

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 906**

51 Int. Cl.:

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2019 PCT/EP2019/070524**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2021 WO21018387**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2019 E 19756324 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2024 EP 4003521**

54 Título: **Diferentes formas de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2024

73 Titular/es:
**QURIENT CO. LTD. (100.0%)
C-801, 242, Pangyo-roBundang-gu
Seongnam-si, Gyeonggi-do 13487, KR**

72 Inventor/es:
**NAM, KIYEAN;
KIM, JAESEUNG;
JUNG, CHUNWON y
LEE, SAEYEON**

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 989 906 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

Diferentes formas de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

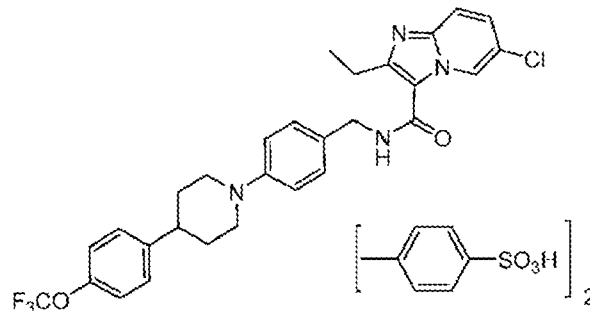
5 La presente invención se refiere a diferentes formas del compuesto 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y a métodos para preparar dichas formas/compuestos. La presente invención se refiere además a sales de adición de monoácidos del mismo, a métodos para preparar dichas sales de adición de monoácidos y a composiciones farmacéuticas que comprenden
10 cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente. Además, la presente invención se refiere a usos de cualquiera de estos compuestos.

La tuberculosis como enfermedad sigue causando millones de muertes al año. El uso inadecuado de la quimioterapia ha llevado a un número creciente de casos resistentes a fármacos. Es probable que esta situación
15 empeore con la aparición de cepas extremadamente resistentes a todos los fármacos conocidos actualmente. La quimioterapia actual consiste en compuestos que se dirigen directamente a *Mycobacterium tuberculosis*, ya sea neutralizando las vías de información generales y los procesos críticos tales como la polimerización de ARN y la inhibición de la síntesis de proteínas o interfiriendo con la síntesis de la envoltura celular específica de las micobacterias. Los fármacos antituberculosos especializados más usados, isoniazida, etionamida y piriazinamida,
20 son profármacos que primero requieren activación. Se administran a un paciente durante el transcurso de varios meses. Los pacientes infectados con cepas resistentes a múltiples fármacos de *M. tuberculosis* pueden tener que someterse a terapias combinadas durante períodos prolongados de tiempo.

El documento WO 2011/113606 describe diversos compuestos antituberculosos y su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas, incluyendo el compuesto "Q203", que químicamente es 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida. En una publicación de Pethe *et al.* (Nature Medicine, 19, 1157-1160 (2013), se informa que este compuesto es activo contra la tuberculosis al interferir con el metabolismo energético bacteriano, inhibiendo la actividad del citocromo bc1, que es un componente esencial de la cadena de transporte de electrones necesaria para la síntesis de ATP.
25

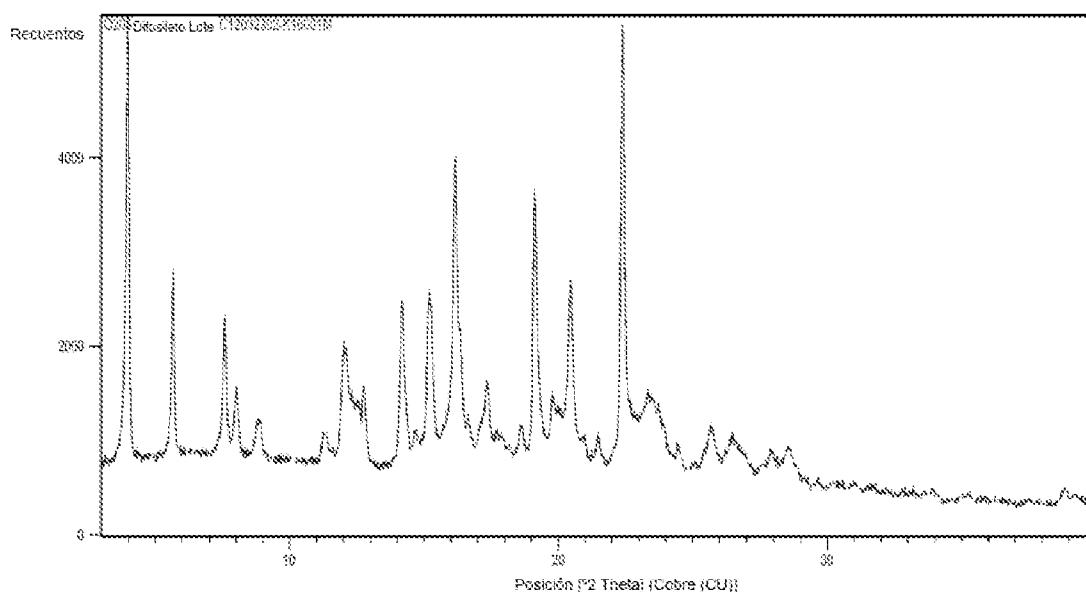
Si bien el compuesto se muestra prometedor para la terapia futura de la tuberculosis e infecciones relacionadas, sigue existiendo la necesidad de formas del mismo que sean particularmente adecuadas para la administración farmacéutica. En particular, existe la necesidad de proporcionar formas que muestren una solubilidad mejorada en comparación con la base libre de este compuesto. Además, existe la necesidad en la técnica de proporcionar formas que muestren una estabilidad mejorada.
30
35

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto, ditosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida, que tiene la estructura



40 y que además tiene los siguientes picos en un espectro de difracción de rayos X en polvo (XRPD, por sus siglas en inglés) obtenido por irradiación con radiación Cu-K α (Cu-K α):
3,9° 2 θ , 5,6° 2 θ , 8,0° 2 θ , 16,1° 2 θ , 19,1° 2 θ , y 22,4° 2 θ , \pm 0,2° 2 θ .
45

En una realización, el compuesto tiene un espectro de XRPD como se muestra a continuación:



En una realización, el compuesto tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) que muestra un único pico endotérmico con un inicio de 235 °C-237 °C.

5

En una realización, el compuesto se produce mediante un método que comprende las etapas de:

- Proporcionar, en cualquier orden, la base libre de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y ácido *para*-toluenosulfónico en una relación estequiométrica de 1:2;
- mezclarlos y disolverlos en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, tal como alcohol isopropílico (IPA), tetrahidrofurano (THF), acetona o una mezcla de THF y acetona;
- evaporar el disolvente o la mezcla de disolventes.

10

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para preparar el compuesto como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho método las etapas de:

- Proporcionar, en cualquier orden, la base libre de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y ácido *para*-toluenosulfónico en una relación estequiométrica de 1:2
- mezclarlos y disolverlos en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, tal como alcohol isopropílico (IPA), tetrahidrofurano (THF), acetona o una mezcla de THF y acetona;
- evaporar el disolvente o la mezcla de disolventes.

20

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una sal de adición de monoácidos de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida que es monoclóhidrato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida, monofosfato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida o monosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

30

cuya sal de adición de monoácidos es monoclóhidrato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida que tiene los siguientes picos en un espectro de difracción de rayos X en polvo (XRPD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K α (Cu-K α):

6,4° 2 θ , 8,1° 2 θ , 16,2° 2 θ , 17,2° 2 θ , 24,3° 2 θ y 25,0° 2 θ , \pm 0,2° 2 θ ; o

35

cuya sal de adición de monoácidos es monofosfato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida que tiene los siguientes picos en un espectro de difracción de rayos X en polvo (XRPD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K α (Cu-K α):

9,0° 2 θ , 10,7 \pm 0,2° 2 θ , 11,7° 2 θ , 14,8° 2 θ , 18,4° 2 θ , 19,3° 2 θ , y 21,8° 2 θ , 22,8° 2 θ , \pm 0,2° 2 θ ;

o

40

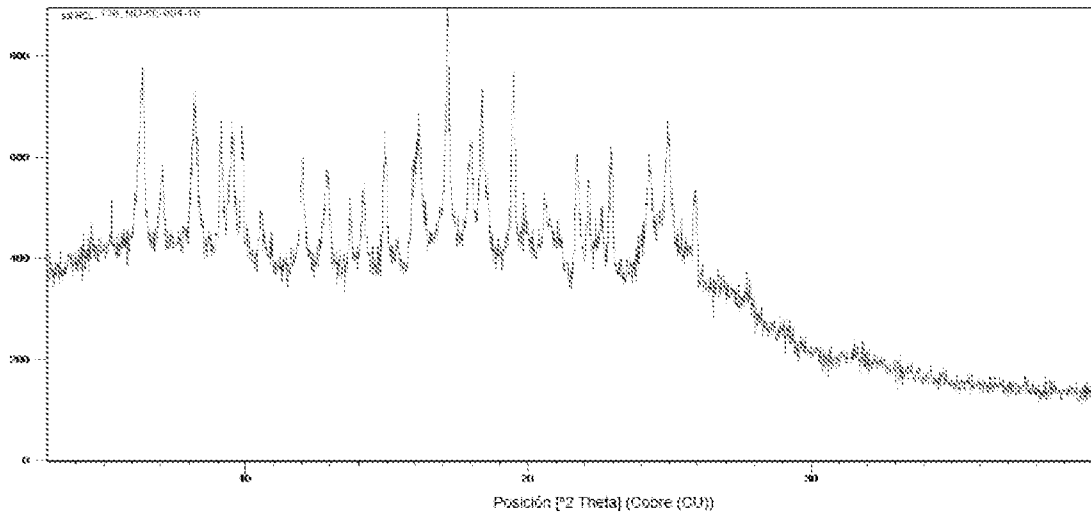
cuya sal de adición de monoácidos es monosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida que tiene los siguientes picos en un espectro de difracción de rayos X en polvo (XRPD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K α (Cu-K α):

4,0° 2 θ , 11,4° 2 θ , 12,2° 2 θ , 14,4° 2 θ , 17,7° 2 θ , 18,9° 2 θ , 19,7° 2 θ , 20,3° 2 θ , 23,2° 2 θ , y 26,7° 2 θ , \pm 0,2° 2 θ .

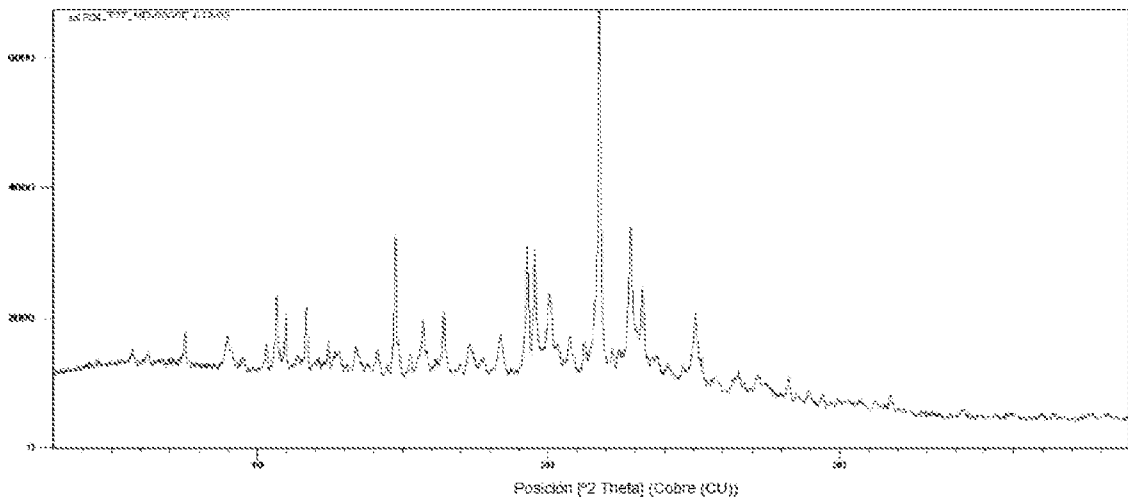
En una realización, la sal de adición de monoácidos es la sal monoclóhidrato y tiene un espectro de XRPD como se

45

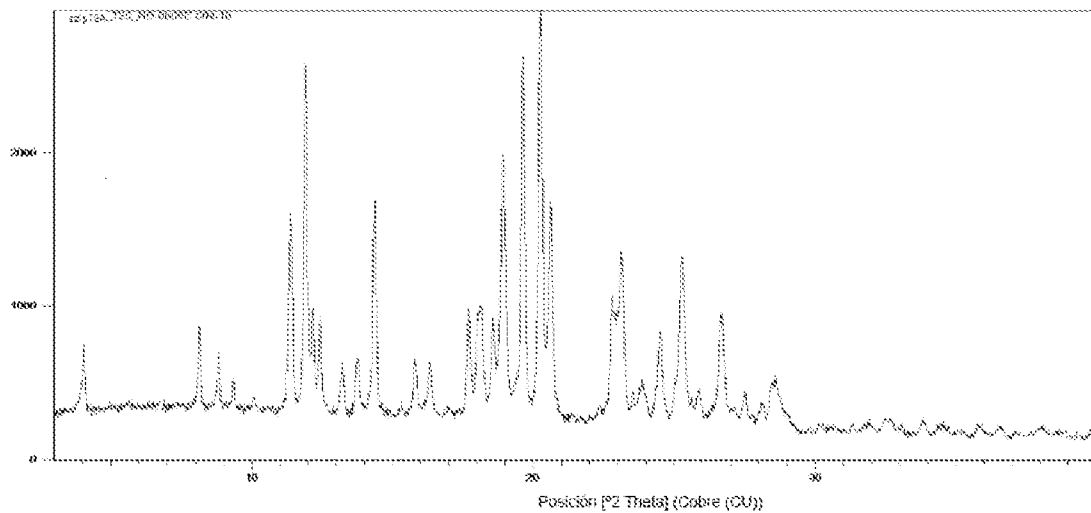
muestra a continuación:



- 5 En una realización, la sal de adición de monoácidos es la sal monofosfato y tiene un espectro de XRPD como se muestra a continuación:



- 10 En una realización, la sal de adición de monoácidos es la sal monosilato y tiene un espectro de XRPD como se muestra a continuación:



En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para preparar la sal de adición de monoácidos, como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho método las etapas de:

- 5 - Proporcionar, en cualquier orden, la base libre de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y un ácido seleccionado de ácido clorhídrico, ácido fosfórico y ácido *para*-toluenosulfónico en una relación estequiométrica de 1:1;
- mezclarlos y disolverlos en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, tal como alcohol isopropílico (IPA), metil *terc*-butil éter (MTBE), tetrahidrofurano (THF), acetona o una mezcla de THF y acetona;
- 10 - evaporar el disolvente o la mezcla de disolventes.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal de adición de monoácidos de acuerdo con la presente invención, junto con al menos un portador, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

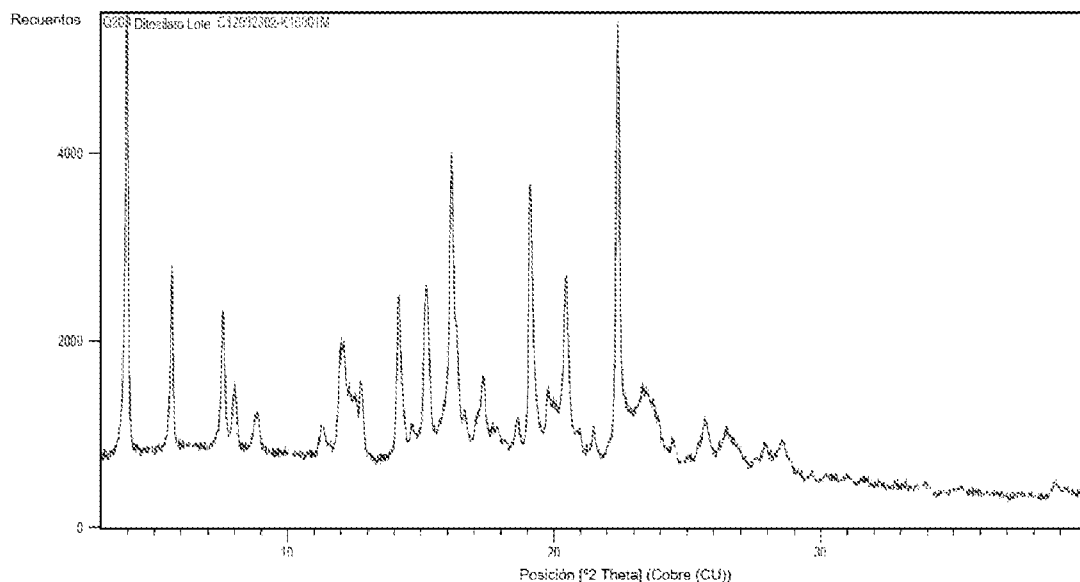
En una realización, la composición farmacéutica comprende además al menos otro agente farmacéuticamente activo.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al compuesto o la sal de adición de monoácidos de acuerdo con la presente invención como se ha definido anteriormente, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

En una realización, dicha infección bacteriana es tuberculosis o úlcera de Buruli.

Los inventores han encontrado que una forma particular de la sal ditosilato del compuesto, una forma polimórfica cristalina, a veces también designada en el presente documento como "Patrón A" o "Forma A", era particularmente estable, y otras formas se convertían en dicha forma polimórfica estable. En un espectro de difracción de rayos X en polvo (XRPD) obtenido por irradiación con radiación, Cu-K α , dicha forma tiene los siguientes picos: 3,9° 2 θ , 5,6° 2 θ , 8,0° 2 θ , 16,1° 2 θ , 19,1° 2 θ , y 22,4° 2 θ , \pm 0,2° 2 θ .

Los valores de 2 θ tienen una desviación estándar de \pm 0,2° 2 θ . En una realización, el compuesto tiene un espectro de XRPD como se muestra a continuación.



En comparación con otras formas, esta forma parece ser la forma más estable, lo que la hace particularmente adecuada para formulaciones farmacéuticas. En una realización, el compuesto de acuerdo con la presente invención tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que muestra un único pico endotérmico con un inicio de aproximadamente 235 °C-237 °C.

En una realización, el compuesto de acuerdo con la presente invención tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que muestra un único pico endotérmico con un inicio de 235 °C-237 °C.

En una realización, el compuesto de acuerdo con la presente invención se produce mediante un método que comprende las etapas de:

- Proporcionar, en cualquier orden, la base libre de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y ácido *para*-toluenosulfónico en una relación estequiométrica de 1:2;
- 5
- mezclarlos y disolverlos en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, tal como alcohol isopropílico (IPA), tetrahidrofurano (THF), acetona o una mezcla de THF y acetona;
 - evaporar el disolvente o la mezcla de disolventes.

La presente invención también se refiere a un método para preparar el compuesto como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho método las etapas de:

- 10
- Proporcionar, en cualquier orden, la base libre de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y ácido *para*-toluenosulfónico en una relación estequiométrica de 1:2;
- 15
- mezclarlos y disolverlos en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, tal como alcohol isopropílico (IPA), tetrahidrofurano (THF), acetona o una mezcla de THF y acetona;
 - evaporar el disolvente o la mezcla de disolventes.

Además, los inventores también han encontrado que el compuesto de acuerdo con la presente invención, es decir, ditosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida, es estable en condiciones de almacenamiento a largo plazo de 25 °C y el 60 % de humedad relativa durante hasta 60 meses y en condiciones aceleradas de 40 °C y el 75 % de humedad relativa durante al menos seis meses.

En un aspecto adicional, la presente invención también se refiere a una sal de adición de monoácidos de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida, que es monoclóhidrato, monofosfato o monotosilato.

Cuando la sal de adición de monoácidos es monoclóhidrato, entonces el compuesto tiene los siguientes picos en un espectro de difracción de rayos X en polvo (XRPD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K α (Cu-K α):

30 6,4° 2 θ , 8,1° 2 θ , 16,2° 2 θ , 17,2° 2 θ , 24,3° 2 θ y 25,0° 2 θ , teniendo todos los valores de 2 θ una desviación estándar de \pm 0,2° 2 θ .

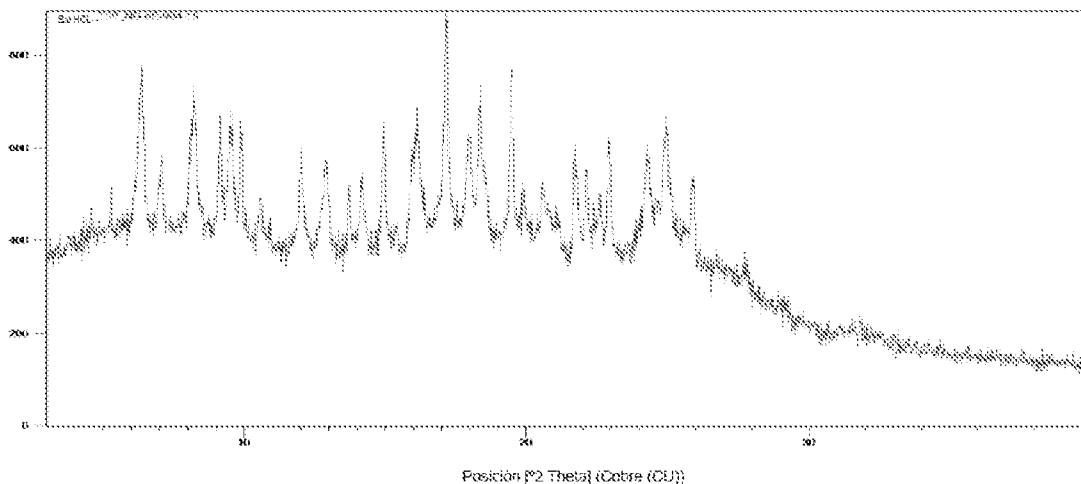
Cuando la sal de adición de monoácidos es monofosfato, entonces el compuesto tiene los siguientes picos en un espectro de difracción de rayos X en polvo (XRPD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K α (Cu-K α):

35 9,0° 2 θ , 10,7 \pm 0,2° 2 θ , 11,7° 2 θ , 14,8° 2 θ , 18,4° 2 θ , 19,3° 2 θ , y 21,8° 2 θ , 22,8° 2 θ , \pm 0,2° 2 θ .

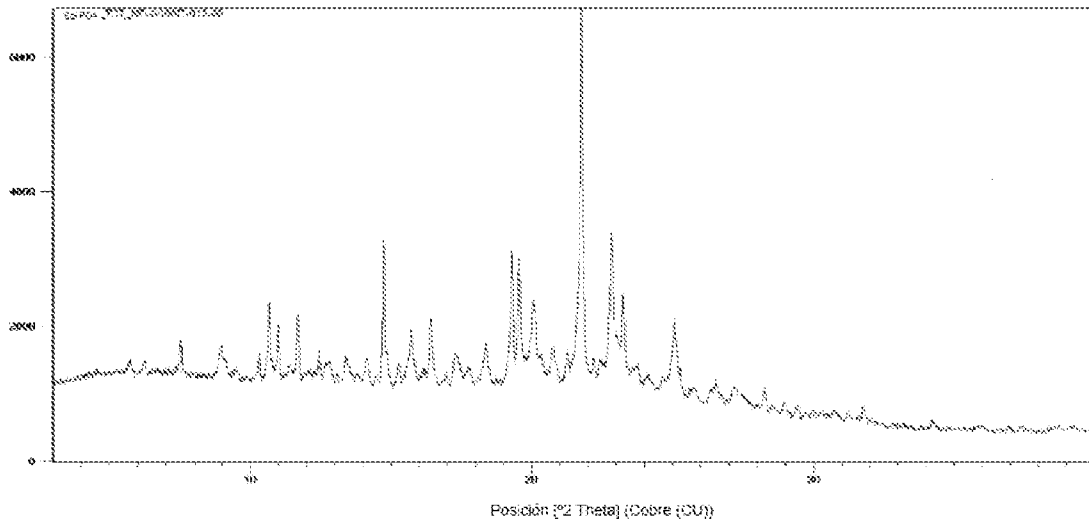
Cuando la sal de adición de monoácidos es el monotosilato, entonces el compuesto tiene los siguientes picos en un espectro de difracción de rayos X en polvo (XRPD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K α (Cu-K α):

40 4,0° 2 θ , 11,4° 2 θ , 12,2° 2 θ , 14,4° 2 θ , 17,7° 2 θ , 18-9° 2 θ , 19,7° 2 θ , 20,3° 2 θ , 23,2° 2 θ , y 26,7° 2 θ , teniendo todos los valores de 2 θ una desviación estándar de \pm 0,2° 2 θ .

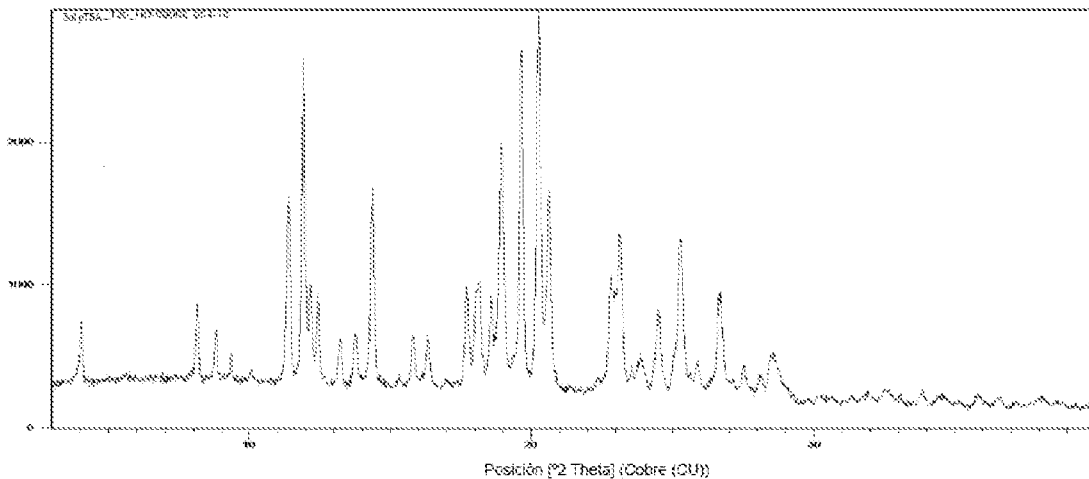
En una realización, la sal de adición de monoácidos es el monoclóhidrato y tiene un espectro de XRPD como se muestra a continuación:



En una realización, la sal de adición de monoácidos es el monofosfato y tiene un espectro de XRPD como se muestra a continuación:



En otra realización, es el monotosilato y tiene un espectro de XRPD como se muestra a continuación:



5

En un aspecto adicional, la presente invención también se refiere a un método para preparar la sal de adición de monoácidos, como se ha definido anteriormente, comprendiendo el método las etapas de:

- 10 - Proporcionar, en cualquier orden, la base libre de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y un ácido seleccionado de ácido clorhídrico, ácido fosfórico y ácido *para*-toluenosulfónico en una relación estequiométrica de 1:1;
- mezclarlos y disolverlos en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, tal como alcohol isopropílico (IPA), metil *terc*-butil éter (MTBE), tetrahidrofurano (THF), acetona o una mezcla de THF y acetona;
- 15 - evaporar el disolvente o la mezcla de disolventes.

Los inventores han encontrado sorprendentemente que las tres sales de adición de monoácidos mencionadas anteriormente tienen una mayor solubilidad a valores de pH bajos, en particular aproximadamente a pH 1. Esto es importante en la medida en que se supone que este fármaco se toma por vía oral y, por lo tanto, tiene que pasar por el tubo gastrointestinal. Una mayor solubilidad, en comparación con la base libre, implica una mayor biodisponibilidad.

20 Cuando se hace referencia en el presente documento a un escenario donde se describe que un compuesto tiene "un espectro de XRPD, como se muestra a continuación", se pretende hacer referencia a una situación donde un compuesto tiene picos y señales en un espectro de XRPD en posiciones que se muestran en el espectro de XRPD respectivo al que se hace referencia. La intensidad mostrada de los picos individuales no necesita ser necesariamente idéntica, siempre que haya un pico o señal en la posición indicada, dentro del uno o más intervalos típicos de tolerancia para dichos espectros de XRPD.

30 Además, a un pH bajo, especialmente aproximadamente a pH 1, la sal monoclorhidrato y la sal monofosfato tienen

una mejor solubilidad en comparación con la sal ditosilato.

Además, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto, ditosilato de 6-cloro-2-etil-*N*-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida, como se ha definido anteriormente, o una sal de adición de monoácidos de 6-cloro-2-etil-*N*-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida, como se ha definido anteriormente, junto con al menos un portador, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, dicha composición farmacéutica comprende además al menos otro agente farmacéuticamente activo.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al compuesto ditosilato, como se ha definido anteriormente, o a la sal de adición de monoácidos, como se ha definido anteriormente, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

En una realización, la infección bacteriana es tuberculosis o úlcera de Buruli.

En un aspecto adicional más, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto ditosilato, como se ha definido anteriormente, o de una sal de adición de monoácidos, como se ha definido anteriormente, o de una composición farmacéutica, como se ha definido anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana, en donde, preferentemente, la infección bacteriana es tuberculosis o úlcera de Buruli.

Cabe señalar que, como se usa en el presente documento, el compuesto 6-cloro-2-etil-*N*-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida también se denomina a veces en el presente documento "Q203".

La invención se describe ahora con más detalle mediante las siguientes figuras, en donde

La figura 1 muestra un espectro de XRPD de la Forma A (o "Patrón A") de ditosilato de Q203.

Las figuras 2a y 2b muestran un espectro de XRPD de la forma mono-HCl y la forma monofosfato de 6-cloro-2-etil-*N*-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida, respectivamente.

La figura 3 muestra un espectro de XRPD de la forma monotosilato de 6-cloro-2-etil-*N*-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida.

La figura 4 muestra un barrido de DSC de la Forma A de ditosilato de Q203.

La figura 5 muestra un barrido de TGA de la Forma A de ditosilato de Q203.

La figura 6 muestra barridos de XRPD de las diferentes formas obtenidas que se describen más adelante.

La figura 7 muestra barridos de DSC de las diferentes formas obtenidas que se describen más adelante.

La figura 8 muestra un barrido de DVS de la Forma A.

La figura 9 muestra un barrido de XRPD de la Forma C.

La figura 10 muestra un barrido de DSC de la Forma C.

La figura 11 muestra un barrido de TGA de la Forma C.

La figura 12 muestra una DVS de la Forma C.

La figura 13 muestra un barrido de XRPD de sólidos de la Forma G de experimentos de suspensión.

La figura 14 muestra un barrido de DSC de sólidos del Patrón G de experimentos de suspensión.

La figura 15 muestra un barrido de TGA de sólidos del Patrón G de experimentos de suspensión.

La figura 16 muestra un barrido de XRPD de sólidos de la Forma A de un experimento al 100 % de HR.

La figura 17 muestra un barrido de XRPD de sólidos de la Forma A de un experimento al 100 % de HR.

La figura 18 muestra un barrido de XRPD de sólidos de la Forma C de un experimento al 100 % de HR.

ES 2 989 906 T3

- La figura 19 muestra barridos de DSC de sólidos de la Forma A de un experimento al 100 % de HR.
- 5 La figura 20 muestra un barrido de DSC de sólidos de la Forma A de un experimento al 100 % de HR.
- La figura 21 muestra barridos de DSC de sólidos de la Forma C de un experimento al 100 % de HR.
- La figura 22 muestra un patrón de XRPD de la base libre de Q203, lote C12032302-J16001.
- 10 La figura 23 muestra un patrón de XRPD de ditosilato de Q203, lote C12032302-K16001M, forma A (es decir, el ditosilato "Q203" propiamente dicho).
- La figura 24 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), sal ditosilato (Patrón A, 2.º trazo desde arriba), ND-0006E-007-16 (3.º trazo desde arriba) y pTSA (trazo inferior).
- 15 La figura 25 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-003-01 (Tipo 2, trazo inferior).
- La figura 26 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-003-25 (Tipo 3, trazo inferior).
- 20 La figura 27 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-003-04 (Tipo 4, trazo central) y ácido fumárico (trazo inferior).
- La figura 28 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-006-14 (Tipo 5, trazo central) y urea (trazo inferior).
- 25 La figura 29 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-006-15 (Tipo 6, trazo inferior) y ácido bencenosulfónico.
- 30 La figura 30 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-003-16 (Tipo 7, trazo central) y pTSA (trazo inferior).
- La figura 31 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-006-16 (Tipo 8, trazo central) y pTSA (trazo inferior).
- 35 La figura 32 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-003-22 (Tipo 9, trazo central) y EDSA (trazo inferior).
- La figura 33 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-003-24 (Tipo 10, trazo central) y NDSA (trazo inferior).
- 40 La figura 34 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-006-24 (Tipo 10, trazo central) y NDSA (trazo inferior).
- 45 La figura 35 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-005-15 (Tipo 12, trazo central) y BSA (trazo inferior).
- La figura 36 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-004-01 (Tipo 13, trazo central) y ácido 2-furoico (trazo inferior).
- 50 La figura 37 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-004-03 (Tipo 14, trazo central) y ácido cítrico (trazo inferior).
- La figura 38 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-004-04 (Tipo 14, trazo central) y ácido fumárico (trazo inferior).
- 55 La figura 39 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-004-06 (Tipo 16, trazo central) y ácido cetoglutárico (trazo inferior).
- 60 La figura 40 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-004-24 (Tipo 17, trazo central) y NDSA (trazo inferior).
- La figura 41 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-004-20 (Tipo 18, trazo central) y ácido maleico (trazo inferior).
- 65

ES 2 989 906 T3

- La figura 42 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-004-17 (Tipo 19, trazo central) y ácido gentísico (trazo inferior).
- 5 La figura 43 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-004-16 (Tipo 20, trazo central) y pTSA (trazo inferior).
- La figura 44 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-004-13 (Tipo 21, trazo central) y ácido tartárico (trazo inferior).
- 10 La figura 45 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-004-12 (Tipo 22, trazo central) y ácido succínico (trazo inferior).
- La figura 46 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-004-12 (Tipo 22, trazo inferior) y ácido mandélico (trazo inferior).
- 15 La figura 47 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-004-07 (Tipo 24, trazo central) y ácido málico (trazo inferior).
- La figura 48 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-005-13/20/27 (Tipo 25, 2.º/3.º/trazo inferior).
- 20 La figura 49 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-007-24 (Tipo 26, trazo central) y NDSA (trazo inferior).
- La figura 50 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-006-17 (Tipo 27, trazo central) y ácido gentísico (trazo inferior).
- 25 La figura 51 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-008-15 (Tipo 28, trazo inferior).
- 30 La figura 52 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-005-06 (Tipo 29, trazo central) y ácido cetoglutárico (trazo inferior).
- La figura 53 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-005-04 (Tipo 30, trazo central) y ácido fumárico (trazo inferior).
- 35 La figura 54 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-007-28 (Tipo 31, trazo inferior).
- La figura 55 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-007-06 (Tipo 32, trazo inferior).
- 40 La figura 56 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-007-15 (Tipo 33, trazo central) y ácido bencenosulfónico (BSA) (trazo inferior).
- 45 La figura 57 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-007-22 (Tipo 34, trazo central) y ácido etanodisulfónico (EDSA) (trazo inferior).
- La figura 58 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-007-18 (Tipo 35, trazo inferior).
- 50 La figura 59 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-004-18 (Tipo 36, trazo inferior).
- La figura 60 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-008-13 (Tipo 37, trazo inferior).
- 55 La figura 61 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-009-07 (Tipo 38, trazo inferior).
- 60 La figura 62 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-009-06 (Tipo 39, trazo inferior).
- La figura 63 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-008-10 (Tipo 40, trazo inferior).
- 65

- La figura 64 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-008-09 (Tipo 41, trazo inferior).
- 5 La figura 65 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-008-08 (Tipo 42, trazo inferior).
- La figura 66 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-008-02 (Tipo 43, trazo inferior).
- 10 La figura 67 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-008-01 (Tipo 44, trazo inferior).
- La figura 68 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-010-04 (Tipo 45, trazo inferior).
- 15 La figura 69 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-010-05 (Tipo 46, trazo inferior).
- La figura 70 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-010-13 (Tipo 47, trazo inferior).
- 20 La figura 71 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-003-34 (Tipo 48, trazo inferior).
- La figura 72 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-005-30 (Tipo 49, trazo inferior).
- 25 La figura 73 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-004-33 (Tipo 50, trazo inferior).
- 30 La figura 74 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-005-33 (Tipo 51, trazo inferior).
- La figura 75 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-004-34 (Tipo 52, trazo inferior).
- 35 La figura 76 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior) y ND-0006E-005-34 (Tipo 53, trazo inferior).
- La figura 77 muestra patrones de XRPD de la base libre de Q203 (trazo superior), ND-0006E-004-23 (Tipo 54, trazo de color púrpura)
- 40 La figura 78 muestra trazos de XRPD de sólidos aislados después de experimentos de solubilidad según el pH
- 45 Además, se hace referencia a los siguientes ejemplos que se dan para ilustrar la invención. La invención se refiere a cuatro formas de sal de Q203 como se define en las reivindicaciones adjuntas. Todas las demás formas de Q203 se dan solo como referencia.

Ejemplos

50

Ejemplo 1

Sumario

- 55 Se realizó un estudio de detección de polimorfos de Q203 usando diferentes técnicas de cristalización, incluyendo experimentos de suspensión y de formación de sal. Debido a la muy baja solubilidad del sólido en diversos disolventes, no se realizaron experimentos de enfriamiento, evaporación y antidisolventes. Se identificaron ocho patrones de XRPD, concretamente, A, B, C, D, E, F, G y H. Los patrones A y C demostraron ser las formas cristalinas verdaderas de la sal ditosilato. Los experimentos de resuspensión de detección de polimorfos se
- 60 realizaron a partir de la Forma A. La Forma A es una forma pura; mantiene su forma cristalina cuando se expone al 100 % de HR a TA durante 6 días. La Forma C también es una forma pura; se puede obtener resuspendiendo la Forma A en metanol; mantiene su forma cristalina cuando se expone al 100 % de HR a TA durante 6 días. El Patrón G se obtiene a partir de agua y su ¹H RMN muestra que la relación de base:ácido es 1:1,3. El patrón H también mantiene su patrón de XRPD cristalino cuando se expone al 100 % de HR a TA durante 3 días. El patrón H se
- 65 obtiene a partir de tolueno y su RMN muestra que la relación de base:ácido es 3:3,46. Por lo tanto, los Patrones G y H no se consideran los verdaderos polimorfos de la sal ditosilato. Las Formas A y C se agitaron en seis disolventes

puros a TA y 50 °C durante 4 días. De acuerdo con los barridos XRPD, el sólido residual de los experimentos de estabilidad de la mayoría de los disolventes (THF, EtOH e IPA) fue la Forma A, pero el metanol como medio de resuspensión generó la Forma C. De acuerdo con los datos, se considera que la Forma A es más estable que la Forma C.

5

XRPD

Los detalles del método de XRPD usado en las pruebas se mencionan a continuación:

- 10 - Medidor de difracción de rayos X en polvo Rigaku D/MAX 2200
 - Generador de rayos X: Cu, $k\alpha$, ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$)
 - Voltaje del tubo: 40 kV, Corriente del tubo: 40 mA
 - DivSlit: 1 grado
 - DivH.L.Slit: 10 mm
 15 - SctSlit: 1 grado
 - RecSlit: 0,15 mm
 - Monocromador: Monocromador fijo
 - Alcance de barrido: 3-36 grados (2-theta)
 - Etapa de barrido: 5 grados/min

20

DSC

Los detalles del método de DSC usado en las pruebas se mencionan a continuación:

- 25 - Mettler Toledo Q2000 MDSC
 - Calentar de 40 °C a 300 °C a razón de 10 °C/min

Experimentos

30 Análisis del material de partida

El barrido de XRPD, DSC y TGA de la sal ditosilato de partida de A se muestra en las figuras 1, 4 y 5. De acuerdo con la XRPD, el sólido (denominado Forma A) es cristalino; el barrido de DSC del sólido muestra una temperatura de inicio de fusión de aproximadamente 235 °C; los datos de TGA indican una pérdida de peso del 0,3 % a 30 °C-200 °C. La pureza del material de partida es del 99,46 %.

35

Experimentos de solubilidad

Exp. 1: Solubilidad de la base libre

40

El objetivo de medir la solubilidad de la base libre fue identificar disolventes potenciales para el desarrollo del proceso de formación de sales. La solubilidad aproximada de la base libre se midió mediante el método de gravimetría. Se añadieron sólidos en exceso a diversos disolventes, incluyendo algunos disolventes de clase III (directriz ICH) a TA y a 50 °C. Dado que la solubilidad en estos disolventes es generalmente baja, se decidió mezclar agua con estos disolventes. Las suspensiones se dejaron en suspensión durante un día; los licores transparentes de la porción superior de la suspensión se usaron para la determinación de la solubilidad mediante el método de gravimetría. Los datos de solubilidad se dan en la Tabla 2-1. A 50 °C, la solubilidad en IPA o su mezcla con agua es generalmente baja (11~22 mg/ml), en acetona y su mezcla con agua está en el intervalo de 41-74 mg/ml, en EA y su mezcla con agua está en el intervalo de 55-98 mg/ml, y en acetato de metilo está en el intervalo de 94-105 mg/ml. La solubilidad en THF fue de 279 mg/ml a 50 °C.

50

Tabla 2-1: Datos aproximados de solubilidad* de la base libre en disolventes puros a TA y a 50 °C

Disolventes	Solubilidad (mg/ml)	
	TA	50 °C
Acetato de etilo (EA)	13	99
EA + agua al 4 %	16	55
Acetona	N/D	48
Acetona + agua al 5 %	22	74
Acetona + agua al 10 %	N/D	42
Alcohol isopropílico (IPA)	N/D	20
IPA + agua al 5 %	N/D	22
IPA + agua al 15 %	N/D	11
Acetato de isopropilo (IPAC)	26	51
IPAC + agua al 4 %	N/D	35

(continuación)

Disolventes	Solubilidad (mg/ml)	
	TA	50 °C
Tetrahidrofurano (THF)	133	279
Metilamina (MA)	38	94
MA + agua al 4 %	18	105

*: Las cifras de solubilidad son aproximadas y están destinadas únicamente al desarrollo del proceso

Exp. 2: Solubilidad del material de partida (Forma A de la sal ditosilato)

- 5 La solubilidad aproximada de la sal ditosilato de partida (Forma A) se midió mediante el método de gravimetría. Se suspendieron 100 mg del sólido en 10 vol. de diversos disolventes y se agitaron a TA y a 50 °C durante 3 días. A continuación, se usó el líquido madre para medir la solubilidad. Los resultados se muestran en la Tabla 2-2. De acuerdo con los datos de solubilidad, el sólido tiene una baja solubilidad en la mayoría de los disolventes excepto en MeOH. La solubilidad en MeOH es de 126 mg/ml y 275 mg/ml a TA y a 50 °C, respectivamente.

10

Tabla 2-2: Solubilidad aproximada* del material de partida en diferentes disolventes puros a TA y a 50 °C

Disolventes	Solubilidad (mg/ml)	
	TA	50 °C
Agua	nula	3
Metanol (MeOH)	126	275
Etanol (EtOH)	1	7
IPA	nula	3
EA	nula	nula
MA	nula	nula
IPAC	nula	nula
Metil etil cetona (MEK)	nula	nula
Metil isobutil cetona (MIBK)	nula	2
Acetona	nula	nula
Acetonitrilo	nula	nula
THF	nula	nula
Tolueno	1	3
Diclorometano (DCM)	nula	nula
Metil <i>terc</i> -butil éter (TBME)	nula	nula

*: Las cifras de solubilidad son aproximadas y están destinadas únicamente al desarrollo del proceso

Experimentos de detección de polimorfos

- 15 Se realizaron experimentos de detección de polimorfos usando dos métodos: Experimento de suspensión y de formación de sal (cristalización reactiva). Las muestras en algunos experimentos se analizaron tanto antes como después del secado (húmedo y seco).

Experimentos de resuspensión

20

Exp. 1: Resuspensión en diferentes disolventes puros durante 7 días a TA y a 50 °C

- 25 Se usaron muestras de sólidos residuales de experimentos de solubilidad para el análisis por XRPD. Las muestras se analizaron tanto húmedas como secas para garantizar que se capturaran los posibles solvatos/hidratos. La Tabla 3-1 muestra los resultados analíticos. Como se observa, el sólido residual de la resuspensión en agua indica el Patrón B. La resuspensión en metanol generó la Forma C. El etanol, la acetona (algunos experimentos) y el acetonitrilo produjeron un sólido con el Patrón D. Algunos experimentos con MEK y THF mostraron un sólido con el Patrón E o su mezcla con A. Todas las demás muestras generaron un sólido sin cambios en su patrón de XRPD original (Forma A).

30

Tabla 3-1: Resultados de la detección de formas mediante resuspensión en diferentes disolventes puros a TA y a 50 °C durante 7 días

Disolventes	TA			50 °C		
	3 días (húmedo)	3 días (seco)	7 días (seco)	3 días (húmedo)	3 días (seco)	7 días (seco)
Agua	N/D	B	B	B	B	B
MeOH	C	c	C	N/D	N/D	N/D
EtOH	D	D	A	A	A	A
IPA	A	N/D	A	N/D	A	A

(continuación)

Disolventes	TA			50 °C		
	3 días (húmedo)	3 días (seco)	7 días (seco)	3 días (húmedo)	3 días (seco)	7 días (seco)
EA	A	A	A	A	A	A
MA	A	A	A	A	A	A
IPAc	A	A	A	A	A	A
MEK	A+E	E	A	A+E	E	A
MIBK	A	A	A	A	A	A
Acetona	D	D	A	A	A	A
Acetonitrilo	D	D	D	D	D	D
THF	A+E	A	A	A+E	A	A
Tolueno	A	A	A	A	A	A
DCM	A	A	A	A	A	A
TBME	A	A	A	A	A	A

Exp. 2: Resuspensión en disolventes binarios durante 5 días a TA

- 5 Para extender los experimentos de suspensión, la mezcla de disolventes se usó como medio de suspensión. A continuación, los sólidos residuales se analizaron mediante máquinas XRPD y DSC. Los procedimientos del experimento se describen a continuación.
- Se añadieron 30 mg de la Forma B en un vial de 1,5 ml
- 10
- Los disolventes binarios con una relación 1:1 se prepararon de acuerdo con la Tabla 4-1.
 - Las suspensiones se suspendieron a TA durante 5 días
 - Las muestras se filtraron y se secaron en una estufa a 50 °C al vacío durante 15 minutos
 - Se tomaron barridos de XRPD y DSC
- 15 Los resultados se muestran en la Tabla 4-1. Se observa que metanol:agua e IPA:agua (0,5 ml:0,5 ml) generaron sólidos con el Patrón B. Se sospecha que el patrón B está asociado con el agua, lo que significa que este patrón se genera cuando hay agua presente. Por otro lado, la mayor parte de los disolventes en mezcla con metanol produjeron el Patrón C. A partir del Patrón A, parece que se necesita metanol como al menos parte del disolvente para generar el Patrón C. En disolventes puros, se demostró que en metanol, el Patrón A se convierte en el Patrón C. En experimentos posteriores se observará que la cristalización reactiva usando disolventes distintos del metanol podría producir inicialmente el Patrón C, pero con el tiempo, el Patrón C se transforma en el Patrón A. En dos casos, se observó un nuevo patrón de XRPD (F). A excepción de lo anterior, se observa que el Patrón A permaneció sin cambios en todos los demás experimentos.

25

Tabla 4-1: Resultados de la resuspensión del material de partida en disolventes binarios (50:50, vol:vol) a TA durante 5 días

	Agua	MeOH	EIOH	MA	EA	acetona	MeCN	THF	IPA	IPAC	TBME	MEK	DCM	Tolueno
Agua														
MeOH	B													
EIOH	F	A												
MA		C	A											
EA		C	D	A										
Acetona	F	C	A	A	A									
MeCN	N/D	C	F	F	F	F								
THF	A	A	A	A	A	A	A							
IPA	B	C	A	N/D	F	A	A	A						
IPAC		F	A	A	A	A	A	A	A					
MTBE		A	A	A	A	A	A	A	A	A				
MEK		A	A	A	A	A	F	A	A	A	A			
DCM		A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A		
Tolueno		A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
MIBK		C	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

Experimentos de formación de sal

Para detectar condiciones distintas a los experimentos de suspensión, se realizaron experimentos de formación de sal (cristalización reactiva) en 12 disolventes. El procedimiento de los experimentos se muestra a continuación.

- 5
- Se añadieron 150 mg de base libre en un vial de 4 ml con agitador magnético
 - Se añadieron 10 vol. (1,5 ml) de disolventes (la lista de disolventes se muestra en la Tabla 4)
 - Las soluciones se agitaron a 50 °C durante 2 horas
- 10
- Se añadieron 2,2 equiv. mol (113 mg) de ácido p-toluenosulfónico a las soluciones a 50 °C
 - Tan pronto como se formó la suspensión con una cantidad suficiente de sólido (para la prueba de XRPD/DSC), las muestras se filtraron/secaron y se sometieron a análisis por XRPD/DSC
 - Los sólidos con nuevos patrones de XRPD se analizaron por RMN para determinar la relación ácido/base

15

La Tabla 5-1 muestra observaciones durante los experimentos de formación de sal. Se observa que la base libre se disolvió en los disolventes objetivo a 50 °C antes de la adición del contraión. En todos los casos, los sólidos (sales potenciales) se forman casi inmediatamente después de la adición del contraión. Los sólidos en este punto (inmediatamente después de la formación de la sal) se analizaron antes y después del secado. Los análisis por XRPD en húmedo y seco ayudan a identificar posibles solvatos/hidratos de la sal. En algunos sólidos húmedos, se observó cierta desviación del Patrón C, sin embargo, los sólidos secos en todos los disolventes, excepto en tolueno, generaron el Patrón C. La principal observación del experimento es la exhibición unánime de la aparición del Patrón C inmediatamente después de la formación de la sal. Se sabe que el Patrón C eventualmente se convierte en el Patrón A en los disolventes (excepto en metanol).

20

Tabla 5-1: Observaciones durante los experimentos de formación de sal

Proceso	Disolventes		THF	EtOH	MeOH	AM	EPAC	AE	MEK	Tolueno	IPA	IPA (H ₂ O al 5 %)	Acetona	Acetona (H ₂ O al 5 %)
	Base libre	2 horas												
Añadir ácido	Fenómeno	XRD	Transparente	Turbia	Turbia	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Turbia	Turbia	Turbia	Transparente	Transparente
			El sólido sale rápidamente	Transparente pronto y luego el sólido sale rápidamente	Transparente pronto y luego el sólido sale rápidamente	El sólido sale rápidamente	El sólido sale rápidamente	Transparente pronto y luego el sólido sale rápidamente	Transparente pronto y luego el sólido sale rápidamente	Transparente pronto y luego el sólido sale rápidamente	Transparente pronto y luego el sólido sale rápidamente	Transparente pronto y luego el sólido sale rápidamente	Transparente pronto y luego el sólido sale rápidamente	Transparente pronto y luego el sólido sale rápidamente
Enfriar a TA	radio ácido-base (el valor teórico es 6:3)	XRD	N/D	C	Transp. sin sólido	C + Desconocido	C + Desconocido	C + Desconocido	C	H	C	C	C	C
			N/D	C		Desconocido	Desconocido	Desconocido	C	H	C	C	C	C
			N/D	N/D	c	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
			5,55:3	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	6:3	3:3	N/D	6:3	N/D	N/D

Intento de producir sólidos con diferentes patrones de XRPD

Diversos experimentos de cristalización reactiva y de suspensión generaron diferentes patrones cristalinos, incluyendo A, B, C, D, E, F, G y H. Un análisis anterior (RMN) indicó que el Patrón H no es una forma cristalina verdadera de la sal ditosilato y, por lo tanto, debería eliminarse de la lista. Con el fin de evaluar y analizar más a fondo otros sólidos con otros patrones de XRPD (A-G), se realizaron intentos de reproducir los sólidos (los experimentos anteriores que mostraban estos sólidos se habían realizado a pequeña escala y la mayoría de los sólidos se habían consumido para el análisis por XRPD/DSC). La Tabla 6-1 muestra el experimento con el objetivo de producir sólidos con los patrones de XRPD B, C, D, E y F. Los sólidos con el Patrón A fueron el material de partida, por lo tanto, ya estaba disponible.

Tabla 6-1: Resultados de la preparación de las Formas B, C, D, E y F

Forma objetivo	Disolvente	Condición	Tiempo		
			1 día	3 días	5 días
B	>10 vol. de agua	TA	G		
		50 °C			
		TA + semilla			
	<10 vol. de agua	50 °C + semilla	G	N/D	N/D
TA	B	N/D			
50 °C	G				
C	MeOH	TA	N/D	C	
D	acetona	TA	A		
	IPA				
	EtOH				
	MeCN				
E	MEK	TA	A	E	A
		50 °C			
F	EtOH + MeCN	TA	A		
	Agua + EtOH		G	F	
	MA + MeCN		F	N/D	
	EA + MeCN		A		

Análisis de diversas formas

La figura 6 muestra la superposición de barridos de diversos patrones de XRPD observados en este estudio. Los Patrones A y C son verdaderos polimorfos cristalinos de la sal ditosilato. Por lo tanto, los presentes inventores se refieren a estos sólidos como Formas A y Forma C. Sin embargo, como no se ha demostrado que otros patrones de XRPD sean el verdadero polimorfo de la sal ditosilato, los presentes inventores se refieren a ellos simplemente como "patrón". Se menciona que los Patrones C y D son muy similares, y se puede hacer referencia a ellos como la misma forma cristalina.

La figura 7 esboza la superposición de DSC asociada con diversos patrones de XRPD del sólido. La temperatura de inicio para la Forma A, C (y D) y el Patrón E es la misma y varía entre 235 °C y 240 °C. El Patrón B muestra picos endotérmicos dobles, uno con una temperatura de inicio de aproximadamente 139 °C y el otro de aproximadamente 208 °C.

