



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 184**

51 Int. Cl.:
C07D 307/88 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05773805 .6**

96 Fecha de presentación : **20.07.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1768969**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.04.2007**

54 Título: **Micofenolato sódico cristalino.**

30 Prioridad: **29.11.2004 US 631849 P**
20.07.2004 US 589909 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.05.2010

73 Titular/es: **Teva Gyógyszergyár Zártkörűen
Működő Részvénytársaság**
Pallagi út 13
4042 Debrecen, HU

72 Inventor/es: **Molnar, Sandor;**
Szabo, Csaba;
Tamas, Tivadar;
Hajko, Janos;
Kovacsne-Mezei, Adrienne y
Aronhime, Judith

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 340 184 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

Micofenolato sódico cristalino.

5 **Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica los derechos de las solicitudes provisionales de patente US nº 60/589.909, presentada el 20 de julio de 2004, y nº 60/631.849, presentada el 29 de noviembre de 2004.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la química del estado sólido del micofenolato sódico.

Antecedentes de la invención

15 Al final de la década de 1960, Eli Lilly dio a conocer el efecto inhibitor de la sal de micofenolato sódico (MPS) sobre el crecimiento de las células tumorales malignas en los mamíferos de sangre caliente. Actualmente, Novartis ha introducido una forma farmacéutica entérica revestida de micofenolato sódico, a la que se hace referencia como Myfortic®. El ácido micofenólico puede formarse como sal mono- o disódica. La patente sudafricana nº 6804959 describe la preparación del micofenolato mono- o disódico. El micofenolato monosódico puede aislarse después de la reacción de un equivalente molar del metóxido sódico con ácido micofenólico en una mezcla de metanol y cloroformo mediante precipitación con *n*-pentano. La preparación de la correspondiente sal disódica también se describe. En este caso, se añadieron dos equivalentes molares del metóxido de sodio a una solución de ácido micofenólico en una mezcla 2:1 benceno-cloroformo. El material evaporado se cristalizó a partir de acetona acuosa.

25 La vía sintética del documento WO 97/38689 es idéntica a la descrita en la patente sudafricana nº 6804959. El compuesto puede obtenerse en forma cristalina mediante recristalización a partir de acetona/etanol si es necesario con agua (temperatura de fusión 189-191°C).

30 La presente invención se refiere a las propiedades físicas del estado sólido del micofenolato sódico. Se puede influir en estas propiedades controlando las condiciones bajo las cuales el micofenolato sódico se obtiene en forma sólida. Las propiedades físicas del estado sólido incluyen, por ejemplo, la capacidad de fluidificación del sólido molido. La capacidad de fluidificación afecta a la facilidad con la que el material se manipula durante el tratamiento para un producto farmacéutico. Cuando las partículas del compuesto pulverulento no fluyen fácilmente entre ellas, un experto en la forma farmacéutica debe considerar que para el desarrollo de un comprimido o una cápsula, puede requerir la utilización de deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal, talco, almidón o fosfato cálcico tribásico.

Otra importante propiedad del estado sólido de un compuesto farmacéutico es la velocidad de disolución en el agua. La velocidad de disolución de un compuesto activo en el líquido estomacal de un paciente puede tener consecuencias terapéuticas, ya que impone un límite superior a la velocidad a la cual un principio activo administrado oralmente puede alcanzar el torrente sanguíneo del paciente. La velocidad de disolución debe tenerse en consideración para las formas farmacéuticas tipo jarabe, elixires y otros medicamentos líquidos. La forma del estado sólido de un compuesto puede afectar también a su comportamiento sobre la compactación y su estabilidad de almacenamiento.

45 Influyen en estas características físicas prácticas la conformación y orientación de las moléculas en la célula unitaria, que define una forma polimórfica particular de una sustancia. La forma polimórfica puede dar lugar a un comportamiento térmico distinto del material amorfo o de otra forma polimórfica. El comportamiento térmico se mide en el laboratorio mediante técnicas tales como la temperatura de fusión capilar, el análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría de escaneo diferencial (DSC), y puede utilizarse para distinguir algunas formas polimórficas de otras. Una forma polimórfica particular puede asimismo dar lugar a distintas propiedades espectroscópicas que pueden detectarse mediante cristalografía de rayos X, espectrometría RMN C del estado sólido y espectrometría infrarroja.

50 El documento WO2004/020426 da a conocer la preparación de micofenolato sódico haciendo reaccionar el ácido micofenólico o su sal amónica o dibencil-amónica con una sal sódica del ácido carboxílico C₂ a C₁₀. El ácido micofenólico se convierte en su sal amónica reaccionando con amoníaco. Este compuesto reacciona con acetato sódico para obtener la sal sódica del ácido micofenólico.

55 El documento WO 2004/064806 da a conocer formas polimórficas adicionales del micofenolato sódico y del ácido micofenólico.

60 *Sal monosódica*

La patente sudafricana nº 68/4.959 proporciona un ejemplo para preparar la sal de micofenolato monosódico (Ejemplo 3). El metilato sódico en metanol anhidro se añadió al ácido micofenólico en cloroformo, precipitándose entonces la sal monosódica añadiendo *n*-pentano y recuperándolo mediante filtración y secado al vacío.

65 El Acta Chrtystallographica Sec. C, (2000), C56, 432-433, describe otro procedimiento para producir micofenolato monosódico. Una solución metanólica del ácido micofenólico comercializado se trató con un equivalente de

ES 2 340 184 T3

metanolato sódico. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó hasta sequedad al vacío. La temperatura de fusión del producto fue de 463 K (190°C). Los cristales únicos crecieron por evaporación y enfriamiento de una solución de agua/acetato de etilo desde 323K a la temperatura ambiente. Asimismo, se describe la estructura cristalina del micofenolato sódico producido, medido mediante un difractor de cristal único.

5 Basándose en los parámetros dados del cristal, el difractograma calculado del polvo, llevado a cabo en el contexto de la presente invención, muestra que la forma cristalina obtenida es la forma cristalina denominada forma M2. La forma M2 es una forma anhidra. La forma M2 se caracteriza por un patrón XRD de polvo con picos a los 5,3, 8,0, 9,8, 10,7 y $21,9 \pm 0,2$ grados 2 theta (figura 3) y picos FTIR a 1719, 1571, 1317, 1266, 1134 y 927 cm^{-1} (figura 4).
10 La forma M2 puede caracterizarse además por picos XRD en 13,6 y $19,0 \pm 0,2$ grados 2 theta. La forma M2 puede caracterizarse además por picos IR en 1194, 1108, 1075, 1034, 971, 875, 826, 794 y 722 cm^{-1} . La forma M2 puede caracterizarse además por una curva DSC (figura 9).

