa a), el compuesto de fórmula (II) se suspende en disolventes tales como THF o DCM, preferentemente se suspende en DCM seco, y después la suspensión se añade lenta y gradualmente a una solución del compuesto de fórmula (III) en piridina.

Preferentemente la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre -20 °C y -40 °C, operando preferentemente a una temperatura entre -30 °C y -40 °C.

Al final de la reacción, los disolventes se evaporan y el residuo se trata con disolventes como DCM, MTBE, MeOH en una relación predefinida entre 1/1/1 y 30/30/1, realizándose preferentemente el tratamiento con relaciones DCM/MTBE/MeOH entre 8/8/1 y 30/30/1, para obtener la precipitación de un compuesto puro de fórmula (IV).

De acuerdo con la etapa b), la desprotección del compuesto de fórmula (IV) se puede llevar a cabo mediante condiciones básicas suaves, tales como carbonatos o hidróxidos alcalinos acuosos/metanólicos, preferentemente se usa una solución de K2CO3 en agua/metanol.

Preferentemente la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 20 °C y 5 °C, preferentemente operando a unos 10 °C.

Entonces el compuesto deseado de fórmula (I) se aísla en forma amorfa al introducirlo en agua, a una temperatura entre 5 °C y 25 °C, preferentemente a una temperatura entre 5 °C y 10 °C.

De acuerdo con la etapa c1), el compuesto amorfo de fórmula (I) se trata primero con etanol calentando a reflujo y destilando parte del disolvente, después con agua y la forma cristalina 1 se siembra a una temperatura entre 10 °C y 30 °C, preferentemente a una temperatura entre 20 °C y 25 °C. El compuesto obtenido de fórmula (I) está en la forma cristalina 1.

Los compuestos de partida y los reactivos empleados en el proceso de la presente invención son compuestos conocidos o se pueden obtener a partir de compuestos conocidos usando métodos bien conocidos. En particular, la preparación de los compuestos de fórmula (II) y (III) como se define arriba se describe en la solicitud de patente citada arriba.

No se mencionan formas sólidas, amorfas o cristalinas, en el ejemplo 2 (etapa i') y en el ejemplo 7 de la solicitud de patente indicada arriba. Los presentes inventores han estudiado y encontrado que el compuesto de fórmula (I) preparado como se describe en el ejemplo 2 (etapa i') es un solvato cristalino que en lo sucesivo se refiere a la forma cristalina 3 por conveniencia; el compuesto de fórmula (I) preparado como se describe en el ejemplo 7 es amorfo y en lo sucesivo se refiere a la forma amorfa.

Además, los presentes inventores han encontrado que el compuesto de fórmula (I) preparado como se describe en el ejemplo 1, etapa b) de la presente solicitud, es amorfo; el compuesto de fórmula (I) preparado como se describe en el ejemplo 1, etapa c1) de la presente solicitud, es un cristal que en lo sucesivo se refiere a la forma cristalina 1.

Después, en otro aspecto, la presente invención se refiere a una forma cristalina estable y novedosa del compuesto de fórmula (I), es decir, la forma cristalina 1, preparada mediante el proceso descrito arriba.

La forma cristalina 3 es un solvato con EtOAc y n-hexano y no es apropiado para la administración a humanos debido a la presencia de cantidades inaceptables de disolventes; la forma amorfa es un sólido higroscópico, que es menos apropiado para el desarrollo de una formulación oral.

La absorción de humedad es una preocupación importante en los polvos farmacéuticos. La humedad ha demostrado tener un impacto significativo, por ejemplo, en las propiedades físicas, químicas y de fabricación de los fármacos, excipientes y formulaciones. También es un factor clave en la toma de decisiones relativas a envases, almacenamiento, manipulación y caducidad y el desarrollo exitoso requiere un conocimiento profundo de las propiedades higroscópicas.

Por ejemplo, la conversión de una forma anhidra a un hidrato se puede observar cuando la humedad relativa excede un nivel crítico y el contenido de humedad aumenta rápidamente en el sólido. Esto no solo tiene un impacto en las propiedades físicas o farmacéuticas del fármaco per se, sino también en su perspectiva biofarmacéutica. Además, es bien conocido que la forma hidrato usualmente tiende a ser menos soluble con respecto a la forma anhidra homóloga, con potencial efecto perjudicial también en las propiedades de velocidad de disolución del principio activo per se y en su perfil de absorción a través del tracto gastrointestinal. Del mismo modo, la conversión de una forma amorfa a una forma cristalina se puede observar en presencia de humedad, con potenciales desventajas en términos de estabilidad física. La sustancia farmacológica activa amorfa, si es delicuescente, puede absorber por ejemplo cantidades relativamente grandes de agua de la atmósfera hasta su disolución, mientras su estabilidad química también puede verse afectada ya que la estructura amorfa, estando activada termodinámicamente, tiene más tendencia a la degradación química y a la interacción química con otras especies químicas. Así, el rendimiento y la eficacia tanto de la formulación como del principio activo pueden cambiar significativamente.

Por consiguiente, hay una necesidad en la terapia de formas sólidas del compuesto de fórmula (I) apropiado para la administración a humanos de no contener cantidades inaceptables de disolventes residuales y poseer baja higroscopicidad, así como propiedades biofarmacéuticas buenas y reproducibles para permitir una administración oral más segura y eficaz.

Los presentes inventores han solucionado el problema técnico descrito arriba proporcionando una forma cristalina novedosa del compuesto de fórmula (I), siendo apropiada para la administración a humanos y teniendo propiedades fisicoquímicas mejoradas. De hecho, la forma cristalina novedosa non retiene disolventes y es menos higroscópica que la forma amorfa, además de poseer todas las otras ventajas, en particular las ventajas terapéuticas, mostradas por las formas conocidas.

Breve descripción de las figuras

La invención también se ilustra por referencia a las figuras acompañantes descritas abajo.

La Fig. 1 muestra los difractogramas de rayos X de la forma cristalina 3.

Los ángulos 2-Theta (grad) se presentan en el eje x mientras que la intensidad (CPS) se presenta en el eje y.
La Fig. 2 muestra los difractogramas de rayos X de la forma amorfa.
Los ángulos 2-Theta (grad) se presentan en el eje x mientras que la intensidad (CPS) se presenta en el eje y.
La Fig. 3 muestra los difractogramas de rayos X de la forma cristalina 1.
Los ángulos 2-Theta (grad) se presentan en el eje x mientras que la intensidad (CPS) se presenta en el eje y.
La Fig. 5 muestra los termogramas de DSC de la forma amorfa, la forma cristalina 1 y la forma cristalina 2.
El termograma presenta la temperatura (°C) y el tiempo (min) en el eje x mientras que el flujo de calor (mW) se representa en el eje y.
La Fig. 6 muestra el gráfico isotérmico de DVS de la forma amorfa, la forma cristalina 1 y la forma cristalina 2.
Los valores de humedad relativa (RH, %) se presentan en el eje x mientras que el Cambio en Masa (%) se representa en el eje y. Las curvas se refieren a la etapa de sorción entre 0 % RH y 90 %RH a 25 °C.
La Fig. 7 muestra el espectro ^{1}H RMN de la forma cristalina 1.
El desplazamiento químico (ppm) se presenta en el eje x.
La Fig. 8 muestra el espectro ^{1}H RMN de la forma cristalina 3.
El desplazamiento químico (ppm) se presenta en el eje x.

