

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 970 232**

51 Int. Cl.:

**C07C 315/06** (2006.01)

**C07C 317/44** (2006.01)

**A61K 31/155** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2017 PCT/EP2017/000102**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.08.2017 WO17137147**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2017 E 17702769 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2023 EP 3414225**

54 Título: **Modificaciones cristalinas de clorhidrato de N-(4,5-bismetansulfonil-2-metilbenzoil)guanidina y sales de N-(4,5-bismetansulfonil-2-metilbenzoil)guanidina**

30 Prioridad:

**08.02.2016 EP 16154672**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.05.2024**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**BECKER, AXEL;  
GALLON, GILMARY;  
SAAL, CHRISTOPH y  
KUEHN, CLEMENS**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 970 232 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**

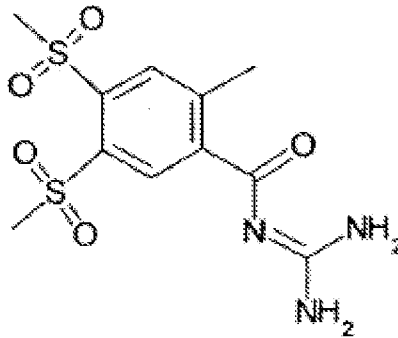
Modificaciones cristalinas de clorhidrato de N-(4,5-bismetansulfonyl-2-metilbenzoil)guanidina y sales de N-(4,5-bismetansulfonyl-2-metilbenzoil)guanidina

**Campo de la Invención**

5 La presente invención se relaciona con una nueva sal maleata cristalina de N-(4,5-bismetansulfonyl-2-metilbenzoil)guanidina, y un proceso de fabricación y formulaciones farmacéuticas de la misma.

**Antecedentes de la Invención**

La rimeporida, N-(4,5-bismetansulfonyl-2-metilbenzoil)guanidina, tiene la siguiente estructura química:



10 La rimeporida es un inhibidor potente y selectivo del antiportador de sodio-hidrógeno ubicuo (NHE-1) y, por lo tanto, tiene numerosos efectos fisiológicos. WO 2009/135583 A1 indica que puede aplicarse rimeporida como ingrediente activo para el tratamiento de indicaciones médicas, tales como resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo 2, síndrome metabólico, nefropatía diabética y/o neuropatía periférica (Lupachyk S et al., 2014, J Diab mellitus) para la potenciación de la sensibilidad a la insulina y a la conservación o aumento de las enfermedades de compensación de las células beta que se enlazan.

Además, se demostró que la rimeporida es crítica en la mediación del daño que se produce con isquemia de miocardio/lesión por reperfusión (solicitud de patente inicial) y también es un importante mediador de la hipertrofia cardiaca. Por lo tanto, la rimeporida se ha demostrado en modelos animales de DMD y cardiomiopatía dilatada (distrofia Muscular De Duchenne) (Bkaillet al. 2015. J Mol y Cell Cardiology; Chahine et al., 2005. Can. J Physiol. Pharmacol; Porte Thomé et al., 2015, Neuromusc Disorders) que tiene una buena acción cardioprotectora, que podría ser útil para el tratamiento de cardiomiopatía. Además, en modelos animales de DMD, se ha demostrado que la rimeporida evita la acumulación a largo plazo de inflamación y fibrosis en músculos esqueléticos, el corazón y el diafragma y se cree que es benéfica para el tratamiento de enfermedades neuromusculares, incluyendo distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de Emery Dreifuss, distrofia miotónica, distrofias musculares de extremidades de la cintura, distrofia muscular RyR1 y en general cualquier forma de distrofia/atrofia muscular asociada o no con cardiomiopatía dilatada.

NHE1 es constitutivamente activo en un microambiente neoplásico, desregulando la homeostasis del pH y alterando la supervivencia, diferenciación y proliferación de células cancerígenas, causando de este modo que se vuelvan tumorigénicas. Se ha demostrado que NHE1 contribuye al crecimiento y metástasis de células transformadas. Karki et al (J Bio Chem, 2011) han establecido que B-Raf se asocia con y estimula la actividad de NHE1 y que B-RafV600E también aumenta la actividad de NHE1 que aumenta el pH intracelular, lo que sugiere que la rimeporida podría ser activa en melanoma. Otros autores han sugerido que los inhibidores de NHE-1, tales como rimeporida, podrían ser agentes anticancerosos verdaderamente efectivos en una amplia variedad de tumores malignos, incluyendo cáncer de mama, cáncer colorrectal, NSCLC (carcinoma pulmonar no-pequeño), glioblastoma y leucemia (Harguindey et al., J Trans Med, 2013). Para superar la resistencia a fármacos múltiples, se podría usar rimeporida en combinación con otras quimioterapias, tales como la camptotecina, vinblastina, adriamicina, gemcitabina, paclitaxel (Reshkin et al., Clin Cancer Res. 2003) cariporida y cisplatino o etopósido (Harguindey et al., J Trans Med, 2013). También se podría usar rimeporida en combinación con fármacos quimioterapéuticos y agentes anti-angiogénicos (Pouysségur et al., Nature, 2006; Gao et al. Leuk Res. 2011), tales como adriamicina, cisplatino, paclitaxel (Reshkin et al., Clin Cancer Res. 2003) y camptotecina y más generalmente con inhibidores de MAPK, inhibidores de MEK, inhibidores de JNK (Lin et al., Exp Cell. Re 2011) para promover la apoptosis.

En las enfermedades renales, el inhibidor de NHE-1 suprime la apoptosis inducida por la angiotensina II (Liu Y. et al., J Pharmacol Sci, 2013), lo que sugiere que la rimeporida también podría ser benéfica para tratar síndromes nefróticos, tales como glomeruloesclerosis de segmento focal, nefropatía diabética (Li et al, J Diab Res 2015), y

en general en la progresión del daño renal.

Liu Y et al., (J Neurosci. 2013) han establecido que la mala regulación de la homeostasis del ión axonal local que incluye el pH, es un mecanismo importante para la degeneración del axón y que la ruptura selectiva de La homeostasis de protones mediada por NHE1 en los axones puede conducir a la degeneración, sugiriendo que la regulación local del pH es pivotante para la supervivencia del axón. Por lo tanto, la rimeporida podría usarse para presentar la degeneración axonal en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y otras formas de enfermedades neurodegenerativas humanas.

La hipertensión arterial pulmonar (PAH) es un síndrome en el que la obstrucción arterial pulmonar aumenta la resistencia vascular pulmonar, que conduce a insuficiencia ventricular derecha (RV) y una tasa de mortalidad anual de 15%. Existen 5 categorías de hipertensión pulmonar (PH) en la última clasificación de WHO:

Grupo 1.	Hipertensión arterial pulmonar (PAH) que incluye: Idiopática (IPAH) Hereditaria (HPAH) Inducida por fármacos y toxinas Asociada con (APAH) Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN) Enfermedad veno-oclusiva pulmonar (PVOD) y/o hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH)
Grupo 2.	Hipertensión pulmonar debido a enfermedades cardíacas izquierdas
Grupo 3.	Hipertensión pulmonar debido a enfermedades pulmonares e/o hipoxemia
Grupo 4.	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CTEPH)
Grupo 5.	PH con mecanismos multifactoriales no claros

La hipertensión arterial pulmonar inducida por hipoxia, se caracteriza por una elevada presión arterial pulmonar, mayor resistencia vascular pulmonar, y remodelación vascular pulmonar (Meyrick B, Reid L., Clin Chile Med. 1983; 4 (2): 199-217). Con la hipoxia crónica, existe un aumento en la presión arterial pulmonar y resistencia vascular pulmonar, debido a un aumento relacionado con la policitemia en la viscosidad de la sangre y debido a una disminución en el lumen vascular provocado por la remodelación. Los cambios arquitectónicos en la vasculatura pulmonar incluyen la extensión del músculo liso en vasos más distales que normalmente son no musculares, un aumento en la musculatura de las arterias musculares, y una disminución en el número de arterias alveolares opuestas. No se entiende completamente el estímulo para la proliferación del músculo liso de la arteria pulmonar, existe evidencia creciente de que la activación del intercambiador de Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> puede ser importante en la señalización de células pulmonares en respuesta a factores de crecimiento, ya que se ha encontrado que está en los vasos sistémicos. (Grinstein S., Rotin D., Mason M. J Biochim. Biophys. 988(1): 73-97, 1989). La deficiencia del gen del intercambiador de sodio-hidrógeno 1 (NHE1), evitó la hipertensión pulmonar inducida por hipoxia y la remodelación vascular en ratones, que estaban acompañadas por una proliferación significativamente reducida de células de músculo liso de la arteria pulmonar (PASMCS), y que disminuyó el espesor de la pared medial de las arterias pulmonares (Huestch J. Shimoda L.; Pulm Circ 2015; 5(2): 228-243; 2016).

El intercambio incrementado de Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> con una alcalinización intracelular es un evento temprano en la proliferación celular. Esta alcalinización intracelular por estimulación del intercambio de Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> parece desempeñar un papel permisivo en la proliferación celular del músculo liso de la arteria pulmonar (PASM) de remodelación vascular.

La inhibición de NHE-1 evita el desarrollo de re-modelado vascular inducido por hipoxia y PH (Huestch J., Shimoda L.A.; 5(2): 228-243; Pulm Circ 2015). Sabiporida (Wu D, Doins H., Stassen JM., J Cardiovasc Pharmacol, 48: 34-40), EIPA y Amilorida se mostró que inhiben la proliferación y la migración de los PASMCS humanos *in vitro*. *In vivo*, Se demostró que EIPA inhibe la proliferación y la migración de Ratas SuHx (Huestch J., Jiang H., Larrain C., Shimoda L.A.; Physiological reports: 4(5):e 12729, 1-14; 2016). *In vivo*, se ha mostrado que la cariporida atenúa el desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha en ratas tratadas con monocrotalina (Chen L., Gan TJ., Hast JV., Feng Q, Lu X., Chakrabarti S., Karmazyn M., J Pharmacol and Exp Therapeutics; 298: 469-476; 2001).

La endotelina T-1, un factor de circulación que se sabe que es sobre-regulado en el suero de pacientes PH (Rubens, C., R. Ewert, M. Halank, R. Wensel, H. D. Orzechowski, H. P. Schultheiss, et al., Chest, 120: 1562-1569; 2001), aumentó la actividad de NHE en PASMCS de rata normóxica mediante activación de ROCK (Undem, C., E. J. Rios, J. Maylor y L. A. Shimoda. 2012. PLoS, 7:e46303).

Tomados conjuntamente, la rimeporida podría jugar un papel benéfico en todas las formas (1 a 5) de PAH mediante la inhibición de La remodelación vascular, proliferación y migración de PASMCS, con el caso importante de que podría tener también un efecto positivo para aliviar las respuestas hipertróficas del miocardio en la lesión vascular pulmonar. La sal de HCl de rimeporida y una forma cristalina del hidrato correspondiente se describen

- en EP 0 758 644 A1 y WO 01/30750 A1. Aunque EP 0 758 644 A1 y WO 01/30750 A1 describen diferentes procedimientos de producción para obtener el material cristalino y también diferentes puntos de fusión, una caracterización analítica detallada mostró que ambos métodos proporcionan la misma modificación cristalina, a la que se hace referencia en la presente como modificación cristalina H1 de clorhidrato de N-(4,5-bismetansulfonil-2-metilbenzoil)-guanidina hidrata. EP 0 758 644 A1 describe un punto de fusión de 240°C, esto coincide con el punto de fusión secundario de la fase H1 recristalizada, que se formó al calentar (ver la Figura 1c). WO 01/30750 A1 describe un punto de fusión de 180-188°C, que corresponde al punto de fusión de la forma de H1, que se forma al calentar (ver la Figura 1c). Otras formas de sales o modificaciones cristalinas distintas de la modificación cristalina H1 no se mencionan EP 0 758 644 A1 y WO 01/30750 A1.
- 10 Diferentes formas salinas de un compuesto pueden tener diferentes propiedades y debido a esto, diferentes formas salinas de un ingrediente farmacéuticamente activo pueden proporcionar una base para mejorar la formulación, perfil de disolución, estabilidad o vida de anaquel. Las diferentes sales también pueden dar lugar a diferentes formas polimórficas, que puede proporcionar oportunidades adicionales para mejorar las propiedades y características de un ingrediente farmacéutico.
- 15 El polimorfismo de la ciencia del material es la capacidad de un material sólido en dos o más formas cristalinas que tienen diferentes disposiciones y/o conformaciones de las moléculas en la red cristalina. Los solvatos son aductos sólidos cristalinos con, ya sea cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente incorporado dentro de la estructura del cristal. Si el solvente incorporado es agua, los solvatos también se conocen comúnmente como hidratos. Los polimorfos pueden distinguirse entre sí por diferentes técnicas, tales como difracción de rayos X en polvo (XRD), análisis termogravimétrico y calorimetría de barrido diferencial. Se pueden usar una o más de estas técnicas para caracterizar un polimorfo particular y para distinguir diferentes formas polimórficas de un compuesto.
- 20 Los diferentes polimorfos de un material sólido (incluyendo formas solvatadas) pueden tener diferentes propiedades, tales como punto de fusión, reactividad química, solubilidad aparente, velocidad de disolución, presión de vapor, higroscopicidad, forma de partícula, fluidez, compactabilidad y densidad. Estas propiedades pueden tener un efecto directo sobre la capacidad para procesar y fabricar una sustancia farmacéutica sólida, así como en la estabilidad, disolución y biodisponibilidad del producto del fármaco. De esta manera, el polimorfismo puede afectar la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico. Por ejemplo, una forma sólida farmacéutica metaestable puede cambiar su estructura cristalina o su estructura de solvato/desolvato en respuesta a los cambios en las condiciones ambientales o con el tiempo. En consecuencia, la estabilidad y la vida en almacenamiento pueden variar entre diferentes polimorfos de una sustancia sólida. Nuevas formas polimórficas y solvatos de un compuesto farmacéuticamente útil pueden proporcionar oportunidades para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico.
- 25 Después de todo, existe la necesidad de polimorfos y solvatos adicionales de Rimeporida y sus sales farmacéuticamente útiles.
- 30
- 35

### **Descripción de la divulgación**

- Se reivindica una sal cristalina de maleato de Rimeporida, designada como forma Maleate-NF2. Todas las demás formas cristalinas divulgadas en el presente documento tienen únicamente fines comparativos.
- 40 Se divulga aquí una sal clorhidrato cristalina de Rimeporida, excluyendo la modificación Cristalina HCl-H1. En una modalidad específica, el clorhidrato cristalino es una forma anhidra.
- En particular, se divulga aquí nuevas formas de estado sólido de la sal de clorhidrato de N-(4,5-bismetansulfonil-2-metilbenzoil)guanidina - denominada HCl-A1, HCl-A2, HCl-A3 (excluyendo la modificación cristalina H1 de clorhidrato de N-(4,5-bismetansulfonil-2-metilbenzoil)guanidina hidratada).
- 45 La presente divulgación divulga además una sal cristalina anhidra de Rimeporida seleccionada del grupo que consiste de un grupo que comprende sales de fosfato, sales de citrato, sales de oxalato, sales de maleato, sales de sulfato, sales de besilato, sales de p-tosilato, sales de malonato y sales de succinato de rimeporida. La divulgación también divulga un solvato cristalino seleccionado del grupo de sales de fumarato y sales de tartrato de Rimeporida. Y además la divulgación divulga un hidrato cristalino seleccionado del grupo de sales de HBr de Rimeporida.
- 50 En particular, se divulga aquí las siguientes formas de sal de estado sólido de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metilbenzoil)guanidina:

- Sal de fosfato, en particular sal de fosfato cristalino denominada Fosfato-NF1 (forma anhidra);

- Sal maleato de maleato, en particular forma de sal de maleato cristalina denominada maleato-NF1 y maleato-NF2 (formas anhidras);
- Sal de oxalato, en particular sal de oxalato cristalina denominada oxalato-NF1 (forma anhidra);
- Sal de citrato, en particular sal de citrato cristalina denominada citrato-NF1 (forma anhidra);
- 5 - Sal de sulfato, en particular sal de sulfato cristalina denominada sulfato-NF3 (forma anhidra);
- Sal de besilato, en particular sal de besilato cristalina denominada besilato-NF1 (forma anhidra);
- p-tosilato, en particular la sal de tosionato cristalina denominada Tosionato-NF1 (forma anhidra);
- Sal de malonato, en particular sal de malonato cristalina denominada Malonato-NF1 (forma anhidra);
- 10 - Sal de succinato, en particular la nueva forma de sal de succinato cristalina denominada succinato-NF1 (forma anhidra).
- Sal de fumarato, en particular la forma de sal de fumarato cristalina denominada fumarato-NF1, que representa una forma de solvato de 2-propanol de la entidad de la sal de fumarato;
- Sal de tartrato, en particular la forma de sal de tartrato cristalina denominada tartrato-NF1, que representa una forma de solvato de 2-propanol de la entidad de sal de tartrato;
- 15 - Sal de malato, en particular la forma de sal de malato cristalina denominada malato-NF1, que representa una forma de solvato de 2-propanol de la entidad de sal de malato;
- Sal de HBr cristalina particular denominada HBr-NF1, que representa una forma de hidrato de la entidad de sal de HBr.

20 A menos que se indique lo contrario, la presente divulgación describe formas de estado sólido de Rimeporida, que son químicamente puras (pureza química  $\geq 98\%$  de acuerdo con el análisis de RMN).

25 Todas las formas se pueden caracterizar de acuerdo con métodos estándares que se pueden encontrar, por ejemplo, en Rolf Hilfiker, "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", Wiley-VCH. Weinheim 2006 (Capítulo 6: Difracción de Rayos X, Capítulo 6: Espectroscopia de Vibración, Capítulo 3: Análisis Térmico, Capítulo 9: Sorción de Vapor de Agua, y referencias en la misma) y H.G. Britain, "Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Vol. 95, Marcel Dekker Inc. New York 1999 (Capítulo 6 y referencias en la misma).

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, las mediciones de difractograma de polvo de rayos X se toman usando una longitud de onda de radiación de Cu-K $\alpha_1$  monocromática de 1.5406 Å. Además, a menos que se indique lo contrario, se toman los difractogramas de polvo de rayos X medidos a temperatura ambiente.

30 Las formas del estado sólido de Rimeporida comprenden formas de cristal o formas cristalinas. Como se usa en la presente, las formas de estado sólido, las formas de cristal, las formas cristalinas, polimorfos y formas polimórficas se usan de manera intercambiable.

35 La forma de cristal puede ser referida en la presente como caracterizada por datos gráficos "sustancialmente como se representa en" o "como se representa en" una Figura. Tales datos gráficos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X de Polvo y DSC o TGA. Los datos gráficos proporcionan potencialmente información técnica adicional útil para definir una forma de estado sólido particular que no puede ser descrita fácilmente por referencia a valores numéricos para posiciones de picos y/o intensidades relativas. La persona experimentada entiende que estas representaciones gráficas de datos pueden estar sujetas a pequeñas variaciones, por ejemplo intensidades de pico relativas y las posiciones de pico pueden variar debido a factores, tales como  
40 variaciones en la respuesta del instrumento y concentración de muestra y pureza. La persona experimentada será capaz fácilmente de comparar los datos gráficos mostrados en las Figuras en la presente con los datos gráficos generados para una forma de cristal desconocida y confirmar si los dos conjuntos de datos gráficos están caracterizando la misma forma de cristal o dos formas cristalinas diferentes.

45 Una forma de estado sólido puede referirse en la presente como caracterizada por datos analíticos seleccionados de agrupaciones de datos más diferentes, tal como, por ejemplo, mediante un modelo de difractograma de polvo de rayos X que tiene un grupo de picos específicos, o por un difractograma de polvo de rayos X como se muestra en una Figura, o "una combinación de los mismos" (o combinaciones de estos datos"). Estas expresiones, por ejemplo, "combinación de los mismos" contemplan que la persona experimentada puede

caracterizar una forma de estado sólido usando cualquier combinación de los datos analíticos característicos citados. Por ejemplo, la persona experimentada puede caracterizar una forma de cristal usando un grupo, por ejemplo, cuatro, cinco o seis picos de difractograma de polvo de rayos X característicos, y suplementar esa caracterización con una o más características adicionales observadas en el difractograma de polvo, por ejemplo, un pico adicional, una forma pico característica, intensidad de pico, o incluso la ausencia de un pico en alguna posición en el modelo de difractograma de polvo de rayos X. Alternativamente, una persona experimentada puede caracterizar la forma cristalina usando un grupo de, por ejemplo, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez picos de difractograma de polvo de rayos X característicos, y suplementar tales datos caracterizantes con una o más características adicionales observadas usando otro método analítico, por ejemplo, usando las características del termograma de DSC de la forma cristalina que se caracteriza. Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, las mediciones de XRPD se toman a temperatura ambiente usando una longitud de onda de radiación Cu-K $\alpha_1$  a 1.5406 Å.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, los datos de la estructura de rayos X de un solo cristal pueden ser obtenidos un difractómetro de rayos X Oxford Diffraction Xcalibur™ Single Crystal con un Detector CCD de zafiro En 303 K

Las formas cristalinas (o polimorfo) descritas en la presente son puras o sustancialmente libres de cualquier otra forma cristalina (o polimórfica). Como se usa en la presente, la forma cristalina contiene 10% o menos, de cualquier otra forma conocida del compuesto objetivo, como se mide, por ejemplo, por PXRD.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término “polvo” se refiere a un compuesto sólido en forma de partículas o gránulos, en donde las partículas o gránulos pueden verterse.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, las mediciones de DSC se llevan a cabo usando un DSC 821 de Mettler-Toledo con una velocidad de calentamiento de 5 K/Min, usando nitrógeno como gas de purga a 50 mL/min.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, las mediciones TGA se llevan a cabo usando un Mettler-Toledo TGA 851 con una velocidad de calentamiento de 5 K/Min, usando nitrógeno como gas de purga a 50 mL/min.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, las mediciones de isoterma de Sorción de Vapor de Agua se llevan a cabo en un sistema DVS-1 o DVS-intrínseco de SMS.

Como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término “anhidro” se refiere a un material cristalino que no contiene más de 1% (p/p) de agua o solventes orgánicos, como se mide por TGA. En el contexto de la presente invención, una forma de estado sólido anhidra de un compuesto se refiere a una forma que no contiene agua del cristal (u otros solventes) en una cantidad definida dentro del cristal.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término “solvato” se refiere a una forma cristalina que incorpora un solvente en la estructura cristalina. Cuando el solvente es agua, esta forma se denomina a menudo “hidrato”.

Las siguientes abreviaturas se refieren a las abreviaturas usadas a continuación: iso-BuOH (iso-butanol), n-BuOH (n-butanol), dec (descomposición), DSC (calorimetría de barrido diferencial), DI (desionizada), DMSO (dimetilsulfóxido) EtOH (etanol), FeSSIF (Fluido Intestinal Simulado de Estado de Alimentación), g (gramo), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), h (hora), MHz (Magahertz), MeOH (metanol), min (minuto), mL (mililitro), mmol (milimol), mM (milimolar), pf (punto de fusión), MS (espectrometría de masas), MW (microondas), RMN (Resonancia Magnética Nuclear), Ph. Eur. Farmacopea Europea), PTFE (Politetrafluoroetileno), 2-PrOH (2-propanol), RH (humedad relativa), RT (temperatura ambiente), TGA (análisis gravimétrico térmico), THF (tetrahidrofurano), TMS (trimetilsililo), UV (ultravioleta), % en p (por ciento en peso), difractograma de polvo de rayos X (XRPD).

Se divulga aquí una forma cristalina de Rimeporida y HCl de (N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina), designada como HCl-A1. La forma cristalina HCl-A1 puede ser caracterizada por los siguientes datos:

a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos a un ángulo de difracción (2 theta) de  $14.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $19.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $20.4^\circ \pm 0.2^\circ$  y/o  $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$ ;

b) un patrón de difracción de rayos X en Polvo que tiene un pico a un ángulo de difracción 2 theta de  $14.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $19.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $20.4^\circ \pm 0.2^\circ$  y  $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$  y también teniendo uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales a un ángulo de difracción 2 theta de  $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $19.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $24.2^\circ \pm 0.2^\circ$  y/o  $24.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ;

c) un patrón de difracción de rayos X en Polvo de acuerdo con la Tabla HCl-A1;

d) un patrón de XRPD sustancialmente como se representa en la Figura 2a; o

e) grupo de espacio monoclinico  $P2_1/c$ ; parámetros de red de celdas unitarias  $a = 10.2 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $b = 17.6 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $c = 9.5 \pm 0.1 \text{ \AA}$ , y  $\beta = 108.8 \pm 0.5^\circ$  (con  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ );

5 y por una combinación de estos datos, tal como en particular una combinación de a) y e), b) y e), c) y e) y e).

Una lista de picos correspondiente a la XRPD de la Figura 2a se muestra en la Tabla HCl-A1.

**Tabla HCl-A1: Lista de picos de rayos X en polvo de la forma de HCl-A1 de la sal de HCl**

No.	$2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha$ 1) $\pm 0.2^\circ$
1	10.0
2	10.4
3	11.0
4	12.1
5	13.6
6	14.0
7	18.5
8	18.7
9	19.0
10	19.6
11	20.4
12	22.1
13	23.0
14	23.8
15	24.2
16	24.4
17	24.8
18	26.9
19	27.6
20	28.1

La estructura monocristalina mostrada en la Figura 2b indica que la forma HCl-A1 representa una forma anhidra de la sal de HCl, la sal HCl de HCl-A1 se puede caracterizar adicionalmente por la siguiente propiedad física:

10 - Nivel de Disolución en Fluido Intestinal Simulado de Estados alimentado [FeSSIF, pH 5.0] a 37°C es  $0.87 \pm 0.02$  mg/mL (después de 15 minutos),  $2.53 \pm 0.02$  mg/mL (después de 60 minutos) y  $2.76 \pm 0.02$  mg/mL (después de 120 minutos), respectivamente (ver el ejemplo 17).

Otro aspecto de la divulgación comprende una forma cristalina de la sal de HCl de Rimeporida, designada como HCl-A2. La forma de HCl-A2 puede ser caracterizada por los siguientes datos:

15 a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos a un ángulo de difracción ( $2\theta$ ) de  $11.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.7^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.8^\circ \pm 0.2^\circ$  y/o  $22.5^\circ \pm 0.2^\circ$ ;

20 b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene un pico con un ángulo de difracción a grados  $2\theta$  de  $11.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.7^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.8^\circ \pm 0.2^\circ$  y  $22.5^\circ \pm 0.2^\circ$  y también teniendo uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales a un ángulo de difracción  $2\theta$  de  $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $15.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $20.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.3^\circ \pm 0.2^\circ$  y  $26.9^\circ \pm 0.2^\circ$ ;

c) un patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con la Tabla HCl-A2;

d) un patrón XRPD sustancialmente como se representa en la Figura 3a;

e) datos de DSC sustancialmente como se representa en la Figura 3c;

f) datos TGA sustancialmente como se representa en la Figura 3d;

25 g) grupo de espacio monoclinico  $P2_1/c$ ; o

h) parámetros de retículo de celdas unitarias  $a = 11.9 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $b = 9.5 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $c = 14.2 \pm 0.1 \text{ \AA}$ , y  $\beta = 94.6 \pm 0.5^\circ$  con  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ;

y por una combinación de estos datos, tal como en particular una combinación de a) y e), f), g) y/o h); b) y e), f), g), y/o h); c) y e), f), g) y/o h); d) y e), f), g) y/o h).

Una lista de picos que corresponde a la XRPD de la Figura 3a se muestra en la tabla HCl-A2. La estructura de cristal simple mostrada en la Figura 3b indica que la forma de HCl-A2 representa una forma anhidra de la sal de HCl.

5

**Tabla HCl-A2: Lista de picos de rayos X en polvo de la sal HCl de HCl-A2**

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha$ 1) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	7.4
2	11.9
3	12.6
4	13.2
5	14.9
6	15.6
7	16.9
8	17.7
9	19.1
10	20.3
11	20.9
12	21.3
13	21.8
14	22.5
15	24.5
16	25.6
17	26.9
18	28.1
19	28.3
20	29.7

La forma de la sal de HCl de HCl-A2 puede caracterizarse además por las siguientes propiedades físicas:

- Contenido de cloruro (determinado por cromatografía iónica) de 9.1% en peso de cloruro (corresponde a 0.96 eq. de cloruro);

10 - Comportamiento térmico de la forma de HCl-A2 muestra un fuerte evento endotérmico  $>240^{\circ}\text{C}$ , que va junto con una fuerte pérdida de peso en el perfil TGA. Esto se puede asignar a los procesos de fusión/descomposición de la forma HCl-A2. Los perfiles de DSC y TGA se muestran en las Figuras 3c y 3d;

15 - El comportamiento de Sorción de Vapor de agua de la forma HCl-A2 revela niveles muy pequeños de captación de agua  $\leq 0.1\%$  en peso en intervalo de humedad relativa (rh) de 0 a 80% de rh. La forma HCl-A2 puede clasificarse como no higroscópico acc. por los criterios de Ph. Eur. (sección 5.11.). La isoterma de Sorción de Vapor de agua ( $25^{\circ}\text{C}$ ) de la forma HCl-A2 se muestra en la Figura 3e; y/o

20 - Nivel de disolución para la forma HCl-A2 (medido con una muestra que contiene fracciones muy pequeñas (aproximadamente 10%) de la forma de hidrato H1) en fluido Intestinal Simulado en Estado de Alimentación [FeSSIF, pH 5.0] a  $37^{\circ}\text{C}$  es de  $1.19 \pm 0.02$  mg/mL (después de 15 minutos),  $1.90 \pm 0.02$  mg/mL (después de 60 minutos) y  $2.21 \pm 0.02$  mg/mL (después de 120 minutos), respectivamente (ver el ejemplo 17).

En otro aspecto, la divulgación se refiere a una forma cristalina de la sal de HCl, designada como HCl-A3. La forma de HCl-A3 puede ser caracterizada por los siguientes datos:

a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos a un ángulo de difracción (2 theta) de  $14.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $18.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y/o  $24.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

25 b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos con un ángulo de difracción a grados 2 theta de  $14.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $18.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y/o  $24.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y también teniendo uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales a un ángulo de difracción 2 theta de  $11.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $12.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $15.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $20.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y/o  $22.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

c) un patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con la Tabla HCl-A3;

30 d) un patrón de XRPD sustancialmente como se representa en la figura 4a;

e) datos de DSC sustancialmente como se representa en la Figura 4c;

f) datos de TGA sustancialmente como se representa en la Figura 4d;

g) grupo de espacio monoclinico  $P2_1/c$ ; o

5 h) parámetros de retículo de celda unitaria  $a = 19.1 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $b = 14.8 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $c = 11.6 \pm 0.1 \text{ \AA}$ , y  $\beta = 95.7 \pm 0.5^\circ$  (con  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ );

y por una combinación de estos datos, tal como en particular una combinación de a) y e), f), g) y/o h); b) y e), f), g), y/o h); c) y e), f), g) y/o h); d) y e), f), g) y/o h).

10 Una lista de picos correspondiente a la XRPD de la Figura 4a se muestra en la Tabla HCl-A3. La estructura de cristal simple mostrada en la Figura 4b indica que la forma de HCl-A3 representa una forma anhidra de la sal de HCl.

**Tabla HCl-A3: Lista de picos de rayos X en polvo de la forma de sal HCl de HCl-A3**

No.	$2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha$ 1) $\pm 0.2^\circ$
1	4.6
2	7.5
3	10.4
4	11.9
5	12.8
6	14.2
7	15.2
8	15.6
9	16.5
10	17.1
11	17.4
12	18.2
13	18.5
14	19.5
15	19.7
16	20.4
17	22.0
18	22.2
19	23.7
20	24.1

La forma de la sal de HCl de HCl-A3 puede caracterizarse además por las siguientes propiedades físicas:

- Contenido de cloruro (determinado por cromatografía iónica) de 9.9% en peso de cloruro (corresponde a 1.05 eq. de cloruro);

15 - Comportamiento térmico de la forma HCl-A3 muestra eventos endotérmicos fuertes  $> 220^\circ\text{C}$ , que va junto con una fuerte pérdida de peso en el perfil TGA. Esto se puede asignar a los procesos de fusión/descomposición para formar HCl-A3. Los perfiles de DSC y TGA se muestran en las Figuras 4c y 4d;

20 - Comportamiento de Sorción de Vapor de agua de la forma HCl-A3 revela niveles muy pequeños de captación de agua  $\leq 0.4\%$  en peso en todo el intervalo de la humedad relativa (rh) de 0-98% de rh. La forma HCl-A3 puede ser clasificada como acc no higroscópica por los criterios de la Ph. Eur. (sección 5.11.). La isoterma de Sorción de Vapor de agua ( $25^\circ\text{C}$ ) de la forma HCl-A3 se muestra en la Figura 4e; y/o

25 - Nivel de disolución para la forma HCl-A3 (que representa una muestra con fracciones muy pequeñas (aproximadamente 10%) de la forma de hidrato H1) en fluido Intestinal Simulado en Estado de Alimentación [FeSSIF, pH 5.0] a  $37^\circ\text{C}$  es de  $0.74 \pm 0.02 \text{ mg/mL}$  (después de 15 minutos),  $2.51 \pm 0.02 \text{ mg/mL}$  (después de 60 min.) y  $3.78 \pm 0.02 \text{ mg/mL}$  (después de 120 minutos), respectivamente (ver el ejemplo 17).

En otro aspecto, la divulgación se refiere a una forma cristalina de la sal de fosfato de Rimeporida, designada como fosfato-NF1 de forma. La forma de fosfato NF1 puede ser caracterizada por los siguientes datos:

a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos a un ángulo de difracción  $2\theta$  de  $13.9^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.8^\circ \pm 0.2^\circ$  y/o  $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$ ;

## ES 2 970 232 T3

b) a un ángulo de difracción 2 theta de  $13.9^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.8^\circ \pm 0.2^\circ$  y  $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$  y también teniendo uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales a un ángulo de difracción 2 theta de  $8.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $14.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.5^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $20.6^\circ \pm 0.2^\circ$  y/o  $22.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ;

c) un patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con la Tabla Fosfato-NF1;

5 d) un patrón de XRPD sustancialmente como se representa en la Figura 5a;

e) datos de DSC sustancialmente como se representa en la Figura 5b; o

f) datos de TGA sustancialmente como se representa en la figura 5c;

y por una combinación de estos datos tal como en particular una combinación de a) y e) y/o f); b) y e) y/o f); c) y e) y/o f); y d) y e) y/o f).

10 Una lista de picos que corresponde a la XRPD de la Figura 5a se muestra en la Tabla Fosfato-NF1.

**Tabla Fosfato-NF1: Lista pico de rayos X en polvo de la sal de fosfato en Fosfato-NF1**

No.	$2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha$ 1) $\pm 0.2^\circ$
1	8.4
2	13.9
3	14.6
4	15.4
5	16.4
6	16.9
7	17.3
8	17.5
9	19.4
10	20.6
11	20.9
12	21.8
13	22.1
14	22.3
15	23.1
16	24.5
17	26.3
18	26.5
19	28.0

La sal de fosfato de Fosfato-NF1 además puede caracterizarse por una o más de las siguientes propiedades físicas:

15 Contenido de fosfato (determinado por cromatografía iónica) de 22.0% en peso de fosfato (corresponde a 1.02 eq. de fosfato);

- Comportamiento térmico de la forma Fosfato-NF1 muestra eventos endotérmicos fuertes  $> 230^\circ\text{C}$ , que va junto con una fuerte pérdida de peso en el perfil TGA. Esto se puede asignar a procesos de fusión/descomposición para formar Fosfato-NF1. Los perfiles de DSC y TGA se muestran en las Figuras 5b y 5c;

20 - Comportamiento de Sorción de Vapor de agua de la forma Fosfato-NF1 revela muy pequeños niveles de captación de agua  $\leq 1.0\%$  en peso en la humedad relativa (rh) intervalo de 0-90% de rh. La forma de Fosfato-NF1 puede ser clasificada como acc. ligeramente higroscópica por los criterios de Ph. Eur. (sección 5.11.). Isoterma de Sorción de Vapor de agua ( $25^\circ\text{C}$ ) de la forma Fosfato-NF1 se muestra en la Figura 5d; y/o

25 - Nivel de disolución de la forma fosfato-NF1 en Fluido Intestinal Simulado en Estado de Alimentación [FeSSIF, pH 5.0] a  $37^\circ\text{C}$  es  $5.92 \pm 0.02$  mg/mL (después de 15 min),  $6.35 \pm 0.02$  mg/mL (después de 60 min.) y  $6.35 \pm 0.02$  mg/mL (después de 120 min), respectivamente (ver el Ejemplo 17).

En otro aspecto, la divulgación se refiere a una forma cristalina de sal de maleato de Rimeporida, designada como maleato-NF1. Maleato-NF1 puede ser caracterizada por los siguientes datos:

a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos a un ángulo de difracción 2 theta de  $7.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $19.5^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $20.3^\circ \pm 0.2^\circ$  y/o  $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ ;

b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos con un ángulo de difracción 2 theta de  $7.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $11.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $19.5 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.3 \pm 0.2^\circ$  y/o  $20.7 \pm 0.2^\circ$  y también teniendo uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales a un ángulo de difracción 2 theta de  $7.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $8.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $18.9 \pm 0.2^\circ$  y/o  $23.4 \pm 0.2^\circ$ ;

c) un patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con maleato-NF1;

5 d) un patrón XRPD sustancialmente como se representa en la figura 6a; o

e) datos de TGA sustancialmente como se representa en la Figura 6b;

y por una combinación de estos datos, tal como en particular una combinación de a) y e) y/o f); b) y e) y/o f); y c) y e) y/o f).

Una lista de picos que corresponde a la XRPD de la Figura 6a se muestra en La tabla maleato-NF1.

10 **Tabla Maleato-NF1: Lista de picos de rayos X en polvo de la sal de maleato de maleato-NF1**

No.	$2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha$ 1) $\pm 0.2^\circ$
1	7.6
2	7.8
3	8.2
4	9.9
5	10.1
6	11.1
7	12.3
8	13.7
9	15.1
10	15.8
11	16.4
12	17.0
13	18.9
14	19.5
15	20.3
16	20.7
17	21.9
18	23.4
19	25.4
20	28.6

La sal de maleato de Maleato-NF1 puede caracterizarse además de las siguientes propiedades físicas:

- Contenido de Maleato (determinado por espectroscopia de RMN- $^1\text{H}$ ) es 1.0 eq. de maleato; y/o

15 - El comportamiento térmico de la forma de Maleato-NF1 muestra una fuerte pérdida de peso en el perfil TGA > 170°C. Esto puede ser asignado a procesos de descomposición para formar Maleato-NF1. El perfil de TGA se muestra en la Figura 6b.

La invención proporciona una forma cristalina de sal maleato de Rimeporida, designada como maleato-NF2. Maleato-NF2 puede ser caracterizada por los siguientes datos:

a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos a un ángulo de difracción 2 theta de  $16.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $18.7 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.7 \pm 0.2^\circ$  y/o  $25.3 \pm 0.2^\circ$ ;

20 b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos con un ángulo de difracción 2 theta de  $16.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $18.7 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.7 \pm 0.2^\circ$  y  $25.3 \pm 0.2^\circ$  y también teniendo uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales a un ángulo de difracción 2 theta de  $9.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $17.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $19.7 \pm 0.2^\circ$ ,  $22.0 \pm 0.2^\circ$  y/o  $26.2 \pm 0.2^\circ$ ;

c) un patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con la Tabla Maleato-NF2;

25 d) un patrón de XRPD sustancialmente como se representa en la figura 7a;

e) datos de DSC sustancialmente como se representa en la Figura 7b; o

f) datos de TGA sustancialmente como se representa en la figura 7c;

y por una combinación de estos datos, tal como en particular una combinación de a) y e), b) y e), c) y e) o d) y e).

Una lista de picos que corresponde a la XRPD de la figura 6a se muestra en la Tabla Maleato-NF2.