15 El documento PCT 97/38689 describe sales de micofenolato sódico conocidas a partir de la patente sudafricana. Asimismo, describe el procedimiento para obtener la sal monosódica en forma cristalina mediante la recristalización a partir de acetona/etanol si es necesario con agua. La temperatura de fusión que se proporciona es 189-191°C.

20 J. Med. Chem. (1996), 39, 1236-1242 describe el tratamiento de una solución de ácido micofenólico en etanol con etilato sódico equimolar a temperatura ambiente y agitación durante 30 minutos. El disolvente se evaporó al vacío.

J. Pharm. Sciences (1970), 59(8), 1157-1159 asegura que el micofenolato monosódico puede formarse ajustando la lechada de ácido micofenólico a pH 7-8 con hidróxido sódico. No se proporcionan datos físicos.

25 El descubrimiento de nuevas formas polimórficas de un compuesto farmacéuticamente útil proporciona una nueva oportunidad para mejorar las características de la actuación de un producto farmacéutico. Amplía el repertorio de materiales de los que un científico de la forma farmacéutica dispone para el diseño, por ejemplo, de la forma de dosificación farmacéutica de un medicamento con un perfil diana de liberación, o con otra característica deseada.

Sumario de la invención

30 La invención comprende una forma cristalina de micofenolato monosódico denominada forma M5.

35 La invención comprende asimismo composiciones farmacéuticas que comprenden la forma micofenolato de la invención.

La presente invención proporciona micofenolato sódico anhidro. El micofenolato sódico anhidro de la presente invención puede caracterizarse además por no presentar más del 1% de la pérdida de peso. La forma M5 de micofenolato sódico que se considera a continuación, es el micofenolato sódico anhidro.

40 La forma M1 de micofenolato sódico cristalino se caracteriza por un patrón XRD de polvo con picos en 4,7, 6,6, 11,2 y $15,6 \pm 0,2$ grados 2 theta (figura 1). La forma M1 puede también caracterizarse por picos XRD en 8,2, 21,5 y $23,4 \pm 0,2$ grados 2 theta. La forma M1 puede también caracterizarse por picos FTIR en 3450, 1723, 1619, 1578, 1268 y 1132 cm^{-1} (figura 2). Además, la forma M1 puede caracterizarse por picos DSC tal como se muestra en la figura 8.

45 Un procedimiento para preparar el micofenolato sódico cristalino M1 comprende la preparación de una solución de ácido micofenólico en un alcohol C_1-C_4 ; combinar una base y una fuente de sodio con la solución para formar una mezcla; enfriar la mezcla para precipitar la forma cristalina y recuperar la forma cristalina antes de la transición a otra forma cristalina. La agitación se lleva preferentemente a cabo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas.

50 Otro procedimiento para preparar micofenolato sódico cristalino M1 comprende disolver micofenolato sódico en agua; cristalizando la forma cristalina; y recuperándola.

Otro procedimiento para preparar micofenolato sódico cristalino M1 comprende la preparación de una solución de micofenolato sódico en etanol; cristalizar la forma cristalina a partir de la solución; y recuperar la forma cristalina.

55 Otro procedimiento para preparar micofenolato sódico cristalino M1 comprende poner en contacto el micofenolato sódico cristalino con vapor de agua.

60 La forma M3 de micofenolato sódico cristalino se caracteriza por un patrón XRD de polvo con picos en 6,0, 9,3, 15,5 y $18,4 \pm 0,2$ grados 2 theta (figura 5) y picos FTIR en 3414, 1713, 1618, 1567, 1264 y 1134 cm^{-1} (figura 6). La forma M3 puede caracterizarse por un patrón XRD de polvo con picos en 7,2, 10,8, 13,8 y $24,0 \pm 0,5$ grados 2 theta. Además, la forma M3 puede caracterizarse por picos DSC tal como se representa en la figura 10.

65 El procedimiento para preparar el micofenolato sódico cristalino M3 comprende las etapas que consisten en: preparar una solución de ácido micofenólico en un alcohol C_1-C_4 , preferentemente metanol; combinar una base y una fuente de sodio con la solución para formar una mezcla; enfriar la mezcla para cristalizar la forma cristalina y recuperar ésta. La forma cristalina se seca, preferentemente.

ES 2 340 184 T3

La presente invención es un micofenolato sódico cristalino, denominado forma M5, caracterizado por un patrón XRD de polvo con picos en 9,8, 17,4, 22,2, 27,1 y 31,7 \pm 0,2 grados 2 theta (figura 7). La forma M5 puede caracterizarse además por picos XRD en 21,0, 26,3 y 31,4 \pm 0,2 grados 2 theta. Además, la forma M5 puede caracterizarse por picos DSC tal como se aprecia en la figura 11.

5

El procedimiento para preparar micofenolato sódico cristalino M5 comprende las etapas que consisten en: preparar una mezcla de micofenolato sódico y 1,4-dioxano; cristalizar la forma cristalina a partir de la mezcla; y recuperar la forma cristalina.

10 La presente invención comprende las composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente efectivas de la forma M5 de micofenolato sódico y, por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de las figuras

15 La figura 1 es un patrón característico de difracción de rayos X de polvo para la forma M1 del micofenolato monosódico.

La figura 2 es un espectro FT-IR característico de la forma M1 del micofenolato monosódico.

20 La figura 3 es un patrón característico de difracción de rayos X de polvo para la forma M2 del micofenolato monosódico.

La figura 4 es un espectro FT-IR característico de la forma M2 del micofenolato monosódico.

25 La figura 5 es un patrón característico de difracción de rayos X de polvo para la forma M3 del micofenolato monosódico.

La figura 6 es un espectro FT-IR característico de la forma M3 del micofenolato monosódico.

30 La figura 7 es un patrón característico de difracción de rayos X de polvo para la forma M5 del micofenolato monosódico.

La figura 8 es una curva característica DSC para la forma M1 del micofenolato monosódico.