La forma cristalina 3 se caracteriza por un diagrama de difracción de rayos X que es sustancialmente el mismo que el diagrama presentado en la Fig. 1, con intensidades de pico significativas aproximadamente a los valores de 2-theta (grad) descritos en la tabla 1. En las muestras libres de cualquier material adicional (otras formas cristalinas, excipientes) debería ser posible observar picos de difracción aproximadamente a los valores de 2-theta (grad) descritos en la tabla 2.

La forma amorfa se caracteriza por un diagrama de difracción de rayos X que es sustancialmente el mismo que el diagrama presentado en la Fig. 2.

La forma cristalina 1 se caracteriza por un diagrama de difracción de rayos X que es sustancialmente el mismo que el diagrama presentado en la Fig. 3, con intensidades de pico significativas aproximadamente a los valores de 2-theta (grad) descritos en la tabla 1. En las muestras libres de cualquier material adicional (otras formas cristalinas, excipientes) debería ser posible observar picos de difracción aproximadamente a los valores de 2-theta (grade) descritos en la tabla 3.

Como aspecto adicional se ha encontrado que la forma cristalina 3 es una forma cristalina de punto de fusión elevado del compuesto de fórmula (I), que muestra solvatación con acetato de etilo y n-hexano (perfil PXRD: Fig. 1; otras referencias sobre PXRD se describen en la tabla 1).

Como aspecto adicional se ha encontrado que la forma amorfa muestra una absorción de agua de 2,5 % a 25 °C/90 %RH que es reversible al disminuir la RH a temperatura constante de 25 °C. (Perfil PXRD: Fig. 2; perfil DSC: Fig. 5; perfil DVS: Fig. 6; otras referencias sobre perfiles PXRD, DSC and DVS se describen en la tabla 1).

Como aspecto adicional se ha encontrado que la forma cristalina 1 es una forma cristalina de punto de fusión elevado del compuesto de fórmula (I), que muestra una absorción de agua de 0,6 % a 25 °C/90 %RH que es inferior a la de la forma amorfa y reversible al disminuir la RH a temperatura constante de 25 °C. (Perfil PXRD: Fig. 3; perfil DSC: Fig. 5; perfil DVS: Fig. 6; otras referencias sobre perfiles PXRD, DSC and DVS se describen en la tabla 1).

Tabla 1 - Descripción de las propiedades de estado sólido y las referencias de Figuras/Tabla de la forma cristalina 3, la forma amorfa y la forma cristalina 1 del compuesto de fórmula (I).

Compuesto (I)	PXRD Fig.	PXRD Tabla	PXRD Picos significativos (2-theta, grad)(*)	DSC	DVS
Forma cristalina 3	1	2	7,1, 8,4, 10,5, 13,8, 14,5, 16,8, 17,0, 17,4, 19,3, 20,7, 21,3, 22,5, 23,5, 24,5, 25,6,	No aplicable	No aplicable
Forma amorfa	2	No aplicable	No aplicable	Fig. 5	Fig. 6
Forma cristalina 1	3	3	4,8, 7,5, 15,2, 16,2, 17,4, 17,8, 18,7, 19,5, 20,1, 20,5, 22,3, 23,0, 23,3, 24,4, 25,0	Fig. 5	Fig. 6
Nota (*): los picos de PXRD indicados se han seleccionado de acuerdo con su intensidad entre el conjunto completo de datos.					

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de forma cristalina 1 como se define arriba como principio activo y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La forma cristalina 1 como se define arriba se absorbe oralmente de forma sencilla, por consiguiente se administra preferentemente de forma oral. No es necesario decir que los compuestos de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía, por ejemplo por vía parenteral, tópica, rectal y nasal.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para el uso oral. Son ejemplos de estas formas: comprimidos, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos. Las composiciones de la invención también pueden estar en una forma apropiada para el uso tópico. Son ejemplos de estas formas: cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas. Las composiciones de la invención también pueden estar en una forma apropiada para la administración por inhalación como, por ejemplo, polvo finamente dividido o un aerosol líquido. Las composiciones de la invención también pueden estar en una forma apropiada para la administración por insuflación, tales como por ejemplo, polvo finamente dividido. Las composiciones de la invención también pueden estar en una forma apropiada para la administración parenteral (tales como, por ejemplo, una solución acuosa u oleosa estéril intravenosa, subcutánea o intramuscular) o como un supositorio para la dosificación rectal.

Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica.

Así, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener uno o varios aditivos como, por ejemplo, agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

Por ejemplo, las formas sólidas orales pueden contener junto con el principio activo, diluyentes, p. ej. lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, manitol, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p. ej. sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; lubricantes, p. ej. dióxido de sílice coloidal; agentes aglutinantes, p. ej., almidones, goma arábiga, gelatina metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, p. ej. almidón, ácido algínico, alginatos almidón glicolato sódico; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden fabricarse de forma conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, granulación, compresión, grajeado o recubrimiento de película.

Las dispersiones líquidas para la administración oral pueden ser, p. ej. jarabes, emulsiones y suspensiones.

Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como portador, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de portadores, goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinílico.

Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p. ej. propilenglicol y, si se desea, una cantidad apropiada de clorhidrato de lidocaína.

Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como portador, agua estéril o preferentemente pueden estar en forma de soluciones salinas estériles, acuosas, isotónicas o pueden contener propilenglicol como portador.

Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., manteca de cacao, polietilenglicol, un surfactante éster de ácido graso polioxietilen sorbitán o lecitina.

Otro objeto de la invención es proporcionar la forma cristalina 1 como se define arriba para el uso como un medicamento.

Otro objeto de la invención es proporcionar la forma cristalina 1 como se define arriba, bien sola o en asociación con otros agentes terapéuticos o radioterapia, para el uso en el tratamiento del cáncer y trastornos proliferativos celulares.

El término “estado de enfermedad tratable” significa que el tratamiento de acuerdo con la invención proporciona remisión del estado de enfermedad o al menos mejora las condiciones y calidad de vida del mamífero bajo tratamiento.

Son ejemplos de estos estados de enfermedad en particular diferentes cánceres que pueden incluir tipos específicos de cáncer incluyendo carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide o linfoide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

Otros estados de enfermedad preferidos son tipos específicos de cáncer tales como, sin limitarse a ellos, cáncer de mama, de pulmón, colorrectal, de próstata, de ovario, de endometrio, gástrico, carcinoma renal de células claras,

melanoma uveal, mieloma múltiple, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi y meduloblastoma.