**Tabla Maleato-NF2: Lista de picos de rayos X en polvo de la Sal de maleato de maleato-NF2:**

No.	$2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha$ 1) $\pm$ 0.2°
1	7.9
2	9.3
3	11.3
4	13.0
5	15.0
6	15.6
7	16.3
8	17.1
9	18.7
10	19.7
11	20.4
12	20.7
13	21.7
14	22.0
15	22.8
16	23.6
17	25.3
18	26.2
19	28.3

La sal de maleato de Maleato-NF2 se puede caracterizar además por las siguientes propiedades físicas:

- 5 - El contenido de Maleato (determinado por espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H) es 1.0 eq. de Maleato;
- El comportamiento térmico de la forma Maleato-NF2 muestra eventos negativos fuertes > 200°C, que va junto con una fuerte pérdida de peso en el perfil TGA. Esto se puede asignar a procesos de fusión/descomposición para formar Maleato-NF2 (ver las figuras 7b y 7c);
- 10 - El comportamiento de Sorción de Vapor de agua para formar Maleato-NF2 revela niveles muy pequeños de captación de agua  $\leq$  0.3% en peso en todo el intervalo de humedad relativa (rh) de 0-98% de rh. La forma de Maleato-NF2 puede ser clasificada como acc. ligeramente higroscópica, por los criterios de la Ph. Eur. (sección 5.11.). La isoterma de Sorción de Vapor de agua (25°C) de la forma de Maleato-NF2 se muestra en la figura 7d; y/o
- 15 - Nivel de Disolución de la forma Maleato-NF2 en Fluido Intestinal Simulado de Estado de alimentación [FeSSIF, pH 5.0] a 37°C es de  $4.30 \pm 0.02$  mg/mL (después de 15 min.),  $6.35 \pm 0.02$  mg/mL (después de 60 min.) y  $6.35 \pm 0.02$  mg/mL (después de 120 min), respectivamente (ver el ejemplo 17).

En otro aspecto, la divulgación se refiere a una forma cristalina de la sal de oxalato de Rimeporida, designada como la forma de oxalato-NF1. La forma de oxalato-NF1 puede ser caracterizada por los siguientes datos:

- 20 a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos a un ángulo de difracción  $2\theta$  de  $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.3^\circ \pm 0.2^\circ$  y/o  $23.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ;
- b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos con un ángulo de difracción  $2\theta$  de  $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.3^\circ \pm 0.2^\circ$  y/o  $23^\circ \pm 0.2^\circ$  y también teniendo uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales a un ángulo de difracción  $2\theta$  de  $17.9^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $20.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$  y/o  $25.0^\circ \pm 0.2^\circ$ ;
- 25 c) un patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con la tabla Oxalato-NF1;
- d) un patrón de XRPD sustancialmente como se representa en la Figura 8a;
- e) datos de DSC sustancialmente como se representa en la Figura 8b; o
- f) datos de TGA sustancialmente como se representa en la figura 8c;
- y por una combinación de estos datos, tal como en particular una combinación de a) y e) y/o f); b) y e) y/o f); c) y

e) y/o f); y d) y e) y/o f).

Una lista de picos que corresponde a la XRPD de la figura 8a se muestra en la Tabla Oxalato-NF1.

**Tabla Oxalato-NF1: Lista de picos de rayos X en polvo de la forma de sal de oxalato-NF1:**

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha$ 1) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	6.6
2	11.6
3	13.0
4	13.2
5	13.6
6	15.0
7	16.4
8	17.1
9	17.3
10	17.9
11	19.9
12	20.4
13	21.3
14	21.6
15	22.7
16	23.0
17	23.3
18	24.6
19	25.0
20	28.0

5 La sal de oxalato de forma de sal oxalato-NF1 además se puede caracterizar por una o más de las siguientes propiedades físicas:

- Contenido de Oxalato (determinado por cromatografía iónica) es 12.1% en peso de Oxalato (correspondiente a 0.52 eq. de Oxalato);

10 - El comportamiento Térmico de la forma Oxalato-NF muestra eventos endotérmicos fuertes > 260°C, que va junto con una fuerte pérdida de peso en el perfil TGA. Esto se puede asignar a los procesos de fusión/descomposición de la forma de Oxalato-NF1. Los perfiles de DSC y TGA se muestran en las Figuras 8a y 8c; y/o

- Nivel de disolución de la forma de Oxalato-NF1 en Fluido Intestinal Simulado en Estado de alimentación [FeSSIF, pH 5.0] a 37°C es  $2.09 \pm 0.02$  mg/mL (después de 15 minutos),  $3.04 \pm 0.02$  mg/mL (después de 60 min.), y  $3.02 \pm 0.02$  mg/mL (después de 120 min), respectivamente (ver el ejemplo 17).

15 En otro aspecto, la divulgación se refiere a una forma cristalina de la sal de citrato de Rimeporida, designada como citrato-NF1. La forma de citrato-NF1 puede ser caracterizada por los siguientes datos:

a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos a un ángulo de difracción 2 theta de  $11.9^{\circ} \pm 0.2$ ,  $15.0^{\circ} \pm 0.2$ ,  $18.1^{\circ} \pm 0.2$ ,  $19.5^{\circ} \pm 0.2$  y/o  $20.3^{\circ} \pm 0.2$ ;

20 b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene un pico a un ángulo de difracción 2 theta de  $11.9 \pm 0.2$ ,  $15.0^{\circ} \pm 0.2$ ,  $18.1^{\circ} \pm 0.2$ ,  $19.5^{\circ} \pm 0.2$  y  $20.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y también teniendo uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales a un ángulo de difracción 2 theta  $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $17.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $18^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $20.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y/o  $25^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

c) un patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con la Tabla Citrato-NF1;

d) un patrón de XRPD sustancialmente como se representa en la figura 9a;

e) datos de DSC sustancialmente como se representa en la Fig. 9b; o

f) datos TGA sustancialmente como se representa en la figura 9c.

25 y por una combinación de estos datos tal como en particular una combinación de y a) y e) y/o f); b) y e) y/o f); c) y e) y/o f); y d) y e) y/o f).

Una lista de picos que corresponde a la XRPD de la figura 9a se muestra en la Tabla Citrato-NF1.

**Tabla citrato-NF1: Lista pico de Rayos X en polvo de la sal de citrato de Citrato-NF1:**

No.	$2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha$ 1) $\pm$ 0.2°
1	6.7
2	7.2
3	10.7
4	11.9
5	12.6
6	14.1
7	15.0
8	17.3
9	18.1
10	18.7
11	19.5
12	20.3
13	20.8
14	22.2
15	22.8
16	23.9
17	24.4
18	25.3
19	26.6
20	28.3

La sal de citrato de Citrato-NF1, además puede caracterizarse por las siguientes propiedades físicas:

- El contenido de Citrato (determinado por espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H) es 0.8 eq. de Citrato);
- 5 - El comportamiento térmico de la forma Citrato-NF1 muestra eventos endotérmicos fuertes > 180°C, que va junto con una fuerte pérdida de peso en el perfil TGA. Esto se puede asignar a los procesos de fusión/descomposición para formar Citrato-NF1;
- 10 - El comportamiento de Sorción de Vapor de agua de la forma Citrato-NF1 revela muy pequeños niveles de captación de agua  $\leq$  1.5% en peso en el intervalo de humedad relativa (rh) de 0-90% de rh. La forma de Citrato-NF1 puede ser clasificada como acc. ligeramente higroscópica, para los criterios de la Ph. Eur. (sección 5.11.). La isoterma de Sorción de Vapor de agua (25°C) de la forma Citrato-NF1 se muestra en la figura 9c; y/o
- Nivel de Disolución de la forma de Citrato-NF1 en Fluido Intestinal Simulado en Estado de Alimentación [FeSSIF, pH 5.0] a 37°C es de  $4.13 \pm 0.02$  mg/mL (después de 15 min.), aproximadamente  $4.20 \pm 0.02$  mg/mL (después de 60 min) y aproximadamente  $4.21 \pm 0.02$  mg/mL (después de 120 min), respectivamente (ver el ejemplo 17).
- 15 En otro aspecto, la divulgación se refiere a una forma cristalina de sal de sulfato de Rimeporida, designada como la forma sulfato-NF3. La forma sulfato-NF3 puede ser caracterizada por los siguientes datos:
  - a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos a un ángulo de difracción 2 theta de  $12.9^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $15.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.6^\circ \pm 0.2^\circ$  y/o  $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ ;
  - 20 b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene un pico a un ángulo de difracción de 2 theta de  $12.9^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $15.3^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.6^\circ \pm 0.2^\circ$  y/o  $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$  y también teniendo uno, dos, tres, cuatro o cinco picos de orientación con un ángulo de difracción 2 theta de  $11.6^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.5^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $23.8^\circ \pm 0.2^\circ$  y/o  $25.8^\circ \pm 0.2^\circ$ ;
  - c) un patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con la Tabla sulfato-NF3;
  - d) Un patrón de XRPD sustancialmente como se representa en la figura 10a;
  - e) datos de DSC sustancialmente como se representa en la Figura 10c;
  - 25 f) datos de TGA sustancialmente como se representa en la Figura 10d;
  - g) grupo de espacio monoclinico *Pbcn*; o
  - h) parámetros de retículo de celda unitaria  $a = 9.1 \pm 0.2$  a,  $b = 12.9 \pm 0.2$  a, y  $c = 27.3 \pm 0.2$  a (con  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ );

y por una combinación de estos datos, tal como en particular una combinación de a) y e), f), g) y/o h); b) y e), f), g) y/o h); c) y e), f), g) y/o h); d) y e), f), g) y/o h).

Una lista de picos correspondiente a la XRPD de la Figura 10a se muestra en Tabla sulfato-NF3.

**Tabla Sulfato-NF3: Lista de picos de rayos X en polvo de la forma de sulfato de Sulfato-NF3:**

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha$ 1) $\pm$ 0.4 $^{\circ}$
1	11.6
2	11.8
3	12.9
4	13.5
5	13.6
6	15.1
7	15.3
8	16.1
9	17.1
10	17.5
11	18.0
12	19.4
13	21.2
14	21.6
15	22.8
16	23.8
17	24.0
18	25.8
19	28.3
20	29.4

- 5 La estructura cristalina del sulfato-NF3 se muestra en la Figura 10b, indica que la forma Sulfato-NF3 representa una sal de sulfato, que puede incorporar una cantidad no estequiométrica de agua en un hueco.

La sal de sulfato de Sulfato-NF3 además se caracteriza por una o más de las siguientes propiedades físicas:

- El contenido de sulfato (determinado por cromatografía iónica) es 22.4% en peso de sulfato (que corresponde a 0.49 eq. de sulfato);
- 10 - El comportamiento térmico de la forma Sulfato-NF3 muestra un evento endotérmico  $>210^{\circ}\text{C}$ . Esto Puede ser asignado al proceso de fusión para formar sulfato-NF3. Los perfiles de DSC y TGA se muestran en las Figuras 10c y 10d;
- El comportamiento de Sorción de Vapor de agua para formar Sulfato-NF3 revela niveles de captación de agua muy pequeños de  $\leq 0.5\%$  en peso en el intervalo de humedad relativa (rh) de 0 a 80% de rh. La forma de Sulfato-NF3 se puede clasificar como un acc. ligeramente higroscópico, para los criterios de la Ph. Eur. (sección 5.11.); y/o
- 15 - Nivel de disolución de la forma de sulfato-NF3 en fluido Intestinal Simulado de Estado Alimentado [FeSSIF, pH 5.0] a  $37^{\circ}\text{C}$  es  $3.70 \pm 0.02$  mg/mL (después de 15 min.),  $4.65 \pm 0.02$  mg/mL (después de 60 min.) y  $4.70 \pm 0.02$  mg/mL (después de 120 min), respectivamente (ver el Ejemplo 17).
- 20 En otro aspecto, la divulgación se refiere a una forma cristalina de sal de besilato de Rimeporida, designada como besilato-NF1. La obtención de Besilato-NF1 puede ser caracterizada por los siguientes datos:
- a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos a un ángulo de difracción 2 theta de  $5.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $11.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $12.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $19.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y/o  $20.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;
- 25 b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene un pico a un ángulo de difracción 2 theta de  $5.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $11.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $12.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $19.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y  $20.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y también teniendo uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales a un ángulo de difracción 2 theta de  $5.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $11.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $11.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $21.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y/o  $22.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;
- c) un patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con la forma de la Tabla Besilato-NF1;
  - d) un patrón XRPD sustancialmente como se representa en la Figura 11a;

e) datos de DSC sustancialmente como se representa en la Figura 11b; o

f) datos de TGA sustancialmente como se representa en la Figura 1c;

y por una combinación de estos datos, tal como en particular una combinación de a) y e) y/o f); b) y e) y/o f); c) y e) y/o f); y d) y e) y/o f).

5 Una lista de picos correspondiente a la XRPD de la Figura 11a se muestra en la Tabla besilato-NF1.

**Tabla Besilato-NF1: Lista de Picos de rayos X de polvo de la forma de la sal de besilato de Besilato-NF1:**

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha$ 1) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	5.5
2	5.9
3	11.0
4	11.2
5	11.5
6	12.1
7	14.0
8	14.7
9	17.3
10	17.7
11	19.0
12	20.3
13	20.7
14	21.9
15	22.5
16	23.1
17	25.2
18	25.5
19	28.3
20	29.6

La forma de Besilato de Besilato-NF1, se caracteriza además por una o más de las siguientes propiedades físicas:

- Contenido de Besilato (determinado por espectroscopia de RMN- $^1\text{H}$ ) de 1.3 eq. de besilato;

10 - El comportamiento térmico de la forma Besilato-NF1 muestra eventos endotérmicos fuertes  $> 290^{\circ}\text{C}$ . Esto se puede asignar a un proceso de fusión para formar Besilato-NF1. Los perfiles de DSC y TGA se muestran en las Figuras 11b y 11c;

- El comportamiento de Sorción de Vapor de agua para formar Besilato-NF1 revela niveles de captación de agua muy pequeños  $\leq 1.0\%$  en peso en el intervalo de humedad relativa (rh) de 0 a 80% de rh. El Besilato-NF1 se puede clasificar como un acc. ligeramente higroscópico, para los criterios de la Ph. Eur. (sección 5.11.); y/o

15 - Nivel de disolución de Besilato-NF1 en Fluido Intestinal Simulado de Estado Alimentado [FeSSIF, pH 5.0] a  $37^{\circ}\text{C}$  es  $5.57 \pm 0.02$  mg/mL (después de 15 min),  $5.57 \pm 0.02$  mg/mL (después de 60 min.) y  $3.87 \pm 0.02$  mg/mL (después de 120 min), respectivamente (ver el Ejemplo 17).

En otro aspecto, la divulgación se refiere a una forma cristalina de sal de Rimeporida p-tosilato, designada como tosilato-NF1. El tosilato-NF1 se puede caracterizar por los datos:

20 a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos a un ángulo de difracción  $2\theta$  de  $5.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $5.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y/o  $20.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos con un ángulo de difracción de  $5.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $5.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y  $20.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y también teniendo uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales a un ángulo de difracción  $2\theta$  de  $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $20.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $21.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y/o  $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

25 c) un patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con la Tabla tosilato-NF1;

d) un patrón de XRPD sustancialmente como se representa en la Figura 12a;

e) datos de DSC sustancialmente como se representa en la Figura 12b; o

f) datos de TGA sustancialmente como se representa en la Figura 12c;

y por una combinación de estos datos, tal como en particular una combinación de a) y e) y/o f); b) y e) y/o f); c) y e) y/o f); y d) y e) y/o f).

Una lista de picos que corresponde a la XRPD de la Figura 11a se muestra en la Tabla Tosilato-NF1.

5 **Tabla Tosilato-NF1: Lista de picos de rayos X en polvo de la sal de P-tosilato de Tosilato-NF1:**

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha$ 1) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	5.3
2	5.7
3	10.6
4	10.8
5	11.1
6	12.6
7	13.6
8	14.2
9	16.6
10	18.5
11	18.9
12	20.4
13	20.6
14	21.3
15	22.1
16	24.1
17	24.7
18	26.0
19	28.4
20	28.6

La forma de la sal de p-Tosilato de Tosilato-NF1, además puede ser caracterizada por las siguientes propiedades físicas:

- Contenido de tosilato (determinado por espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H) de 1.2 eq. de tosilato;
- El comportamiento térmico de la forma de tosilato-NF1 muestra un fuerte evento endotérmico >280°C. Esto puede ser asignado al proceso de fusión para formar Tosilato-NF1. Los perfiles de DSC y TGA se muestran en las Figuras 12b y 12c;
- El comportamiento de Sorción de Vapor de agua para formar Tosilato-NF1 revela muy pequeños niveles de captación de agua  $\leq$ 1.0% en peso en el intervalo de humedad relativa (rh) de 0 a 80% de rh. El Tosilato-NF1 se puede clasificar como un acc. ligeramente higroscópico, para los criterios de la Ph. Eur. (sección 5.11.); y/o
- Nivel de disolución de la forma de Tosilato-NF1 en Fluido Intestinal Simulado en Estado de Alimentación [FeSSiF, pH 5.0] a 37°C es  $4.85 \pm 0.02$  mg/mL (después de 15 min),  $5.28 \pm 0.02$  mg/mL (después de 60 min.) y  $2.86 \pm 0.02$  mg/mL (después de 120 min), respectivamente (ver el Ejemplo 17).

En otro aspecto, la divulgación se refiere a una forma cristalina de la sal de malonato de Rimeporida, designada como malonato-NF1. La forma del Malonato-NF1 puede ser caracterizada por los datos:

- a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos a un ángulo de difracción 2 theta de  $17.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $18.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $19.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $20.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y/o  $23.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;
- b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos con un ángulo de difracción 2 theta de  $17.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $18.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $19.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $20.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y  $23.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y que también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales a un ángulo de difracción 2 theta de  $7.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $12.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $13.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $19.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y/o  $22.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;
- c) un patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con la Tabla malonato-NF1;
- d) un patrón de XRPD sustancialmente como se representa en la Figura 13a;
- e) datos de DSC sustancialmente como se representa en la Figura 13b; o

f) datos de TGA sustancialmente como se representa en la Figura 13c;

y por una combinación de estos datos, tal como en particular una combinación de a) y e) y/o f; b) y e) y/o f); c) y e) y/o f); y d) y e) y/o f).

Una lista de picos correspondiente a la XRPD de la Figura 13a se muestra en la Tabla malonato-NF1.

5 **Tabla Malonato-NF1: Lista de picos de Rayos X en polvo de la forma de la sal de malonato de Malonato-NF1:**

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha$ 1) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	7.0
2	8.9
3	9.7
4	10.6
5	12.5
6	13.1
7	13.9
8	15.5
9	17.3
10	18.2
11	19.1
12	19.4
13	20.1
14	22.5
15	22.6
16	22.8
17	23.2
18	25.5
19	26.9
20	29.5

La sal de malonato de Malonato-NF1 se caracteriza por una o más de las siguientes propiedades físicas:

- Contenido de Malonato (determinado por espectroscopia de RMN- $^1$ H) de 1.4 eq. de malonato;

10 - El comportamiento Térmico del Malonato de la forma-NF1 muestra eventos endotérmicos fuertes  $>190^{\circ}\text{C}$ . Esto se puede asignar al proceso de fusión de la forma de Malonato-NF1. Los perfiles de DSC y TGA se muestran en las Figuras 13b y 13c;

15 - El comportamiento de Sorción de Vapor de agua de la forma de Malonato-NF1 revela muy pequeños niveles de captación de agua  $\leq 1.0\%$  en peso en el intervalo de humedad relativa (rh) de 0 a 80% de rh. La forma de malonato-NF1 se puede clasificar como un acc. ligeramente higroscópico, para los criterios de la Ph. Eur. (sección 5.11.); y/o nivel de disolución de la forma de Malonato-NF1 en Fluido Intestinal Simulado en Estado de Alimentación [FeSSIF, pH 5.0] a  $37^{\circ}\text{C}$  es de  $4.85 \pm 0.02$  mg/mL (después de 15 min),  $5.77 \pm 0.02$  mg/mL (después de 60 min), y  $5.79 \pm 0.02$  mg/mL (después de 120 min), respectivamente (ver el Ejemplo 17).

En otro aspecto, la divulgación se refiere a una forma cristalina de la sal de succinato, designada como succinato-NF1. La forma de Succinato-NF1 puede caracterizarse mediante los siguientes datos:

20 a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos a un ángulo de difracción 2 theta de  $12.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $13.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $18.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $18.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y/o  $23.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos con un ángulo de difracción 2 theta de  $12.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $13.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $18.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $18.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y  $23.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y también teniendo uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales a un ángulo de difracción 2 theta de  $7.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $19.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $23.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y/o  $27.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

c) un patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con la Tabla Succinato-NF1;

d) un patrón de XRPD sustancialmente como se representa en la Figura 14a;

e) datos de DSC sustancialmente como se representa en la Fig. 14b; o

f) datos TGA sustancialmente como se representa en la Figura 14c;

y por una combinación de estos datos, tal como en particular una combinación de a) y e) y/o f); b) y e) y/o f); c) y e) y/o f); y d) y e) y/o f).

Una lista de picos que corresponde a la XRPD de la Figura 14a se muestra en la Tabla Succinato-NF1.

**Lista de picos de Rayos X de polvo de sal de succinato de Succinato-NF1:**

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha$ 1) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	7.3
2	8.4
3	11.2
4	12.8
5	13.9
6	16.9
7	18.1
8	18.4
9	19.3
10	20.0
11	20.7
12	22.7
13	23.1
14	23.6
15	24.3
16	25.4
17	26.5
18	27.1
19	27.8
20	28.1

5 Además, la forma de la sal de succinato de succinato-NF1 se puede caracterizar por una o más de las siguientes propiedades físicas:

- Contenido de Succinato (determinado por espectroscopia de RMN- $^1\text{H}$ ) de 1.0 eq. de succinato;

10 - El comportamiento Térmico de la forma de Succinato-NF1 muestra eventos endotérmicos fuertes  $>200^{\circ}\text{C}$ . Esto se puede asignar al proceso de fusión de la forma de succinato-NF1. Los perfiles de DSC y TGA se muestran en las figuras 14b y 14c;

- El comportamiento de Sorción de Vapor de agua de la forma Succinato-NF1 revela muy pequeños niveles de captación de agua  $\leq 0.2\%$  en peso en el intervalo de humedad relativa (rh) de 0 a 80% de rh. El Succinato-NF1 puede ser clasificado como no higroscópico acc. para los criterios de la Ph. Eur. (sección 5.11.). La isoterma de Sorción de Vapor de agua ( $25^{\circ}\text{C}$ ) de la forma Succinato-NF1 se muestra en la Figura 14d; y/o

15 - Nivel de Disolución de la forma de Succinato-NF1 en Fluido Intestinal Simulado de Estado Alimentado [FeSSIF, pH 5.0] a  $37^{\circ}\text{C}$  es  $3.26 \pm 0.02$  mg/mL (después de 15 min),  $5.10 \pm 0.02$  mg/mL (después de 60 min.) y  $5.03 \pm 0.02$  mg/mL (después de 120 min), respectivamente (ver el ejemplo 17).

En otro aspecto, la divulgación se refiere a una forma cristalina de la sal de fumarato de Rimeporida, designada como la forma fumarato-NF1. La forma de fumarato-NF1 puede ser caracterizada por los siguientes datos:

20 a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos a un ángulo de difracción  $2\theta$  de  $4.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $9.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $21.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y/o  $25.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene un pico a un ángulo de difracción  $2\theta$  de  $4.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $9.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $21.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y  $25.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y también teniendo cualquiera, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales a un ángulo de difracción  $2\theta$  de  $9.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $11.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $18.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $21.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y  $21.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

25 c) un patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con la Tabla fumarato-NF1;

d) un patrón de XRPD sustancialmente como se representa en la Figura 15a;

e) datos de DSC sustancialmente como se representa en la Figura 15b; o

f) datos de TGA sustancialmente como se representa en la Figura 15c;

y por una combinación de estos datos, tal como en particular una combinación de a) y e) y/o f); b) y e) y/o f); c) y e) y/o f); y d) y e) y/o f).

Una lista de picos correspondiente a la XRPD de la figura 15a se muestra en la Tabla fumarato-NF-1.

**Tabla Fumarato-NF-1: Lista de pico de rayos X en polvo de la forma de la sal de fumarato fumarato-NF1:**

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha$ 1) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	4.9
2	9.1
3	9.5
4	9.9
5	11.9
6	14.3
7	14.8
8	16.5
9	17.1
10	18.2
11	18.4
12	19.9
13	21.0
14	21.2
15	21.9
16	22.9
17	24.2
18	25.3
19	26.0
20	26.8

- 5 La sal de fumarato de Fumarato-NF1 además se puede caracterizar por una o más de las siguientes propiedades físicas:
- Contenido de fumarato (determinado por espectroscopia de RMN- $^1\text{H}$ ) de 1.0 eq. de fumarato, y 0.4 eq. de 2-PrOH;
- 10 - Comportamiento térmico de la forma de Fumarato-NF1 muestra eventos endotérmicos fuertes  $>200^{\circ}\text{C}$ , que se acompaña de unas etapas de pérdida de peso fuertes en el perfil TGA. Esto se puede asignar a procesos de fusión/descomposición para formar Fumarato-NF1. Antes de la fusión/descomposición, el perfil de TGA revela una etapa de pérdida de peso (3.5% en peso) hasta aproximadamente  $165^{\circ}\text{C}$ , que se acompaña de un evento endotérmico amplio en el perfil de DSC. Este evento puede ser atribuido a la desolvatación térmica de 2-PrOH. Los perfiles de DSC y TGA se exhiben en las Figuras 15b y 15c;
- 15 - El comportamiento de Sorción de Vapor de agua de la forma Fumarato-NF1 revela niveles muy pequeños de captación de agua  $\leq 3.5\%$  en peso en todo el intervalo de humedad relativa (rh) de 0-98% de rh. El Fumarato-NF1 se puede clasificar de forma ligeramente higroscópica acc. para los criterios de la Ph. Eur. (sección 5.1.). La isoterma de Sorción de Vapor de agua ( $25^{\circ}\text{C}$ ) de la forma de Fumarato-NF1 se muestra en la figura 15d; y/o
- 20 - Nivel de Disolución de la forma de Fumarato-NF1 en Fluido Intestinal Simulado de Estado Alimentado [FeSSIF, pH 5.0] a  $37^{\circ}\text{C}$  es  $4.22 \pm 0.02$  mg/mL (después de 15 minutos),  $4.34 \pm 0.02$  mg/mL (después de 60 min.) y  $4.36 \pm 0.02$  mg/mL (después de 120 min), respectivamente (ver el ejemplo 17).
- En otro aspecto, la divulgación se refiere a una forma cristalina de la sal de tartrato de Rimeporida, designada como tartrato-NF1. Tartrato-NF1 puede ser caracterizada por los siguientes datos:
- 25 a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos a un ángulo de difracción  $2\theta$  de  $15.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $18.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $19.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $20.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y/o  $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;
- b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene un pico a un ángulo de difracción  $2\theta$  de  $15.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $18.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $19.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $20.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y  $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y también teniendo cualquiera, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales a un ángulo de difracción de  $2\theta$  de  $8.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $11.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $12.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $22.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y  $23.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  grados dos theta;
- 30 c) un patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con la Tabla Tartrato-NF1;
- d) un patrón de XRPD sustancialmente como se representa en la Figura 16a;

e) datos de DSC sustancialmente como se representa en la Figura 16b;

f) datos de TGA sustancialmente como se representa en la Figura 16c; y

y por una combinación de estos datos, tal como en particular una combinación de a) y e) y/o f); b) y e) y/o f); c) y e) y/o f); y d) y e) y/o f).

5 Una lista de picos que corresponde a la XRPD de la figura 16a se muestra en la Tabla Tartrato-NF1.

**Tabla Tartrato-NF1: Lista de pico de rayos X en polvo de la forma de la sal de tartrato de Tartrato-NF1:**

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha$ 1) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	4.3
2	8.8
3	11.0
4	12.4
5	12.9
6	13.2
7	15.1
8	17.1
9	17.4
10	17.8
11	18.7
12	19.9
13	20.8
14	22.3
15	22.8
16	23.0
17	23.8
18	25.1
19	28.6
20	29.1

La sal de tartrato de Tartrato-NF1 se caracteriza por una o más de las siguientes propiedades físicas:

- Contenido de Tartrato (determinado por espectroscopia de RMN- $^1$ H) de 1.1 eq. de Tartrato y 0.7 eq. de 2-PrOH;

10 - El comportamiento térmico de la forma de Tartrato-NF1 muestra eventos negativos fuertes  $>150^{\circ}\text{C}$ . Esto puede ser asignado a procesos de fusión para formar tartrato-NF1. Antes de la fusión, el perfil de TGA revela una etapa de pérdida de peso (7.3% en peso) hasta  $-80^{\circ}\text{C}$ . Este evento puede ser atribuido a la desolvatación térmica de 2-PrOH. Los perfiles de DSC y TGA se muestran en las Figuras 16b y 16c;

15 - El comportamiento de Sorción de Vapor de agua de la forma Tartrato-NF1 revela niveles muy pequeños de captación de agua  $\leq 1.0\%$  en peso en el intervalo de humedad relativa (rh) de 0-90% de rh. Tartrato-NF1 se puede clasificar como acc. ligeramente higroscópico, para los criterios de la Ph. Eur. (sección 5.11.). La isoterma de Sorción de Vapor de agua ( $25^{\circ}\text{C}$ ) de la forma de Tartrato-NF1 se muestra en la figura 16d; y/o

- Nivel de Disolución de la forma de Tartrato-NF1 en Fluido Intestinal Simulado en Estado de Alimentación [FeSSIF, pH 5.0] a  $37^{\circ}\text{C}$  es de  $5.17 \pm 0.02$  mg/mL (después de 15 minutos),  $5.17 \pm 0.02$  mg/mL (después de 60 min.) y  $5.17 \pm 0.02$  mg/mL (después de 120 min), respectivamente (ver el Ejemplo 17).

20 En otro aspecto, la divulgación se refiere a una forma cristalina de la sal de malato de Rimeporida, designada como malato-NF1. La forma malato-NF1 puede ser caracterizada por los siguientes datos:

a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos a un ángulo de difracción 2 theta de  $5.3 \pm 0.2^{\circ}$ ,  $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $17.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y/o  $18.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

25 b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos con un ángulo de difracción 2 theta de  $5.3 \pm 0.2^{\circ}$ ,  $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $17.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y  $18.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y también teniendo uno, dos, tres, cuatro o cinco picos a un ángulo de difracción 2 theta de  $12.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $13.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $13.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $20.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y  $23.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

c) un patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con la Tabla malato-NF1;

d) un patrón de XRPD sustancialmente como se representa en la figura 17a;

e) datos de DSC sustancialmente como se representa en la Figura 17b; o

f) datos de TGA sustancialmente como se representa en la Figura 17c;

y por una combinación de estos datos, tal como en particular una combinación de a) y e) y/o f); b) y e) y/o f); c) y e) y/o f); y d) y e) y/o f).

- 5 Una lista de picos que corresponde a la XRPD de la Figura 17a se muestra en la Tabla malato-NF1.

**Tabla Malato-NF1: Lista de picos de rayos X en polvo de la sal de malato de Malato-NF1:**

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha$ 1) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	2.6
2	5.3
3	9.8
4	11.9
5	12.3
6	12.6
7	13.3
8	13.8
9	15.3
10	17.2
11	18.0
12	18.4
13	20.0
14	21.4
15	21.7
16	22.0
17	22.7
18	23.8
19	25.4
20	27.7

La forma de la sal de malato de Malato-NF1 además se puede caracterizar por una o más de las siguientes propiedades físicas:

- Contenido de Malato (determinado por espectroscopia de RMN- $^1$ H) de 1.1 eq. de Malato y 0.7 eq. de 2-PrOH;

- 10 - El comportamiento térmico de la forma de Malato-NF1 muestra unos eventos negativos fuertes  $>120^{\circ}\text{C}$ . Esto puede ser asignado a procesos de fusión/descomposición para la forma de malato-NF1. La superposición con la fusión/descomposición, el perfil de TGA revela una etapa de pérdida de peso ( $\sim 6.1\%$  en peso) hasta  $137^{\circ}\text{C}$ , que puede ser atribuida a la desolvatación térmica de 2-PrOH. Los perfiles de DSC y TGA se muestran en las Figuras 17b y 17c;

- 15 - El comportamiento de Sorción de Vapor de agua para la forma de Malato-NF1 revela niveles muy pequeños de captación de agua  $\leq 7.5\%$  en peso en el intervalo de humedad relativa (rh) de 0-90% de rh. El Malato-NF1 se puede clasificar como higroscópico acc. para los criterios de la Ph. Eur. (sección 5.11.). La isoterma de Sorción de Vapor de agua ( $25^{\circ}\text{C}$ ) de la forma de Malato-NF1 se muestra en la Figura 17d; y/o

- 20 - El nivel de disolución de Malato de la forma de Malato-NF1 en Fluido Intestinal de Estado de Alimentación [FeSSIF, pH 5.0] a  $37^{\circ}\text{C}$  se determinó que era de  $5.51 \pm 0.02$  mg/mL (después de 15 min),  $5.51 \pm 0.02$  mg/mL (después de 60 min.) y  $4.27 \pm 0.02$  mg/mL (después de 120 min), respectivamente (ver el Ejemplo 17).

En otro aspecto, la divulgación se refiere a una forma cristalina de sal de HBr de Rimeporida, designada como HBr-NF1. La forma de HBr-NF1 se puede caracterizar por los siguientes datos:

- 25 a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos a un ángulo de difracción 2 theta de  $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $20.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $22.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y/o  $23.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a un ángulo de difracción 2 theta de  $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $20.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $22.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y  $23.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y también teniendo cualquiera, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales a un ángulo de difracción 2 theta de  $6.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $21.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ,  $21.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  y  $25.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ;

c) un patrón de difracción de rayos X en polvo de acuerdo con la forma de la Tabla HBr-NF1;

d) un patrón de XRPD sustancialmente como se representa en la Figura 18a;

e) datos de DSC sustancialmente como se representa en la Fig. 18b;

f) datos de TGA sustancialmente como se representa en la Fig. 18c; o

5 y por una combinación de estos datos tal como en particular una combinación de a) y e) y/o f); b) y e) y/o f); c) y e) y/o f); y d) y e) y/o f).

Una lista de picos que corresponde a la XRPD de la Figura 18a se muestra en la Tabla HBr-NF1.

**Tabla HBr-NF1: Lista de picos de rayos X en polvo de la forma de la sal HBr de HBr-NF1:**

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha$ 1) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	6.9
2	9.4
3	10.0
4	10.7
5	11.1
6	15.0
7	15.7
8	17.4
9	18.9
10	19.2
11	19.6
12	20.6
13	21.2
14	21.4
15	22.2
16	23.7
17	25.1
18	25.8
19	26.9
20	29.7

La sal de HBr de HBr-NF1 además se puede caracterizar por una o más de las siguientes propiedades físicas:

10 - Contenido de HBr (determinado por cromatografía iónica) de 19.2% en peso de Bromuro (que corresponde a 1.0 eq. de Bromuro).

15 - Comportamiento térmico de la forma HBr-NF1 muestra eventos endotérmicos fuertes >250°C, que va junto con una fuerte pérdida de peso en el perfil TGA. Esto se puede asignar a procesos de fusión/descomposición para formar HBr-NF1. Antes de la fusión, el perfil de TGA revela etapas de pérdida de peso (~5-6% en peso) hasta -150°C. Esto se puede atribuir a deshidratación térmica. Los perfiles de DSC y TGA se muestran en las Figuras 18b y 18c.

- El comportamiento de Sorción de Vapor de agua para formar HBr-NF1 revela niveles de captación de agua casi constantes de 4.3-4.4% en peso en el intervalo de humedad relativa (rh) de 10-90% de rh. El HBr-NF1 puede ser clasificado como no higroscópico acc. para los criterios de la Ph. Eur. (sección 5.11.). La isoterma de Sorción de Vapor de agua (25°C) de la forma HBr-NF1 se muestra en la figura 18d.

20 Dependiendo de la forma de estado sólido en comparación con el mismo, las formas de estado sólido de la presente invención pueden tener propiedades ventajosas seleccionadas de por lo menos una de: pureza química o polimórfica, cristalinidad incrementada, solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad, morfología o hábito cristalino, superficie específica y densidad picnométrica, estabilidad química, estabilidad térmica, estabilidad mecánica, un menor grado de higroscopividad, bajo contenido de solventes residuales y características de procesamiento y manejo ventajosas (por ejemplo, compresibilidad, fluidez y densidad de volumétrica/aparente).

25 Las siguientes propiedades de las formas de estado sólido, de acuerdo con la divulgación, pueden ser particularmente ventajosas sobre la forma HCl-H1 de la forma anterior.

La forma de la sal de HCl de HCl-A1 es una forma polimórfica cristalina anhidra con muy buena cristalinidad.

30 La forma de la sal de HCl de HCl-A2 es una forma cristalina anhidra cristalina con muy buena cristalinidad. Además, HCl-A2 tiene una estabilidad térmica muy alta (mp/desc > 240°C).

## ES 2 970 232 T3

La forma de la sal de HCl de HCl-A3, es una forma cristalina anhidra con muy buena cristalinidad. Además, la HCl-A3 tiene una alta estabilidad térmica (mp/desc > 240°C).

5 La forma de la sal de fosfato de fosfato-NF1 es otra forma cristalina anhidra cristalina con muy buena cristalinidad y alta estabilidad térmica (mp/desc > 230°C). La forma de la sal de fosfato de fosfato-NF1 es ligeramente higroscópica acc. para la Ph. Eur., sin tendencia a sufrir formación de hidrato tras la exposición a niveles elevados de RH. La forma de la sal de fosfato de fosfato-NF1 se caracteriza por un comportamiento de disolución mejorado en medio biorrelevante bajo condiciones de estado de alimentación (FeSSIF, pH 5.0) en comparación con la forma de HCl-H1 de la técnica anterior.

10 La sal de citrato de citrato-NF1 es una forma cristalina anhidra con muy buena cristalinidad. La forma de la sal de citrato de citrato-NF1 tiene una alta estabilidad térmica (mp/desc ~ 180°C), por lo tanto, no hay riesgo de conversión de fase debido a la deshidratación al procesamiento térmico. La sal de citrato de citrato-NF1 es ligeramente higroscópica acc. para a la Ph. Eur. sin tendencia a sufrir formación de hidrato tras la exposición a niveles elevados de RH. En comparación con la forma HCl-H1 de la técnica anterior, la forma de la sal de citrato Citrato-NF1 tiene un comportamiento de disolución mejorado en medio biorrelevante bajo condiciones de estado  
15 de alimentación (FeSSIF, pH 5.0).

20 La forma de la sal de oxalato de Oxalato-NF1 es una forma polimórfica cristalina anhidra con muy buena cristalinidad. La forma de la sal de oxalato de Oxalato-NF1 tiene una alta estabilidad térmica (mp/desc > 260°C). LA forma de la sal de oxalato de Oxalato-NF1 no es higroscópica acc. para la Ph. Eur., sin tendencia a sufrir una formación de hidrato tras la exposición a los niveles de HR elevados. La forma de la sal de Oxalato de Oxalato-NF1 tiene un comportamiento de disolución mejorado en medio biorrelevante bajo condiciones de estado de alimentación (FeSSIF, pH 5.0) en comparación con la forma HCl-H1 de la técnica anterior.

La forma de la sal de maleato de Maleato-NF1 es otra forma mórfica cristalina anhidra con muy buena cristalinidad y alta estabilidad térmica (mp/desc > 170°C).

25 La sal maleato de Maleato-NF2 es una forma mórfica cristalina anhidra con muy buena cristalinidad y alta estabilidad térmica (mp/desc > 200°C). La forma de la sal de maleato de Maleato-NF2 no es higroscópica acc. para la Ph. Eur., sin tendencia a sufrir formación de hidrato tras la exposición a niveles elevados de RH. La sal de maleato de Maleato-NF2 tiene un comportamiento de disolución mejorado en medio biorrelevante bajo condiciones de estado de alimentación en comparación con la forma de la técnica anterior HCl-H1 (FeSSIF, pH 5.0).