Análisis de la Forma A

La Forma A es un verdadero polimorfo de la sal ditosilato; la RMN muestra que la relación ácido:base es 6:3. La cristalinidad es generalmente baja, el barrido de DSC muestra un inicio de fusión de aproximadamente 235 °C; el barrido de TGA muestra una pérdida de peso del 0,3 % de 30 °C a 200 °C (figuras 4-5). Es la forma predominante obtenida en experimentos de suspensión. La conversión de la Forma A en otros patrones de XRPD se obtuvo principalmente a partir de metanol (a la Forma C) o agua (al Patrón B) en el medio de suspensión. Sin embargo, como se mostrará en secciones posteriores, la Forma C se convierte en la Forma A al volver suspenderse en la mayoría de los demás disolventes (diferentes de metanol). La conversión de la Forma A en sólidos del Patrón B no implica que el sólido con el Patrón B sea una forma más estable que la Forma A, ya que es muy posible que el Patrón B sea una especie hidrolizada parcial (o total) de la sal. La figura 8 muestra la DVS de la Forma A, la absorción de agua es de aproximadamente el 0,35 % al 90 % de HR a TA.

Análisis de la Forma C

5 Las figuras 9 a 11 muestran XRPD, DSC y TGA de un sólido con la Forma C. La Forma C es un verdadero polimorfo de la sal ditosilato, ya que la RMN mostró que la relación ácido:base es 2:1. Los picos de XRPD del Patrón C son más nítidos que los de la Forma A. La Forma C es la forma predominante cuando se usa metanol como medio de suspensión. Sin embargo, la Forma "C" no es una forma de solvato de metanol de la sal ditosilato. Muchos experimentos de cristalización reactiva que usan diferentes disolventes generaron la Forma C inmediatamente después de la formación de la sal. Experimentos posteriores demostraron que la suspensión durante una noche de 10 las mismas suspensiones (cristalización reactiva) transforma la Forma C en A. La figura 12 muestra el barrido de DVS de la Forma C. El barrido de DVS muestra que el sólido solo absorbe menos del 0,3 % de agua al 90 % de HR a TA.

Análisis de la Forma G

15 El análisis por XRPD, DSC y TGA de un sólido con Patrón G se muestra en las figuras 13 a 15. El sólido es cristalino, muestra un inicio de fusión de DSC de 216 °C (menor que los de las Formas A y C), exhibió una pérdida de peso del 0,3 % en el intervalo de 30 °C-200 °C. Los datos de HPLC muestran que la relación ácido-base es 3,45:1, por lo tanto, no se considera que sea la sal ditosilato.

Otros patrones

20 Los esfuerzos realizados para reproducir otros patrones de XRPD no generaron estos patrones, lo que significa que estos sólidos solo se observaron una o dos veces durante la detección de formas. Entre estos, el Patrón B es significativo, porque puede indicar una forma de hidrato. Sin embargo, es probable que sea una forma hidratada de la sal hidrolizada, no la sal ditosilato (hidrato de sal parcial).

Experimentos de estabilidad

30 El objetivo del trabajo en esta sección es observar la transformación potencial de estas formas cuando se exponen al 100 % de HR, así como identificar el polimorfo más estable observado en este estudio.

Exp. 1: Exposición de las formas A y C en un experimento al 100 % de HR a TA durante 6 días

35 Las Formas A y C se expusieron en un entorno al 100 % de HR a TA durante 6 días; los sólidos se analizaron posteriormente usando DSC y XRPD.

40 Los resultados se muestran en las figuras 16 a 21. En las figuras 1 y 17, se esbozan los XRPD de la muestra de la Forma A (forma obtenida previamente EA e IPA/MEK) antes y después de 6 días de exposición al 100 % de HR. Las figuras 19 y 20 muestran el barrido de DSC de las mismas muestras después de la exposición. Ambas figuras no indicaron cambios en la cristalinidad, lo que demuestra que la Forma A es estable (desde el punto de vista del polimorfismo) en un entorno de alta HR. Las figuras 18 y 21 muestran el resultado del mismo tratamiento para la Forma C. Los resultados muestran que la estructura cristalina no cambia como resultado de la exposición a alta HR.

Exp. 2: Resuspensión de las Formas A y C en 6 disolventes puros diferentes a TA durante 5 días

(Experimentos de envejecimiento)

50 Estos experimentos se realizaron para investigar la transformación potencial entre la Forma A y C. El procedimiento de los experimentos se muestra a continuación.

- Se añadieron 15 mg de la Forma A y 15 mg de la Forma C a un vial de 1,5 ml con un agitador magnético.
- En el vial se añadieron 20 vol. (600 ul) de diversos disolventes
- Las suspensiones se agitaron a TA durante 5 días
- 55 - A continuación, se filtraron y el sólido se envió para el análisis por XRPD (antes y después del secado en una estufa) y DSC

60 Los datos experimentales se muestran en la Tabla 10-1. Se usaron agua, metanol, IPA, acetona y THF como medio de suspensión. Los datos de las muestras del día 5 indicaron hidrólisis parcial de la sal ditosilato en agua (produciendo el sólido del Patrón G). Una vez más, el metanol como medio de suspensión produjo la Forma C, lo que es consistente con los hallazgos previos de resuspensión. Estos datos indican que la Forma A es más estable que la Forma C (excepto en metanol) y, por lo tanto, parece ser la forma más estable en la mayoría de las condiciones.

65

Tabla 10-1: Resultados de la resuspensión de las Formas A y C en 6 disolventes puros diferentes a TA durante 5 días

Disolventes	TA			
	4 días		5 días	
	húmedo	seco	húmedo	seco
Agua	G	G	G	G
MeOH	C	C	C	C
EtOH	A	A	A	A
IPA	Desconocido	A	A	A
THF	A	A	A	A

Exp. 3: Resuspensión de las Formas A, C y H en 6 disolventes puros diferentes a TA y a 50 °C durante 3 días

- 5 Los procedimientos para esos experimentos se muestran a continuación.
- Se añadieron 10 mg de la Forma A y 5 mg de la Forma C a un vial de 1,5 ml con un agitador magnético.
 - Se añadieron 20 vol. (300 ul) de diversos disolventes al vial y se aseguró de que la solución estuviera turbia
 - 10 - Se añadió un poco de la Forma H como semilla
 - Las suspensiones se agitaron a TA durante 3 días
 - A continuación, se filtraron y el sólido se envió para el análisis por XRPD (después del secado en una estufa) y DSC
- 15 Los resultados se muestran en la Tabla 11-1, excepto para el agua (hidrato parcial) y el metanol (Forma C), otro tratamiento a ambas temperaturas da la Forma A (como se esperaba).

Tabla 11-1: Resultados de los experimentos de estabilidad de las Formas A, C y H

Disolventes	Forma	
	TA	50 °C
IPA	A	A
THF	A	A
acetona	A	A
MeOH	C	N/D
EtOH	A	A
agua	H	H

20 Exp. 4: La estabilidad de la Forma C a través de experimentos de siembra

- La detección de la formación de sal (experimentos de cristalización reactiva) produjo la Forma C. Para evaluar la estabilidad del polimorfo de la Forma C, se añadió una pequeña cantidad de la Forma A a las suspensiones de la Forma C (en los siguientes disolventes) y se agitó durante una noche a TA. Las suspensiones se filtraron y los sólidos se analizaron usando XRPD (muestra húmeda y seca). A continuación se muestran los resultados. Los datos indican que la Forma C se convierte en la Forma A en todo el sólido, lo que confirma los resultados anteriores sobre la estabilidad de la Forma A.
- 25

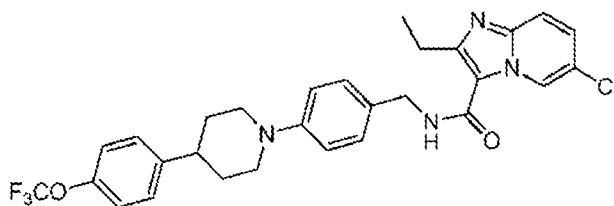
Tabla 12-1: Resultados de los experimentos de estabilidad

Disolventes	TA	
	Húmeda (durante una noche)	Seca (durante una noche)
IPA	A	A
IPA + agua al 5 %	A	A
MEK	A	A
MA	A	A
Acetona	A	A
Acetona + agua al 5 %	A	A

Ejemplo 2

Los inventores querían realizar una detección de sal/cocrystal de la base libre de Q203, que se muestra a continuación. Para este fin, se realizó una detección de sal/cocrystal estándar de Q203 para identificar sales con propiedades aceptables y también se realizó la caracterización fisicoquímica de la base libre de Q203. El material de partida usado en este ejemplo 2 fue la base libre de Q203, lote C12032302-J16001 y una sal ditosilato de Q203, lote C12032302-K16001M.

35



Fórmula química: $C_{29}H_{28}ClF_3N_4O_2$

- 5 Peso molecular: 557,01
 Análisis elemental: C, 62,53; H, 5,07; Cl, 6,36; F, 10,23; N, 10,06; O, 5,74

Estructura química de la base libre de Q203

- 10 Los siguientes coformadores, enumerados en la Tabla 1, se han usado para la sal/cocrystal de la base libre de Q203:

Tabla 1: Lista de coformadores usados en este ejemplo 2

Coformadores				
ácido 2-furoico	ácido isetiónico (2-hidroxi-etanosulfónico)	ácido pamoico	ácido yodhídrico	ácido oxálico
ácido ascórbico	ácido cetoglutarico (oxoglutarico)	ácido fosfórico	ácido clorhídrico	ácido nítrico
ácido cítrico	ácido lactobiónico	ácido p-toluenosulfónico	ácido glicólico (hidroxiacético)	ácido naftaleno-2-sulfónico
ácido estóico (laurilsulfónico)	ácido maleico	ácido piroglutámico (L)	ácido glucoheptónico	mono-metil éter de ácido sulfónico
ácido etano-1,2-disulfónico	ácido málico (L)	ácido pirúvico (2-oxopropanoico)	ácido glucárico (sacárico)	ácido metanosulfónico
ácido fumárico	ácido malónico	sacarina	ácido gentísico (2,5-dihidroxibenzoico)	ácido mandélico
ácido glucónico	ácido tartárico (L)	ácido múcico	urea	ácido sulfúrico
ácido succínico	ácido salicílico	-	-	-

2 Experimentos

15

2.1 Estimación de la solubilidad

- Se añadieron alícuotas del disolvente de prueba a una muestra pesada con precisión (~25 mg) de Q203, lote C12032302-J16001, a temperatura ambiente. Los volúmenes de las alícuotas fueron típicamente 50-100 μ l. La disolución completa del material de prueba se determinó mediante inspección visual. La solubilidad se estimó a partir de estos experimentos en función del disolvente total usado para proporcionar una disolución completa. Cabe señalar que la solubilidad real puede ser mayor que la calculada debido al uso de alícuotas de disolvente que eran demasiado grandes o debido a una velocidad de disolución lenta.

- 25 Si no se produjo disolución después de añadir la última alícuota de disolvente (típicamente ~40 volúmenes de disolvente), la muestra se sometió a dos ciclos del siguiente régimen de ciclos de temperatura en la estación de cristalización Clarity:

- 30 - Calentar de 20 °C hasta 3 °C del punto de ebullición del disolvente (o 100 °C, lo que fuera menor) a razón de 0,5 °C/minuto.
 - Enfriar a 20 °C a razón de 0,2 °C/minuto.
 - Velocidad del agitador 800 rpm.

- 35 A partir de los datos de transmisión de infrarrojos (IR) de los viales de muestra, los eventos de disolución y precipitación se registraron como el punto de transmisión completa de IR y el inicio de la turbidez por IR, respectivamente. Los valores de solubilidad para Q203 se expresaron como un intervalo y se redondearon al número entero más cercano.

2.2 Métodos de detección

40

Se realizaron experimentos a una escala de ~25 mg con estequiometría 1:1 y 2:1 (formador de sal/cocrystal: base libre de Q203).

2.2.1 Evaporación lenta

Se añadió una solución madre de coformador en un disolvente elegido (1 equiv.) a una solución madre de base libre de Q203 (Lote C12032302-J16001, 1 o 2 equiv.). Cuando no se prepararon soluciones madre del coformador, el coformador se añadió como un sólido/líquido. La solución resultante se evaporó en una campana extractora a temperatura ambiente en un vial cubierto con papel de aluminio perforado. Los sólidos aislados se secaron en una atmósfera de nitrógeno y a continuación se analizaron por XRPD.

2.2.2 Experimentos de suspensión

Se añadieron la base libre de Q203 (Lote C12032302-J16001, 1 equiv.) y el coformador (1 o 2 equiv.) a un disolvente determinado hasta que los sólidos no disueltos permanecieron a la temperatura deseada (20 o 40 °C). El vial se selló y la suspensión se mantuvo a la temperatura seleccionada y se agitó mediante agitación magnética durante 5-7 días. Los sólidos se aislaron mediante centrifugación y decantación de líquidos y se secaron en una atmósfera de nitrógeno antes del análisis por XRPD.

2.2.3 Sonicación

Se añadió un sistema de disolventes puro o mixto seleccionado a la base libre de Q203 (Lote C12032302-J16001, 1 equiv.) y el coformador (1 equiv.) para formar una pasta. La pasta se sometió a sonicación a una intensidad del 70 % usando un procesador ultrasónico Cole-Parmer de 130 W usando un programa pulsado. Todos los sólidos recuperados de estos experimentos se secaron en una atmósfera de nitrógeno antes del análisis por XRPD.

2.2.4 Molienda asistida por líquido (LAG, por sus siglas en inglés)

Se añadió la base libre de Q203 (~50 mg, 1 equiv.) a una cámara de molienda de acero inoxidable con un coformador seleccionado (1 equiv.). Se añadió una bola de molienda y un disolvente (25 µl) a la cámara, que se molió durante 3 x 2 min a 25 Hz, raspando las paredes de la cámara entre cada ejecución. El sólido molido se analizó por XRPD.

2.2.5 Fusión conjunta (fusión Kofler)

Se añadió la base libre de Q203 (~50 mg, 1 equiv.) a un vial de HPLC con un coformador seleccionado (1 equiv.). El vial se purgó previamente con nitrógeno y se aumentó la temperatura de la placa calefactora hasta que un sólido se fundió y se difundió en el otro. El material fundido se dejó enfriar a temperatura ambiente antes del análisis posterior por XRPD.

2.2.6 Estrés por humedad de las sales generadas

Aproximadamente 25 mg de sales generadas de Q203 se añadieron a los viales y se colocaron sin sellar en una cámara al 75 % de humedad relativa (gabinetes sellados con condiciones de humedad relativa controladas por soluciones salinas supersaturadas) a temperatura ambiente durante 7 días antes del análisis por XRPD.

2.3 Técnicas experimentales

2.3.1 Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

Los análisis de XRPD se realizaron usando un difractómetro Panalytical Xpert Pro equipado con un tubo de rayos X de Cu y un sistema de detector Pixel. Las muestras isotérmicas se analizaron en modo de transmisión y se mantuvieron entre películas de polietileno de baja densidad. Se usaron 2 programas de XRPD (intervalo 3-40°2θ, tamaño de etapa 0,013°, tiempo de recuento 99 s, ~22 min de tiempo de ejecución e intervalo 3-40°2θ, tamaño de etapa 0,013°, tiempo de recuento 46 s, ~11 min de tiempo de ejecución). Los patrones de XRPD se clasificaron y se manipularon usando el programa informático HighScore Plus 2.2c.

2.3.2 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los análisis DSC se realizaron en un calorímetro diferencial de barrido Perkin Elmer Jade. Las muestras pesadas con precisión se colocaron en bandejas de aluminio rebordadas. Cada muestra se calentó en una atmósfera de nitrógeno a una velocidad de 10 °C/minuto hasta un máximo de 300 °C. Se usó el metal indio como patrón de calibración. Las temperaturas se informaron en el inicio de la transición con una precisión de 0,01 grados. Cabe apreciar que los trazos de DSC en este informe pueden contener integraciones de picos automatizadas que calculan ΔH de fusión. Cuando se observan múltiples eventos térmicos a temperaturas similares, estos valores de ΔH son propensos a un error significativo.

2.3.3 Análisis térmico diferencial termogravimétrico (TG/DTA)

Los análisis termogravimétricos se realizaron en un TGA/DSC1 STARe de Mettler Toledo. Los patrones de

calibración fueron indio y estaño. Las muestras se colocaron en una bandeja de aluminio para muestras, se insertaron en la estufa TG y se pesaron con precisión. La señal de flujo de calor se estabilizó durante un minuto a 25 °C, antes del calentamiento a 300 °C en una corriente de nitrógeno a una velocidad de 10 °C/minuto.

5 **2.3.4 ¹H/¹³C Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)**

El análisis de RMN se realizó en un instrumento Bruker de 500 MHz en MeOD-*d*₄ o DMSO-*d*₆. Los parámetros instrumentales se enumeran en los gráficos de espectro relevantes.

10 **2.3.5 Microscopía óptica**

Los análisis de microscopía se realizaron usando un estereomicroscopio Olympus BX51 con luz polarizada cruzada y una placa compensadora roja de primer orden. Las imágenes fotomicrográficas se capturaron usando una cámara digital ColorView Illu y el software de imágenes SynchronizIR basic V5.0 con un aumento de lente objetivo de x10.

15 **2.3.6 HPLC**

Se usó HPLC para determinar la solubilidad en equilibrio en una diversidad de disolventes. Las muestras en disolventes que eran inmiscibles con agua se evaporaron a sequedad y se disolvieron de nuevo en diluyente de muestra.

20 **2.3.7 Determinación de la solubilidad**

Para determinar la solubilidad de las suspensiones de sales de Q203 (p-TSA, fosfato y HCl) en las condiciones de pH elegidas (1, 4,5, 6,8 y 7,5), se realizaron experimentos por duplicado. La sal se pesó en un vial (~25 mg) y se añadió una alícuota del tampón elegido (1 ml). La suspensión se colocó en la placa y se agitó a temperatura ambiente durante 22-72 horas. El pH de las muestras se controló durante la agitación y se ajustó para mantener el pH dentro de +/-0,5 unidades de pH de la solución tampón original. Al final del experimento, la alícuota se extrajo y se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE (0,45 µm), el pH se verificó y la solución se inyectó en el sistema HPLC sin diluir. Si los resultados mostraban que las muestras estaban demasiado concentradas, las muestras se diluían y se volvían a analizar. Los sólidos recuperados se analizaron por XRPD y se verificaron para determinar un cambio de forma.

Los métodos de preparación de las soluciones usadas en este estudio se muestran a continuación:

35 **2.3.8 Componentes para la preparación de soluciones tampón estándar (de acuerdo con USP 27)**

2.3.8.1 Cloruro de potasio 0,2 M

40 Se pesó cloruro de potasio (1,5 g) en un matraz de 100 ml y se llenó hasta la marca con agua.

8.2.1.2 Fosfato de potasio monobásico 0,2 M

45 Se pesó fosfato de potasio monobásico (2,8 g) en un matraz de 100 ml y se llenó hasta la marca con agua.

2.3.8.2 Hidróxido de sodio 0,2 M

50 Se añadió una solución estándar de NaOH (2,0 M, 10 ml) en un matraz de 100 ml y se llenó hasta la marca con agua.

2.3.8.3 Bifalato de potasio 0,2 M

Se añadió bifalato de potasio (4,1 g) en un matraz de 100 ml y se llenó hasta la marca con agua.

8.2.1.4 Ácido clorhídrico 0,2 M

55 Se añadió una solución estándar de HCl (1,0 M, 20 ml) en un matraz de 100 ml y se llenó hasta la marca con agua.

2.3.8.4 Tampón USP a pH 1

60 Se añadió una solución de cloruro de potasio 0,2 M (50 ml) + solución de HCl 0,2 M (85 ml) en un matraz de 200 ml y se llenó hasta la marca con agua.

2.3.8.5 Tampón USP a pH 4,5

65 Se añadió una solución de bifalato de potasio 0,2 M (50 ml) + solución de NaOH 0,2 M (6,6 ml) en un matraz de

200 ml y se llenó hasta la marca con agua

2.3.8.6 Tampón USP a pH 6,8

- 5 Se añadió una solución de fosfato de potasio monobásico 0,2 M (50 ml) + solución de NaOH 0,2 M (22,4 ml) en un matraz de 200 ml y se llenó hasta la marca con agua.

2.3.8.7 Tampón USP a pH 7,5

- 10 Se añadió una solución de fosfato de potasio monobásico 0,2 M (50 ml) + solución de NaOH 0,2 M (39,1 ml) en un matraz de 200 ml y se llenó hasta la marca con agua.

Los tampones se ajustaron con HCl 1,0 M y NaOH 2,0 M para alcanzar el pH correcto si fuera necesario.

15 2.3.9 Análisis de pKa

Las pKa de la muestra se determinaron usando la técnica espectrométrica (UV-métrica). La muestra se valoró en una valoración triple UV-métrica a partir de pH 2,0-12,0 a concentraciones de 31-23 μ M, en condiciones de codisolvente metanol-agua (la relación de mezcla de metanol varió del 63,9 al 46,7 % p/p).

20

3 Caracterización y detección de disolventes en Q203

3.1 Determinación de pKa

- 25 Para la determinación de pKa, no se observó precipitación de la muestra de la solución y se determinaron dos pKa, con valores acuosos de $3,70 \pm 0,06$ y $4,97 \pm 0,01$ a partir de los datos espectroscópicos recopilados por la extrapolación de Yasuda-Shedlovsky de los resultados individuales obtenidos (véase la Tabla 2).

- 30 Cabe señalar que se realizó un ensayo potenciométrico adicional que confirmó la pKa y que no hubo más pKa asociadas con la muestra dentro del intervalo de pH medible (2,0-12,0).

Tabla 2: Resultados de pKa de la base libre de Q₂₀₃

pKa	T/°C	Ambiente iónico	Método
$3,70 \pm 0,06$	25,0-25,1	KCl 0,15 M	UV-métrica
$4,97 \pm 0,01$	25,0-25,1	KCl 0,15 M	UV-métrica

3.2 Caracterización de la base libre de Q203

35

El patrón de XRPD obtenido para la base libre de Q₂₀₃, lote C12032302-J16001, se muestra en la figura 22. El patrón de XRPD es indicativo de un material altamente cristalino. El análisis de RMN de protones de la base libre de Q₂₀₃ mostró que el material se ajustaba a la estructura molecular, con una probable presencia de disolvente residual (potencialmente acetona ~80 ppm) (datos no mostrados).

40

3.3 Caracterización de la sal ditosilato de Q203

- 45 El patrón de XRPD obtenido para el ditosilato de Q₂₀₃, lote C12032302-K16001M, se muestra en la figura 23 (Forma A o "Patrón A"). El patrón de XRPD es indicativo de un material cristalino, con una ligera elevación del valor inicial y un ensanchamiento de los picos que sugieren un posible contenido amorfo. El análisis de RMN de protones del ditosilato de Q₂₀₃ mostró que el material se ajustaba a la estructura molecular con una estequiometría de ácido/API de 2:1 (datos no mostrados).

50

3.4 Solubilidad estimada de la base libre de Q203

- 55 La solubilidad de la base libre de Q₂₀₃ se estimó en 10 sistemas de disolventes usando el método de adición de alícuotas. También se realizaron experimentos de ciclos de temperatura usando la estación de cristalización Clarity para evaluar la solubilidad del compuesto con calentamiento. Los datos de solubilidad se detallan en la Tabla 3. Las observaciones registradas para cada experimento se describen en la Tabla 3. La base libre de Q₂₀₃ se encontró en 4 disolventes a temperatura ambiente a razón de ~25 mg/ml y en otros 4 disolventes tras el calentamiento. No se demostró disolución con la temperatura en acetona y MTBE.

Tabla 3: Estimaciones de solubilidad de la base libre de Q₂₀₃ a 20 °C

Disolventes	Acrónimo	Intervalo de solubilidad (mg/ml)	T _{dis.} (°C)	T _{crist.} (°C)
acetona	-	<25,4	*35	*no observada
acetonitrilo	ACN	<25,0	58,2-58,9	47,4-47,9

(continuación)

Disolventes	Acrónimo	Intervalo de solubilidad (mg/ml)	T _{dis.} (°C)	T _{crist.} (°C)
dimetilsulfóxido	DMSO	<25,5	53,6-54,7	32,8-39,3
acetato de etilo	EtOAc	34-36	ambiente	no observada
IPA	IPA	<25,3	52,5-55,7	37,0-39,3
metanol	MeOH	<25,0	45,6-47,1	25,3-26,6
MEK	MEK	50-56	ambiente	no observada
metil <i>terc</i> -butil éter	MTBE	<25,6	no observada	no observada
tetrahidrofurano	THF	128-255	ambiente	no observada
diclorometano	DCM	169-253	ambiente	no observada

* = mostró solubilidad parcial cuando se calentó, sin embargo, el sólido permaneció después de dos ciclos de calentamiento/enfriamiento Clarity

3.5 Conclusiones de la caracterización y el análisis de disolventes

5 Base libre de Q₂₀₃

- El análisis por XRPD indicó que la base libre de Q₂₀₃ ("base libre" en el presente documento también abreviada a veces como "FB"), lote C12032302-J16001, es indicativa de un material muy cristalino.
- El análisis de RMN de protones de la base libre de Q₂₀₃ (datos no mostrados) mostró que el material se ajustaba a la estructura molecular, con una probable presencia de disolvente residual (potencialmente acetona ~80 ppm).
- Los datos de TG/DTA mostraron una pérdida de peso de ~0,4 % a entre ~40 °C y 235 °C, lo que sugiere un contenido mínimo de humedad o disolvente, lo que indica que la base libre de Q₂₀₃, lote C12032302-J16001, es un material anhidro con algo de humedad/disolvente residual. Una segunda pérdida de peso a temperaturas superiores a 235 °C corresponde al inicio de la descomposición del material. Se observó una endotermia de fusión a una temperatura de inicio de 166,8 °C.
- El análisis DSC confirmó los resultados de TG/DTA que mostraban un evento de endotermia a una temperatura de inicio de ~167 °C.
- La microscopía de luz polarizada de la base libre de Q₂₀₃ mostró la presencia de partículas individuales y aglomeradas que sugerían una PSD polidispersa.
- El análisis de pKA mostró dos valores de pKA acuosos de 3,70 ± 0,06 y 4,97 ± 0,01.

4 Detección de sal/cocrystal

Se realizó una detección de sal/cocrystal extendido en Q₂₀₃ usando 37 coformadores, cuyo objetivo era encontrar sales alternativas con propiedades más deseables (por ejemplo, higroscopicidad reducida, estabilidad química, velocidad de disolución, cristalinidad, estabilidad física, etc.).

El enfoque fue generar sólidos bajo una amplia y diversa gama de condiciones de nucleación, diseñadas para imitar las condiciones de proceso y los disolventes usados durante el desarrollo y la formulación. Una investigación manual/semiautomática a medida realizada por especialistas experimentados se considera ampliamente como el enfoque preferido y se ha encontrado que funciona tan bien, o mejor, que la detección de alto rendimiento al mismo tiempo que se usan menos experimentos¹.

Todos los sólidos de los experimentos de cristalización se analizaron por XRPD y los patrones resultantes se compararon con los exhibidos por el material de partida. A los patrones de XRPD novedosos se les asignó un descriptor alfabético en orden de descubrimiento (Tipo 2, Tipo 3, etc.). Cuando hubo suficiente material disponible, se realizó un análisis adicional (por ejemplo, RMN o TGA) en sólidos con patrones de XRPD novedosos para permitir la asignación provisional del patrón novedoso como un polimorfo, solvato, hidrato, degradante o mezcla de los mismos. Se enumera un resumen de todos los experimentos realizados se enumera en el Apéndice 1, Tabla 25, a continuación.

4.1 Técnicas de detección basadas en disolventes

Se realizaron experimentos basados en disolventes a una escala de aproximadamente 25-40 mg en viales de vidrio o en capilares de vidrio de paredes delgadas. Los métodos empleados se describen en detalle en la sección 2.2. La evaporación, el enfriamiento lento, el enfriamiento brusco, la precipitación brusca y la suspensión prolongada (a temperatura ambiente y elevada) imitan las condiciones que es probable que se encuentren durante el desarrollo del proceso y la fabricación. Variar las condiciones de nucleación de esta manera maximiza la posibilidad de encontrar nuevas formas y también la frecuencia de aparición de estas formas en condiciones de procesamiento típicas.

¹ A.J.Alvarez, A. Singh, A.S.Myerson, "Polymorph Screening: Comparing a Semi-Automated Approach with a High Throughput Method", Crystal Growth and Design, 2009, 9, 4181-4188

4.1.1 Evaporación lenta

Se realizaron experimentos de evaporación lenta, como se describe en la sección 2.2.1, y los resultados se muestran en la Tabla 4. El análisis por XRPD de los sólidos resultantes mostró 14 tipos novedosos (puros o en mezclas) de coformadores, incluyendo ácido fumárico (Tipo 4), urea (Tipo 5), BSA (Tipo 6), pTSA (Tipos 7 y 8), EDSA (Tipo 9), NDSA (Tipos 10 y 11), sacarina (Tipo 25 + 3), ácido gentísico (Tipo 27) y ácido salicílico (Tipo 48). También se observaron los Tipos 2 y 3, tanto puros como en mezclas a partir de múltiples coformadores. Estos Tipos se analizan con más detalle en la sección 5.

10 **Tabla 4: Resultados de detección de experimentos de evaporación lenta que implican la base libre de Q₂₀₃**

Formador de sal	N.º de muestra (ND-0006E-)	Disolvente	Antidisolvente	Ácido:API (equiv. molar)	Resultado	XRPD
2-furoico	003-01	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 2
2-furoico	006-01	THF	metanol	2:1	sólido	Tipo 2 + coformador
ascórbico	006-02	THF	metanol	2:1	sólido	Tipo 3 + coformador
ascórbico	003-02	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 3 + coformador
bencenosulfónico	003-15	THF	acetona	1:1	sólido	Tipo 3 + Tipo 6
bencenosulfónico	006-15	THF	acetona	2:1	sólido	Tipo 6
cítrico	006-03	THF	metanol	2:1	gel	amorfo
cítrico	003-03	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 3
etano-1,2-disulfónico	003-22	THF	acetona	1:1	sólido	Tipo 9
etano-1,2-disulfónico	006-22	THF	acetona	2:1	gel	muy desordenado
fumárico	003-04	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 4
fumárico	006-04	THF	metanol	2:1	sólido	Tipo 4
galactárico (múxico)	003-29	THF	ninguno	1:1	solución/sólido	Tipo 3 + coformador
galactárico (múxico)	006-29	THF	ninguno	2:1	sólido	Tipo 3 + coformador
gentísico	006-17	THF	metanol	2:1	sólido	Tipo 27
gentísico	003-17	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 3
glucónico (D)	006-25	THF	metanol	2:1	sólido	Tipo 2 + Tipo 3
glucónico (D)	003-25	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 3
glucónico (D)	003-32	THF	agua	1:1	solución/sólido	Tipo 3
glicólico (hidroxiacético)	006-05	THF	metanol	2:1	sólido	Tipo 2
glicólico (hidroxiacético)	003-05	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 2 + Tipo 3
HCl	003-18	THF	agua	1:1	sólido	Tipo 3
HCl	006-18	THF	agua	2:1	sólido	Tipo 3
HI	003-31	THF	agua	1:1	solución/sólido	Tipo 3 (desordenado)
isetiónico	003-35	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 3
cetoglutárico (oxoglutárico)	006-06	THF	metanol	2:1	sólido	desordenado
cetoglutárico (oxoglutárico)	003-06	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 3
lactobiónico	003-19	THF	agua	1:1	solución/sólido	Tipo 3
lactobiónico	006-19	THF	agua	2:1	sólido	Tipo 3
maleico	006-20	THF	metanol	2:1	sólido	amorfo
maleico	003-20	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 2 + Tipo 3
málico (L)	006-07	THF	metanol	2:1	sólido	Tipo 2 + Tipo 3
málico (L)	003-07	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 3

(continuación)

Formador de sal	N.º de muestra (ND-0006E-)	Disolvente	Antidisolvente	Ácido:API (equiv. molar)	Resultado	XRPD
malónico	006-08	THF	metanol	2:1	sólido	Tipo 2 + Tipo 3
malónico	003-08	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 3
mandélico (DL)	003-09	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 2 + Tipo 3
mandélico (DL)	006-09	THF	metanol	2:1	sólido	Tipo 2 + Tipo 3
metanosulfónico	006-23	THF	acetona	2:1	gel	amorfo
metanosulfónico	003-23	THF	acetona	1:1	solución/sólido	Tipo 3
naftaleno-1,5-disulfónico	003-24	THF	acetona	1:1	sólido	Tipo 10
naftaleno-1,5-disulfónico	006-24	THF	acetona	2:1	sólido	Tipo 11
nítrico	003-30	THF	agua	1:1	sólido	Tipo 3
oxálico	006-10	THF	metanol	2:1	sólido	desordenado
oxálico	003-10	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 2 + Tipo 3
pamoico	003-33	THF	DMSO	1:1	solución/gel	n/d
fosfórico	006-26	THF	metanol	2:1	sólido	Tipo 2 + Tipo 3
fosfórico	003-26	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 3
p-toluenosulfónico	003-16	THF	acetona	1:1	sólido	Tipo 7
p-toluenosulfónico	006-16	THF	acetona	2:1	sólido	Tipo 8
piroglutámico (L)	006-11	THF	metanol	2:1	sólido	Tipo 2 + coformador
piroglutámico (L)	003-11	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 3 + coformador
pirúvico (2-oxopropanoico)	003-21	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 3
pirúvico (2-oxopropanoico)	006-21	THF	metanol	2:1	sólido	Tipo 3
sacarina	006-27	THF	acetona	2:1	gel	n/d
sacarina	003-27	THF	acetona	1:1	solución/sólido	Tipo 25 + Tipo 3
salicílico	003-34	THF	acetona	1:1	solución/sólido	Tipo 48
succínico	006-12	THF	metanol	2:1	sólido	Tipo 2 + Tipo 3
succínico	003-12	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 3
sulfúrico	006-28	THF	agua	2:1	sólido	-
sulfúrico	003-28	THF	agua	1:1	solución/sólido	Tipo 3
tartárico (L)	006-13	THF	metanol	2:1	sólido	Tipo 2 + pico adicional
tartárico (L)	003-13	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 3
urea	003-14	THF	metanol	1:1	solución/sólido	Tipo 3 + coformador
urea	006-14	THF	metanol	2:1	sólido	Tipo 5

4.1.2 Suspensión a TA

- 5 Se realizaron experimentos de suspensión a TA (temperatura ambiente) como se describe en la sección 2.2.2 usando sólidos generados a partir de experimentos de evaporación lenta que implicaban la base libre de Q₂₀₃ y el coformador (1:1 equiv.). Los resultados se muestran en la Tabla 5. Se observaron patrones novedosos a partir del análisis por XRPD de sólidos que implicaban urea (Tipo 5), EDSA (Tipo 9), 2-furoico (Tipo 13), cítrico (Tipo 14), fumárico (Tipo 15), cetoglutárico (Tipo 16), NDSA (Tipo 17), maleico (Tipo 18), gentísico (Tipo 19), pTSA (Tipo 20), tartárico (Tipo 21), succínico (Tipo 22), mandélico (Tipo 23), málico (Tipo 24), HCl (Tipo 36), pamoico (Tipo 50), salicílico (Tipo 52) y MSA (Tipo 54). También se observaron los Tipos, tanto puros como en mezclas a partir de múltiples coformadores. Estos Tipos se analizan con más detalle en la sección 5.
- 10

Tabla 5: Resultados de detección de experimentos de suspensión a TA

Coformador	N.º de muestra (ND-0006E-)	Disolvente	Suspensión a TA (20 °C)
2-furoico	004-01	MTBE	Tipo 13
ascórbico	004-02	MTBE	Tipo 3 +
bencenosulfónico	004-15	MTBE	Tipo 3 + Tipo 6
cítrico	004-03	MTBE	Tipo 14
etano-1,2-disulfónico	004-22	MTBE	Tipo 9
fumárico	004-04	MTBE	Tipo 15
galactárico (múxico)	004-29	MTBE	Tipo 3 + coformador
gentísico	004-17	MTBE	Tipo 19
glucónico (D)	004-25	MTBE	Tipo 3
glucónico (D)	004-32	MTBE	Tipo 3 + picos adicionales
glicólico (hidroxiacético)	004-05	MTBE	Tipo 3 +
HCl	004-18	MTBE	Tipo 36
HI	004-31	MTBE	Tipo 3 (desordenado)
cetoglutárico	004-06	MTBE	Tipo 16
lactobiónico	004-19	MTBE	Tipo 3
maleico	004-20	MTBE	Tipo 18
málico (L)	004-07	MTBE	Tipo 24
malónico	004-08	MTBE	Tipo 3
mandélico (DL)	004-09	MTBE	Tipo 2,3
metanosulfónico	004-2,3	MTBE	Tipo 54
naftaleno-1,5-	004-24	MTBE	Tipo 17
nítrico	004-30	MTBE	Tipo 3
oxálico	004-10	MTBE	Tipo 3
pamoico	004-33	MTBE	Tipo 50
fosfórico	004-26	MTBE	Tipo 3
p-toluenosulfónico	004-16	MTBE	Tipo 20
piroglutámico (L)	004-11	MTBE	Tipo 3 +
pirúvico (2-	004-21	MTBE	Tipo 3
sacarina	004-27	MTBE	Tipo 3
salicílico	004-34	MTBE	Tipo 52
succínico	004-12	MTBE	Tipo 22
sulfúrico	004-28	MTBE	Tipo 3 (desordenado)
tartárico (L)	004-13	MTBE	Tipo 21
urea	004-14	MTBE	Tipo 5

4.1.3 Suspensión a AT (40 °C)

- 5 Se realizaron experimentos de suspensión a alta temperatura como se describe en la sección 2.2.2 usando sólidos generados a partir de experimentos de evaporación lenta que implicaban la base libre de Q₂₀₃ y el coformador (tanto 1:1 como 2:1 equiv.). Los resultados se muestran en la Tabla 6. Se observaron patrones novedosos a partir del análisis por XRPD de sólidos que implicaban urea (Tipo 5), 2-furoico (Tipo 13), fumárico (Tipo 15), tartárico (Tipo 21), mandélico (Tipo 23), NDSA (Tipo 26), sulfúrico (Tipo 31), BSA (Tipo 33), EDSA (Tipo 34) y HCl (Tipo 35). Se observaron sólidos de los Tipos 32, 40 y 41 (puros y en mezclas) a partir de múltiples coformadores. Estos Tipos se analizan con más detalle en la sección 5.

Tabla 6: Resultados de detección de experimentos de evaporación lenta que implican la base libre de Q203

Coformador	N.º de muestra (ND-0006E-)	Disolvente	Antidisolvente	Ácido:API (equiv. molar)	Resultado	XRPD
2-furoico	007-01	THF	metanol	2:1	sólido	Tipo 13
ascórbico	007-02	IPA	ninguno	2:1	sólido	coácido + picos adicionales
ascórbico	010-01	IPA	agua	1:1	sólido	Tipo 41
bencenosulfónico	007-15	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 33
cítrico	007-03	IPA	ninguno	2:1	solución	n/d
etano-1,2-disulfónico	007-22	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 34
fumárico	007-04	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 15
galactárico (múxico)	007-29	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 32 + coácido

(continuación)

Coformador	N.º de muestra (ND-0006E-)	Disolvente	Antidisolvente	Ácido:API (equiv. molar)	Resultado	XRPD
galactárico (múcido)	010-14	IPA	agua	1:1	sólido	Tipo 41 + T28
gentísico	007-17	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 32
glucónico (D)	007-25	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 32
glucónico (D)	010-11	acetona	ninguno	1:1	sólido	Tipo 40
glicólico (hidroxiacético)	007-05	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 32
glicólico (hidroxiacético)	010-02	acetona	ninguno	1:1	sólido	Tipo 40
HCl	007-18	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 35
cetoglutárico (oxoglutárico)	007-06	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 32
lactobiónico	007-19	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 32 + picos adicionales
lactobiónico	010-07	IPA	agua	1:1	sólido	Tipo 41
maleico	007-20	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 32
málico (L)	007-07	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 32
malónico	007-08	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 32
malónico	010-03	acetona	ninguno	1:1	sólido	Tipo 41 + T28
mandélico (DL)	007-09	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 23 + picos adicionales
metanosulfónico	007-23	IPA	ninguno	2:1	solución	n/d
metanosulfónico	010-09	IPA	agua	1:1	sólido	Tipo 40
metanosulfónico	010-10	acetona	ninguno	1:1	sólido	Tipo 40
naftaleno-1,5-disulfónico	007-24	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 26
oxálico	007-10	IPA	ninguno	2:1	sólido	desordenado (¿Tipo 2?)
oxálico	010-04	acetona	ninguno	1:1	sólido	Tipo 41
oxálico	010-05	metano 1	ninguno	1:1	sólido	Tipo 41 + T28
fosfórico	007-26	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 32
fosfórico	010-12	acetona	ninguno	1:1	sólido	Tipo 40
p-toluenosulfónico	007-16	IPA	ninguno	2:1	sólido	Patrón A
piroglutámico (L)	007-11	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 32
piroglutámico (L)	010-06	acetona	ninguno	1:1	sólido	Tipo 40
pirúvico (2-oxopropanoico)	007-21	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 32
pirúvico (2-oxopropanoico)	010-08	acetona	ninguno	1:1	sólido	Tipo 41
sacarina	007-27	IPA	ninguno	2:1	solución	n/d
sacarina	010-13	IPA	agua	1:1	sólido	Tipo 41 + T28
succínico	007-12	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 32
sulfúrico	007-28	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 31
tartárico (L)	007-13	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 21
urea	007-14	IPA	ninguno	2:1	sólido	Tipo 5

4.1.4 Sonicación

- 5 Se añadió un sistema de disolventes puro o mixto seleccionados a una cantidad suficiente de base libre de Q₂₀₃ (Lote C12032302-J16001M) para formar una pasta. La pasta se sometió a sonicación a una intensidad del 70 % usando un procesador ultrasónico Cole-Parmer de 130 W usando un programa pulsado. Todos los sólidos recuperados de estos experimentos se secaron en una atmósfera de nitrógeno antes del análisis por XRPD. Los resultados de estos experimentos se muestran en la Tabla 7. El análisis por XRPD de los sólidos resultantes mostró
- 10 nuevos patrones a partir de experimentos que implicaban pTSA (Tipo 7), NDSA (Tipo 10), ácido mandélico (Tipo 23), málico (Tipo 24), cetoglutárico (Tipo 29), nítrico (Tipo 49), pamoico (Tipo 51) y salicílico (Tipo 53). Se observaron sólidos de los Tipos 3 y 25 (puros y en mezclas) a partir de múltiples coformadores. Estos Tipos se analizan con más detalle en la sección 5. Cada Tipo se detalla adicionalmente en la sección 5.

15

Tabla 7: Resultados de detección de experimentos de sonicación

Coformador	N.º de muestra (ND-0006E-)	Disolvente	Sonicación
cetoglutarico	005-06	THF	Tipo 29
lactobionico	005-19	THF	Tipo 3
maleico	005-20	THF	Tipo 25
malico (L)	005-07	THF	Tipo 24
malonico	005-08	THF	Tipo 25 + Tipo 3
mandelico (DL)	005-09	THF	Tipo 23
metanosulfonico	005-23	THF	Tipo 3 (desordenado)
naftaleno-1,5-	005-24	THF	Tipo 10
nitrico	005-30	THF	Tipo 49
oxalico	005-10	THF	Tipo 25 + Tipo 3
pamoico	005-33	THF	Tipo 51
fosforico	005-26	THF	Tipo 25 + Tipo 3
p-toluenosulfonico	005-16	THF	Tipo 7
piroglutamico (L)	005-11	THF	Tipo 25 + Tipo 3
piruvico (2-	005-21	THF	Tipo 3 (desordenado)
sacarina	005-27	THF	Tipo 25
salicilico	005-34	THF	Tipo 53
succinico	005-12	THF	Tipo 3 + desconocido
sulfurico	005-28	THF	Tipo 3 (desordenado)
tartarico (L)	005-13	THF	Tipo 25
urea	005-14	THF	Tipo 3

4.2 Técnicas de detección en estado sólido

- 5 Los métodos de detección no basados en disolventes (en estado sólido) incluyen molienda de bolas, sublimación, fusión y compresión (sección 2.2). Estas técnicas imitan las condiciones que es probable que se encuentren en el procesamiento a gran escala, por ejemplo, en las paredes calientes de un reactor o durante las operaciones de secado y formación de comprimidos. Variar las condiciones de nucleación de esta manera maximiza la posibilidad de encontrar nuevas formas y también la frecuencia de aparición de estas formas en condiciones de procesamiento típicas.

4.2.1 Fusión conjunta (fusión Kofler)

- 15 Se realizaron experimentos de fusión conjunta (fusión de Kofler) como se describe en la sección 2.2.5 usando la base libre de Q₂₀₃ y el coformador (1:1 equiv.). Los resultados se detallan en la Tabla 8. Estos experimentos generalmente produjeron sólidos amorfos o muy desordenados. El análisis por XRPD del sólido producido a partir de la fusión de la base libre de Q₂₀₃ con ácido glucónico mostró un patrón novedoso, asignado como Tipo 38. También se observó un patrón novedoso (Tipo 39) a partir de experimentos de fusión que implicaban múltiples coformadores. Estos dos Tipos se analizan con más detalle en la sección 5.

Tabla 8: Resultados de los experimentos de fusión conjunta

Formador de sal	Muestra (ND-0006E-)	Resultado	XRPD
ascorbico	009-01	sólido	Forma A + coformador
galactarico (mucico)	009-10	sólido	amorfo
glucónico (D)	009-07	sólido	Tipo 38
glicolico (hidroxiacético)	009-02	sólido	muy desordenado
lactobionico	009-05	sólido	amorfo
malonico	009-03	sólido	Tipo 39
fosforico	009-08	sólido	amorfo
piroglutamico (L)	009-04	sólido	muy desordenado
piruvico (2-oxopropanoico)	009-06	sólido	Tipo 39
sacarina	009-09	sólido	Tipo 39 + sacarina

4.2.2 Molienda asistida por líquido (LAG)

- 25 Se realizaron experimentos de fusión conjunta (fusión de Kofler) como se describe en la sección 2.2.5 usando la base libre de Q₂₀₃ y el coformador (1:1 equiv.). Los resultados se detallan en la Tabla 9. El análisis por XRPD de los sólidos resultantes mostró nuevos patrones a partir de experimentos de LAG que implican ácido fosfórico (Tipo 37) y ácido ascórbico (Tipo 43). Los tipos 28, 40 y 41 se observaron a partir de múltiples coformadores. Estos Tipos se detallan en la sección 5.

30

Tabla 9: Resultados de los experimentos de LAG

Formador de sal	Muestra (ND-0006E-)	Disolvente	Antidisolvente	Resultado	XRPD
2-furoico	008-01	acetona	ninguno	sólido	Tipo 41 + T28
ascórbico	008-02	IPA	agua	sólido	Tipo 43
cítrico	008-03	acetona	ninguno	sólido	Tipo 40 + picos adicionales
galactárico (múxico)	008-15	IPA	agua	sólido	Tipo 28
gentísico	008-08	acetona	ninguno	sólido	Tipo 42
glucónico (D)	008-12	acetona	ninguno	sólido	Tipo 28 + resto de T3
glicólico (hidroxiacético)	008-04	acetona	ninguno	sólido	Tipo 40 + picos adicionales
lactobiónico	008-09	IPA	agua	sólido	Tipo 41
malónico	008-05	acetona	ninguno	sólido	Tipo 40
metanosulfónico	008-11	acetona	ninguno	sólido	amorfo
oxálico	008-06	metanol	ninguno	sólido	amorfo
fosfórico	008-13	acetona	ninguno	sólido	Tipo 37
piroglutámico (L)	008-07	acetona	ninguno	sólido	Tipo 40 + Forma A + coformador
pirúvico (2-oxopropanoico)	008-10	acetona	ninguno	sólido	Tipo 40
sacarina	008-14	IPA	agua	sólido	Tipo 41 + T28

4.3 Conclusiones de la detección de sal/cocrystal

- 5 Se realizaron aproximadamente 200 experimentos usando técnicas basadas en disolventes y no basadas en disolventes. Se observaron 55 patrones de XRPD cristalinos durante este estudio, incluido el material tal como se recibió. Esto mostró una alta tendencia de Q₂₀₃ a generar nuevos patrones a partir de diversos coformadores y técnicas. Se observó polimorfismo de Q₂₀₃, pero la mayoría de los nuevos patrones probablemente se atribuyen a sales y/o cocrystalos potenciales de la base libre de Q₂₀₃.

10

Tabla 10: Resumen de los sólidos observados de Q₂₀₃ (clasificados por coformador)

Tipo	Coformador	Comentarios/Asignaciones provisionales
13	2-furoico	Cristalino, preparado mediante una serie de técnicas y disolventes La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal Cocrystal o polimorfo potencial de la base libre de Q₂₀₃
43	ascórbico	Cristalino desordenado, preparado mediante LAG usando una mezcla de IPA/agua RMN de protón: sin PS, ~0,8 equiv. molares de coformador, sin IPA residual
6	bencenosulfónico	Cristalino desordenado, preparado mediante evaporación lenta usando THF/acetona La ¹ H RMN sugiere la formación de sal con ~0,25 equiv. molares de THF Sal bencenosulfonato de Q₂₀₃ (1:1 o 2:1 de estequiometría)
12	bencenosulfónico	Cristalino, preparado mediante sonicación usando THF La ¹ H RMN sugiere la formación de sal con ~0,03 equiv. molares de THF Bencenosulfonato de Q₂₀₃ (1:1 de estequiometría)
33	bencenosulfónico	Cristalino, preparado por suspensión a AT durante 7 d usando IPA La ¹ H RMN sugiere la formación de sal sin disolvente residual Sal bencenosulfonato de Q₂₀₃ (probablemente 2:1 de estequiometría)
14	cítrico	Cristalino, preparado por suspensión a TA durante 7 d usando MTBE La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal Cocrystal o polimorfo potencial de la base libre de Q₂₀₃
9	etano-1,2-disulfónico	Cristalino desordenado, preparado mediante una serie de técnicas y disolventes La ¹ H RMN sugiere la formación de sal con ~0,07 equiv. molares de MTBE Edisilato de Q₂₀₃ (1:1 de estequiometría potencial)
34	etano-1,2-disulfónico	Cristalino desordenado, preparado por suspensión a AT durante 7 d usando IPA La ¹ H RMN sugiere la formación de sal sin disolvente residual Sal edisilato de Q₂₀₃ (2:1 de estequiometría)
4	fumárico	Cristalino, preparado mediante evaporación lenta usando una mezcla de THF/MeOH La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal y ~0,5 equiv. de MeOH residual Hemisolvato potencial de MeOH de cocrystal o polimorfo de la base libre de Q ₂₀₃
15	fumárico	Cristalino, preparado por suspensión a TA/AT durante 7 d usando MTBE/IPA La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal (~0,7 equiv. molares de ácido fumárico) Cocrystal o polimorfo potencial de la base libre de Q₂₀₃

ES 2 989 906 T3

(continuación)

Tipo	Coformador	Comentarios/Asignaciones provisionales
30	fumárico	Cristalino, preparado mediante sonicación usando THF La ¹ H RMN no muestra desplazamiento de picos, no muestra disolvente residual y muestra ~0,9 equiv. molares de ácido fumárico, lo que sugiere un posible cocrystal o polimorfo de la base libre de Q203.
28	Galactárico, glucónico	Cristalino, preparado por experimentos de LAG usando una mezcla de IPA/agua y acetona de galactárico y glucónico, respectivamente La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal (~0,08 equiv. molares de IPA). Probablemente un polimorfo de la base libre
19	gentísico	Cristalino (similar a T ₃), preparado por suspensión a TA durante 7 d usando MTBE La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal (~0,1 equiv. de MTBE residual y 0,2 equiv. de ácido libre) Cocrystal o polimorfo potencial de la base libre de Q203
27	gentísico	Cristalino desordenado, preparado mediante evaporación lenta usando una mezcla de THF/metanol La ¹ H RMN no muestra desplazamiento de picos, con ~0,5 equiv. molares de THF, ~2 equiv. mol de coformador, lo que sugiere un posible hemisolvato de THF de cocrystal o polimorfo de la base libre.
42	gentísico	Cristalino desordenado, preparado mediante LAG usando una mezcla de IPA/agua
38	glucónico	Cristalino, preparado por fusión conjunta RMN de protón: sin PS como era de esperar, sin disolvente, sin presencia de coformador TG/DTA: fusión a ~165 °C Probablemente un polimorfo de la base libre
35	HCl	Cristalino desordenado, preparado por suspensión a AT durante 7 d usando IPA La ¹ H RMN sugiere la formación de sal sin disolvente residual Sal HCl de Q203. No se ha determinado la estequiometría
36	HCl	Cristalino, preparado por suspensión a AT durante 7 d usando IPA ¹ H RMN sugiere la formación de sal con ~0,007 equiv. molares de MTBE Sal HCl de Q203. No se ha determinado la estequiometría
55	HCl	Cristalino con presencia de material desordenado, preparado por evaporación en THF RMN de protón: Desplazamiento que confirma la formación de sal.
56	HCl	Cristalino con presencia de material desordenado, generado como parte del análisis del perfil de pH a partir del Tipo 55 y sal fosfato a pH 1 RMN de protón: Desplazamiento que confirma la formación de sal
16	cetoglutárico (oxoglutárico)	Cristalino, preparado por suspensión a TA durante 7 d usando MTBE La ¹ H RMN muestra posiblemente PS a 2,9 ppm, 0,02 equiv. de MTBE residual. Ha de confirmarse la naturaleza de este Tipo
29	cetoglutárico (oxoglutárico)	Cristalino desordenado, preparado mediante sonicación usando THF La ¹ H RMN no muestra desplazamiento de picos, con ~0,16 equiv. molares de THF y ~0,9 equiv. molares de ácido cetoglutárico, lo que sugiere un posible cocrystal o polimorfo de la base libre de Q ₂₀₃ .
18	maleico	Cristalino (similar a T ₁₉), preparado por suspensión a TA durante 7 d usando MTBE La ¹ H RMN sugiere formación de sal y ~0,2 equiv. de MTBE residual Maleato de Q ₂₀₃ potencial (1:1 de estequiometría), posible solvato de MTBE no estequiométrico
24	málico (L)	Cristalino, preparado por suspensión a TA usando MTBE y mediante sonicación usando THF La ¹ H RMN no muestra desplazamiento de picos, no muestra disolvente residual y muestra ~1 equiv. molar de ácido málico, lo que sugiere un posible cocrystal o polimorfo de la base libre.
23	mandélico (DL)	Cristalino, preparado por suspensión a TA y AT usando MTBE e IPA, y mediante sonicación La ¹ H RMN no muestra desplazamiento de picos y muestra ~0,8 equiv. molares de ácido mandélico, lo que sugiere un posible cocrystal o polimorfo de la base libre.
54	metanosulfónico	Cristalino desordenado, preparado por suspensión a TA durante 7 d usando MTBE Muy similar al Tipo 3 RMN de protón: Desplazamiento de picos con ~0,18 equiv. molares de MTBE, lo sugiere una probable sal MSA de Q203 con una estequiometría de 1:1.
2	múltiples coformadores	Cristalino, preparado mediante evaporación lenta usando THF/MeOH La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal y no hay degradación visible Polimorfo potencial de la base libre de Q ₂₀₃

(continuación)

Tipo	Coformador	Comentarios/Asignaciones provisionales
3	múltiples coformadores	Cristalino, preparado mediante una serie de técnicas y disolventes La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal. Polimorfo potencial de la base libre de Q203
25	múltiples coformadores	Cristalino, preparado mediante múltiples disolventes y técnicas, obtenido puro o como una mezcla con el Tipo 3. Esto sugiere un polimorfo de la base libre. Pero el análisis por ¹ H RMN del material de maleico sugiere la formación de sal con disolvente residual (~0,5 equiv. molares de THF). Probablemente, un hemisolvato de THF de la sal de Q203. Esto puede explicarse por la posible formación de sal <i>in situ</i> durante la preparación de la muestra de RMN .
32	múltiples coformadores y estequiometría	Cristalino, preparado por suspensión a AT durante 7 d usando IPA La ¹ H RMN no muestra desplazamiento de picos, no muestra disolvente residual y muestra ~0,2 equiv. molares de ácido cetoglutárico. Según se obtiene de múltiples coformadores, probablemente un polimorfo de la base libre de Q203 .
39	múltiples coformadores	Cristalino, preparado a partir de diversos coformadores (malónico, pirúvico y sacarino) mediante la técnica de fusión conjunta, lo que sugiere un polimorfo de la base libre La RMN de protón de sacarina y sólidos pirúvicos mostraron formación de sal, lo que sugiere que se había producido formación de sal durante la preparación de la muestra de RMN.
40	múltiples coformadores	Cristalino, preparado a partir de diversos coformadores (glucónico, malónico, pirúvico, etc.) y diversas técnicas de fusión conjunta, lo que sugiere un polimorfo de la base libre
41	múltiples coformadores	Cristalino, preparado a partir de diversos coformadores (ascórbico, lactobiónico, galactárico) y técnicas (suspensión a AT, LAG) Probablemente un polimorfo de la base libre
1	n/d	material, cristalino, de base libre El análisis por ¹ H RMN no mostró degradación visible y mostró restos de disolvente residual (puede ser acetona, aproximadamente ~80 ppm).
10	naftaleno-1,5-disulfónico	Cristalino, preparado mediante una serie de técnicas y disolventes La ¹ H RMN sugiere formación de sal y ~0,5 equiv. molares de THF residual Hemisolvato de THF potencial de naftalenodisulfonato de Q203 (2:1 de estequiometría)
11	naftaleno-1,5-disulfónico	Cristalino (similar a T10), preparado mediante evaporación lenta usando THF La ¹ H RMN sugiere formación de sal y ~0,7 equiv. molares de THF residual Solvato de THF potencial de naftalenodisulfonato de Q203 Estequiometría no determinada debido a la presencia de ácido libre
17	naftaleno-1,5-disulfónico	Cristalino (similar a T11), preparado por suspensión a TA durante 7 d usando MTBE La ¹ H RMN sugiere la formación de sal con ~0,08 equiv. molares de MTBE Sal NDSA de Q203 potencial (2:1 de estequiometría)
26	naftaleno-1,5-disulfónico	Cristalino, preparado por evap. lenta, seguido de suspensión a AT durante 7 d usando IPA La ¹ H RMN sugiere formación de sal (~0,04 equiv. molares de IPA). Es necesario confirmar la estequiometría
49	nítrico	Cristalino desordenado, preparado mediante sonicación usando THF Muy similar al Tipo 3 + picos adicionales RMN de protón: Desplazamiento de picos con ~0,25 equiv. molares de THF, lo que sugiere que probablemente el Tipo 49 sea una sal nitrato de Q203 .
45	oxálico	Cristalino, preparado por suspensión a AT usando acetona RMN de protón: Desplazamiento de picos con ~0,06 equiv. molares de acetona. Estequiometría no determinada. Sal oxalato de Q203 .
46	oxálico	Cristalino, preparado por suspensión a AT usando metanol RMN de protón: Sin desplazamiento de picos. Estequiometría no determinada. Probablemente un polimorfo de la base libre .
50	pamoico	Cristalino, preparado por suspensión a TA usando MTBE Similitudes con Tipo 3 RMN de protón: Sin desplazamiento de picos con ~0,07 equiv. molares de MTBE y ~0,65 equiv. molares de coformador Posiblemente un polimorfo de la base libre de Q203 o cocrystal .
51	pamoico	Cristalino, preparado mediante sonicación usando THF RMN de protón: sin PS, ~0,9 equiv. molares de coformador, ~0,02 equiv. molares de THF Polimorfo o cocrystal potencial de Q203 .