35 La figura 9 es una curva característica DSC para la forma M2 del micofenolato monosódico.

La figura 10 es una curva característica DSC para la forma M3 del micofenolato monosódico.

La figura 11 es una curva característica DSC para la forma M5 del micofenolato monosódico.

40

La figura 12 es un patrón calculado XRD de un dato cristalino único de Article Acta Crystallographica Sec C. (2000), C56, 432-434.

Descripción detallada de la invención

45

La presente invención proporciona una forma cristalina de micofenolato monosódico denominada forma y sus preparaciones. La invención comprende asimismo las composiciones farmacéuticas que comprenden las formas micofenolato de la invención.

50 El micofenolato sódico anhidro de la presente invención puede caracterizarse por no presentar más del 1% de la pérdida de peso. La forma M5 de micofenolato sódico que se considera a continuación, es el micofenolato sódico anhidro.

Forma M1

55

La forma M1 de micofenolato sódico cristalino se caracteriza porque presenta por lo menos un patrón de XRD de polvo con picos en 4,7, 6,6, 11,2 y 15,6 \pm 0,2 grados 2 theta (figura 1) o picos FTIR en 3450, 1723, 1619, 1578, 1268 y 1132 cm^{-1} (figura 2). La forma M1 puede además caracterizarse por picos XRD en 8,2, 21,5 y 23,4 \pm 0,2 grados 2 theta. La forma M1 puede caracterizarse además por picos IR en 1192, 1106, 1077, 1030, 971, 950, 921, 875, 794, 761, 723, y 666 cm^{-1} . La forma M1 es un hidrato que tiene entre 3,5 y 5,0% aproximadamente de agua, medida mediante TGA y Karl-Fisher. El pico de fusión DCS de la forma M1 es de aproximadamente 190-191°C (figura 8). La forma M1 puede estar sustancialmente libre de otras formas cristalinas del micofenolato sódico. "Sustancialmente libre de otras formas cristalinas", tal como se utiliza en la presente memoria, hace referencia a que otras formas cristalinas representan menos o son iguales a aproximadamente 10% en peso de la muestra. La forma M1 es un monohidrato.

65

Un procedimiento para preparar el micofenolato sódico cristalino M1 comprende la preparación de una solución de ácido micofenólico en un alcohol C₁-C₄; combinar una base y una fuente de sodio con la solución; enfriar la mezcla y recuperar la forma cristalina. La recuperación se lleva a cabo en el intervalo de 1 a 5 horas aproximadamente, porque

ES 2 340 184 T3

el tiempo adicional puede causar una transformación en otra forma. El procedimiento para preparar la forma M1 de micofenolato sódico incluye disolver MPA en un alcohol, preferentemente metanol, preferentemente con agitación; añadir a la mezcla reactiva una base y una fuente de sodio, gota a gota, aproximadamente a temperatura ambiente, y con agitación; enfriar la mezcla reactiva a aproximadamente -15°C; permitir la mezcla reactiva a aproximadamente -15°C, preferentemente durante aproximadamente 3 horas; y secar el producto aislado, preferentemente entre 40 y 45°C en un horno al vacío.

Tal como se ejemplifica, a una solución de MPA en metanol, con agitación, preferentemente a una concentración de entre 5 y 10 ml/g, se añade una fuente de sodio. Preferentemente se añade una solución al 30% de metóxido de sodio en metanol, más preferentemente gota a gota y a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se enfría entonces, más preferentemente a una temperatura inferior a 0°C aproximadamente, muy preferentemente inferior a -15°C. Preferentemente, el enfriamiento se lleva a cabo rápidamente, en el intervalo aproximadamente de 1 hora, agitándose entonces durante 1-3 horas aproximadamente o hasta la precipitación completa. El producto precipitado se recupera y puede secarse a una temperatura de entre 40 y 45°C aproximadamente en un horno al vacío.

La forma M1 puede también prepararse secando una solución de micofenolato sódico en agua. El procedimiento para preparar la forma M1 de micofenolato sódico incluye disolver el micofenolato sódico en agua a temperatura elevada, preferentemente a aproximadamente 60°C, preferentemente con agitación, permitiendo que la solución se enfríe a aproximadamente la temperatura ambiente, y evaporando la solución hasta sequedad. El secado puede llevarse a cabo bajo presión ambiental o reducida.

Otro procedimiento para preparar la forma M1 de micofenolato sólido cristalino comprende preparar una solución de ácido micofenólico en una cetona C₃-C₈; combinando una base y una fuente de sodio con la solución para formar una mezcla; cristalizando la forma cristalina a partir de la mezcla; y recuperando la forma cristalina. La forma M1 es también preparada mediante cristalización a partir de la acetona, en presencia de iones sódicos, añadiendo metanol.

Otro procedimiento para preparar micofenolato sódico cristalino M1 comprende la preparación de una solución de micofenolato sódico en etanol, preferentemente etanol absoluto; cristalizar la forma cristalina a partir de la solución; y recuperar la forma cristalina. Preferentemente, la solución de la etapa se calienta, preferentemente a una temperatura de por lo menos de aproximadamente 60°C y más preferentemente a aproximadamente la temperatura de reflujo. La solución se enfría, preferentemente, más preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente, permitiéndose que cristalice por la noche.

Otro procedimiento para preparar micofenolato sódico cristalino M1 comprende poner en contacto el micofenolato sódico cristalino con vapor de agua. La forma del micofenolato sódico cristalino es preferentemente la forma M3. Preferentemente, el micofenolato sódico cristalino se sitúa en una cámara higroscópica con una humedad relativa aproximada del 100%, preferentemente a la temperatura ambiente, y preferentemente durante una semana aproximadamente o hasta que se obtiene la forma M1.