30 La forma de la sal de sulfato de Sulfato-NF3 es una forma mórfica cristalina anhidra con muy buena cristalinidad y alta estabilidad térmica (mp/desc > 210°C. La forma de sal de sulfato de Sulfato-NF3 es ligeramente higroscópica acc. para la Ph. Eur. La forma de la sal de sulfato de Sulfato-NF3 se caracteriza por un comportamiento de disolución mejorado en medio biorrelevante bajo condiciones de Estado de Alimentación (FeSSIF, pH 5.0) en comparación con la forma HCl-H1 de la técnica anterior.

35 La forma de la sal de besilato de Besilato-NF1 es una forma mórfica cristalina anhidra con muy buena cristalinidad. La forma de sal de besilato de Besilato-NF1 muestra una alta estabilidad térmica (mp/desc > 280°C). La forma de la sal de besilato de Besilato-NF1 es ligeramente higroscópica acc. para la Ph. Eur. La forma de sal de besilato de Besilato-NF1 NF2 tiene un comportamiento de disolución mejorado en medio biorrelevante bajo condiciones de alimentación en estado de Alimentación en comparación con la forma de la técnica anterior HCl-H1 (FeSSIF,  
40 pH 5.0).

45 La sal de la sal de p-Tosilato de Tosilato-NF1 es una forma mórfica cristalina anhidra con muy buena cristalinidad. La sal de p-Tosilato de Tosilato-NF1 es térmicamente estable hasta ~180°C. La sal de p-Tosilato de Tosilato-NF1 es ligeramente higroscópica para la Ph. Eur. La forma de la sal de p-Tosilato de Tosilato-NF1 tiene un comportamiento de disolución mejorado en medio biorrelevante, bajo condiciones de alimentación en estado Alimenticio en comparación con la forma de HCl-H1 de la técnica anterior (FeSSIF, pH 5.0).

50 La forma de la sal de malonato de Malonato-NF1 es una forma mórfica cristalina anhidra con muy buena cristalinidad. La forma de la sal de malonato de malonato-NF1 presenta una alta estabilidad térmica (mp/desc > 190°C), por lo tanto, no hay riesgo de conversión de fase debido a la deshidratación al procesamiento térmico. La forma de la sal de malonato de Malonato-NF1 tiene un comportamiento de disolución mejorado en medio biorrelevante bajo condiciones de estado de alimentación (FeSSIF, pH 5.0) en comparación con la forma HCl-H1 de la técnica anterior.

55 La forma de la sal de succinato de Succinato-NF1 es una forma mórfica cristalina anhidra con muy buena cristalinidad y alta estabilidad térmica (mp/desc > 200°C. La forma de la sal de succinato-NF1 es no higroscópica acc. para la Ph. Eur. y muestra un comportamiento de disolución mejorado en medio biorrelevante bajo condiciones de estado de alimentación (FeSSIF, pH 5.0) en comparación con la forma HCl-H1 de la técnica

anterior.

5 La forma de la sal de fumarato de Fumarato-NF1 es una forma cristalina anhidra cristalina con muy buena cristalinidad. La forma de fumarato de Fumarato-NF1 es solo ligeramente higroscópica acc. para la Ph. Eur. y muestra un comportamiento mejorado de disolución en medio biorrelevante. Bajo condiciones de estado de alimentación (FeSSIF, pH 5.0) en comparación con la forma HCl-H1 de la técnica anterior.

La forma de la sal de tartrato de Tartrato-NF1 es una forma mórfica cristalina anhidra con muy buena cristalinidad. La sal de tartrato de Tartrato-NF1 es ligeramente higroscópica acc. para la Ph. Eur. y muestra un comportamiento mejorado de disolución en medio biorrelevante bajo condiciones de estado de alimentación (FeSSIF, pH 5.0) en comparación con la forma HCl-H1 de la técnica anterior.

10 La forma de la sal de malato de Malato-NF1 es una forma mórfica cristalina anhidra con muy buena cristalinidad y muestra un comportamiento de disolución mejorado en medio biorrelevante bajo condiciones de Estado de Alimentación (FeSSIF, pH 5.0) en comparación con la forma HCl-H1 de la técnica anterior.

15 En general, las formas de estado sólido anhidro son particularmente ventajosas con respecto al proceso y/o fabricación de sustancias sólidas de fármacos, debido a que los anhidratos no tienen ningún riesgo de conversión de fase debido a la deshidratación tras el procesamiento térmico.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona el compuesto cristalino de acuerdo con la presente invención para su uso como un medicamento.

20 La invención también se relaciona con un compuesto cristalino de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de distrofia muscular (en particular distrofia muscular con cardiomiopatía dilatada; en particular distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular de Emery Dreifuss, distrofia miotónica, distrofias musculares de extremidades de la cintura, distrofia muscular RyR1), isquemia de miocardio, reperfusión, hipertrofia cardiaca, cáncer (en particular melanoma, cáncer de mama, carcinoma de colon, NSCLC y leucemias; para aumentar la eficacia de las quimioterapias o para superar la resistencia a los agentes quimioterapéuticos), síndromes nefróticos (tales como glomeruloesclerosis de segmento focal, nefropatía diabética, insuficiencia renal), enfermedades neurodegenerativas (tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de parkinson) resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo 2, síndrome metabólico, hipertensión pulmonar (tal como hipertensión arterial pulmonar (incluyendo IPAH, HPAH, PAH inducida por fármacos y toxinas, APAH, PHN, PVOD y/o PCH), hipertensión pulmonar debida a enfermedades del corazón izquierdo, hipertensión pulmonar debida a enfermedades pulmonares e/o hipoxemia, CTEPH, PH Con mecanismos multifactoriales no claros), diabético y/o neuropatía, para el mejoramiento de la sensibilidad a la insulina y la conservación o aumento de las enfermedades de compensación de las células  $\beta$  que se enlazan.

35 Además, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto cristalino de acuerdo con la presente invención. En una modalidad específica, la composición farmacéutica además comprende por lo menos un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste de excipientes fisiológicamente aceptables, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos y/o sustancias farmacéuticamente activas adicionales distintas del compuesto cristalino de acuerdo con la presente invención.

40 La presente invención abarca además un kit que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto cristalino, de acuerdo con la presente invención, y/o por lo menos una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención y una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una sustancia farmacológicamente activa adicional distinta del compuesto cristalino de acuerdo con la presente invención.

45 Los productos de la invención pueden usarse en combinación con una o más sustancias farmacológicamente activas (ingredientes, fármacos) en el tratamiento, preselección, supresión o mejoramiento de enfermedades o afecciones para las que tienen utilidad los productos de la invención o de otras sustancias. Típicamente, la combinación de los fármacos es más segura o más eficaz que cualquier fármaco solo, o la combinación es más segura o más eficaz de lo que se esperaría con base en las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Se pueden administrar otros fármaco(s), por una vía y en una cantidad usada comúnmente de manera contemporánea o secuencial con un producto de la invención. Cuando un producto de la invención se usa contemporáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere un producto de combinación que contenga tal fármaco(s) y el producto de la invención. Sin embargo, la terapia de combinación también incluye terapias en las que el producto de la presente invención y uno o más de los otros fármacos se administran en diferentes esquemas de solapamiento. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros ingredientes activos, el producto de la presente invención o el otro ingrediente activo o ambos, pueden usarse efectivamente en menores dosis que cuando cada uno se usa solo. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención (composiciones farmacéuticas como se describen en la presente) incluyen aquellas que contienen uno

o más ingredientes activos, además de un producto de la invención.

Ejemplos de otras sustancias farmacológicamente activas (ingredientes, fármacos) que pueden administrarse en combinación con un producto de la invención, y ya sea administrados separadamente o en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero no se limitan a las clases de compuestos y a los compuestos específicos listados en la Tabla 1:

5

**TABLA 1**

Enfermedad	Clase de compuestos	Ejemplo de compuestos
Enfermedades neuromusculares y cardiomiopatía	Salto de exón, corticosteroides, anti-fibróticos, inhibidores de ACE, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, bloqueadores Beta	Eteplirsen, drisapersen, ataluren, idebenona, halofuginona, prednisolona, deflazacort, enalapril, ramipril, quinapril, lisinopril, quinapril, losartan, olmesartan, irbesartan, bisoprolol, propranolol.
Oncología	Anti-angiogénicos, anti-tumorigénicos	Cisplatino, carboplatino, vinblastina, vincristina, imatinib, camptotecina, gemcitabina, paclitaxel.
Disfunción de células Beta	Biguanidas, sulfonilureas, meglitinuros, Antagonistas del receptor 1 del péptido similar a Glucagón (agonistas de GLP-1), inhibidores de dipeptidil peptidasa (inhibidores de DDP4), tiazolidindiona	Metformina, Glibenclamida, exenatida, liraglutida, insulina, repaglinida, pioglitazona, sitagliptina.
Enfermedades renales	Diuréticos, corticosteroides, inmunosupresores, inhibidores de calcineurina, inhibidores de ACE, bloqueadores de los receptores de Angiotensina II	Furosemida, Micofenolato mofetil, metotrexato, enalapril, ramipril, quinapril, lisinopril, quinapril, losartan, olmesartan, irbesartan.
Enfermedades neurodegenerativas	Agonistas dopaminérgicos, inhibidores de monoamina oxidasa B (MAO-B), anticolinérgicos, inhibidores de catecol-O-metiltransferasa (COMT), inhibidores de colinesterasa, antagonistas de receptores de NMDA	Carbidopa, levodopa, bromocriptina, selegilina, rasagilina, entacapone, tolcapone, mesilato de benzotropina, donepezil, galantamina y rivastigmina, memantina.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención (como se describe en la presente) se pueden administrar por cualquier medio que logre su propósito previsto. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intramuscular, por inhalación, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativa o simultáneamente, la administración puede ser por vía oral. La dosificación administrada dependerá de la edad, la salud y el peso del destinatario, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hay, frecuencia de tratamiento, y la naturaleza del efecto deseado. Se prefiere la administración parenteral. Se prefiere especialmente la administración oral.

10

Las formas de dosificación adecuadas incluyen, pero no se limitan a cápsulas, comprimidos, pastillas, grageas, semi-sólidos, polvos, gránulos, supositorios, ungüentos, cremas, lociones, inhalantes, inyecciones, cataplasmas, geles, cintas, gotas para los ojos, solución, jarabes, aerosoles, suspensión, emulsión, que se pueden producir de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

15

En general, las rutas no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas comprenden etapas de procesamiento sobre medios mecánicos adecuados conocidos en la técnica que transfieren uno o más productos de la invención a una forma de dosificación adecuada para la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento. Usualmente, la transferencia de uno o más productos de la invención en tal forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados del grupo que consiste de vehículos, excipientes, auxiliares e ingredientes farmacéuticos activos distintos de los productos de la invención. Las etapas de procesamiento adecuadas incluyen, pero no se limitan a la combinación, molienda, mezclado, granulación, disolución, dispersión, homogeneización, fundido y/o compresión de los respectivos ingredientes activos y no activos. Los medios mecánicos para realizar tales etapas de procesamiento son conocidos en la técnica, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ta. Edición.

20

25

Son particularmente adecuados para usarse oral los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, jugos o gotas, adecuados para uso rectal son supositorios, adecuadas para usarse

parenteral son soluciones, de preferencia soluciones de base aceitosa o de base acuosa, además de las suspensiones, las emulsiones o implantes y adecuados para su uso tópico son ungüentos, cremas o polvos. Los productos de la invención también se pueden liofilizar y los liofilizados resultantes se usan, por ejemplo, para la preparación de preparaciones de inyección. Las preparaciones indicadas pueden ser esterilizadas y/o comprenden auxiliares, tales como lubricantes, conservadores, estabilizadores y/o agentes humectantes, emulsificantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias amortiguadoras, colorantes, sabores y/o una pluralidad de ingredientes activos adicionales, por ejemplo una o más vitaminas.

Los excipientes adecuados son sustancias orgánicas o inorgánicas, que son apropiadas para la administración enteral (por ejemplo oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los productos de la invención, por ejemplo agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles de alquileno, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, carbohidratos, tales como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa), preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato de tricalcio o fosfato ácido de calcio, estearato de magnesio, talco, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

Si se desea, se pueden agregar agentes disgregantes, tales como los almidones mencionados anteriormente y también carboximetil-almidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los auxiliares incluyen, sin limitación, agentes reguladores de flujo y lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio y/o polietilenglicol. Los núcleos de grageas con recubrimientos adecuados, que, si se desea, son resistentes a jugos gástricos. Para este propósito, se pueden usar soluciones de sacáridos concentradas, que puede contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Los recubrimientos resistentes a jugos gástricos o para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora pueden comprender una dosificación interna y un componente de dosificación exterior, siendo este último en forma de una envoltente sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interior pase intacto en el duodeno o que sea retrasado en su liberación. Una variedad de materiales puede usarse para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales, tales como goma laca, alcohol acetílico, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetil-celulosa, acetato de celulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Productos colorantes o pigmentos se pueden agregar a los comprimidos o recubrimientos de grageas, por ejemplo, para la identificación o con el fin de caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las sustancias portadoras adecuadas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo oral) o administración parenteral o aplicación tópica y no reaccionan con los nuevos compuestos, por ejemplo agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, carbohidratos, tales como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, los comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios se usan para la administración enteral, soluciones, de preferencia soluciones aceitosas o acuosas, además suspensiones, emulsiones o implantes, se usan para la administración parenteral, y se usan ungüentos, cremas o polvos para la aplicación tópica. Los productos de la invención también se pueden liofilizar y se pueden usar los liofilizados, por ejemplo, para la producción de preparaciones de inyección.

Las preparaciones indicadas pueden ser esterilizadas y/o pueden contener excipientes, tales como lubricantes, conservadores, estabilizantes y/o agentes humectantes, emulsionantes, sales para afectar la presión osmótica, sustancias amortiguadoras, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. Si se desea, también pueden contener uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas.

Otras preparaciones farmacéuticas, que pueden ser usadas por vía oral, incluyen cápsulas de empuje-ajuste hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de empuje-ajuste pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos, que pueden mezclarse con cargas tales como lactosa, aglomerantes, tales como almidones, y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o suspenden preferentemente en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, o parafina líquida. Además, se pueden adicionar estabilizadores.

Las formas líquidas en las que se pueden incorporar las nuevas composiciones de la presente invención para su administración por vía oral incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas o de aceite, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como materiales elíxires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales, tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Las preparaciones farmacéuticas se pueden emplear como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Como se usa en la presente, el término "cantidad efectiva" significa que la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que producirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o clínico. Además, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, en comparación con un paciente correspondiente que no ha recibido tal cantidad, resulta en el tratamiento, curación, prevención o alivio mejorados de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye, dentro de su alcance, cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal. Tal cantidad terapéutica efectiva de uno o más de los productos de la invención es conocida por el experimentado en la técnica o se puede determinar fácilmente por los métodos estándares conocidos en la técnica.

Los productos de la invención y las sustancias farmacológicamente activas adicionales se administran generalmente de manera análoga a preparaciones comerciales. Usualmente, las dosis adecuadas que son terapéuticamente efectivas están en el intervalo entre 0.0005 mg y 1,000 mg, de preferencia entre 0.005 mg y 500 mg y especialmente entre 0.5 mg y 100 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria es preferentemente entre aproximadamente 0.001 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal.

Los experimentados apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar como función del compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del paciente a los efectos secundarios. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Las dosificaciones preferidas para un compuesto dado son fácilmente determinables por los experimentados en la técnica por una variedad de medios. Un medio preferido es medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.

Para el propósito de la presente invención, todas las especies de mamíferos se consideran comprendidas. En una modalidad preferida, tales mamíferos se seleccionan del grupo que consiste de "primate, humano, roedor, equino, bovino, canino, felino, animales domésticos, ganado vacuno, ganado, vacas, ovejas, cerdo, cabra, caballo, pony, mono, burdégano, mula, liebre, conejo, gato, perro, cobayo, hámster, rata, ratón". Más preferentemente, tales mamíferos son humanos. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

La dosis específica para el paciente individual depende, sin embargo, de la multitud de factores, por ejemplo sobre la eficacia de los compuestos específicos empleados, de la edad, del peso corporal, del estado general de la salud, del sexo, el tipo de dieta, del tiempo y la ruta de administración, de la velocidad de excreción, el tipo de administración y la forma de dosificación a administrar, la combinación farmacéutica y la gravedad del trastorno particular al que se refiere la terapia. La dosis terapéutica específica para el paciente individual se puede determinar fácilmente por experimentación de rutina, por ejemplo por el doctor o el médico, que aconseja o atiende el tratamiento terapéutico.

En el caso de muchos trastornos, la susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos objetivo puede determinarse mediante pruebas *in vitro*. Típicamente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto objetivo a concentraciones variables durante un periodo de tiempo suficiente para permitir que los agentes activos muestren una reacción relevante, normalmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para la prueba *in vitro*, se pueden usar células cultivadas de una muestra de biopsia.

La presente invención además comprende un proceso para la fabricación de una modificación cristalina de acuerdo con la presente invención.

Se divulga un proceso para la fabricación de modificación cristalina de HCl-A1, que comprende las siguientes etapas:

- Proporcionar una dispersión de sal de HCl de Rimeporida en iso-butanol, en donde la concentración de base libre está preferentemente en el intervalo de 50-100 mg/mL;
- Agitación de la dispersión a temperatura ambiente; y
- Separación del material sólido y posterior secado del producto material sólido a temperatura ambiente (de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno).

También se divulga un proceso para la fabricación de la HCl-A1 de modificación cristalina que comprende las siguientes etapas:

- Proporcionar una dispersión de sal de HCl de Rimeporida en una mezcla de metanol/metilisobutilcetona (de preferencia 1:1 (v/v)), en donde la concentración de la base libre está preferentemente en el intervalo de 5-20 mg/mL;

- Agitación de la dispersión a temperatura ambiente; y
- Separación del material sólido, evaporación posterior de la solución resultante a sequedad.

También se divulga un proceso para la manufacturación de una modificación cristalina de HCl-A2, que comprende las siguientes etapas:

- 5
- Proporcionar una dispersión de sal de clorhidrato de Rimeporida en 2-propanol, en donde la concentración de la base libre está comprendida preferentemente en el intervalo de ~50-100 mg/mL;
  - Agitación de la dispersión a temperatura ambiente; y
  - Separación del material sólido y posterior secado del material sólido a temperatura ambiente (de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno).

- 10
- También se divulga un proceso para la fabricación de la modificación cristalina HCl-A3 que comprende las siguientes etapas:

- Proporcionar una dispersión de sal de clorhidrato de Rimeporida en n-butanol, en donde la concentración de la base libre está preferentemente en el intervalo de ~50-100 mg/mL;
- Agitación de la dispersión a temperatura ambiente; y

- 15
- Separación del material sólido y posterior secado del sólido a temperatura ambiente (de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno).

También se divulga un proceso para la fabricación de fosfato-NF1 de modificación cristalina, que comprende las siguientes etapas:

- 20
- Proporcionar una solución de base libre de Rimeporida en 2-propanol a una temperatura de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , en donde la concentración de base libre está comprendida preferentemente en el intervalo de ~10-20 mg/mL;
  - Adición de solución diluida de ácido fosfórico concentrado (de preferencia agua:solución acuosa de ácido fosfórico (85%) 1:10 (v:v));
  - Ciclos de enfriamiento/calentamiento repetitivos (de preferencia 3 ciclos) de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  a  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia con 0.1 K/min);

- 25
- Separación del material sólido obtenido después del secado a temperatura ambiente (de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno).

En un ejemplo específico de tal proceso de fabricación se realiza una etapa de post-suspensión (agitación) después de los ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento. La etapa de post-suspensión se realiza preferentemente a una temperatura de  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia durante por lo menos 4 h).

- 30
- También se divulga un proceso para la fabricación de Maleato-NF1 de modificación cristalina que comprende las siguientes etapas:

- Proporcionar una solución de base libre de Rimeporida en 2-propanol a una temperatura de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , en donde la concentración de base libre está preferentemente en el intervalo de 10-20 mg/mL;
- Adición de ácido maleico (1.0-1.3 eq., de preferencia 1.1-1.2 eq.);

- 35
- La solución obtenida se somete a ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento (de preferencia 3 ciclos) de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  a  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia con 0.1 K/min);
  - Separación del material sólido obtenido después del secado a temperatura ambiente (de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno).

- 40
- Tal proceso es particularmente adecuado para escala en el intervalo de 10-100 mg (base libre). En un ejemplo específico de tal proceso de fabricación, se realiza una etapa de post-suspensión después de los ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento. La etapa de post-suspensión se realiza preferentemente a una temperatura de  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia durante por lo menos 4 h).

Una modalidad incluye un proceso para la fabricación de Maleato-NF2 de modificación cristalina que comprende

## ES 2 970 232 T3

las siguientes etapas:

- Proporcionar una solución de base libre de Rimeporida en 2-propanol a una temperatura de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , en donde la concentración de base libre está preferentemente en el intervalo de  $\sim 30\text{-}60$  mg/mL;
  - Adición de ácido maleico (1.0-1.3 eq., de preferencia 1.1-1.2 eq.);
- 5
- La solución obtenida se somete a ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento (de preferencia 3 ciclos) de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  a  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia con 0.1 K/min);
  - Separación del material sólido obtenido después del secado a temperatura ambiente (de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno).
- 10
- Tal proceso es particularmente adecuado para escala en el intervalo de 100-1000 mg. En una modalidad específica y particular preferida de tal proceso de fabricación, se realiza una etapa de post-suspensión después de los ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento. La etapa de post-suspensión se realiza preferentemente a una temperatura de  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia durante por lo menos 4 h).

También se divulga un proceso para la fabricación de Oxalato-NF1 de modificación cristalina que comprende las siguientes etapas:

- 15
- Proporcionar una solución de base libre de Rimeporida en 2-propanol a una temperatura de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , en donde la concentración de base libre está comprendida preferentemente en el intervalo de  $\sim 30\text{-}60$  mg/mL;
  - Adición de ácido oxálico (1.0-1.3 eq., preferentemente 1.1-1.2 eq.);
  - La solución obtenida se somete a ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento (de preferencia 3 ciclos) de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  a  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia con 0.1 K/min);
- 20
- Separación del material sólido obtenido después del secado a temperatura ambiente (de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno).
- En un ejemplo específico y particular preferido de tal proceso de fabricación, se realiza una etapa de post-suspensión después de los ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento. La etapa de post-suspensión se realiza preferentemente a una temperatura de  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia durante por lo menos 4 h).

- 25
- También se divulga un proceso para la fabricación de Citrato-NF1 de modificación cristalina que comprende las siguientes etapas:
- Proporcionar una solución de base libre de Rimeporida en 2-propanol a una temperatura de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , en donde la concentración de base libre está preferentemente en el intervalo de  $\sim 30\text{-}60$  mg/mL;
  - Adición de ácido cítrico (1.0-1.3 eq., de preferencia 1.1-1.2 eq.);
- 30
- La solución obtenida se somete a ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento (de preferencia 3 ciclos) de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  a  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia con 0.1 K/min);
  - Separación del material sólido obtenido después del secado a temperatura ambiente (de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno).

- 35
- En un ejemplo específico y particular preferido de tal proceso de fabricación, se realiza una etapa de post-suspensión después de los ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento. La etapa de post-suspensión se realiza preferentemente a una temperatura de  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia durante por lo menos 4 h).

También se divulga un proceso para la fabricación de Sulfato-NF3 de modificación cristalina que comprende las siguientes etapas:

- 40
- Proporcionar una solución de base libre de Rimeporida en 2-propanol a una temperatura de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , en donde la concentración de base libre está preferentemente en el intervalo de  $\sim 30\text{-}60$  mg/mL;
  - Adición de una solución diluida de ácido sulfúrico concentrado (de preferencia agua:solución acuosa de ácido sulfúrico (95%) 1:10 (v:v);
  - La solución obtenida se somete a ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento (de preferencia 3 ciclos) de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  a  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia con 0.1 K/min);

- Separación del material de estado sólido obtenido a temperatura ambiente (de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno).

5 En un ejemplo específico y particular preferido del proceso de fabricación, se realiza una etapa de post-suspensión después de los ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento. La etapa de post-suspensión se realiza preferentemente a una temperatura de  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia durante por lo menos 4 h).

También se divulga un proceso para la fabricación de Besilato-NF1 de modificación cristalina que comprende las siguientes etapas:

- Proporcionar una solución de base libre de Rimeporida en 2-propanol a una temperatura de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , en donde la concentración de base libre está preferentemente en el intervalo de  $\sim 30\text{-}60$  mg/mL;

10 • Adición de ácido bencensulfónico (1.0-1.3 eq., de preferencia 1.1-1.2 eq.);

- La solución obtenida se somete a ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento (de preferencia 3 ciclos) de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  a  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia con 0.1 K/min);

Separación del material sólido obtenido después del secado a temperatura ambiente (de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno).

15 En un ejemplo específico y particular preferido del proceso de fabricación, se realiza una etapa de post-suspensión después de los ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento. La etapa de post-suspensión se realiza preferentemente a una temperatura de  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia durante por lo menos 4 h).

También se divulga un proceso para la fabricación de Tosilato-NF1 de modificación cristalina que comprende las siguientes etapas:

20 • Proporcionar una solución de base libre de Rimeporida en 2-propanol a una temperatura de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , en donde la concentración de base libre está comprendida preferentemente en el intervalo de  $\sim 30\text{-}60$  mg/mL;

- Adición de ácido p-toluensulfónico monohidratado (1.0-1.3 eq., de preferencia 1.1-1.2 eq.);

- La solución obtenida se somete a ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento (de preferencia 3 ciclos) de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  a  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia con 0.1 K/min);

25 • Separación del material sólido obtenido después del secado a temperatura ambiente (de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno).

En un ejemplo específico y particular preferido del proceso de fabricación, se realiza una etapa de post-suspensión después de los ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento. La etapa de post-suspensión se realiza preferentemente a una temperatura de  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia durante por lo menos 4 h).

30 También se divulga un proceso para la fabricación de Malonato-NF1 de modificación cristalina que comprende las siguientes etapas:

- Proporcionar una solución de base libre de Rimeporida en 2-propanol a una temperatura de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , en donde la concentración de base libre está comprendida preferentemente en el intervalo de  $\sim 30\text{-}60$  mg/mL;

- Adición de ácido malónico (1.0-1.3 eq., de preferencia 1.1-1.2 eq.);

35 • La solución obtenida se somete a ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento (de preferencia 3 ciclos) de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  a  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia con 0.1 K min);

- Separación del material sólido obtenido después del secado a temperatura ambiente (de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno).

40 En un ejemplo específico y particular preferido de tal proceso de fabricación, se realiza una etapa de post-suspensión después de los ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento. La etapa de post-suspensión se realiza preferentemente a una temperatura de  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia durante por lo menos 4 h).

También se divulga un proceso para la fabricación de Succinato-NF1 de modificación cristalina que comprende las siguientes etapas:

45 • Proporcionar una solución de base libre de Rimeporida en 2-propanol a una temperatura de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , en donde la concentración de base libre está preferentemente en el intervalo de  $\sim 30\text{-}60$  mg/mL;

- Adición de ácido succínico (1.0-1.3 eq., de preferencia 1.1-1.2 eq.);

La solución obtenida se somete a ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento (preferentemente 3 ciclos) de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  a  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia con 0.1 K/min);

- 5 • La separación del material sólido obtenido después del secado a temperatura ambiente (de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno).

En un ejemplo específico y particular preferido de tal proceso de fabricación, se realiza una etapa de post-suspensión después de los ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento. La etapa de post-suspensión se realiza preferentemente a una temperatura de  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia durante por lo menos 4 h).

- 10 También se divulga un proceso para la fabricación de Fumarato-NF1 de modificación cristalina que comprende las siguientes etapas:

- Proporcionar una solución de base libre de Rimeporida en 2-propanol a una temperatura de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , en donde la concentración de base libre está comprendida preferentemente en el intervalo de ~30-60 mg/mL;

- Adición de un ácido fumárico (1.0-1.3 eq., de preferencia 1.1-1.2 eq.);

- 15 • La solución obtenida se somete a ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento (de preferencia 3 ciclos) de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  a  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia con 0.1 K/min);

- Separación del material sólido obtenido después del secado a temperatura ambiente (de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno).

- 20 En un ejemplo específico y particular preferido del proceso de fabricación, se realiza una etapa de post-suspensión después de los ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento. La etapa de post-suspensión se realiza preferentemente a una temperatura de  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia durante por lo menos 4 h).

También se divulga un proceso para la fabricación de un Tartrato-NF1 de modificación cristalina que comprende las siguientes etapas:

- Proporcionar una solución de base libre de Rimeporida en 2-propanol a una temperatura de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , en donde la concentración de base libre está preferentemente en el intervalo de ~30-60 mg/mL;

- 25 • Adición de un ácido DL-tartárico (1.0-1.3 eq., de preferencia 1.1-1.2 eq.);

- La solución obtenida se somete a ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento (preferentemente 3 ciclos) de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  a  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia con 0.1 K/min);

- Separación del material sólido obtenido después del secado a temperatura ambiente (de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno)

- 30 En un ejemplo específico y particular preferido del proceso de fabricación, se realiza una etapa de post-suspensión después de los ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento. La etapa de post-suspensión se realiza preferentemente a una temperatura de  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia durante por lo menos 4 h).

También se divulga un proceso para la fabricación de malato-NF1 de modificación cristalina que comprende las siguientes etapas:

- 35 • Proporcionar una solución de base libre de Rimeporida en 2-propanol a una temperatura de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , en donde la concentración de base libre está comprendida preferentemente en el intervalo de ~30-60 mg/mL;

- Adición de ácido D-málico (1.0-1.3 eq., de preferencia 1.1-1.2 eq.);

- La solución obtenida se somete a ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento (de preferencia 3 ciclos) de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  a  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia con 0.1 K/min);

- 40 • Separación del material de estado sólido obtenido a temperatura ambiente (de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno).

En un ejemplo específico y particular preferido del proceso de fabricación, se realiza una etapa de post-suspensión después de los ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento. La etapa de post-suspensión se realiza preferentemente a una temperatura de  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia durante por lo menos 4 h).

También se divulga un proceso para la fabricación de HBr-NF1 de modificación cristalina que comprende las siguientes etapas:

- Solución de base libre de Rimeporida en 2-propanol a una temperatura de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , en donde la concentración de base libre está preferentemente en el intervalo de  $\sim 30\text{-}60$  mg/mL;
- 5 • Adición de una solución diluida de HBr concentrado (de preferencia agua:solución acuosa de HBr (47%) 1:10 (v:v));
- La solución obtenida se somete a ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento (de preferencia 3 ciclos) de  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  a  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia con  $0.1$  K/min);
- 10 • Separación del material sólido obtenido después del secado a temperatura ambiente (de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno).

En un ejemplo específico y particular preferido del proceso de fabricación, se realiza una etapa de post-suspensión después de los ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento. La etapa de post-suspensión se realiza preferentemente a una temperatura de  $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (de preferencia durante por lo menos 4 h).

- 15 Anteriormente y a continuación, se entiende que la temperatura ambiente es una temperatura en el intervalo de  $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  a  $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

En el transcurso de la presente invención, todas las temperaturas específicas generales y individuales dadas en la presente, por ejemplo como parte de las varias etapas de proceso y sub-etapas, se refiere a temperaturas a presión estándares (aproximadamente  $1000$  hPa/ $1000$  mbar). Es bien sabido por la persona experimentada en la técnica que la reducción o aumento de la presión afecta las temperaturas específicas generales e individuales dadas en la presente, es decir, una reducción de la presión conducirá a temperaturas respectivas bajas, mientras que un aumento dará como resultado temperaturas respectivas superiores. Se encuentra dentro del conocimiento experto de la persona experimentada adoptar las etapas y sub-etapas de proceso descritas en la presente a presiones más bajas y superiores, es decir, adoptar las temperaturas respectivas en consecuencia. Tales procesos adoptados por temperatura están dentro de la presente invención tal y como se define en las reivindicaciones.

20

25

**Breve Descripción de las Figuras**

La Figura 1a muestra un difractograma de rayos X de la forma de la sal de HCl de HCl-H1;

La Figura 1b representa la estructura monocristalina de la sal de HCl en HCl-H1 visualizada a aproximadamente a lo largo de un eje;

- 30 La Figura 1c muestra un barrido de DSC típica de la sal de HCl de HCl-H1 (5 K/min);

La Figura 1d muestra un barrido de TGA típico de la sal de HCl de HCl-H1 (5 K/min);

La Figura 1e muestra una isoterma de Sorción de Vapor de Agua típica ( $25^{\circ}\text{C}$ ) de Sal de HCl de HCl-H1;

La Figura 2a muestra un difractograma de rayos X de polvo típico de la sal de HCl de HCl-A1;

- 35 La Figura 2b representa la estructura monocristalina de la forma de la sal de HCl de HCl-A1 visualizada aproximadamente a lo largo de un eje;

La Figura 3a muestra un difractograma de rayos X de polvo típico de la sal de HCl de HCl-A2;

La Figura 3b representa la estructura monocristalina de la forma de la sal de HCl de HCl-A2 visualizada aproximadamente a lo largo de  $[111]$ ;

La Figura 3c muestra un barrido de DSC típico de La sal de HCl de HCl-A2 (5 K/min);

- 40 La Figura 3d muestra un barrido de TGA típico de la sal de HCl de HCl-A2 (5 K/min);

La Figura 3e muestra una isoterma de Sorción de Vapor de Agua típica ( $25^{\circ}\text{C}$ ) de la sal de HCl de HCl-A2;

La Figura 4a muestra un difractograma de Rayos X de Polvo típica de la sal de HCl de HCl-A3;

La Figura 4b representa la estructura monocristalina de la forma de la sal de HCl de HCl-A3 visualizada aproximadamente a lo largo de eje b;

- La Figura 4c muestra un barrido de DSC típico de la sal de HCl de HCl-A3 (5 K/min);
- La Figura 4d muestra una exploración de TGA típica de la sal de HCl de HCl-A3 (5 K/min);
- La Figura 4e muestra una isoterma de Sorción de Vapor de agua típica (25°C) de la sal de HCl de HCl-A3;
- La Figura 5a muestra un difractograma de rayos X de polvo típico de la forma de sal de fosfato de Fosfato-NF1;
- 5 La Figura 5b muestra un barrido de DSC típico de fosfato de la forma de sal de fosfato-NF1 (5 K/min);
- La Figura 5c muestra un barrido de TGA típico de la sal de fosfato de fosfato-NF1 (5 K/min);
- La Figura 5d muestra una isoterma de Sorción de Vapor de agua típica (25°C) de la sal de fosfato de Fosfato-NF1;
- 10 La Figura 6a muestra un difractograma de rayos X de Polvo típico de la sal de maleato-NF1 en la forma de la sal de maleato-NF1;
- La Figura 6b muestra un barrido de TGA típico de la sal maleato de maleato-NF1 (5 K/min);
- La Figura 7a muestra un difractograma de rayos X de polvo típico de la sal de maleato en la forma de maleato-NF2;
- La Figura 7b muestra un barrido de DSC típico de la sal de maleato de maleato-NF2 (5 K/min);
- 15 La Figura 7c muestra un barrido TGA típico de maleato de maleato-NF2 (5 K/min);
- La Figura 7d muestra una isoterma de Sorción de Vapor de Agua típica (25°C) de maleato de maleato-NF2;
- La Figura 8a muestra un difractograma de rayos X de Polvo Típico de la sal de oxalato de Oxalato-NF;
- La Figura 8b muestra un barrido de DSC típico de la forma de sal de oxalato de oxalato-NF1 (5 K/min);
- La Figura 8c muestra un barrido de TGA típico de oxalato de la forma de sal oxalato-NF1 (5 K/min);
- 20 La Figura 9a muestra un difractograma de rayos X de Polvo típico de la sal de citrato de citrato-NF1;
- La Figura 9b muestra un barrido de DSC típico de la sal de citrato de citrato-NF1 (5 K/min);
- La Figura 9c muestra un barrido de TGA típico de la sal de citrato de Citrato-NF1 (5 K/min);
- La Figura 9d muestra una isoterma de Sorción de Vapor de Agua típica (25°C) de sal de citrato de citrato-NF1;
- La Figura 10a muestra un difractograma de rayos X de polvo Típico de la forma de sal de sulfato de sulfato-NF3;
- 25 La Figura 10b representa la estructura cristalina de la forma de la sal de sulfato de sulfato-NF3 visualizada aproximadamente a lo largo de [110];
- La Figura 10c muestra un barrido de DSC típico de la forma de la sal de sulfato de sulfato-NF3 (5 K/min);
- La Figura 10d muestra un barrido de TGA típico de la forma de la sal de sulfato de sulfato-NF3 (5 K/Min);
- 30 La Figura 10e muestra una isoterma de Sorción de Vapor de Agua típica (25°C) de la forma de la sal de sulfato de sulfato-NF3;
- La Figura 11a muestra un difractograma de rayos X de Polvo típico de la forma de la sal de besilato de besilato-NF1;
- La Figura 11b muestra un barrido de DSC típico de la forma de sal de besilato de besilato-NF1 (5 K/min);
- La Figura 11c muestra un barrido de TGA típico de la forma de sal de besilato de besilato-NF1 (5 K/min);
- 35 La Figura 11d muestra una isoterma de Sorción de Vapor de Agua típica (25°C) de la sal de besilato de besilato-NF1;

- La Figura 12a muestra un difractograma de rayos X de Polvo Típico de la forma de sal de p-tosilato de tosilato-NF1;
- La Figura 12b muestra un barrido de DSC típico de la forma de la sal de tosilato de tosilato-NF1 (5 K/min);
- La Figura 12c muestra un barrido de TGA típico de la sal tosilato de tosilato-NF1 (5 K/min);
- 5 La Figura 12d muestra una isoterma de Sorción de Vapor de Agua típica (25°C) de la sal de tosilato de tosilato-NF1;
- La Figura 13a muestra un difractograma de rayos X de Polvo Típico de la forma de sal de malonato de Malonato-NF1;
- La Figura 13b muestra un barrido de DSC típico de malonato de la forma de sal de malonato-NF1 (5 K/min);
- 10 La Figura 13c muestra un barrido de TGA típico de malonato de la forma de la sal de malonato-NF1 (5 K/min);
- La Figura 13d muestra una isoterma de sorción de Vapor de Agua Típica (25°C) de la forma de la sal de malonato de malonato-NF1;
- La Figura 14a muestra un difractograma de rayos X de Polvo Típico de forma de la sal de succinato de Succinato-NF1;
- 15 La Figura 14b muestra una exploración de DSC típica de la forma de sal de succinato-NF1 (5 K/min);
- La Figura 14c muestra un barrido de TGA típico de la forma de sal de succinato-NF1 (5 K/min);
- La Figura 14d muestra una Isoterma de Sorción de Vapor de agua Típica (25°C) de la forma de la sal de succinato de succinato-NF1;
- 20 La Figura 15a muestra un difractograma de rayos X de Polvo típico de la forma de sal de fumarato de Fumarato-NF1;
- La Figura 15b muestra un barrido de DSC típico de fumarato de la forma de sal de fumarato-NF1 (5 K/min);
- La Figura 15c muestra un barrido de TGA típico de fumarato de forma de la sal de fumarato-NF1 (5 K/min);
- La Figura 15d muestra una isoterma de Sorción de Vapor de Agua típica (25°C) de la forma de la sal de fumarato de fumarato-NF1;
- 25 La Figura 16a muestra un difractograma de rayos X de Polvo Típico de la sal de tartrato de tartrato-NF1;
- La Figura 16b muestra un barrido de DSC típico de la sal de tartrato de tartrato-NF1 (5 K/min);
- La Figura 16c muestra un barrido de TGA típico de la forma de la sal de tartrato de tartrato-NF1 (5 K/min);
- La Figura 16d muestra una Isoterma de Sorción de Vapor de agua típica (25°C) de la sal de tartrato de tartrato-NF1;
- 30 La Figura 17a muestra un difractograma de rayos X en polvo Típico de la sal de malato de Malato-NF1;
- La Figura 17b muestra una exploración de DSC típica de la forma de sal de malato-NF1 (5 K/min);
- La Figura 17c muestra una exploración de TGA típica de la forma de la sal de malato-NF1 (5 K/min);
- La Figura 17d muestra una isoterma de sorción de Vapor de Agua típica (25°C) de la sal de malato de malato-NF1;
- 35 La Figura 18a muestra un difractograma de Rayos X de Polvo típico de la sal de HBr de HBr-NF1;
- La Figura 18b muestra una exploración DSC típica de la sal de HBr de HBr-NF1 (5 K/min);
- La Figura 18c muestra una exploración de TGA típica de la sal de HBr de HBr-NF1 (5 K/min); y
- La Figura 18d muestra una Isoterma de Sorción de Vapor de Agua típica (25°C) de la sal de HBr de HBr-NF1.