Otros estados de enfermedad preferidos son ALK+ Linfomas Anaplásicos de Células grandes (ALCL) y posiblemente otras indicaciones en las cuales la actividad ALK puede jugar un papel, como neuroblastoma, rabdomiosarcoma, glioblastoma, tumor miofibroblástico inflamatorio, y varios tipos de melanomas, carcinomas de mama, sarcomas de Ewing, retinoblastomas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

Otros estados de enfermedad preferidos son trastornos celulares proliferativos como, sin restringirse a ellos, hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis poliposis familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de célula celular suave asociada con ateroesclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis postquirúrgica.

El término “otros agentes terapéuticos” puede incluir, pero no está limitado, a agentes anti-hormonales como antiestrógenos, antiandrógenos e inhibidores de aromatasa, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes que apuntan a microtúbulos, agentes basados en platino, agentes alquilantes, agentes que se intercalan o dañan el ADN, antimetabolitos antineoplásicos, otros inhibidores de cinasa, otros agentes anti-angiogénicos, inhibidores de cinesinas, anticuerpos monoclonales terapéuticos, inhibidores de mTOR, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de farnesil transferasa e inhibidores de la respuesta hipóxica.

La dosis eficaz de los compuestos de fórmula (I), forma cristalina 1 como se define arriba puede variar de acuerdo con la enfermedad, la gravedad del trastorno y la condición del paciente que debe ser tratado. Por consiguiente, el médico, como siempre, debe ajustar la dosis óptima para cada paciente. De cualquier modo, el intervalo de dosis eficaz debe encontrarse entre aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1 g por dosis (calculado como base libre), de 1 a 3 veces al día.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Las temperaturas se miden en grados Celsius (°C).

A menos que se indique lo contrario, las reacciones o experimentos tienen lugar a temperatura ambiente.

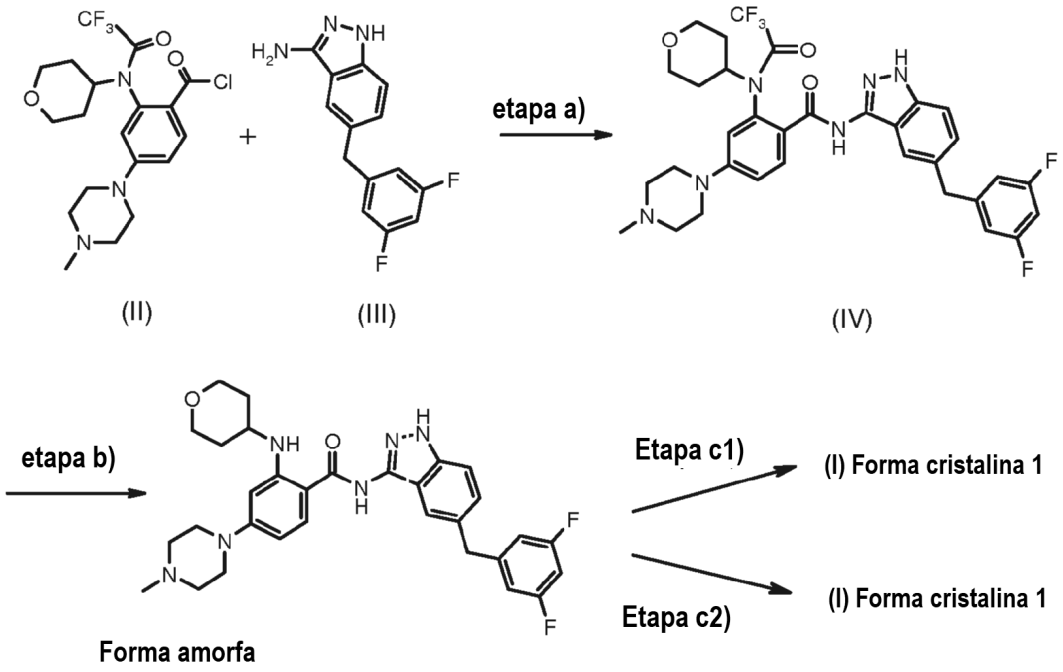
Abreviaturas:

RT: temperatura ambiente
RH: humedad relativa
PXRD: Difracción de rayos X en polvo
DSC: Calorimetría Diferencial de Barrido
DVS: Sorción Dinámica de Vapor
TGA: Análisis Termogravimétrico
ACN (Acetonitrilo)
EtOAc (Acetato de etilo)
DCM (Diclorometano)
DMA (N,N-dimetilacetamida)
DMF (N,N-dimetilformamida)
DMSO (dimetilsulfóxido)
MTBE (metil terc-butil éter)
THF (tetrahidrofurano)
TFA (ácido trifluoroacético)

EJEMPLO 1: Preparación de la forma cristalina 1 del compuesto de fórmula (I).

El Esquema 1 inferior muestra la preparación de la forma cristalina 1 del compuesto de fórmula (I).

Esquema 1



A una suspensión de trifluoroacetato del ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[tetrahidro-2H-piran-4-il(trifluoroacetil)-amino]-benzoico (3,7 Kg, 7 mol) en DCM seco (36 L) y N,N-dimetilformamida (14 mL), se le añade cloruro de oxalilo (1,78 L, 21 mol). La mezcla se agita durante unas 1,5 horas y se evapora hasta un residuo oleoso; después se añade DCM seco y se evapora dos veces.

El cloruro de acilo de fórmula (II) se suspende en DCM seco y después la suspensión se añade lenta y gradualmente a una solución de 5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilamina (1,6 Kg, 6,1 mol) en piridina seca (16 L) a -40/-30 °C. La adición se bloquea cuando la 5-(3,5-difluoro-bencil)-1H-indazol-3-ilamina ha reaccionado completamente. Tras aproximadamente 1 hora se evapora el disolvente y se añaden secuencialmente DCM (55 L), metanol (6,5 L), y MTBE (55 L). El compuesto protegido purificado de fórmula (IV) se filtra, se lava con una mezcla 10/10/1 de DCM/MTBE/MeOH y se seca al vacío (3,8 Kg).

El crudo N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidropiran-4-il)-2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-benzamida así obtenido, con pureza HPLC > 95 %, se disuelve en metanol y se le añade una solución de K_2CO_3 en agua/metanol a 10 °C. La solución se filtra y se introduce en agua; el precipitado amorfo N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida se filtra, se lava con agua y se seca al vacío (2,88 Kg).

5,5 g del amorfo seco N-[5-(3,5-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzamida se suspenden en 130 mL de etanol y se calientan a reflujo durante 10 minutos; unos 70 mL de etanol se destilan antes de enfriar a temperatura ambiente. Se añaden 110 mL de agua y la suspensión se siembra con 55 mg de forma cristalina 1. La suspensión se agita durante unas 72 horas muestreando para seguir por DSC la conversión a la forma cristalina. Después la suspensión se filtra y se seca para rendir 4,3 g de la forma cristalina 1 deseada.