Forma M3

La forma M3 de micofenolato sódico cristalino se caracteriza por un patrón de XRD de polvo con picos en 6,0, 9,3, 15,5 y 18,4 ± 0,2 grados 2 theta (figura 5). y picos FTIR en 3414, 1713, 1618, 1567, 1264 y 1134 cm⁻¹ (figura 6). La forma M3 puede caracterizarse por picos XRD en 7,2, 10,8, 13,8 y 24,0 ± 0,2 grados 2 theta. Además, la forma M3 puede caracterizarse por picos IR en 1415, 1312, 1202, 1108, 1078, 1034, 972, 947, 922, 877, 827, 809, 793, y 722 cm⁻¹. La forma M3 puede estar sustancialmente libre de otras formas cristalinas de micofenolato sódico. La forma M3 posee una temperatura de fusión de aproximadamente 157 a 158°C, seguida por una transición sólido-sólido exotérmica, causada por la transformación de la forma M3 a la forma M2, que muestra un pico DSC de fusión entre aproximadamente 188 y aproximadamente 190°C aproximado (figura 10). La pérdida ponderal de masa desde el calentamiento hasta la fusión es de 0,7%, medido mediante TGA (0,8% por KF). La forma M3 es anhidra.

La forma M3 se obtiene generalmente mediante cristalización a partir de un alcohol C₁ a C₄, preferentemente metanol, seguido por una agitación prolongada. La forma M3 se ha obtenido después de dejar los cristales durante un tiempo prolongado, más de aproximadamente 15 horas, más preferentemente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 25 horas, en la mezcla reactiva, sin agitación, o con presencia de hidróxido sódico o etóxido sódico en ausencia de enfriamiento. La agitación prolongada en la mezcla reactiva apunta a una transición de otras formas a la forma M3 en metanol a lo largo del tiempo. Tal como se ejemplifica, el procedimiento incluye (a) disolver MPA en metanol con agitación, (b) añadir una base y una fuente de sodio a la mezcla reactiva sometida a agitación, gota a gota a temperatura ambiente, (c) enfriar la mezcla reactiva a -15°C durante 1 hora; (d) agitar la mezcla reactiva a -15°C durante 20-24 horas más, (e) filtrar el producto precipitado, (f) lavar el producto aislado con metanol, y (g) secar el producto aislado a 40-45°C en un horno al vacío.

Forma M5

La presente invención es un micofenolato sódico cristalino, denominado forma M5, caracterizado por un patrón de XRD de polvo con picos en 9,8, 17,4, 22,2, 27,1 y 31,7 ± 0,2 grados 2 theta (figura 7). La forma M5 puede caracterizarse además por picos XRD en 21,0, 26,3 y 31,4 ± 0,2 grados 2 theta. La forma M5 puede estar sustancialmente libre de otras formas cristalinas de micofenolato sódico. La forma M5 es una forma anhidra que muestra un pequeño

ES 2 340 184 T3

pico endotérmico DSC en el intervalo de 169-171°C y un pico de fusión DCS en el intervalo de aproximadamente 205 a aproximadamente 221°C (figura 11). La pérdida ponderal es del 0,8%, medida mediante TGA. La forma 5 es anhidra.

5 La invención proporciona un procedimiento para preparar la forma M5 del micofenolato sódico. La forma M5 puede obtenerse a partir del 1-4-dioxano. El procedimiento implica calentar una mezcla de micofenolato sódico y 1-4-dioxano, para obtener una solución, preferentemente a aproximadamente 80°C o a la temperatura de reflujo, seguido por cristalización de la forma cristalina a partir de la mezcla, preferentemente, enfriando la solución a la temperatura ambiente. Finalmente, la forma cristalina se recupera.

10 Preferentemente, la relación del 1-4-dioxano al micofenolato sódico es superior a aproximadamente 100 ml/g.

Preparación de formas polimórficas mediante formación del micofenolato sódico

15



25 El micofenolato sódico se obtuvo cuando MPA se hizo reaccionar con NaOMe metanólico en distintos disolventes, y el producto se cristalizó. Se obtuvieron las formas M1 o M2 o M3.

Preparación de formas polimórficas mediante recristalización del micofenolato sódico

30 Pureza de las formas polimórficas: Las formas cristalinas en la patente no contienen más que aproximadamente 5% de cualesquiera otras formas cristalinas.

35 El tamaño de la partícula única medido mediante el microscopio de luz polarizante de las formas cristalinas que se describe en la invención es inferior a aproximadamente 100 micrómetros.

40 También se investigó la capacidad higroscópica de las formas cristalinas M1, M2 y M3 del micofenolato monosódico. Las formas M1, M2 y M3 se expusieron a distintos niveles de humedad durante una semana, y después de alcanzar el equilibrio se analizaron mediante TGA y XRD con respecto al contenido acuoso y a la estructura cristalina. La Tabla 1 resume los resultados:

TABLA 1

45

Formas cristalinas	Resultados		
	%RH	LOD (%)	forma
M1	20	4,5	M1
	40	4,9	M1
	60	5,1	M1
	80	5,2	M1
	100	31,2	M1
M2	40	0,1	M2
	60	0,2	M2
	80	0,4	M2
	100	45,2	M1
M3	40	1,5	M3>>M1
	60	2,3	M3+M1
	80	4,9	M1
	100	34,3	M1

65

ES 2 340 184 T3

A partir de los resultados puede establecerse que entre las formas de sales monosódicas, la forma más estable a temperatura ambiente y con una humedad relativa alta, es la forma M1 monohidrato.

5 El contenido acuoso en equilibrio de M1 es de aproximadamente 5%. Todas las formas cristalinas ensayadas se transforman a M1 cuando alcanzan este contenido acuoso.

En el caso de todas las muestras ensayadas, se midió un nivel muy alto de contenido acuoso al 100% de humedad relativa.

10 Los representantes de formas cristalinas de micofenolato monosódico, M1 y M2, se calentaron en un horno a presión atmosférica, a 130°C y 170°C durante 30 minutos. Las muestras se analizaron mediante XRD antes y después del calentamiento. Los resultados se resumen en la Tabla 2.

15

TABLA 2

Transformación de formas cristalinas mediante calentamiento

20

Forma cristalina antes de calentamiento (XRD)	Forma cristalina después de calentamiento (XRD)	
	130°C, 30 min.	170°C, 30min.
M1	M3>>M1	Sin datos
25 M2	M2	M2

25

30 Puede apreciarse a partir de la tabla que el calentamiento de las muestras de micofenolato sódico provoca un cambio máximo en la forma cristalina, excepto para la forma M2 de la sal monosódica.

Esta forma es la forma más estable a altas temperaturas.

35 La forma polimórfica de la presente invención contiene preferentemente menos del 30%, más preferentemente menos del 20%, más preferentemente menos del 10%, en peso, de otras formas polimórficas. El tamaño de la partícula única para la forma polimórfica de la presente invención es inferior a aproximadamente 100 micrómetros, medido mediante el microscopio de luz polarizante de cristal que se describe en la invención.