La invención se explica con más detalle por medio de los siguientes ejemplos sin limitar, sin embargo, a la misma.

### EJEMPLOS

5 Ejemplo 1: Forma de la técnica anterior

a) Re-elaboración del Ejemplo 4 de EP 0 758 644 B1

10 Aproximadamente 30 mg de N-(4,5-bismetansulfonil-2-metilbenzoil) guanidina (base libre) se dispersan en 5 mL de Agua DI a temperatura ambiente (aproximadamente 22°C). Se adiciona aproximadamente 180 µl de solución de HCl 1 N, y se filtra la dispersión resultante (filtro de membrana de PTFE de 0.45 µm) para obtener una solución transparente. La solución transparente se congela en nitrógeno líquido en un matraz de fondo redondo de 50 mL. La muestra congelada después se une a un liofilizador (Steris, Lyovac GT2) que opera a aproximadamente 0.3 mbar. Después de 1 día, se obtiene un residuo sólido blanco como polvo seco.

Pureza química ≥ 98% (análisis de RMN).

**PXRD:**

No.	°2θ (radiación Cu-Kα1) ± 0.2°
1	9.5
2	10.7
3	11.1
4	15.8
5	17.4
6	19.1
7	19.7
8	20.5
9	20.7
10	21.3
11	21.6
12	22.4
13	22.5
14	23.9
15	25.1
16	26.1
17	27.1
18	28.7
19	29.9
20	30.5

15 b) Re-elaboración del Ejemplo 3.1 de WO 01/30750 A1:

2.7 Kg de N-(4,5-bismetansulfonil-2-metilbenzoil)-guanidina en 25 L de agua a 60°, y 10.6 L de solución de HCl 1 N. Al calentar a 80°C se obtiene una solución transparente. La solución se deja enfriar lentamente, comenzando la cristalización a 50°, para dar clorhidrato de N-(4,5-bismetansulfonil-2-metilbenzoil)guanidina, hidratado, con un rendimiento de 97%, p.f. 181-188°.

20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 12.71 (s, 1 H), 8.70 (s ancho, 2H), 8.59-8.41 (m, 3H), 8.19 (s, 1 H), 3.53 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).

Pureza química ≥ 98% (análisis de RMN).

Ejemplo 2: caracterización adicional de la forma de la sal de HCl HCl-H1 (forma de la técnica anterior)

25 La caracterización analítica mostró que el material sólido, que se obtuvo en el ejemplo 1a) y el ejemplo 1b), muestra datos analíticos de coincidencia. De esta manera, los métodos descritos en el ejemplo 1a) y el ejemplo 1b) proporcionan la misma modificación cristalina, que se denomina en la presente HCl-H1. A continuación se describe una caracterización detallada de la forma cristalina de HCl-H1.

Un patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal de HCl de HCl-H1, que se obtuvo mediante técnicas estándares, como se describe en la Farmacopea Europea sexta Edición, capítulo 2.9.33 se caracteriza por el

difractograma de polvo de rayos X (Radiación de Cu-K $\alpha_1$  monocromática,  $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ , difractómetro de transmisión Stoe StadiP 611 KL) mostrada en la Figura 1a, la lista correspondiente de picos de Rayos X de polvo se muestra en la Tabla HCl-H1.

**Tabla HCl-H1: Lista de Picos de rayos X en polvo de la sal de HCl de HCl-H1:**

No.	$^{\circ}2\theta$ (radiación Cu-K $\alpha_1$ ) $\pm 0.2^{\circ}$
1	9.5
2	10.8
3	11.1
4	15.8
5	17.4
6	19.1
7	19.7
8	20.6
9	20.8
10	21.4
11	21.6
12	22.4
13	22.5
14	23.9
15	25.1
16	26.1
17	27.1
18	28.7
19	29.9
20	30.5

- 5 De acuerdo con los datos de estructura de Rayos X de un solo cristal obtenidos en la forma de sal de HCl de HCl-H1 (ver la Figura 1b, difractómetro de rayos X de cristal simple Oxford Diffraction Xcalibur™ con Detector CCD de zafiro a 303 K) la forma de la sal de HCl de HCl-H1 se cristaliza en el grupo espacial monoclinico P21/C con los parámetros de red  $a = 5.3 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $b = 18.6 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ,  $c = 17.6 \pm 0.1 \text{ \AA}$ , y  $\beta = 92.9 \pm 0.5^{\circ}$  (con  $\alpha = \gamma = 90^{\circ}$ ). La estructura cristalina simple muestra que la forma HCl-H1 representa una forma monohidratada de la sal de HCl.
- 10 La sal de HCl de HCl-H1 además se caracteriza por las siguientes propiedades físicas:
- El contenido de cloruro (determinado por cromatografía iónica) revela 8.5% en peso de cloruro (corresponde a 0.93 eq. de cloruro tomando en cuenta el contenido de agua de 4.6% en peso).
  - El contenido de agua (determinado por titulación de Karl-Fischer) revela 4.6% en peso de agua (corresponde a 0.98 eq. de agua tomando en cuenta el contenido de cloruro de 8.5% en peso).
- 15 - El comportamiento térmico de la forma HCl-H1 muestra acontecimientos endotérmicos amplios que se superponen con una etapa TGA en el intervalo de temperatura  $\sim 80\text{-}50^{\circ}\text{C}$ , que se debe a la deshidratación térmica de la forma de monohidratada. Un segundo evento endotérmico se produce a  $> 180^{\circ}\text{C}$ , que es debido a la fusión de la forma deshidratada. Esto es seguido por la re-cristalización inmediata (evento exotérmico) y la posterior fusión de la fase re-cristalizada a  $> 240^{\circ}\text{C}$ . Los perfiles DSC y TGA se muestran en la Figura 1c y 1d. El barrido de DSC para la forma HCl-H1 se adquirió en un Mettler-Toledo DSC 821 con una velocidad de calentamiento de 5 K/min, usando gas de purga de nitrógeno a 50 mL/min. El barrido de TGA de la forma HCl-H1 se adquirió en un Mettler-Toledo TGA 851 con una velocidad de calentamiento de 5 K/Min, usando gas de purga de nitrógeno a 50 mL/min.
- 25 - El comportamiento de Sorción de Vapor de agua de la forma de HCl-H1 revela niveles de captación de agua muy pequeños  $\leq 0.2\%$  en peso en el intervalo de humedad relativa completa (rh) de 0-98% de rh. La forma HCl-H1 puede ser clasificada como higroscópica acc. para los criterios de Ph. Eur. (sección 5.11.). La isoterma de sorción de vapor de agua (25°C) de HCl-H1 se exhibe en la Figura 1e. La isoterma de Sorción de Vapor de agua se adquirió en un sistema DVS-1 de SMS.
- 30 - El nivel de disolución de la forma de HCl-H1 en Fluido Intestinal Simulado en Estado de Alimentación [FeSSIF, pH 5.0] a 37°C se determinó que era de aproximadamente 1.50 mg/mL (después de 15 minutos), aproximadamente 4.16 mg/mL (después de 60 min.) y aproximadamente 4.54 mg/mL (después de 120 min), respectivamente (ver el Ejemplo 17).

**Ejemplo 3: Procesos de preparación para nuevas formas anhidras HCl-A1, HCl-A2, HCl-A3 de sal de HCl (compuestos ejemplares)**

a) Forma HCl-A1:

i) Experimento de suspensión en iso-BuOH:

- 5 Aproximadamente 50 mg de la forma de la sal de HCl de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina se dispersan en 0.6 mL de iso-butanol y se agitan a temperatura ambiente (aproximadamente 20-23°C) durante 5 días. El residuo sólido resultante se separa del líquido sobrenadante por centrifugación, y se seca bajo gas de purga de nitrógeno a temperatura ambiente durante unas pocas horas para dar una muestra de polvo.

Pureza química  $\geq 98\%$  (análisis de RMN).

- 10 ii) cristalización por evaporación de metanol:metilisobutilcetona (1:1, v:v):

Aproximadamente 30 mg de HCl de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina se dispersan en 4 mL de una mezcla de metanol:metilisobutilcetona (1:1, v:v), y se equilibra a 50°C bajo agitación durante varias horas. Los residuos de estado sólido no disueltos después se filtran (filtro de jeringa de 0.45  $\mu\text{m}$ ), y la solución transparente resultante se evaporó a 50°C hasta sequedad para dar una muestra de polvo.

- 15 Pureza química  $\geq 98\%$  (análisis de RMN).

b) Forma de HCl-A2:

i) Experimento de suspensión en 2-PrOH:

- 20 Aproximadamente 50 mg de la forma de la sal de HCl de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina H1 se dispersan en 0.6 mL de 2-propanol y se agita a temperatura ambiente (aproximadamente 20-23°C) durante 5 días. El residuo sólido resultante se separa del líquido sobrenadante por centrifugación, y se seca bajo gas de purga de nitrógeno a temperatura ambiente durante unas pocas horas para dar una muestra de polvo.

Pureza química  $\geq 98\%$  (análisis de RMN).

c) Forma HCl-A3:

i) Experimento de suspensión en n-BuOH:

- 25 Aproximadamente 50 mg de la forma de la sal de HCl de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina se dispersan en 0.6 mL de 1-butanol y se agitan a temperatura ambiente (aproximadamente 20-23°C) durante 5 días. El residuo sólido resultante se separa del líquido sobrenadante por centrifugación, y se seca bajo gas de purga de nitrógeno a temperatura ambiente durante unas pocas horas para dar una muestra de polvo.

Pureza química  $\geq 98\%$  (análisis de RMN).

- 30 **Ejemplo 4: Procesos de preparación para la nueva forma de sal de fosfato (compuesto ejemplar)**

a) Preparación de la sal de fosfato de fosfato-NF1:

i) Experimento a partir de 2-PrOH:

- 35 Aproximadamente 94 mg de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina se disuelven en 8 mL de 2-propanol a 60°C. Aproximadamente 192  $\mu\text{L}$  de una solución diluida 1:10 de ácido fosfórico concentrado (85%) se adiciona a la solución transparente, y la solución se somete a 3 ciclos de enfriamiento/calentamiento repetitivos de 60-5°C con 0.1 K/min, seguido de una etapa de post-suspensión al final del tercer segmento de enfriamiento a 5°C. El residuo de estado sólido obtenido después del ciclo de enfriamiento/calentamiento repetitivo se separa por centrifugación, y se seca bajo gas de purga de nitrógeno a temperatura ambiente durante unas pocas horas para dar una muestra de polvo.

- 40 Pureza química  $\geq 98\%$  (análisis de RMN).

**Ejemplo 5: Procesos de preparación para nuevas formas de sales de maleato**

a) Preparación de la sal de maleato de maleato-NF1 (compuesto ejemplar):

i) Experimento a partir de 2-PrOH:

5 Aproximadamente 32.5 mg de la base libre de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina se disuelven en 2 mL de 2-propanol a 60°C. Se adiciona aproximadamente 13 mg de ácido maleico a la solución transparente, y la solución se somete a 3 ciclos de enfriamiento/calentamiento repetitivos de 60-5°C con 0.1 K/min, seguido de una etapa de post-suspensión al final del tercer segmento de enfriamiento a 5°C. El residuo de estado sólido obtenido después del ciclo de enfriamiento/calentamiento repetitivo se separa por centrifugación, y se seca bajo gas de purga de nitrógeno a temperatura ambiente durante unas pocas horas para dar una muestra de polvo.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.43 (s, 1H), 8.35-7.25 (m, 5H), 6.14 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

10 Pureza química ≥ 98% (análisis de RMN).

b) Preparación de la sal de maleato de maleato-NF2:

i) Experimento a partir de 2-PrOH:

15 Aproximadamente 354 mg de la base libre de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina se disuelven en 8 mL de 2-propanol a 60°C. Se adiciona aproximadamente 143.5 mg de ácido maleico a la solución transparente, y la solución se somete a 3 ciclos de enfriamiento/calentamiento repetitivos de 60-5°C con 0.1 K/min, seguido de una etapa de post-suspensión al final del tercer segmento de enfriamiento a 5°C. El residuo de estado sólido obtenido después del ciclo de enfriamiento/calentamiento repetitivo se separa por centrifugación, y se seca bajo gas de purga de nitrógeno a temperatura ambiente durante unas pocas horas para dar una muestra de polvo.

20 RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.41 (s, 1H), 8.38-7.29 (m, 5H), 6.13 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

Pureza química ≥ 98% (análisis de RMN).

#### **Ejemplo 6: Procesos de preparación para la nueva forma de sal oxalato (compuesto ejemplar)**

a) Preparación de la sal de oxalato de oxalato-NF1:

i) Experimento a partir de 2-PrOH:

25 Aproximadamente 354 mg de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina se disuelven en 8 mL de 2-propanol a 60°C. Se adiciona aproximadamente 151.8 mg de ácido oxálico a la solución transparente, y la solución se somete a 3 ciclos de enfriamiento/calentamiento repetitivos de 60-5°C con 0.1 K/min, seguido de una etapa de post-suspensión al final del tercer segmento de enfriamiento a 5°C. El residuo de estado sólido obtenido después del ciclo de enfriamiento/calentamiento repetitivo se separa por centrifugación, y se seca bajo gas de purga de nitrógeno a temperatura ambiente durante unas pocas horas para dar una muestra de polvo.

30

Pureza química ≥ 98% (análisis de RMN).

#### **Ejemplo 7: Procesos de preparación para la nueva forma de sal de citrato (compuesto ejemplar)**

a) Preparación de la sal de citrato de citrato-NF1:

35 i) Experimento a partir de 2-PrOH:

Aproximadamente 149 mg de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina en 3 mL de 2-propanol a 60°C. Se adicionan aproximadamente 90.9 mg de ácido cítrico a la solución transparente, y la solución se somete a 3 ciclos de enfriamiento/calentamiento repetitivos de 60-5°C con 0.1 K/min, seguido de una etapa de post-suspensión al final del tercer segmento de enfriamiento a 5°C. El residuo de estado sólido obtenido después del ciclo de enfriamiento/calentamiento repetitivo se separa por centrifugación, y se seca bajo un gas de purga de nitrógeno a temperatura ambiente durante unas pocas horas para dar una muestra de polvo.

40

45 RMN-<sup>1</sup>H: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.04 (s ancho, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 6.89 (s ancho, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.67 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.59 (d, J = 15.3 Hz, 2H).

Pureza química ≥ 98% (análisis de RMN).

**Ejemplo 8: Procesos de preparación para nuevas formas de sales de sulfato (compuestos ejemplares)**a) Preparación de la sal de sulfato de sulfato-NF3:

i) Experimento a partir de 2-PrOH:

5 Aproximadamente 341 mg de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina se disuelven en 8 mL de 2-propanol a 60°C. Aproximadamente 620 µL de una solución diluida 1:10 de ácido sulfúrico concentrado (95%) se adiciona a la solución transparente, y la solución se somete a 3 ciclos de enfriamiento/calentamiento repetitivos de 60-5°C con 0.1 K/min, seguido de una etapa de post-suspensión al final del tercer segmento de enfriamiento a 5°C. El residuo de estado sólido obtenido después del ciclo de enfriamiento/calentamiento repetitivo se separa por centrifugación, y se seca bajo gas de purga de nitrógeno a temperatura ambiente durante unas pocas horas para dar una muestra de polvo.

Pureza química ≥ 98% (análisis de RMN).

**Ejemplo 9: Procesos de preparación para la nueva forma de sal de besilato (compuesto ejemplar)**a) Preparación de la sal de besilato de besilato-NF1:

i) Experimento a partir de 2-PrOH:

15 Aproximadamente 147 mg de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina (base libre) se disuelven en 3 mL de 2-propanol a 60°C. Se adiciona aproximadamente 73.4 mg de ácido bencensulfónico a la solución transparente, y la solución se somete a 3 ciclos de enfriamiento/calentamiento repetitivos de 60-5°C con 0.1 K/min, seguido de una etapa de post-suspensión al final del tercer segmento de enfriamiento a 5°C. El residuo sólido obtenido después del ciclo de enfriamiento/calentamiento repetitivo se separa por centrifugación y se seca bajo gas de purga de nitrógeno a temperatura ambiente durante unas pocas horas para dar una muestra de polvo.

20 RMN-<sup>1</sup>H: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1.77 (s, 1H), 8.63-8.09 (m, 6H), 7.68-7.52 (m, 2H), 7.41-7.24 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

Pureza química ≥ 98% (análisis de RMN).

**25 Ejemplo 10: Proceso de preparación para la nueva forma de sal de p-tosilato (compuesto ejemplar)**a) Preparación de la sal de tosilato de tosilato-NF1:

i) Experimento a partir de 2-PrOH:

30 Aproximadamente 150 mg de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina (base libre) se disuelven en 3 mL de 2-propanol a 60°C. Se adiciona aproximadamente 81.3 mg de ácido p-toluensulfónico monohidratado a la solución transparente, y la solución se somete a 3 ciclos de enfriamiento/calentamiento repetitivos de 60-5°C con 0.1 K/min, seguido de una etapa de post-suspensión al final del tercer segmento de enfriamiento a 5°C. Residuo de estado sólido obtenido después del ciclo de enfriamiento/calentamiento repetitivo se separa por centrifugación, y se seca bajo gas de purga de nitrógeno a temperatura ambiente durante unas pocas horas para dar una muestra de polvo.

35 RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 11.78 (s, 1H), 8.70-7.99 (m, 6H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.50, 3.47, 2.60, 2.29 (s, 3H).

Pureza química ≥ 98% (análisis de RMN).

**Ejemplo 11: Procesos de preparación para la nueva forma de sal de malonato (compuesto ejemplar)**a) Preparación de la sal de malonato malonato-NF1:

40 i) Experimento a partir de 2-PrOH:

45 Aproximadamente 150 mg de la base libre de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina se disuelven en 3 mL de 2-propanol a 60°C. Se adicionan aproximadamente 58.5 mg de ácido malónico a la solución transparente, y la solución se somete a 3 ciclos de enfriamiento/calentamiento repetitivos de 60-5°C con 0.1 K/min, seguido de una etapa de post-suspensión al final del tercer segmento de enfriamiento a 5°C. El residuo de estado sólido obtenido después del ciclo de enfriamiento/calentamiento repetitivo se separa por centrifugación, y se seca bajo

gas de purga de nitrógeno a temperatura ambiente durante unas pocas horas para dar una muestra de polvo.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 3.88 (s ancho, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.40-7.47 (m, 3H), 6.90 (s-br, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.63 (s, 3H).

Pureza química  $\geq$  98% (análisis de RMN).

**5 Ejemplo 12: Procesos de Preparación para la nueva forma de sal de succinato (compuesto ejemplar)**

a) Preparación de la sal de succinato de succinato-NF1:

i) Experimento a partir de 2-PrOH:

10 Aproximadamente 149 mg de la base libre de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina se disuelven en 3 mL de 2-propanol a 60°C. Se adiciona aproximadamente 62.7 mg de ácido succínico a la solución transparente, y la solución se somete a 3 ciclos de enfriamiento/calentamiento repetitivos de 60-5°C con 0.1 K/min, seguido de una etapa de post-suspensión al final del tercer segmento de enfriamiento a 5°C. El residuo de estado sólido obtenido después del ciclo de enfriamiento/calentamiento repetitivo se separa por centrifugación, y se seca bajo gas de purga de nitrógeno a temperatura ambiente durante unas pocas horas para dar una muestra de polvo.

15 RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 14.10 (s ancho, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29-7.66 (m, 3H), 6.89 (s-br, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.34 (s, 4H).

Pureza química  $\geq$  98% (análisis de RMN).

**Ejemplo 13: Procesos de preparación para la nueva forma de sal de fumarato (compuesto ejemplar)**

a) Preparación de la sal de fumarato de fumarato-NF1:

i) Experimento a partir de 2-PrOH:

20 Aproximadamente 347 mg de la base libre de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina se disuelven en 8 mL de 2-propanol a 60°C. Se adicionan aproximadamente 137.8 mg de ácido fumárico a la solución transparente, y la solución se somete a 3 ciclos de enfriamiento/calentamiento repetitivos de 60-5°C con 0.1 K/min, seguido de una etapa de post-suspensión al final del tercer segmento de enfriamiento a 5°C. El residuo de estado sólido obtenido después del ciclo de enfriamiento/calentamiento repetitivo se separa por centrifugación, y se seca bajo gas de purga de nitrógeno a temperatura ambiente durante unas pocas horas para dar una muestra de polvo.

25 RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8.44 (s, 1 H), 8.38-7.68 (m, 3H), 6.90 (s ancho, 2H), 6.62 (s ancho, 2H), 3.45 (s ancho, 3H), 3.43 (s ancho, 3H), 2.63 (s, 3H).

Pureza química  $\geq$  98% (análisis de RMN).

**Ejemplo 14: Procesos de preparación para la nueva forma de sal de tartrato (compuesto ejemplar)**

30 a) Preparación de la sal de tartrato de tartrato-NF1:

i) Experimento a partir de 2-PrOH:

35 Aproximadamente 147 mg de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina se disuelven en 3 mL de 2-propanol a 60°C. Se adiciona aproximadamente 67.9 mg de ácido DL-tartárico a la solución transparente, y la solución se sometió a 3 ciclos de enfriamiento/calentamiento repetitivos de 60-5°C con 0.1 K/min, seguido de una etapa de post-suspensión al final del tercer segmento de enfriamiento a 5°C. El residuo de estado sólido obtenido después del ciclo de enfriamiento/calentamiento repetitivo se separa por centrifugación, y se seca bajo gas de purga de nitrógeno a temperatura ambiente durante unas pocas horas para dar una muestra de polvo.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8.44 (s, 1H), 8.37-7.61 (m, 3H), 6.95 (s ancho, 2H), 4.03 (s ancho, 2H), 3.45 (s ancho, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

40 Pureza química  $\geq$  98% (análisis de RMN).

**Ejemplo 15: Procesos de preparación para la nueva forma de la sal de malato (compuestos ejemplares)**

a) Preparación de la sal de malato de malato-NF1:

i) Experimento a partir de 2-PrOH:

Aproximadamente 151 mg de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina se disuelven en 3 mL de 2-propanol a 60°C. Se adiciona aproximadamente 65.3 mg de ácido D-málico a la solución transparente, y la solución se somete a 3 ciclos de enfriamiento/calentamiento repetitivos de 60-5°C con 0.1 K/min, seguido de una etapa de post-suspensión al final del tercer segmento de enfriamiento a 5°C. El residuo de estado sólido obtenido después del ciclo de enfriamiento/calentamiento repetitivo se separa por centrifugación, y se seca bajo gas de purga de nitrógeno a temperatura ambiente durante unas pocas horas para dar una muestra de polvo.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.46 (s, 1H), 8.37-7.65 (m, 3H), 6.88 (s ancho, 2H), 4.32 (s ancho, 1H), 4.18 (t, J = 6.5 Hz, 1 H), 3.46 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.59 (dd, J = 15.6, 6.1 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 15.6, 6.9 Hz, 1H).

Pureza química ≥ 98% (análisis de RMN).

#### Ejemplo 16: Procesos de preparación para la nueva forma de sal de HBr (compuesto ejemplar)

a) Preparación de la sal de HBr de HBr-NF1:

i) Experimento a partir de 2-PrOH:

Aproximadamente 90 mg de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina se disuelven en 2 mL de 2-propanol a 60°C. Aproximadamente 93 µL de una solución diluida 1:3 de HBr concentrado (47%) a la solución transparente, y la solución se sometió a 3 ciclos de enfriamiento/calentamiento repetitivos de 60-5°C con 0.1 K/min, seguido de una etapa de post-suspensión al final del tercer segmento de enfriamiento a 5°C. El residuo de estado sólido obtenido después del ciclo de enfriamiento/calentamiento repetitivo se separa por centrifugación, y se seca bajo gas de purga de nitrógeno a temperatura ambiente durante unas pocas horas para dar una muestra de polvo.

RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 11.77 (s, 1H), 8.64-8.08 (m, 6H), 3.50 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

Pureza química ≥ 98% (análisis de RMN).

#### Ejemplo 17: Sistema de mini-disolución de nuevas formas de sales frente a la técnica anterior

Aproximadamente 10-12 mg de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina forma HCl-H1 (forma de la sal hidrato de HCl), de la técnica anterior), formas anhidras de la sal de HCl (forma HCl-A1, HCl-A2, HCl-A3), y nuevas formas de sal [sal de fosfato (forma de fosfato-NF1), sal de maleato (forma maleato-NF2), sal oxalato (forma Oxalato-NF1), sal de citrato (forma de citrato-NF1), sal de sulfato (sulfato de forma-NF3), sal de succinato (forma de succinato-NF1), sal de malonato (forma de malonato-NF1), sal de besilato (forma besilato-NF1), sal de p-tosilato (forma tosilato-NF1), sal de malato (forma de malato-NF1), sal de fumarato (forma fumarato-NF1), sal de tartrato (forma tartrato-NF1)] se pesan en ampollitas de vidrio de 4 mL y se dispersan en 4 mL de medio de FeSSIF (pH 5.0, la capacidad del amortiguador de acetato aumentó por el factor 4 para asegurar las condiciones de pH estables durante el transcurso de los experimentos de disolución).

Todas las dispersiones se agitan a 37°C durante 2 horas. A intervalos de tiempo definidos (5 minutos, 15 minutos, 60 minutos, 120 minutos), se extraen alícuotas de muestra de 0.4 mL de dispersiones homogéneas mediante una jeringa, y se filtran a través de adaptadores de filtro de jeringa (PTFE, 0.2 µm). Los filtrados transparentes se diluyen (1:20) con amortiguador blanco de acetato respectivo, y las muestras diluidas se analizan por HPLC para cantidades disueltas de N-(4,5-bis-metansulfonil-2-metil-benzoil)-guanidina.

Los resultados de los estudios de mini-disolución se resumen a continuación.

Tiempo	Niveles de disolución en FeSSIF, pH 5.0 (mg/ml)			
	Sal de HCl HCl-H1 (técnica anterior)	Sal de HCl HCl-A1	Sal de HCl HCl-A2	Sal de HCl HCl-A3
5 min	0.494	0.541	0.990	0.418
15 min	1.499	0.866	1.193	0.738
60 min	4.162	2.535	1.897	2.506
120 min	4.543	2.765	2.213	3.781

Tiempo	Niveles de disolución en FeSSIF, pH 5.0 (mg/ml)			
	Sal de Fosfato	Sal de maleato	Sal de oxalato	Sal de Citrato

ES 2 970 232 T3

	de Fosfato-NF1	maleato-NF2	Oxalato-NF1	Citrato-NF1
5 min	3.373	2.043	1.329	2.056
15 min	5.919	4.296	2.095	4.132
60 min	6.345	6.350	3.042	4.204
120 min	6.345	6.350	3.025	4.208

Tiempo	Niveles de disolución en FeSSIF, pH 5.0 (mg/ml)			
	Sal de sulfato de sulfato-NF3	Sal de succinato succinato-NF1	Sal de malonato malonato-NF1	Sal de besilato besilato-NF1
5 min	2.590	1.105	3.527	4.059
15 min	3.703	3.260	5.340	5.570
60 min	4.646	5.104	5.770	5.570
120 min	4.705	5.032	5.790	3.873

Tiempo	Niveles de disolución en FeSSIF, pH 5.0 (mg/ml)			
	Sal de p-tosilato de tosilato-NF1	Sal de malato malato-NF1	Sal de fumarato fumarato-NF1	Sal de tartrato tartrato-NF1
5 min	1.961	5.510	2.606	5.165
15 min	4.850	5.510	4.222	5.165
60 min	5.285	5.510	4.337	5.165
120 min	2.859	4.275	4.361	n.a.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Sal de maleato cristalina de Rimeporida, designada como maleato-NF2, caracterizada porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos a un ángulo de difracción  $2\theta$  de  $16.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $20.4^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$  y/o  $25.3^\circ \pm 0.2^\circ$ .
- 5 2. Compuesto cristalino de conformidad con la reivindicación 1, para usarse como medicamento.
3. Compuesto cristalino de conformidad con la reivindicación 1, para usarse en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de distrofia muscular, isquemia del miocardio, reperfusión, hipertrofia cardíaca, cáncer, síndromes nefróticos, enfermedades neurodegenerativas y resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo 2, síndrome metabólico, hipertensión pulmonar, diabética y/o neuropatía, para el mejoramiento de la sensibilidad a la insulina y la preservación o aumento de las enfermedades de compensación de las células beta que están unidas a la misma.
- 10 4. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto cristalino de conformidad con la reivindicación 1.
5. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, que además comprende por lo menos un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste de excipientes fisiológicamente aceptables, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos y/o sustancias farmacéuticamente activas adicionales distintas del compuesto de conformidad con la reivindicación 1.
- 15 6. Kit que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto cristalino de conformidad con la reivindicación 1 y/o al menos una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5 y una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una sustancia farmacológicamente activa adicional distinta del compuesto cristalino de conformidad con la reivindicación 1.
- 20 7. Proceso para la manufactura de una modificación cristalina de conformidad con la reivindicación 1, que comprende los siguientes pasos:
- 25
- Proporcionar una solución de base libre de Rimeporida en 2-propanol a una temperatura de  $60^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ , en donde la concentración de base libre está preferentemente en el intervalo de  $\sim 30 - 60 \text{ mg/mL}$ ;
  - Adición de 1.0 – 1.3 eq. de ácido maleico;
  - La solución obtenida se somete a ciclos repetitivos de enfriamiento/calentamiento de  $60^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$  a  $5^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ ;
  - Separación del material en estado sólido obtenido después del secado a temperatura ambiente.

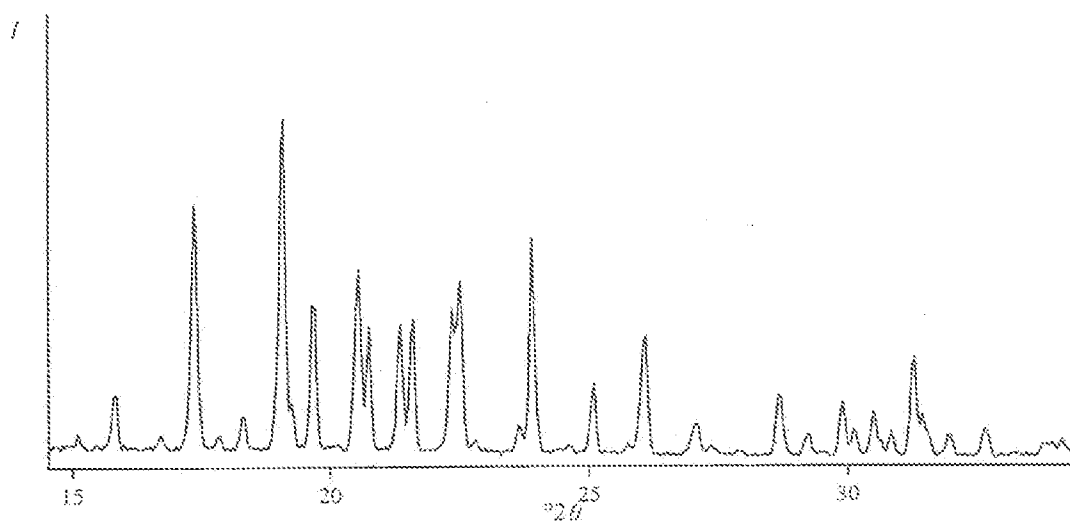


Figura 1a. Difractograma de rayos X en polvo de la forma de la sal de HCl de HCl-H1 (compuesto ejemplar)

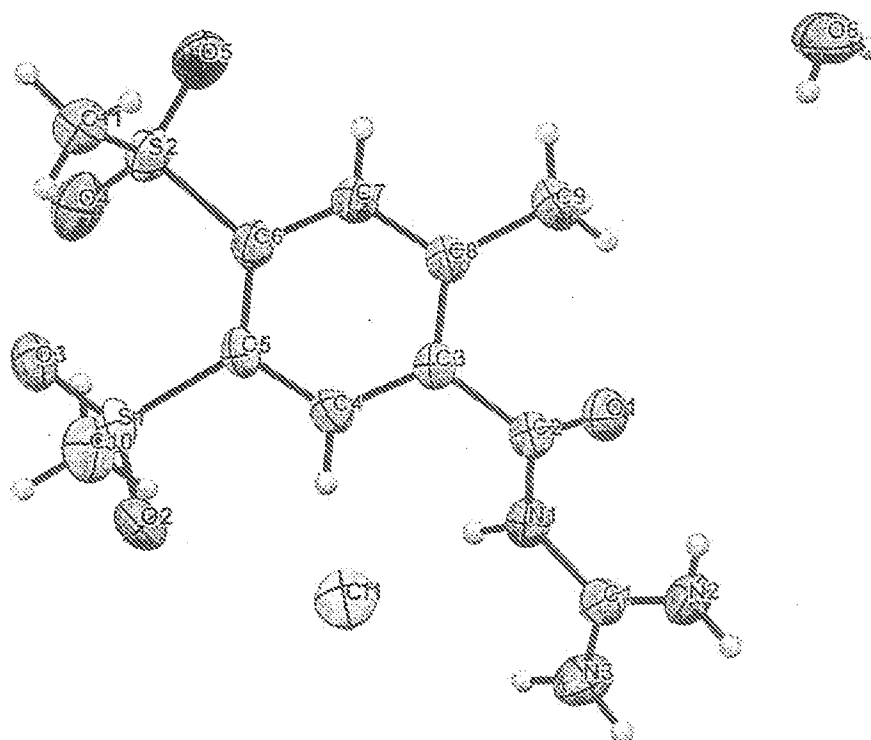


Figura 1b. Estructura cristalina simple de la forma de la sal de HCl HCl-H1 (compuesto ejemplar) visualizada aproximadamente a lo largo del eje a

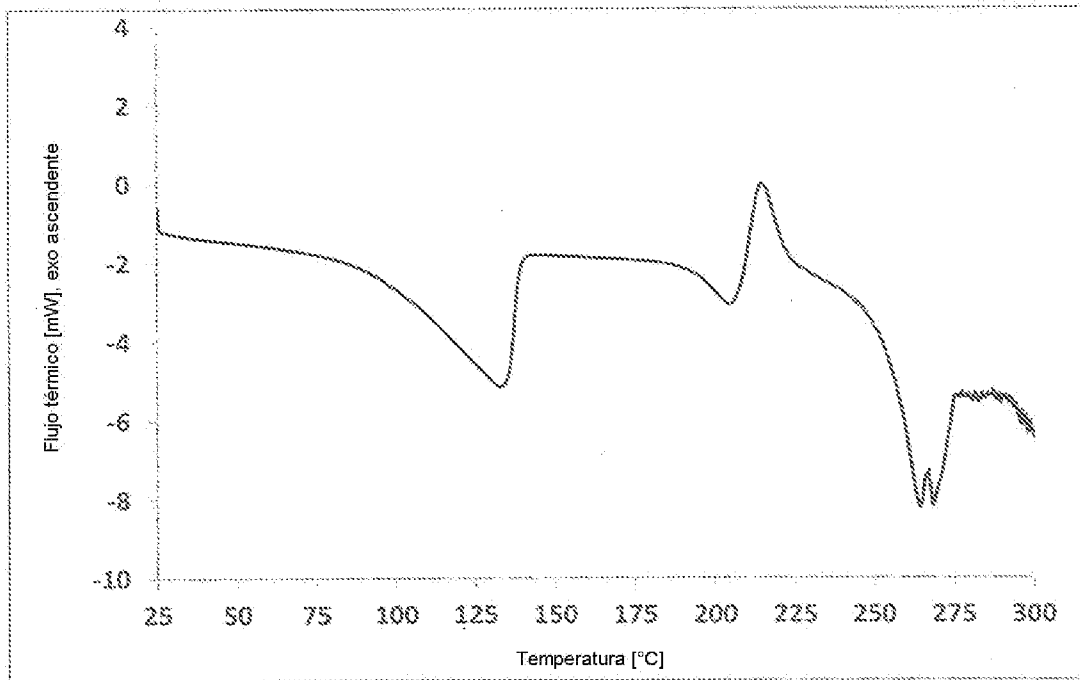


Figura 1c. Barrido de DSC de la forma de la sal de HCl de HCl-H1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

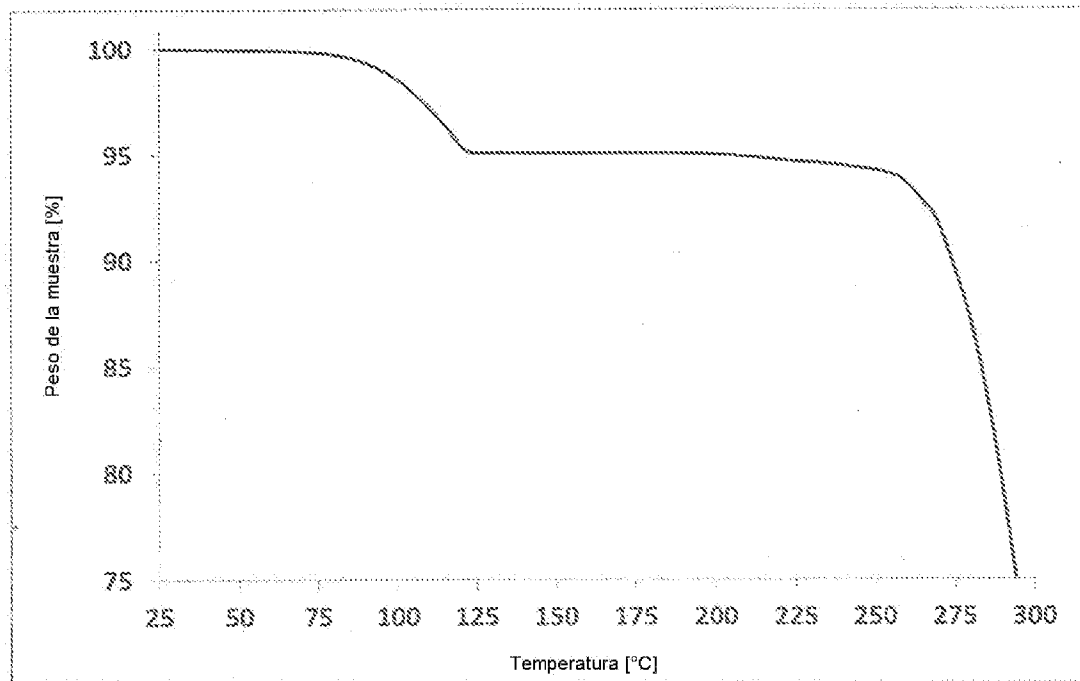


Figura 1d. Barrido de TGA de la forma de la sal de HCl de HCl-H1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