Ejemplo 2: Resultados analíticos de Difracción de rayos X en polvo (PXRD)

La forma cristalina 3, la forma amorfa y la forma cristalina 1 del compuesto (I) se caracterizaron mediante difracción de rayos X en polvo (PXRD) llevadas a cabo usando un aparato Thermo/ARL XTRA, irradiando muestras en polvo con una fuente de CuKα (45 kV, 40 mA, 1,8 kW – radiación Kα1, longitud de onda λ= 1,54060 Angstrom) entre 2-theta 2° y 40° a temperatura ambiente.

La velocidad de barrido fue de 1,20°/min (0,020° pasos con tiempo de conteo de 1 segundo por paso).

En los difractogramas de rayos X, los ángulos de difracción 2-theta se representan en el eje horizontal (eje x) y la intensidad de la línea en el vertical (eje y).

En los parágrafos que definen los picos de difracción de rayos X en polvo para las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I), el término 'a aproximadamente' se usa en la expresión '…a aproximadamente ángulos 2-theta en la tabla indicados en la tabla…' para indicar que las posiciones precisas de los picos (es decir, los valores de ángulo 2-

theta recitados) no se deben considerar como valores absolutos porque, como apreciarán los expertos en la materia, la posición precisa de los picos puede variar ligeramente entre un equipo y otro, de una muestra a otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medida utilizadas.

También se indica en los párrafos anteriores que la forma amorfa y las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvo que son sustancialmente los mismos que los patrones de difracción de rayos X en polvo mostrados en la Figura 1, 2 y 3 y tienen sustancialmente los mismos picos principales en los ángulos 2-theta mostrados en las tablas 1, 2 y 3. Se debe apreciar que el uso del término 'sustancialmente' en este contexto también está destinado a indicar que los valores de ángulo 2-theta de los patrones de difracción de rayos X en polvo pueden variar ligeramente entre un equipo y otro, de una muestra a otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medida, de manera que las posiciones del pico mostradas en las figuras o citadas en las tablas de nuevo no son valores absolutos.

En este sentido, es conocido en la técnica que puede obtenerse un patrón de difracción de rayos X en polvo el cual tiene uno o varios errores de medida dependiendo de las condiciones de medida (tales como, por ejemplo, equipo y/o preparación de muestra). En particular, generalmente es conocido que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvo puede variar dependiendo de las condiciones de medida y de la preparación de la muestra.

Por ejemplo, las personas expertas en la técnica de difracción de rayos X en polvo se darán cuenta de que la intensidad relativa de los picos puede verse afectada, por ejemplo, por granos por encima de 30 micras de tamaño y relaciones de aspecto no unitarias, que pueden afectar al análisis de las muestras.

El experto en la técnica se dará cuenta también de que la posición o las reflexiones pueden verse afectadas por la altura precisa en la cual se sitúa la muestra en el difractómetro y la calibración del cero del difractómetro.

La planaridad de la superficie de la muestra también puede afectar al resultado.

Así, una persona experta en la materia apreciará que los datos del patrón de difracción presentados aquí no se deben considerar como absolutos (para más información véase "Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization", Pecharsky and Zavalij, Kluwer Academic Publishers, 2003). Por consiguiente, se debe entender que la forma amorfa y las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) descrito en la presente invención no se limitan al amorfo y a los cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvo idénticos a los patrones de difracción de rayos X en polvo mostrados en las Figuras 1, 2 y 3 y cualquier muestra o lote de forma amorfa o formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) proporcionando patrones de difracción de rayos X en polvo sustancialmente iguales que los mostrados en las Figuras 1, 2 y 3 entran dentro del alcance de la presente invención. Una persona experta en la técnica de difracción de rayos X en polvo es capaz de juzgar la identidad sustancial de los patrones de difracción de rayos X en polvo.

Generalmente, un error de medida de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos X en polvo es aproximadamente 2-theta = 0,5 grad o menos (o, más apropiadamente, unos 2-theta = 0,2 grad o menos) y dicho grado de un error de medida se debe tener en cuenta cuando se considera el patrón de difracción de rayos X en polvo en las figuras 1, 2 y 3 y al comparar los patrones o interpretar las posiciones de pico a las que se hace referencia tanto en el texto como en las tablas 1, 2 y 3.

Por consiguiente, cuando se indica, por ejemplo, que las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) tienen un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = 20,1 grad (o cualquiera de los otros ángulos mencionados) entonces esto puede interpretarse como 2-theta = 20,1 grad más o menos 0,5 grad, o 2-theta = 20,1 grad más o menos 0,2 grad.

Los diagramas de difracción de rayos X de la forma cristalina 3, la forma amorfa, la forma cristalina 1, se presentan en la Figura 1, 2 y 3 respectivamente. Las posiciones de los picos de difracción de rayos X de la forma cristalina 3 y la forma cristalina 1 se indican en las tablas 2 y 3 respectivamente.

Tabla 2 – Forma cristalina 3 del compuesto de fórmula (I)

Posición (grad.)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa (%)
7,1	369,8	20,4
7,7	50,8	2,8
8,4	398,3	22,0
9,4	45,0	2,5
10,5	1812,1	100,0
11,3	76,8	4,2
13,1	54,4	3,0
13,4	77,6	4,3
13,8	271,2	15,0

(continuación)

Posición (grad.)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa (%)
14,5	567,5	31,3
15,6	159,7	8,8
16,1	48,1	2,7
16,8	366,4	20,2
17,0	248,2	13,7
17,4	876,4	48,4
17,9	59,1	3,3
18,4	106,9	5,9
18,5	154,9	8,6
19,3	616,1	34,0
19,3	193,4	10,7
20,1	21,7	1,2
20,7	465,7	25,7
21,3	826,9	45,6
22,5	643,8	35,5
23,1	184,9	10,2
23,5	476,7	26,3
24,5	258,5	14,3
25,6	231,7	12,8
26,4	34,5	1,9
26,8	84,0	4,6
30,1	169,5	9,4
32,6	24,2	1,3
33,3	43,0	2,4
35,8	51,9	2,9

Tabla 3 – Forma cristalina 1 del compuesto de fórmula (I)

Posición (grad.)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa (%)
4,1	79,6	10,7
4,8	453,4	61,0
7,3	28,7	3,9
7,5	137,4	18,5
8,1	56,1	7,6
8,9	52,9	7,1
9,2	15,8	2,1
9,8	61,3	8,3
11,1	67,8	9,1
13,0	80,0	10,8
13,5	71,0	9,5
13,8	38,2	5,1
14,6	16,5	2,2
15,2	158,7	21,4
16,2	743,3	100,0
17,4	347,9	46,8
17,8	93,1	12,5
18,2	7,5	1,0
18,7	548,3	73,8
19,5	155,8	21,0
20,1	655,0	88,1
20,5	194,4	26,2
21,1	22,1	3,0
21,8	30,7	4,1
22,3	391,8	52,7
23,0	138,6	18,6
23,3	164,5	22,1
23,9	24,9	3,4
24,4	102,2	13,7

(continuación)

Posición (grad.)	Intensidad (CPS)	Intensidad relativa (%)
24,7	38,3	5,2
25,0	184,9	24,9
25,5	81,7	11,0
26,2	40,2	5,4
27,2	30,8	4,2
27,3	26,0	3,5
29,1	18,1	2,4
29,5	30,3	4,1
30,1	10,4	1,4
30,6	22,0	3,0
31,5	36,5	4,9
36,6	42,6	5,7

Ejemplo 3: resultados analíticos mediante Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Los análisis de DSC se llevaron a cabo con un aparato Mettler Toledo Star system. Las cazoletas de DSC de aluminio se cargaron con 2 - 4 mg de muestra. El intervalo de temperatura de los análisis estuvo entre 25 °C y un valor máximo de 300 °C. Las muestras se analizaron bajo condición de nitrógeno estático a una velocidad de temperatura de 10 °C/min.