40 El material inicial que se utiliza para los procedimientos de la presente invención, sino se especifica lo contrario, puede ser cualquier forma cristalina o amorfa del micofenolato sódico o ácido, incluyendo varios solvatos e hidratos.

Los procedimientos de la presente invención pueden llevarse también a cabo como la última etapa de los procedimientos de la técnica anterior que sintetizan el micofenolato sódico.

45 La base y la fuente de sodio, tal como se utilizan a través de toda esta invención, pueden ser distintos, o pueden ser los mismos. Por ejemplo, el metóxido sódico, el etóxido sódico, o el hidróxido sódico, pueden utilizarse tanto como la base y la fuente del sodio. La base y la fuente de sodio preferidas es el metóxido sódico.

50 Muchos procedimientos de la presente invención implican la cristalización fuera de un disolvente particular. Un experto en la materia apreciará que las condiciones relativas a la cristalización pueden modificarse sin que afecten a la forma de la forma polimórfica obtenida. Por ejemplo, cuando se mezcla micofenolato sódico en un disolvente para formar una solución, puede requerirse el calentamiento de la mezcla para disolver completamente el material inicial. Si el calentamiento no clarifica la mezcla, la mezcla puede diluirse o filtrarse. Para filtrar, la mezcla caliente puede pasarse a través de un papel, fibra de vidrio u otro material membranoso, o de un agente clarificante como la celita. 55 Dependiendo del equipo utilizado y de la concentración y temperatura de la solución, el dispositivo filtrante puede necesitar ser sometido a un precalentamiento para evitar una cristalización prematura.

60 Las condiciones pueden también cambiarse para inducir la precipitación. Una forma preferida de inducir la precipitación es reducir la solubilidad del disolvente. La solubilidad del disolvente puede reducirse, por ejemplo, enfriando el disolvente o añadiendo un antidisolvente.

65 En una forma de realización, se añade un antidisolvente a una solución para disminuir su solubilidad para un compuesto particular, dando lugar, pues, a la precipitación. Otra forma de acelerar la cristalización es sembrando con un cristal del producto o arañando la superficie interna del recipiente de cristalización con una varilla de cristal.

Además de los principios activos, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener uno o más excipientes. Los excipientes se añaden a la composición con diversos propósitos.

ES 2 340 184 T3

Los diluyentes aumentan el volumen de una composición farmacéutica sólida y pueden constituir una forma de dosificación farmacéutica que aloje una composición más adaptada para el paciente y resulte más fácilmente manipulable. Los diluyentes para composiciones sólidas incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), celulosa microfina, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, carbonato cálcico, sulfato cálcico, azúcar, dextratos, dextrina, dextrosa, dihidrato fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico tribásico, caolín, carbonato magnésico, óxido magnésico, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos (por ejemplo, Eudragit®), cloruro potásico, celulosa en polvo, cloruro sódico, sorbitol y talco.

Las composiciones farmacéuticas sólidas que son compactadas en una forma de dosificación como un comprimido, pueden incluir excipientes cuyas funciones incluyen el apoyo para unir conjuntamente el principio activo y otros excipientes después de la compresión. Los aglomerantes para composiciones farmacéuticas sólidas incluyen acacia, ácido algínico, carbómero (por ejemplo, carboxipol), carboximetilcelulosa sódica, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), glucosa líquida, silicato aluminico de magnesio, maltodextrina, metilcelulosa, polimetacrilatos, povidona (por ejemplo, Kollidon®, Plasdone®, almidón pregelatinizado, alginato sódico y almidón.

La velocidad de disolución de una composición farmacéutica sólida compacta en el estómago del paciente puede aumentarse añadiendo un desintegrante a la composición. Los desintegrantes incluyen ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Sol®, Primellose®), dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona (por ejemplo, Kollidon®, Polyplasdone®), goma guar, silicato aluminico de magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polacrilin potasio, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato sódico, glicolato sódico de almidón (por ejemplo, Explotab®), y almidón.

Los deslizantes pueden añadirse para mejorar la capacidad de flujo de la composición sólida no compactada y mejorar la exactitud de la dosificación. Los excipientes que pueden funcionar como deslizantes incluyen dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato cálcico tribásico.

Cuando una forma de dosificación tal como un comprimido se prepara mediante compactación de una composición en polvo, la composición se somete a presión de un punzón y de un colorante. Algunos excipientes y principios activos tienen una tendencia a adherirse a las superficies del punzón y del colorante, lo que puede causar que el producto tenga ahondamientos y otras irregularidades superficiales. Puede añadirse un lubricante a la composición para reducir la adhesión y facilitar la fácil liberación de la forma del producto coloreado. Los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato cálcico, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de castor hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato sódico, sulfato tauril sódico, fumarato estearil sódico, ácido esteárico, talco y estearato de zinc.

Los agentes saborizantes y los potenciadores del sabor hacen que la forma de dosificación sea más agradable para el paciente. Los agentes saborizantes habituales y los potenciadores del sabor para los productos farmacéuticos que pueden incluirse en la composición de la presente invención incluyen maltol, vanilina, etil vanilina, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etil maltol, y ácido tartárico.

Las composiciones sólidas y líquidas pueden asimismo colorearse utilizando cualquier colorante farmacéuticamente aceptable para mejorar su apariencia y/o facilitar la identificación del producto por parte de paciente, así como el nivel de dosis unitaria.

En las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención, las formas clorhidrato y cualesquiera otros excipientes sólidos se disuelven o suspenden en un portador líquido tal como el agua, aceite vegetal, alcohol, polietilenglicol, propilenglicol o glicerina.

Las composiciones líquidas farmacéuticas pueden contener agentes emulsificantes para dispersar uniformemente a través de la composición un principio activo u otro excipiente que no sea soluble en el portador líquido. Los agentes emulsificantes que pueden ser útiles en las composiciones líquidas de la presente invención incluyen, por ejemplo, gelatina, yema de huevo, caseína, colesterol, acacia, tragacanto, Chondrus, pectina, metil celulosa, carbómero, alcohol cetoestearílico y alcohol cetílico.