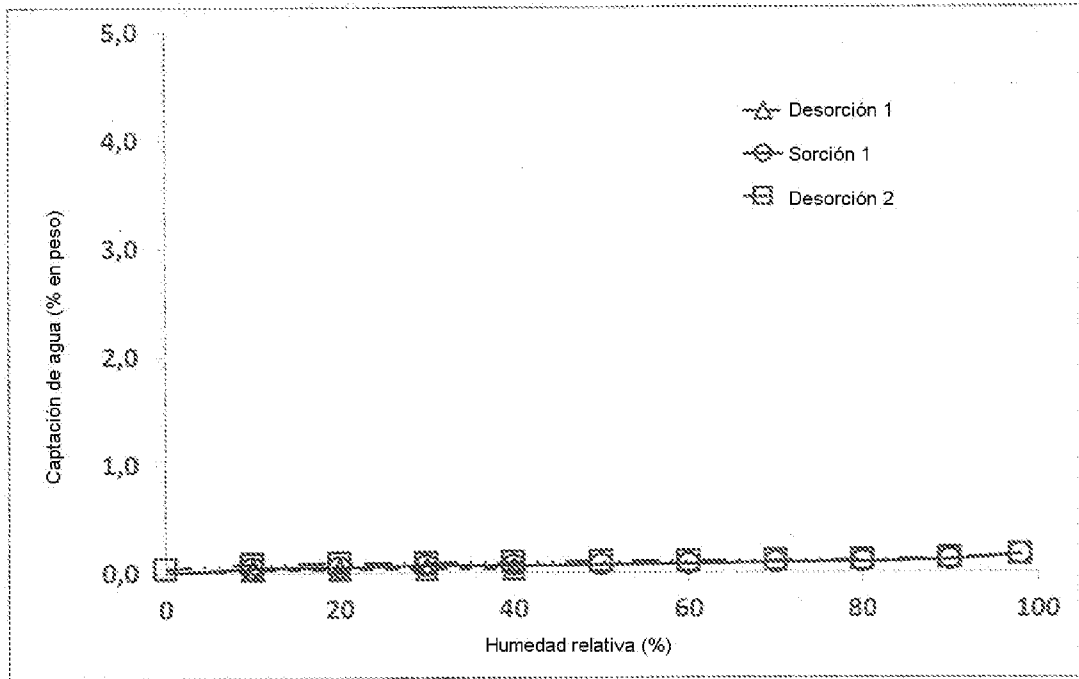


Figura 1e. Isotherma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma de la sal de HCl de HCl-H1 (compuesto ejemplar)

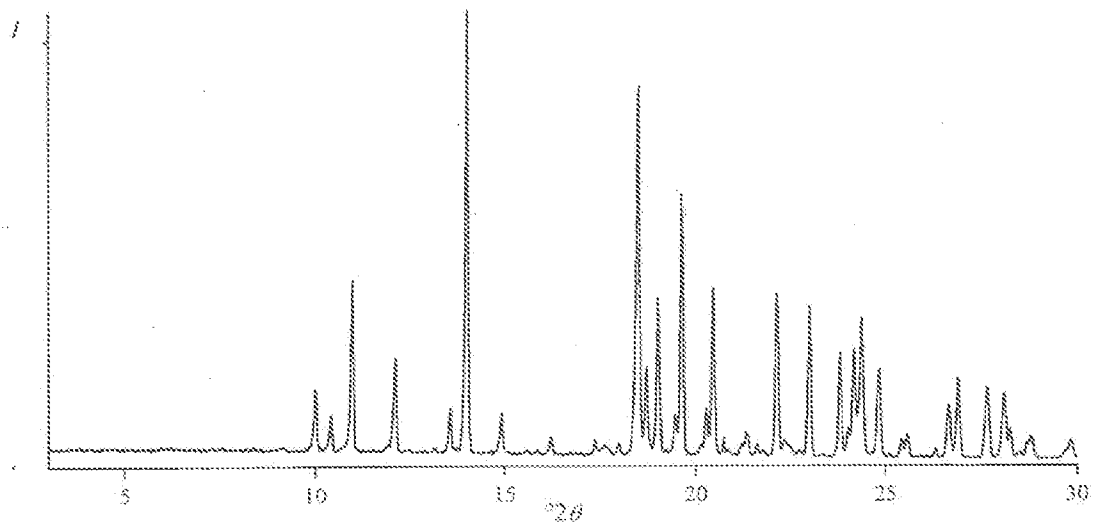


Figura 2a. Difractograma de rayos X en polvo de la forma de la sal de HCl de HCl-A1 (compuesto ejemplar)

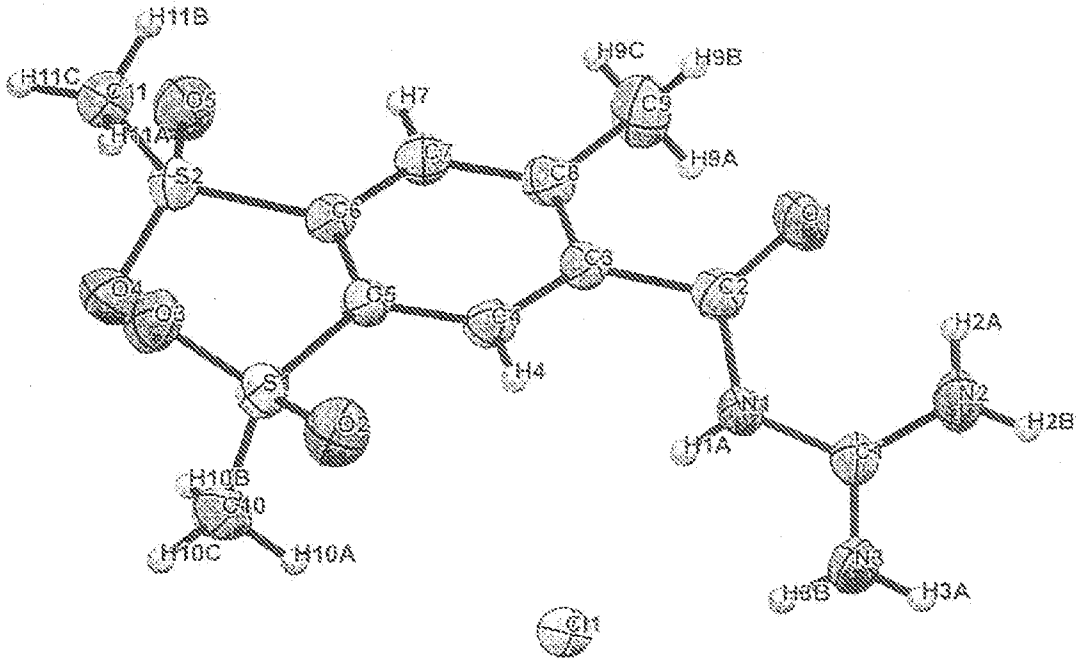


Figura 2b. Estructura cristalina simple de la forma de la sal de HCl de HCl-A1 (compuesto ejemplar) visualizada aproximadamente a lo largo del eje a

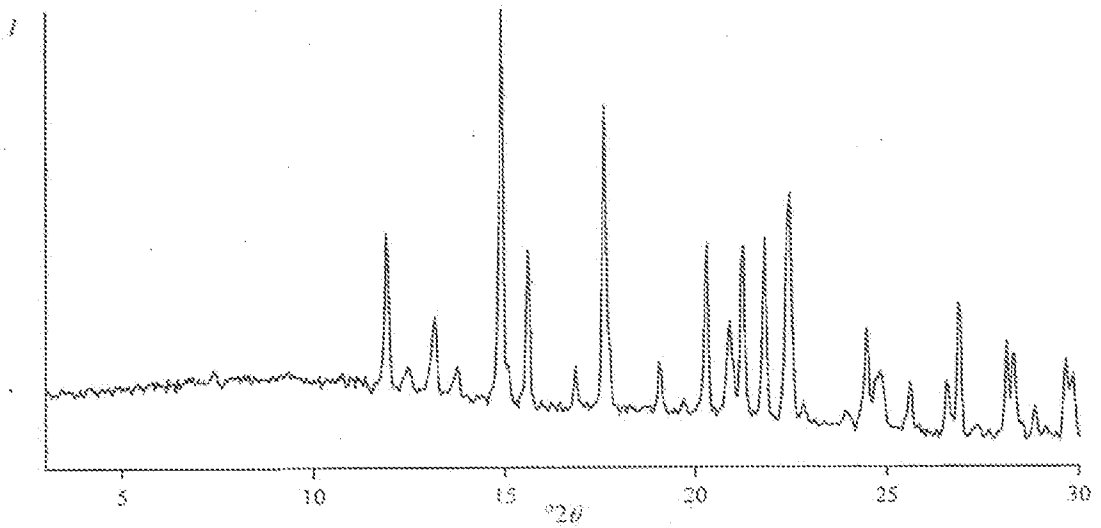


Figura 3a. Difractograma de rayos X en polvo de la forma de la sal de HCl de HCl-A2 (compuesto ejemplar)

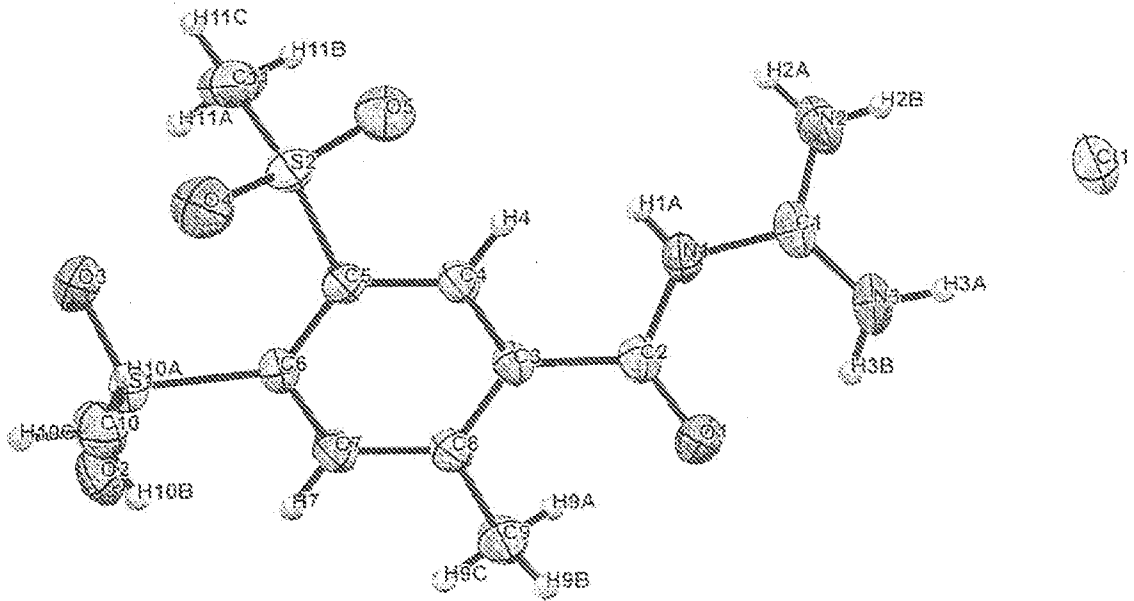


Figura 3b. Estructura cristalina simple de la forma de la sal de HCl de HCl-A2 (compuesto ejemplar) visualizada aproximadamente a lo largo de [111]

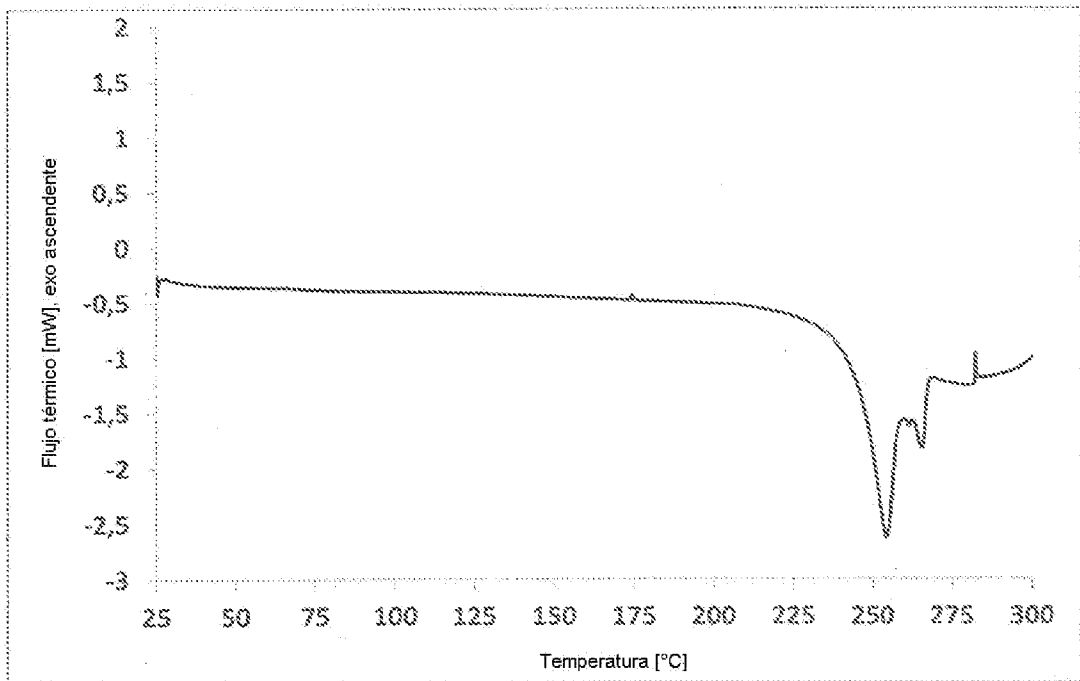


Figura 3c. Barrido de DSC de la forma de la sal de HCl de HCl-A2 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

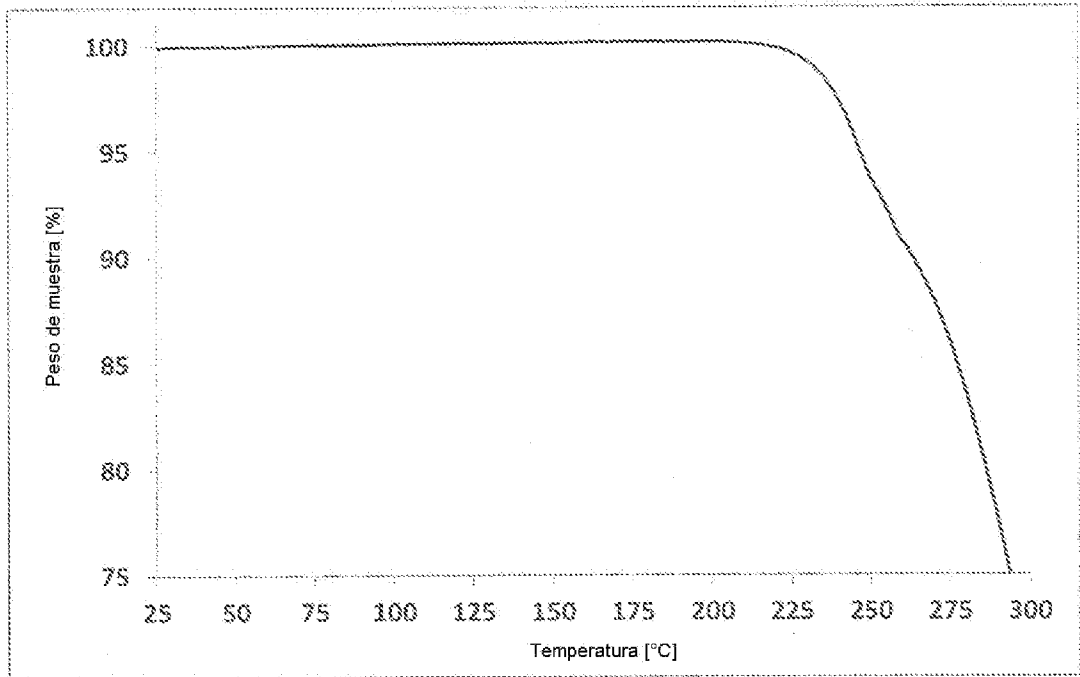


Figura 3d. Barrido de TGA de la forma de la sal de HCl de HCl-A2 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

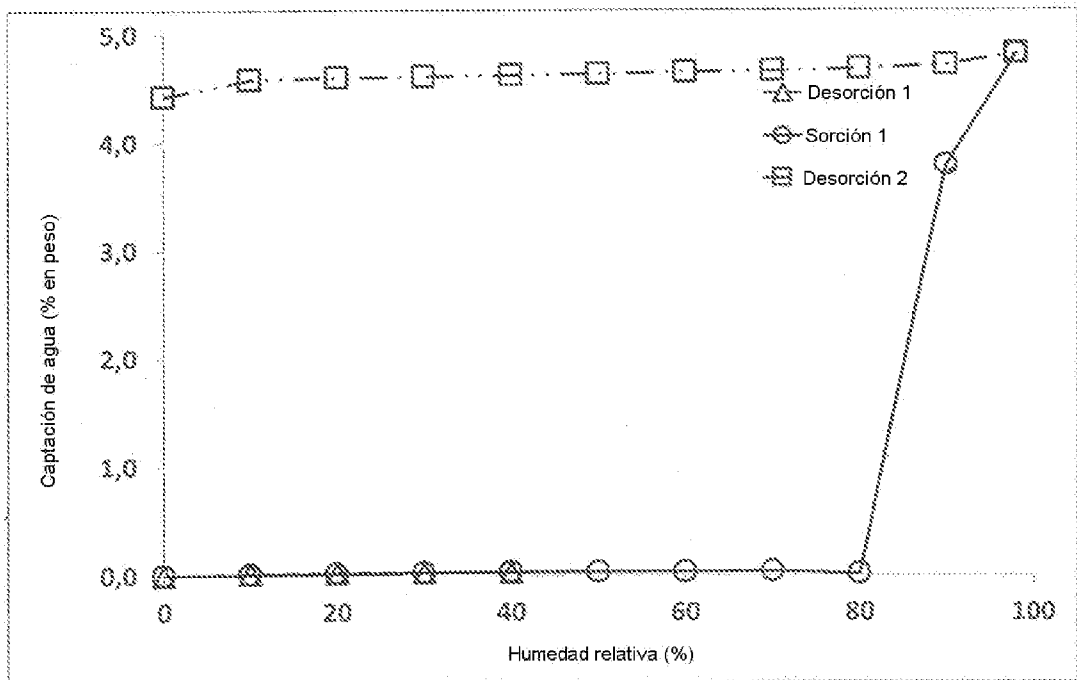


Figura 3e. Isotherma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma de la sal de HCl de HCl-A2 (compuesto ejemplar)

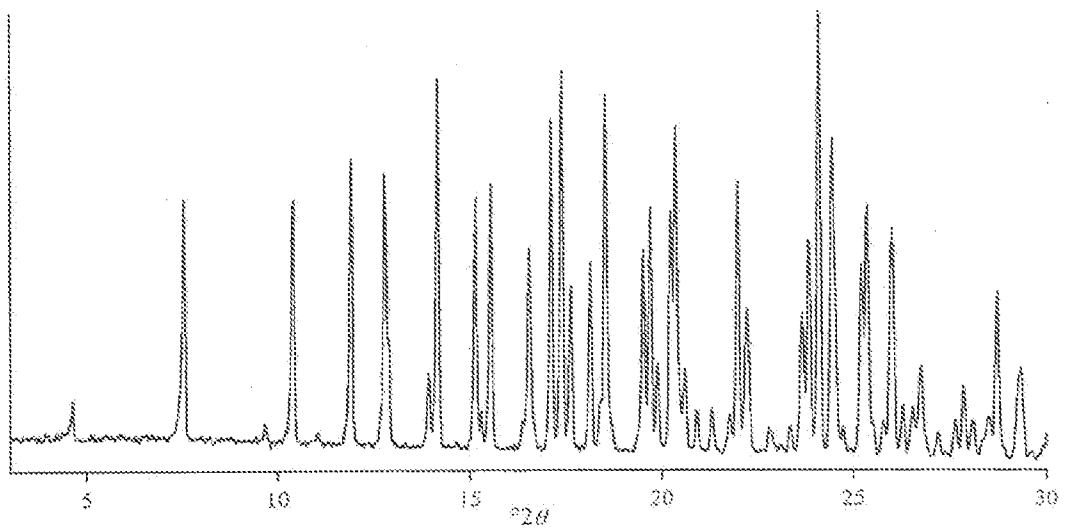


Figura 4a. Difractograma de rayos X en polvo de la forma de la sal de HCl de HCl-A3 (compuesto ejemplar)

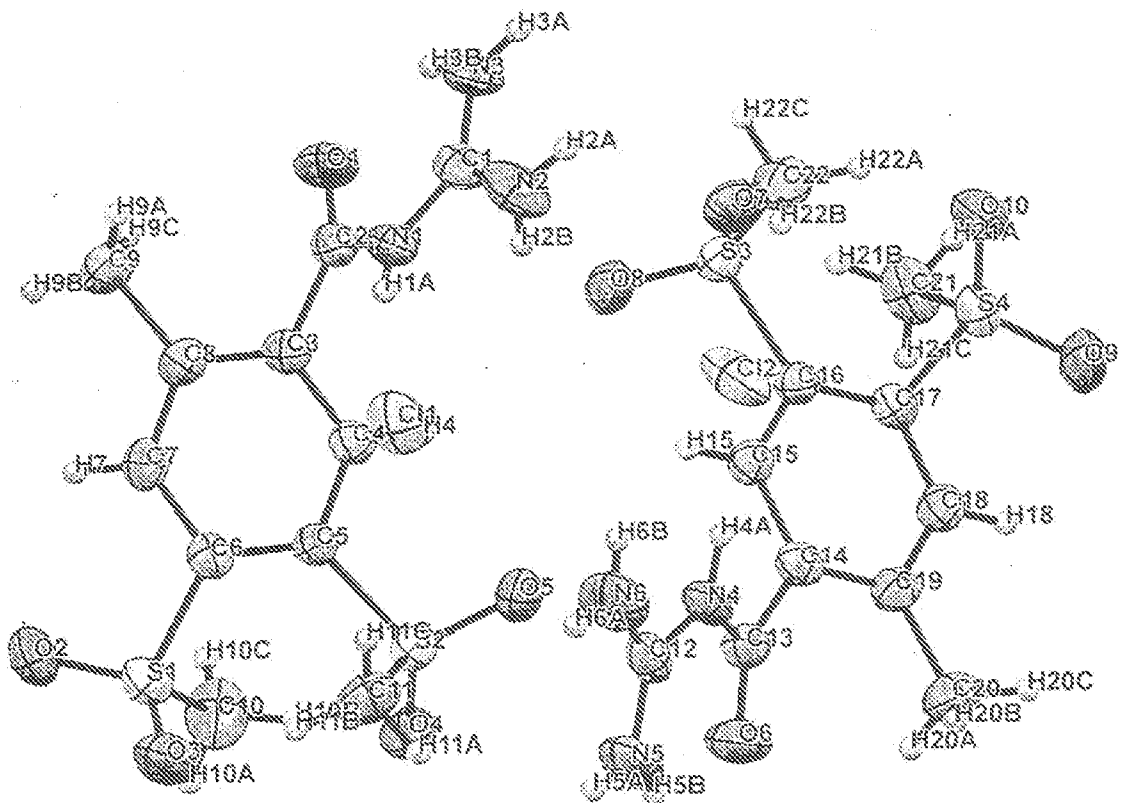


Figura 4b. Estructura cristalina simple de la forma de la sal de HCl de HCl-A3 (compuesto ejemplar) visualizada aproximadamente a lo largo del eje b

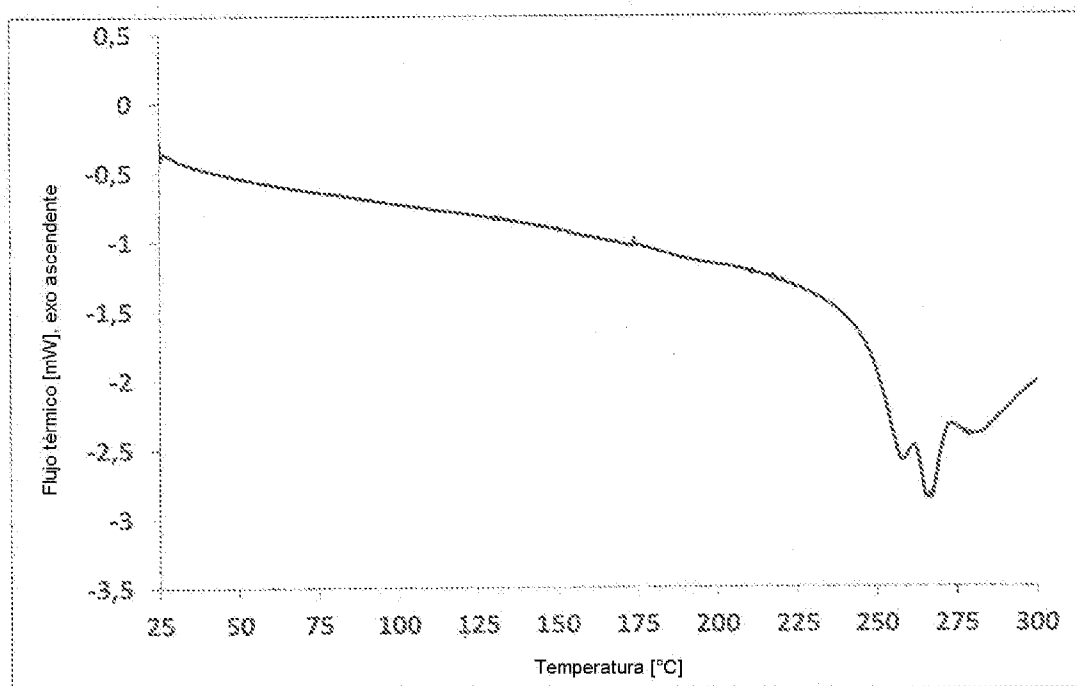


Figura 4c. Barrido de DSC de la forma de la sal de HCl de HCl-A3 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

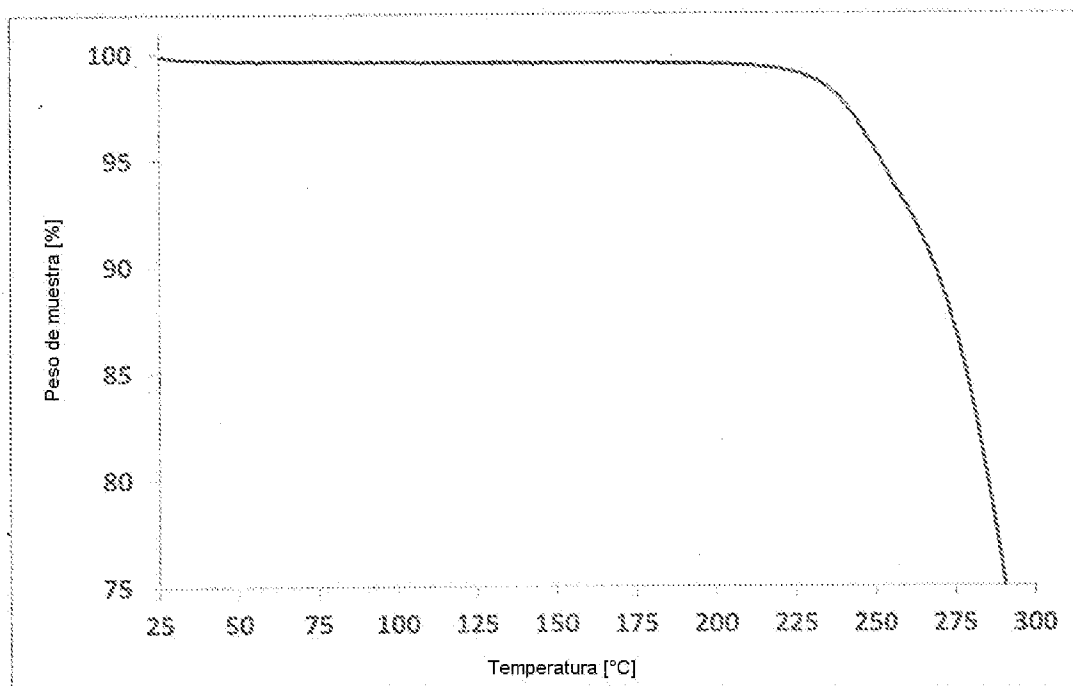


Figura 4d. Barrido de TGA de la forma de la sal de HCl de HCl-A3 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

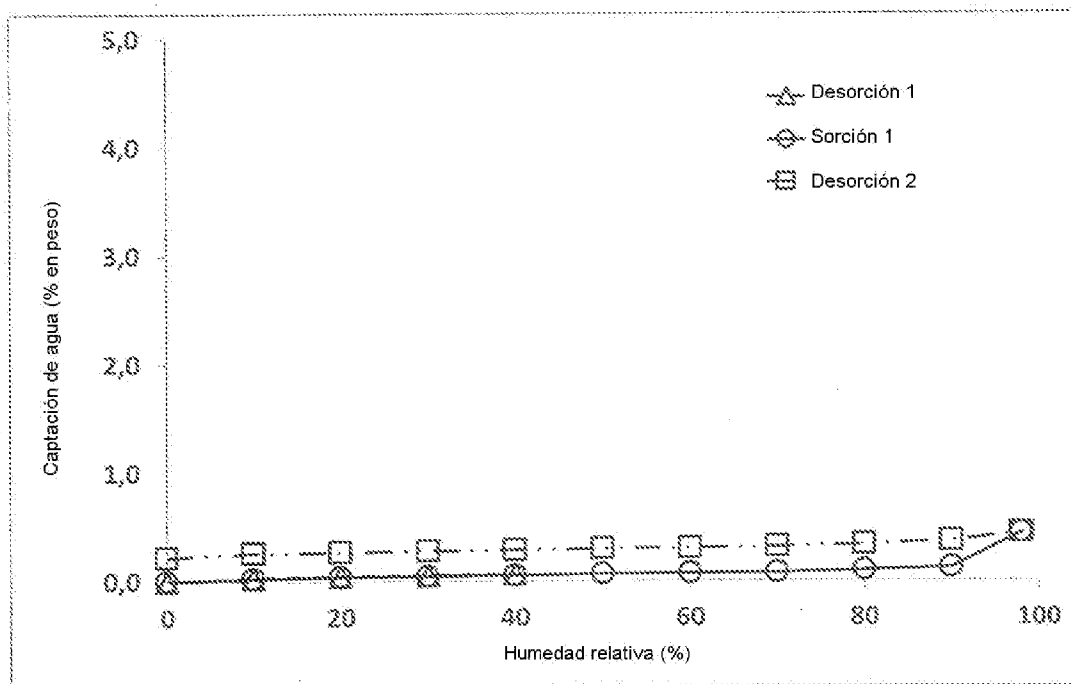


Figura 4e. Isotherma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma de la sal de HCl de HCl-A3 (compuesto ejemplar)

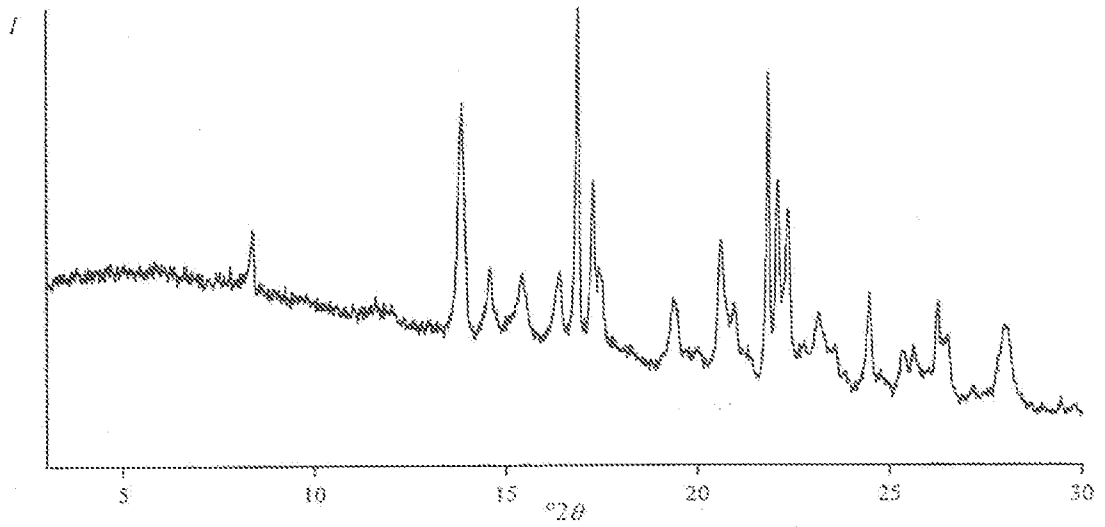


Figura 5a. Difractograma de rayos X en polvo de la forma de sal de fosfato de Fosfato-NF1 (compuesto ejemplar)

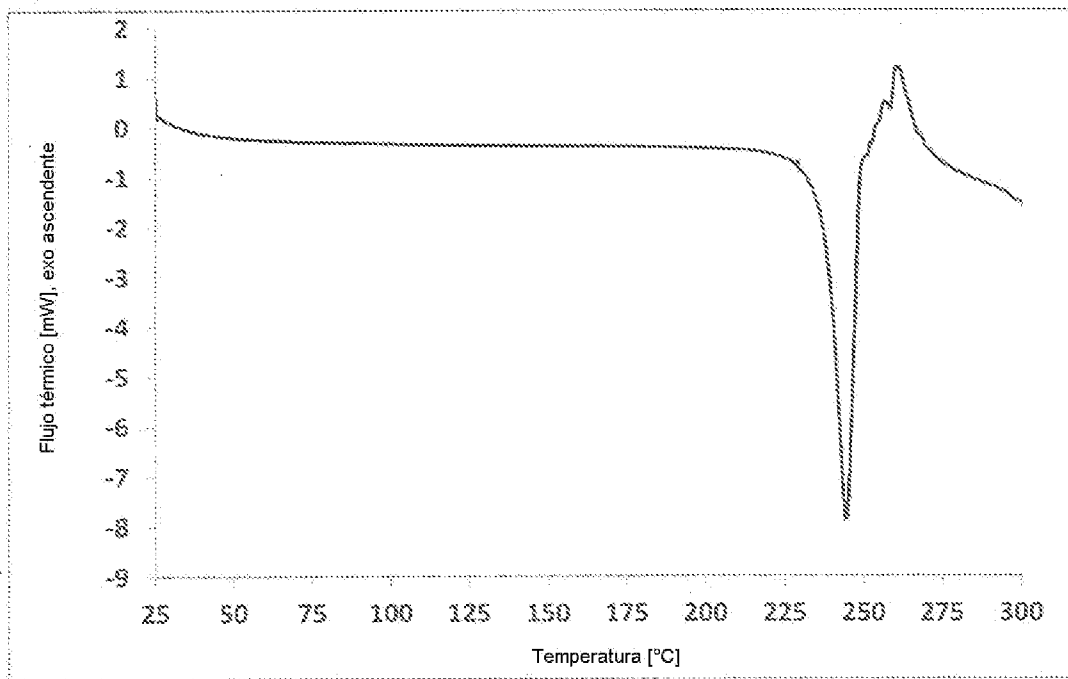


Figura 5b. Barrido de DSC de la forma de sal de fosfato de Fosfato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

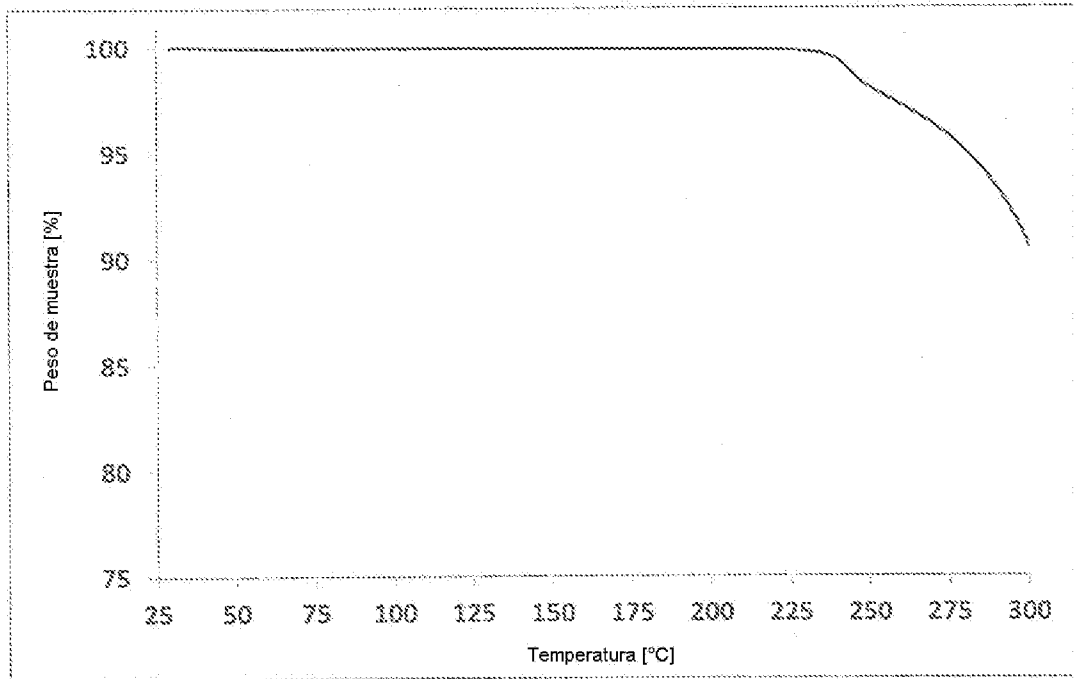


Figura 5c. Barrido de TGA de la forma de la sal de fosfato de Fosfato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

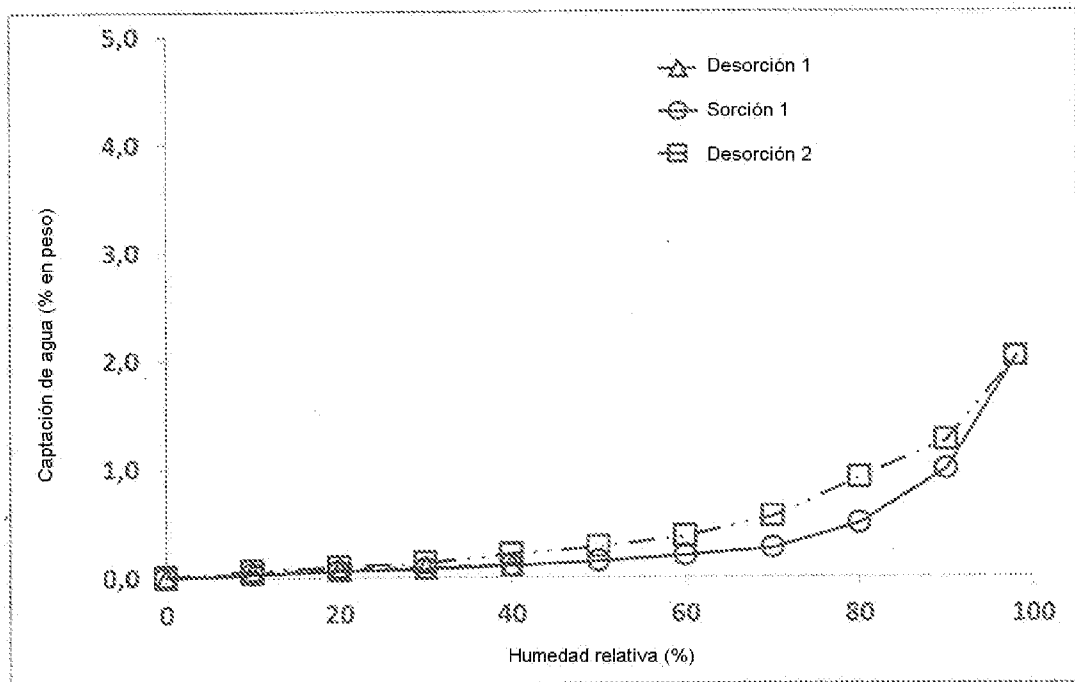


Figura 5d. Isotherma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma de la sal de fosfato de Fosfato-NF1 (compuesto ejemplar)

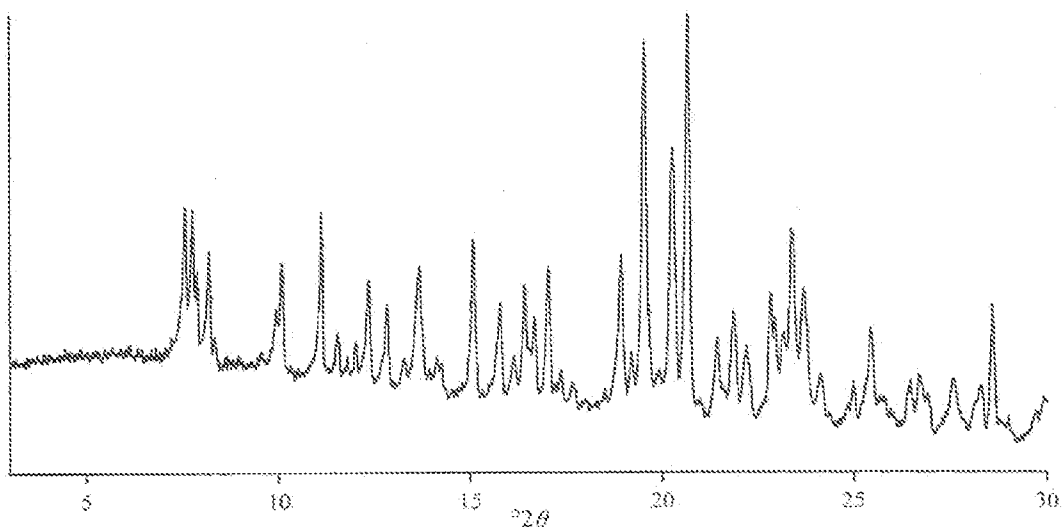


Figura 6a. Difractograma de rayos X en polvo de la forma de la sal de maleato de maleato-NF1 (compuesto ejemplar)