(continuación)

Tipo	Coformador	Comentarios/Asignaciones provisionales
37	fosfórico	Cristalino, preparado por suspensión a AT y por LAG usando acetona La RMN de protón mostró desplazamiento de picos con ~0,09 equiv. molares de acetona Sugiere sal fosfato de Q203. No se ha determinado la estequiometría
Pat. A	p-toluenosulfónico	Cristalino, preparado mediante evap. lenta, a continuación suspensión a AT usando IPA, patrón de XRPD similar a la sal ditosilato (Patrón A) La ¹ H RMN confirmó la formación de sal con una estequiometría de 2:1
7	p-toluenosulfónico	Cristalino, preparado mediante una serie de técnicas y disolventes La ¹ H RMN sugiere la formación de sal sin disolventes residuales. Se observaron picos adicionales. Tosilato de Q203 (1:1 de estequiometría potencial)
8	p-toluenosulfónico	Cristalino, preparado mediante evaporación lenta usando THF/acetona La ¹ H RMN sugiere la formación de sal con ~0,15 equiv. molares de THF Tosilato de Q203 (2:1 de estequiometría potencial)
20	p-toluenosulfónico	Cristalino, preparado por suspensión a TA durante 7 d usando MTBE La ¹ H RMN sugiere formación de sal (~0,01 equiv. molares de MTBE) Tosilato de Q203 (1:1 de estequiometría)
44	sacarina	Material desordenado, muy similar al Tipo 41, preparado por LAG usando una mezcla de IPA/agua. RMN de protón: Desplazamiento de picos, ~1 equiv. molar de sacarina y ~0,5 equiv. molares de IPA, lo que sugiere un hemisolvato de IPA de sal de sacarina
47	sacarina	Cristalino, preparado por suspensión a AT usando una mezcla de IPA/agua RMN de protón: Desplazamiento de picos con restos de IPA, ~0,7 equiv. mol de coformador, lo que sugiere la formación de sal de sal de sacarina de Q203.
48	salicílico	Cristalino, preparado por suspensión a AT usando una mezcla de THF/acetona RMN de protón: Sin desplazamiento de picos, ~0,9 equiv. molares de coformador, ~0,1 equiv. molares de THF y sin acetona residual, lo que sugiere un cocrystal o polimorfo potencial de la base libre.
52	salicílico	Cristalino, preparado por suspensión a TA usando MTBE Similitudes con el Tipo 3 RMN de protón: sin PS, ~0,4 equiv. molares de coformador, ~0,4 equiv. molares de MTBE Probablemente un polimorfo de Q203.
53	salicílico	Cristalino, preparado mediante sonicación usando THF RMN de protón: sin PS, ~1,0 equiv. molar de coformador, ~0,04 equiv. molares de THF TG/DTA: fusión a ~132 °C Cocrystal potencial de Q203.
22	succínico	Cristalino, preparado por suspensión a TA durante 7 d usando MTBE La ¹ H RMN sugiere formación de sal (~0,01 equiv. molares de MTBE) Tosilato de Q₂₀₃ potencial (1:1 de estequiometría)
31	sulfúrico	Cristalino, preparado por suspensión a AT durante 7 d usando IPA La ¹ H RMN sugiere la formación de sal sin disolvente residual y la presencia de picos adicionales (posiblemente degradación). No se ha determinado la estequiometría
21	tartárico (L)	Cristalino, preparado por suspensión a TA/AT durante 7 d usando MTBE/IPA La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal (~0,6 equiv. de ácido tartárico + pico desconocido a 8,1 ppm) Cocrystal o polimorfo potencial de la base libre de Q₂₀₃
5	urea	Cristalino, preparado mediante una serie de técnicas y disolventes La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal, sin disolvente residual Cocrystal o polimorfo potencial de la base libre de Q203

5 Preparación y caracterización de Tipos novedosos

5.1 Patrón A (p-toluenosulfónico)

5

El material del Patrón A ("Forma A" de la sal ditosilato) se aisló a partir de un experimento de evaporación lenta y a continuación un experimento de suspensión a AT usando pTSA y la base libre de Q₂₀₃ (1:1 de ácido/API) en IPA. El análisis por XRPD del Patrón A ND-0006E-007-16 mostró que el material era cristalino (véase también la figura 24).

10 5.2 Tipo 2

El material del Tipo 2 se generó a partir de experimentos de evaporación lenta que implicaron diversos ácidos y la base libre de Q₂₀₃ (tanto 1:1 como 2:1 de ácido/API) en THF/MeOH. Las condiciones experimentales que conducen al Tipo 2 puro y mezclas del Tipo 2 (con coformador o Tipo 3) se destacan en la Tabla 11. El análisis por XRPD del sólido de Tipo 2 (ND-0006E-003-01) mostró que el material era cristalino con algún desorden presente (figura 25). El análisis por ¹H RMN del material de Tipo 2 no mostró formación de sal (datos no mostrados). Como este Tipo se obtuvo a partir de diferentes coformadores, es probable que sea un polimorfo de la base libre de Q₂₀₃.

Tabla 11: Condiciones experimentales que conducen al sólido del Tipo 2 (puro y mezclas)

Formador de sal	N.º de muestra (ND-0006E-)	Ácido:API (relación molar)	Resultado	XRPD
2-furoico	003-01	1:1	solución/sólido	Tipo 2
glicólico (hidroxiacético)	006-05	2:1	sólido	Tipo 2
2-furoico	006-01	2:1	sólido	Tipo 2 + coformador
piroglutámico (L)	006-11	2:1	sólido	Tipo 2 + coformador
tartárico (L)	006-13	2:1	sólido	Tipo 2 + pico adicional
glicólico (hidroxiacético)	003-05	1:1	solución/sólido	Tipo 2 + 3
mandélico (DL)	003-09	1:1	solución/sólido	Tipo 2 + 3
oxálico	003-10	1:1	solución/sólido	Tipo 2 + 3
maleico	003-20	1:1	solución/sólido	Tipo 2 + 3
málico (L)	006-07	2:1	sólido	Tipo 2 + 3
malónico	006-08	2:1	sólido	Tipo 2 + 3
mandélico (DL)	006-09	2:1	sólido	Tipo 2 + 3
succínico	006-12	2:1	sólido	Tipo 2 + 3
glucónico (D)	006-25	2:1	sólido	Tipo 2 + 3
fosfórico	006-26	2:1	sólido	Tipo 2 + 3

10 5.3 Tipo 3

El material del Tipo 3 se generó a partir de una serie de experimentos que implicaron los ácidos seleccionados y la base libre de Q₂₀₃ (tanto 1:1 como 2:1 de ácido/API) en sistemas de disolventes puros y mixtos. Las condiciones experimentales que conducen al Tipo 3 puro y mezclas del Tipo 3 (con coformador, Tipo 2, Tipo 6 o desconocido) se destacan en la Tabla 12. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 3 (ND-0006E-003-25) mostró que el material era cristalino (figura 26). El análisis por ¹H RMN del material de Tipo 3 no mostró formación de sal (datos no mostrados). Como este Tipo se obtuvo a partir de diferente coformadores y sistemas de disolventes, es probable que sea un polimorfo de la base libre de Q₂₀₃.

Tabla 12: Condiciones experimentales que conducen al sólido del Tipo 3 (puro y mezclas)

Formador de sal	N.º de muestra (ND-0006E-)	Disolvente	Antidisolvente	Método de detección	Ácido:API (relación molar)	Resultado	XRPD
succínico	003-12	THF	metanol	Evap. lenta	1:1	solución/sólido	Tipo 3
tartárico (L)	003-13	THF	metanol	Evap. lenta	1:1	solución/sólido	Tipo 3
glucónico (D)	003-25	THF	metanol	Evap. lenta	1:1	solución/sólido	Tipo 3
fosfórico	003-26	THF	metanol	Evap. lenta	1:1	solución/sólido	Tipo 3
sulfúrico	003-28	THF	agua	Evap. lenta	1:1	solución/sólido	Tipo 3
oxálico	004-10	MTBE	ninguno	suspensión (20 °C)	1:1	sólido	Tipo 3
glucónico (D)	004-25	MTBE	ninguno	suspensión (20 °C)	1:1	sólido	Tipo 3
fosfórico	004-26	MTBE	ninguno	suspensión (20 °C)	1:1	sólido	Tipo 3
sacarina	004-27	MTBE	ninguno	suspensión (20 °C)	1:1	sólido	Tipo 3
urea	005-14	THF	ninguno	sonicación	1:1	sólido	Tipo 3
glucónico (D)	005-25	THF	ninguno	sonicación	1:1	sólido	Tipo 3

ES 2 989 906 T3

(continuación)

Formador de sal	N.º de muestra (ND-0006E-)	Disolvente	Antidisolvente	Método de detección	Ácido:API (relación molar)	Resultado	XRPD
cítrico	003-03	THF	metanol	Evap. lenta	1:1	solución/sólido	Tipo 3
cetoglutarico (oxoglutarico)	003-06	THF	metanol	Evap. lenta	1:1	solución/sólido	Tipo 3
málico (L)	003-07	THF	metanol	Evap. lenta	1:1	solución/sólido	Tipo 3
malónico	003-08	THF	metanol	Evap. lenta	1:1	solución/sólido	Tipo 3
gentísico	003-17	THF	metanol	Evap. lenta	1:1	solución/sólido	Tipo 3
HCl	003-18	THF	agua	Evap. lenta	1:1	sólido	Tipo 3
lactobiónico	003-19	THF	agua	Evap. lenta	1:1	solución/sólido	Tipo 3
pirúvico (2-oxopropanoico)	003-21	THF	metanol	Evap. lenta	1:1	solución/sólido	Tipo 3
metanosulfónico	003-23	THF	acetona	Evap. lenta	1:1	solución/sólido	Tipo 3
malónico	004-08	MTBE	ninguno	suspensión (20 °C)	1:1	sólido	Tipo 3
lactobiónico	004-19	MTBE	ninguno	suspensión (20 °C)	1:1	sólido	Tipo 3
pirúvico (2-oxopropanoico)	004-21	MTBE	ninguno	suspensión (20 °C)	1:1	sólido	Tipo 3
glicólico (hidroxiacético)	005-05	THF	ninguno	sonicación	1:1	sólido	Tipo 3
lactobiónico	005-19	THF	ninguno	sonicación	1:1	sólido	Tipo 3
HCl	006-18	THF	agua	Evap. lenta	2:1	sólido	Tipo 3
lactobiónico	006-19	THF	agua	Evap. lenta	2:1	sólido	Tipo 3
pirúvico (2-oxopropanoico)	006-21	THF	metanol	Evap. lenta	2:1	sólido	Tipo 3
sulfúrico	004-28	MTBE	ninguno	suspensión (20 °C)	1:1	sólido	Tipo 3 (desordenado)
pirúvico (2-oxopropanoico)	005-21	THF	ninguno	sonicación	1:1	sólido	Tipo 3 (desordenado)
metanosulfónico	005-23	THF	ninguno	sonicación	1:1	sólido	Tipo 3 (desordenado)
sulfúrico	005-28	THF	ninguno	sonicación	1:1	sólido	Tipo 3 (desordenado)
ascórbico	004-02	MTBE	ninguno	suspensión (20 °C)	1:1	sólido	Tipo 3 + coformador
glicólico (hidroxiacético)	004-05	MTBE	ninguno	suspensión (20 °C)	1:1	sólido	Tipo 3 + coformador
piroglutámico (L)	004-11	MTBE	ninguno	suspensión (20 °C)	1:1	sólido	Tipo 3 + coformador
ascórbico	006-02	THF	metanol	Evap. lenta	2:1	sólido	Tipo 3 + coformador
metanosulfónico	004-23	MTBE	ninguno	suspensión (20 °C)	1:1	sólido	Tipo 3 + picos adicionales
ascórbico	003-02	THF	metanol	Evap. lenta	1:1	solución/sólido	Tipo 3 + coformador
piroglutámico (L)	003-11	THF	metanol	Evap. lenta	1:1	solución/sólido	Tipo 3 + coformador
urea	003-14	THF	metanol	Evap. lenta	1:1	solución/sólido	Tipo 3 + coformador

(continuación)

Formador de sal	N.º de muestra (ND-0006E-)	Disolvente	Antidisolvente	Método de detección	Ácido:API (relación molar)	Resultado	XRPD
galactárico (múxico)	003-29	THF	ninguno	Evap. lenta	1:1	solución/sólido	Tipo 3 + coformador
galactárico (múxico)	004-29	MTBE	ninguno	suspensión (20 °C)	1:1	sólido	Tipo 3 + coformador
ascórbico	005-02	THF	ninguno	sonicación	1:1	sólido	Tipo 3 + coformador
galactárico (múxico)	005-29	THF	ninguno	sonicación	1:1	sólido	Tipo 3 + coformador
galactárico (múxico)	006-29	THF	ninguno	Evap. lenta	2:1	sólido	Tipo 3 + coformador
bencenosulfónico	003-15	THF	acetona	Evap. lenta	1:1	sólido	Tipo 3 + Tipo 6
bencenosulfónico	004-15	MTBE	ninguno	suspensión (20 °C)	1:1	sólido	Tipo 3 + Tipo 6
succínico	005-12	THF	ninguno	sonicación	1:1	sólido	Tipo 3 + desconocido

5.4 Tipo 4 (Fumárico)

5 El material del Tipo 4 se generó a partir de experimentos de evaporación lenta que implicaron ácido fumárico y la base libre de Q203 (tanto 1:1 como 2:1 de ácido/API) en THF/MeOH. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 4 (ND-0006E-003-04) mostró que el material era cristalino (figura 27) y el análisis por ¹H RMN en acetona-d₆ no mostró formación de sal con MeOH residual (~0,5 equiv. molares) (datos no mostrados). Esto sugiere que el Tipo 4 es potencialmente un cocrystal o polimorfo de la base libre de Q203, posiblemente hemisolvatado con MeOH.

10 5.5 Tipo 5 (Urea)

15 El material del Tipo 5 se generó a partir de experimentos que implicaron urea y la base libre de Q203 (tanto 1:1 como 2:1 de ácido/API) en una mezcla de THF/MeOH, MTBE e IPA. Las condiciones experimentales que conducen al sólido del Tipo 5 se destacan en la Tabla 13. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 5 (ND-0006E-006-14) mostró que el material era cristalino (figura 28). El análisis por ¹H RMN del material del Tipo 5 no mostró desplazamiento de picos, lo que sugiere que no se había formado una sal (datos no mostrados) sin disolvente residual. Se realizó un análisis por DSC para determinar si se había formado un cocrystal de Q203:urea, sin embargo, el termograma correspondió a una fusión de la base libre y la urea. Se requeriría una investigación adicional para determinar si el Tipo 5 es un cocrystal.

20

Tabla 13: Condiciones experimentales que conducen al sólido del Tipo 5

N.º de muestra (ND-0006E-)	Disolvente	Antidisolvente	Método de detección	Ácido:API (relación molar)	Resultado
004-14	MTBE	ninguno	suspensión (20 °C)	1:1	sólido
006-14	THF	metanol	Evap. lenta	2:1	sólido
007-14	IPA	ninguno	evap. lenta/suspensión (40 °C)	2:1	sólido

5.6 Tipo 6 (bencenosulfónico)

25 El material del Tipo 6 se aisló a partir de un experimento de evaporación lenta usando ácido bencenosulfónico y la base libre de Q203 (2:1 de ácido/API) en una mezcla de THF/acetona. El Tipo 6 también se observó como una mezcla con el Tipo 3. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 6 (ND-0006E-006-15) mostró que el material era cristalino desordenado (figura 29) y el análisis por ¹H RMN (datos no mostrados) mostró un desplazamiento de picos que sugería la formación de sal, posiblemente con una estequiometría de 1:1 o 2:1 (a confirmar) con ~0,25 equiv. molares de THF.

30

5.7 Tipo 7 (p-toluenosulfónico)

35 El material del Tipo 7 se aisló tanto a partir de un experimento de evaporación lenta usando pTSA y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en una mezcla de THF/acetona como a partir de un experimento de sonicación usando THF. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 7 (ND-0006E-003-16) mostró que el material era cristalino (figura 30) y el análisis por ¹H RMN mostró un desplazamiento de picos que sugería la formación de sal sin disolvente residual,

posiblemente con una estequiometría de 1:1 (ácido:API) (datos no mostrados). Cabe apreciar la presencia de picos adicionales.

5.8 Tipo 8 (*p*-toluenosulfónico)

El sólido del Tipo 8 se generó a partir de un experimento de evaporación lenta usando pTSA y la base libre de Q203 (2:1 de ácido/API) en una mezcla de THF/acetona. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 8 (ND-0006E-006-16) mostró que el material era cristalino (figura 31) y el análisis por ¹H RMN mostró desplazamiento de picos con ~0,15 equiv. molares de THF, lo que sugiere la formación de sal, posiblemente con una estequiometría de 2:1 (datos no mostrados).

5.9 Tipo 9 (ácido etano-1,2-disulfónico)

El material del Tipo 9 se generó a partir de experimentos que implicaron EDSA y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API). Las condiciones experimentales que conducen al sólido del Tipo 9 se destacan en la Tabla 14. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 9 (ND-0006E-006-14) mostró que el material era cristalino (figura 32). El análisis por ¹H RMN mostró desplazamiento de picos con ~0,07 equiv. molares de MTBE, lo que sugiere la formación de sal, posiblemente con una estequiometría de 1:1 (datos no mostrados).

Tabla 14: Condiciones experimentales que conducen al sólido del Tipo 9

N.º de muestra (ND-0006E-)	Disolvente	Antidisolvente	Método de detección	Resultado
003-22	THF	acetona	Evap. lenta	sólido
004-22	MTBE	ninguno	suspensión (20 °C)	sólido
005-22	THF	ninguno	sonicación	sólido

5.10 Tipo 10 (ácido 1,5-naftalenodisulfónico)

El material del Tipo 10 se aisló tanto a partir de un experimento de evaporación lenta usando NDSA y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en una mezcla de THF/acetona como a partir de un experimento de sonicación usando THF. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 10 (ND-0006E-003-24) mostró que el material era cristalino (figura 33) y el análisis por ¹H RMN mostró un desplazamiento de picos que sugería la formación de sal, con una estequiometría probable de 2:1 (ácido:API) (datos no mostrados). El THF residual (~0,5 equiv. molares) también sugiere un posible hemisolvato de THF de sal de Q203.

5.11 Tipo 11 (ácido 1,5-naftalenodisulfónico)

El material del Tipo 11 se generó a partir de un experimento de evaporación lenta usando NDSA y la base libre de Q203 (2:1 de ácido/API) en una mezcla de THF/acetona. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 11 (ND-0006E-006-24) mostró que el material era cristalino y el patrón fue similar al Tipo 10 con diferencias menores (figura 34). El análisis por ¹H RMN mostró un desplazamiento de picos que sugería la formación de sal (datos no mostrados). El THF residual (~0,7 equiv. molares) también sugiere un posible hemisolvato de THF. La estequiometría de esta sal no se ha determinado debido a la presencia de ácido libre.

5.12 Tipo 12 (bencenosulfónico)

El material del Tipo 12 se aisló a partir de un experimento de sonicación usando BSA y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en THF. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 12 (ND-0006E-005-15) mostró que el material era cristalino (figura 35). El análisis por RMN de protón mostró desplazamiento de picos, ~0,03 equiv. molares de THF, lo que sugiere la formación de sal con una estequiometría de 1:1 (datos no mostrados).

5.13 Tipo 13 (furoico)

El material del Tipo 13 se generó a partir de experimentos que implicaron ácido furoico y la base libre de Q203 (1:1 y 2:1 de ácido/API). Las condiciones experimentales que conducen al sólido del Tipo 13 se destacan en la Tabla 15. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 13 (ND-0006E-004-01) mostró que el material era cristalino (figura 36). El análisis por ¹H RMN en DMSO-d₆ no mostró desplazamiento de picos ni disolvente residual, lo que sugiere un posible polimorfo de la base libre, un cocrystal de Q203:ácido furoico o un degradante (datos no mostrados).

Tabla 15: Condiciones experimentales que conducen al sólido del Tipo 13

N.º de muestra (ND-0006E-)	Disolvente	Antidisolvente	Método de detección	Ácido:API (relación molar)	Resultado
004-01	MTBE	ninguno	suspensión (20 °C)	1:1	sólido
005-01	THF	ninguno	sonicación	1:1	sólido

(continuación)

N.º de muestra (ND-0006E-)	Disolvente	Antidisolvente	Método de detección	Ácido:API (relación molar)	Resultado
007-01	THF	metanol	evap. lenta/suspensión (40 °C)	2:1	sólido

5.14 Tipo 14 (cítrico)

5 El material del Tipo 14 se generó a partir de un experimento de suspensión a temperatura ambiente usando ácido cítrico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en MTBE durante 7 días. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 14 (ND-0006E-004-03) mostró que el material era cristalino (figura 37) y el análisis por ¹H RMN no mostró desplazamiento de picos ni disolvente residual, lo que sugiere un posible polimorfo de la base libre o un cocrystal de Q203:ácido cítrico (datos no mostrados).

10

5.15 Tipo 15 (fumárico)

15 El material del Tipo 15 se aisló a partir de experimentos de suspensión usando ácido fumárico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en MTBE (20 °C) e IPA (40 °C). El análisis por XRPD del sólido del Tipo 15 (ND-0006E-004-04) mostró que el material era cristalino (figura 38) y el análisis por ¹H RMN no mostró desplazamiento de picos ni disolvente residual, lo que sugiere un posible polimorfo de la base libre o un cocrystal de Q203:ácido fumárico (~0,7 equiv. molares de ácido fumárico) (datos no mostrados).

5.16 Tipo 16 (cetoglutámico)

20

25 El material del Tipo 16 se generó a partir de un experimento de suspensión a temperatura ambiente usando ácido cetoglutámico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en MTBE durante 7 días. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 16 (ND-0006E-004-06) mostró que el material era cristalino (figura 39). El análisis por RMN de protón mostró posiblemente un desplazamiento de picos a 2,9 ppm, ~0,02 equiv. molares de MTBE. Sería necesario realizar análisis adicionales para determinar la naturaleza de este Tipo (datos no mostrados).

25

5.17 Tipo 17 (ácido 1,5-naftalenodisulfónico)

30 El material del Tipo 17 se generó a partir de un experimento de suspensión a temperatura ambiente usando NDSA y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en MTBE durante 7 días. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 17 (ND-0006E-004-24) mostró que el material era cristalino y el patrón fue similar al Tipo 11 con picos tanto adicionales como faltantes (figura 40). El análisis por ¹H RMN mostró desplazamiento de picos con ~0,08 equiv. molares de MTBE, lo que sugiere la formación de sal con probablemente una estequiometría de 2:1 de ácido/API (datos no mostrados).

35

5.18 Tipo 18 (maleico)

40 El material del Tipo 18 se aisló a partir de un experimento de suspensión a temperatura ambiente usando ácido maleico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en MTBE durante 7 días. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 18 (ND-0006E-004-20) mostró que el material era cristalino y el patrón fue similar al Tipo 19 con un pico adicional presente en el difractograma (figura 41). El análisis por ¹H RMN mostró un desplazamiento de picos que sugería la formación de sal, con una estequiometría probable de 1:1 (ácido:API) y MTBE residual (~0,2 equiv.) (datos no mostrados).

5.19 Tipo 19 (gentísico)

45 El material del Tipo 19 se generó a partir de un experimento de suspensión a temperatura ambiente usando ácido maleico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en MTBE durante 7 días. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 19 (ND-0006E-004-17) mostró que el material era cristalino y el patrón mostró cierta similitud con el Tipo 3 (figura 42). El análisis por ¹H RMN no mostró desplazamiento de picos con nada MTBE residual (0,1 equiv. molares) y ácido libre (0,2 equiv. molares), lo que sugiere un posible polimorfo de la base libre o un cocrystal de Q203:ácido gentísico (datos no mostrados).

50

5.20 Tipo 20 (p-toluenosulfónico)

55

60 El material del Tipo 20 se aisló a partir de un experimento de suspensión a temperatura ambiente usando pTSA y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en MTBE durante 7 días. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 20 (ND-0006E-004-16, figura 43, mostró que el material era cristalino y el análisis por ¹H RMN mostró desplazamiento de picos con cantidades ínfimas de MTBE residual (0,01 equiv. molares), lo que sugiere la formación de sal con una estequiometría de 1:1 de ácido/API (datos no mostrados).

60

5.21 Tipo 21 (tartárico)

El material del Tipo 21 se aisló a partir de experimentos de suspensión usando ácido tartárico y la base libre de Q203 (1:1 y 2:1 de ácido/API) en MTBE e IPA (20 °C y 40 °C, respectivamente). El análisis por XRPD del sólido del Tipo 21 (ND-0006E-004-13) mostró que el material era cristalino (figura 44) y el análisis por ¹H RMN (datos no mostrados) del sólido (ND-0006E-007-13) no mostró desplazamiento de picos ni disolvente residual con ~0,6 equiv. moles de ácido tartárico y un pico desconocido a 8,1 ppm. El análisis por TG/DTA mostró una pérdida de peso de ~0,4 % antes de la fusión observada a la temperatura de inicio de 168 °C. Estos resultados sugieren un posible cocrystal o polimorfo de la base libre de Q203.

5.22 Tipo 22 (succínico)

El material del Tipo 22 se aisló a partir de un experimento de suspensión a temperatura ambiente usando ácido succínico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en MTBE durante 7 días. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 20 (ND-0006E-004-12, figure 45, mostró que el material era cristalino y el análisis por ¹H RMN no mostró desplazamiento de picos con cantidades ínfimas de MTBE residual (0,003 equiv. moles) y ~1 equiv. molar de ácido succínico, lo que sugería un posible cocrystal o polimorfo de la base libre de Q203 (datos no mostrados).

5.23 Tipo 23 (mandélico)

El material del Tipo 23 se generó a partir de experimentos que implicaron ácido mandélico y la base libre de Q203 (1:1 y 2:1 de ácido/API). Las condiciones experimentales que conducen al sólido del Tipo 23 se destacan en la Tabla 16. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 23 (ND-0006E-004-01) mostró que el material era cristalino (figura 46) con picos adicionales observados en la muestra ND-0006E-007-09. El análisis por ¹H RMN del sólido (ND-0006E-004-09) no mostró desplazamiento de picos, mostró cantidades ínfimas de disolvente residual (0,01 equiv. moles) y ~0,8 equiv. moles de ácido mandélico, lo que puede sugerir un posible polimorfo o cocrystal de ácido mandélico de la base libre de Q203 (datos no mostrados).

Tabla 16: Condiciones experimentales que conducen al sólido del Tipo 23

N.º de muestra (ND-0006E-)	Disolvente y antidisolvente	Método de detección	Ácido:API (relación molar)	Resultado
004-09	MTBE ninguno	suspensión (20 °C)	1:1	sólido
005-09	THF ninguno	sonicación	1:1	sólido
007-09	IPA ninguno	evap. lenta/suspensión (40 °C)	2:1	sólido

5.24 Tipo 24 (málico)

El material del Tipo 24 se aisló a partir de un experimento de suspensión a temperatura ambiente usando ácido málico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en MTBE y un experimento de sonicación usando THF. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 24 (ND-0006E-004-07) mostró que el material era cristalino desordenado (figura 47) y el análisis por ¹H RMN del sólido (ND-0006E-005-07) no mostró desplazamiento de picos ni disolvente residual, con 1 equiv. molar de ácido málico que puede sugerir un posible polimorfo o cocrystal de ácido málico de la base libre de Q203 (datos no mostrados).

5.25 Tipo 25

El material del Tipo 25 se generó a partir de experimentos de sonicación que implicaron diversos ácidos y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en THF. Las condiciones experimentales que conducen al Tipo 25 puro y mezclas del Tipo 25 (con el Tipo 3) se destacan en la Tabla 17. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 25 puro (ND-0006E-005-13,20,27) mostró que el material era cristalino (figura 48). Dado que este Tipo se obtuvo a partir de diferente coformadores usando THF, el Tipo 25 es probablemente un polimorfo de la base libre de Q203 y posiblemente está solvatado (THF).

Debe apreciarse que el análisis por RMN de protón del material del Tipo 25 (ND-0006E-005-20) mostró un desplazamiento de picos que sugería la formación de sal (1:1 de ácido/API) con ~0,5 equiv. moles de THF, lo que puede indicar un posible hemisolvato de la sal maleato de Q203 (datos no mostrados). Esto puede explicarse por la formación de una sal *in situ* durante la preparación de la muestra en metanol deuterado para el análisis por espectroscopia de RMN.

Tabla 17: Condiciones experimentales que conducen al sólido del Tipo 25 (puro y mezclas)

Formador de sal	N.º de muestra (ND-0006E-)	Disolvente	Antidisolvente	Ácido:API (relación molar)	Resultado	XRPD
maleico	005-20	THF	ninguno	sonicación	sólido	Tipo 25
sacarina	005-27	THF	ninguno	sonicación	sólido	Tipo 25

(continuación)

Formador de sal	N.º de muestra (ND-0006E-)	Disolvente	Antidisolvente	Ácido:API (relación molar)	Resultado	XRPD
tartárico (L)	005-13	THF	ninguno	sonicación	sólido	Tipo 25
cítrico	005-03	THF	ninguno	sonicación	sólido	Tipo 25 + Tipo 3
gentísico	005-17	THF	ninguno	sonicación	sólido	Tipo 25 + Tipo 3
HCl	005-18	THF	ninguno	sonicación	sólido	Tipo 25 + Tipo 3
malónico	005-08	THF	ninguno	sonicación	sólido	Tipo 25 + Tipo 3
oxálico	005-10	THF	ninguno	sonicación	sólido	Tipo 25 + Tipo 3
fosfórico	005-26	THF	ninguno	sonicación	sólido	Tipo 25 + Tipo 3
piroglutámico (L)	005-11	THF	ninguno	sonicación	sólido	Tipo 25 + Tipo 3
sacarina	003-27	THF	acetona	Evap. lenta	solución/sólido	Tipo 25 + Tipo 3

5.26 Tipo 26 (ácido 1,5-naftalenodisulfónico)

5 El material del Tipo 26 se generó a partir de una evaporación lenta seguida de un experimento de suspensión a alta temperatura (40 °C) usando NDSA y la base libre de Q203 (2:1 de ácido/API) en IPA durante 7 días. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 26 (ND-0006E-007-24, figura 49) mostró que el material era cristalino y la espectroscopia de RMN de protón mostró desplazamiento de picos, lo que sugiere la formación de sal (datos no mostrados) con ~0,04 equiv. molares de IPA. Es necesario confirmar la estequiometría.

10

5.27 Tipo 27 (gentísico)

15 El sólido del Tipo 27 se generó a partir de un experimento de evaporación lenta usando ácido gentísico y la base libre de Q203 (2:1 de ácido/API) en una mezcla de THF/metanol. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 27 (ND-0006E-006-17) mostró que el material era cristalino desordenado (figura 50) y el análisis por ¹H RMN no mostró desplazamiento de picos con ~0,5 equiv. molares de THF, ~2 equiv. mol de coformador, lo que sugiere un posible hemisolvato de THF de cocrystal gentísico o polimorfo de la base libre de Q203 (datos no mostrados).

15

5.28 Tipo 28 (galactárico)

20 El material del Tipo 28 se aisló a partir de dos experimentos de LAG usando ácido galactárico y glucónico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en una mezcla de IPA/agua y acetona, respectivamente. El análisis por XRPD del Tipo 28 (ND-0006E-008-15) mostró que el material era cristalino desordenado (figura 51). El análisis por RMN de protón (datos no mostrados) no mostró desplazamiento de picos, ~0,07 equiv. molares de IPA. Los resultados del análisis por TG/DTA mostraron múltiples eventos de endotermia. El Tipo 28 es probablemente un polimorfo de la base libre que se obtiene a partir de diferentes coformadores.

20

25

5.29 Tipo 29 (cetoglutárico)

30 El material del Tipo 29 se aisló a partir de un experimento de sonicación usando ácido cetoglutárico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en THF. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 29 (ND-0006E-005-06, figura 52) mostró que el material era cristalino desordenado y similar al Tipo 25 con picos adicionales observados. El análisis por RMN de protón no mostró desplazamiento de picos, ~0,16 equiv. molares de THF y ~0,9 equiv. molares de ácido cetoglutárico, lo que puede sugerir un posible cocrystal o polimorfo de la base libre de Q203 (datos no mostrados).

35

5.30 Tipo 30 (fumárico)

40 El material del Tipo 30 se aisló a partir de un experimento de sonicación usando ácido cetoglutárico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en THF. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 30 (ND-0006E-005-04, figura 53) mostró que el material era cristalino y el análisis por ¹H RMN (datos no mostrados) no mostró desplazamiento de picos ni disolvente residual, con ~0,85 equiv. molares de ácido fumárico, lo que puede sugerir un posible polimorfo o cocrystal de ácido fumárico de la base libre de Q203.

40

5.31 Tipo 31 (sulfúrico)

45 El material del Tipo 31 se generó a partir de una evaporación lenta seguida de experimento de suspensión a alta

45

temperatura (40 °C) usando ácido sulfúrico y la base libre de Q203 (2:1 de ácido/API) en IPA durante 7 días. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 31 (ND-0006E-007-28, figura 54) mostró que el material era cristalino y la espectroscopia de RMN de protón mostró un desplazamiento de picos significativo sin disolvente residual, lo que sugiere la formación de sal (datos no mostrados). Cabe apreciar la presencia de picos adicionales que pueden explicarse por la degradación. No se determinó la estequiometría.

5.32 Tipo 32

El material del Tipo 32 se generó a partir de experimentos de suspensión a alta temperatura (40 °C) que implicaron diversos ácidos y la base libre de Q203 (2:1 de ácido/API) en IPA. Las condiciones experimentales que conducen al Tipo 32 puro y mezclas del Tipo 32 (con coácido) se destacan en la Tabla 18. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 32 (ND-0006E-007-06) mostró que el material presente era cristalino (figura 55). El análisis por ¹H RMN del material del Tipo 32 no mostró desplazamiento de picos (datos no mostrados) ni disolvente residual y mostró ~0,2 equivalentes molares de coformador. Como este Tipo se obtuvo a partir de diferentes coformadores, es probable que sea un polimorfo de la base libre de Q203.

Tabla 18: Condiciones experimentales que conducen al sólido del Tipo 32 (puro y mezclas)

Formador de sal	N.º de muestra (ND-0006E-)	Disolvente	Resultado	XRPD
gentísico	007-17	IPA	sólido	Tipo 32
glucónico (D)	007-25	IPA	sólido	Tipo 32
glicólico (hidroxiacético)	007-05	IPA	sólido	Tipo 32
cetoglutárico (oxoglutárico)	007-06	IPA	sólido	Tipo 32
maleico	007-20	IPA	sólido	Tipo 32
málico (L)	007-07	IPA	sólido	Tipo 32
malónico	007-08	IPA	sólido	Tipo 32
fosfórico	007-26	IPA	sólido	Tipo 32
piroglutámico (L)	007-11	IPA	sólido	Tipo 32
pirúvico (2-oxopropanoico)	007-21	IPA	sólido	Tipo 32
succínico	007-12	IPA	sólido	Tipo 32
galactárico (múxico)	007-29	IPA	sólido	Tipo 32 + coácido
lactobiónico	007-19	IPA	sólido	Tipo 32 + picos adicionales

5.33 Tipo 33 (bencenosulfónico)

El material del Tipo 33 se generó a partir de un experimento de suspensión a alta temperatura (40 °C) usando BSA y la base libre de Q203 (2:1 de ácido/API) en IPA durante 7 días. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 33 (ND-0006E-007-15, figura 56) mostró que el material era cristalino y la espectroscopia de RMN de protón (datos no mostrados) sugirió una posible formación de sal sin disolvente residual y probablemente una estequiometría de 2:1 de ácido/API. Cabe apreciar similitudes con el Tipo 6 observado.

5.34 Tipo 34 (ácido etano-1,2-disulfónico)

El material del Tipo 34 se generó a partir de un experimento de suspensión a alta temperatura (40 °C) usando EDSA y la base libre de Q203 (2:1 de ácido/API) en IPA durante 7 días. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 34 (ND-0006E-007-22, figura 57) mostró que el material era cristalino desordenado y la espectroscopia de RMN de protón (datos no mostrados) mostró desplazamiento de picos y ningún disolvente residual, lo que sugiere la formación de sal con probablemente una estequiometría de 2:1 de ácido/API.

5.35 Tipo 35 (HCl)

El material del Tipo 35 se generó a partir de una evaporación lenta seguida de experimento de suspensión a alta temperatura (40 °C) usando HCl y la base libre de Q203 (2:1 de ácido/API) en IPA durante 7 días. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 35 (ND-0006E-007-18, figura 58) mostró que el material era cristalino desordenado y la espectroscopia de RMN de protón (datos no mostrados) mostró un desplazamiento de picos que sugería la formación de sal. No se observó ningún disolvente residual ni degradación en el espectro de RMN. No se ha determinado la estequiometría.

5.36 Tipo 36 (HCl)

El material del Tipo 36 se aisló a partir de un experimento de suspensión a temperatura ambiente usando HCl y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en MTBE durante 7 días. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 36 (ND-0006E-004-18, figura 59) mostró que el material era cristalino, con similitudes con el patrón de difracción del Tipo 3 + picos adicionales. El análisis por RMN de protón (datos no mostrados) mostró desplazamiento de picos con

cantidades ínfimas de MTBE residual (0,007 equiv. molares), lo que sugiere la sal HCl de Q203. No se ha determinado la estequiometría.

5.37 Tipo 37 (fosfórico)

El material del Tipo 37 se generó a partir de experimento de suspensión a alta temperatura (40 °C) y la técnica de LAG usando acetona y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API). El análisis por XRPD del sólido del Tipo 37 (ND-0006E-008-13, figura 60) mostró que el material era cristalino. La ligera desviación del valor inicial sugiere la presencia de contenido amorfo.

El análisis por RMN de protón sugiere el desplazamiento de picos con aproximadamente ~0,09 equiv. molares de acetona residual y sal fosfato de Q203 (datos no mostrados). No se ha determinado la estequiometría.

5.38 Tipo 38 (glucónico)

El material del Tipo 38 se aisló de un experimento de fusión conjunta usando glucónico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API). El análisis por XRPD del sólido del Tipo 38 (ND-0006E-009-07, figura 61) mostró que el material era cristalino. La desviación del valor inicial sugiere la presencia de contenido amorfo. El análisis por RMN de protón (datos no mostrados) no mostró desplazamiento de picos como era de esperar, ni restos de disolvente residual ni presencia de coformador. Los resultados de TG/DTA (datos no mostrados) mostraron una fusión a una temperatura de inicio de 164 °C y otra endoterma inicial a 218 °C asociada con la pérdida de peso. Estos resultados sugieren que el Tipo 38 es probablemente un polimorfo de la base libre.

5.39 Tipo 39 (múltiples coformadores)

El material del Tipo 39 se aisló a partir de experimentos de fusión conjunta usando múltiples coformadores (malónico, pirúvico, sacarina) y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API). El análisis por XRPD del sólido del Tipo 39 (ND-0006E-009-06, figura 62) mostró que el material era cristalino. Una desviación del valor inicial sugiere la presencia de contenido amorfo. El análisis por RMN de protón (datos no mostrados) no mostró desplazamiento de picos con aproximadamente 0,9 equiv. molares de coformadores, lo que sugiere un potencial cocrystal o polimorfo de la base libre.

Tabla 19: Condiciones experimentales que conducen al sólido del Tipo 39 (puro y mezclas)

Formador de sal	N.º de muestra (ND-0006E-)	Ácido:API (relación molar)	Resultado	XRPD
malónico	009-03	1:1 equiv. molares	sólido	Tipo 39
pirúvico (2-oxopropanoico)	009-06	1:1 equiv. molares	sólido	Tipo 39
sacarina	009-09	1:1 equiv. molares	sólido	Tipo 39 + sacarina

5.40 Tipo 40 (múltiples coformadores)

El material del Tipo 40 se aisló a partir de experimentos de suspensión a AT y LAG usando múltiples coformadores (malónico, pirúvico, piroglutámico, etc.) y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API). El análisis por XRPD de uno del sólido del Tipo 40 (ND-0006E-008-10, figura 63) mostró que el material era cristalino. Una ligera desviación del valor inicial sugiere la presencia de contenido amorfo. El análisis por RMN de protón no mostró desplazamiento de picos con aproximadamente 0,3 equiv. molares de acetona residual y sin restos de coformador, lo que sugiere probablemente un polimorfo de la base libre (datos no mostrados).

Tabla 20: Condiciones experimentales que conducen al sólido del Tipo 40 (puro y mezclas)

Formador de sal	N.º de muestra (ND-0006E-)	Ácido:API (relación molar)	Resultado	XRPD
malónico	008-05	1:1 equiv. molares	sólido	Tipo 40
pirúvico (2-oxopropanoico)	008-10	1:1 equiv. molares	sólido	Tipo 40
glicólico (hidroxiacético)	010-02	1:1 equiv. molares	sólido	Tipo 40
malónico	010-03	1:1 equiv. molares	sólido	Tipo 40
piroglutámico (L)	010-06	1:1 equiv. molares	sólido	Tipo 40
pirúvico (2-oxopropanoico)	010-08	1:1 equiv. molares	sólido	Tipo 40
glucónico (D)	010-11	1:1 equiv. molares	sólido	Tipo 40
cítrico	008-03	1:1 equiv. molares	sólido	Tipo 40 + picos adicionales

(continuación)

Formador de sal	N.º de muestra (ND-0006E-)	Ácido:API (relación molar)	Resultado	XRPD
glicólico (hidroxiacético)	008-04	1:1 equiv. molares	sólido	Tipo 40 + picos adicionales
piroglutámico (L)	008-07	1:1 equiv. molares	sólido	Tipo 40 + Forma A + ácido libre

5.41 Tipo 41 (múltiples coformadores)

- 5 El material del Tipo 41 se aisló a partir de experimentos de suspensión a AT y LAG usando múltiples coformadores (lactobiónico, ascórbico, 2-furoico, galactárico) y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API). El análisis por XRPD de uno del sólido del Tipo 41 (ND-0006E-008-09, figura 64) mostró que el material era cristalino. Una ligera desviación del valor inicial sugiere la presencia de contenido amorfo. El análisis por RMN de protón no mostró desplazamiento de picos con aproximadamente 0,3 equiv. molares de acetona residual y sin restos de coformador, lo que sugiere probablemente el Tipo 41 como polimorfo de la base libre (datos no mostrados).

Tabla 21: Condiciones experimentales que conducen al sólido Tipo 41 (puro y mezclas)

Formador de sal	Muestra n.º (ND-0006E-)	Ácido:API (relación molar)	Resultado	XRPD
lactobiónico	010-01	1:1 equiv. molar	sólido	Tipo 4
ascórbico	010-07	1:1 equiv. molar	sólido	Tipo 41
lactobiónico	008-01	1:1 equiv. molar	sólido	Tipo 41
2-furoico	010-14	1:1 equiv. molar	sólido	Tipo 41 + T28
galactárico (múxico)	010-01	1:1 equiv. molar	sólido	Tipo 41 + T28

5.42 Tipo 42 (gentísico)

- 15 El material del Tipo 42 se aisló a partir de un experimento de LAG usando gentísico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en acetona. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 42 (ND-0006E-008-08, figura 65) mostró que el material era cristalino. Una ligera desviación del valor inicial sugiere la presencia de contenido amorfo. El análisis por RMN de protón no mostró desplazamiento de picos, ~0,14 equiv. molares de acetona (~1,12 % de p/p) y ~0,67 equiv. molares de coformador (datos no mostrados). El análisis por TG/DTA mostró una pérdida de peso de 25 a 113 °C (probable humedad) y se observó una endoterminia inicial a aproximadamente 121 °C. Estos resultados sugieren un polimorfo o un cocrystal potencial de la base libre de Q203. Se necesitaría un análisis adicional para confirmar una de estas suposiciones.

5.43 Tipo 43 (ascórbico)

- 25 El material del Tipo 43 se aisló a partir de un experimento de LAG usando ascórbico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en una mezcla de IPA/agua. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 43 (ND-0006E-008-02, figura 66) mostró que el material era cristalino. Una ligera desviación del valor inicial sugiere la presencia de contenido amorfo. El análisis por RMN de protón (datos no mostrados) no mostró desplazamiento de picos como era de esperar, ni IPA residual y mostró ~0,8 equiv. molares de coformador. El análisis por TG/DTA mostró una pérdida de peso de 25 a ~131 °C de ~0,9 % probablemente atribuible a la humedad del agua. Se observaron dos eventos endotérmicos al inicio de 136 y 158 °C asociados con una pérdida de peso constante de ~11 % de 130 a 300 °C. Estos resultados sugieren que el Tipo 43 puede ser una mezcla de polimorfos (base libre y coformador) o un cocrystal potencial de Q203. Se requeriría un análisis adicional para comprender mejor la naturaleza de este Tipo.

5.44 Tipo 44 (sacarina)

- 40 El material del Tipo 44 se aisló a partir de un experimento de LAG usando sacarina y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en una mezcla de IPA/agua. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 44 (ND-0006E-008-14, figura 67) mostró que el material era cristalino desordenado. Una ligera desviación del valor inicial sugiere la presencia de contenido amorfo. El análisis por RMN de protón (datos no mostrados) mostró desplazamiento de picos con ~0,5 equiv. molares de IPA, lo que sugiere un hemisolvato de IPA de sal de sacarina de Q203. Experimentos posteriores pueden conducir a la sal de sacarina no solvatada de Q203.

5.45 Tipo 45 (oxálico)

- 45 El material del Tipo 45 se aisló a partir de un experimento de suspensión a AT (40 °C) usando oxálico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en acetona durante 5 días. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 45 (ND-0006E-010-04, figura 68) mostró que el material era cristalino. Una ligera desviación del valor inicial sugiere la presencia de contenido amorfo. El análisis por RMN de protón mostró desplazamiento de picos con ~0,06 equiv. molares de acetona, lo que sugiere la formación de sal de sal oxalato de Q203 (datos no mostrados).

5.46 Tipo 46 (oxálico)

5 El material del Tipo 46 se aisló a partir de un experimento de suspensión a AT (40 °C) usando oxálico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en metanol durante 5 días. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 46 (ND-0006E-010-05, figura 69) mostró que el material era cristalino. Una ligera desviación del valor inicial sugiere la presencia de contenido amorfo. El análisis por RMN de protón (datos no mostrados) no mostró desplazamiento de picos, lo que sugiere un polimorfo de la base libre.

10 5.47 Tipo 47 (sacarina)

15 El material del Tipo 47 se aisló a partir de un experimento de suspensión a AT (40 °C) usando sacarina y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en una mezcla de IPA/agua durante 5 días. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 47 (ND-0006E-010-13, figura 70) mostró que el material era cristalino. Una ligera desviación del valor inicial sugiere la presencia de contenido amorfo. El análisis por RMN de protón (datos no mostrados) mostró desplazamiento de picos con restos de IPA, ~0,7 equiv. mol de coformador, lo que sugiere la formación de sal de sal de sacarina de Q203.

20 5.48 Tipo 48 (salicílico)

25 El material del Tipo 48 se aisló a partir de un experimento de evaporación lenta usando salicílico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en una mezcla de THF/acetona. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 47 (ND-0006E-003-34, figura 71) mostró que el material era cristalino. El análisis por RMN de protón no mostró desplazamiento de picos, ~0,9 equiv. molares de coformador, ~0,1 equiv. molares de THF y sin acetona residual, lo que sugiere un potencial cocrystal o polimorfo de la base libre (datos no mostrados).

5.49 Tipo 49 (nítrico)

30 El material del Tipo 49 se aisló a partir de un experimento de sonicación usando nítrico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en THF. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 49 (ND-0006E-005-30, figura 72) mostró que el material era cristalino, muy similar al Tipo 3 con picos adicionales. El análisis por RMN de protón (datos no mostrados) mostró desplazamiento de picos con ~0,25 equiv. molares de THF, lo que sugiere que probablemente el Tipo 49 sea una sal nitrato de Q203.

35 5.50 Tipo 50 (pamoico)

40 El material del Tipo 50 se aisló a partir de un experimento de suspensión a TA usando pamoico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en MTBE durante 5 días. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 50 (ND-0006E-004-33, figura 73) mostró que el material era cristalino, muy similar al Tipo 3 con picos adicionales. El análisis por RMN de protón (datos no mostrados) no mostró desplazamiento de picos con ~0,07 equiv. molares de MTBE y ~0,65 equiv. molares de coformador, lo que sugiere probablemente un polimorfo de la base libre de Q203 o cocrystal.

5.51 Tipo 51 (pamoico)

45 El material del Tipo 51 se aisló a partir de un experimento de sonicación usando pamoico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en THF. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 51 (ND-0006E-005-33, figura 74) mostró que el material era cristalino. El análisis por RMN de protón (datos no mostrados) no mostró desplazamiento de picos con ~0,02 equiv. molares de THF y ~0,9 equiv. molares de coformador, lo que sugiere posiblemente un polimorfo de la base libre de Q203 o cocrystal.

50

5.52 Tipo 52 (salicílico)

55 El material del Tipo 52 se aisló a partir de un experimento de suspensión a TA usando salicílico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en MTBE durante 5 días. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 52 (ND-0006E-005-33, figura 75) mostró que el material era cristalino y que presentaba similitudes con el Tipo 3. El análisis por RMN de protón (datos no mostrados) no mostró desplazamiento de picos, ~0,36 equiv. molares de coformador, ~0,40 equiv. molares de MTBE, lo que sugiere probablemente un polimorfo de la base libre de Q203.