La Figura 5 representa los termogramas de DSC de la forma amorfa, la forma cristalina 1 y la forma cristalina 2.

La endoterma de fusión observada para la forma cristalina 1 está aproximadamente en el intervalo 188 °C - 196 °C (temperatura del pico) con Delta H en el intervalo 54 - 64 J/g. La endoterma de fusión observada para la forma cristalina 2 está aproximadamente en el intervalo 197 °C - 198,5 °C (temperatura del pico) con Delta H en el intervalo 72 – 78,5 J/g. Se entenderá que los valores de la temperatura de inicio y/o del pico de DSC pueden variar ligeramente de un aparato a otro, de un método a otro y de una muestra a otra, y así los valores citados no se deben considerar como absolutos. De hecho, las temperaturas observadas dependerán de la velocidad del cambio de temperatura así como de la técnica de preparación de la muestra y del instrumento particular empleado. Se estimará y se tendrá en cuenta que los valores de temperatura obtenidos aplicando dichas condiciones diferentes pueden variar en más o menos 4 °C.

Ejemplo 4: resultados analíticos mediante Sorción Dinámica de Vapor (DVS)

La absorción de agua observada se investigó sometiendo una muestra de dichas sustancias a un ensayo de higroscopicidad mediante un DVS 1000 (SMS). El aparato es una “microbalanza de atmósfera controlada” donde la muestra pesada se expone a variaciones programadas de la humedad relativa (RH) a una temperatura constante y controlada. Los parámetros medidos (peso, tiempo y RH), presentados en hojas de Excel, permiten obtener curvas de higroscopicidad a lo largo del intervalo de RH estudiado. Por ejemplo, los ciclos de sorción/desorción entre 0 % y 90 % RH se pueden llevar a cabo a una temperatura controlada de 25 °C. Las variaciones progresivas de RH pueden ser, por ejemplo, de 10 % y 3 % y son operadas por el software en el equilibrio del peso de muestra. Esta condición se puede definir a una velocidad constante de variación del porcentaje de peso, como por ejemplo, 0,005 %/min.

La Figura 6 indica los perfiles de DSV de la forma amorfa, la forma cristalina 1 y la forma cristalina 2 del compuesto de fórmula (I). Los valores de humedad relativa (RH, %) se presentan en el eje x mientras que el Cambio en Masa (%) se presenta en el eje y. Las curvas se refieren a la etapa de sorción entre 0 % RH y 90 %RH a 25 °C.

Los resultados experimentales muestran que la forma cristalina 1 y la forma cristalina 2 del compuesto de fórmula (I) se caracterizan respectivamente por absorciones de agua de 0,6 % y 0,2 % a 25 °C/90 %RH. Dichas absorciones de agua son reversibles por reducción de RH a la temperatura constante de 25 °C. Las formas cristalinas 1 y 2 del compuesto (I) se pueden considerar de baja higroscopicidad.

Los resultados experimentales también muestran que la forma amorfa del compuesto (I) se caracteriza por una absorción de agua de 2,5 % a 25 °C/90 %RH que es reversible por reducción de RH a la temperatura constante de 25 °C. La forma amorfa del compuesto (I) muestra mayor higroscopicidad que las formas cristalinas 1 y 2. La absorción de agua de la forma amorfa del compuesto (I) es mayor que la de las formas cristalinas 1 y 2. Como aspecto adicional, la absorción de agua de la forma amorfa del compuesto (I) es superior al 1 % desde los valores de RH que son inferiores al 30 %RH con un posterior aumento de la pendiente en la región de valores de RH elevados.

Ejemplo 5: resultados analíticos mediante Análisis Termogravimétrico (TGA)

Los análisis de TGA se llevaron a cabo con un aparato Perkin-Elmer TGA-7. Las cazoletas de DSC de aluminio se cargaron con 5÷10 mg de muestra. El intervalo de temperatura de los análisis estuvo entre 30 °C y un valor máximo de unos 250 °C. Las muestras se analizaron bajo flujo de nitrógeno (para eliminar los efectos oxidativos y pirolíticos) a una velocidad de calentamiento de 2 °C/min.

Ejemplo 6: análisis de RMN

Los experimentos de ^{1}H RMN se realizaron a una temperatura constante de 28 °C, en un espectrómetro Varian Inova 500 para la muestra de forma cristalina 3 (véase Fig. 8) y a una temperatura constante de 28 °C, en un espectrómetro Varian Inova 400 para la muestra de forma cristalina 1 (véase Fig. 7). Una pequeña cantidad de cada muestra se disolvió en 0,75 mL de DMSO-d6 y se transfirió a un tubo de RMN de 5-mm para su posterior análisis.

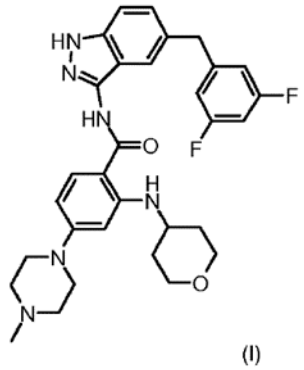
Como se obtiene el mismo espectro ^{1}H RMN para las diferentes formas cristalinas, es decir, la forma cristalina 1 y 2 tienen el mismo espectro ^{1}H RMN, solo se presenta el espectro de la forma cristalina 1. El espectro de la forma cristalina 3 se presenta solo para mostrarla presencia de disolventes residuales cuyas señales se distinguen claramente de las señales del producto y se resaltan mediante flechas en la Figura 8.

Ejemplo 7: composiciones en porcentaje de una formulación para uso oral

Ingrediente	Intervalo %
Forma cristalina 2,	20 ÷ 60
Manitol	20 ÷ 60
Almidón pregelatinizado	5 ÷ 50
Dióxido de sílice coloidal	0,2 ÷ 2
Estearato magnésico	0,5 ÷ 2

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina 1 del compuesto de fórmula (I)



(I)

caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los picos significativos a un ángulo de reflexión 2-theta obtenido con Cu-Kα1 de 4,8, 7,5, 15,2, 16,2, 17,4, 17,8, 18,7, 19,5, 20,1, 20,5, 22,3, 23,0, 23,3, 24,4 y 25,0° ± 0,5°.

2. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizada por** un termograma DSC obtenido a una velocaidad de calentamiento de 10 °C/min comprendiendo un pico endotérmico relativo a la fusión en el intervalo 188 °C - 196 °C.

3. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina 1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicha composición está en forma de un comprimido, una cápsula, una suspensión, una emulsión, un polvo dispersable, o gránulos.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, en la que dicha composición comprende de 10 mg a 1 g por dosis de forma cristalina 1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2.

6. Una forma cristalina 1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para el uso como un medicamento.

7. Una forma cristalina 1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, bien sola o en asociación con otros agentes terapéuticos o radioterapia, para el uso en el tratamiento del cáncer y trastornos proliferativos celulares.

8. Una forma cristalina 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que dicho cáncer se selecciona entre cáncer de mama, de pulmón, colorrectal, de próstata, de ovario, de endometrio, gástrico, carcinoma renal de células claras, melanoma uveal, mieloma múltiple, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, meduloblastoma, glioblastoma, linfoma anaplásico de células grandes, y neuroblastoma.

9. Una forma cristalina 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que dicho cáncer es carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

10. Una forma cristalina 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que dicho cáncer es cáncer colorrectal.

Fig. 1

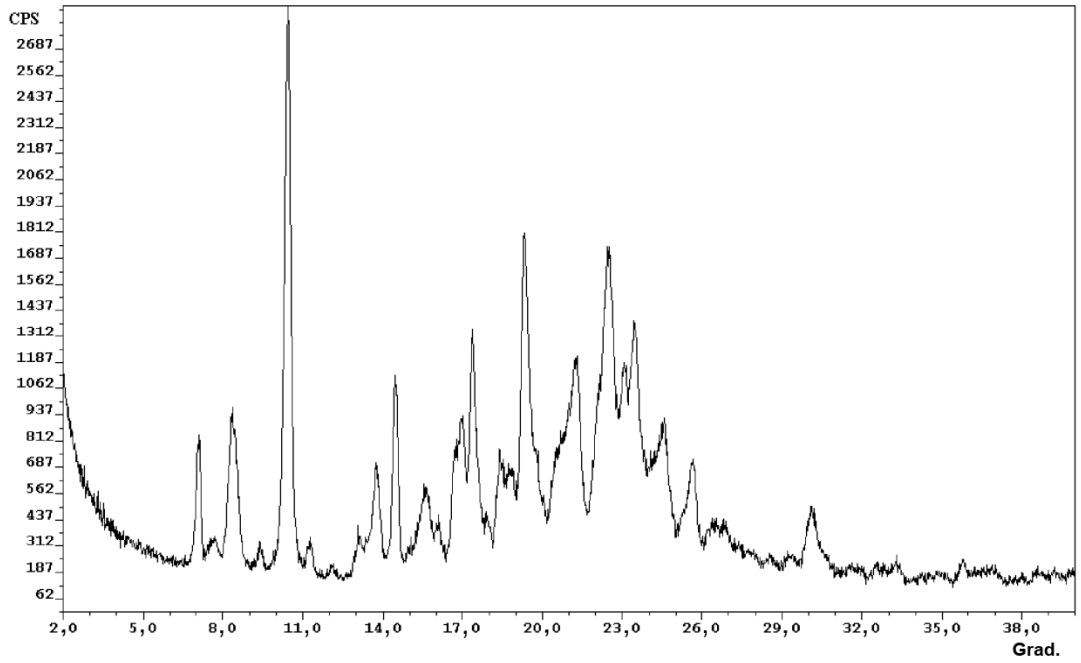

CPS
2687
2562
2437
2312
2187
2062
1937
1812
1687
1562
1437
1312
1187
1062
937
812
687
562
437
312
187
62
2,0
5,0
8,0
11,0
14,0
17,0
20,0
23,0
26,0
29,0
32,0
35,0
38,0
Grad.

Fig. 2

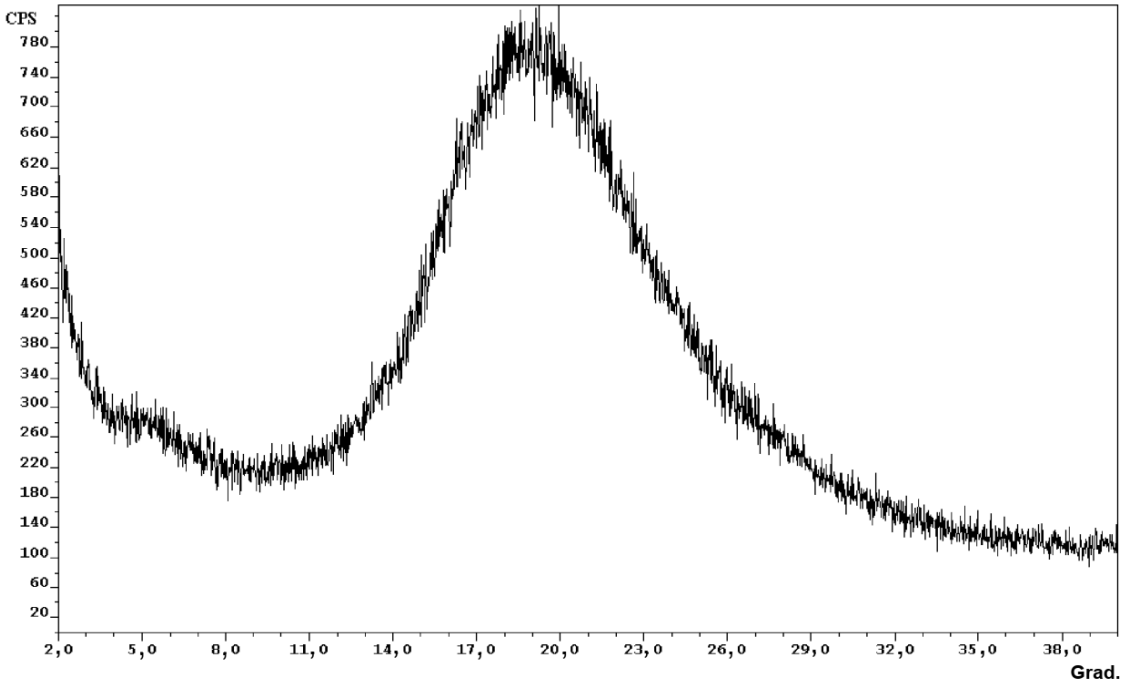

CPS
780
740
700
660
620
580
540
500
460
420
380
340
300
260
220
180
140
100
60
20
2,0
5,0
8,0
11,0
14,0
17,0
20,0
23,0
26,0
29,0
32,0
35,0
38,0
Grad.