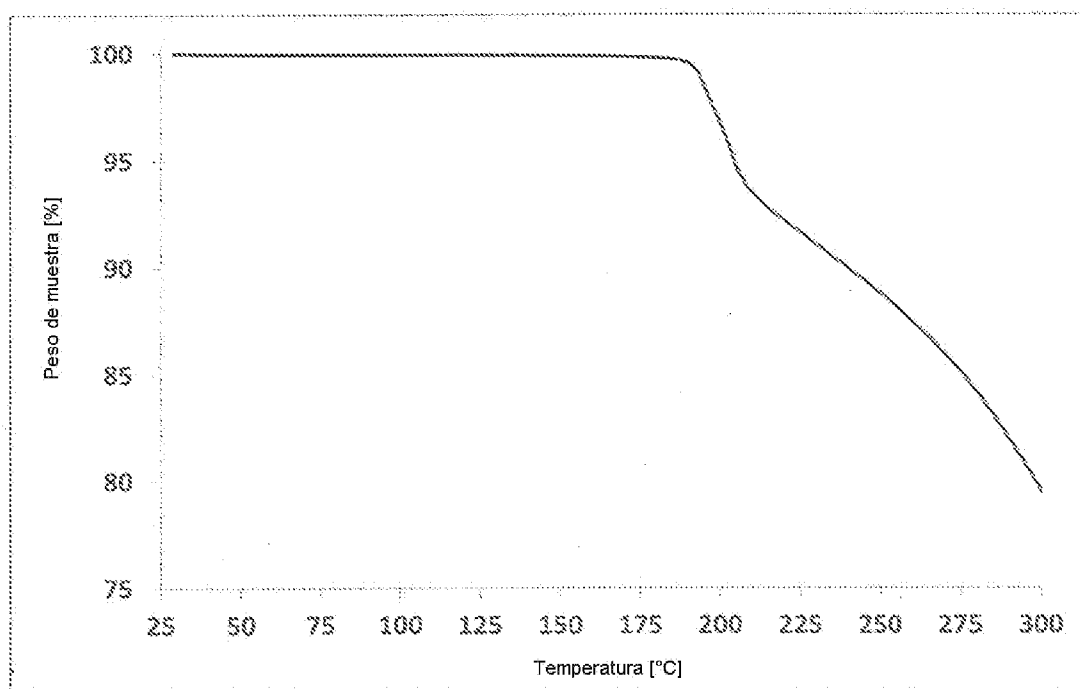


Figura 6b. Barrido de TGA de la forma de la sal de maleato de Maleato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

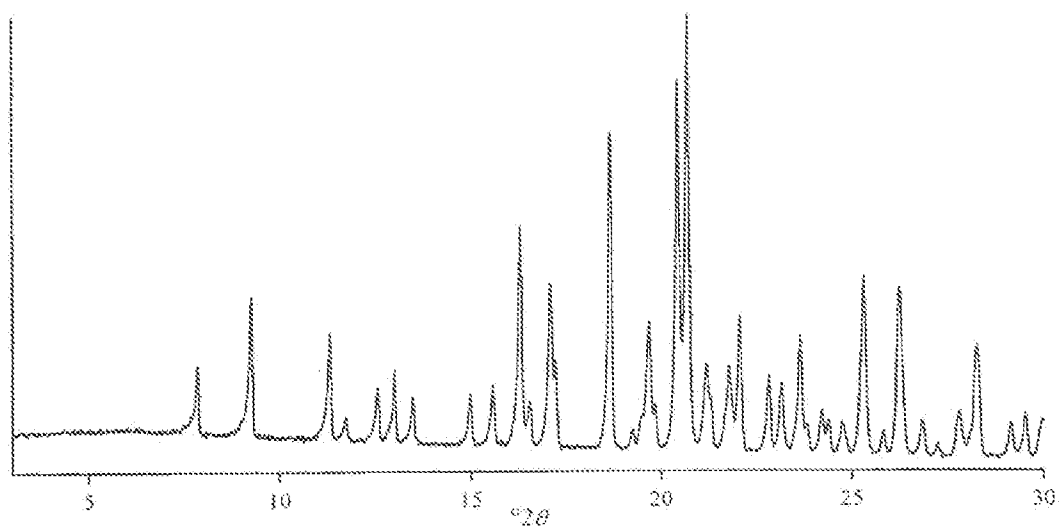


Figura 7a. Difractograma de rayos X en polvo de la forma de la sal de maleato de Maleato-NF2

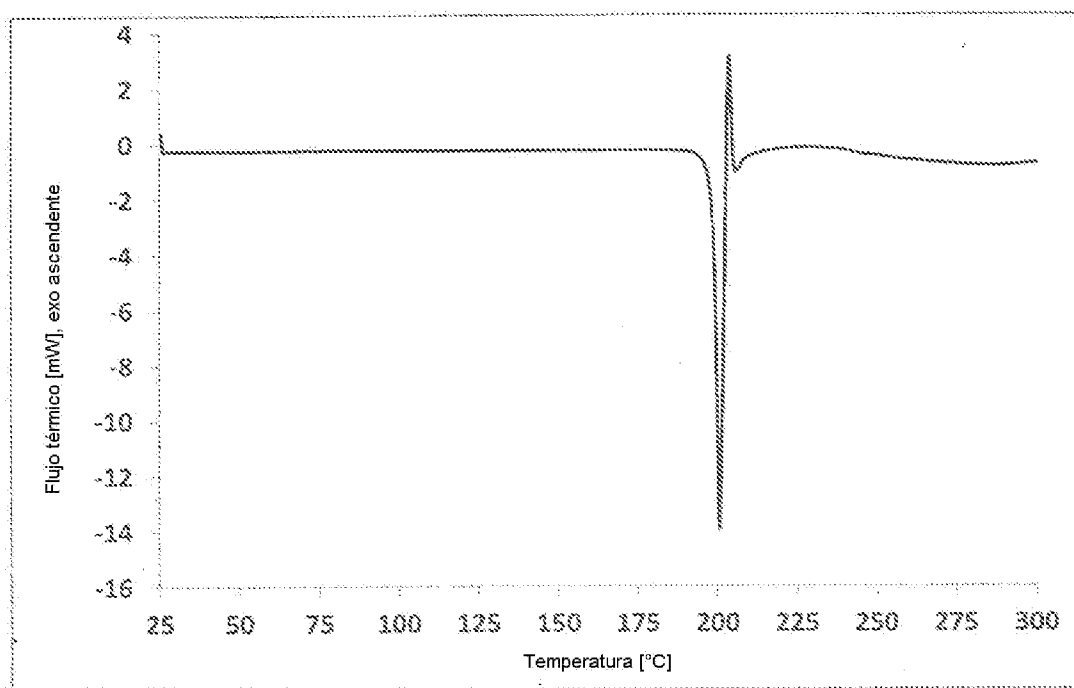


Figura 7b. Barrido de DSC de la forma de la sal de maleato de Maleato-NF2 (5 K/min)

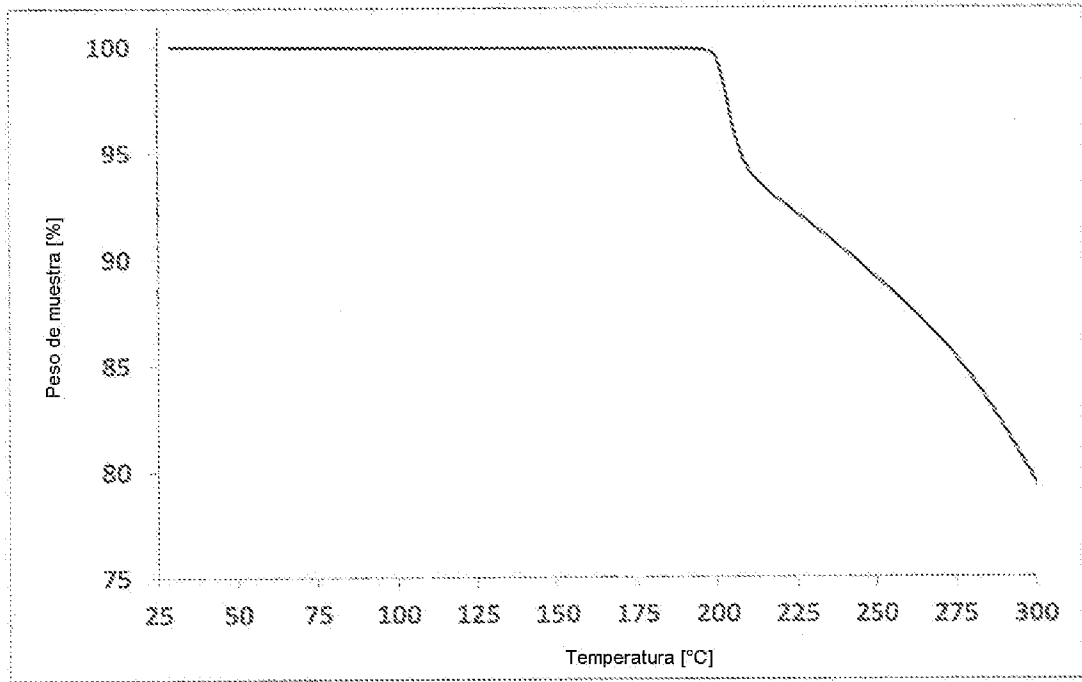


Figura 7c. Barrido de TGA de la forma de la sal de maleato de Maleato-NF2 (5 K/min)

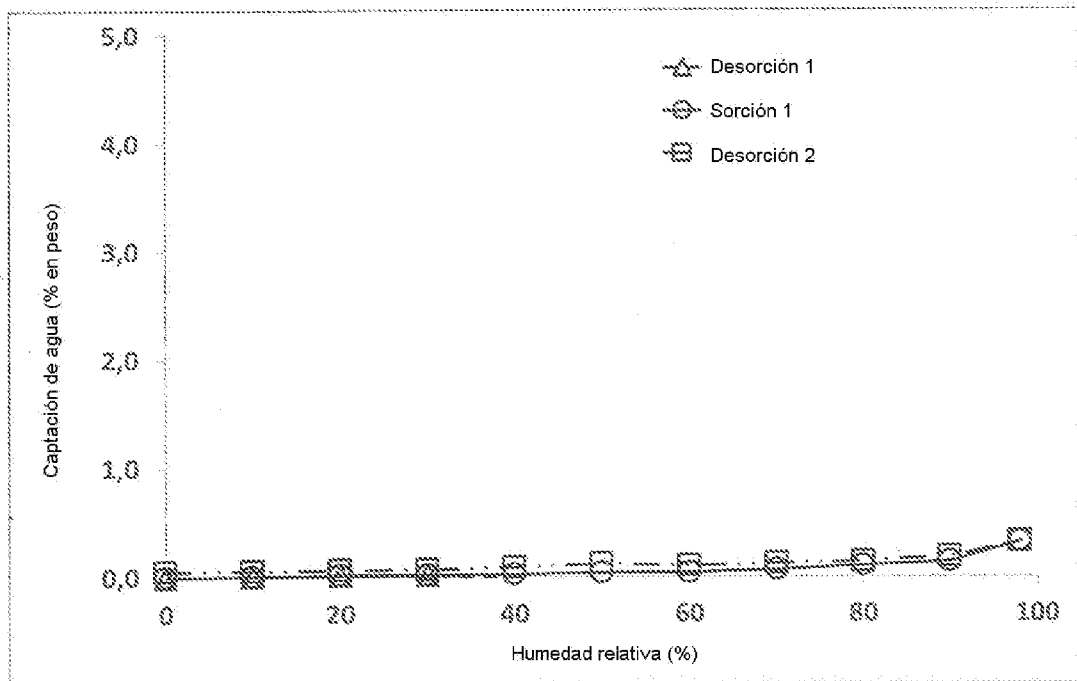


Figura 7d. Isotherma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma de la sal de maleato de Maleato-NF2

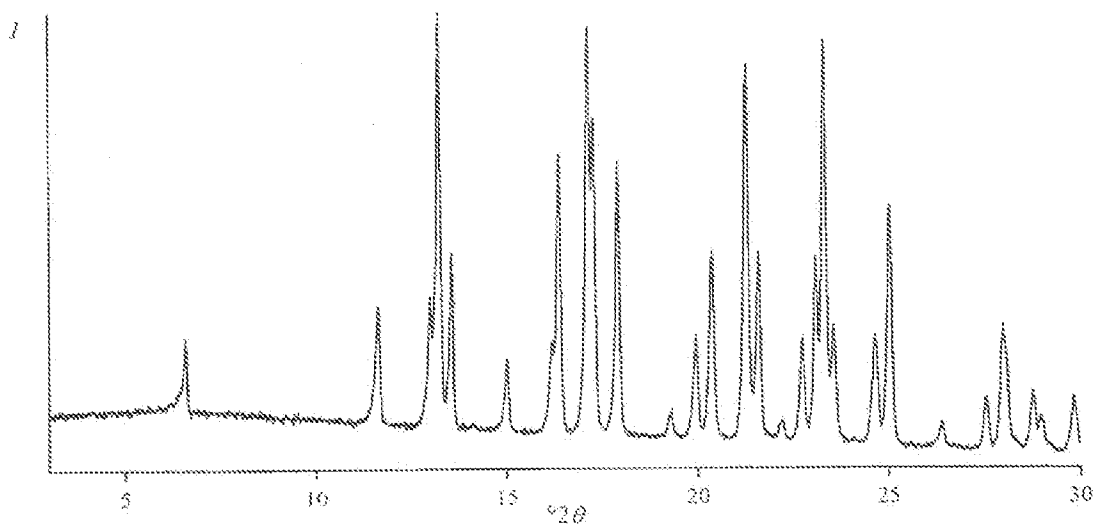


Figura 8a. Difractograma de rayos X en polvo de la forma de la sal de oxalato de Oxalato-NF1 (compuesto ejemplar)

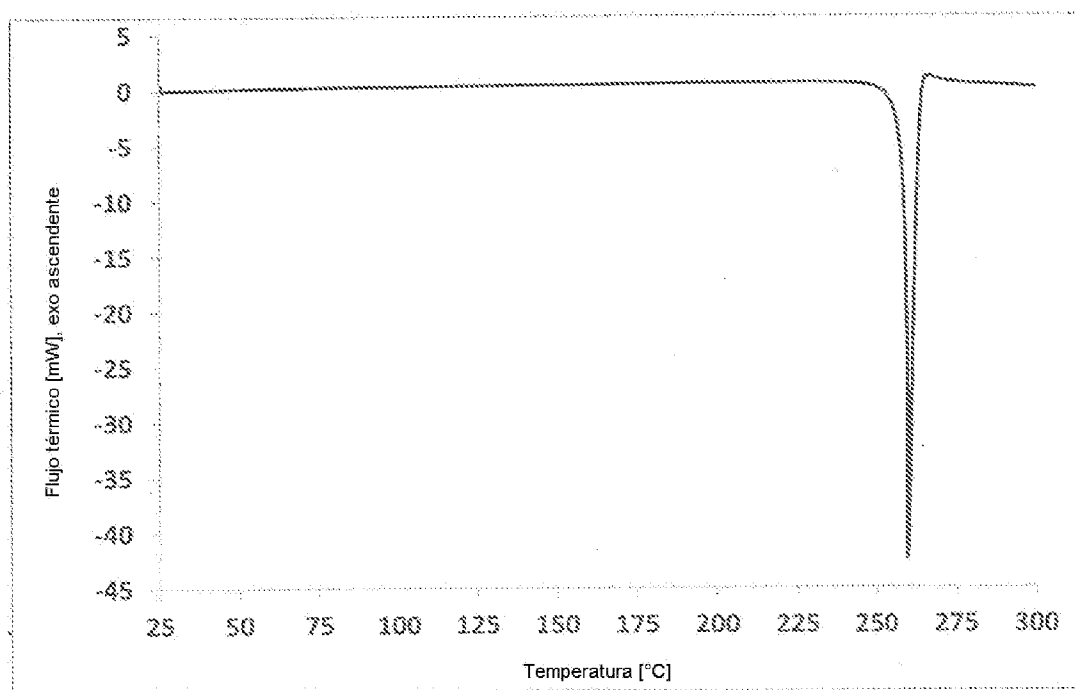
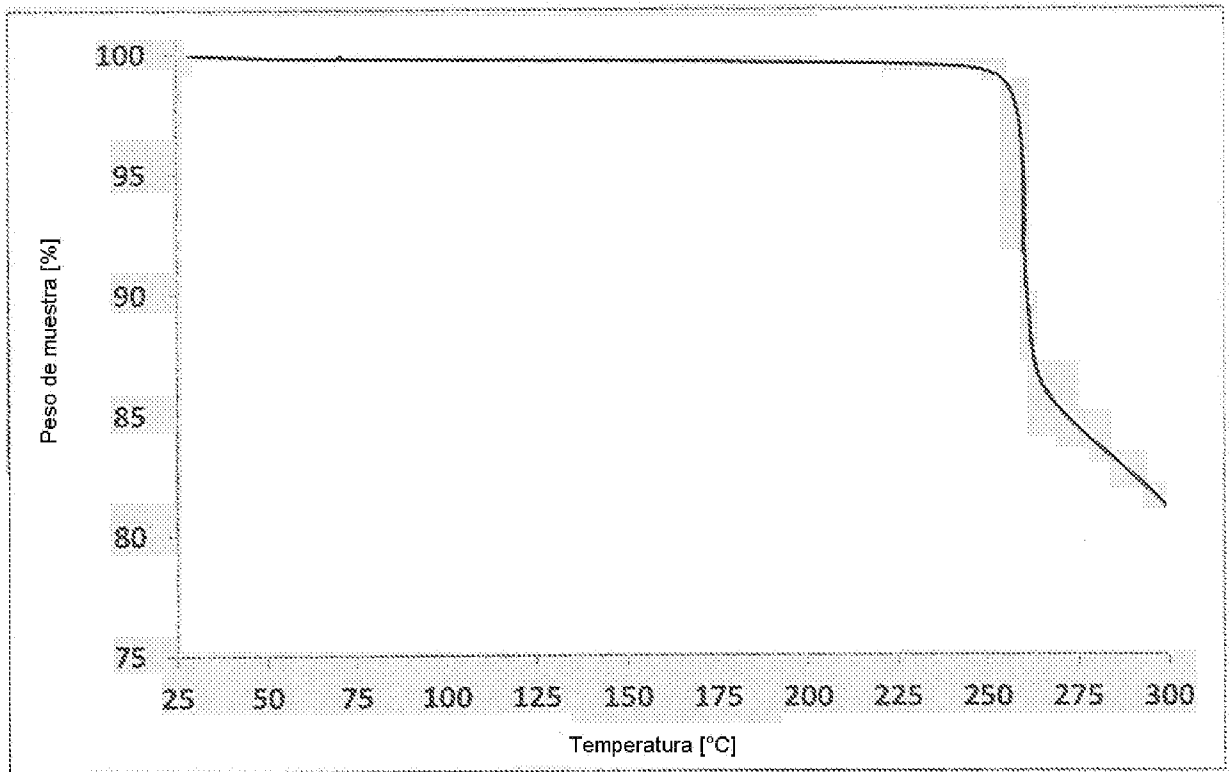


Figura 8b. Barrido de DSC de la forma de la sal de oxalato de Oxalato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)



f Figura 8c. Barrido de TGA de la forma de la sal de Oxalato de Oxalato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

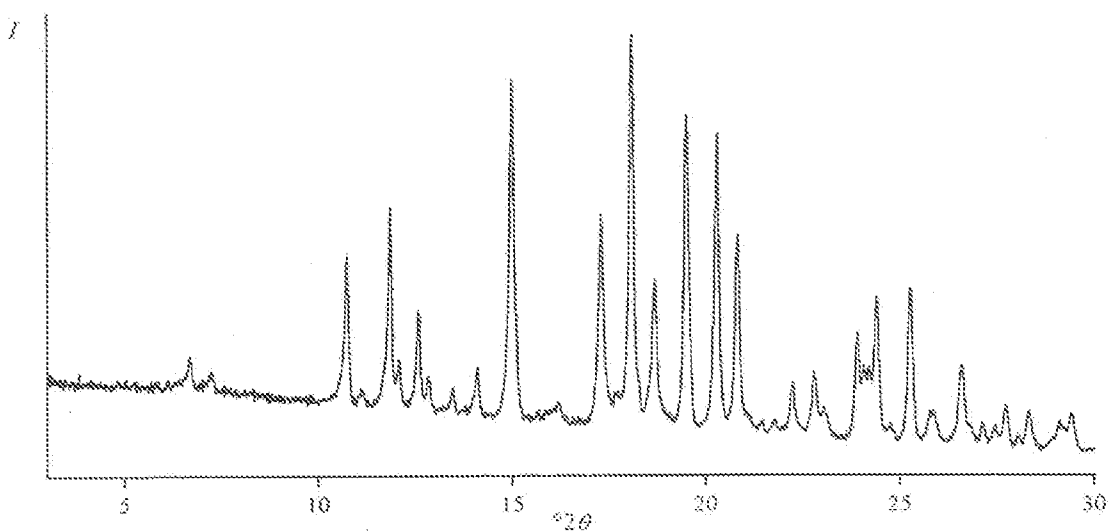


Figura 9a. Difractograma de rayos X en polvo de la forma de la sal de citrato de Citrato-NF1 (compuesto ejemplar)

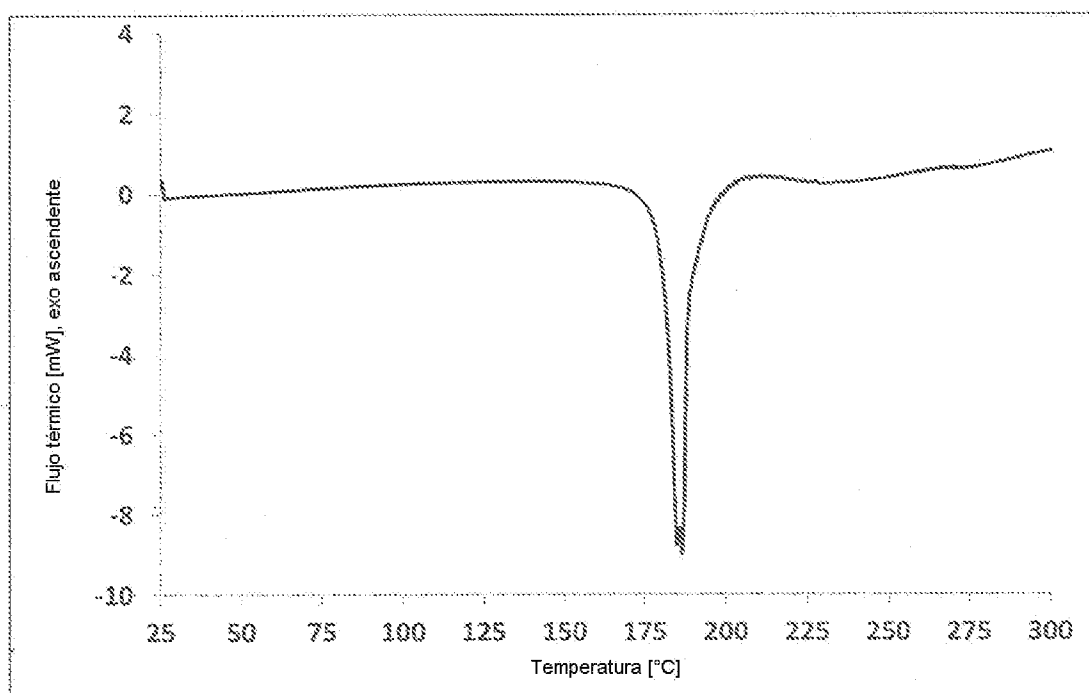


Figura 9b. Barrido de DSC de la forma de la sal de citrato de Citrato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

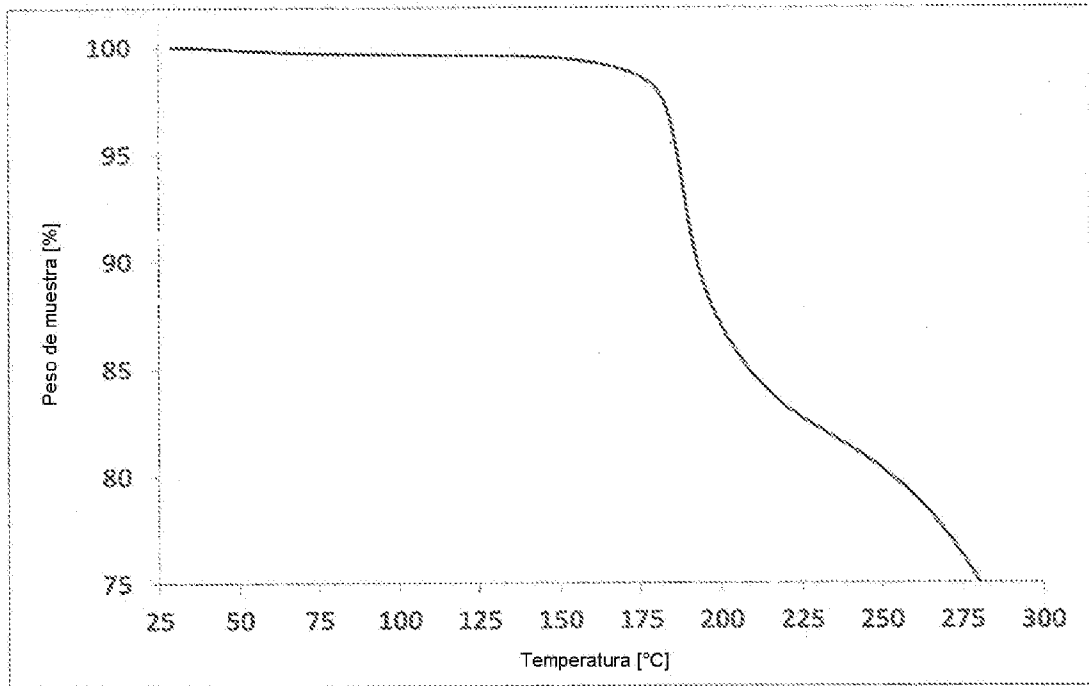


Figura 9c. Barrido de TGA de la forma de la sal de citrato de Citrato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

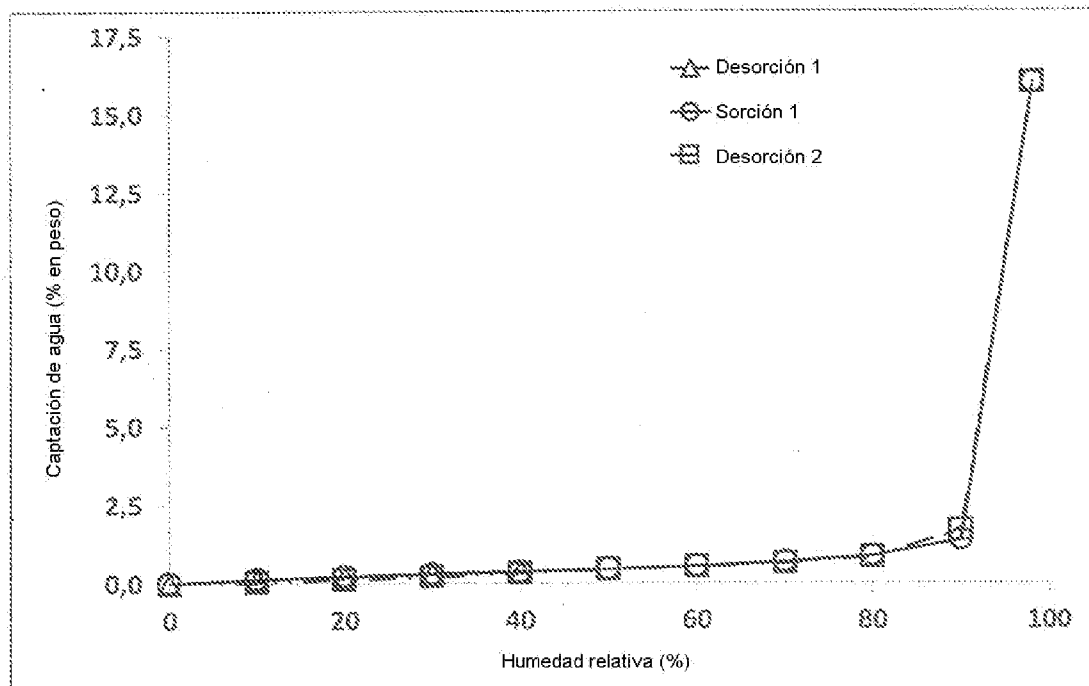


Figura 9d. Isotherma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma de la sal de citrato de Citrato-NF1 (compuesto ejemplar)

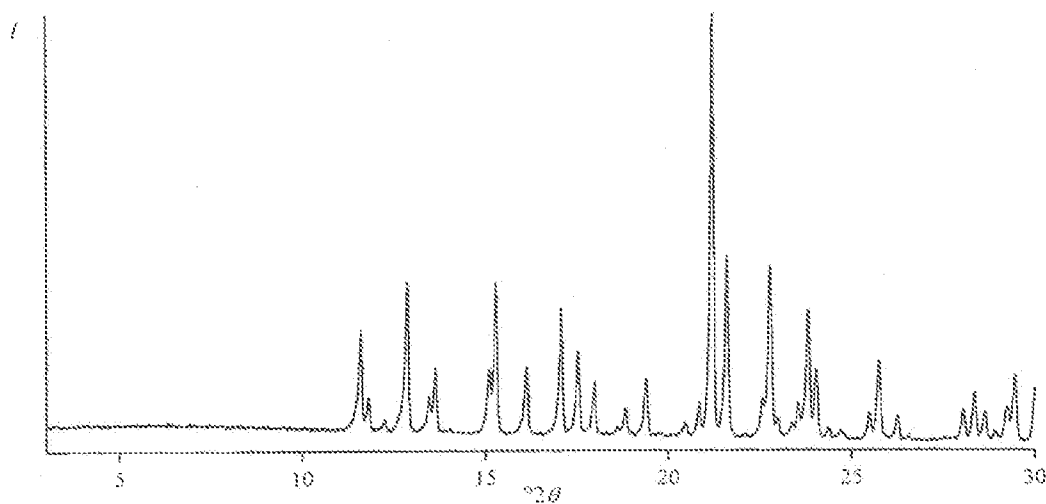


Figura 10a. Difractograma de rayos X en polvo de la forma de la sal de sulfato de Sulfato-NF3

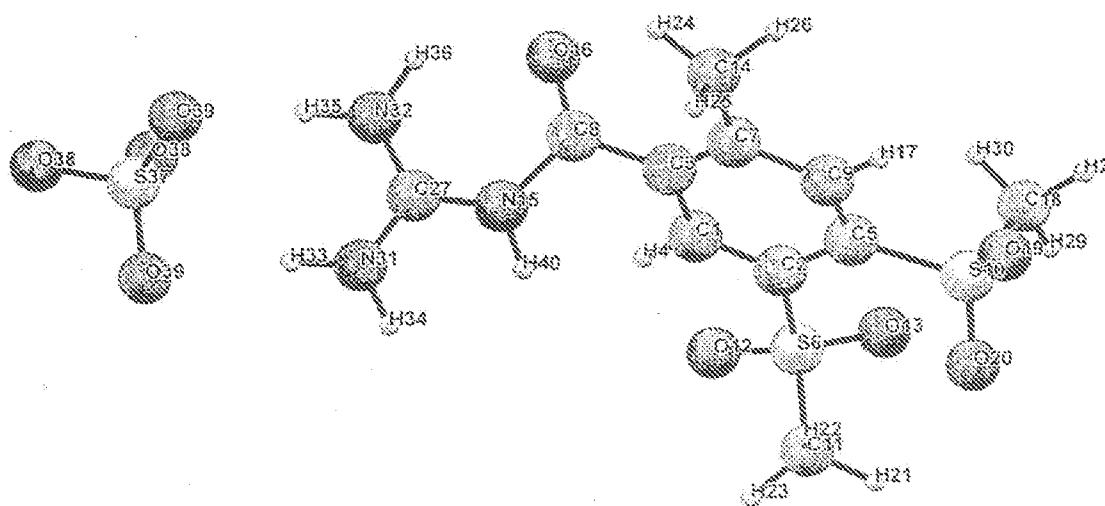


Figura 10b. Estructura cristalina de la forma de la sal de sulfato de Sulfato-NF3 (compuesto ejemplar) visualizada aproximadamente a lo largo de [110]

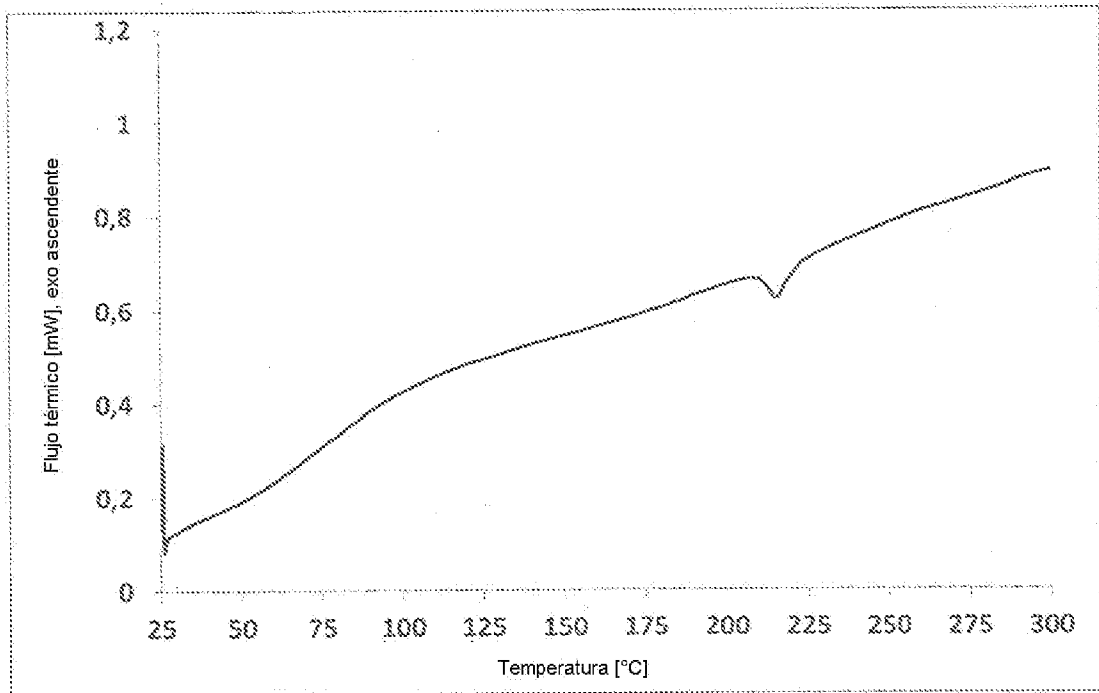


Figura 10c. Barrido de DSC de la forma de la sal de sulfato de Sulfato-NF3 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

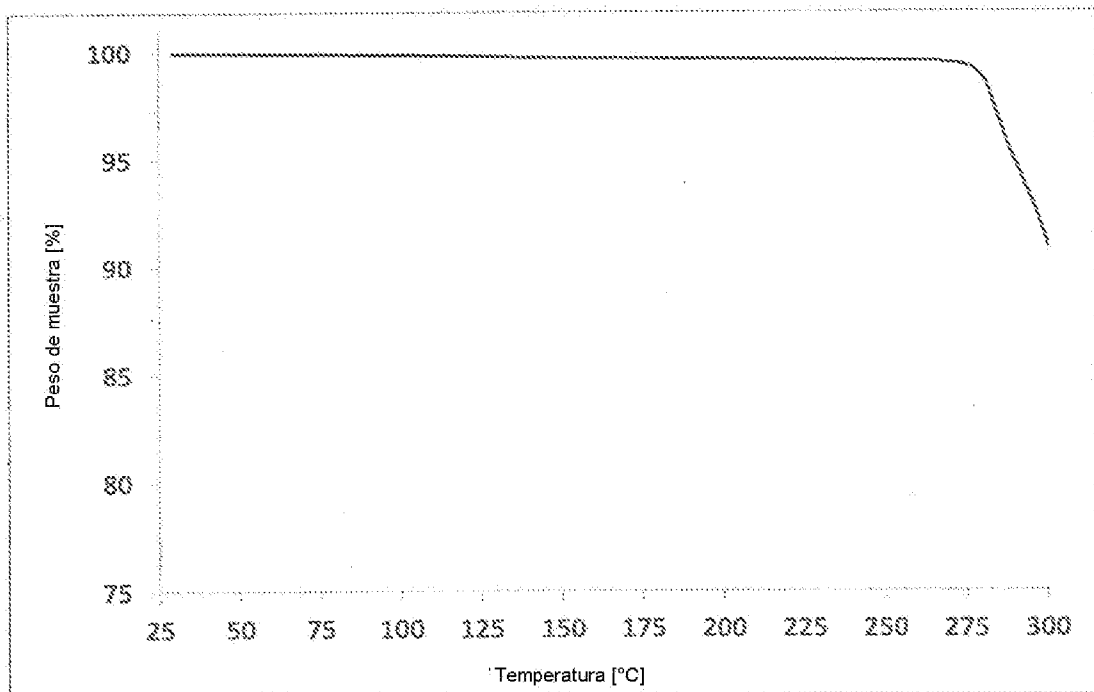


Figura 10d. Barrido de TGA de la forma de la sal de sulfato de Sulfato-NF3 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

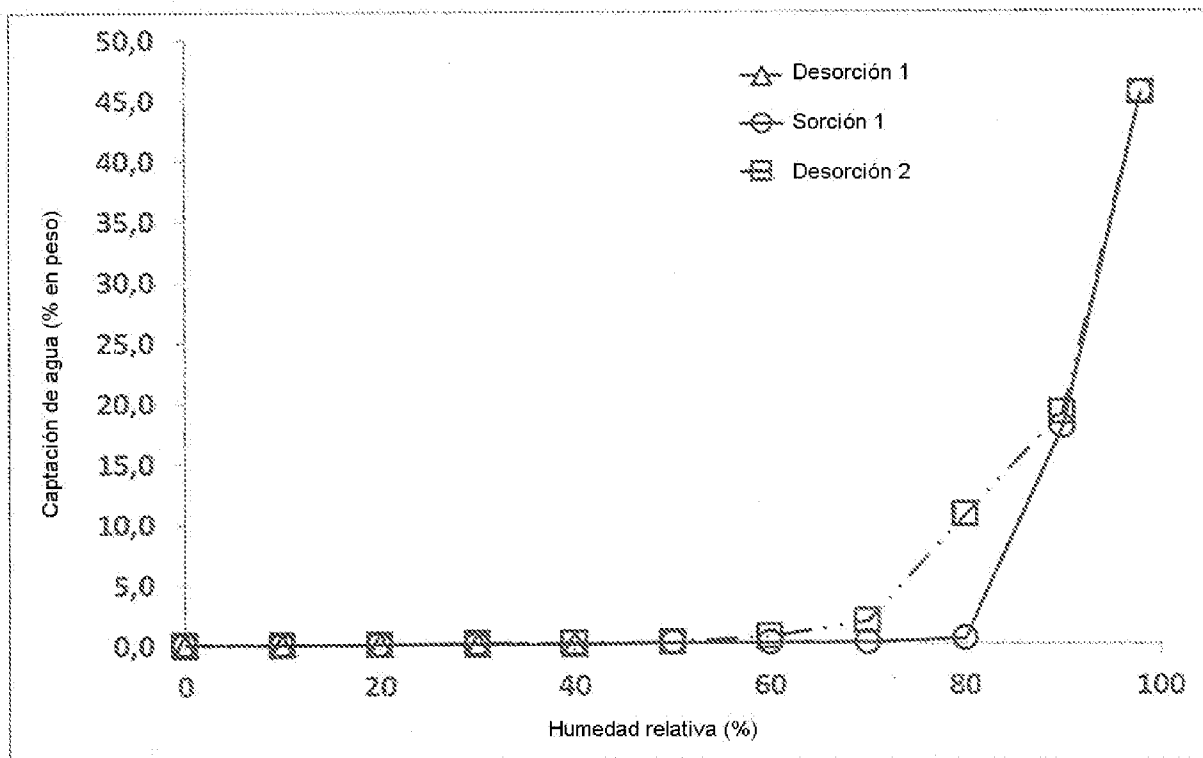


Figura 10e. Isotherma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma de la sal de sulfato de Sulfato-NF3 (compuesto ejemplar)