60 5.53 Tipo 53 (salicílico)

65 El material del Tipo 53 se aisló a partir de un experimento de sonicación usando salicílico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido/API) en THF. El análisis por XRPD del sólido del Tipo 53 (ND-0006E-005-34, figura 76) mostró que el material era cristalino. El análisis por RMN de protón (datos no mostrados) no mostró desplazamiento de picos, ~1 equiv. molar de coformador, ~0,04 equiv. molares de THF (~0,4 % p/p). El análisis por TG/DTA (datos no mostrados) mostró una pérdida de peso de ~0,9 % de 25 °C a ~125 °C probablemente atribuible a la humedad, a continuación se observa una endotermia a ~132 °C asociada con una pérdida de peso hasta 300 °C, ~20 % de la

cual puede atribuirse probablemente a la pérdida de ácido salicílico. Estos resultados sugieren un potencial cocrystal de la FB de Q203, pero necesitaría confirmarse mediante un análisis adicional.

5.54 Tipo 54 (metanosulfónico)

5 El material del Tipo 54 se aisló a partir de un experimento de suspensión a temperatura ambiente usando ácido metanosulfónico y la base libre de Q203 (1:1 de ácido:API) en MTBE durante 5 días. El análisis por XPRD del Tipo 54 (ND-0006E-004-23) mostró que el material era cristalino y desordenado y muy similar al Tipo 3 (figura 77). El análisis por RMN de protón (datos no mostrados) mostró desplazamiento de picos, ~0,18 equiv. molares de MTBE, lo que sugiere la formación de sal con una estequiometría de 1:1.

6 Evaluación de candidatos de Q203 (sal/cocrystal)

15 Todos los datos generados a partir de este estudio se han reunido en la siguiente tabla para determinar la selección de candidatos de particular interés.

Tabla 22: Evaluación de sólidos de sal/cocrystal de Q203 (clasificados por coformador)

Contraíón (clase) ¹	clase	Tipo	XRPD ²	Estrés por HR (20 °C/75 % de HR) ³	Facilidad del proceso	Datos de RMN (ácido:API)	TG/DTA	Ac. Sol. (mg/ml) ⁴
2-furoico	Gras	13	✓ ✓	-	suspensión (20 °C) sonicación evaporación lenta/suspensión (40 °C)	Sin PS, sin disolvente residual	-	-
cetoglutarico (oxoglutarico)	Gras	16	✓ o ✓	-	Suspensión a TA MTBE	PS a 2,9 ppm ~0,02 equiv. mol de MTBE 1:1 de estequiomet.	-	-
cetoglutarico (oxoglutarico)	Gras	29	✓ ✓ o ✓ (cantidad muy lim.)	-	sonicación THF	Sin PS, ~0,16 equiv. mol de THF ~0,9 equiv. mol de coformador	-	-
sacarina	Gras	44	✓	-	LAG IPA/agua	PS, Posiblemente hemisolvato de IPA ~0,5 equiv. mol de IPA	-	-
sacarina	Gras	47	✓ ✓ ✓ (cantidad lim.)	-	Suspensión a AT IPA/agua	PS, Traza de IPA, ~0,7 equiv. mol de coformador	-	-
urea	Gras	5	✓ ✓ ✓	-	Suspensión a TA MTBE y suspensión a AT IPA Evap. lenta THF/MeOH	Sin PS, Sin disolvente residual	-	-

ES 2 989 906 T3

(continuación)

Contraíón (clase) ¹	clase	Tipo	XRPD ²	Estrés por HR (20 °C/75 % de HR) ³	Facilidad del proceso	Datos de RMN (ácido:API)	TG/DTA	Ac. Sol. (mg/ml) ⁴
ascórbico	1	43	✓ ✓ ^o ✓	-	LAG IPA/agua	Sin PS, sin disolvente residual ~0,8 equiv. mol de coformador	-	-
cítrico	1	14	✓ ✓	-	Suspensión a TA MTBE	Sin PS, sin disolvente residual	-	-
fumárico	1	4	✓ ✓ ✓	-	evap. lenta MeOH/THF	sin PS, ~0,5 equiv. mol de MeOH posiblemente hemisolvatado de MeOH	-	-
fumárico	1	15	✓ ✓ ✓	-	Obtenido 2 veces por suspensión (TA y 40 °C)	Sin PS, sin disolvente residual	-	-
fumárico	1	30	✓ ✓	-	Obtenido una vez, sonicación	Sin PS, sin disolvente residual	-	-
Galactárico	1	28	✓ ✓ o ✓ ✓	-	LAG IPA/agua	Sin PS, ~0,07 equiv. mol de IPA-	-	-
glucónico	1	38	✓ ✓	-	fusión conjunta	Sin PS, sin disolvente residual	-	-
HCl	1	35	✓ ✓ (cantidad lim.)	-	Suspensión a AT IPA	PS, sin disolvente residual	-	-
HCl	1	36	✓ ✓ (cantidad lim.)	estable	Suspensión a TA MTBE	PS, restos de MTBE	-	<0,31
maleico	1	18	✓ ✓ o ✓ ✓	-	Suspensión a TA MTBE	PS, ~0,2 equiv. mol de MTBE, picos adicionales 1:1 de estequiom.	-	-
málico (L)	1	24	✓ ✓ (cantidad lim.)	-	Suspensión a TA MTBE, sonicación THF	Sin PS, sin disolvente residual, 1 equiv. mol de coformador	-	-
fosfórico	1	37	✓ ✓ ✓	-	LAG acetona	PS, ~0,09 equiv. mol de acetona	-	-
succínico	1	22	✓ ✓ o ✓ ✓ ✓ (cantidad lim.)	estable	Suspensión a TA MTBE	Sin PS, sin disolvente residual ~1 equiv. mol de coformador	-	<0,47

ES 2 989 906 T3

(continuación)

Contraíón (clase) ¹	clase	Tipo	XRPD ²	Estrés por HR (20 °C/75 % de HR) ³	Facilidad del proceso	Datos de RMN (ácido:API)	TG/DTA	Ac. Sol. (mg/ml) ⁴
sulfúrico	1	31	 (cantidad lim.)	Delicuescente	Suspensión a AT IPA	PS, sin disolvente residual, picos adicionales (grados)	-	<0,40
Tartárico (L)	1	21	 (cantidad lim.)	-	Suspensión a TA y AT usando MTBE/IPA	Sin PS, ~0,6 equiv. mol de coformador Un pico adicional	-	-
Bencenosulfónico	2	6		estable	evap. lenta THF/acetona	PS, ~0,25 equiv. mol de THF	-	<0,54
Bencenosulfónico	2	12		estable	sonicación IPA	PS, ~0,03 equiv. mol de THF 1:1 de estequiom.	-	<0,47
Bencenosulfónico	2	33		-	Suspensión a AT IPA	PS, sin disolvente residual Probablemente 2:1 de estequiom.	-	-
EDSA	2	9		estable	evap. lenta THF/acetona Suspensión a TA MTBE sonicación THF	PS, ~0,07 equiv. mol de MTBE, 1:1 de estequiom.	-	<0,46
EDSA	2	34		-	Suspensión a AT IPA	PS, sin disolvente residual 2:1 de estequiom.	-	-
gentísico	2	19		-	Obtenido una vez, suspensión (TA)	Sin PS, ~0,1 equiv. mol de MTBE, ~0,2 equiv. mol de coformador	-	-
gentísico	2	27	 (cantidad muy lim.)	-	Evap. lenta	Sin PS, ~0,5 equiv. mol de THF, ~2 equiv. mol de coformador	-	-
gentísico	2	42		-	LAG	Sin PS, ~0,14 equiv. mol de acetona ~0,7 equiv. mol de coformador	-	-

ES 2 989 906 T3

(continuación)

Contraíón (clase) ¹	clase	Tipo	XRPD ²	Estrés por HR (20 °C/75 % de HR) ³	Facilidad del proceso	Datos de RMN (ácido:API)	TG/DTA	Ac. Sol. (mg/ml) ⁴
MSA	2	54	✓ ✓ (cantidad lim.)	-	Suspensión a TA MTBE	PS, ~0,18 equiv. mol de MTBE 1:1 de estequiom.	-	-
NDSA	2	10	✓ ✓ ^o ✓	-	Evap. lenta THF/acetona, sonicación THF	PS, ~0,5 equiv. mol de THF 2:1 de estequiom.	-	-
NDSA	2	11	✓ ✓	-	Evap. lenta THF	PS, ~0,7 equiv. mol de THF Sal de Q203	-	-
NDSA	2	17	✓ ✓ o ✓ ✓	-	Suspensión a TA MTBE	PS, ~0,08 equiv. mol de MTBE 2:1 de estequiom.	-	-
NDSA	2	26	✓ ✓ o ✓ ✓	estable	Suspensión a AT IPA	PS, ~0,04 equiv. mol de IPA,	-	<0,40
oxálico	2	45	✓ ✓ ✓	-	Suspensión a AT acetona	PS, ~0,06 equiv. mol de acetona	-	-
pamoico	2	50	✓ ✓ ✓	-	Suspensión a TA MTBE	Sin PS, ~0,07 equiv. mol de MTBE, ~0,65 equiv. mol de coformador	-	-
pamoico	2	51	✓ ✓ ✓	-	Sonicación THF	Sin PS, ~0,02 equiv. mol de THF, ~0,9 equiv. mol de coformador	-	-
pTSA	2	Pat. A	✓ ✓ ✓	estable	Suspensión a AT IPA	Pico adicional a 3,45 ppm 2:1 de estequiom.	-	<0,38
pTSA	2	7	✓ ✓ ✓	-	Evap. lenta acetona, sonicación THF	PS, sin disolvente residual Picos adicionales 1:1 de estequiom.	-	-
pTSA	2	8	✓ ✓ ✓	-	Evap. lenta THF/acetona	PS, ~0,15 equiv. mol de THF 2:1 de estequiom.	-	-

(continuación)

Contraíón (clase) ¹	clase	Tipo	XRPD ²	Estrés por HR (20 °C/75 % de HR) ³	Facilidad del proceso	Datos de RMN (ácido:API)	TG/DTA	Ac. Sol. (mg/ml) ⁴
pTSA	2	20	✓✓ ✓	estable	Suspensión a TA MTBE	PS, ~0,01 equiv. mol de MTBE 1:1 de estequiometría.	-	<0,30
mandélico (DL)	3	23	✓✓ ✓	-	Suspensión a TA y AT MTBE e IPA, sonicación THF	Sin PS, restos de disolvente residual, ~0,8 equiv. mol de coformador	-	-
Nítrico	3	49	✓✓ ^o ✓ (cantidad muy lim.)	-	Sonicación THF	PS, ~0,25 equiv. molares de THF	-	-
salicílico	3	48	✓✓ ✓	-	Suspensión a AT THF/acetona	Sin PS, ~0,1 equiv. mol de THF, ~0,9 equiv. mol de coformador	-	-
salicílico	3	52	✓✓	-	Suspensión a TA MTBE	Sin PS, ~0,4 equiv. mol de MTBE ~0,4 equiv. mol de coformador	-	-
salicílico	3	53	✓✓ ✓ ^o ✓	-	Sonicación THF	Sin PS, ~0,04 equiv. mol de THF ~1 equiv. mol de coformador	Inicio de fusión a 132 °C	-

1. Clase farmacéutica, clase 1 = menos tóxico y uso sin restricciones como formador de sal, clase 2 = baja toxicidad y buena tolerabilidad pero no es de origen natural, clase 3 = podría ser interesante en circunstancias particulares

2. ✓ ✓ ✓ = buena cristalinidad, = baja cristalinidad

3. Prueba de delicuescencia, muestra sometida a estrés durante varios días al 75 % de HR

4. Valores aproximados enumerados en función de los medidos mediante la adición de alícuotas en agua sin tampón PS: desplazamiento de picos; estequiometría: estequiometría de ácido/API; equiv. mol: equivalente molar; TA y AT: temperatura ambiente y alta temperatura

Se ha realizado una selección a partir de los resultados anteriores basándose en múltiples criterios tales como panorama de polimorfismo, cristalinidad, clase, naturaleza de cada tipo (sal o cocrystal potencial), toxicidad específica, comportamiento térmico, etc.

5

Los tres candidatos que los presentes inventores han identificado como particularmente útiles son las tres primeras entradas de la siguiente tabla (véase la Tabla 23).

Tabla 23: Selección de sólidos de sal/cocrystal de Q203 (3 candidatos mostrados en negrita como las tres primeras entradas)

Contraíón (clase) ¹	clase	Tipo	XRPD ²	Estrés por HR (20 °C/75 % de HR) ³	Facilidad del proceso	Datos de RMN (ácido:API)	TG/DTA	Ac. Sol. (mg/ml) ⁴
HCl	1	36	v v (cantidad lim.)	estable	Suspensión a TA MTBE	PS, restos de MTBE	-	<0,31
fosfórico	1	37	✓✓ ✓	-	LAG acetona	PS, - 0,09 equiv. mol de acetona	-	-
pTSA	2	20	✓✓ ✓	estable	Suspensión a TA MTBE	PS, ~0,01 equiv. mol de MTBE 1:1 de estequiom.	-	<0,30
2-furoico	Gras	13	✓✓	-	suspensión (20 °C) sonicación evaporación lenta/suspensión (40 °C)	Sin PS, sin disolvente residual	-	-
cetoglutárico (oxoglutárico)	Gras	16	✓✓ o ✓	-	Suspensión a TA MTBE	PS a 2,9 ppm ~0,02 equiv. mol de MTBE 1:1 de estequiom.	-	-
sacarina	Gras	47	✓✓ ✓ (cantidad lim.)	-	Suspensión a AT IPA/agua	PS, Trazas de IPA, ~0,7 equiv. mol de coformador	-	-
urea	Gras	5	✓✓ ✓	-	Suspensión a TA MTBE y suspensión a AT IPA Evap. lenta THF/MeOH	Sin PS, Sin disolvente residual	-	-
cítrico	1	14	✓✓	-	Suspensión a TA MTBE	Sin PS, sin disolvente residual	-	-
fumárico	1	15	✓✓ ✓	-	suspensión (TA y 40 °C)	Sin PS, sin disolvente residual	-	-
fumárico	1	30	✓✓	-	Obtenido una vez, sonicación	Sin PS, sin disolvente residual	-	-
Galactárico	1	28	✓✓ o ✓	-	LAG IPA/agua	Sin PS, ~0,07 equiv. mol de IPA-	-	-
glucónico	1	38	✓✓	-	fusión conjunta	Sin PS, sin disolvente residual	-	-
HCl	1	35	✓✓ (cantidad lim.)	-	Suspensión a AT IPA	PS, sin disolvente residual	-	-

ES 2 989 906 T3

(continuación)

Contraíón (clase) ¹	clase	Tipo	XRPD ²	Estrés por HR (20 °C/75 % de HR) ³	Facilidad del proceso	Datos de RMN (ácido:API)	TG/DTA	Ac. Sol. (mg/ml) ⁴
maleico	1	18		-	Suspensión a TA MTBE	PS, ~0,2 equiv. mol de MTBE, picos adicionales 1:1 de estequiom.	-	-
málico (L)	1	24		-	Suspensión a TA MTBE, sonicación THF	Sin PS, sin disolvente residual, 1 equiv. mol de coformador	-	-
fosfórico	1	37		-	LAG acetona	PS, ~0,09 equiv. mol de acetona	-	-
succínico	1	22		estable	Suspensión a TA MTBE	Sin PS, sin disolvente residual ~1 equiv. mol de coformador	-	<0,47
Tartárico (L)	1	21		-	Suspensión a TA y AT usando MTBE/IPA	Sin PS, ~0,6 equiv. mol de coformador Un pico adicional	-	-
Bencenosulfónico	2	12		estable	sonicación IPA	PS, ~0,03 equiv. mol de THF 1:1 de estequiom.	-	<0,47
Bencenosulfónico	2	33		-	Suspensión a AT IPA	PS, sin disolvente residual Probablemente 2:1 de estequiom.	-	-
EDSA	2	9		estable	evap. lenta THF/acetona Suspensión a TA MTBE sonicación THF	PS, ~0,07 equiv. mol de MTBE, 1:1 de estequiom.	-	<0,46
EDSA	2	34		-	Suspensión a AT IPA	PS, sin disolvente residual 2:1 de estequiom.	-	-
gentísico	2	27		-	Evap. lenta	Sin PS, ~0,5 equiv. mol de THF, ~2 equiv. mol de coformador	-	-

ES 2 989 906 T3

(continuación)

Contraíón (clase) ¹	clase	Tipo	XRPD ²	Estrés por HR (20 °C/75 % de HR) ³	Facilidad del proceso	Datos de RMN (ácido:API)	TG/DTA	Ac. Sol. (mg/ml) ⁴
gentísico	2	42	✓ ✓ o ✓ ✓	-	LAG	Sin PS, ~0,14 equiv. mol de acetona ~0,7 equiv. mol de coformador	-	-
MSA	2	54	✓ ✓ (cantidad lim.)	-	Suspensión a TA MTBE	PS, ~0,18 equiv. mol de MTBE 1:1 de estequiom.	-	-
NDSA	2	17	✓ ✓ ✓ o ✓ ✓	-	Suspensión a TA MTBE	PS, ~0,08 equiv. mol de MTBE 2:1 de estequiom.	-	-
NDSA	2	26	✓ ✓ ✓ o ✓ ✓	estable	Suspensión a AT IPA	PS, ~0,04 equiv. mol de IPA 1:1 de estequiom.	-	<0,40
oxálico	2	45	✓ ✓ ✓	-	Suspensión a AT acetona	PS, ~0,06 equiv. mol de acetona	-	-
pamoico	2	51	✓ ✓ ✓	-	Sonicación THF	Sin PS, ~0,02 equiv. mol de THF, ~0,9 equiv. mol de coformador	-	-
pTSA	2	Pat. A	✓ ✓ ✓	estable	Suspensión a AT IPA	Pico adicional a 3,45 ppm 2:1 de estequiom.	-	<0,38
pTSA	2	20	✓ ✓ ✓	estable	Suspensión a TA MTBE	PS, ~0,01 equiv. mol de MTBE 1:1 de estequiom.	-	<0,30
mandélico (DL)	3	23	✓ ✓ ✓	-	Suspensión a TA y AT MTBE e IPA, sonicación THF	Sin PS, restos de disolvente residual, ~0,8 equiv. mol de coformador	-	-
Nítrico	3	49	✓ ✓ o ✓ (cantidad muy lim.)	-	Sonicación THF	PS, ~0,25 equiv. molares de THF	-	-
salicílico	3	48	✓ ✓ ✓	-	Suspensión a AT THF/acetona	Sin PS, ~0,1 equiv. mol de THF, ~0,9 equiv. mol de coformador	-	-

(continuación)

Contraíón (clase) ¹	clase	Tipo	XRPD ²	Estrés por HR (20 °C/75 % de HR) ³	Facilidad del proceso	Datos de RMN (ácido:API)	TG/DTA	Ac. Sol. (mg/ml) ⁴
salicílico	3	52	✓ ✓	-	Suspensión a TA MTBE	Sin PS, ~0,4 equiv. mol de MTBE ~0,4 equiv. mol de coformador	-	-
salicílico	3	53	✓ ✓ ✓ o ✓ ✓	-	Sonicación THF	Sin PS, ~0,04 equiv. mol de THF ~1 equiv. mol de coformador	Inicio de fusión a 132 °C	

1. Clase farmacéutica, clase 1 = menos tóxico y uso sin restricciones como formador de sal, clase 2 = baja toxicidad y buena tolerabilidad pero no es de origen natural, clase 3 = podría ser interesante en circunstancias particulares

2. ✓ ✓ ✓ = buena cristalinidad, = baja cristalinidad

3. Prueba de delicuescencia, muestra sometida a estrés durante varios días al 75 % de HR

4. Valores aproximados enumerados en función de los medidos mediante la adición de alícuotas en agua sin tampón
PS: desplazamiento de picos; estequiometría: estequiometría de ácido/API; equiv. mol: equivalente molar; TA y AT: temperatura ambiente y alta temperatura

7 Aumento de sales seleccionadas

7.1 P-TSA (ND-6E-012-01)

5 Se añadió API (1 g) a un vial de centelleo que contenía THF (18 ml). Se añadieron semillas del sólido del Tipo 20 (ND-0007E-004-16) a la solución, que no se disolvió. Se añadió pTSA disuelto en acetona (342 mg, 18 ml) a la solución de API. Se observó precipitación con agitación. El análisis por RMN de protón después de T = 1 d sugirió que se había formado la sal de pTSA (1,3 equiv. molares con un pico adicional a 8,6 ppm). El sólido se aisló y se suspendió en MTBE durante 3 días. El análisis de XRPD del sólido resultante confirmó el Tipo 20.

7.2 Fosfato (ND-6E-012-02)

15 Se añadió H₂PO₄ concentrado (122,8 ul) a un vial de centelleo que contenía acetona (7,5 ml). Se añadieron semillas del sólido del Tipo 37 (ND-0007E-008-13) a la solución, que no se disolvió. Se añadió API (1 g) al vial con agitación, lo que dio como resultado un bloque de sólido. Se agitó vorticialmente hasta obtener una suspensión espesa. La suspensión (que no se mezclaba bien) se volvió más mezclable después de ~10 min a 40 °C. Se tomó una muestra a T = 1 día para el análisis por RMN de protón que mostró ~0,43 equiv. molares de acetona. La suspensión se dejó en reposo durante T = 5 días, antes del aislamiento del sólido por filtración. El análisis de XRPD mostró el Tipo 37.

7.3 HCl(ND-6E-012-03)

25 Se añadió HCl concentrado (147,3 ul) a un vial de centelleo que contenía THF (18 ml). Se añadieron semillas del sólido del Tipo 36 (ND-0007E-004-18) a la solución, que se disolvió. La solución de HCl/THF se añadió a API (1 g), lo que dio como resultado una solución. La solución se sembró de nuevo con el sólido T36, que se disolvió. La solución se sometió a evaporación en una atmósfera de nitrógeno durante ~5 min hasta que la solución se volvió turbia. Se añadieron semillas de T36, lo que dio como resultado una suspensión. La solución se evaporó en una atmósfera de nitrógeno con agitación. El análisis por XRPD mostró un Tipo 55 novedoso. El análisis de RMN de protón mostró un desplazamiento de picos que confirma la formación de sal.

8 Análisis del perfil de pH

35 El perfil de pH se ha evaluado en los tres candidatos de sal de Q203 (monotosilato, fosfato y HCl). El método HPLC se detalla en la Sección 2.3.6.

8.1 Verificación del método de HPLC

40 El método de HPLC se verificó inicialmente para determinar su idoneidad para el uso, y se estableció un intervalo de trabajo de 0,0625 mg/ml a 0,5 mg/ml para Q203. (Cabe apreciar que el diluyente se cambió a metanol, ya que el material no era soluble en el diluyente que se enumera en el método suministrado). Las muestras de los

experimentos de solubilidad se diluyeron cuando fue necesario para que la concentración de API se encontrara dentro del intervalo de concentración de trabajo. Se encontró una linealidad de $R^2 = 0,999$, lo que demuestra un ajuste realmente bueno (datos no mostrados).

5 8.2 Perfil de solubilidad según el pH

La solubilidad de las sales a pH 1, 4,5, 6,8 y 7,5 se determinó como se describe en la sección 2.3.6 y 2.3.7. El pTSA mantuvo el mismo patrón después de la suspensión en un tampón a pH 1 y exhibió una solubilidad promedio de ~0,33 mg/ml. Sin embargo, a pH 4,5 y superior, la sal pTSA se convirtió en el Tipo 28, que se encontró que era un polimorfo de la base libre a partir de los análisis por XRPD y RMN de protón y había mostrado una solubilidad muy limitada (<0,00037 mg/ml), véase la Tabla 25.

Este también fue el caso de la sal fosfato a pH 4,5 y superior, pero después de la suspensión en un tampón a pH 1 se convirtió en una nueva sal HCl, el Tipo 56. El Tipo 56 también se observó a partir de todos los sólidos aislados de los experimentos de solubilidad de HCl. La mayor solubilidad fue ~5,58 mg/ml, observada a partir de la sal HCl Tipo 56 a pH 1 (la muestra LMcG-0007E-004-09_1 se descartó ya que esta cifra era significativamente inferior a los otros tres valores y puede haber sido un error de dilución). Los resultados seleccionados (trazos de XRPD de sólidos aislados después de los experimentos de solubilidad del pH) también se muestran en la figura 78.

20

Tabla 24: Resultados de la formación de perfil de solubilidad del pH

Muestra n.º (LMcG-0007E-004-)	Entrada	pH final	Tiempo de muestreo (h)	XRPD	RMN	Concentración por HPLC basada en est. prom. (mg/ml)
-	Ditosilato	1	-	-	-	1,45 (resultado del cliente)
01_1	Sal pTSA, Tipo 20 (ND-0006E-012-01)	1,2	24	Sal pTSA T20 cristalino	-	0,33
01_2	Sal pTSA, Tipo 20 (ND-0006E-012-01)	1,14	24	Sal pTSA T20 cristalino	-	0,32
02_1	Sal pTSA, Tipo 20 (ND-0006E-012-01)	4,1	23	Tipo 28 desordenado	-	3,66E-04
02_2	Sal pTSA, Tipo 20 (ND-0006E-012-01)	4,47	23	Tipo 28 desordenado	-	3,33E-04
03_1	Sal pTSA, Tipo 20 (ND-0006E-012-01)	6,45	22,5	Tipo 28 desordenado	sin PS	3,12E-04
03_2	Sal pTSA, Tipo 20 (ND-0006E-012-01)	6,71	2,25	Tipo 28 desordenado	-	3,07E-04
04_1	Sal pTSA, Tipo 20 (ND-0006E-012-01)	7,49	72	Tipo 28 desordenado	-	1,20E-04
04_2	Sal pTSA, Tipo 20 (ND-0006E-012-01)	7,3	72	Tipo 28 desordenado	-	3,97E-05
05_1	Sal fosfato, Tipo 37 (ND-0006E-012-02)	1,23	24	Sal HCl T56 v. desordenado	-	5,33

ES 2 989 906 T3

(continuación)

Muestra n.º (LMcG- 0007E-004-)	Entrada	pH final	Tiempo de muestreo (h)	XRPD	RMN	Concentración por HPLC basada en est. prom. (mg/ml)
05_2	Sal fosfato, Tipo 37 (ND-0006E- 012-02)	1,18	24	Sal HCl T56 v. desordenado	PS más alto	5,64
06_1	Sal fosfato, Tipo 37 (ND-0006E- 012-02)	4,1	23	Tipo 28 desordenado	-	3,84E-04
06_2	Sal fosfato, Tipo 37 (ND-0006E- 012-02)	4,27	23	Tipo 28 desordenado	-	3,36E-04
07_1	Sal fosfato, Tipo 37 (ND-0006E- 012-02)	6,33	22,5	Tipo 28 desordenado	-	2,80E-04
07_2	Sal fosfato, Tipo 37 (ND-0006E- 012-02)	6,79	22,5	Tipo 28 desordenado	-	2,97E-04
08_1	Sal fosfato, Tipo 37 (ND-0006E- 012-02)	7,54	72	Tipo 28 desordenado	-	6,39E-05
08_2	Sal fosfato, Tipo 37 (ND-0006E- 012-02)	7,41	72	Tipo 28 desordenado	-	4,10E-05
09_1	Sal HCl, Tipo 36 (ND-0006E- 012-03)	1,16	24	sal HCl T56 cristalino	PS	2,54 ¹
09_2	Sal HCl, Tipo 36 (ND-0006E- 012-03)	1,09	24	sal HCl T56 cristalino	PS ligero	5,76
10_1	Sal HCl, Tipo 36 (ND-0006E- 012-03)	4,34	23	sal HCl T56 cristalino	PS ligero	3,23E-04
10_2	Sal HCl, Tipo 36 (ND-0006E- 012-03)	4,34	23	sal HCl T56 cristalino	-	3,07E-04
11_1	Sal HCl, Tipo 36 (ND-0006E- 012-03)	6,99	22,5	sal HCl T56 cristalino	-	2,85E-04
11_2	Sal HCl, Tipo 36 (ND-0006E- 012-03)	6,9	22,5	sal HCl T56 cristalino	-	2,77E-04
12_1	Sal HCl, Tipo 36 (ND-0006E- 012-03)	7,28	72	sal HCl T56 cristalino	-	3,28E-05
12_2	Sal HCl, Tipo 36 (ND-0006E- 012-03)	7,28	72	sal HCl T56 cristalino	-	3,57E-05

1 posible error de dilución

8.3 Conclusiones del análisis del perfil de pH

5 La sal pTSA permaneció estable en un tampón a pH 1 y tuvo una solubilidad de ~0,33 mg/ml, sin embargo, a pH 4,5 y superior se convirtió en una base libre (tipo 28), que tenía una solubilidad menor. La sal fosfato no fue estable en ningún tampón de pH, a pH 1 se convirtió en HCl Tipo 56 y a pH 4,5 y superior se convirtió en la base libre. La sal HCl del Tipo 36 se convirtió en la sal HCl de nuevo tipo Tipo 56 en todos los tampones ensayados.

10 Se encontró una mejora de la solubilidad para los tres candidatos en comparación con la base libre y el candidato actual (sal ditosilato). Cabe señalar que por debajo de pH 4,5, el fosfato y el pTSA exhibieron una conversión a la base libre, lo que sugiere determinado grado de inestabilidad.

15 Por otro lado, la sal HCl exhibió una mayor solubilidad y bajo las condiciones ensayadas no se observó conversión a la base libre. Esto puede explicarse por la baja humectabilidad, factores cinéticos (tiempo, efecto de la agitación).

9 Conclusión

20 Se realizó una detección de sal en Q203 usando treinta y siete formadores de sal en diversos sistemas de disolventes. Se observaron más de 50 nuevos Tipos que mostraron una tendencia muy alta de Q203 a generar nuevos patrones (polimorfo de la base libre, pero principalmente sales y cocristales potenciales).

25 Estos nuevos patrones se han analizado mediante diferentes técnicas analíticas (por ejemplo, XRPD, RMN de protón, solubilidad acuosa cuando había suficiente material disponible).

30 Se ha realizado una selección de tres candidatos de sal para un análisis adicional del perfil de pH basándose en múltiples criterios, tales como panorama de polimorfismo, cristalinidad, clase, naturaleza de cada tipo (sal o cocrystal potencial), toxicidad específica, comportamiento térmico, etc. No se han considerado todos los cocristales potenciales, ya que se necesitaría una caracterización adicional para confirmar la naturaleza de estos sólidos (sean o no cocristales). También se ha tenido en cuenta la clase farmacéutica del contraión (el HCl y el ácido fosfórico se consideran de clase 1, que se definen como menos tóxicos y de uso sin restricciones como formador de sal. Se ha elegido la sal monotosilato aunque se considera de clase 2 (baja toxicidad y buena tolerabilidad pero no es de origen natural). En comparación entre el monotosilato y el ditosilato, el monotosilato exhibiría una toxicidad menor ya que solo estará presente una molécula de contraión por molécula de API en oposición a la sal ditosilato.

35 Cabe señalar que otros candidatos pueden ser de interés para un mayor desarrollo, pero se necesitaría una mayor investigación y comparación con estos 3 candidatos.

40 Se encontró una mejora de la solubilidad para los tres candidatos en comparación con la base libre y la sal ditosilato. Cabe señalar que por debajo de pH 4,5, el fosfato y el pTSA exhibieron una conversión a la base libre, lo que sugiere determinada inestabilidad.

45 Por otro lado, la sal HCl exhibió la mayor solubilidad y bajo las condiciones ensayadas no se observó conversión a la base libre. Esto puede explicarse por la baja humectabilidad, y factores cinéticos (tiempo, efecto de agitación), especialmente por encima de pH 4.

Apéndice 1:

Tabla 25: Resumen de los sólidos observados de Q203 (clasificados por coformador)

Tipo	Coformador	Comentarios/Asignaciones provisionales
13	2-furoico	Cristalino, preparado mediante una serie de técnicas y disolventes La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal Cocrystal o polimorfo potencial de la base libre de Q203
43	ascórbico	Cristalino desordenado, preparado por LAG usando una mezcla de IPA/agua RMN de protón: sin PS, ~0,8 equiv. molares de coformador, sin IPA residual

50

ES 2 989 906 T3

(continuación)

Tipo	Coformador	Comentarios/Asignaciones provisionales
6	bencenosulfónico	Cristalino desordenado, preparado mediante evaporación lenta usando THF/acetona La ¹ H RMN sugiere la formación de sal con ~0,25 equiv. molares de THF Sal bencenosulfonato de Q203 (1:1 o 2:1 de estequiometría)
12	bencenosulfónico	Cristalino, preparado mediante sonicación usando THF La ¹ H RMN sugiere la formación de sal con ~0,03 equiv. molares de THF Bencenosulfonato de Q203 (1:1 de estequiometría)
33	bencenosulfónico	Cristalino, preparado por suspensión a AT durante 7 d usando IPA La ¹ H RMN sugiere la formación de sal sin disolvente residual Sal bencenosulfonato de Q203 (probablemente 2:1 de estequiometría)
14	cítrico	Cristalino, preparado por suspensión a TA durante 7 d usando MTBE La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal Cocristal o polimorfo potencial de la base libre de Q203
9	etano-1,2-disulfónico	Cristalino desordenado, preparado mediante una serie de técnicas y disolventes La ¹ H RMN sugiere la formación de sal con ~0,07 equiv. molares de MTBE Edisilato de Q203 (1:1 de estequiometría potencial)
34	etano-1,2-disulfónico	Cristalino desordenado, preparado por suspensión a AT durante 7 d usando IPA La ¹ H RMN sugiere la formación de sal sin disolvente residual Sal edisilato de Q203 (2:1 de estequiometría)
4	fumárico	Cristalino, preparado mediante evaporación lenta usando una mezcla de THF/MeOH La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal y ~0,5 equiv. de MeOH residual Hemisolvato de MeOH potencial de cocristal o polimorfo de la base libre de Q203
15	fumárico	Cristalino, preparado mediante suspensión a TA/AT durante 7 d usando MTBE/IPA La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal (~0,7 equiv. molares de ácido fumárico) Cocristal o polimorfo potencial de la base libre de Q203
30	fumárico	Cristalino, preparado mediante sonicación usando THF La ¹ H RMN no muestra desplazamiento de picos, no muestra disolvente residual y muestra ~0,9 equiv. molares de ácido fumárico, lo que sugiere un posible cocristal o polimorfo de la base libre de Q203.
28	galactárico, glucónico	Cristalino, preparado por experimentos de LAG usando una mezcla de IPA/agua y acetona de galactárico y glucónico, respectivamente La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal (~0,08 equiv. molares de IPA). Se obtuvo además como parte del análisis del perfil de pH, por lo que es probable que sea un polimorfo de la base libre
19	gentísico	Cristalino (similar a T3), preparado por suspensión a TA durante 7 d usando MTBE La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal (~0,1 equiv. de MTBE residual y 0,2 equiv. de ácido libre) Cocristal o polimorfo potencial de la base libre de Q203
27	gentísico	Cristalino desordenado, preparado mediante evaporación lenta usando una mezcla de THF/metanol La ¹ H RMN no muestra desplazamiento de picos, con ~0,5 equiv. molares de THF, ~2 equiv. mol de coformador, lo que sugiere un posible hemisolvato de THF de cocristal o polimorfo de la base libre.
42	gentísico	Cristalino desordenado, preparado mediante LAG usando una mezcla de IPA/agua
38	glucónico	Cristalino, preparado por fusión conjunta RMN de protón: sin PS como era de esperar, sin disolvente, sin presencia de coformador TG/DTA: fusión a ~165 °C Probablemente un polimorfo de la base libre
35	HCl	Cristalino desordenado, preparado por suspensión a AT durante 7 d usando IPA La ¹ H RMN sugiere la formación de sal sin disolvente residual Sal HCl de Q203. No se ha determinado la estequiometría
36	HCl	Cristalino, preparado por suspensión a AT durante 7 d usando IPA La ¹ H RMN sugiere la formación de sal con ~0,007 equiv. molares de MTBE Sal HCl de Q203. No se ha determinado la estequiometría
55	HCl	Cristalino con presencia de material desordenado, preparado por evaporación en THF RMN de protón: Desplazamiento que confirma la formación de sal.
56	HCl	Cristalino con presencia de material desordenado, generado como parte del análisis del perfil de pH a partir del Tipo 55 y sal fosfato a pH 1 RMN de protón: Desplazamiento que confirma la formación de sal
16	cetoglutárico (oxoglutárico)	Cristalino, preparado por suspensión a TA durante 7 d usando MTBE La ¹ H RMN muestra posiblemente PS a 2,9 ppm, 0,02 equiv. de MTBE residual. Ha de confirmarse la naturaleza de este Tipo
29	cetoglutárico (oxoglutárico)	Cristalino desordenado, preparado mediante sonicación usando THF La ¹ H RMN no muestra desplazamiento de picos, con ~0,16 equiv. molares de THF y ~0,9 equiv. molares de ácido cetoglutárico, lo que sugiere un posible cocristal o polimorfo de la base libre de Q203.
18	maleico	Cristalino (similar a T19), preparado por suspensión a TA durante 7 d usando MTBE La ¹ H RMN sugiere formación de sal y ~0,2 equiv. de MTBE residual Maleato de Q203 potencial (1:1 de estequiometría), posible solvato de MTBE no estequiométrico

(continuación)

Tipo	Coformador	Comentarios/Asignaciones provisionales
24	málico (L)	Cristalino, preparado por suspensión a TA usando MTBE y mediante sonicación usando THF La ¹ H RMN no muestra desplazamiento de picos, no muestra disolvente residual y muestra ~1 equiv. molar de ácido málico, lo que sugiere un posible cocrystal o polimorfo de la base libre.
23	mandélico (DL)	Cristalino, preparado por suspensión a TA y AT usando MTBE e IPA, y mediante sonicación La ¹ H RMN no muestra desplazamiento de picos y muestra ~0,8 equiv. molares de ácido mandélico, lo que sugiere un posible cocrystal o polimorfo de la base libre.
54	metanosulfónico	Cristalino desordenado, preparado por suspensión a TA durante 7 d usando MTBE Muy similar al Tipo 3 RMN de protón: Desplazamiento de picos con ~0,18 equiv. molares de MTBE, lo sugiere una probable sal MSA de Q203 con una estequiometría de 1:1.
2	múltiples coformadores	Cristalino, preparado mediante evaporación lenta usando THF/MeOH La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal y no hay degradación visible Polimorfo potencial de la base libre de Q203
3	múltiples coformadores	Cristalino, preparado mediante una serie de técnicas y disolventes La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal. Polimorfo potencial de la base libre de Q203
25	múltiples coformadores	Cristalino, preparado mediante múltiples disolventes y técnicas, obtenido puro o como una mezcla con el Tipo 3. Esto sugiere un polimorfo de la base libre. Pero el análisis por ¹ H RMN del material de maleico sugiere la formación de sal con disolvente residual (~0,5 equiv. molares de THF). Probablemente, un hemisolvato de THF de la sal de Q203. Esto puede explicarse por la posible formación de sal <i>in situ</i> durante la preparación de la muestra de RMN.
32	múltiples coformadores y estequiometría	Cristalino, preparado por suspensión a AT durante 7 d usando IPA La ¹ H RMN no muestra desplazamiento de picos, no muestra disolvente residual y muestra ~0,2 equiv. molares de ácido cetoglutárico. Según se obtiene de múltiples coformadores, probablemente un polimorfo de la base libre de Q203.
39	múltiples coformadores	Cristalino, preparado a partir de diversos coformadores (malónico, pirúvico y sacarina) mediante una técnica de fusión conjunta, lo que sugiere un polimorfo de la base libre La RMN de protón de sacarina y sólidos pirúvicos mostró la formación de sal, lo que sugiere que la formación de sal había tenido lugar durante la preparación de la muestra de RMN.
40	múltiples coformadores	Cristalino, preparado a partir de diversos coformadores (glucónico, malónico, pirúvico, etc.) y diversas técnicas de fusión conjunta, lo que sugiere un polimorfo de la base libre
41	múltiples coformadores	Cristalino, preparado a partir de diversos coformadores (ascórbico, lactobiónico, galactárico) y técnicas (suspensión a AT, LAG) Probablemente un polimorfo de la base libre
1	n/d	material, cristalino, de base libre El análisis por ¹ H RMN no mostró degradación visible y mostró restos de disolvente residual (puede ser acetona a aproximadamente ~80 ppm).
10	naftaleno-1,5-disulfónico	Cristalino, preparado mediante una serie de técnicas y disolventes La ¹ H RMN sugiere formación de sal y ~0,5 equiv. molares de THF residual Hemisolvato de THF potencial de naftalenodisulfonato de Q203 (2:1 de estequiometría)
11	naftaleno-1,5-disulfónico	Cristalino (similar a T10), preparado mediante evaporación lenta usando THF La ¹ H RMN sugiere formación de sal y ~0,7 equiv. molares de THF residual Solvato de THF potencial de naftalenodisulfonato de Q203 Estequiometría no determinada debido a la presencia de ácido libre
17	naftaleno-1,5-disulfónico	Cristalino (similar a T11), preparado por suspensión a TA durante 7 d usando MTBE La ¹ H RMN sugiere la formación de sal con ~0,08 equiv. molares de MTBE Sal NDSA de Q203 potencial (2:1 de estequiometría)
26	naftaleno-1,5-disulfónico	Cristalino, preparado por evap. lenta, seguido de suspensión a AT durante 7 d usando IPA La ¹ H RMN sugiere formación de sal (~0,04 equiv. molares de IPA). Es necesario confirmar la estequiometría
49	nítrico	Cristalino desordenado, preparado mediante sonicación usando THF Muy similar al Tipo 3 + picos adicionales RMN de protón: Desplazamiento de picos con ~0,25 equiv. molares de THF, lo que sugiere que probablemente el Tipo 49 sea una sal nitrato de Q203.
45	oxálico	Cristalino, preparado por suspensión a AT usando acetona RMN de protón: desplazamiento de picos con ~0,06 equiv. molares de acetona. Estequiometría no determinada. Sal oxalato de Q203.
46	oxálico	Cristalino, preparado por suspensión a AT usando metanol RMN de protón: Sin desplazamiento de picos. Estequiometría no determinada. Probablemente un polimorfo de la base libre.

(continuación)

Tipo	Coformador	Comentarios/Asignaciones provisionales
50	pamoico	Cristalino, preparado por suspensión a TA usando MTBE Similitudes con el Tipo 3 RMN de protón: Sin desplazamiento de picos con ~0,07 equiv. molares de MTBE y ~0,65 equiv. molares de coformador Posiblemente un polimorfo de la base libre de Q203 o cocrystal.
51	pamoico	Cristalino, preparado mediante sonicación usando THF RMN de protón: sin PS, ~0,9 equiv. molares de coformador, ~0,02 equiv. molares de THF Polimorfo o cocrystal potencial de Q203.
37	fosfórico	Cristalino, preparado por suspensión a AT y por LAG usando acetona La RMN de protón mostró desplazamiento de picos con -0,09 equiv. molares de acetona Sugiere sal fosfato de Q203. No se ha determinado la estequiometría
Pat. A	p-toluenosulfónico	Cristalino, preparado mediante evap. lenta, a continuación suspensión a AT usando IPA, patrón de XRPD similar a la sal ditosilato (Patrón A) La ¹ H RMN confirmó la formación de sal con una estequiometría de 2:1
7	p-toluenosulfónico	Cristalino, preparado mediante una serie de técnicas y disolventes La ¹ H RMN sugiere la formación de sal sin disolventes residuales. Se observaron picos adicionales. Tosilato de Q203 (1:1 de estequiometría potencial)
8	p-toluenosulfónico	Cristalino, preparado mediante evaporación lenta usando THF/acetona La ¹ H RMN sugiere la formación de sal con ~0,15 equiv. molares de THF Tosilato de Q203 (2:1 de estequiometría potencial)
20	p-toluenosulfónico	Cristalino, preparado por suspensión a TA durante 7 d usando MTBE La ¹ H RMN sugiere formación de sal (~0,01 equiv. molares de MTBE) Asignaciones provisionales Tosilato de Q203 (1:1 de estequiometría)
44	sacarina	Material desordenado, muy similar al Tipo 41, preparado por LAG usando una mezcla de IPA/agua. RMN de protón: Desplazamiento de picos, ~1 equiv. molar de sacarina y ~0,5 equiv. molares de IPA, lo que sugiere un hemisolvato de IPA de sal de sacarina
47	sacarina	Cristalino, preparado por suspensión a AT usando una mezcla de IPA/agua RMN de protón: Desplazamiento de picos con restos de IPA, ~0,7 equiv. mol de coformador, lo que sugiere la formación de sal de sal de sacarina de Q203.
48	salicílico	Cristalino, preparado por suspensión a AT usando una mezcla de THF/acetona RMN de protón: Sin desplazamiento de picos, ~0,9 equiv. molares de coformador, ~0,1 equiv. molares de THF y sin acetona residual, lo que sugiere un cocrystal o polimorfo potencial de la base libre.
52	salicílico	Cristalino, preparado por suspensión a TA usando MTBE Similitudes con el Tipo 3 RMN de protón: sin PS, ~0,4 equiv. molares de coformador, ~0,4 equiv. molares de MTBE Probablemente un polimorfo de Q203.
53	salicílico	Cristalino, preparado mediante sonicación usando THF RMN de protón: sin PS, ~1,0 equiv. molar de coformador, ~0,04 equiv. molares de THF TG/DTA: fusión a ~132 °C Cocrystal potencial de Q203.
22	succínico	Cristalino, preparado por suspensión a TA durante 7 d usando MTBE La ¹ H RMN sugiere formación de sal (~0,01 equiv. molares de MTBE) Tosilato de Q203 potencial (1:1 de estequiometría)
31	sulfúrico	Cristalino, preparado por suspensión a AT durante 7 d usando IPA La ¹ H RMN sugiere la formación de sal sin disolvente residual y la presencia de picos adicionales (posiblemente degradación). No se ha determinado la estequiometría
21	tartárico (L)	Cristalino, preparado mediante suspensión a TA/AT durante 7 d usando MTBE/IPA La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal (~0,6 equiv. de ácido tartárico + pico desconocido a 8,1 ppm) Cocrystal o polimorfo potencial de la base libre de Q203
5	urea	Cristalino, preparado mediante una serie de técnicas y disolventes La ¹ H RMN sugiere que no hay formación de sal, sin disolvente residual Cocrystal o polimorfo potencial de la base libre de Q203

Ejemplo 3

- 5 La Forma A de ditosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Q203) se sometió a experimentos de estabilidad. Más específicamente, las muestras de la forma A de ditosilato de Q203 se expusieron a un entorno del 60 % de HR (humedad relativa) y a 25 °C durante períodos de tiempo entre 6 meses y 60 meses. Además, se realizaron experimentos de estabilidad adicionales con algunas muestras de la Forma A de ditosilato de Q203 en condiciones aceleradas (40 °C-75 % de humedad relativa (HR)).
- 10 Estos experimentos en condiciones aceleradas se realizaron durante un período de hasta 6 meses. Posteriormente, las muestras se analizaron mediante HPLC y se comprobaron en busca de impurezas. Resultó que en condiciones de 25 °C y el 60 % de HR, la Forma A de ditosilato de Q203 permanece estable y no se descompone ni se deteriora de otro modo y solo se pudieron identificar impurezas menores en los cromatogramas de HPLC correspondientes

ES 2 989 906 T3

(no se muestran los trazos del cromatograma). Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 27: Resultados de estabilidad para la Forma A de ditosilato de Q203 a 25 °C/60 % de HR

Tiempo [meses]	Pureza [%] (según lo medido por HPLC)
0	>98 %
6	>98 %
12	>98 %
24	>98 %
36	>98 %
48	>98 %
60	>98 %

- 5 Se puede observar que la pureza permanece >98 % y no muestra ningún signo de descomposición o deterioro.

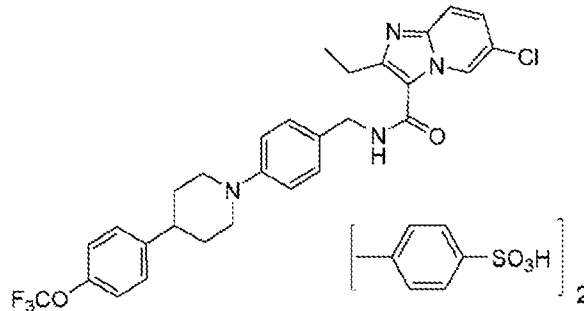
Además, en los experimentos en condiciones aceleradas, no hubo descomposición durante un período de hasta 6 meses, cuando la muestra todavía mostraba una pureza de >98 % (datos no mostrados).

- 10 A partir de estos datos, se puede concluir que la Forma A de ditosilato de Q203 es estable en condiciones de almacenamiento a largo plazo de 25 °C y el 60 % de HR durante hasta 60 meses y en condiciones aceleradas de 40 °C y el 75 % de HR hasta 6 meses.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, ditosilato de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida, que tiene la estructura

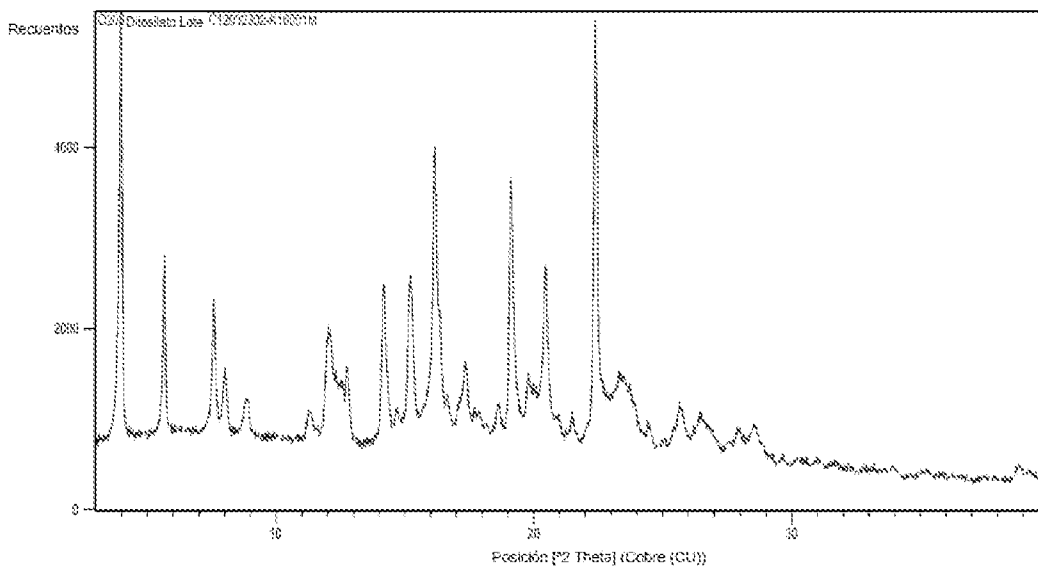
5



y que además tiene los siguientes picos en un espectro de difracción de rayos X en polvo (XRPD, por sus siglas en inglés) obtenido por irradiación con radiación Cu-K α (Cu-K α):

10 3,9° 2 θ , 5,6° 2 θ , 8,0° 2 θ , 16,1° 2 θ , 19,1° 2 θ , y 22,4° 2 θ , \pm 0,2° 2 θ .

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene un espectro de XRPD como se muestra a continuación:



15

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que muestra un único pico endotérmico con un inicio de 235 °C-237 °C.

20

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se produce mediante un método que comprende las etapas de:

25

- Proporcionar, en cualquier orden, la base libre de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y ácido *para*-toluenosulfónico en una relación estequiométrica de 1:2;
- mezclarlos y disolverlos en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, tal como alcohol isopropílico (IPA), tetrahidrofurano (THF), acetona o una mezcla de THF y acetona;
- evaporar el disolvente o la mezcla de disolventes.

30

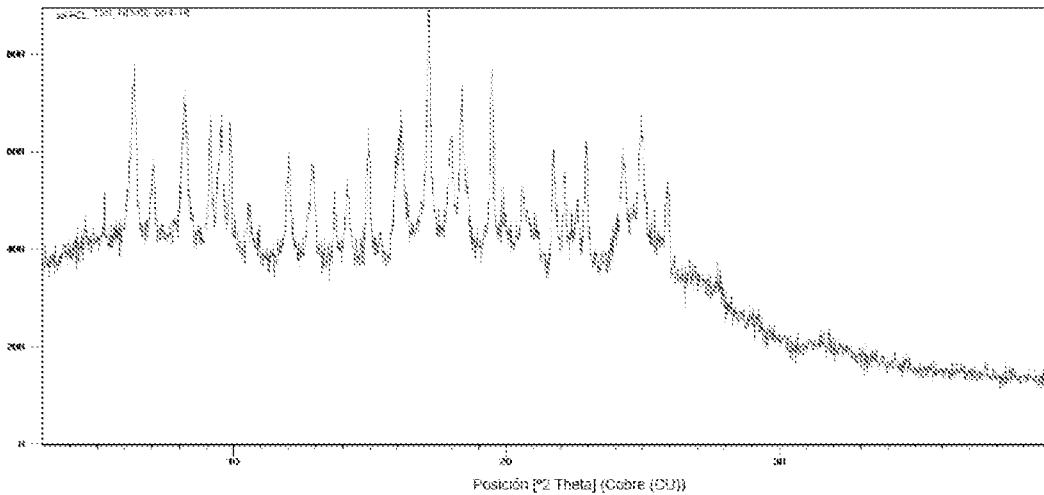
5. Un método para preparar el compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, comprendiendo dicho método las etapas de:

35

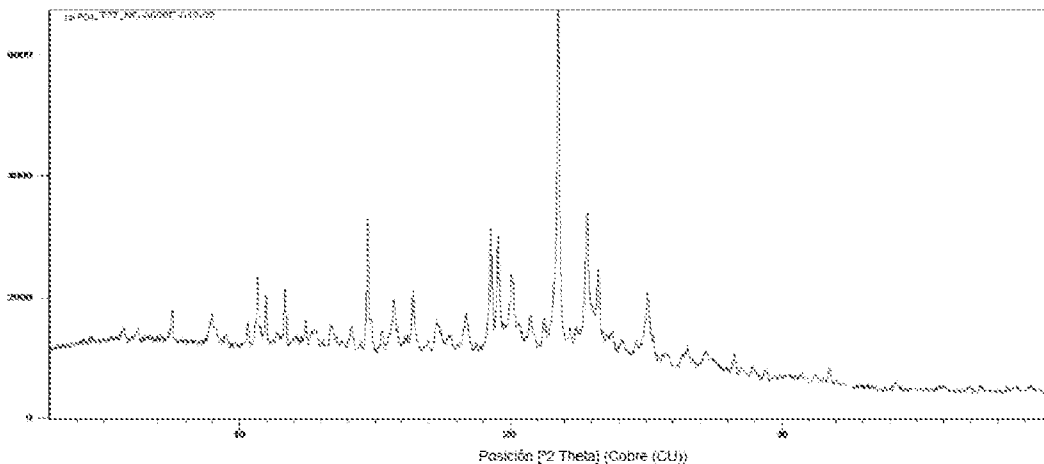
- Proporcionar, en cualquier orden, la base libre de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y ácido *para*-toluenosulfónico en una relación estequiométrica de 1:2;
- mezclarlos y disolverlos en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, tal como alcohol isopropílico

(IPA), tetrahidrofurano (THF), acetona o una mezcla de THF y acetona;
 - evaporar el disolvente o la mezcla de disolventes.