Las composiciones líquidas farmacéuticas de la presente invención pueden contener asimismo un agente que potencia la viscosidad para mejorar la sensibilidad bucal del producto y/o tapizar el revestimiento del tracto gastrointestinal. Dichos agentes incluyen acacia, bentonita ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica o sódica, alcohol cetoestearílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma guar gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, alcohol polivinílico, povidona, carbonato de propileno, propilenglicol alginato, alginato sódico, glicolato sódico de almidón, tragacanto almidón y goma xantán.

Los agentes edulcorantes tales como sorbitol, sacarina, sacarina sódica, sacarosa, aspartano, fructosa, manitol y azúcar invertida pueden añadirse para mejorar el gusto.

Los agentes conservantes y quelantes tales como alcohol, benzoato sódico, tolueno hidroxilo butilado, anisol hidroxilo butilado y ácido etilendiamino tetraacético pueden añadirse a niveles que sean seguros para la ingestión para mejorar la estabilidad del almacenamiento.

ES 2 340 184 T3

Una composición líquida según la presente invención puede contener también un tampón tal como el ácido gluconico, el ácido láctico, el ácido cítrico o el ácido acético, gluconato sódico, lactato sódico, citrato sódico o acetato sódico.

5 La selección de los excipientes y las cantidades para utilizar pueden determinarse fácilmente mediante el científico de la forma farmacéutica que se basa en la experiencia y la consideración de los procedimientos estándar y de los trabajos de referencia en el campo.

10 Las composiciones sólidas de la presente invención incluyen polvos, granulados, agregados y composiciones compactadas. Las dosificaciones incluyen las apropiadas para la administración oral, bucal, rectal, parenteral (que incluye la subcutánea, intramuscular e intravenosa), por inhalación y oftálmica. Aunque la vía más apropiada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de la condición que esté siendo tratada, siendo la oral la vía más preferida de la presente invención. Las dosificaciones pueden presentarse convenientemente en formas unitarias de dosificación y preparadas mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en las técnicas farmacéuticas.

15 Las formas de dosificación incluyen formas sólidas de dosificación, como comprimidos, polvos, cápsulas, supositorios, saquitos, tabletas, así como jarabes líquidos, suspensiones y elixires.

20 Una forma de dosificación de la presente invención es una cápsula que contiene la composición, preferentemente una composición sólida granulada o pulverulenta de la invención, con una cubierta dura o blanda. La cápsula puede prepararse a partir de la gelatina y contener opcionalmente un plastificante tal como la glicerina y el sorbitol, y un agente opacificante o colorante. El principio activo y los excipientes pueden formularse en composiciones y formas de dosificación según los procedimientos que se conocen en la técnica.

25 Una composición para rellenar los comprimidos o las cápsulas puede prepararse mediante granulación húmeda. En la granulación húmeda alguno o la totalidad de los principios activos y excipientes en forma pulverulenta se mezclan, y se mezclan otra vez, posteriormente, en presencia de un líquido, agua típicamente, lo que provoca que los polvos se agrupen en gránulos. El granulado se escanea y/o muele, se seca y entonces se escanea y/o muele al tamaño deseado de partícula. El granulado puede entonces convertirse en comprimidos, o pueden añadirse otros excipientes antes de la obtención del comprimido, tales como un deslizante y o un lubricante.

30 Una composición para la obtención de los comprimidos puede prepararse convencionalmente mediante mezcla en seco. Por ejemplo, la composición de mezcla de los principios activos y de los excipientes puede compactarse en una masa o lámina, y entonces pulverizarla en gránulos compactos. Los gránulos compactos pueden comprimirse a continuación para obtener el comprimido.

35 Alternativamente a la granulación en seco, una composición de mezcla puede comprimirse directamente en una forma de dosificación compacta utilizando técnicas directas de compresión. La compresión directa produce un comprimido más uniforme, sin gránulos. Los excipientes que se ajustan particularmente a la obtención de comprimidos mediante la compresión directa, incluyen la celulosa microcristalina, lactosa seca pulverizada, dihidrato fosfato dicálcico y sílice coloidal. El uso apropiado de estos y otros excipientes en la obtención de comprimidos mediante compresión directa, es conocido por el experto en la materia, particularmente, para los retos que presentan las formas farmacéuticas en la obtención de comprimidos mediante la compresión directa.

45 El rellenado de una cápsula de la presente invención puede comprender cualquiera de las mezclas y granulados anteriormente mencionados que se describieron haciendo referencia a la obtención de comprimidos, con la excepción de que no están sometidos a una etapa final de obtención del comprimido.

50 *Metodología experimental (física)*

XRD

55 Se utilizó un difractómetro ARL para polvo, de rayos X, modelo X'TRA-030, con detector Peltier, con un sujetador redondo estándar de aluminio para muestreo, con una placa de cuarzo redonda para (registro) de la ausencia de ruidos de fondo. Parámetros para escaneo: Intervalo: 2-40 grados 2θ , Escaneo continuo, Velocidad: 3 grados/min. La exactitud de las posiciones de los picos se define como +/- 0,2 grados, debido a diferencias experimentales como instrumentaciones, preparaciones de muestras, etc.

60 *Espectroscopía FTIR*

65 Se utilizó un Espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum 1000, con una resolución de 4 cm^{-1} con 16 escaneos, del orden de $4.000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$. Las muestras se analizaron en licor de Nujol. Los espectros se registraron utilizando una célula vacía como ruido de fondo.

ES 2 340 184 T3

Calorimetría de escaneo diferencial (DSC)

DSC 822^o/700, Mettler Toledo, peso de la muestra: 3-5 mg.

5 Tasa de calentamiento: 10°C/min, Número de orificios del pozo de fusión: 3

En la corriente de N₂: velocidad del flujo: 40 ml/min

Intervalo de escaneo: 30-250°C, 10°C/minutos tasa de calentamiento.

10 Las curvas DSC de las nuevas formas de micofenolato monosódico indican sólo picos endotérmicos, debido a deshidratación, desolvación y fusión.

15 *Análisis gravimétrico térmico (TGA)*

TGA/SDTA 851^o, Mettler Toledo, peso de la muestra: 7-15 mg.