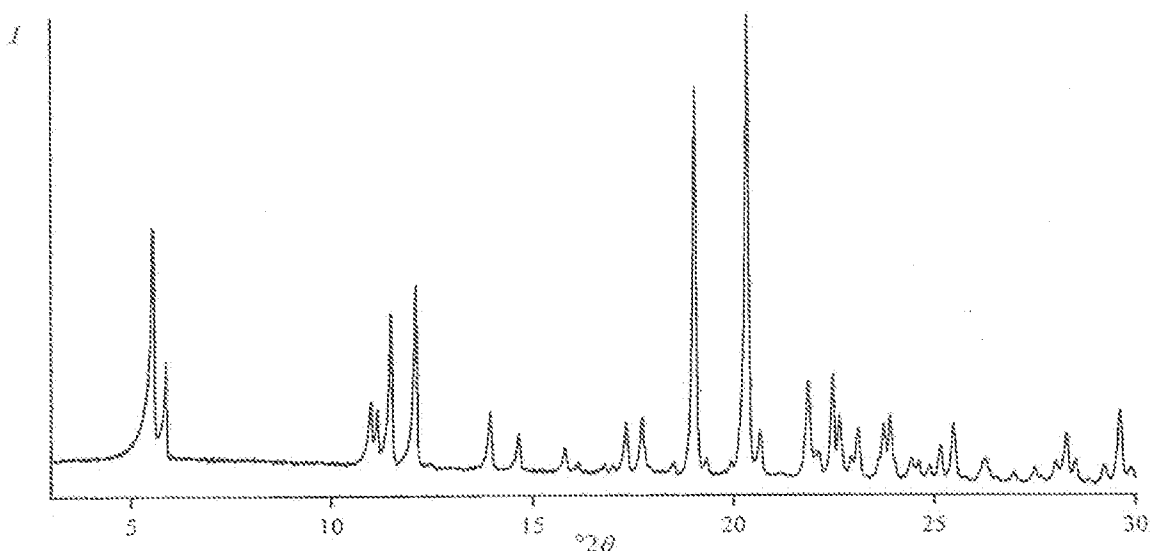


Figura 11a. Difractograma de rayos X en polvo de la forma de la sal de besilato de Besilato-NF1 (compuesto ejemplar)

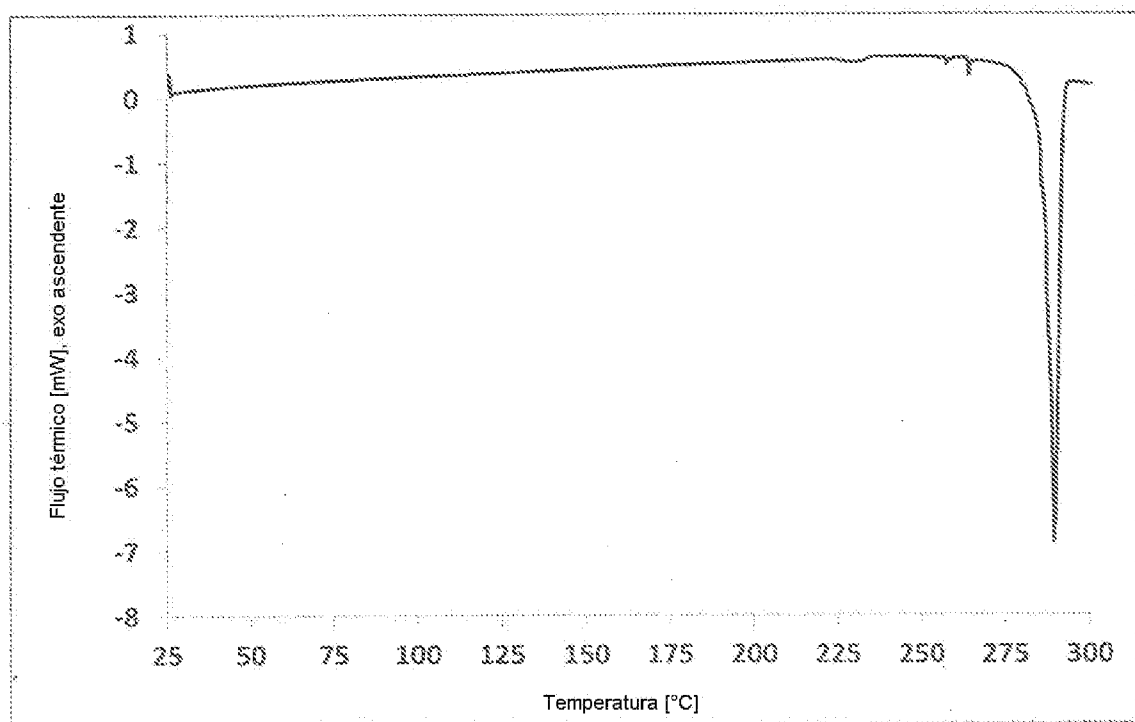


Figura 11b. Barrido de DSC de la forma de sal de Besilato de Besilato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

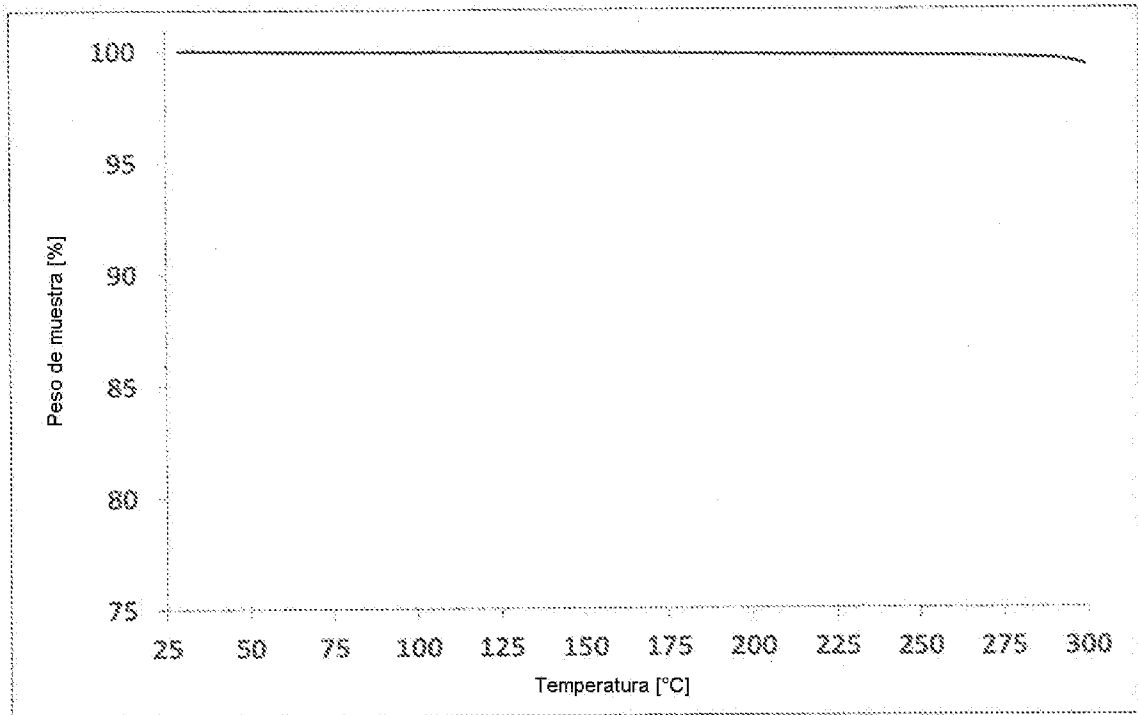


Figura 11c. Barrido de TGA de la forma de sal de besilato de Besilato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

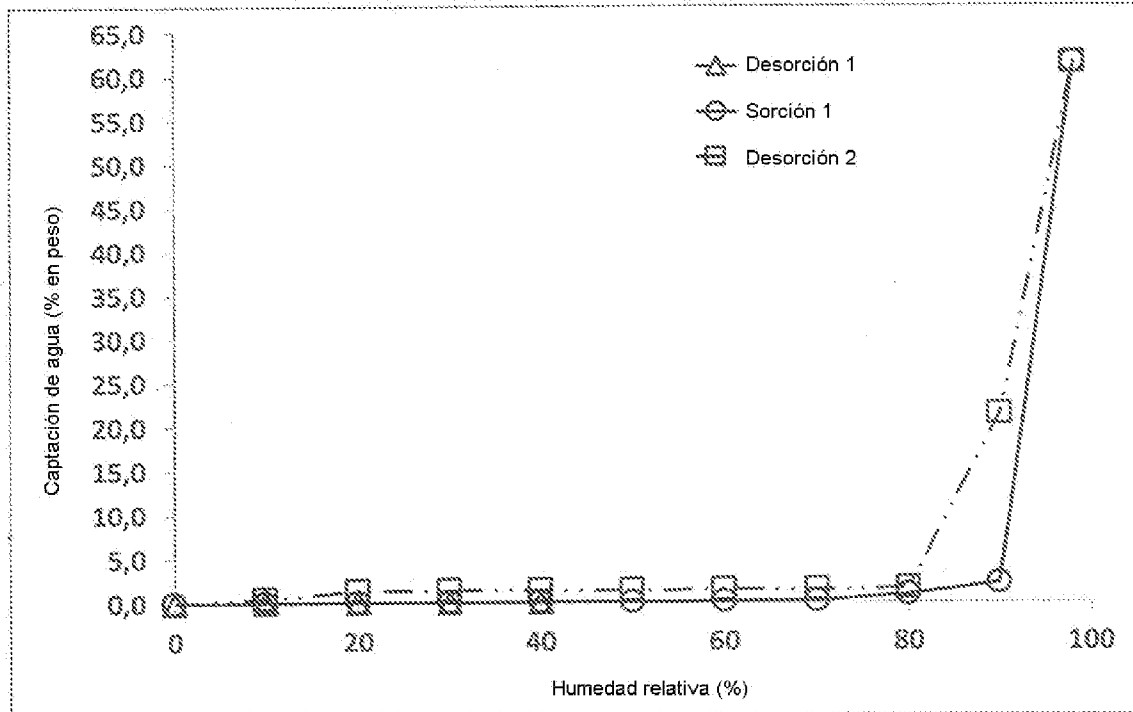


Figura 11d. Isotherma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma de la sal de besilato de Besilato-NF1 (compuesto ejemplar)

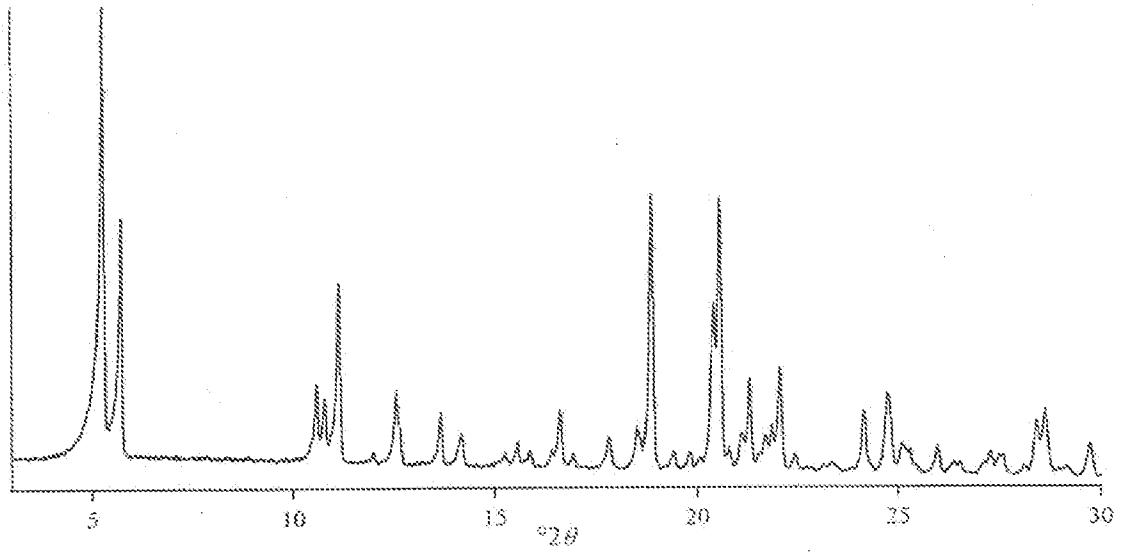


Figura 12a. Difractograma de rayos X en polvo de la forma de la sal de p-tosilato de Tosilato-NF1 (compuesto ejemplar)

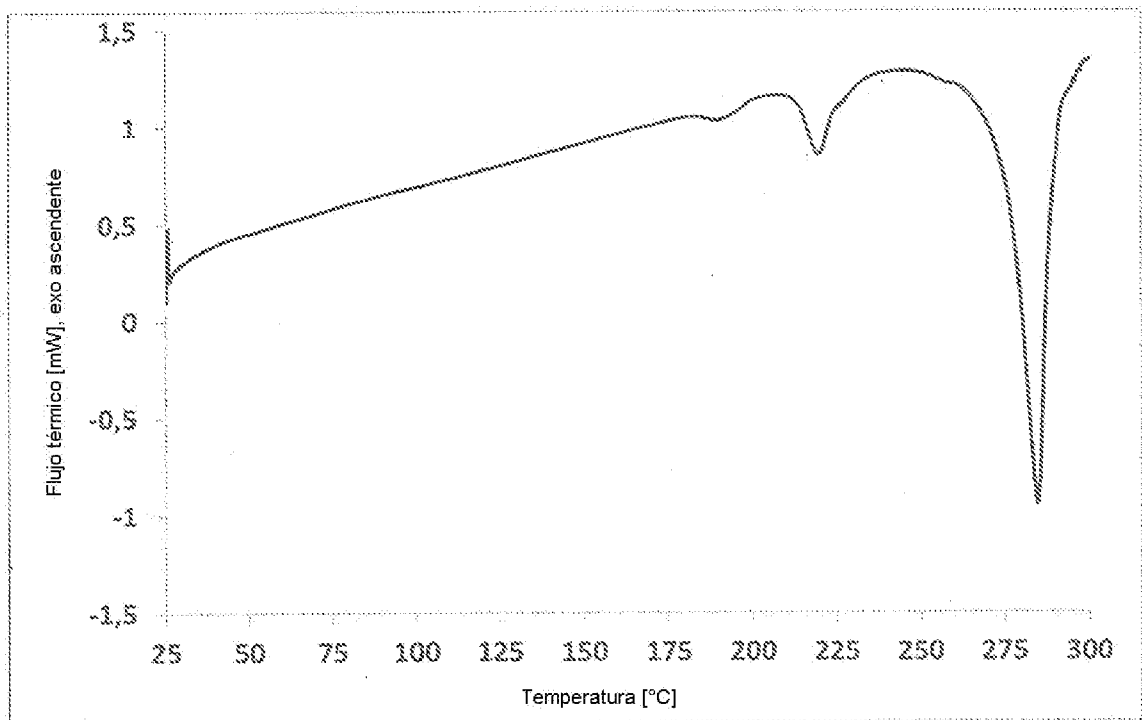


Figura 12b. Barrido de DSC de la forma de la sal de tosilato de Tosilato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

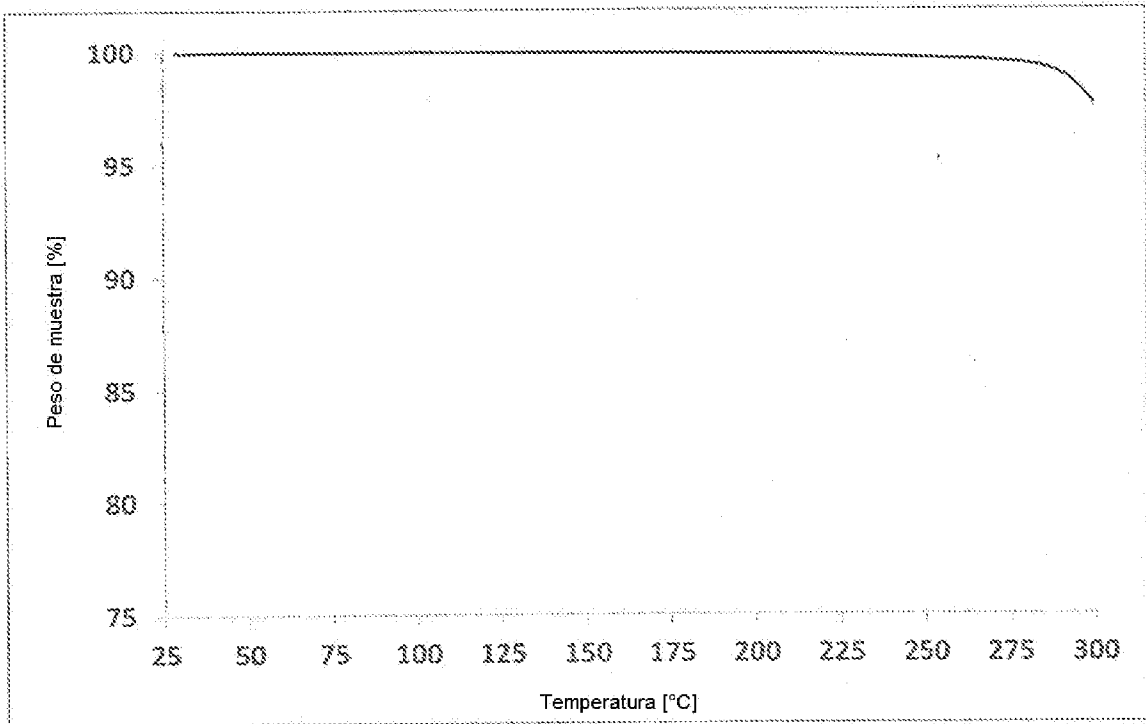


Figura 12c. Barrido de TGA de la forma de la sal de tosilato de Tosilato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

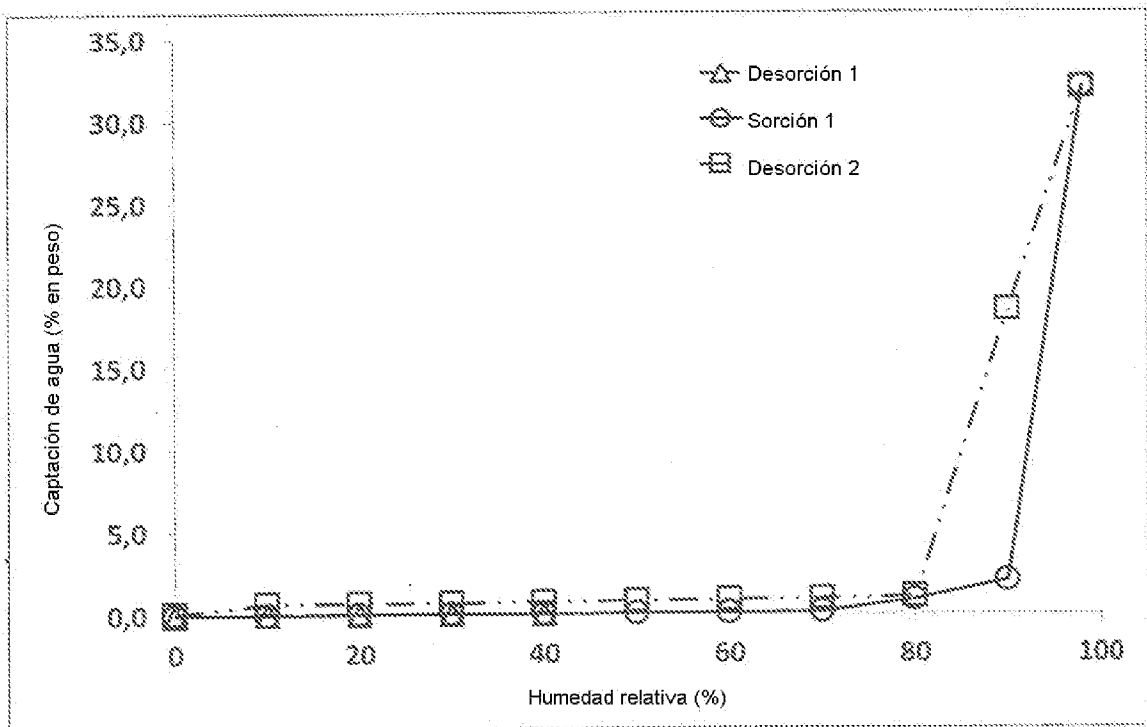


Figura 12d. Isotherma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma de la sal de tosilato de Tosilato-NF1 (compuesto ejemplar)

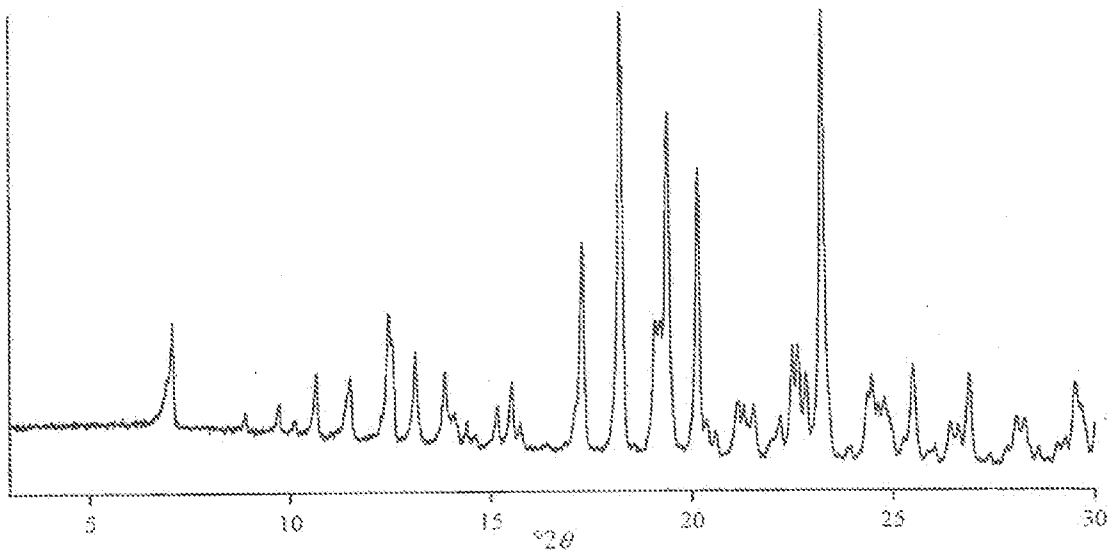


Figura 13a. Difractograma de rayos X en polvo de la forma de la sal de malonato de Malonato-NF1 (compuesto ejemplar)

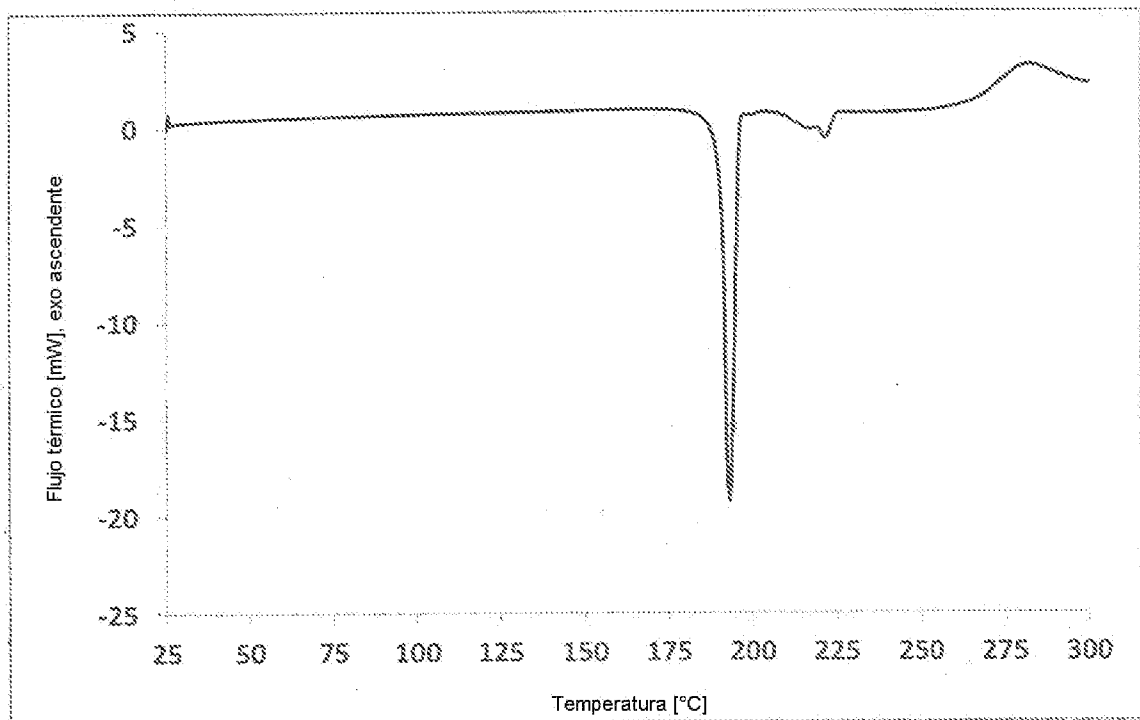


Figura 13b. Barrido de DSC de la forma de la sal de malonato de Malonato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

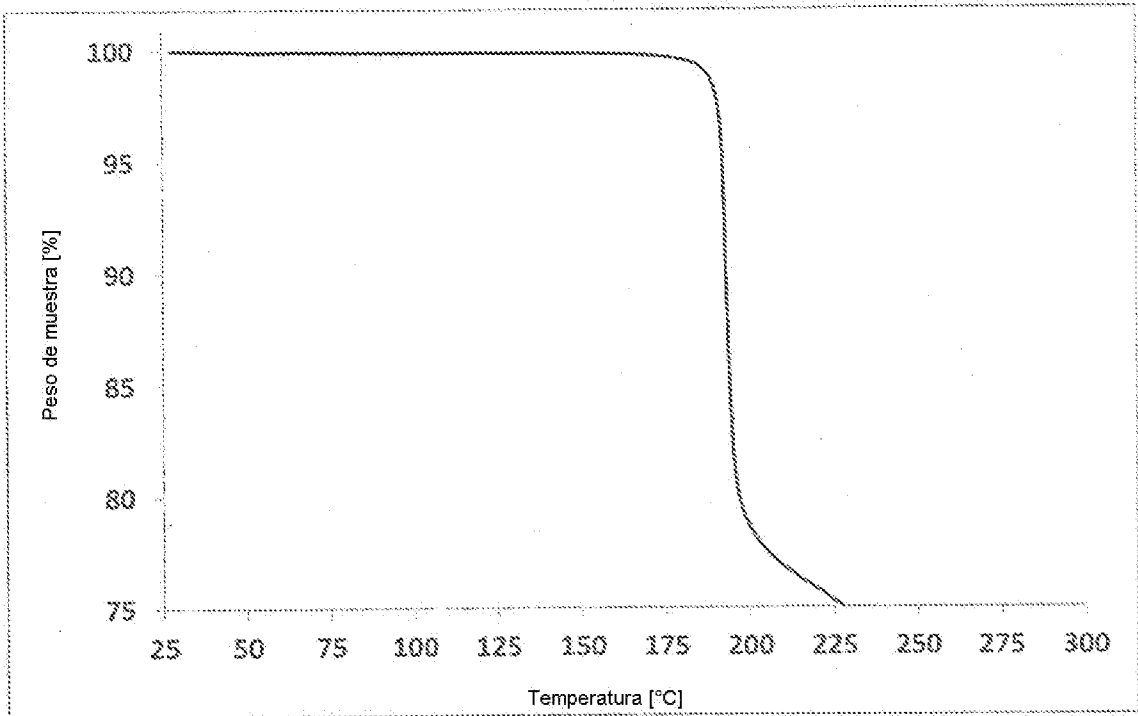


Figura 13c. Barrido de TGA de la forma de la sal de malonato de Malonato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

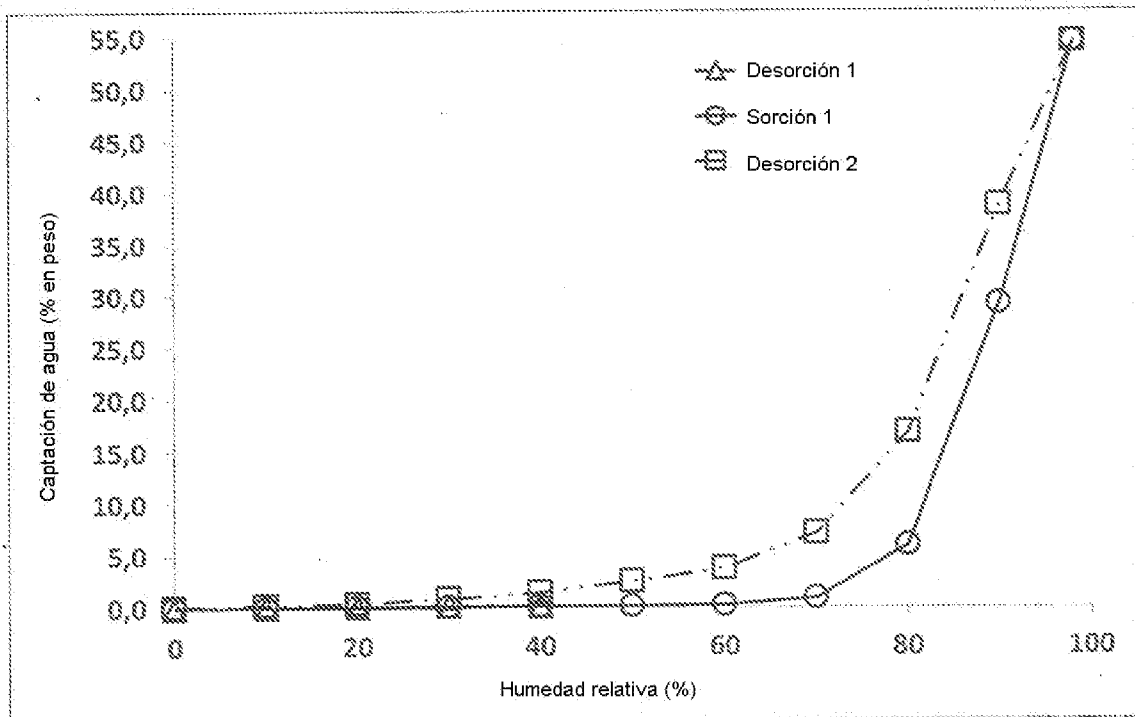


Figura 13d. Isotherma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma de la sal de malonato de Malonato-NF1 (compuesto ejemplar)

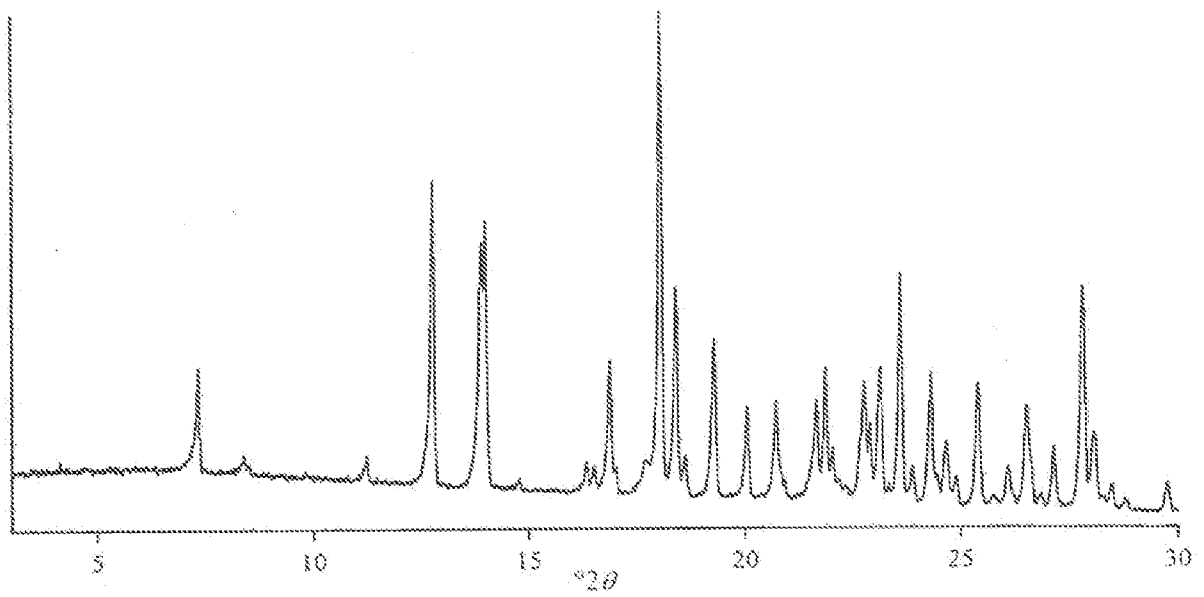


Figura 14a. Difractograma de rayos X en polvo de la forma de la sal de succinato de Succinato-NF1 (compuesto ejemplar)

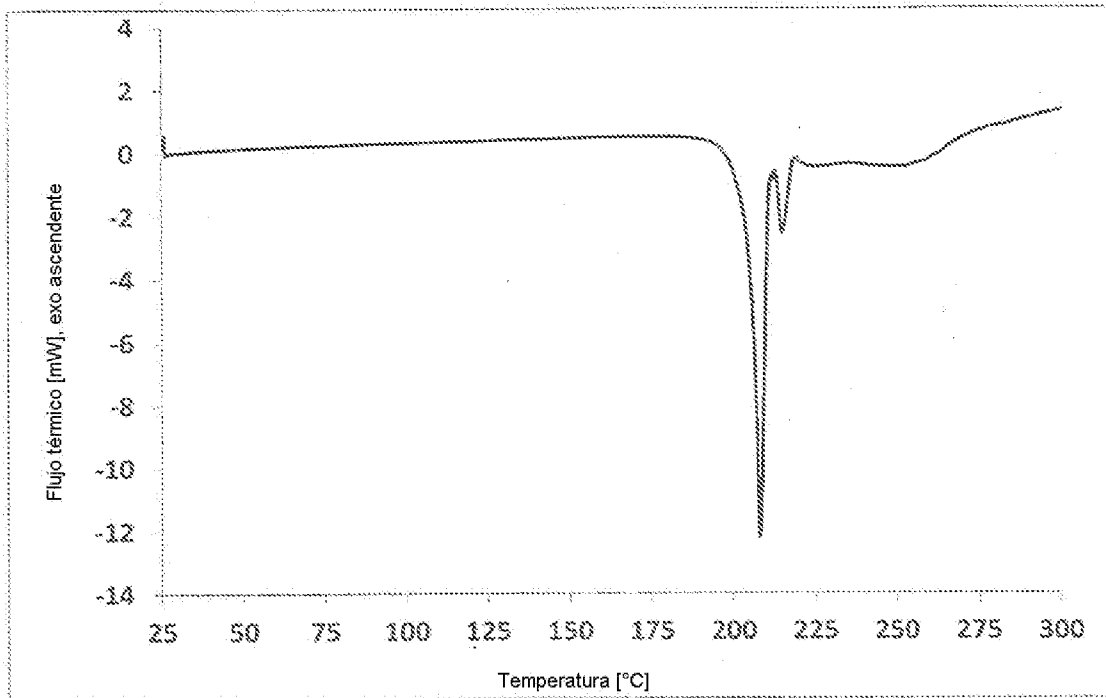


Figura 14b. Barrido de DSC de la forma de la sal de succinato de Succinato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

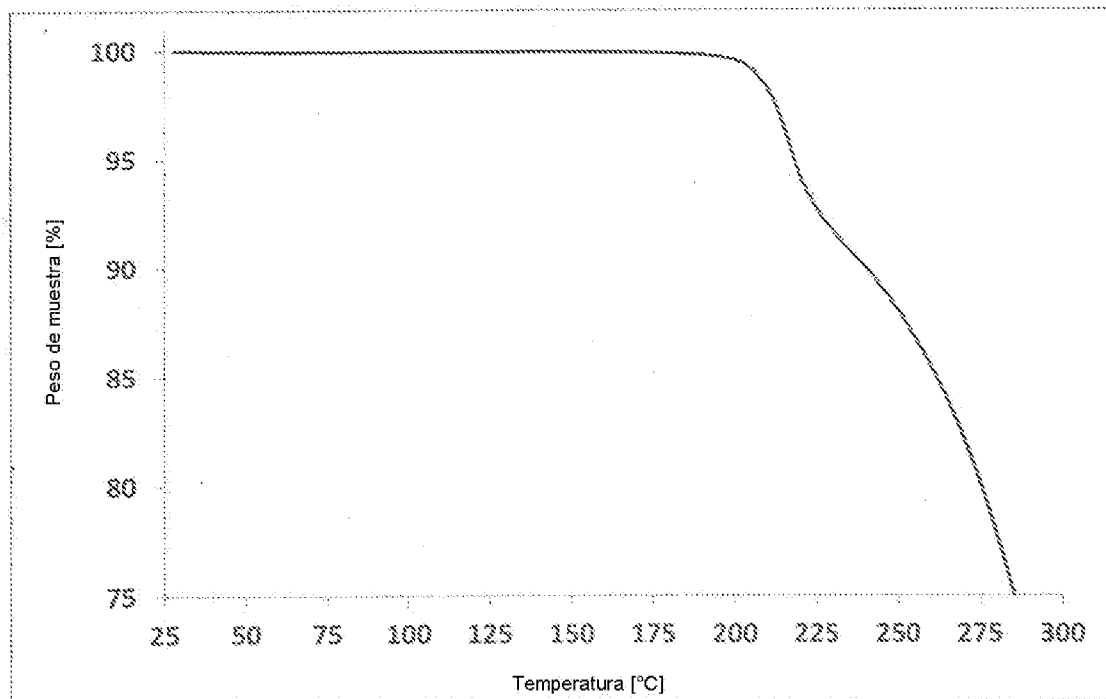


Figura 14c. Barrido de TGA de la forma de la sal de succinato de Succinato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