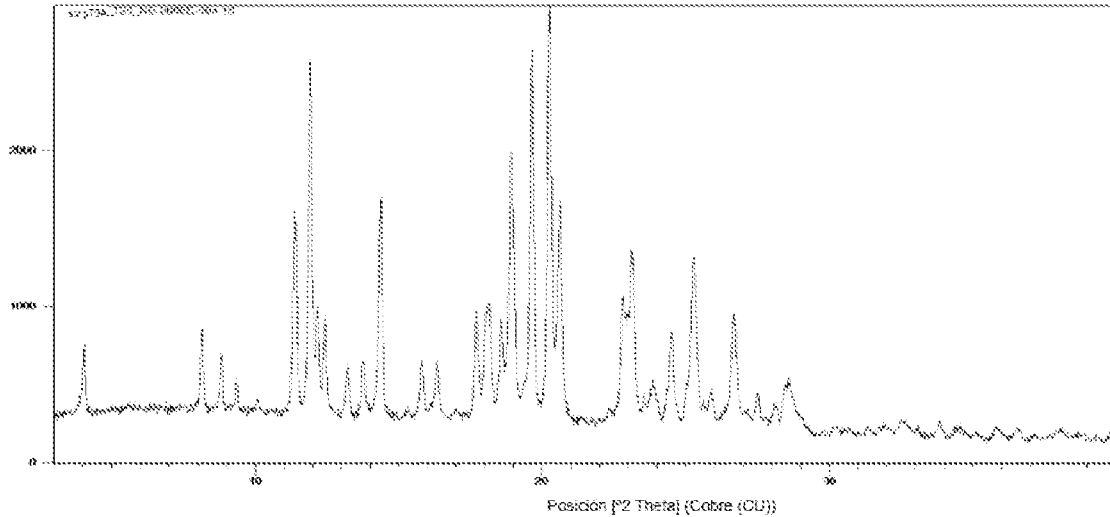
- 5 6. Una sal de adición de monoácidos de 6-cloro-2-etil-*N*-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida que es monoclóhidrato de 6-cloro-2-etil-*N*-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida, monofosfato de 6-cloro-2-etil-*N*-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida o monosilato de 6-cloro-2-etil-*N*-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 10 cuya sal de adición de monoácidos es monoclóhidrato de 6-cloro-2-etil-*N*-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida que tiene los siguientes picos en un espectro de difracción de rayos X en polvo (XRPD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K_α (Cu-K_α):
 6,4° 2θ, 8,1° 2θ, 16,2° 2θ, 17,2° 2θ, 24,3° 2θ y 25,0° 2θ, ± 0,2° 2θ;
 o
- 15 cuya sal de adición de monoácidos es monofosfato de 6-cloro-2-etil-*N*-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida que tiene los siguientes picos en un espectro de difracción de rayos X en polvo (XRPD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K_α (Cu-K_α):
 9,0° 2θ, 10,7 ± 0,2° 2θ, 11,7° 2θ, 14,8° 2θ, 18,4° 2θ, 19,3° 2θ, y 21,8° 2θ, 22,8° 2θ, ± 0,2° 2θ;
 o
- 20 cuya sal de adición de monoácidos es monosilato de 6-cloro-2-etil-*N*-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida que tiene los siguientes picos en un espectro de difracción de rayos X en polvo (XRPD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K_α (Cu-K_α):
 4,00° 2θ, 11,4° 2θ, 12,2° 2θ, 14,4° 2θ, 17,7° 2θ, 18,9° 2θ, 19,7° 2θ, 20,3° 2θ, 23,2° 2θ, y 26,7° 2θ, ± 0,2° 2θ.
- 25 7. La sal monoclóhidrato de acuerdo con la reivindicación 6, que tiene un espectro de XRPD como se muestra a continuación:



- 30 8. La sal monofosfato de acuerdo con la reivindicación 6, que tiene un espectro de XRPD como se muestra a continuación:



9. La sal monotosilato de acuerdo con la reivindicación 6, que tiene un espectro de XRPD como se muestra a continuación:



- 5
10. Un método para preparar la sal de adición de monoácidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-9, comprendiendo dicho método las etapas de:
- 10
- Proporcionar, en cualquier orden, la base libre de 6-cloro-2-etil-N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)bencil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y un ácido seleccionado de ácido clorhídrico, ácido fosfórico y ácido *para*-toluenosulfónico en una relación estequiométrica de 1:1;
 - mezclarlos y disolverlos en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, tal como alcohol isopropílico (IPA), metil *terc*-butil éter (MTBE), tetrahidrofurano (THF), acetona o una mezcla de THF y acetona;
- 15
- evaporar el disolvente o la mezcla de disolventes.
11. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal de adición de monoácidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-9, junto con al menos un portador, un excipiente y/o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
- 20
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende además al menos otro agente farmacéuticamente activo.
13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o la sal de adición de monoácidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-9, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.
- 25
14. El compuesto o la sal de adición de monoácidos para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha infección bacteriana es tuberculosis o úlcera de Buruli.

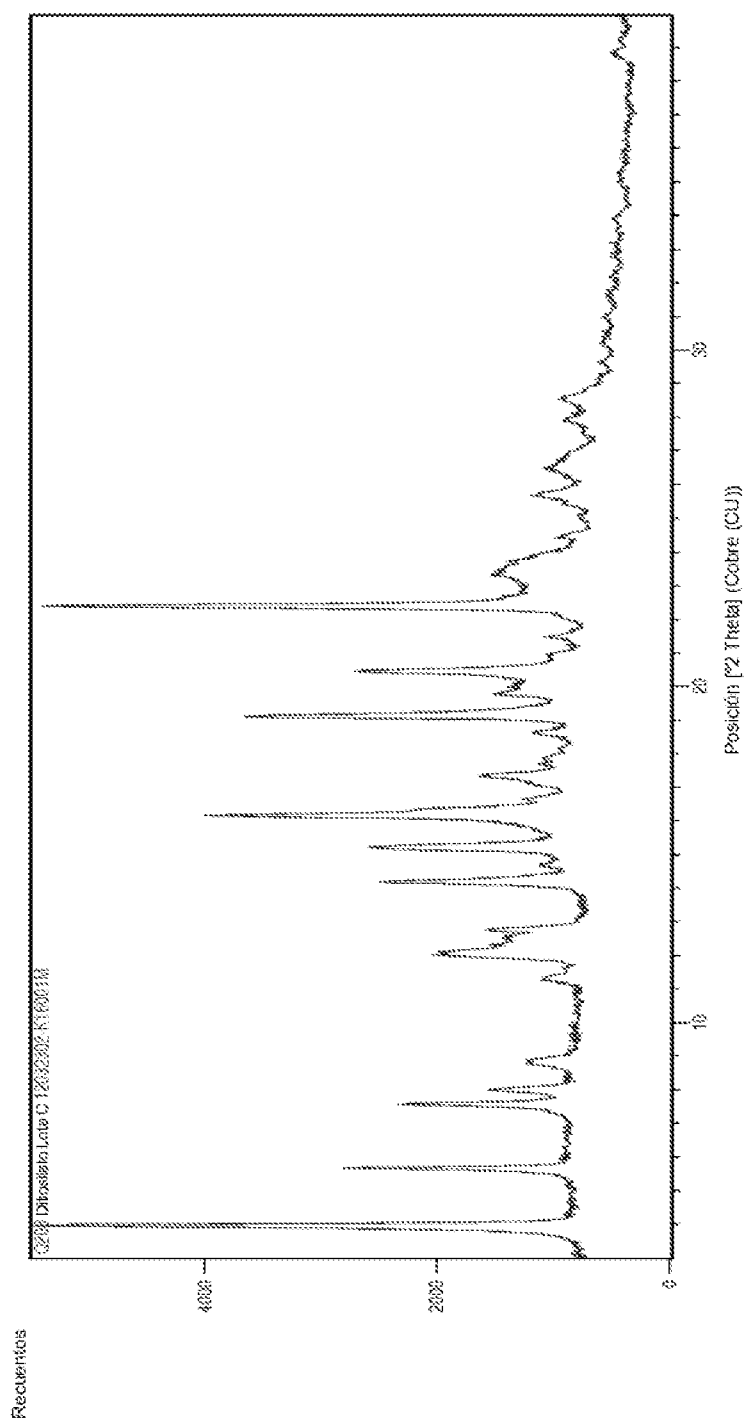


Figura 1

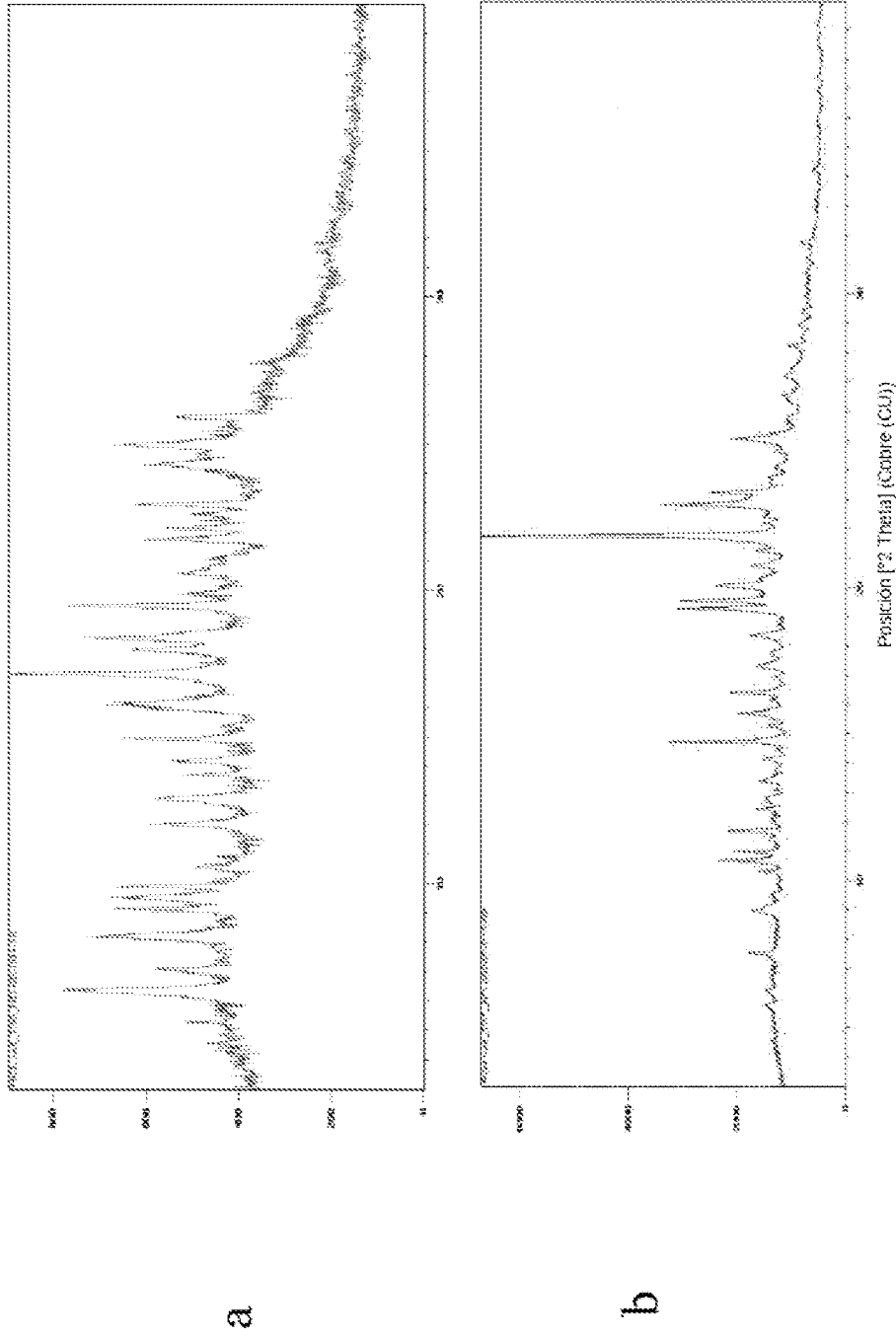


Figura 2

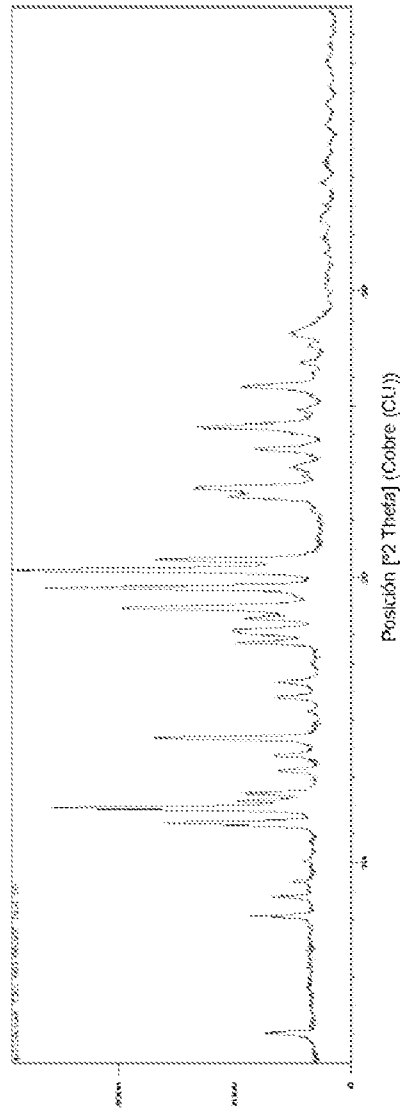


Figura 3

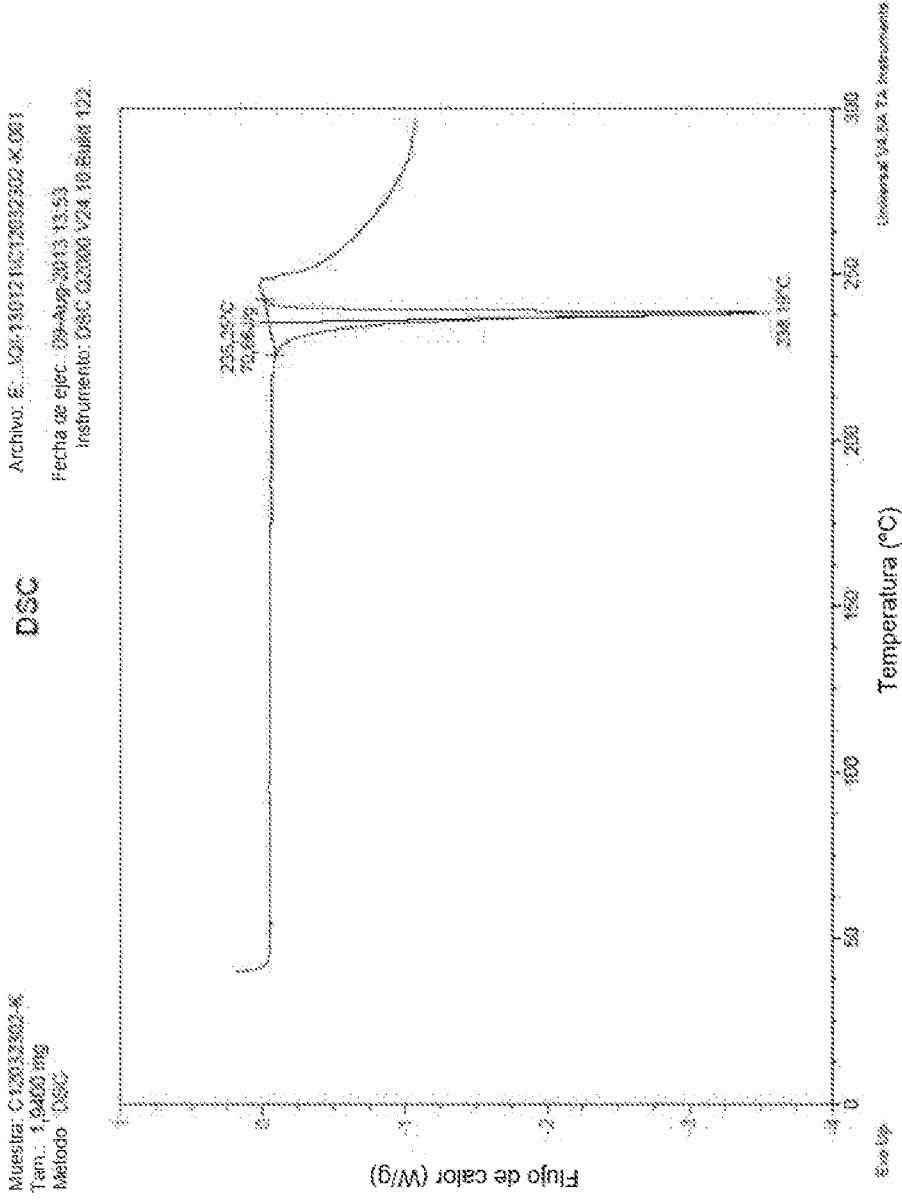


Figura 4

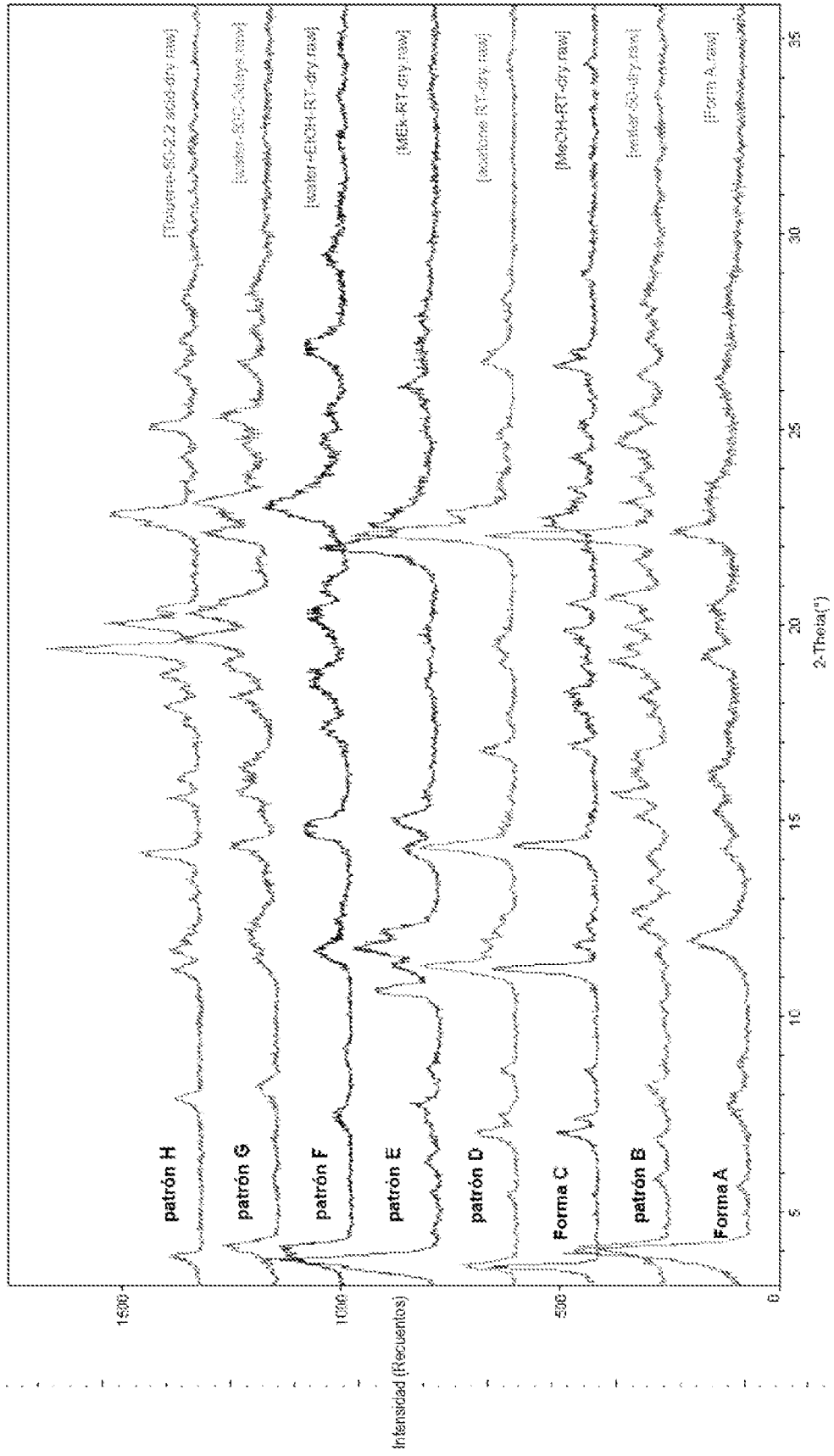


Figura 6

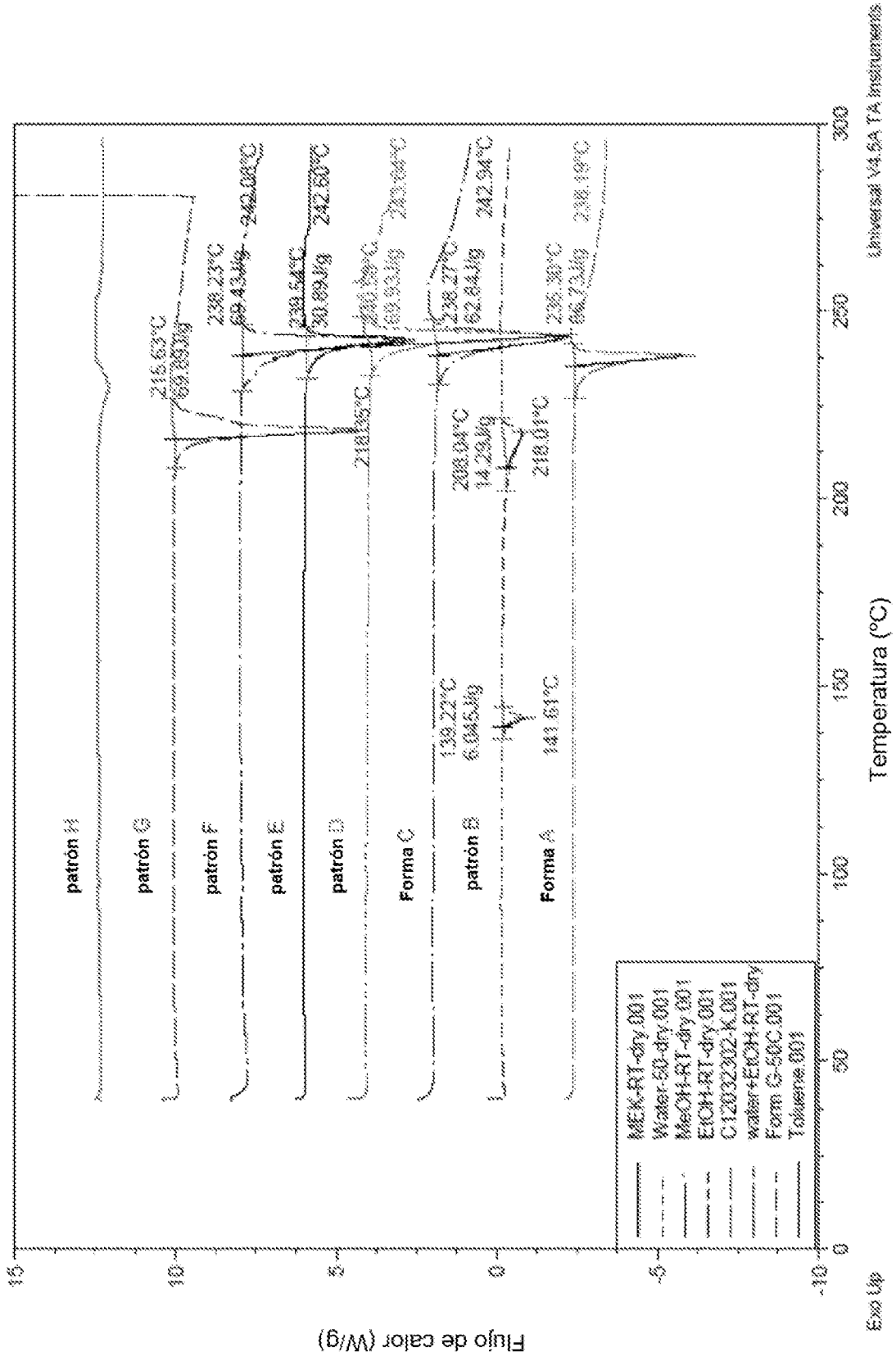
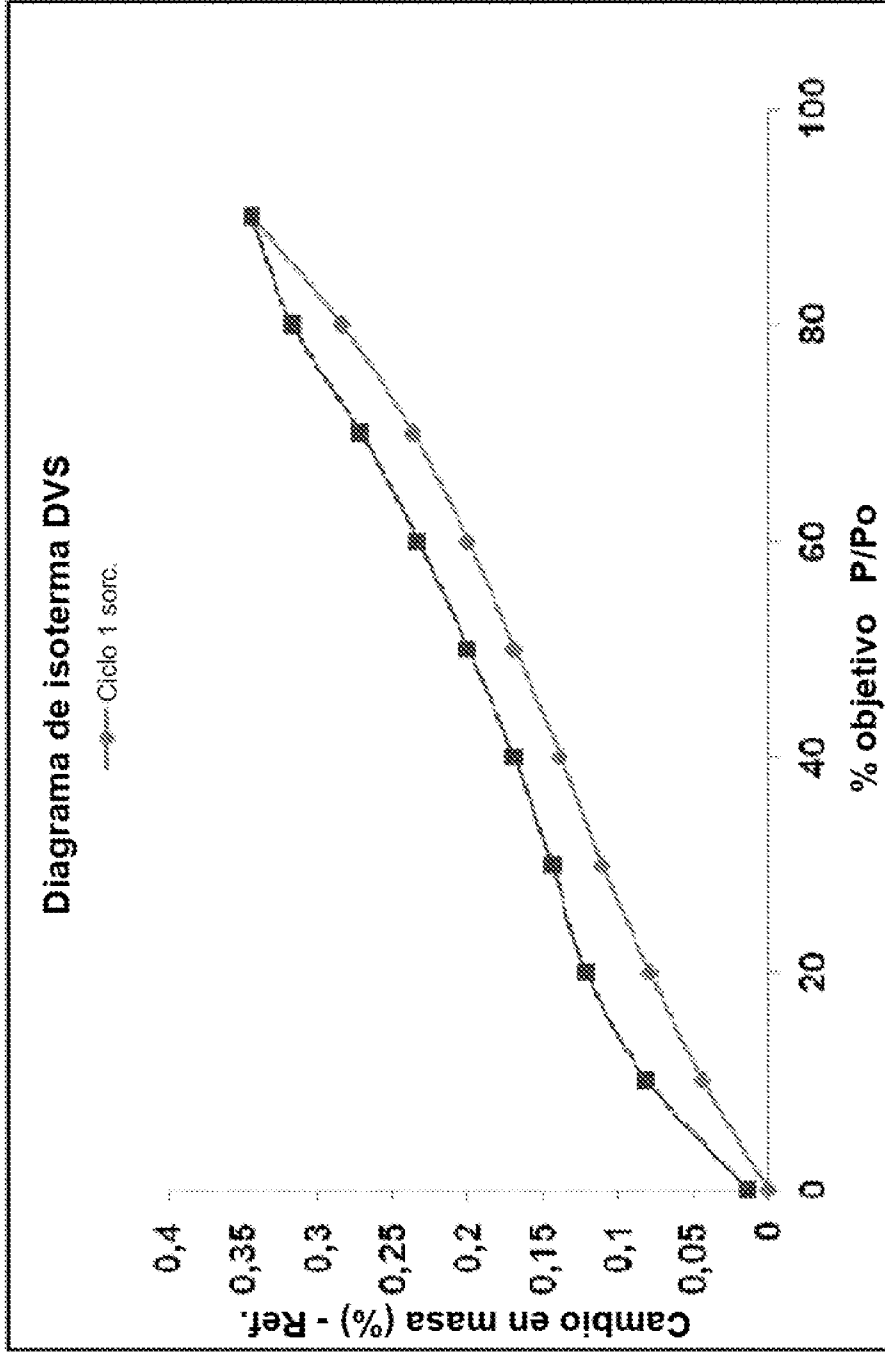


Figura 7



Contenido de agua como función de HR

Figura 8

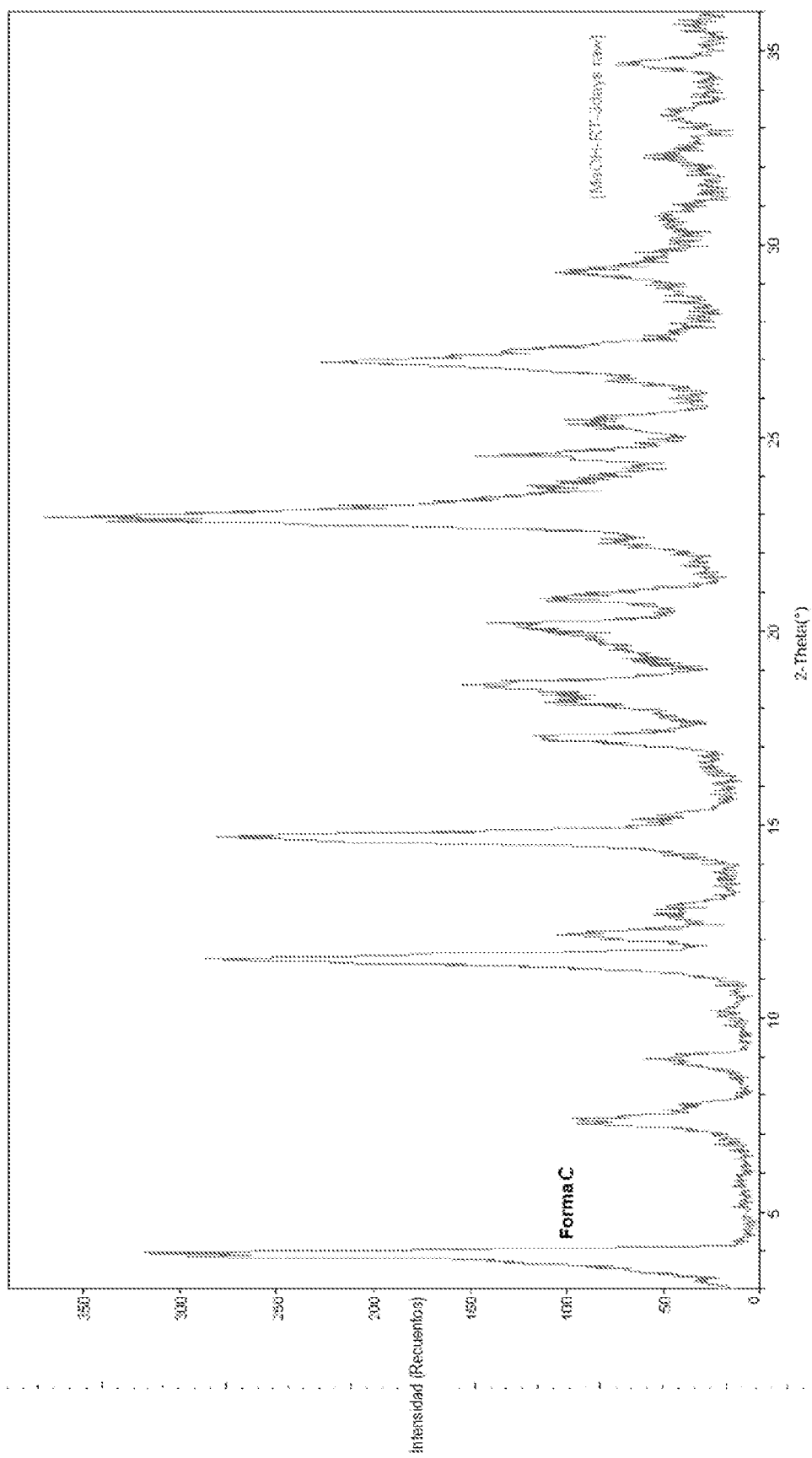


Figura 9

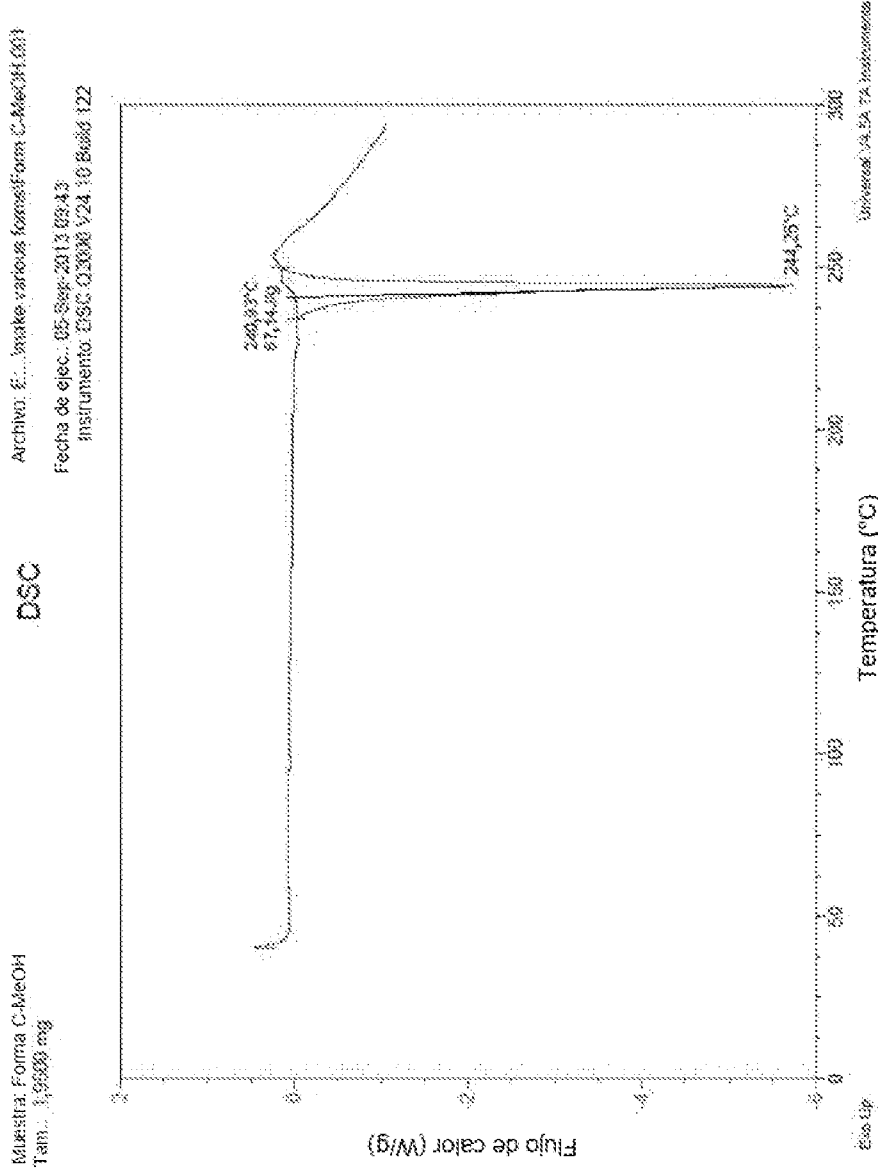


Figura 10

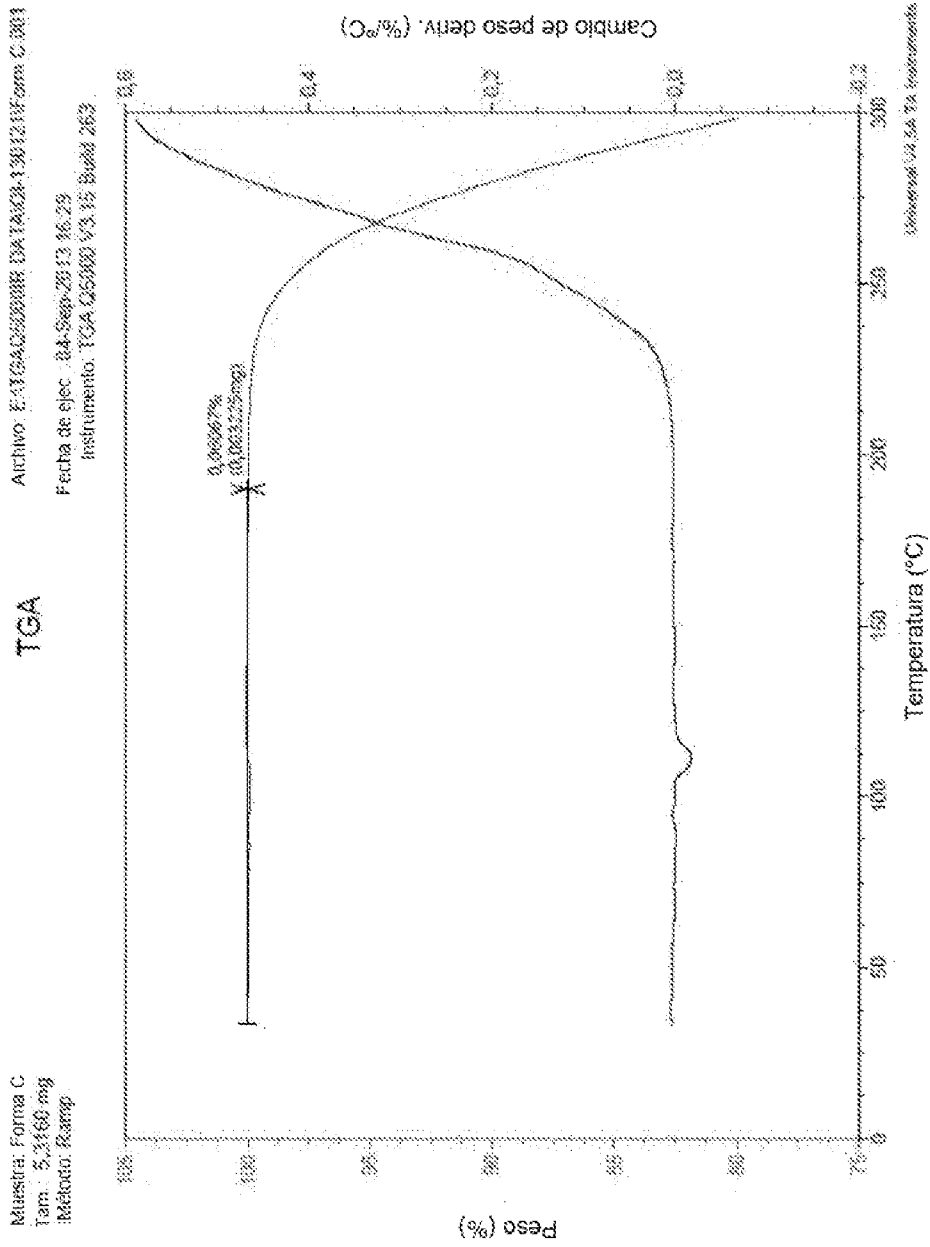
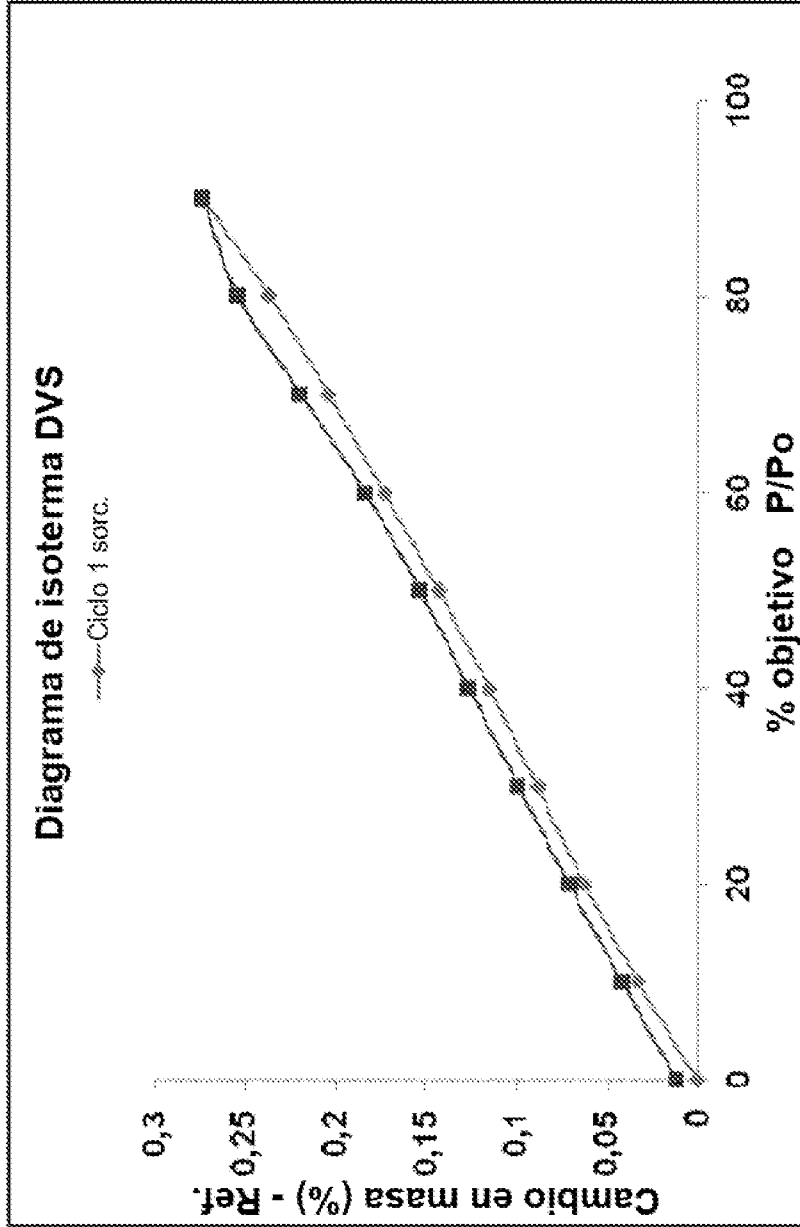


Figura 11



Contenido de agua como función de HR

Figura 12

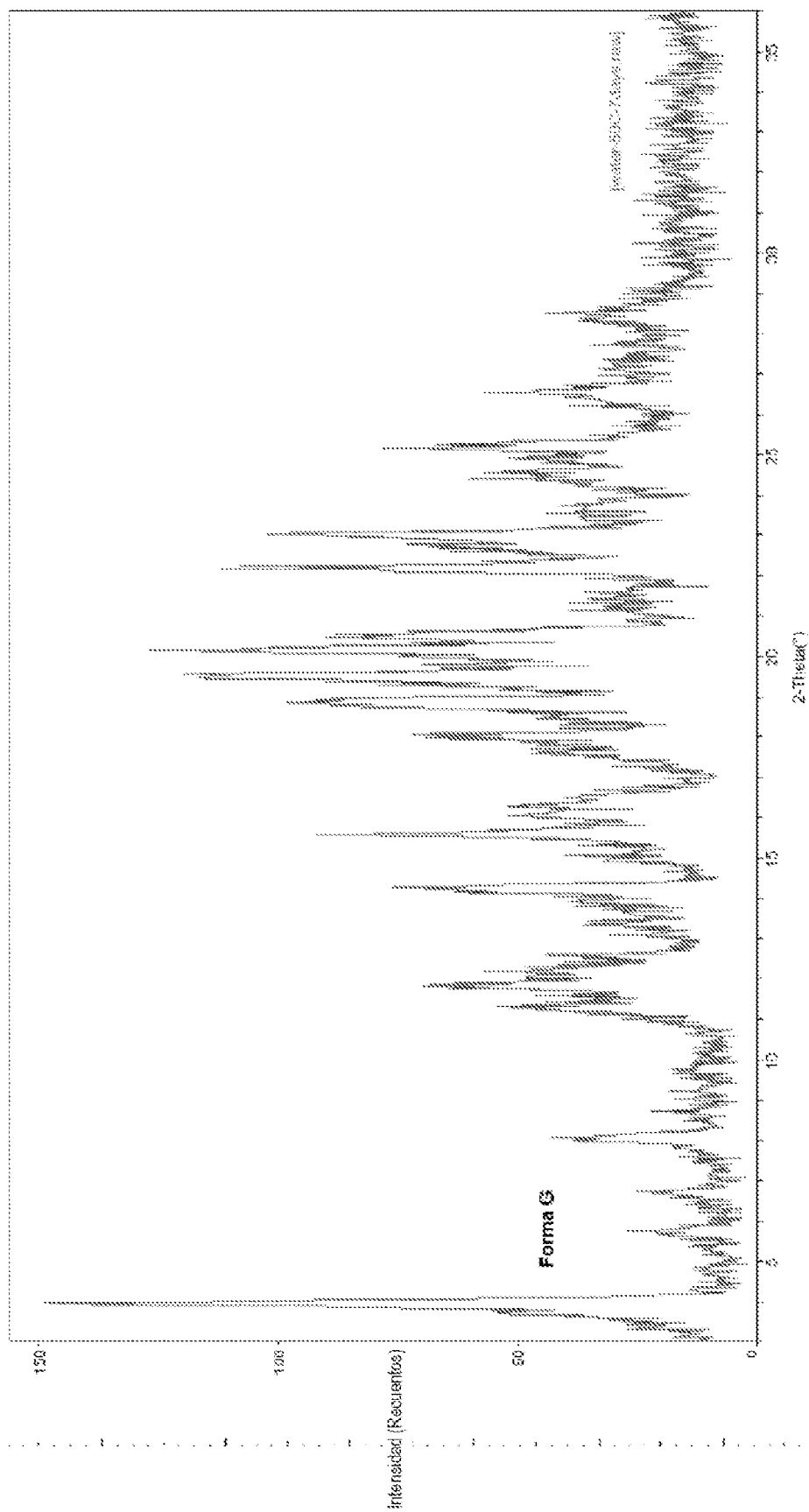


Figura 13

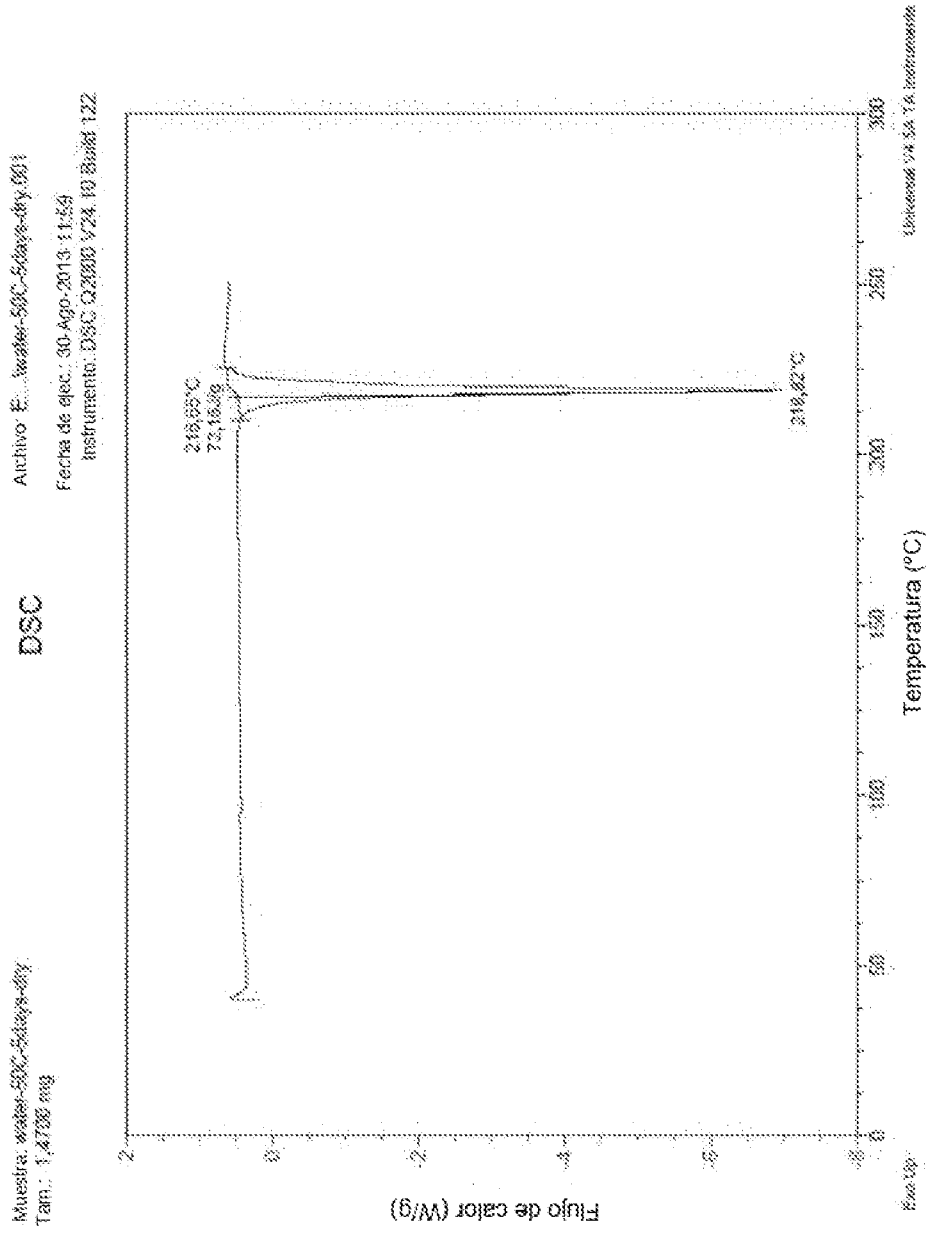


Figura 14

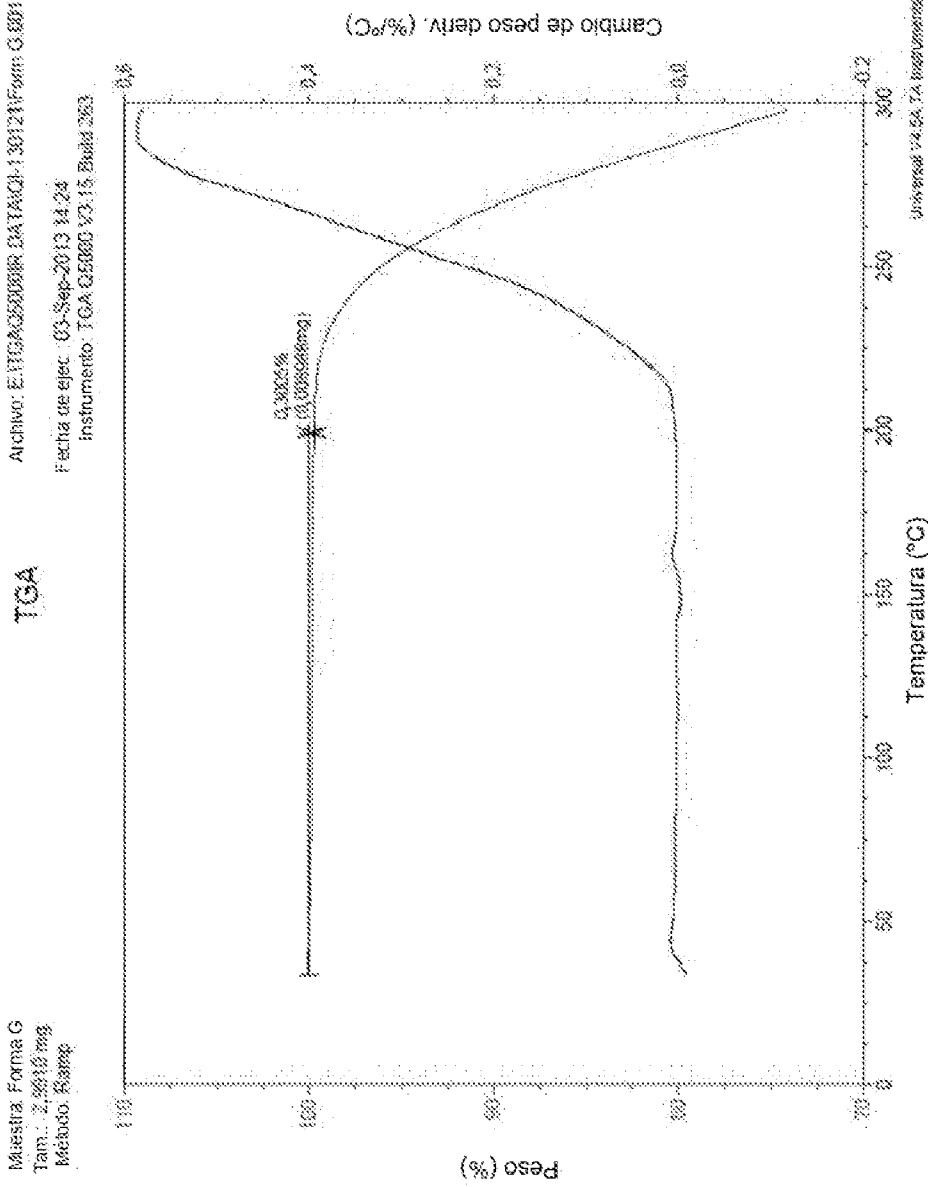


Figura 15

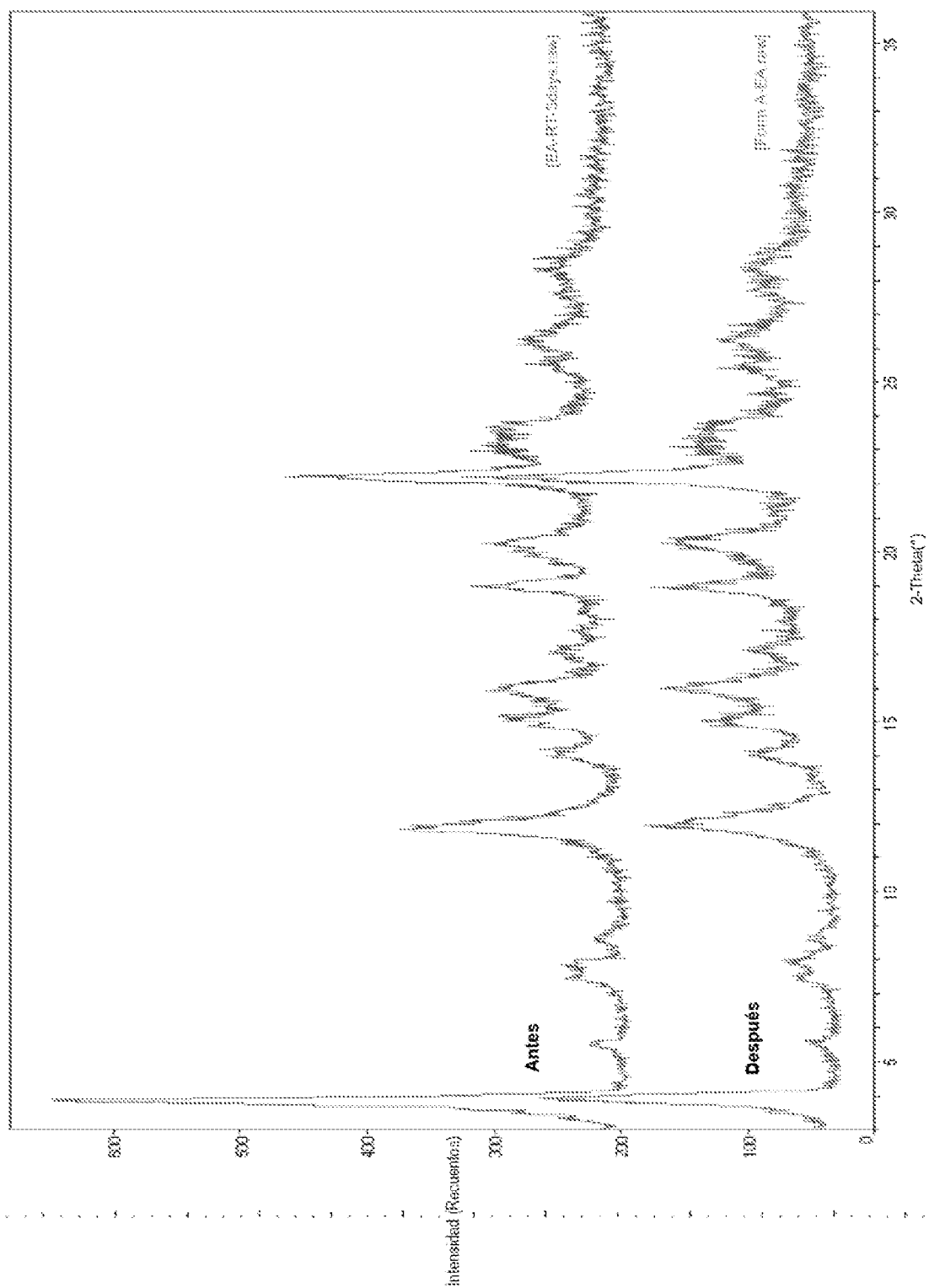
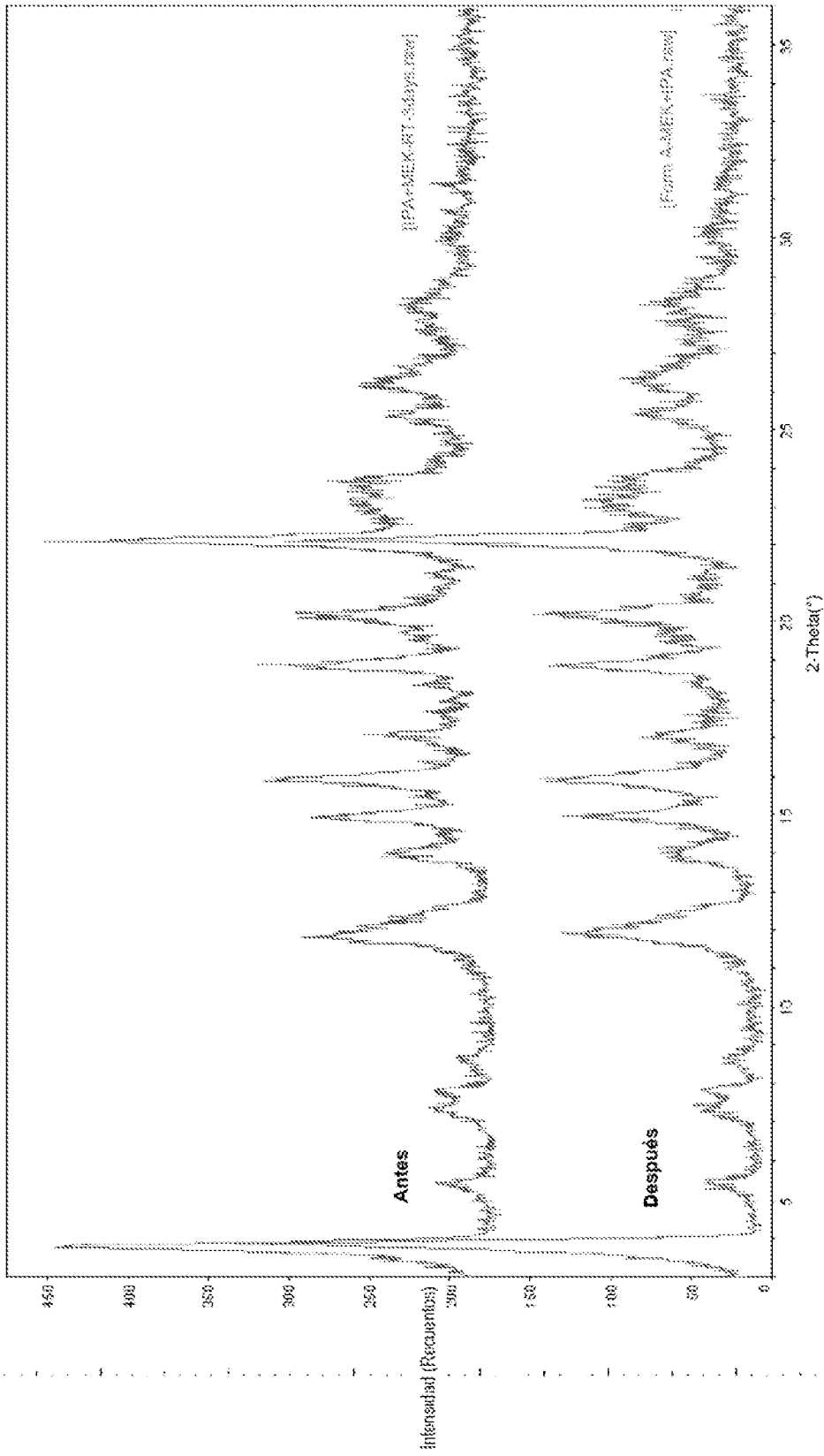