Fig. 3

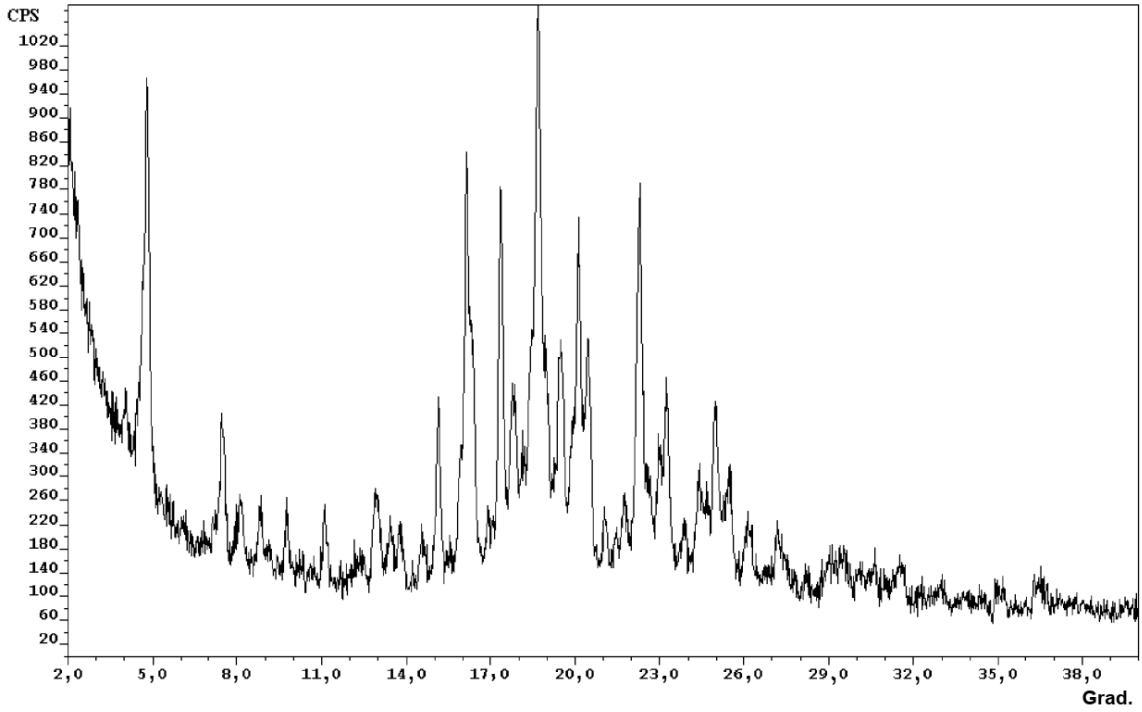

CPS
1020
980
940
900
860
820
780
740
700
660
620
580
540
500
460
420
380
340
300
260
220
180
140
100
60
20
2,0
5,0
8,0
11,0
14,0
17,0
20,0
23,0
26,0
29,0
32,0
35,0
38,0
Grad.

Fig. 5

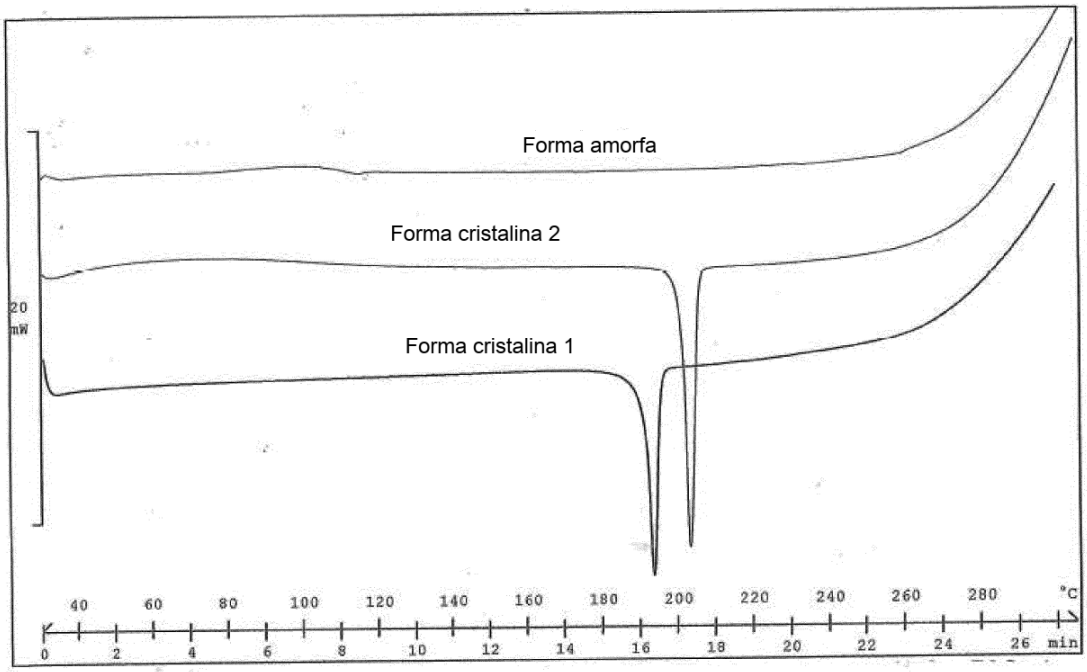

Forma amorfa
Forma cristalina 2
Forma cristalina 1
20
mW
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 min