20 Tasa de calentamiento: 10°C/min, En la corriente de N₂: velocidad del flujo: 50 ml/min

Intervalo de escaneo: 30-250°C

25 *Microscopio*

El tamaño de partícula de los cristales únicos se observó mediante un microscopio de luz polarizada, tipo: Zeiss TOPIC-B. La preparación de las muestras se llevó a cabo dispersando una muestra en una gota de aceite mineral. El aumento fue de 200.

30 *Abreviaturas*

MPA: ácido micofenólico

35 NaOMe: metóxido sódico

DMF: dimetil formamida

40 *Preparación de las formas cristalinas de micofenolato monosódico*

Ejemplo 1

(Referencia)

45 A una solución de MPA (6,4 g) en metanol (32 ml) con agitación, se le añadió metóxido sódico al 30% en metanol (3,8 ml), gota a gota y a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se guardó a -15°C. Después de 3 horas, el producto precipitado se filtró y se lavó entonces con metanol frío. El material sólido se secó a 40-45°C en un horno al vacío. Se obtuvo la forma M1 del micofenolato sódico con un rendimiento del 48%.

50

Ejemplo 2

(Referencia)

55 A una solución de MPA (6,4 g) en metanol (64 ml) con agitación, se le añadió metóxido sódico al 30% en metanol (3,8 ml), gota a gota y a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se enfrió a -15°C en 1 hora y se agitó a esta temperatura durante otras 2 horas. El producto precipitado se filtró y se lavó entonces con metanol frío. El material sólido se secó a 40-45°C en un horno al vacío. Se obtuvo la forma M1 del micofenolato sódico con un rendimiento del 54%.

60

Ejemplo 3

65 (Referencia)

A una solución de MPA (6,4 g) en metanol (32 ml) con agitación, se le añadió metóxido sódico al 30% en metanol (4,5 ml), gota a gota y a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5 horas, la mezcla

ES 2 340 184 T3

reactiva se guardó a -15°C . Después de 1,5 horas, el producto precipitado se filtró y se lavó con metanol frío. El material sólido se secó a $40-45^{\circ}\text{C}$ en un horno al vacío. Se obtuvo la forma M1 del micofenolato sódico con un rendimiento del 43%.

5

Ejemplo 4

(Referencia)

10 A una solución de MPA (6,4 g) en metanol (64 ml) con agitación, se le añadió metóxido sódico al 30% en metanol (3,8 ml), gota a gota y a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se enfrió a -15°C en 1 hora y se agitó a esta temperatura durante otras 20 horas. El producto precipitado se filtró y se lavó entonces con metanol frío. Una parte del material sólido se secó a $40-45^{\circ}\text{C}$ en un horno al vacío. El rendimiento fue del 40%, obteniéndose a partir de la muestra seca la forma M3 del micofenolato sódico.

15

Ejemplo 5

20 El micofenolato sódico (1 g) se calentó hasta la temperatura de reflujo en 1,4-dioxano (400 ml). La sal no se disolvió completamente. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta la temperatura ambiente, y que cristalizara a esta temperatura durante la noche. El sólido se filtró, y una parte del material húmedo se secó a presión normal a la temperatura ambiente. La forma M5 del micofenolato sódico se obtuvo tanto de la muestra húmeda como de la muestra seca. El contenido acuoso de la muestra seca fue del 1,8%, medido mediante KF.

25

Ejemplo 6

(Referencia)

30 El micofenolato sódico (1 g) se disolvió a la temperatura de reflujo en etanol absoluto (165 ml). Se dejó que la mezcla se enfriara hasta la temperatura ambiente, y que cristalizara a esta temperatura durante la noche. El sólido se filtró, y una parte del material húmedo se secó a presión normal a la temperatura ambiente. La forma M1 del micofenolato sódico se obtuvo de la muestra húmeda. La forma M2 del micofenolato sódico se obtuvo de la muestra seca.

35

Ejemplo 7

(Referencia)

40

El micofenolato sódico (1 g) se disolvió a la temperatura de reflujo en 1-butanol (175 ml). Se dejó que la solución se enfriara hasta la temperatura ambiente, y que cristalizara a esta temperatura durante la noche. El sólido se filtró, y una parte del material húmedo se secó a presión normal a la temperatura ambiente. La forma M2 del micofenolato sódico se obtuvo tanto de la muestra húmeda como de la muestra seca.

45

Ejemplo 8

(Referencia)

50

El micofenolato sódico (1 g) se disolvió en agua (5 ml) a una temperatura de aproximadamente 60°C . Se dejó que la solución se enfriara hasta la temperatura ambiente, y entonces se dejó que se evaporara hasta sequedad a temperatura ambiente en una placa al descubierto. Se obtuvo la forma M1 del micofenolato sódico.

55

Ejemplo 9

(Referencia)

60 200 mg de cada una de las muestras siguientes: forma cristalina M2 y forma cristalina M3 1, se dispusieron a temperatura ambiente en una cámara higroscópica que contenía una humedad relativa del 100% durante una semana. Después de una semana, se midieron otra vez mediante XRD para determinar sus formas cristalinas. Las formas cristalinas M2 y M3 se transformaron a M1.

65

Reproducción de procedimientos en la literatura.

ES 2 340 184 T3

Ejemplo 10

(Acta Cryst. Sec. C. C56 (2000) 432-433).

- 5 A una solución de MPA (9,6 g) en metanol (300 ml) con agitación, se le añadió metóxido sódico al 30% en metanol (5,6 ml), gota a gota y a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se agitó durante otros 60 minutos. Entonces, el disolvente se evaporó en un evaporador rotatorio a 40-45°C bajo vacío. El material húmedo se secó a 40-45°C en un horno al vacío, demostrándose que era una mezcla de las formas M2 y M3.

10

Ejemplo 11

(J. Med. Chem. 39 (1996) 1236-1242)

- 15 A una solución de MPA (9,6 g) en etanol absoluto (360 ml) con agitación, se le añadió etóxido sódico al 21% en etanol (8,6 ml), gota a gota y a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se agitó durante otros 60 minutos. Entonces, el disolvente se evaporó en un evaporador rotatorio a 40-45°C bajo vacío. El material húmedo se secó a 40-45°C en un horno al vacío, demostrándose que era la forma M2.