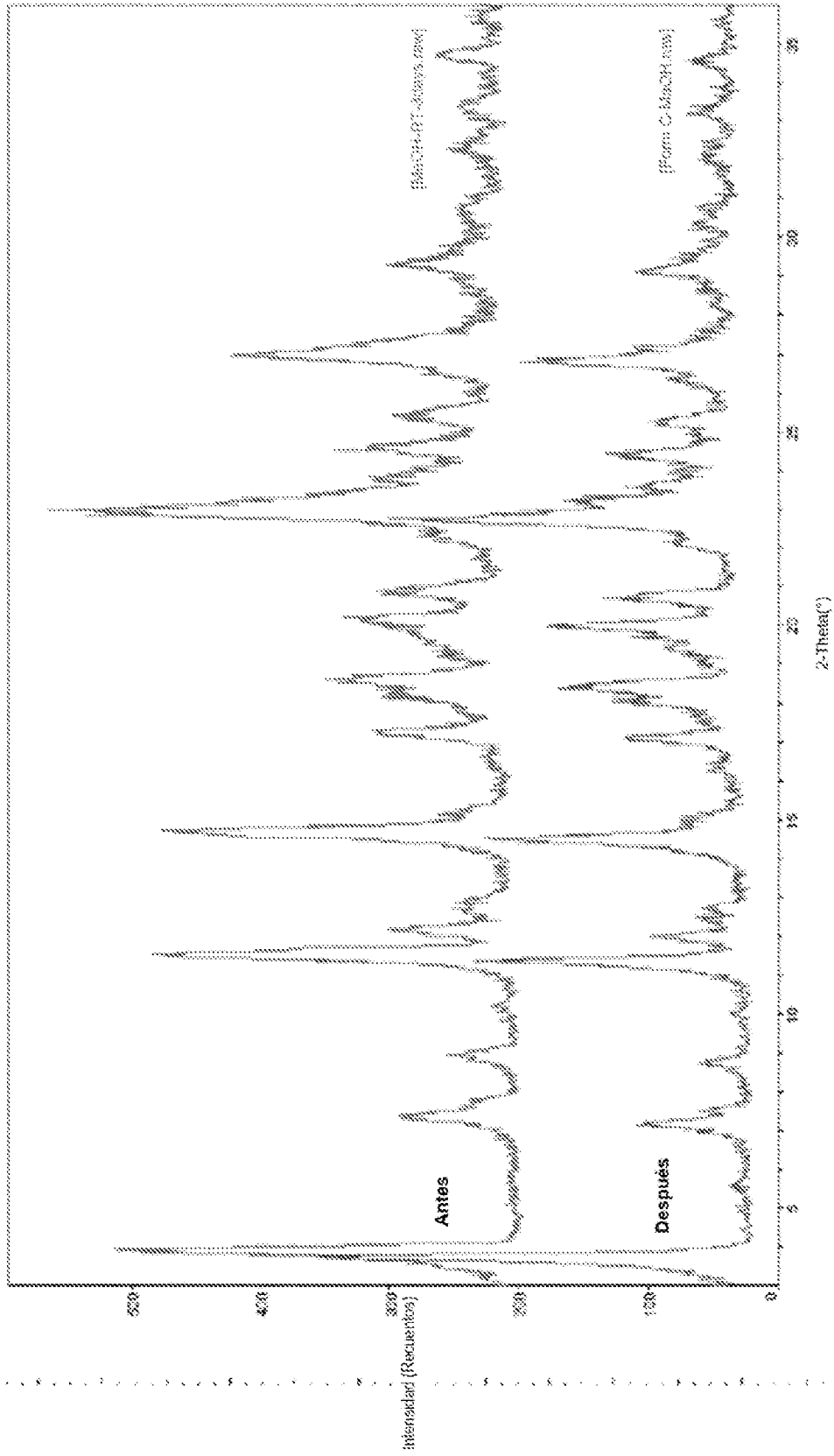
Figura 16



Materials Data, Inc.

[PELLIB\F93X\Administrator\c:\2nd\Z1-130121make various forms Tuesday, Sep 17, 2013 10:50 a MDT(ADES)]

Figura 17



Materials Data, Inc.

Figura 18

IDEAL-161/P93X/Administrativo/c:\nd\21-13012 make various forms Tuesday, Sep 17, 2013 10:52 a.m. (JADES)