Fig. 6

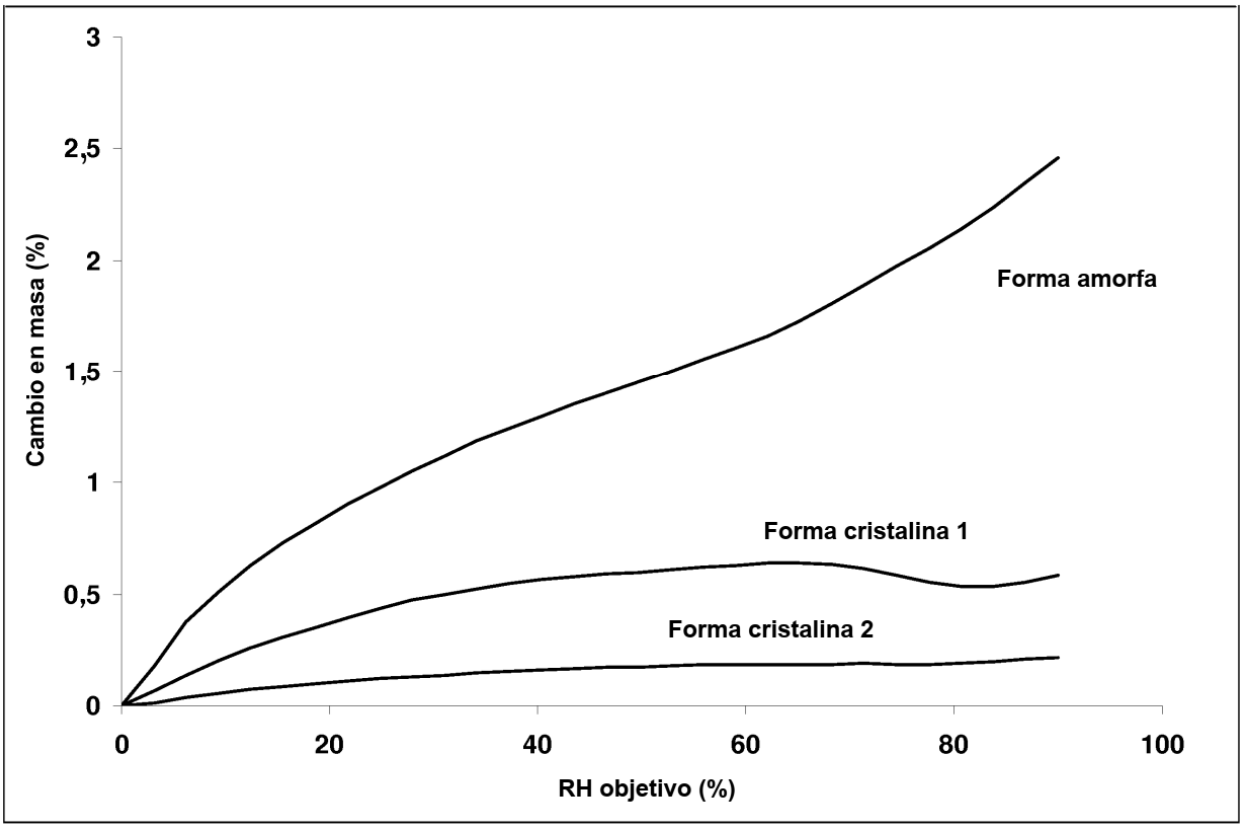

3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
Cambio en masa (%)
0
20
40
60
80
100
RH objetivo (%)
Forma amorfa
Forma cristalina 1
Forma cristalina 2

Fig. 7

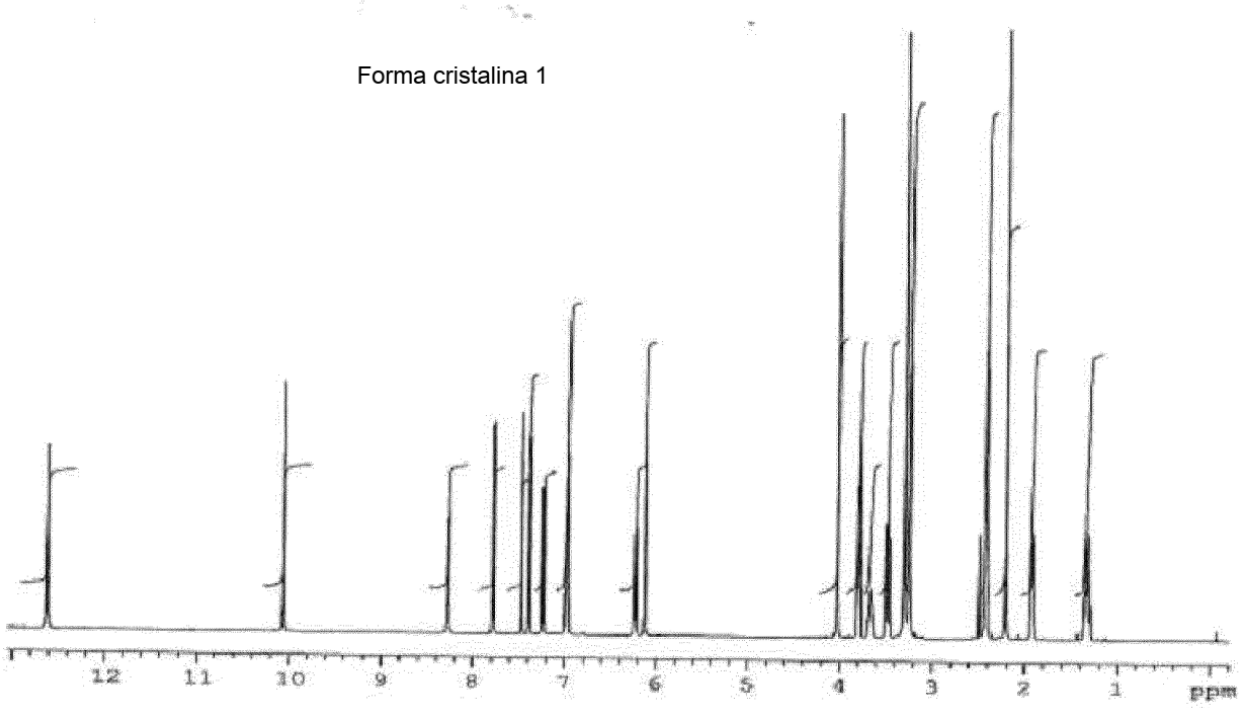
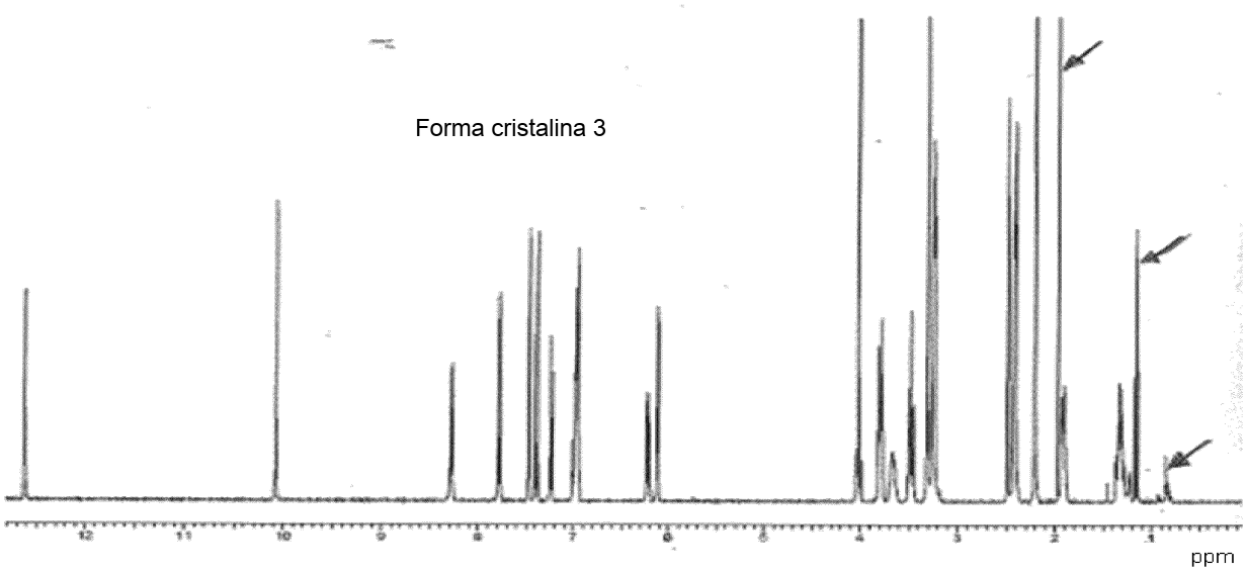



Fig. 8