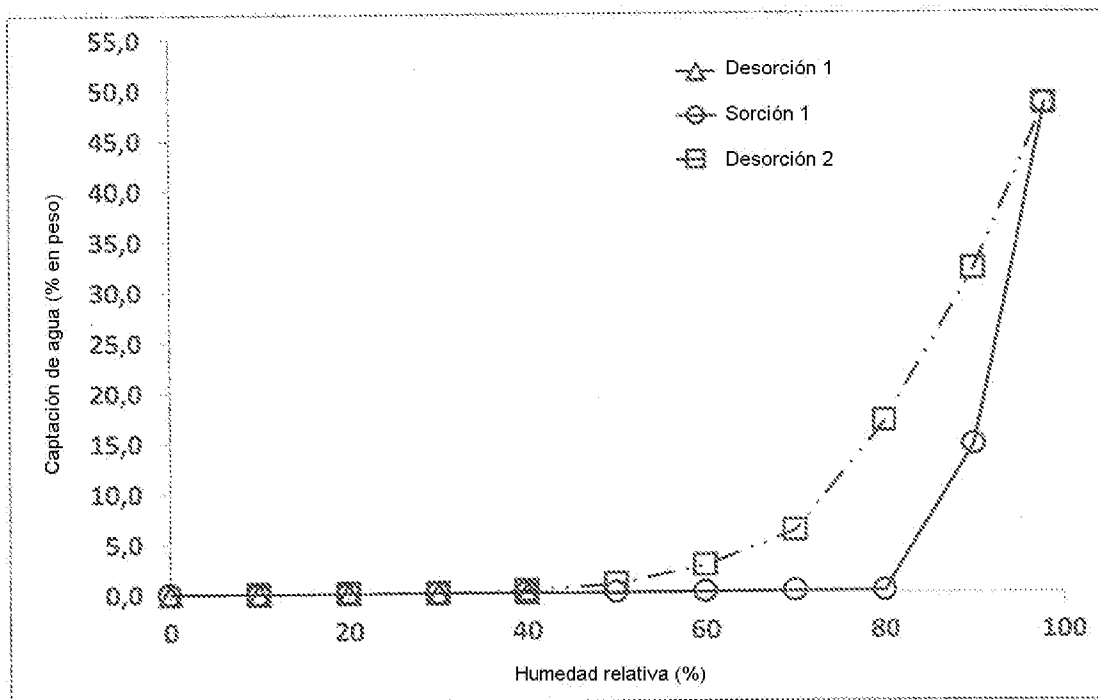


Figura 14d. Isotherma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma de la sal de succinato de Succinato-NF1 (compuesto ejemplar)

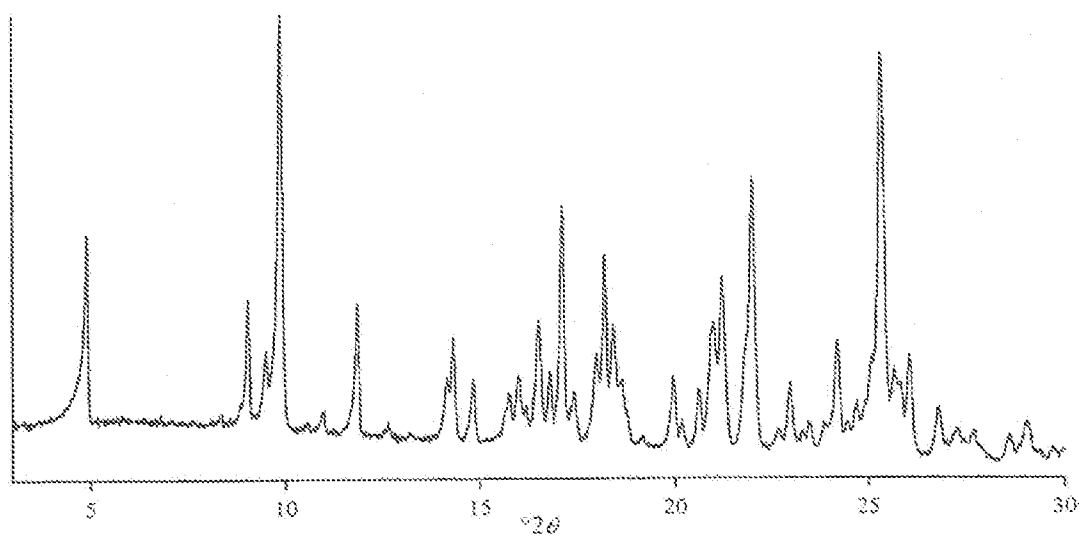


Figura 15a. Difractograma de rayos X en polvo de la forma de la sal de fumarato de Fumarato-NF1 (compuesto ejemplar)

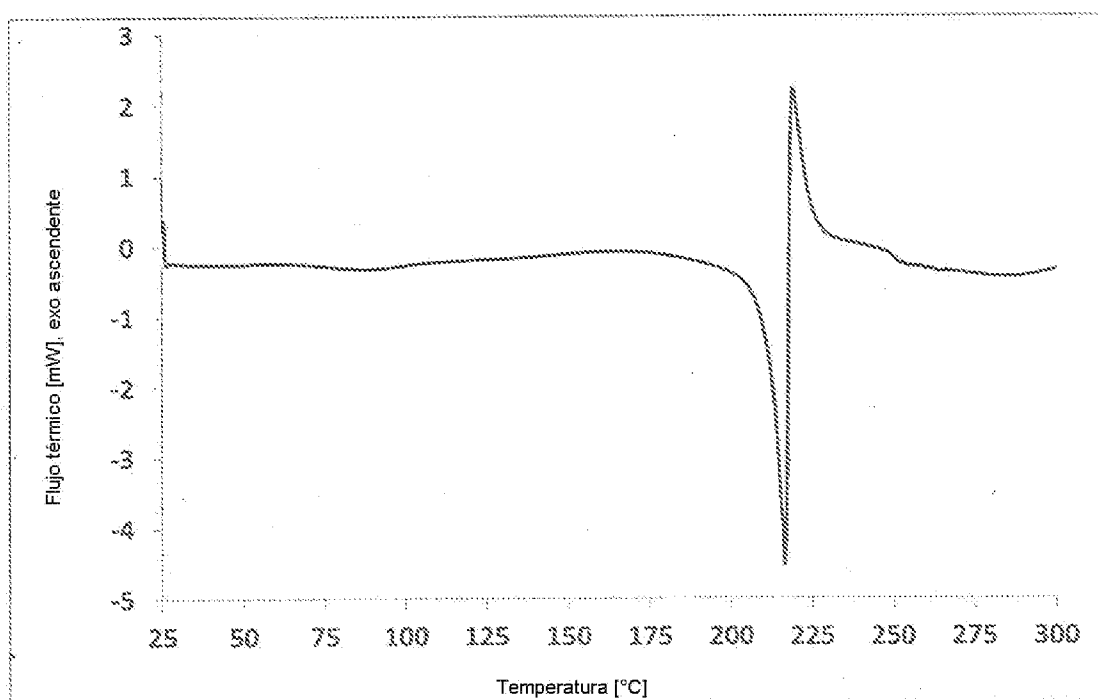


Figura 15b. Barrido de DSC de la forma de la sal de fumarato de Fumarato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

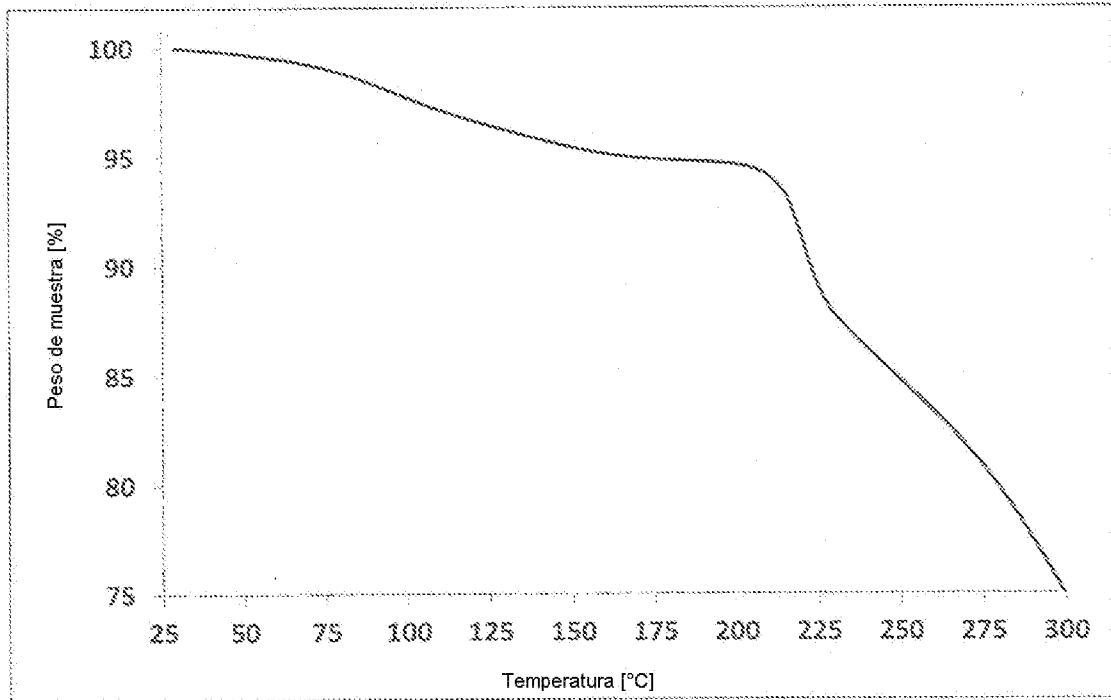


Figura 15c. Barrido de TGA de la forma de la sal de fumarato de Fumarato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

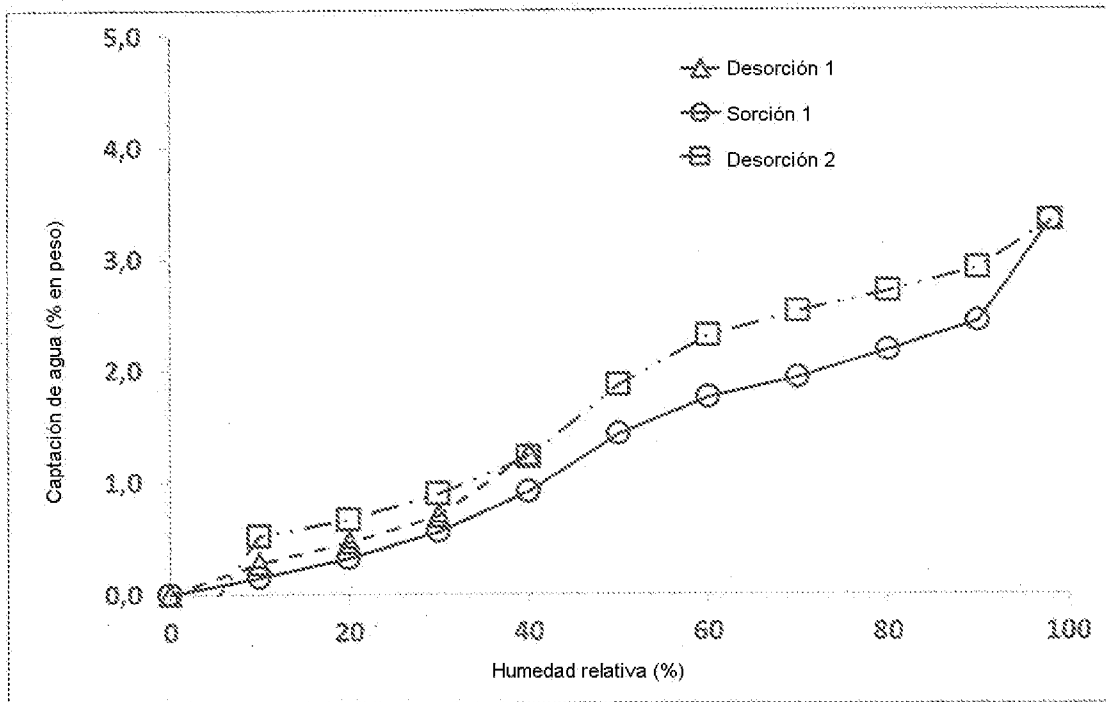


Figura 15d. Isotherma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma de la sal de fumarato de Fumarato-NF1 (compuesto ejemplar)

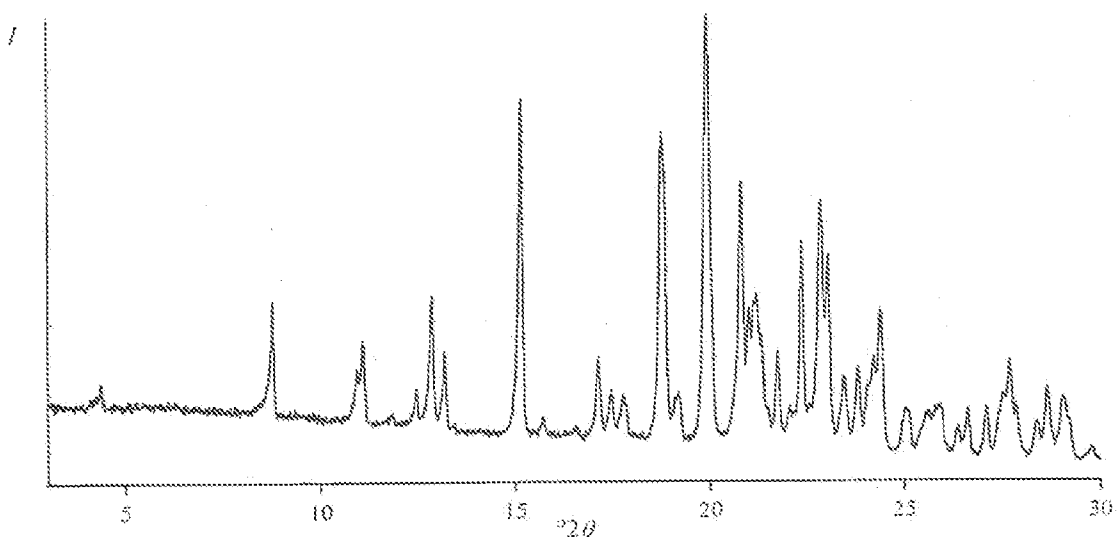


Figura 16a. Difractograma de rayos X en polvo de la forma de la sal de tartrato de Tartrato-NF1 (compuesto ejemplar)

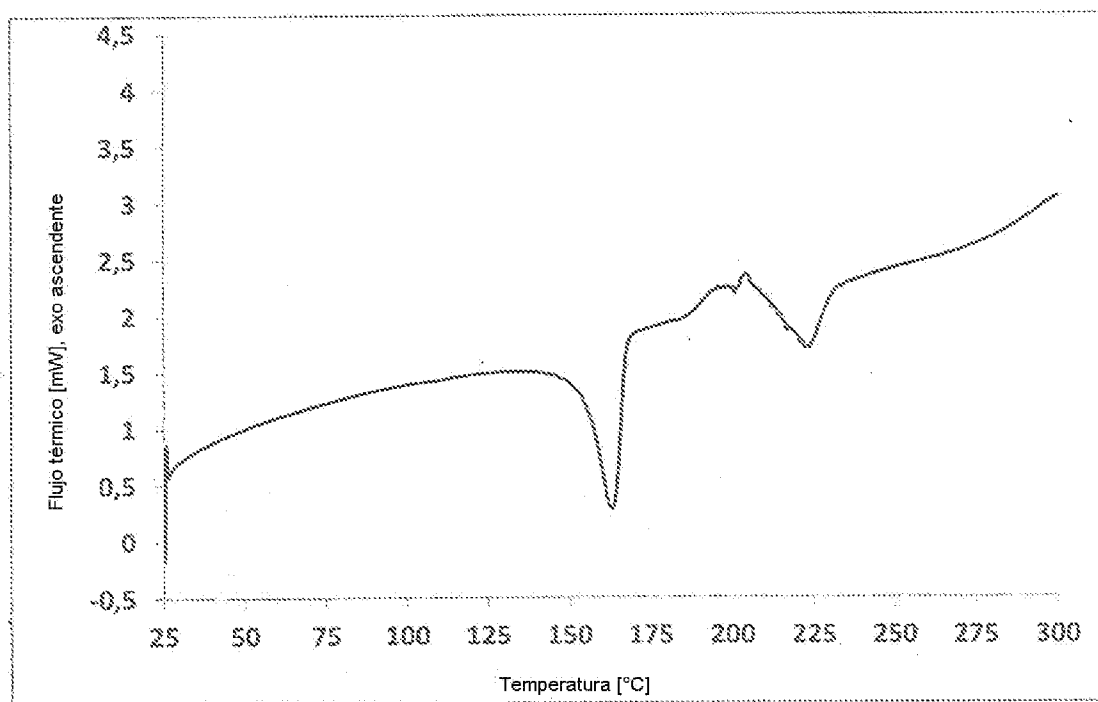


Figura 16b. Barrido de DSC de la forma de la sal de tartrato de Tartrato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

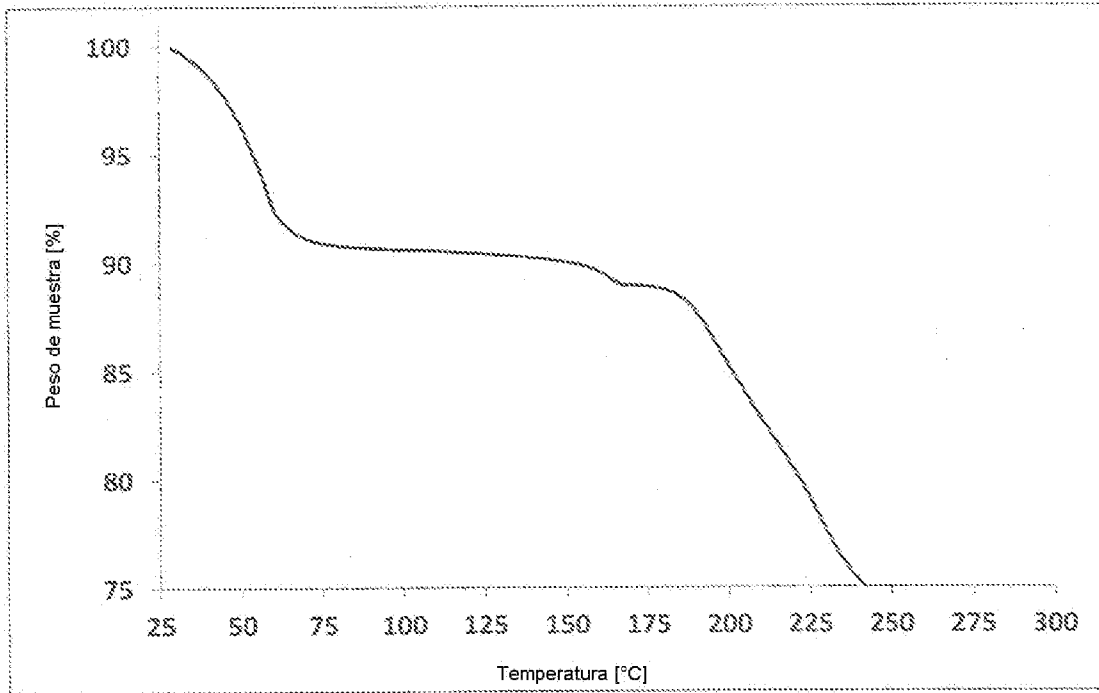


Figura 16c. Barrido de TGA de la forma de la sal de tartrato de Tartrato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

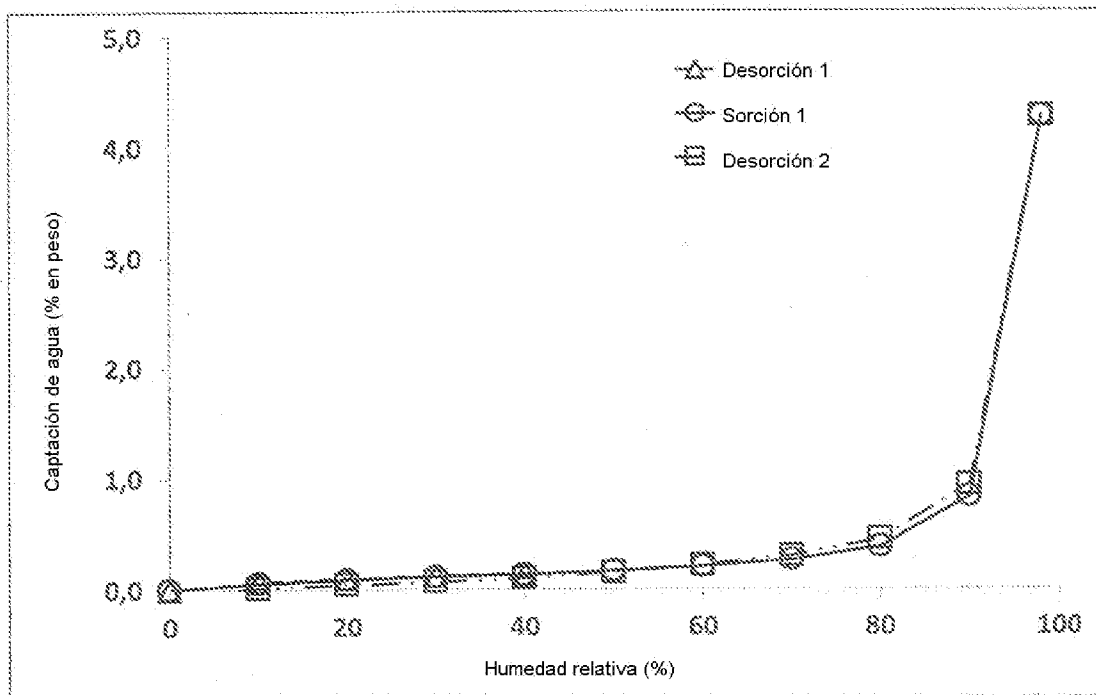


Figura 16d. Isotherma de sorción de vapor de agua (25°C) de Tartrato-NF1 (compuesto ejemplar)

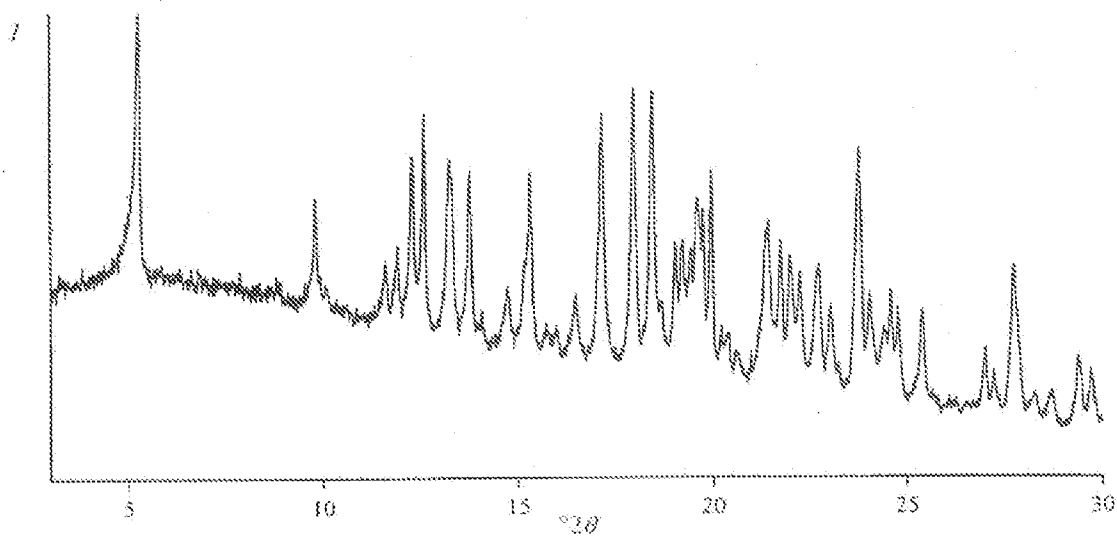


Figura 17a. Difractograma de rayos X en polvo de la forma de la sal de malato de Malato-NF1 (compuesto ejemplar)

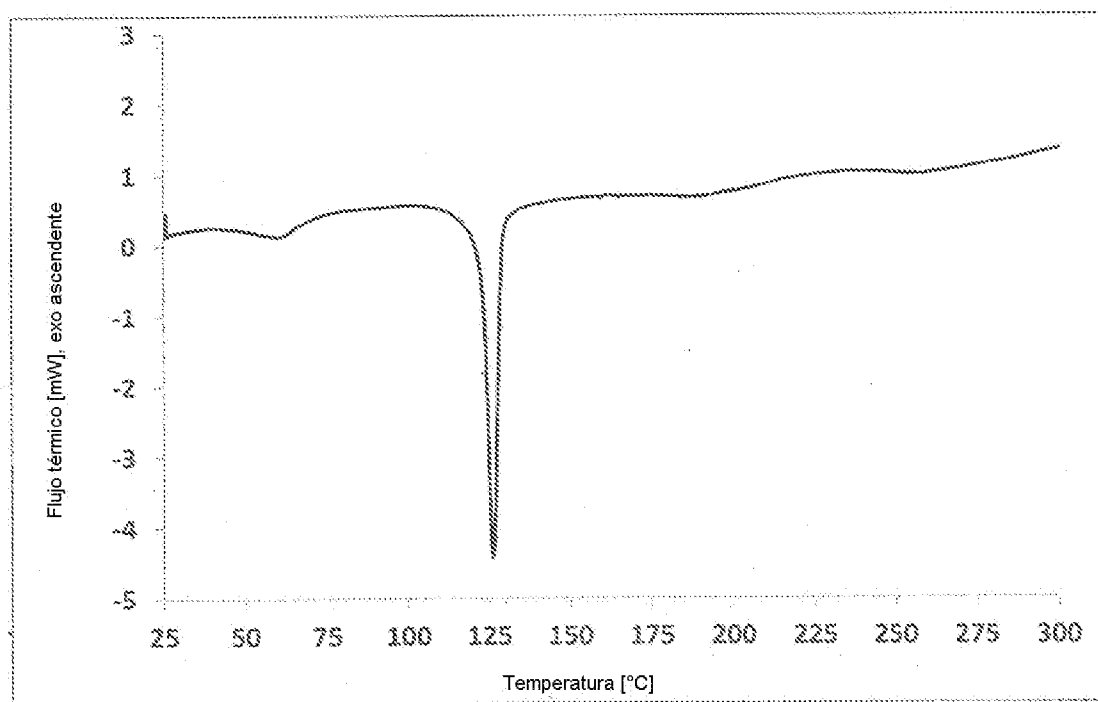


Figura 17b. Barrido de DSC de la forma de la sal de malato de Malato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

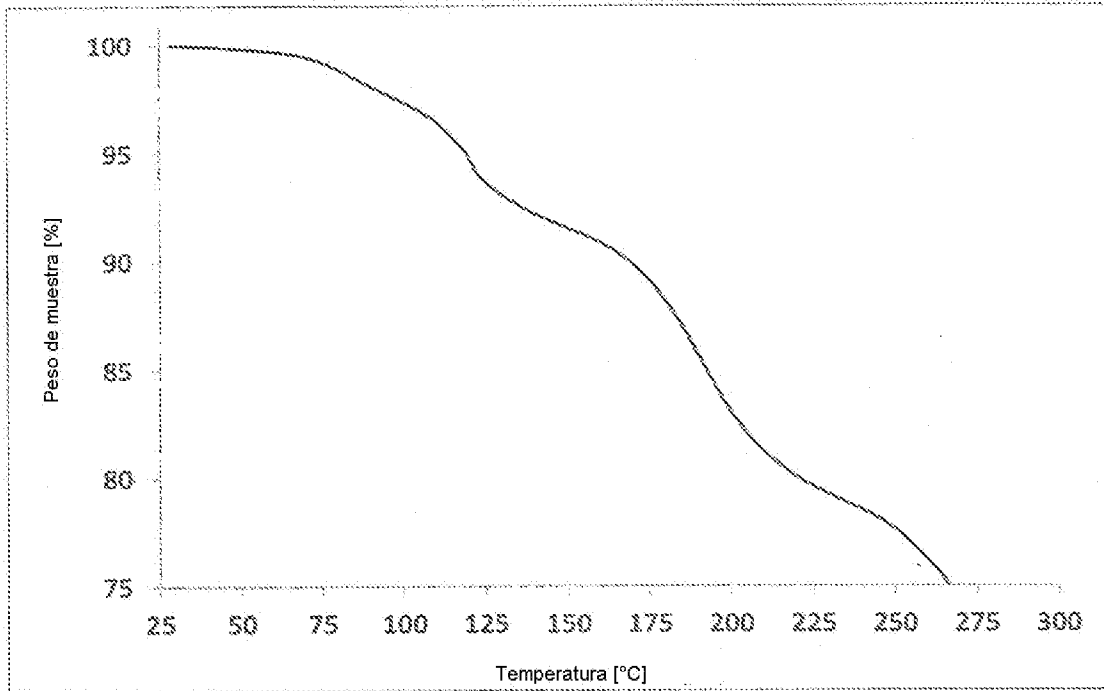


Figura 17c. Barrido de TGA de la forma de la sal de malato de Malato-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

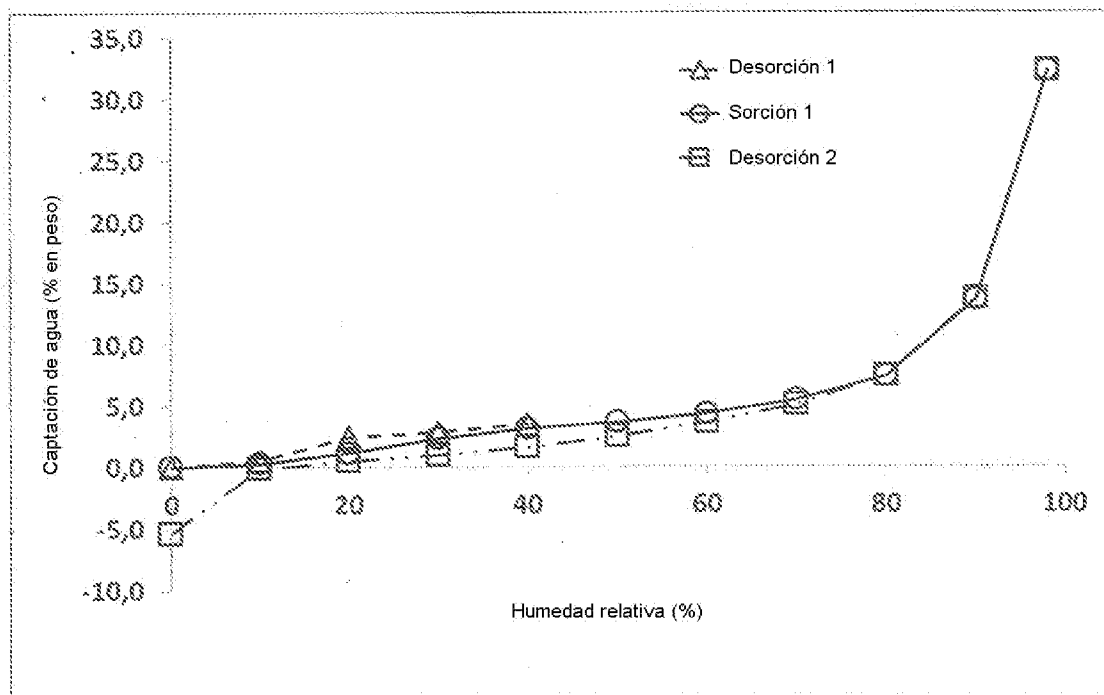


Figura 17d. Isotherma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma de la sal de malato de Malato-NF1 (compuesto ejemplar)

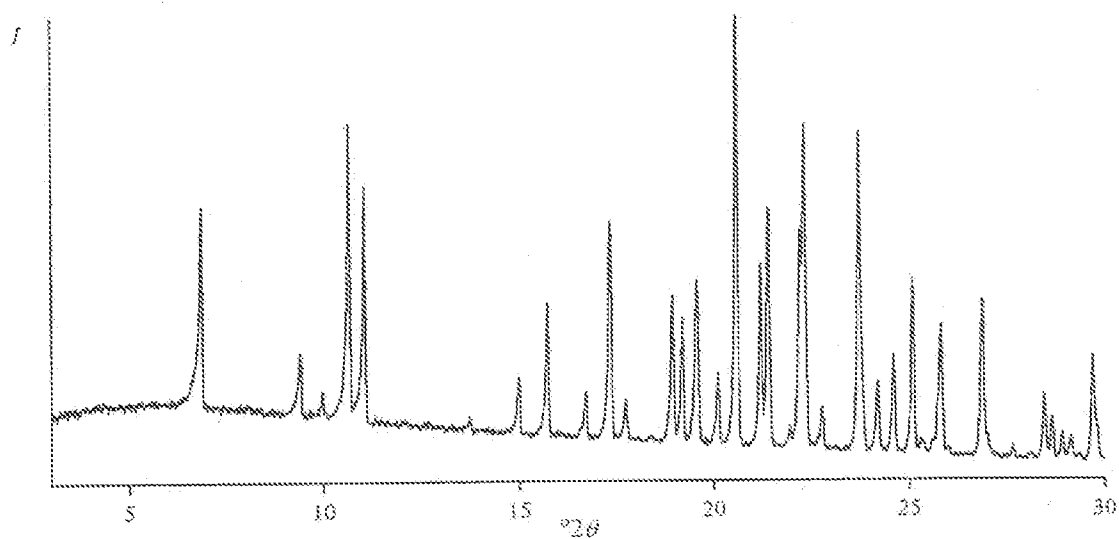


Figura 18a. Difractograma de rayos X en polvo de la forma de la sal de HBr de HBr-NF1 (compuesto ejemplar)

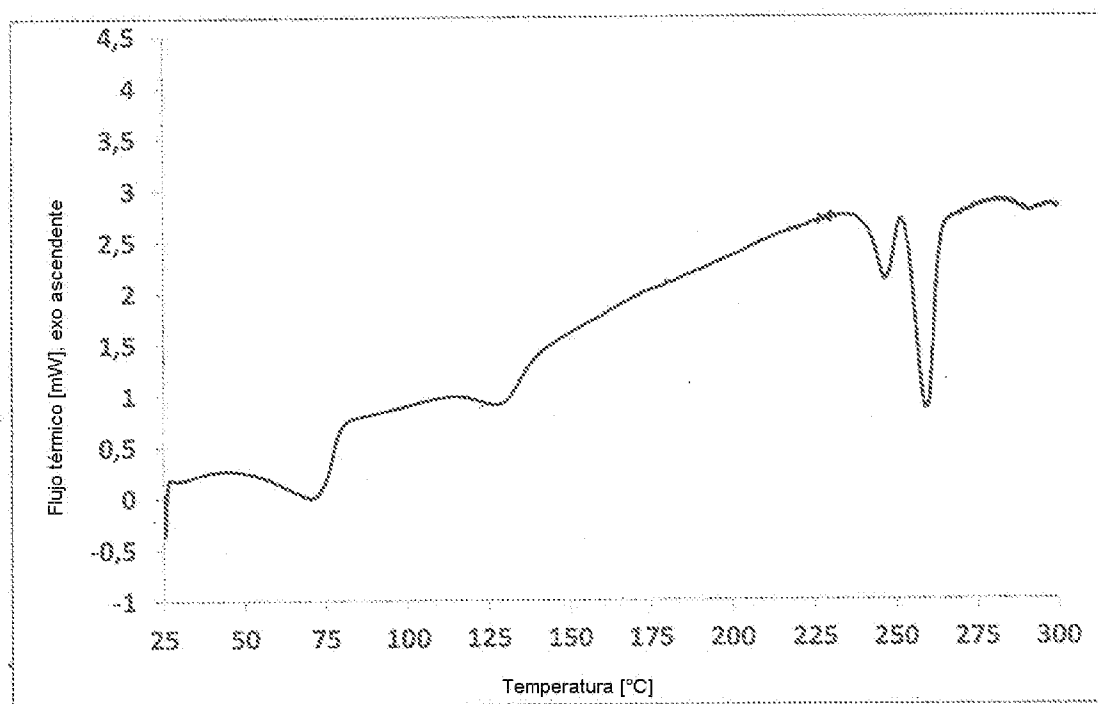


Figura 18b. Barrido de DSC de la forma de la sal de HBr de HBr-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

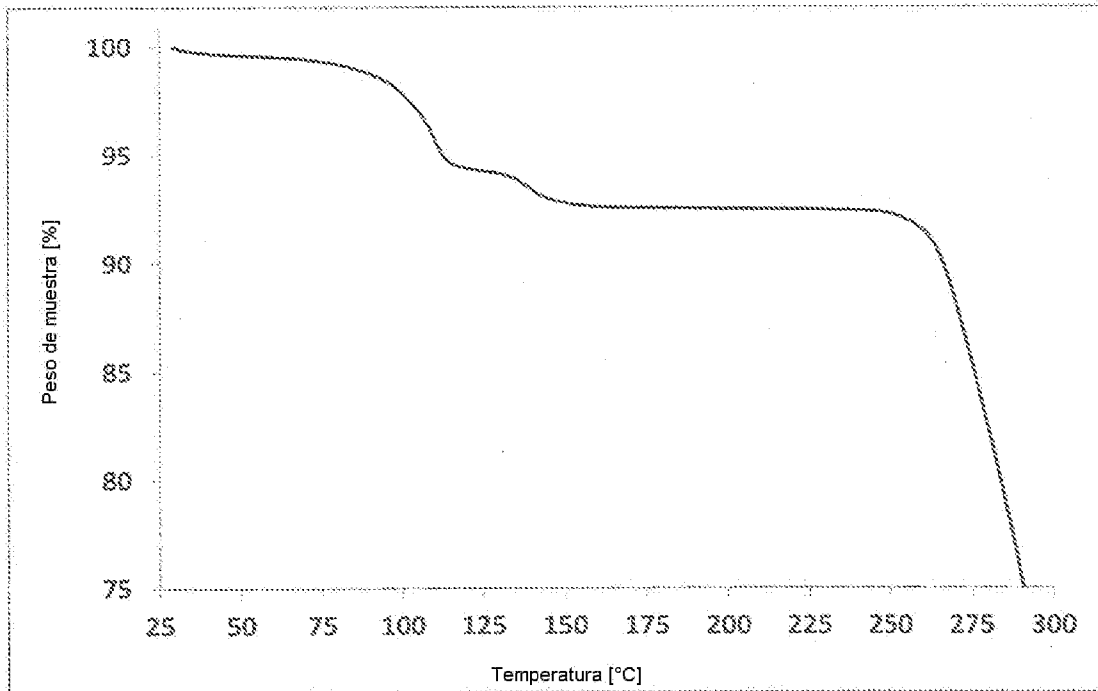


Figura 18c. Barrido de TGA de la forma de la sal de HBr de HBr-NF1 (compuesto ejemplar) (5 K/min)

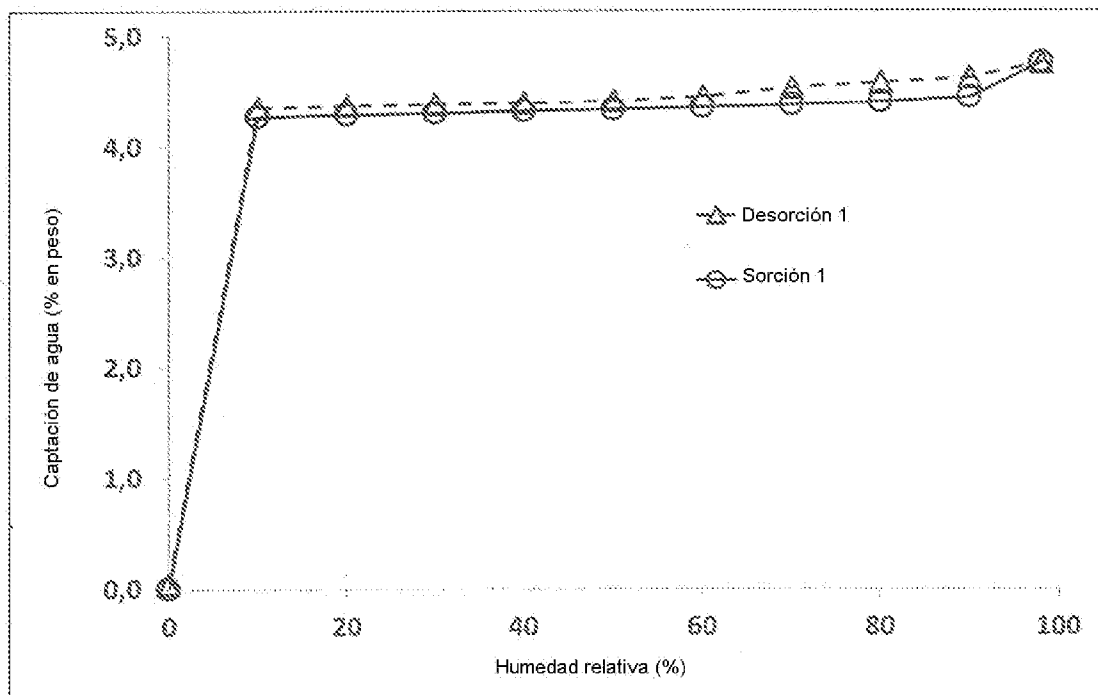


Figura 18d. Isotherma de sorción de vapor de agua (25°C) de la forma de la sal de HBr de HBr-NF1 (compuesto ejemplar)