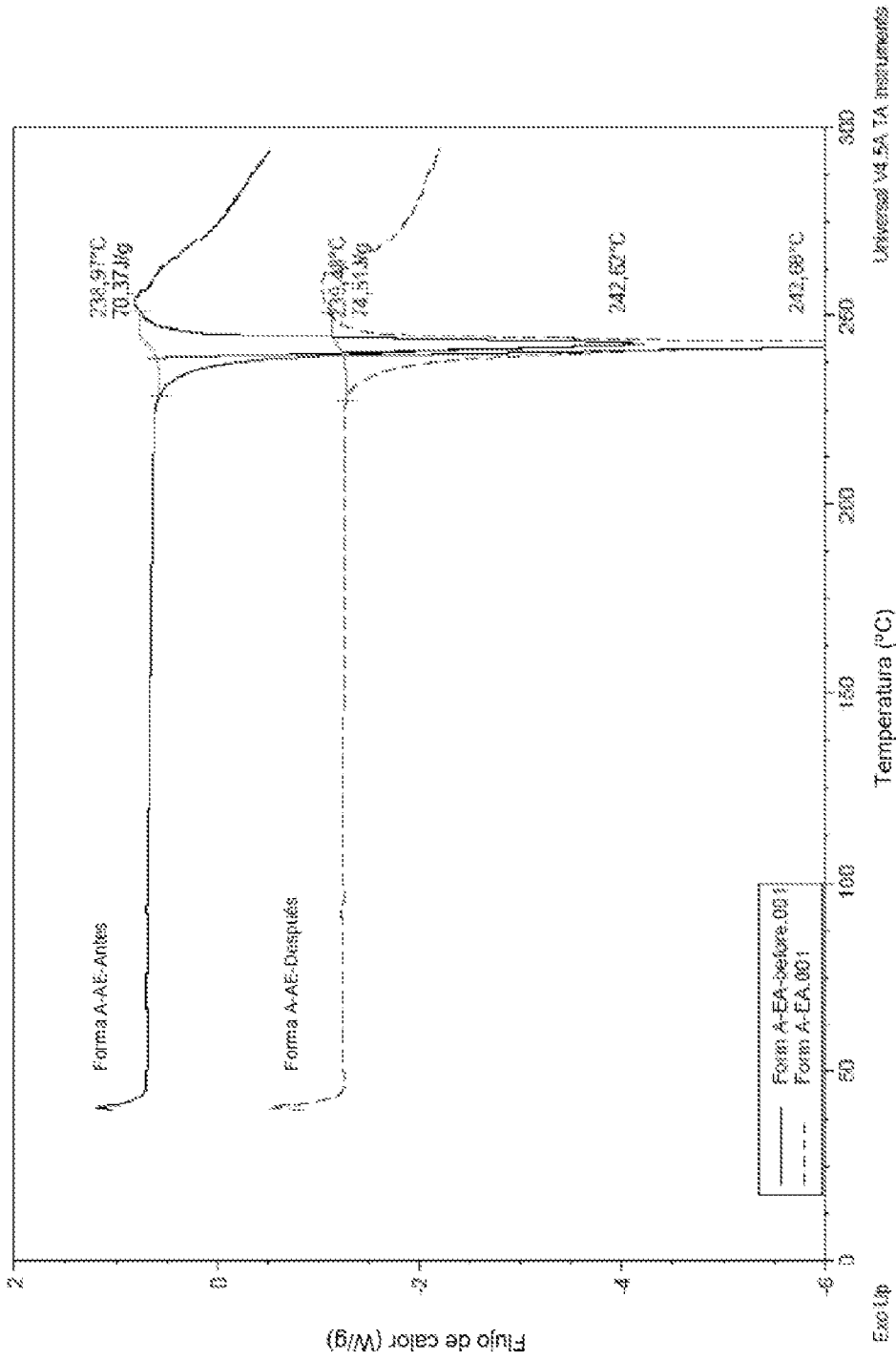


Figura 19

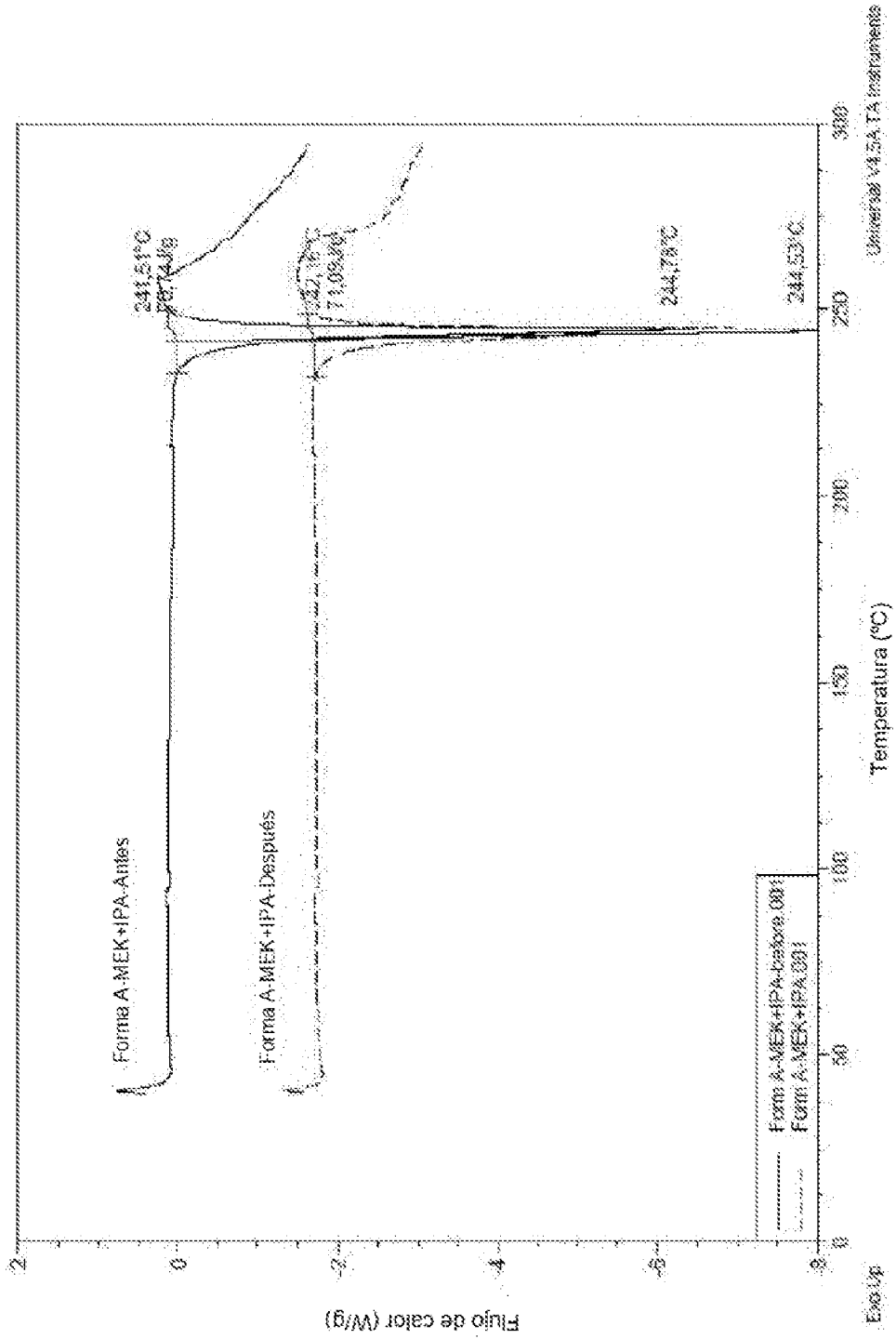


Figura 20

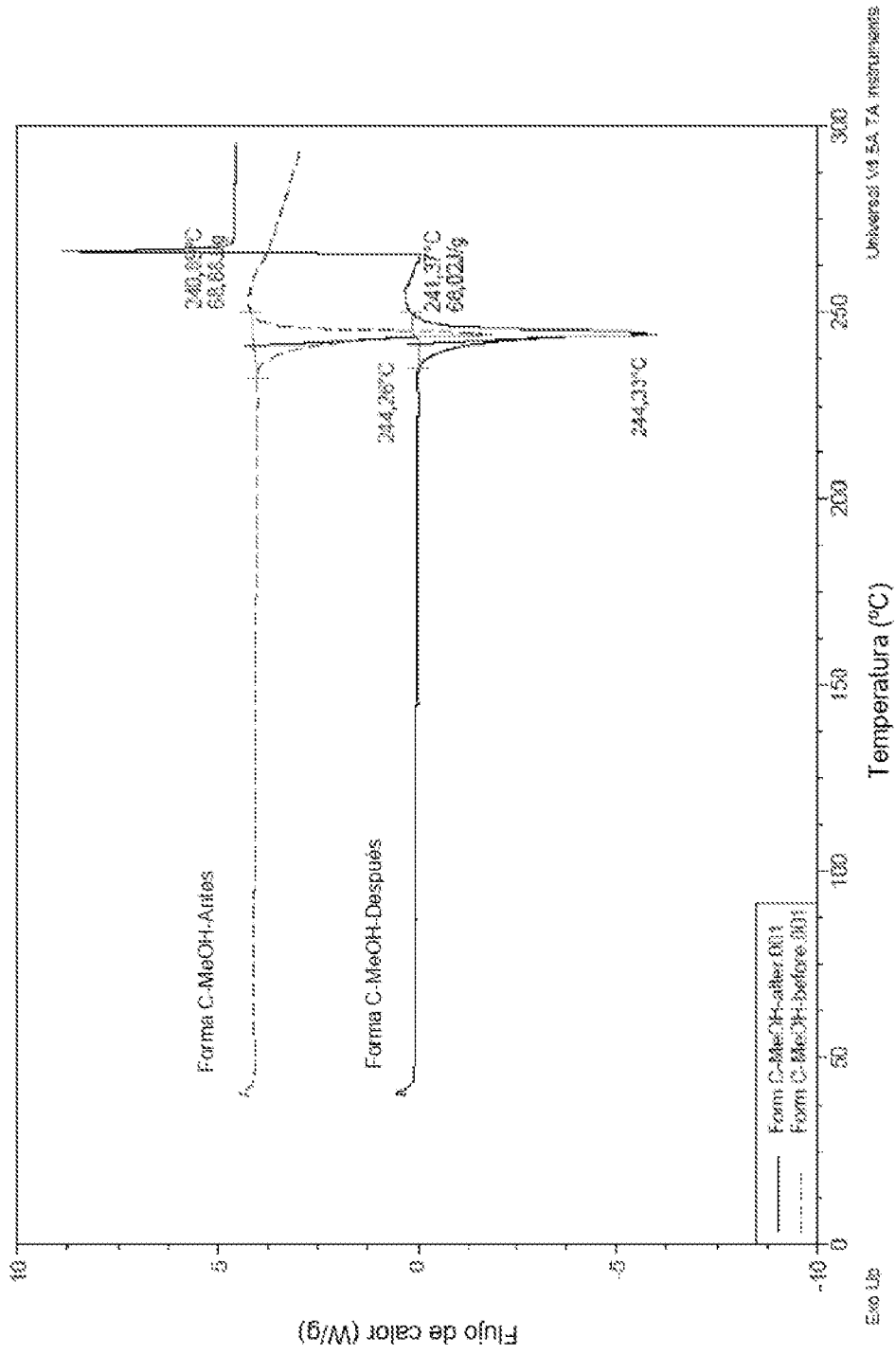


Figura 21

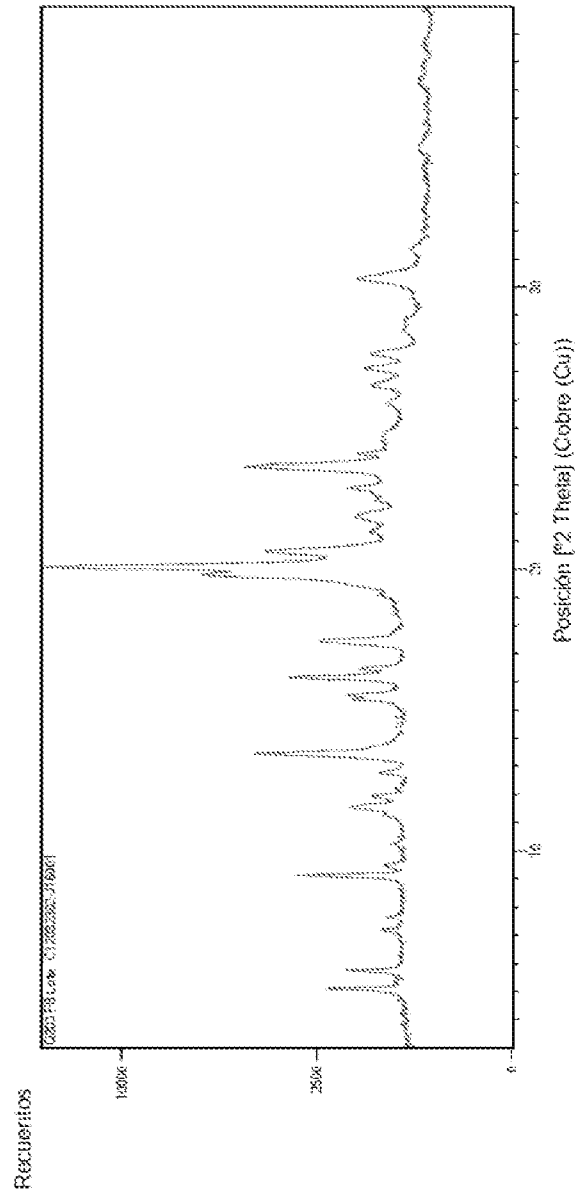


Figura 22

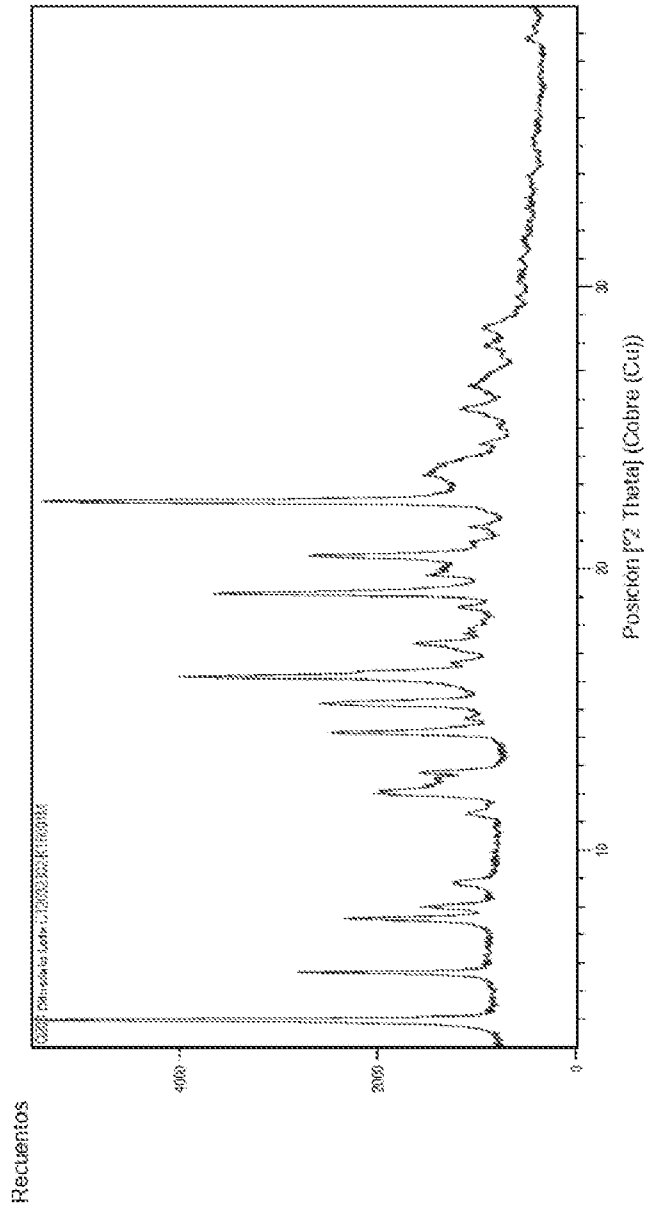


Figura 23

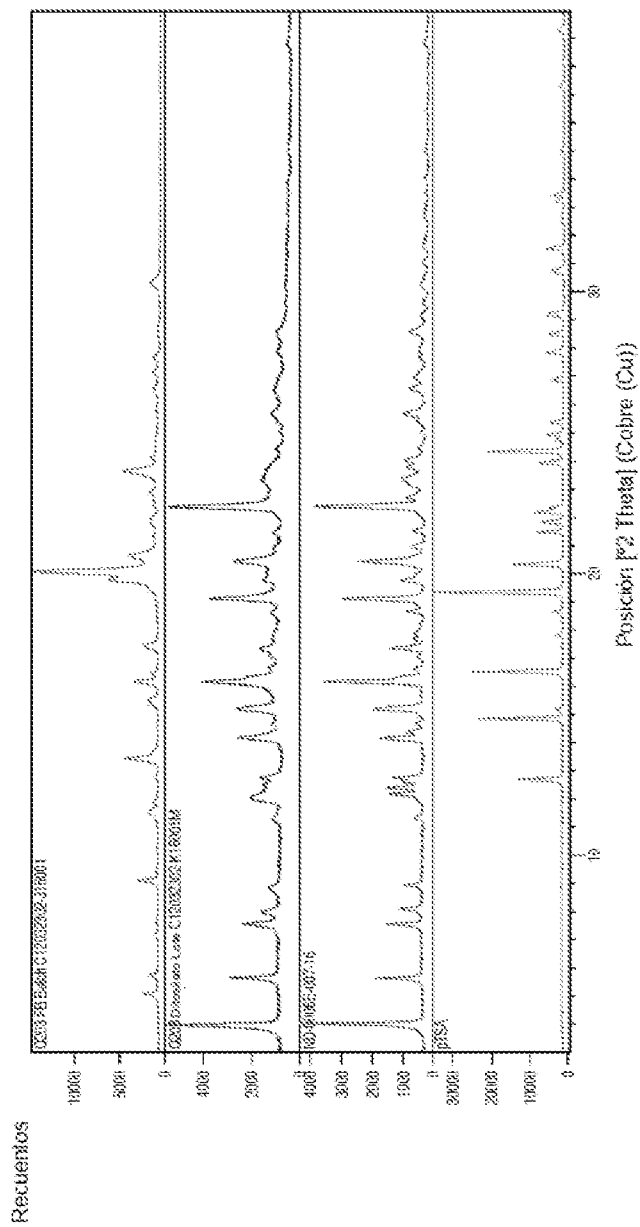


Figura 24

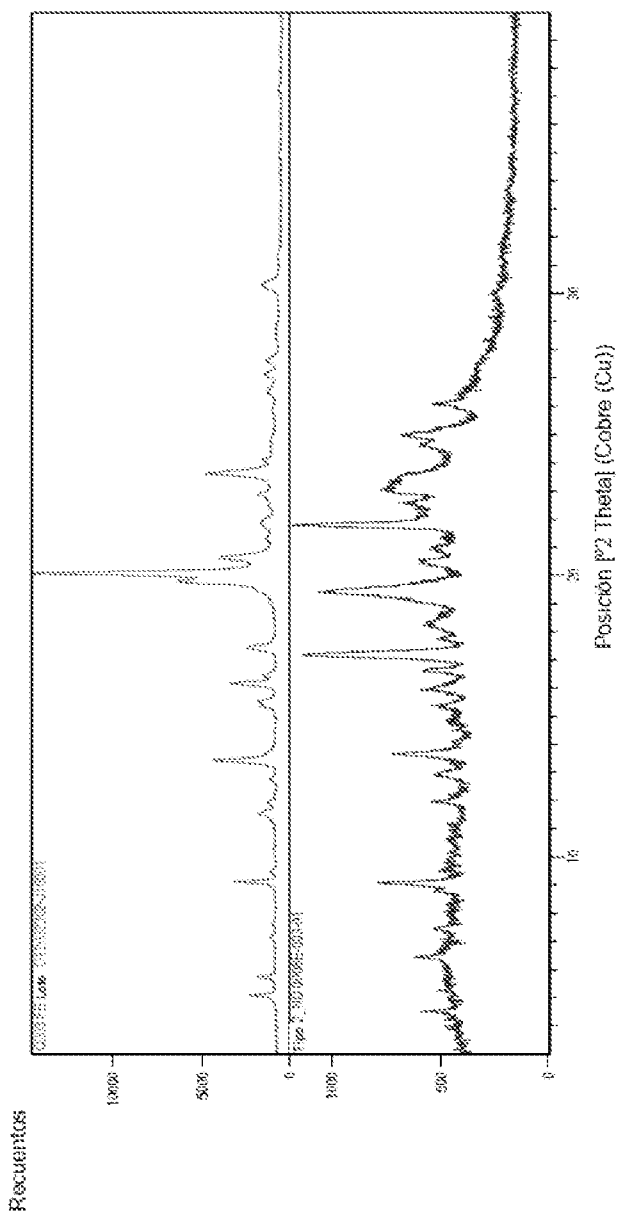


Figura 25

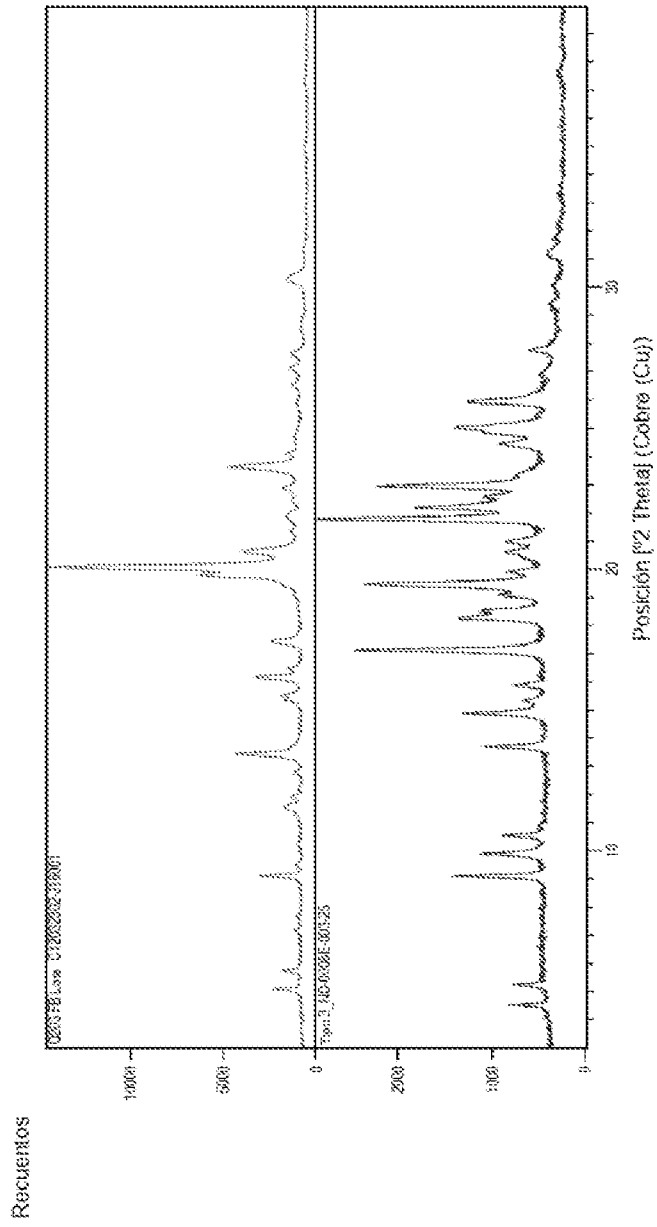


Figura 26

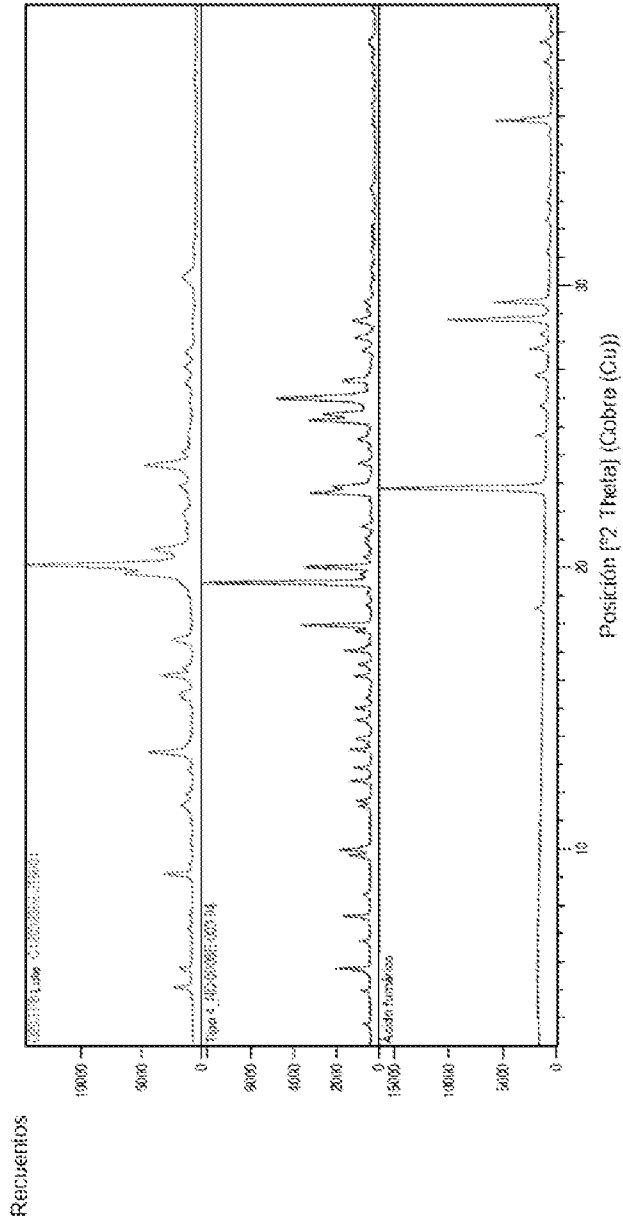


Figura 27

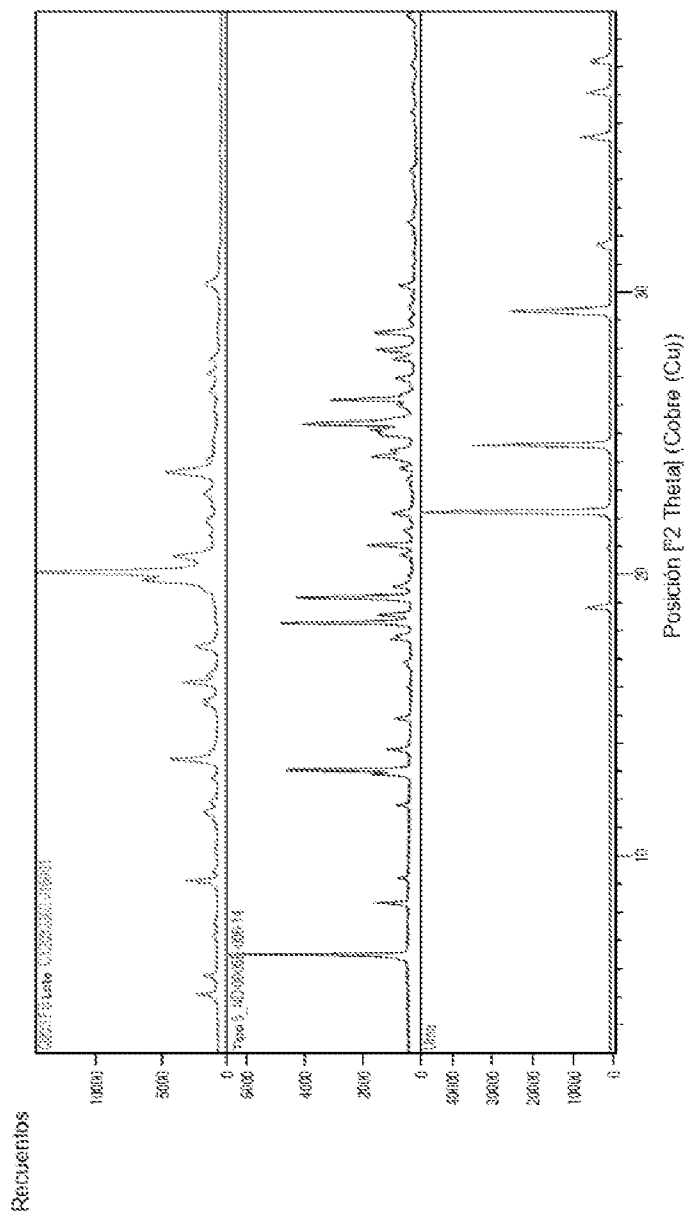


Figura 28

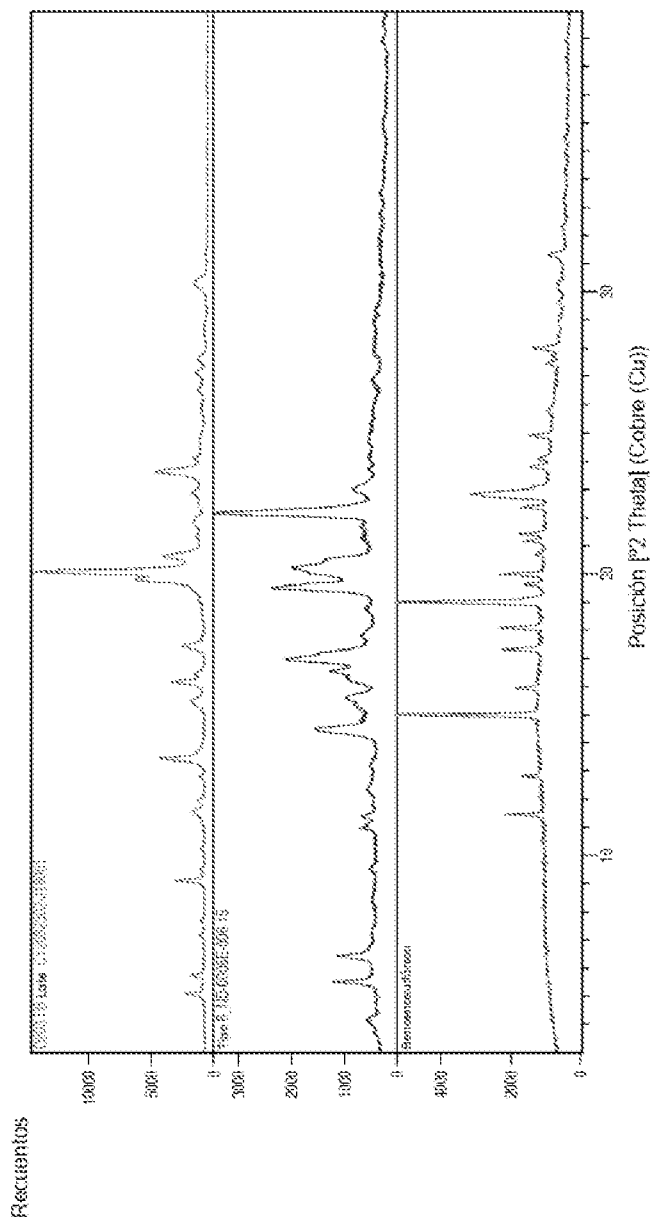


Figura 29

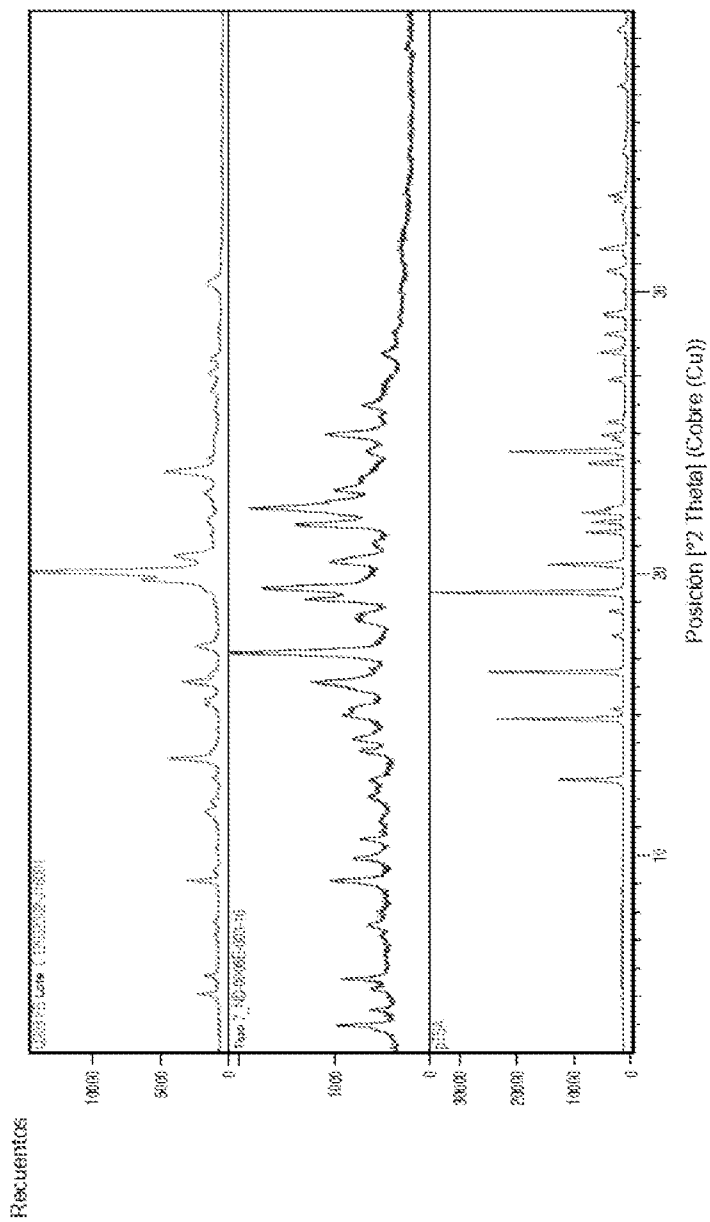


Figura 30

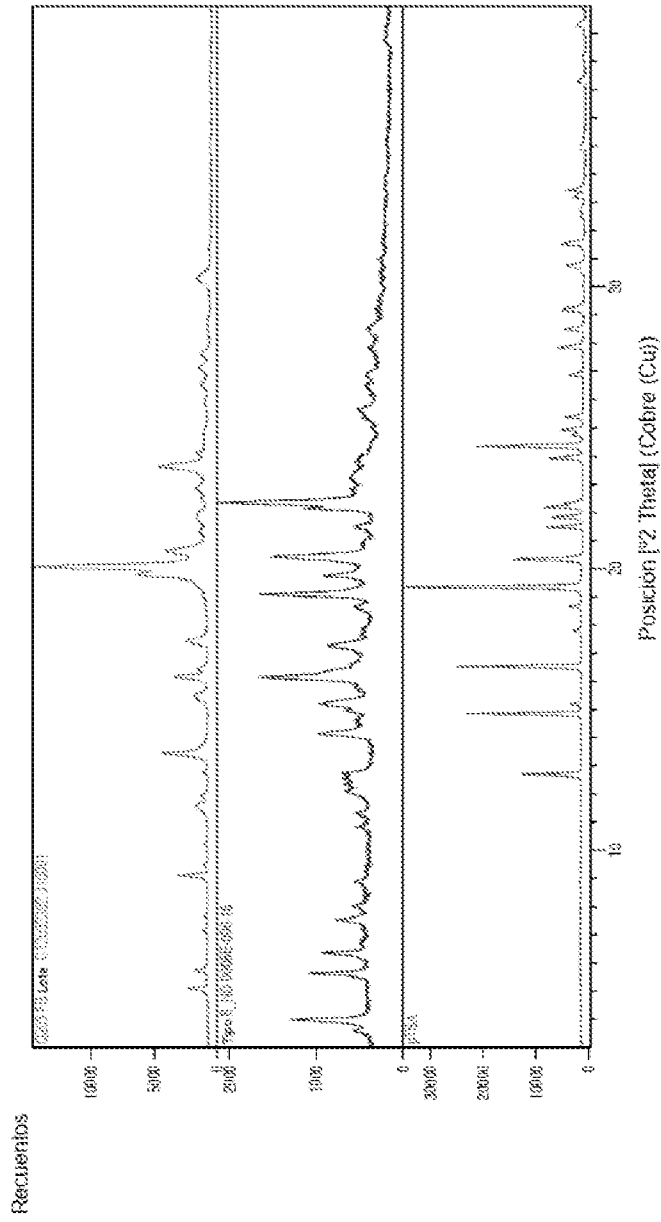


Figura 31

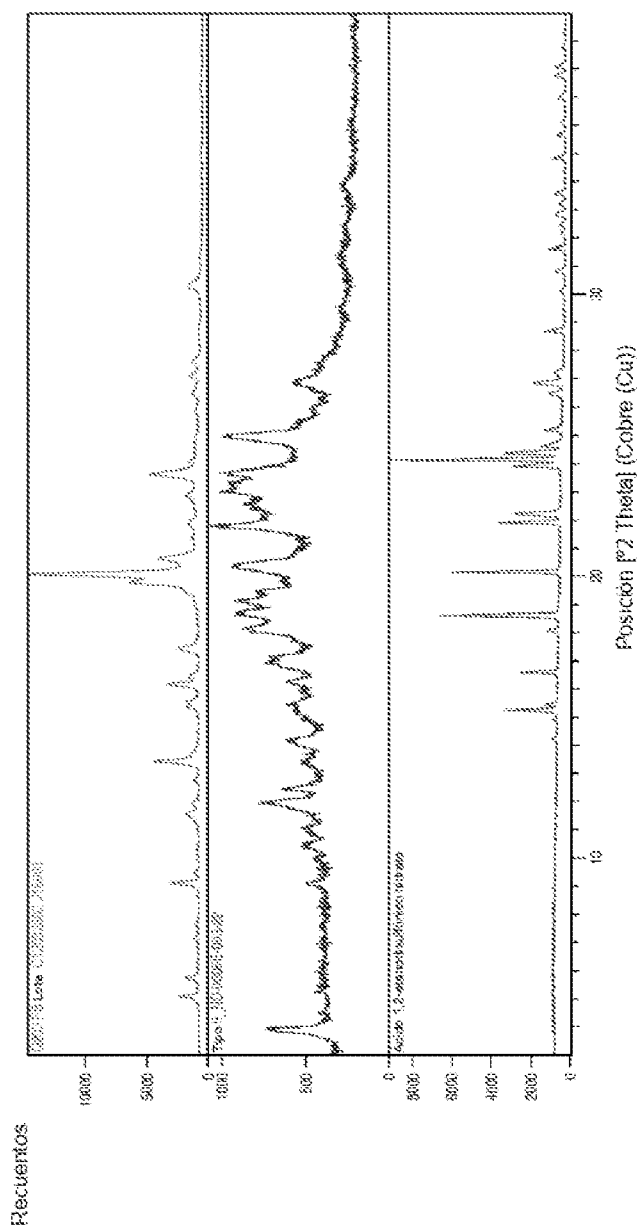


Figura 32

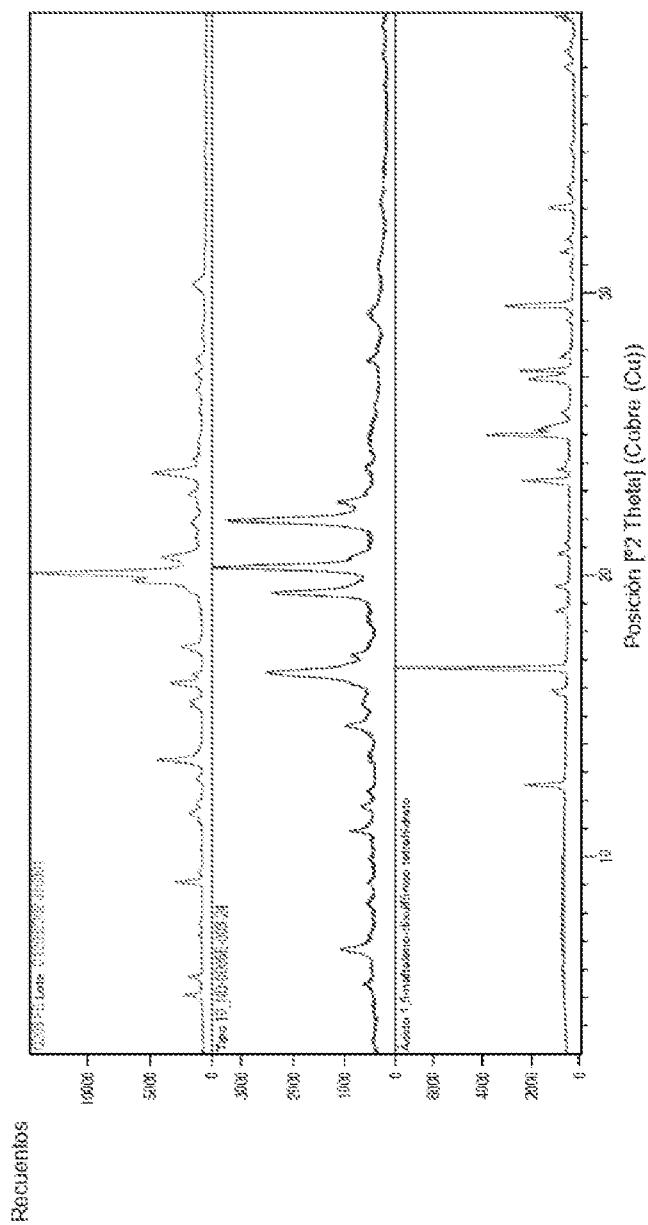


Figura 33

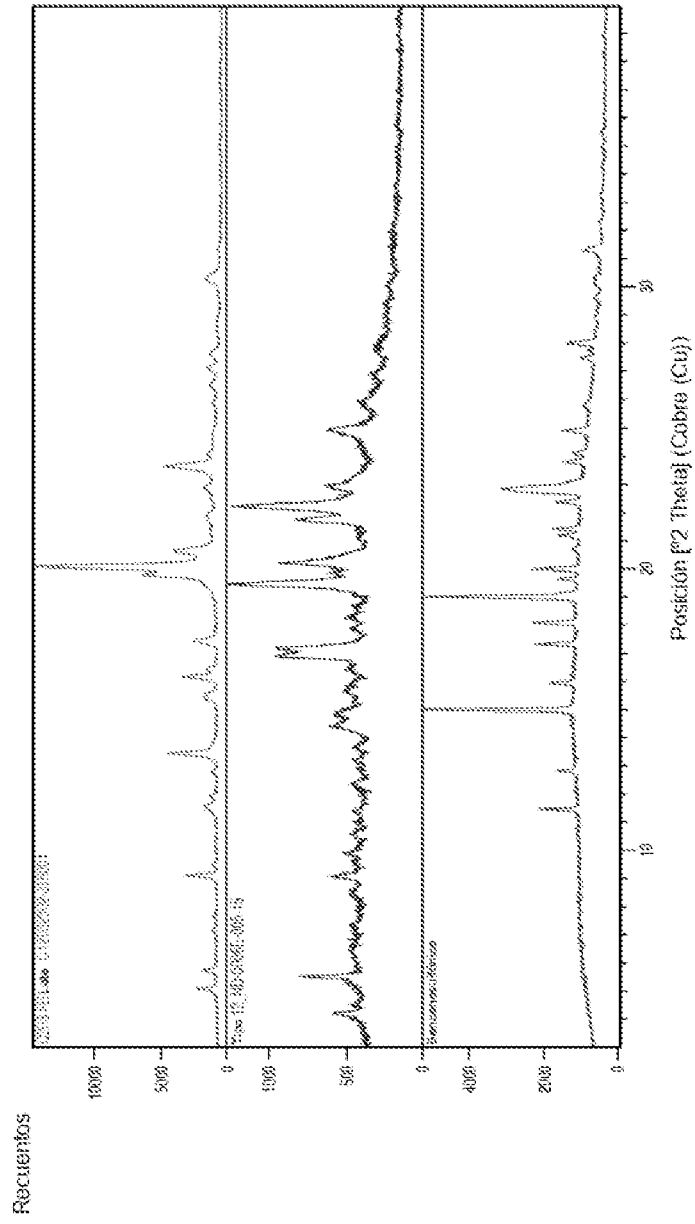


Figura 35

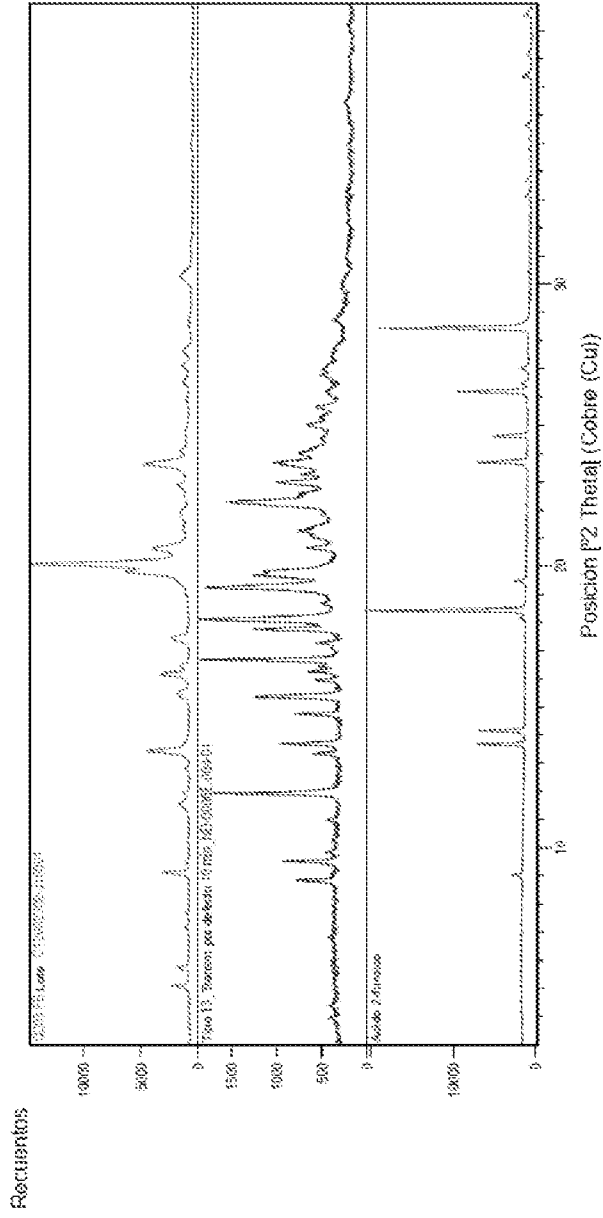


Figura 36

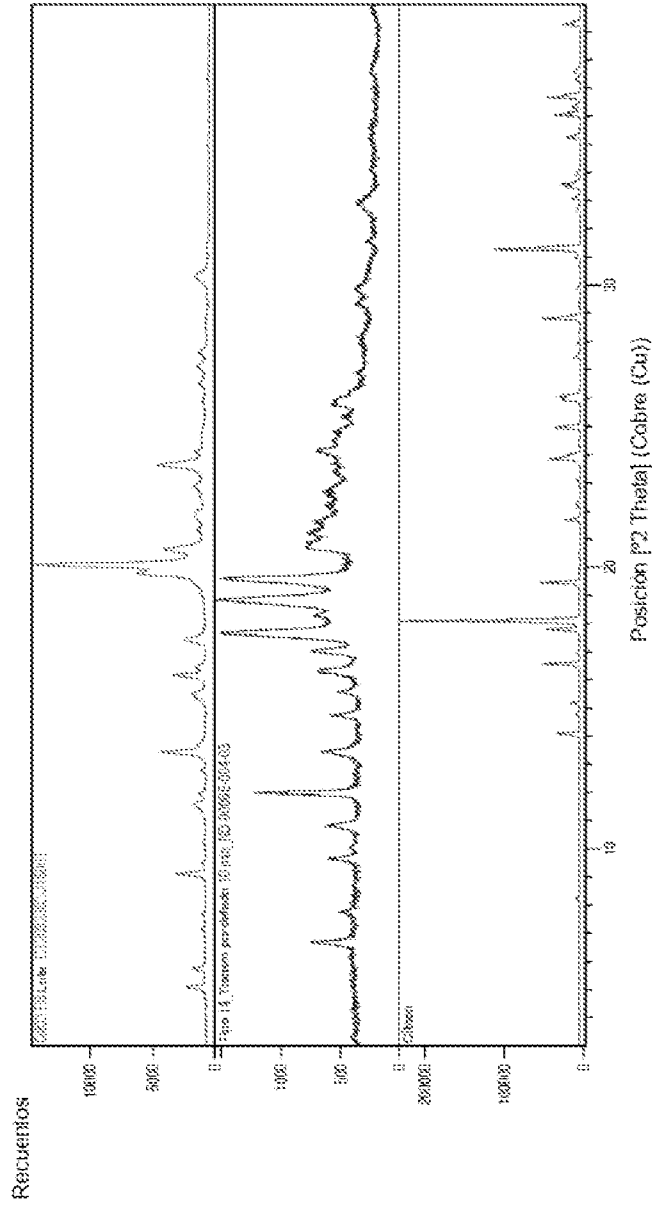


Figura 37

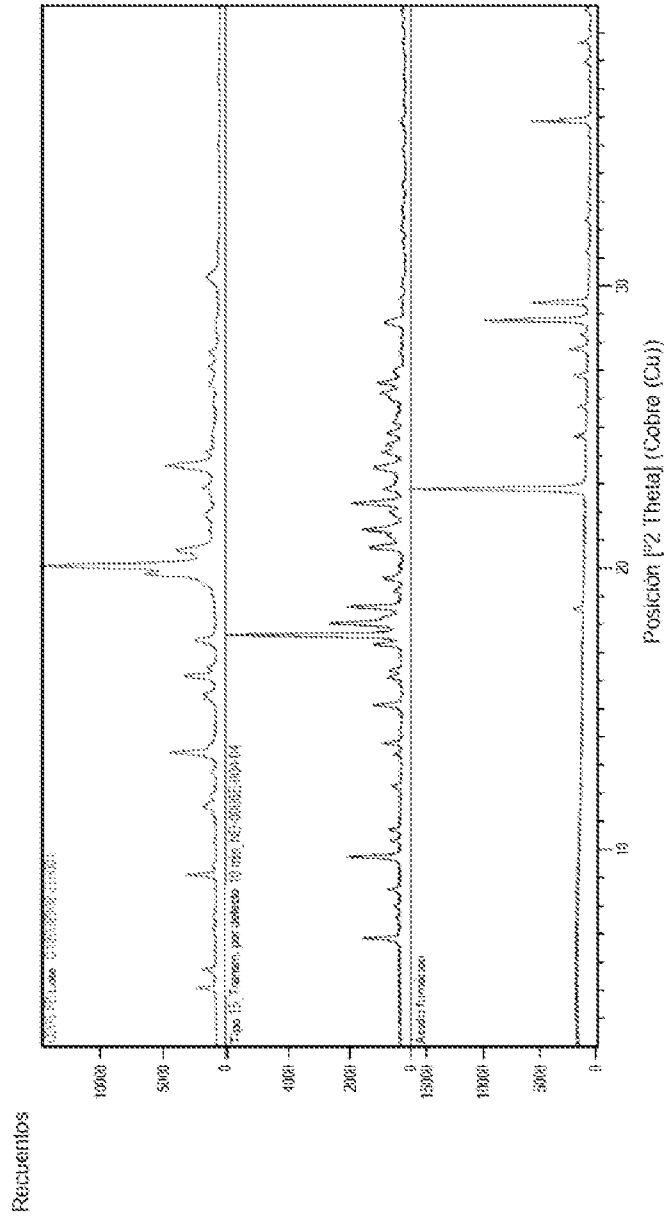


Figura 38

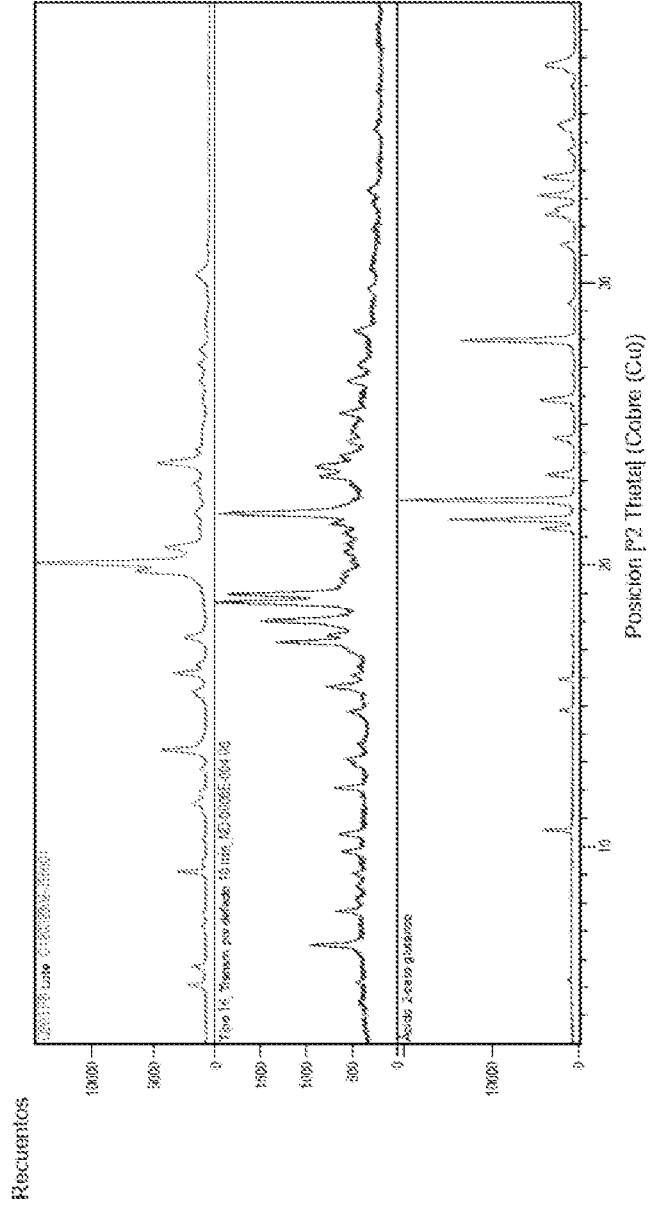


Figura 39

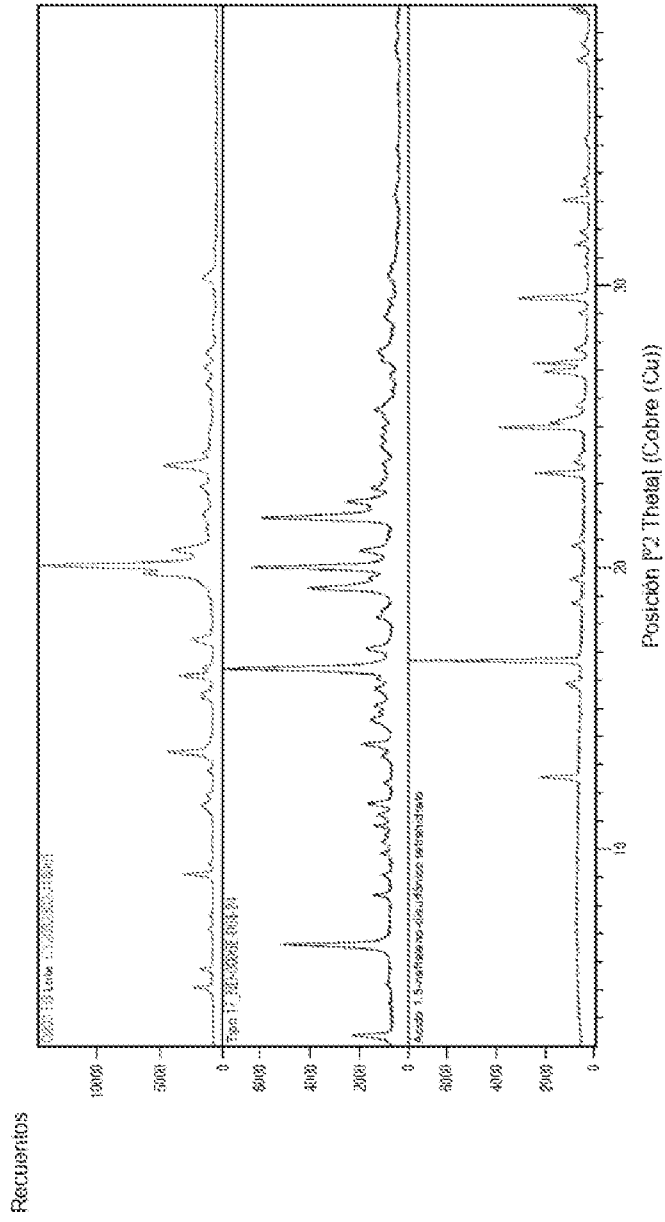


Figura 40

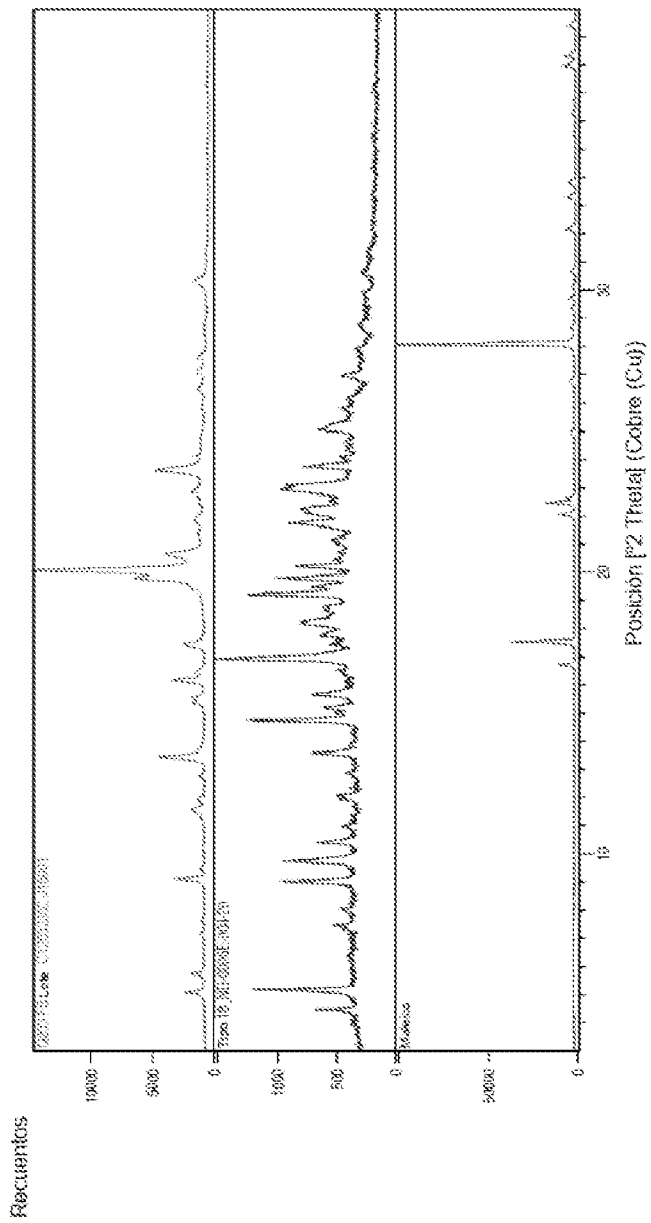


Figura 41

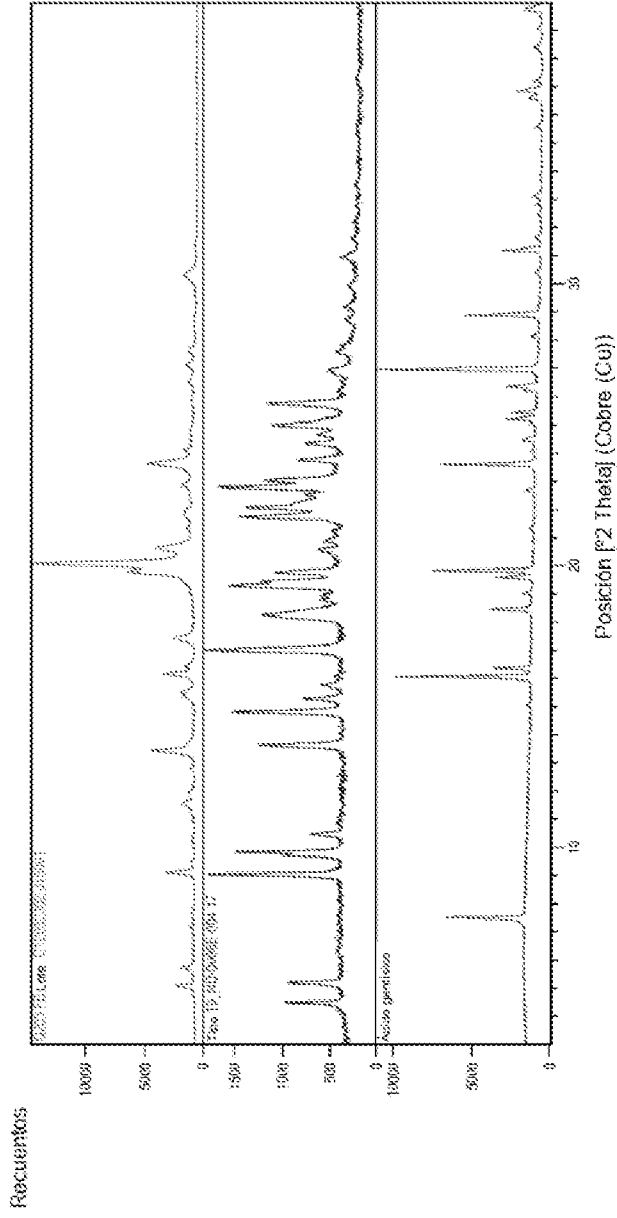


Figura 42

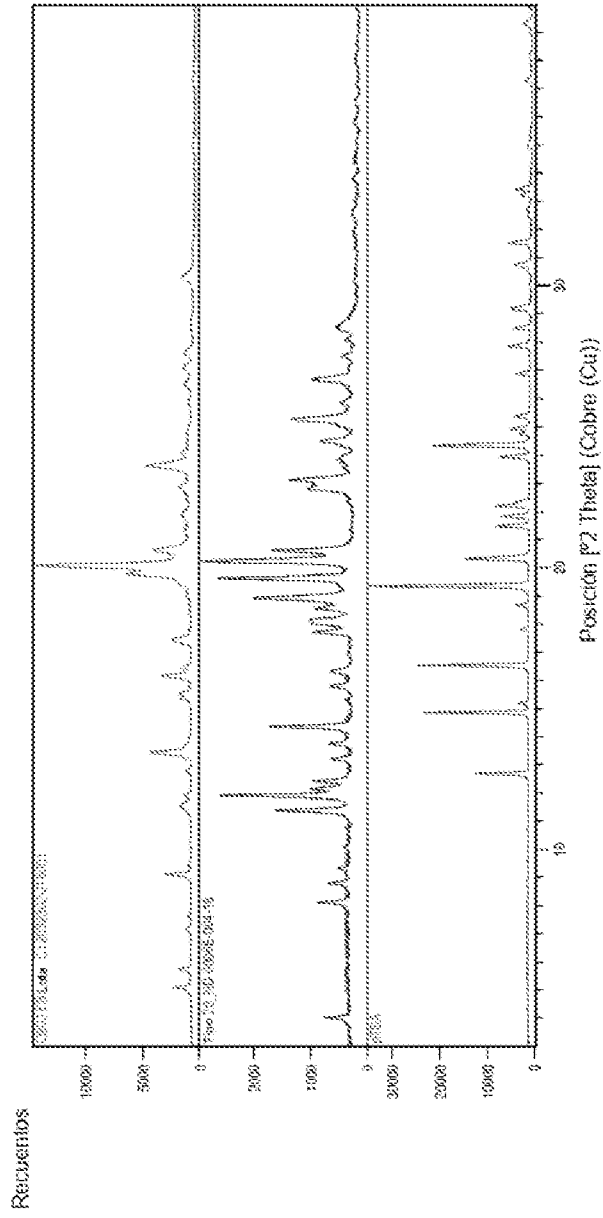


Figura 43

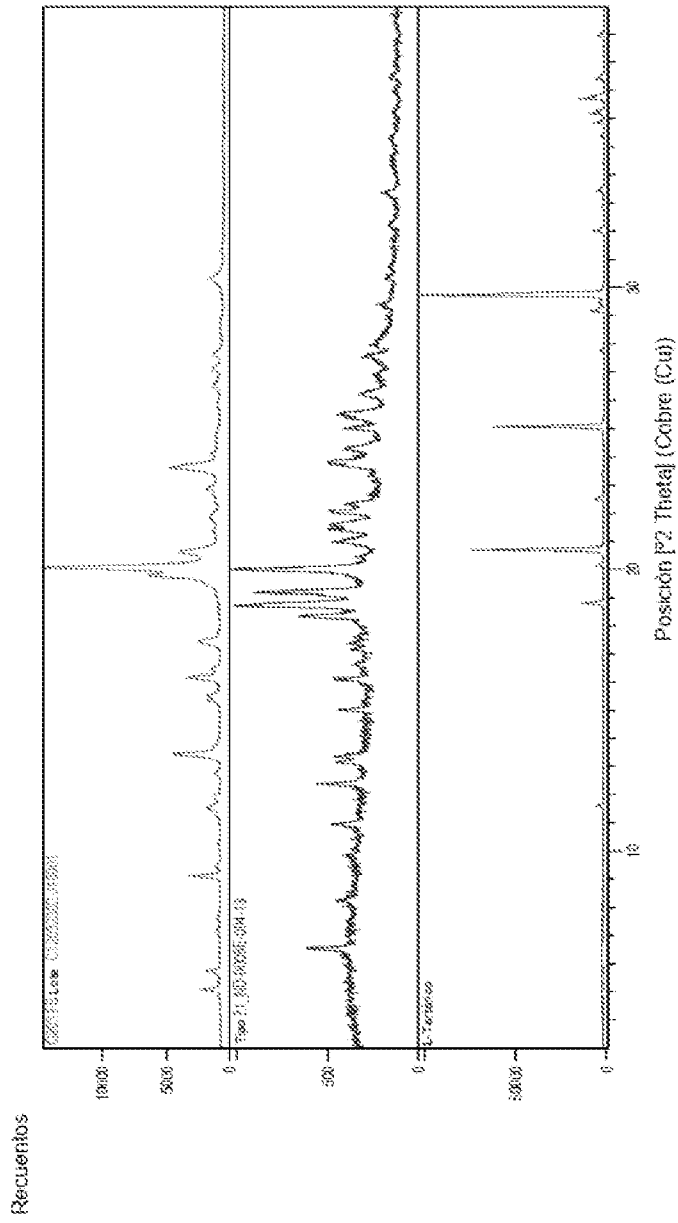


Figura 44

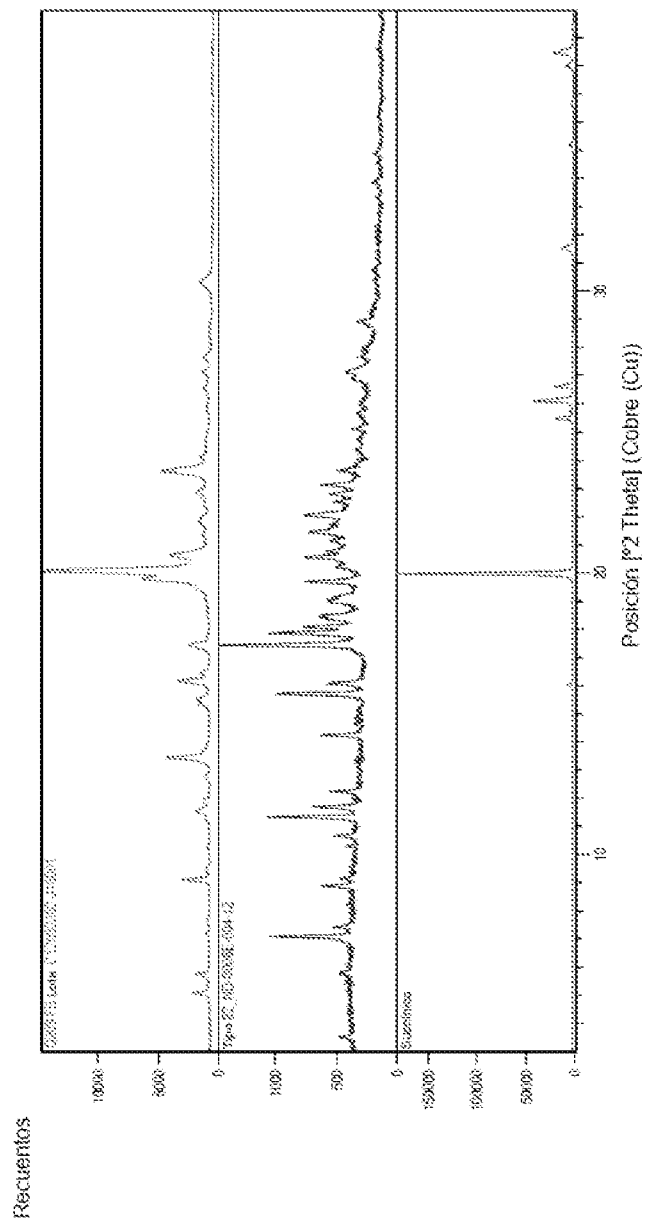


Figura 45

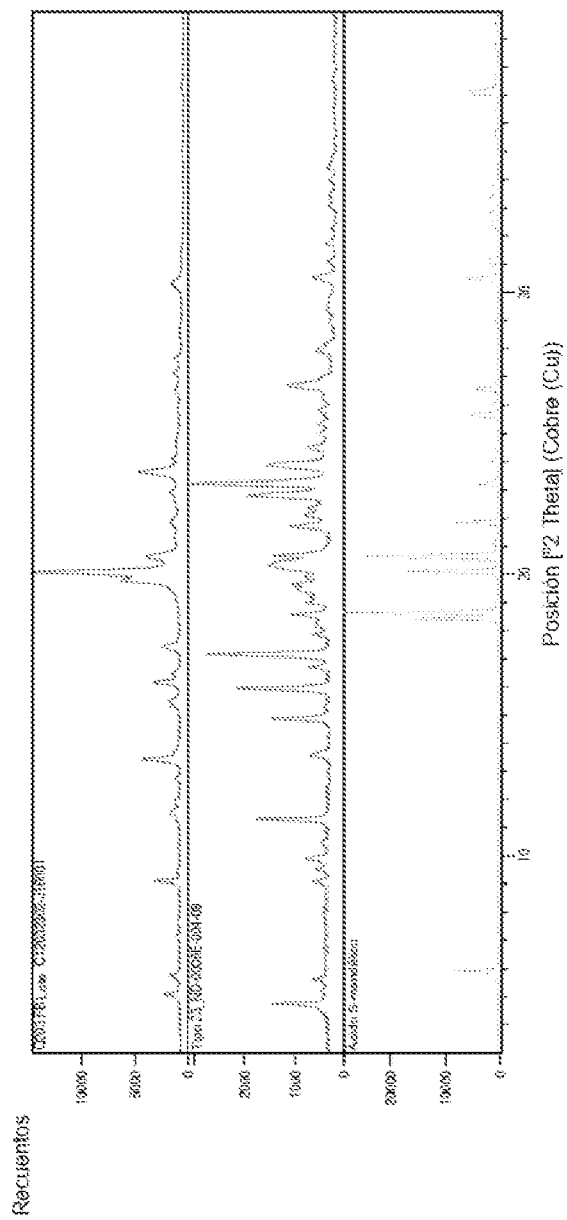


Figura 46

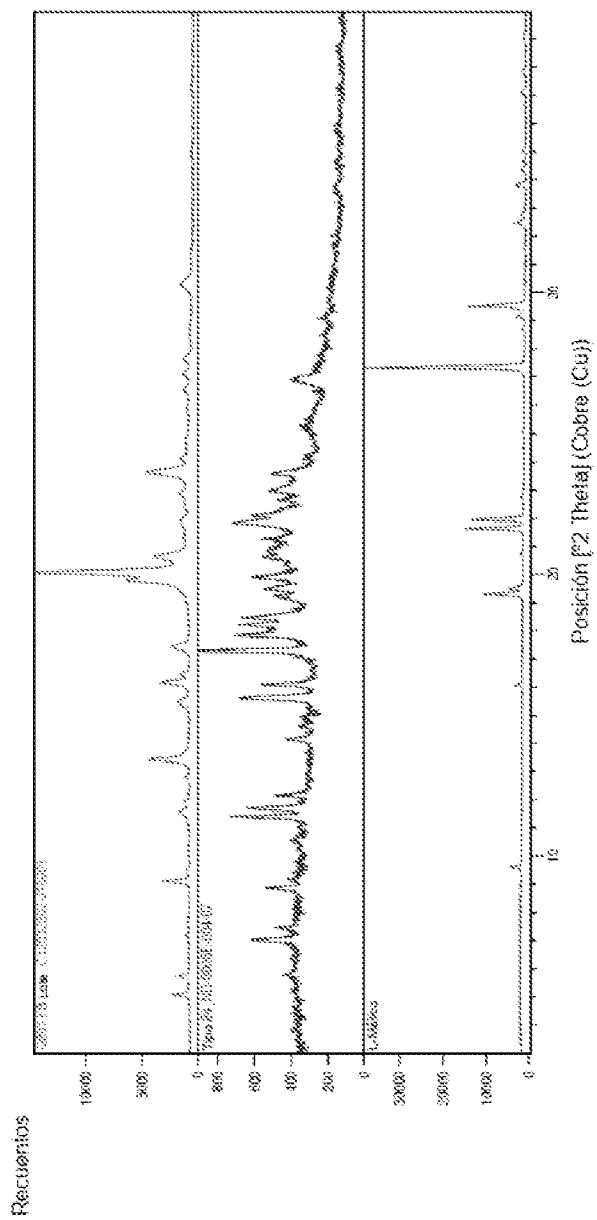


Figura 47

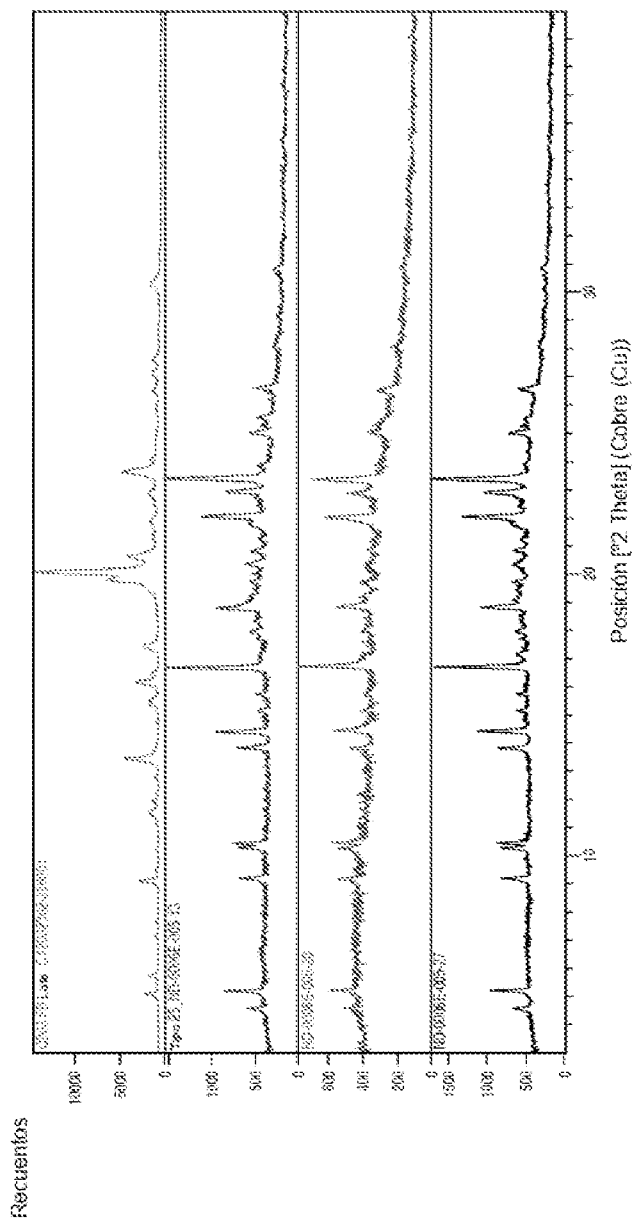


Figura 48

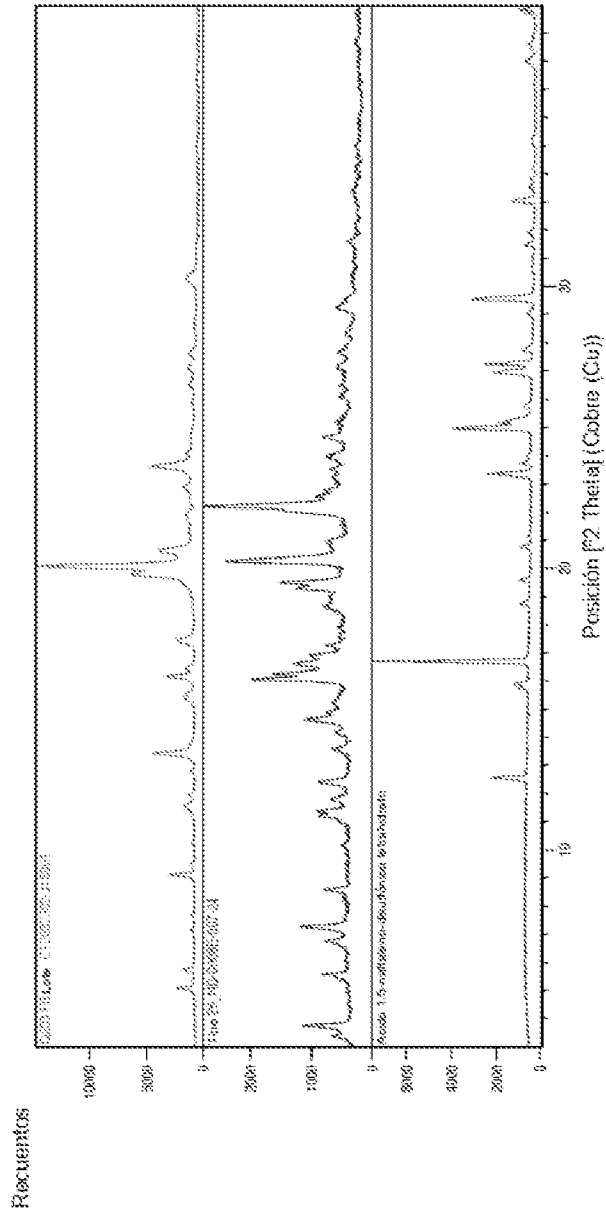


Figura 49

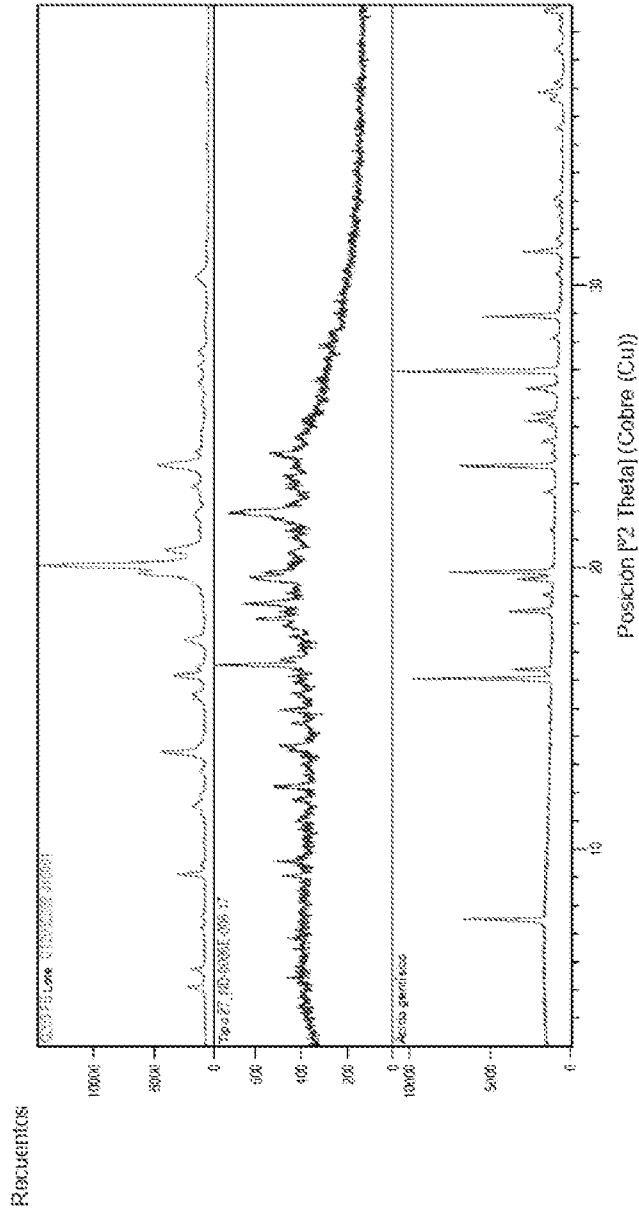


Figura 50

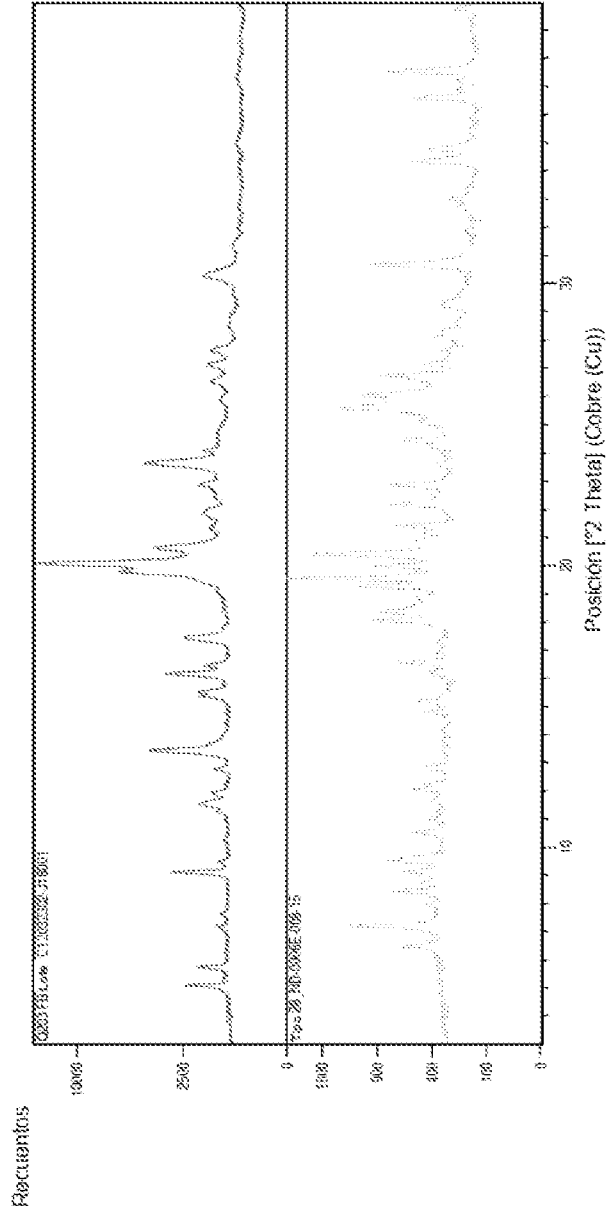


Figura 51

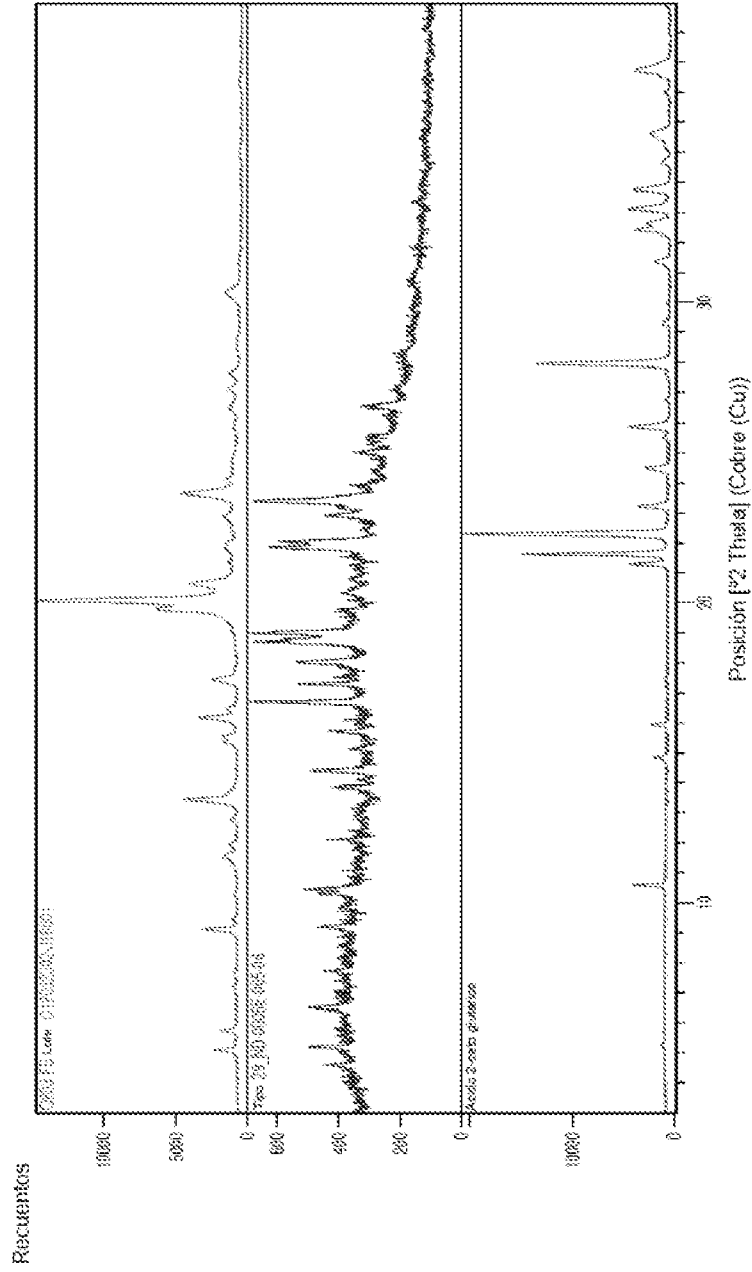


Figura 52

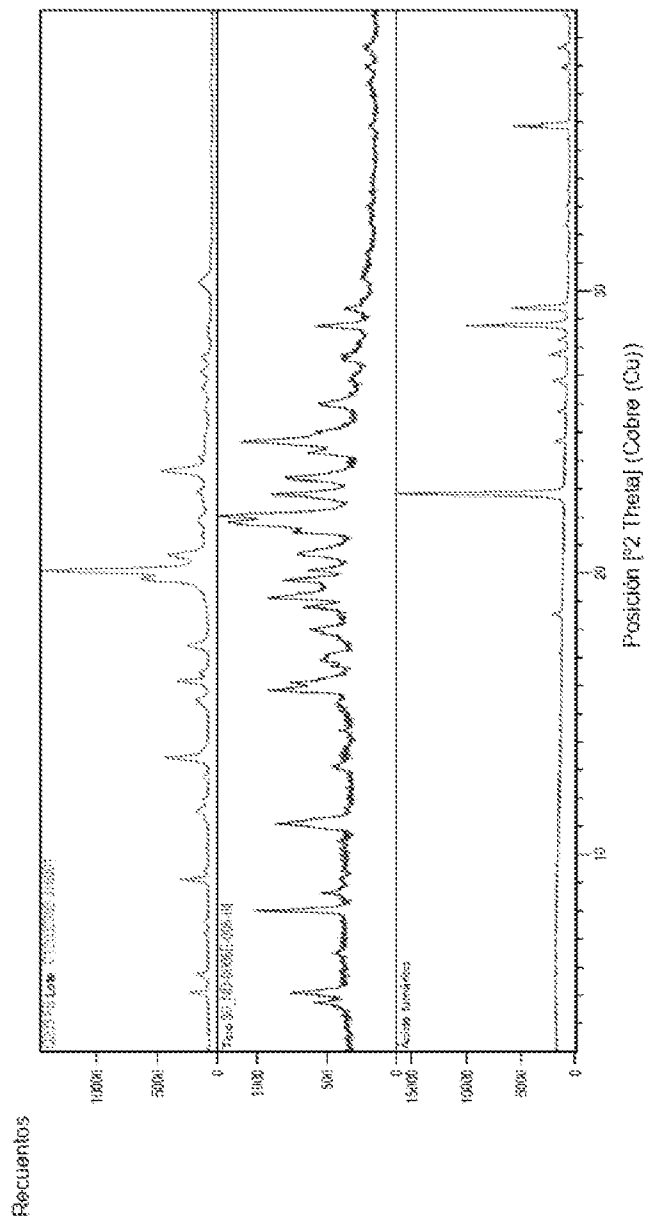


Figura 53

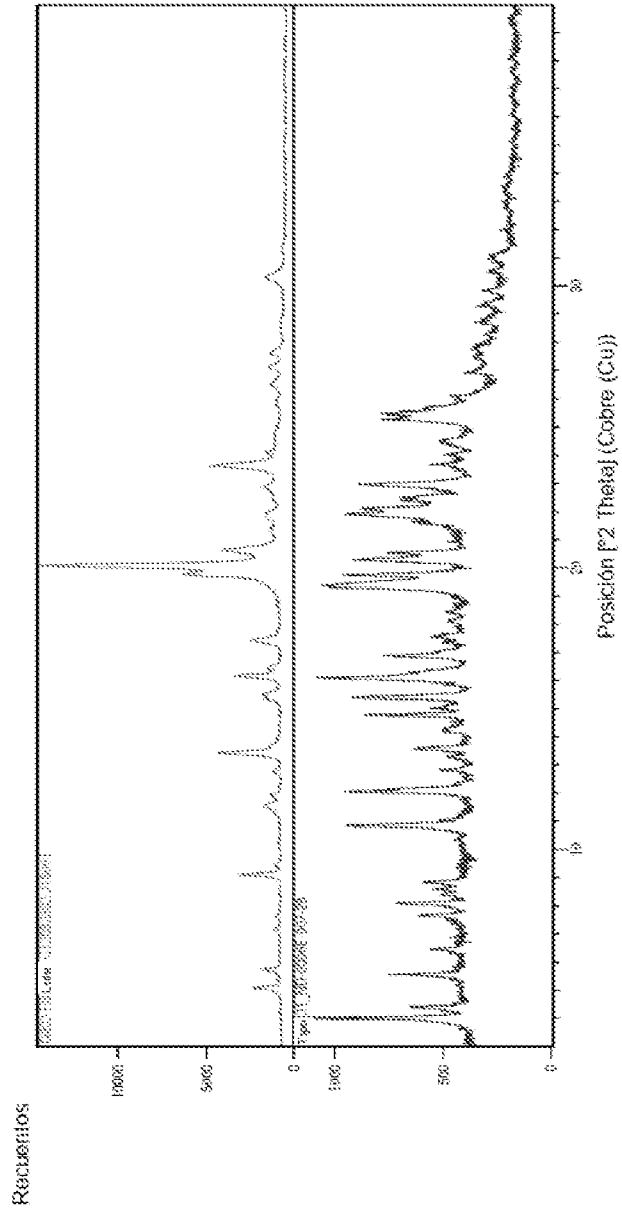


Figura 54

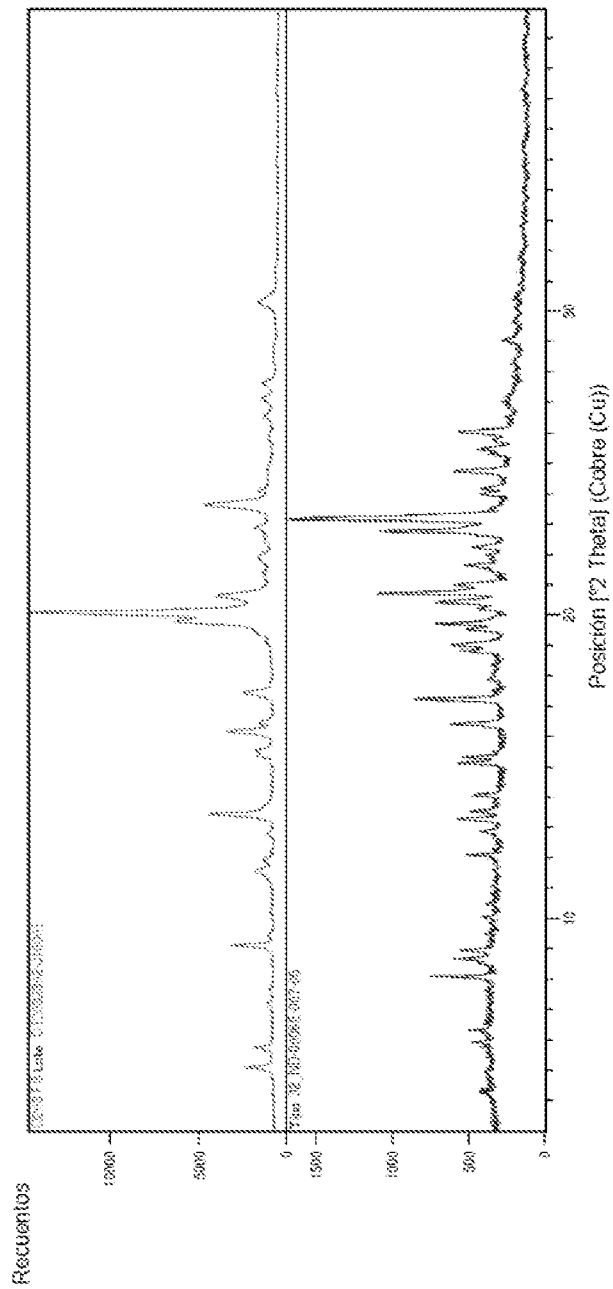


Figura 55

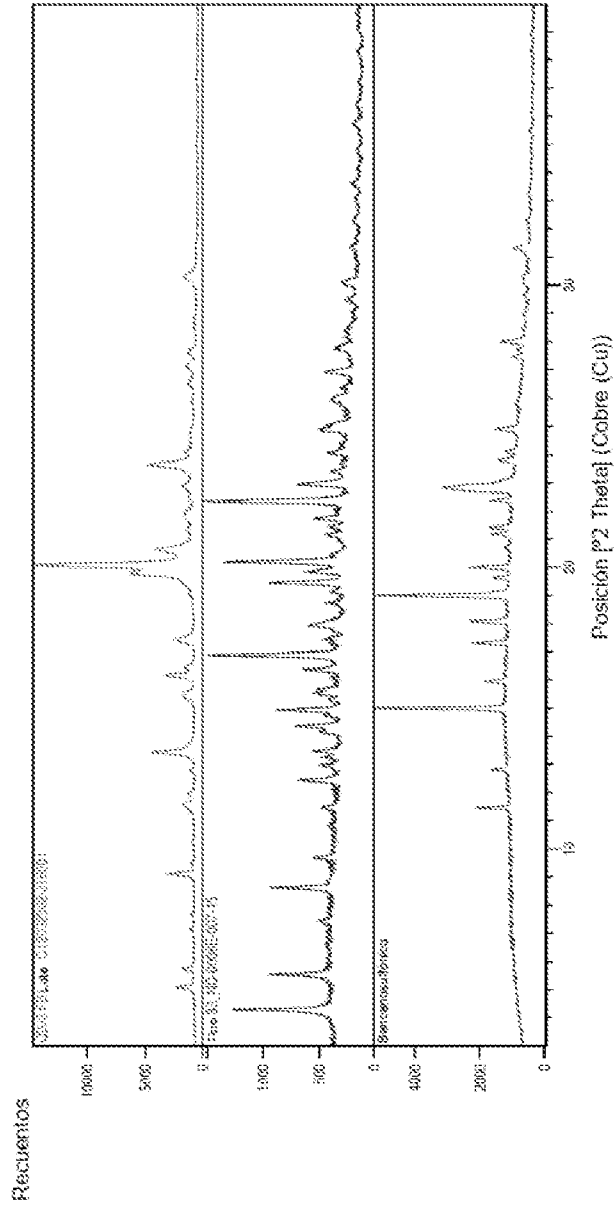


Figura 56

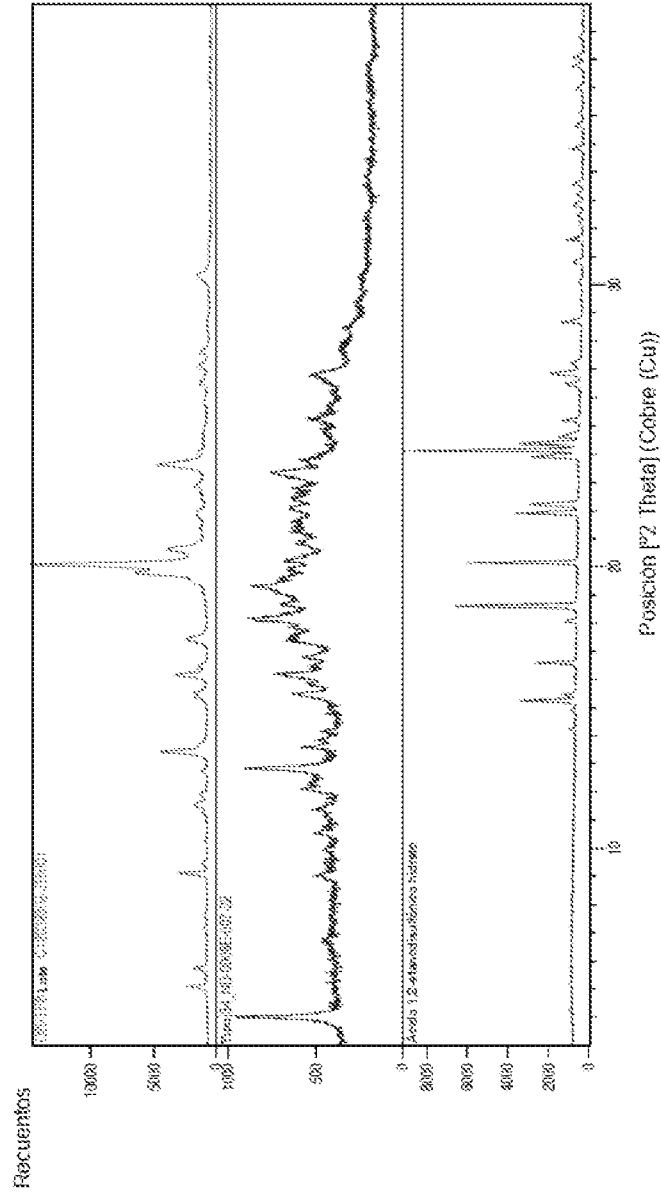


Figura 57

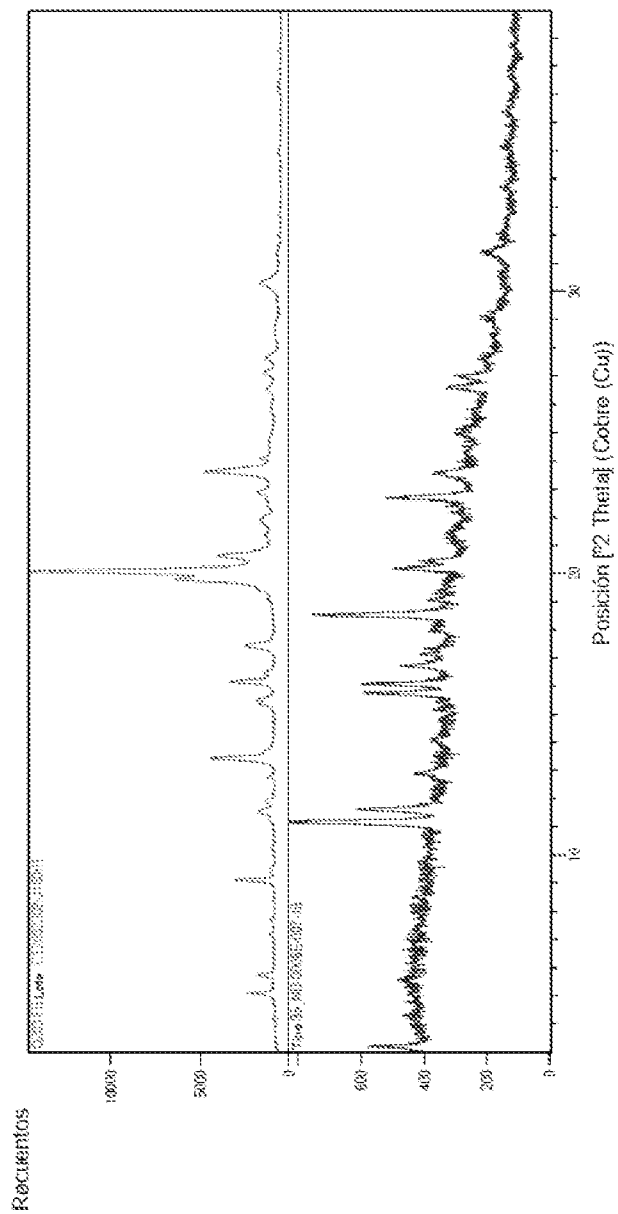


Figura 58

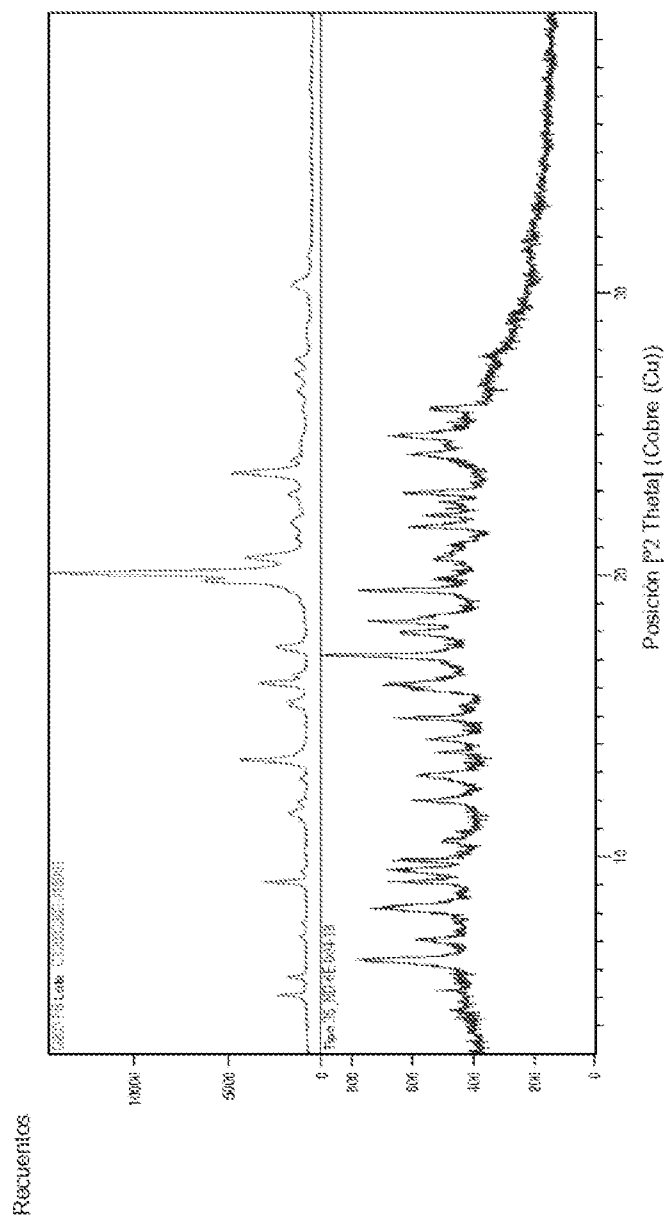


Figura 59

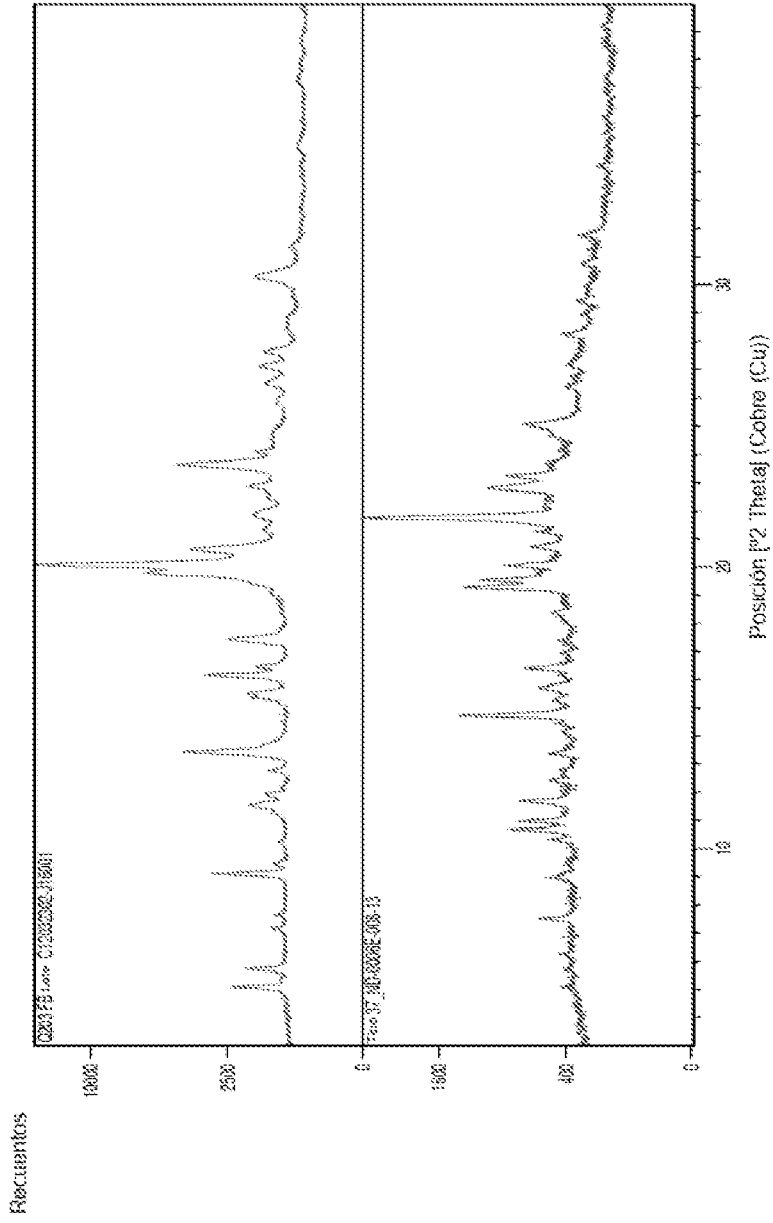


Figura 60

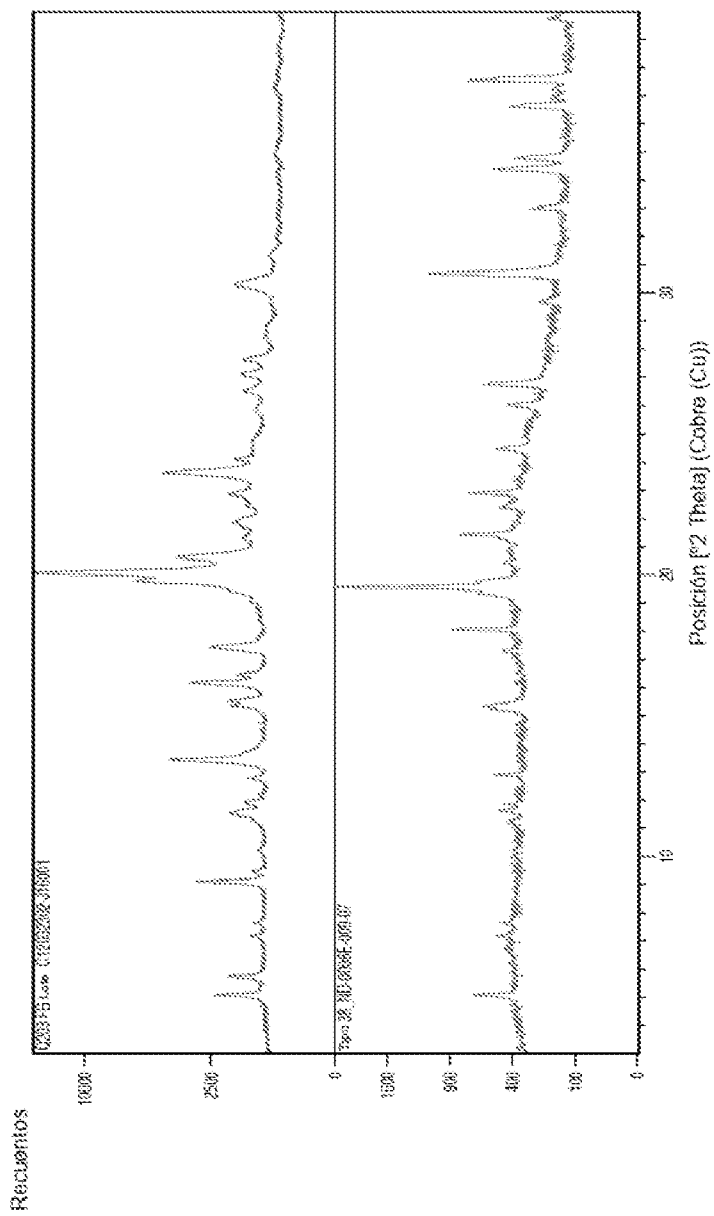


Figura 61

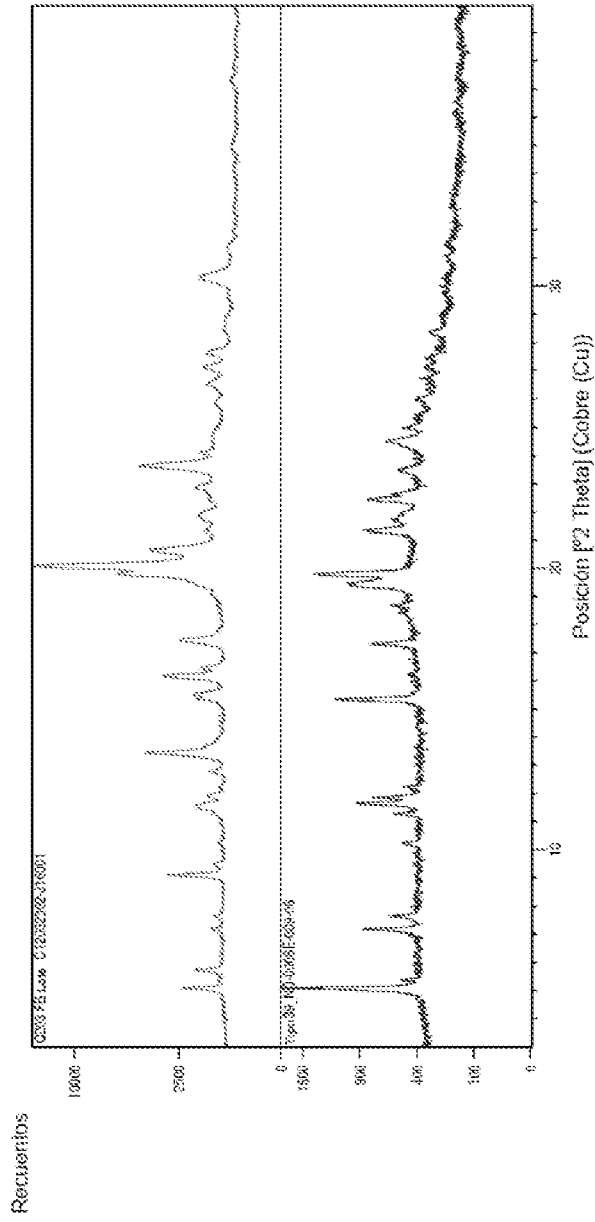


Figura 62

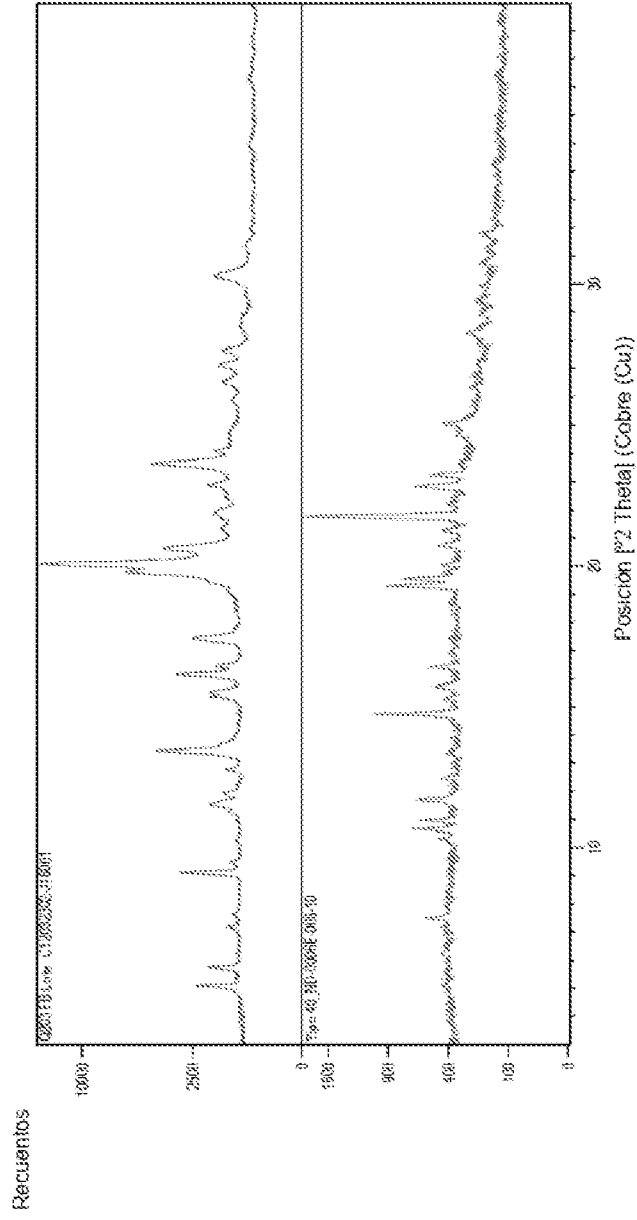


Figura 63

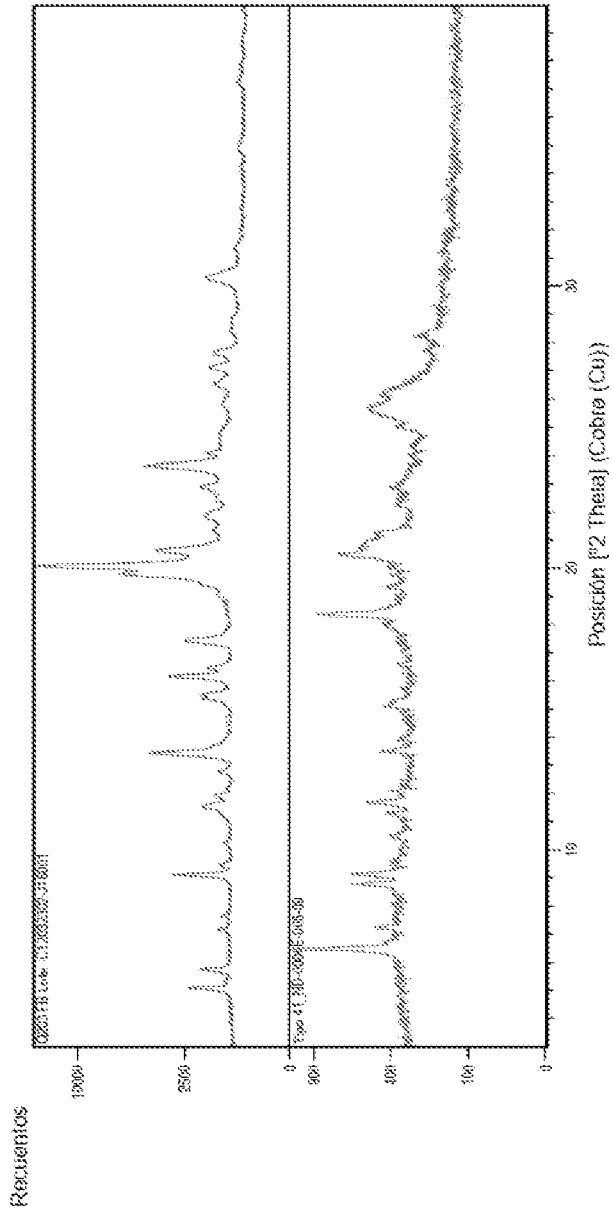


Figura 64

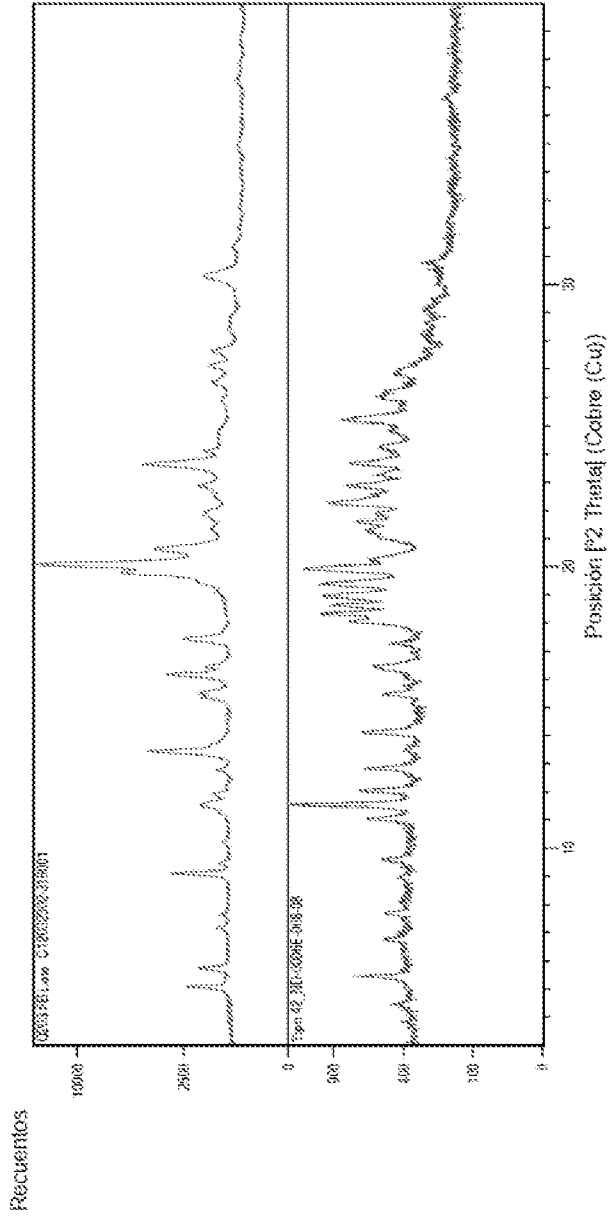


Figura 65

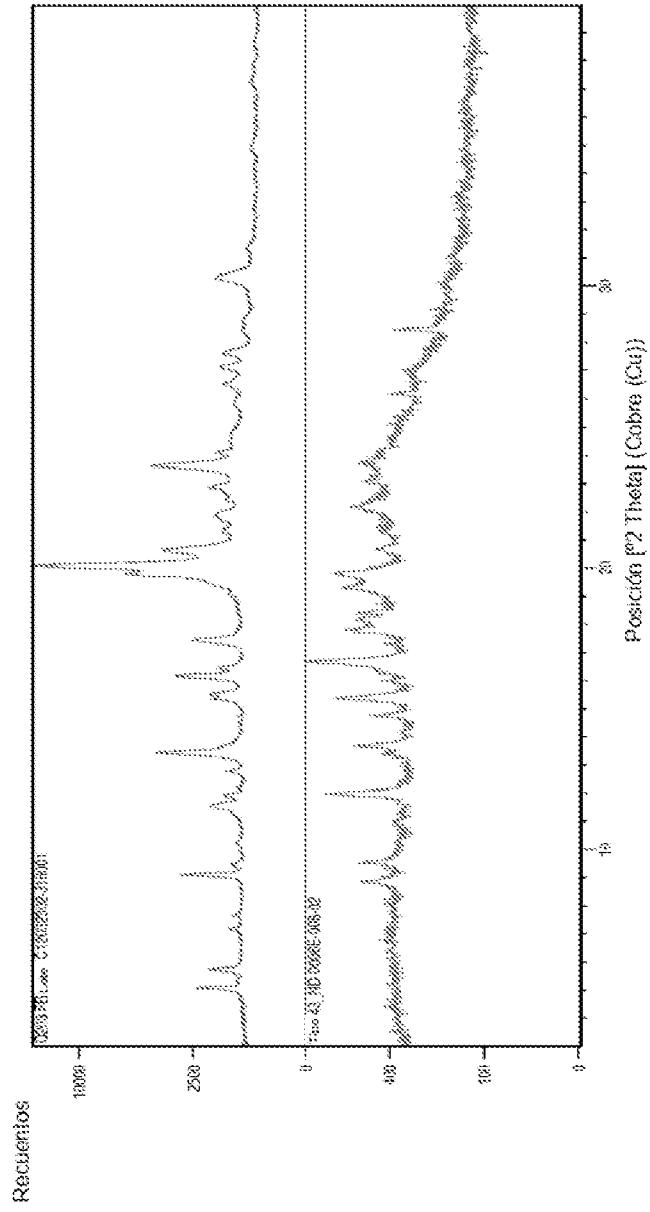


Figura 66

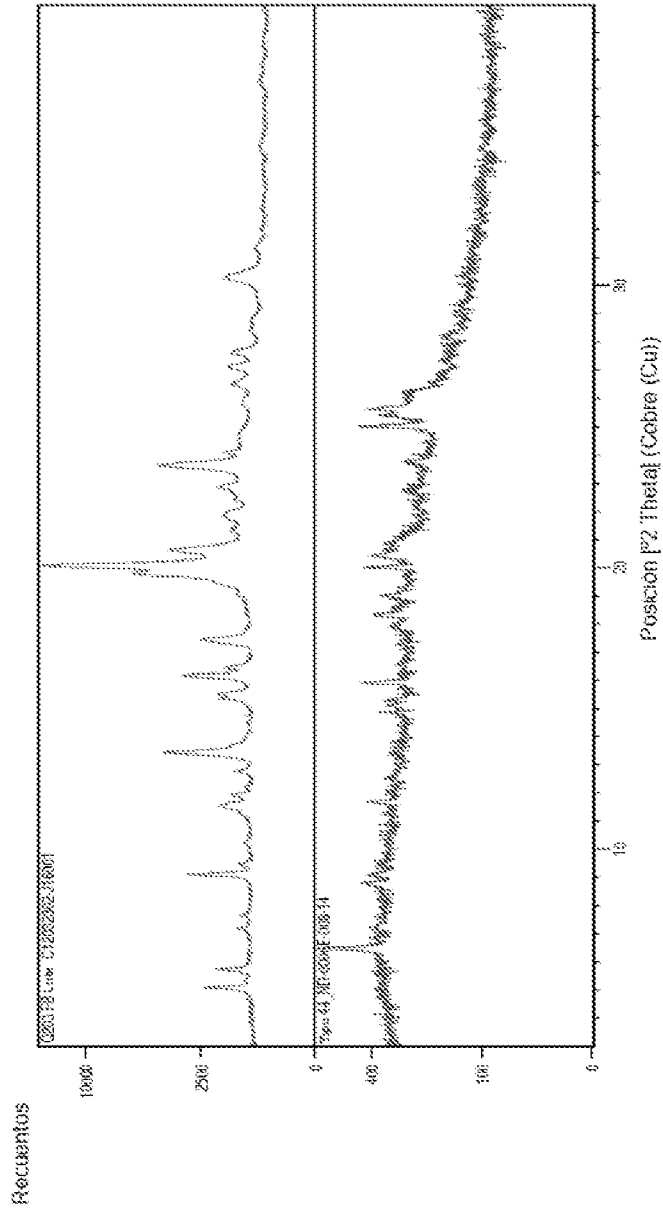


Figura 67

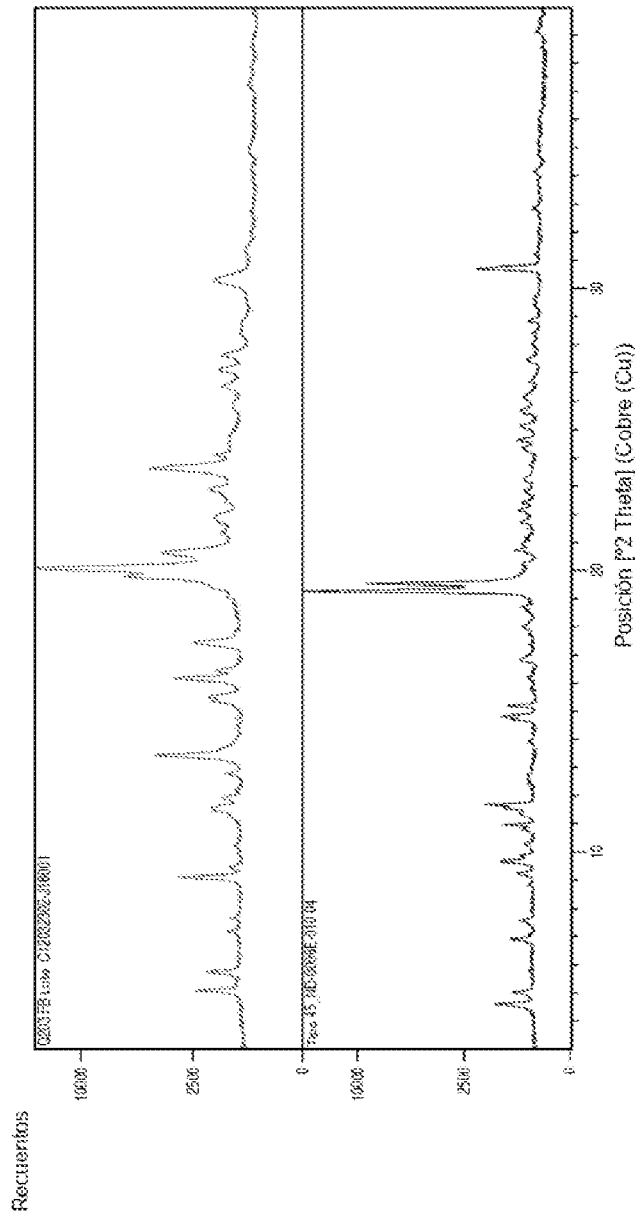


Figura 68

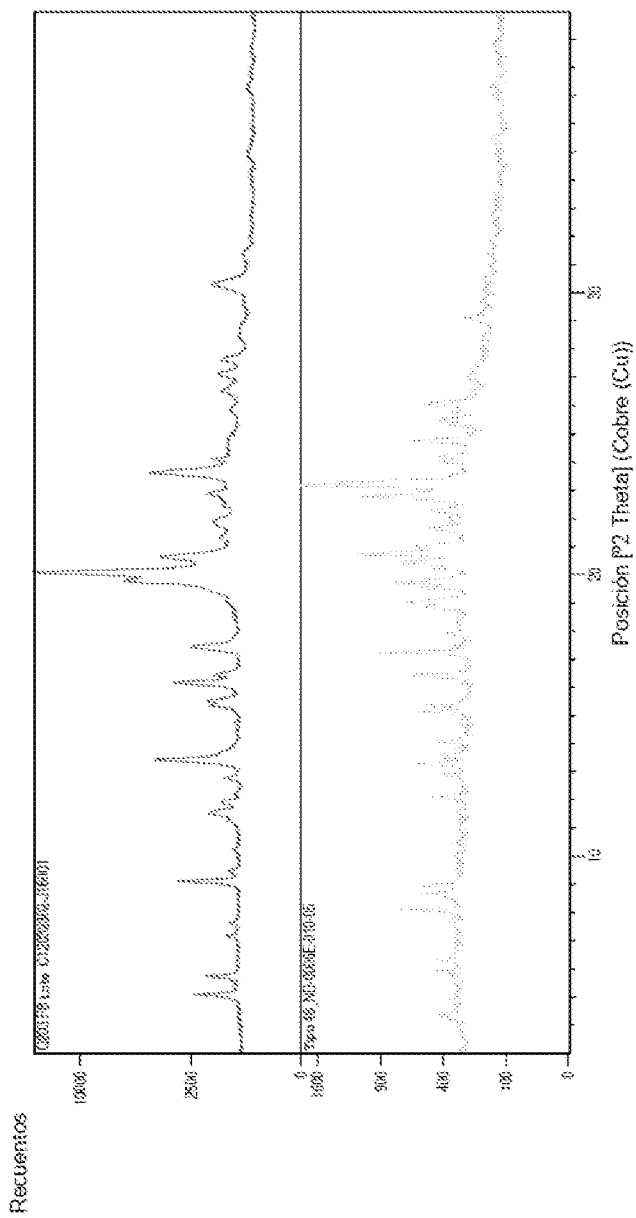


Figura 69

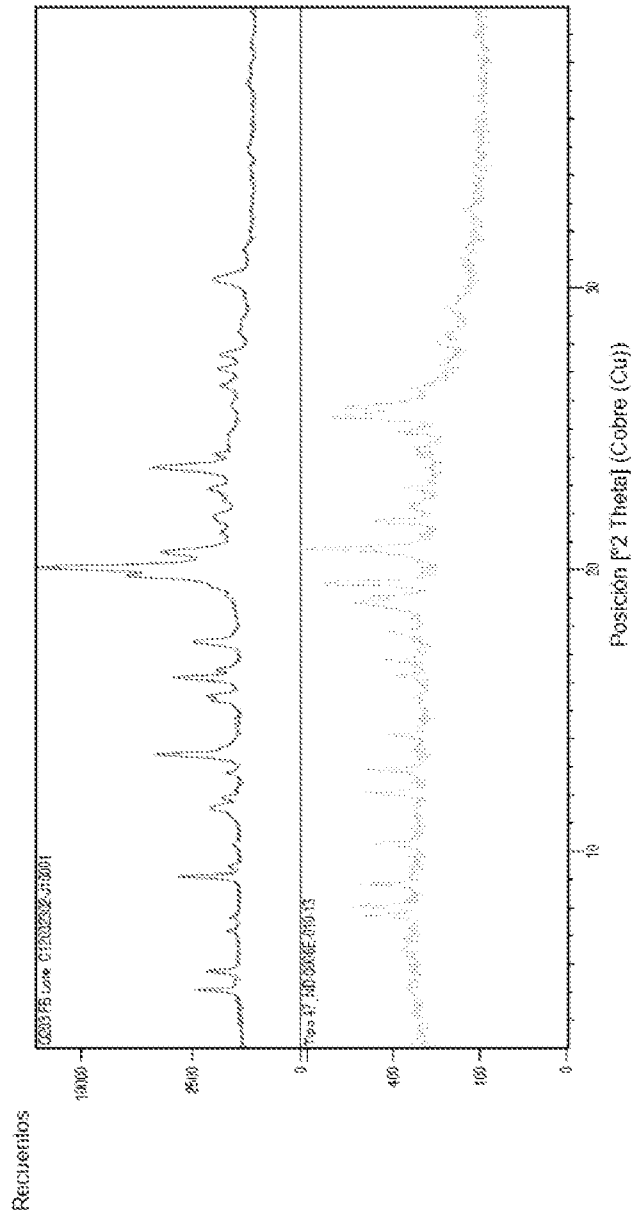


Figura 70

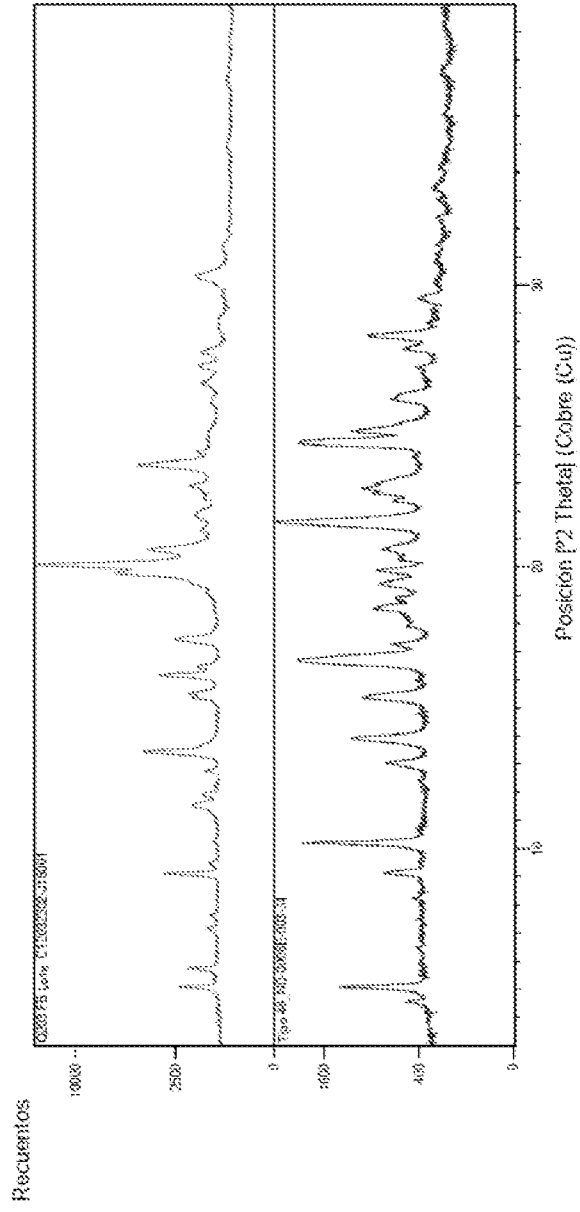


Figura 71

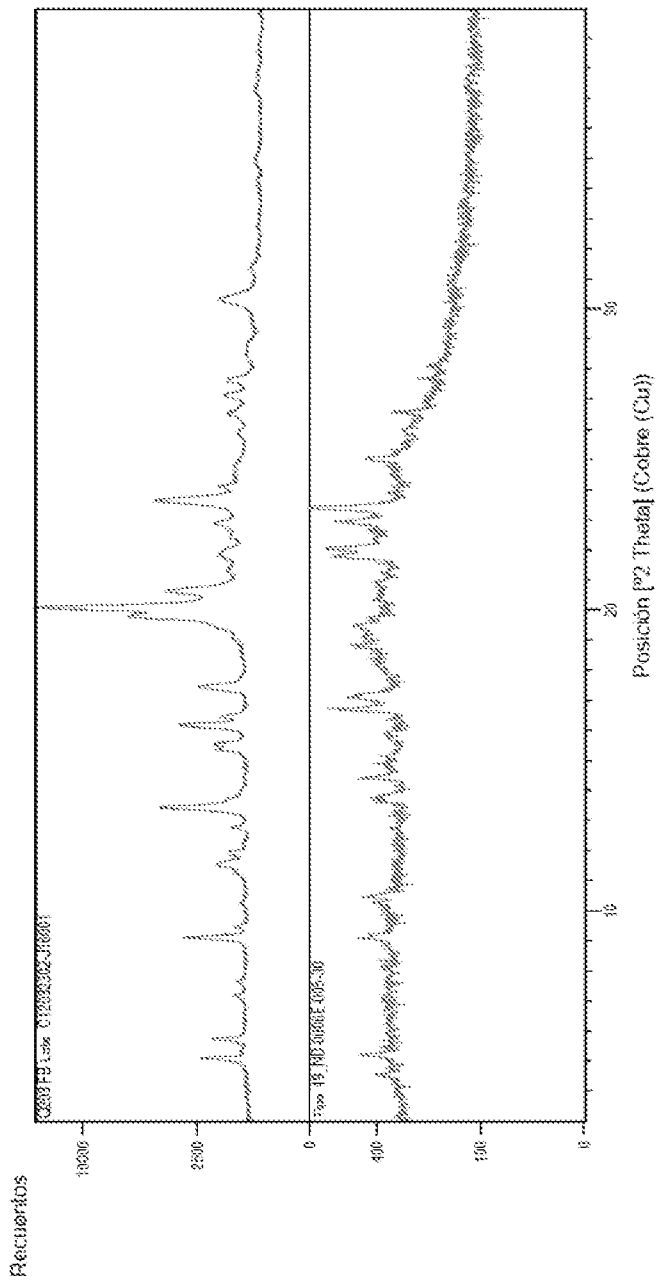


Figura 72

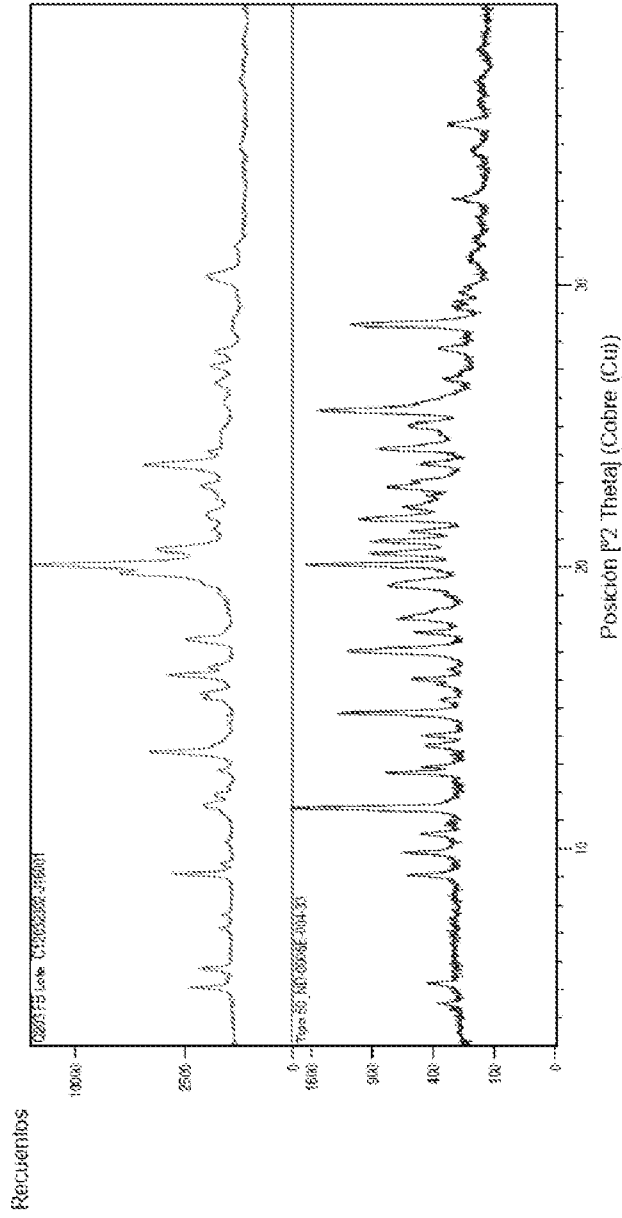


Figura 73

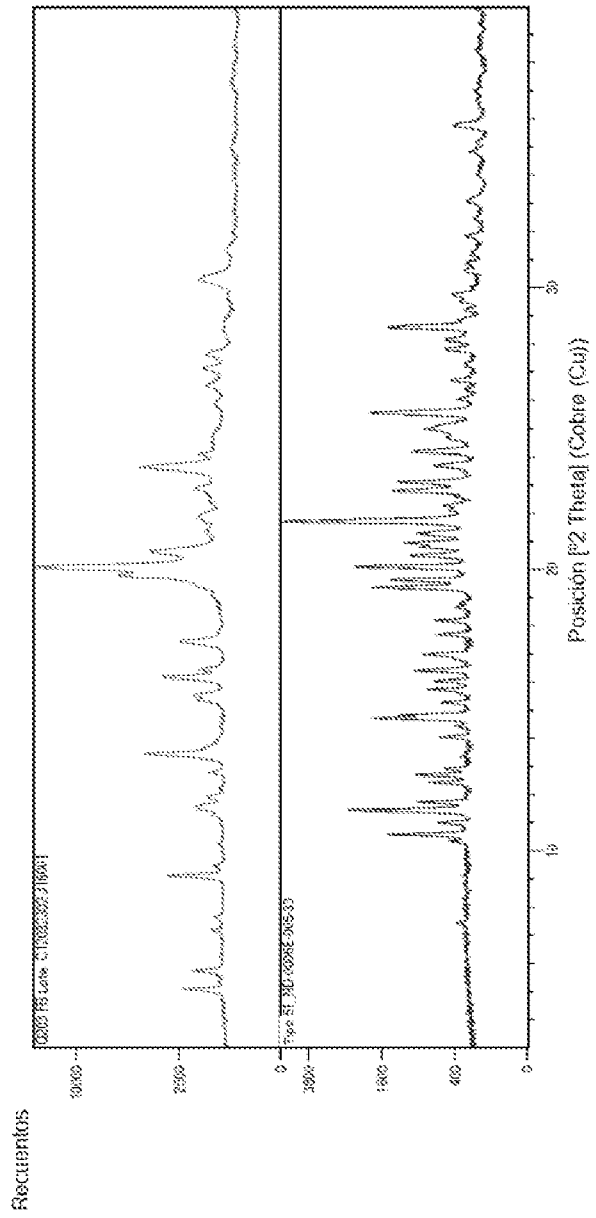


Figura 74

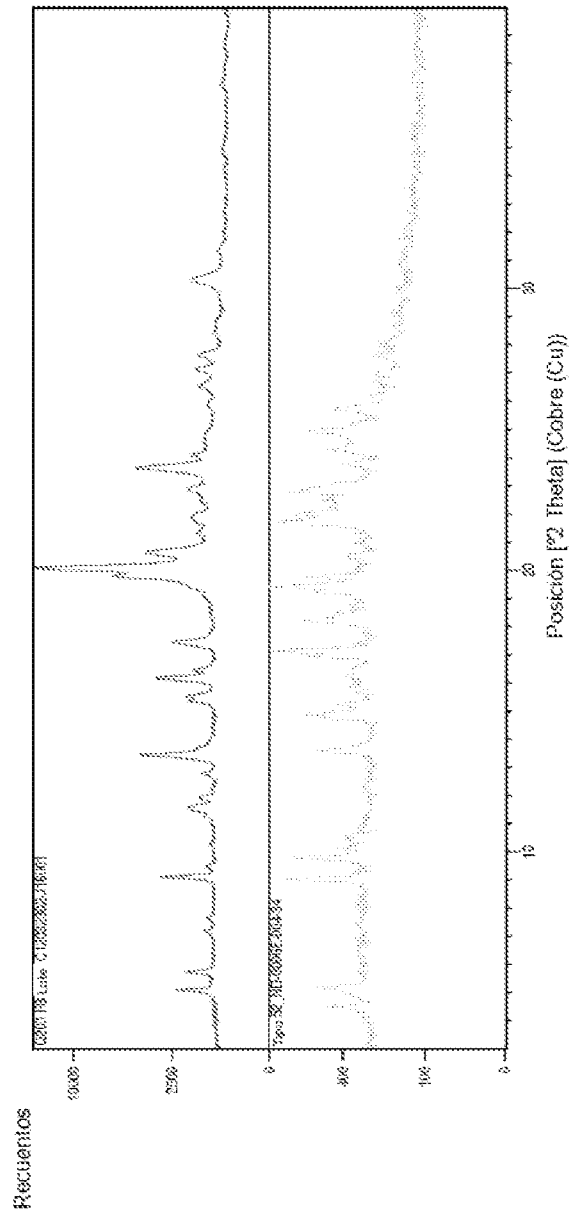


Figura 75

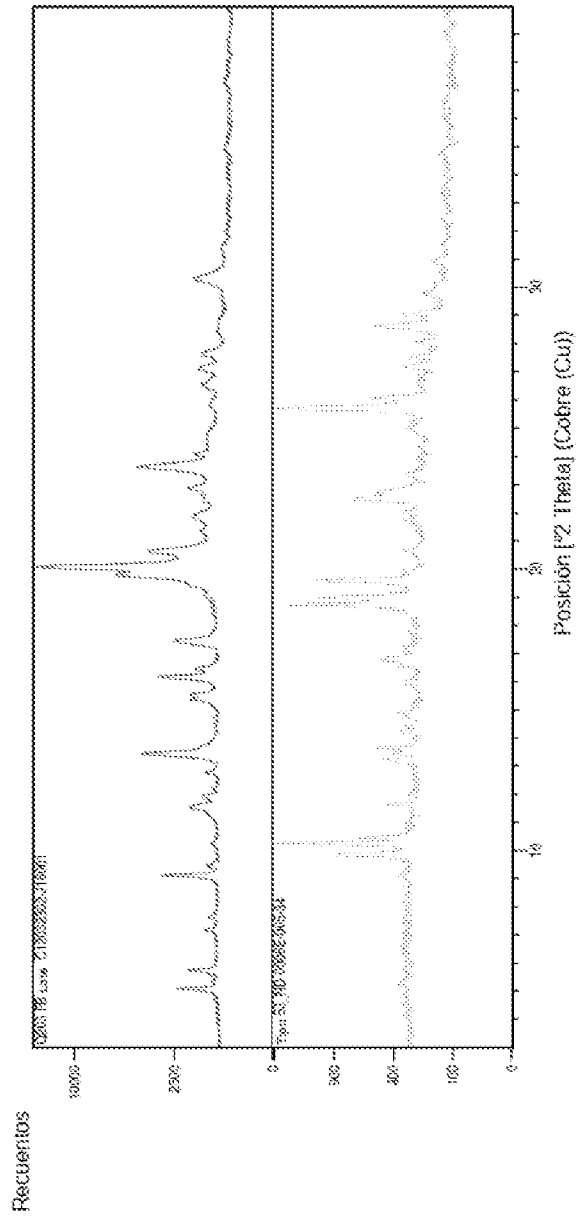


Figura 76

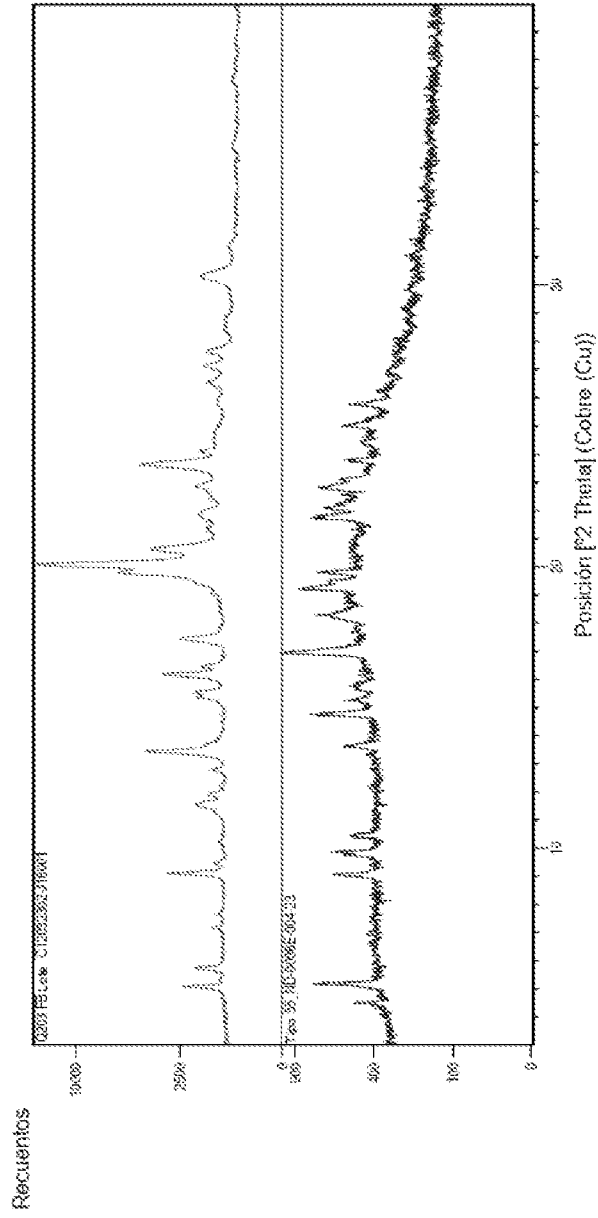


Figura 77

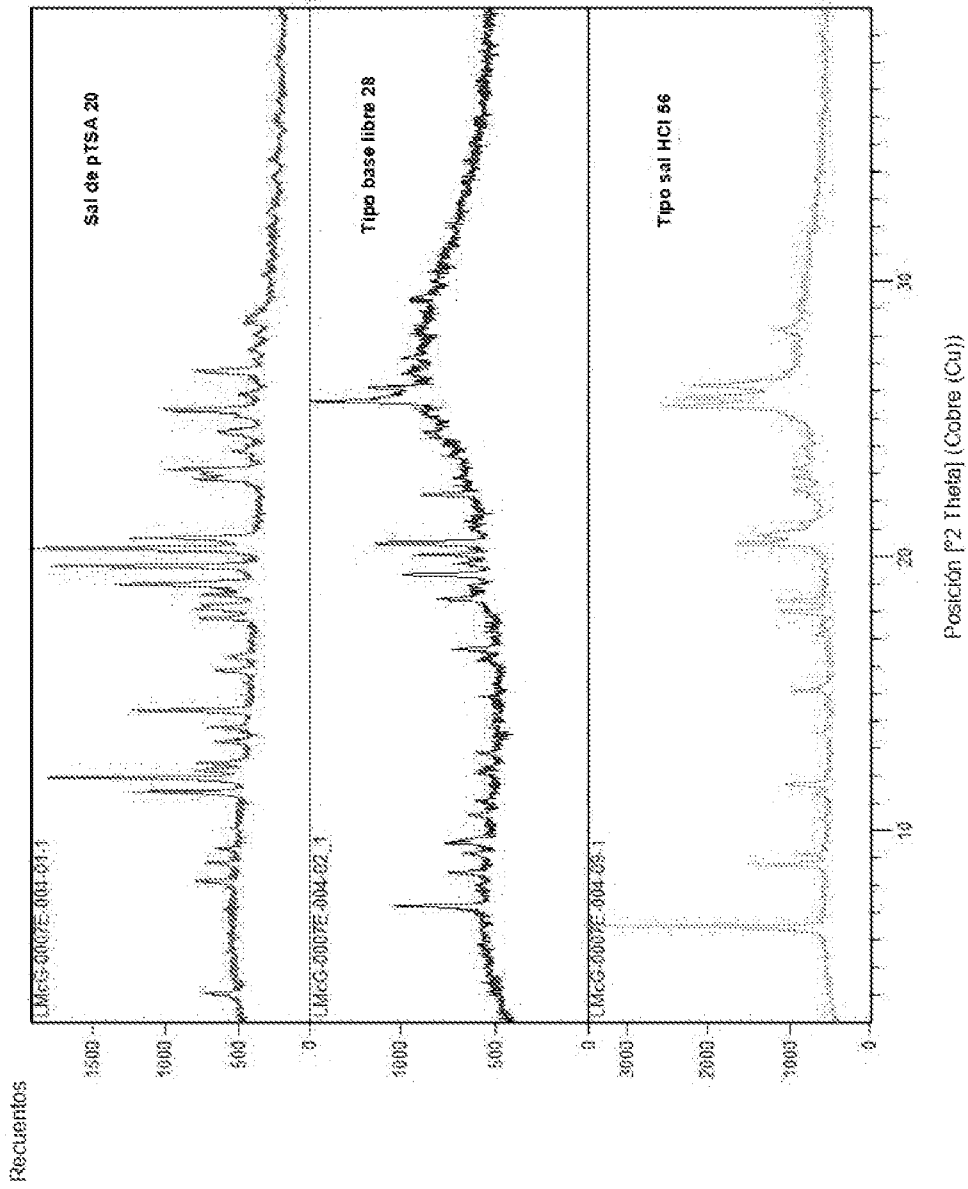


Figura 78