20

Ejemplo 12

(ZA 68/4.959)

- 25 A una solución de MPA (13 g) en cloroformo (650 ml) con agitación, se le añadió una solución de metóxido sódico (2,3 g NaOMe disuelto en 130 ml de metanol) gota a gota y a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se agitó durante otros 30 minutos y entonces se añadió n-pentano (2,34 l) a la solución. Después de 30 minutos, la mezcla reactiva se filtró y una parte del material húmedo se secó a 40-45°C en un horno al vacío. Se demostró que tanto la muestra húmeda como el material seco eran la forma M2.

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 340 184 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma de micofenolato sódico cristalino anhidro (forma M5) **caracterizada** porque presenta un patrón de XRD de polvo con picos en 9,8, 17,4, 22,2, 27,1 y $31,7 \pm 0,2$ grados 2-theta.
2. Micofenolato sódico cristalino anhidro según la reivindicación 1, **caracterizado** además porque presenta picos de XRD en 21,0, 26,3 y $31,4 \pm 0,2$ grados 2-theta.
- 10 3. Micofenolato sódico cristalino anhidro según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque presenta una XRD tal como se representa en la figura 7.
- 15 4. Micofenolato sódico cristalino anhidro según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que muestra un pico endotérmico pequeño de DSC en el intervalo de 169-171°C y un pico de fusión de DSC en el intervalo de temperatura de aproximadamente 205 a aproximadamente 221°C.
- 20 5. Micofenolato sódico cristalino anhidro según la reivindicación 4, **caracterizado** porque presenta un DSC tal como se representa en la figura 11.
6. Micofenolato sódico cristalino anhidro según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que presenta una pérdida ponderal de 0,8% como se ha medido mediante TGA.
- 25 7. Micofenolato sódico cristalino anhidro según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene menos que o igual a aproximadamente 10% en peso de otras formas cristalinas del micofenolato sódico.
- 30 8. Procedimiento para preparar el micofenolato sódico cristalino anhidro según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende el calentamiento de una mezcla de micofenolato sódico y 1,4-dioxano para obtener una solución, seguido por la cristalización de la forma cristalina a partir de la mezcla, y recuperar la forma cristalina.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la mezcla se calienta hasta aproximadamente 80°C o a la temperatura de reflujo.
10. Procedimiento según la reivindicación 8 ó 9, en el que la cristalización se lleva a cabo enfriando la solución hasta la temperatura ambiente.
- 35 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que la relación de 1,4-dioxano a micofenolato sódico es más de aproximadamente 100 ml/g.
- 40 12. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de micofenolato sódico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

45

50

55

60

65

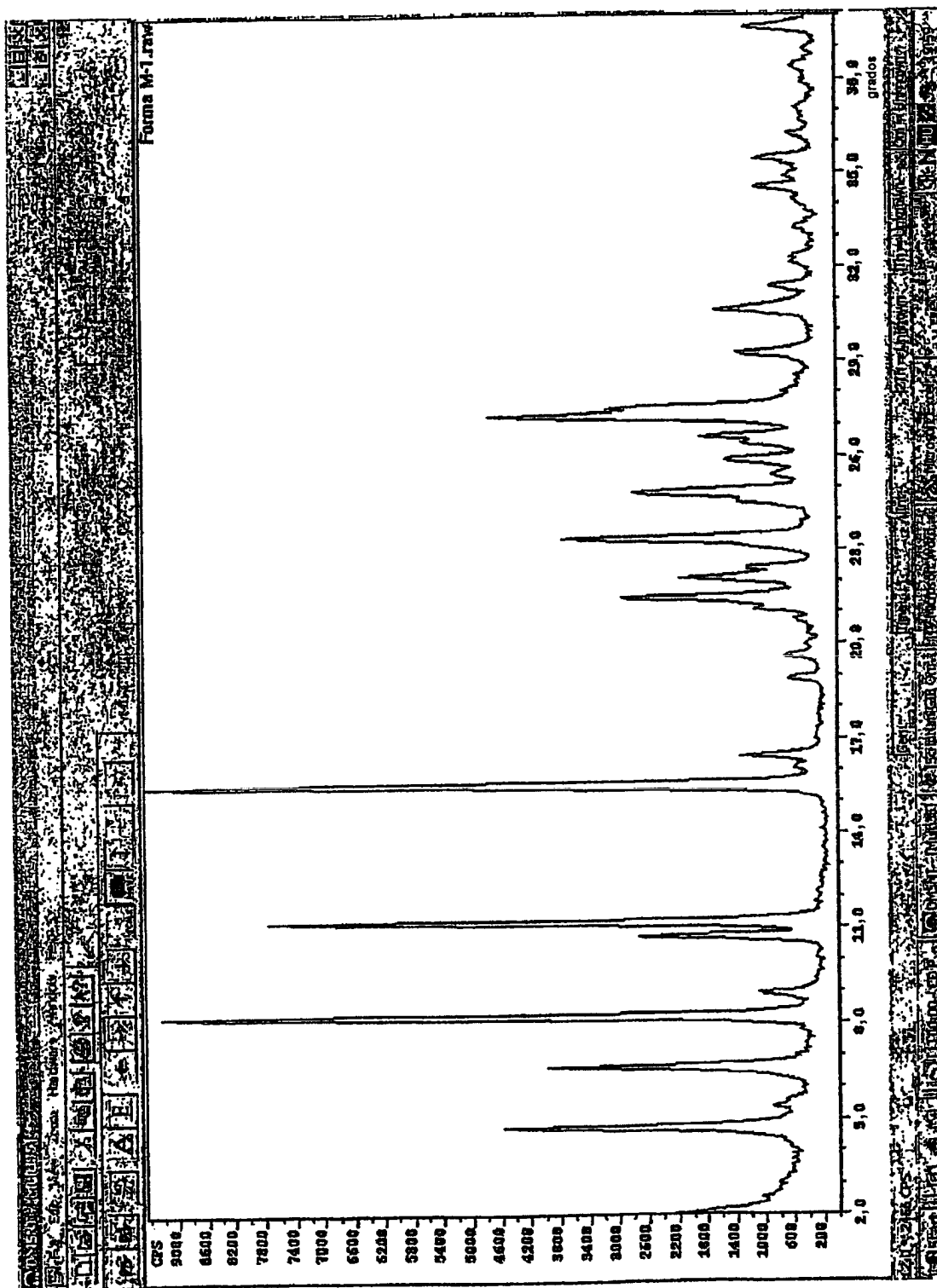


Fig. 1. Patrón XRD característico de la forma M1

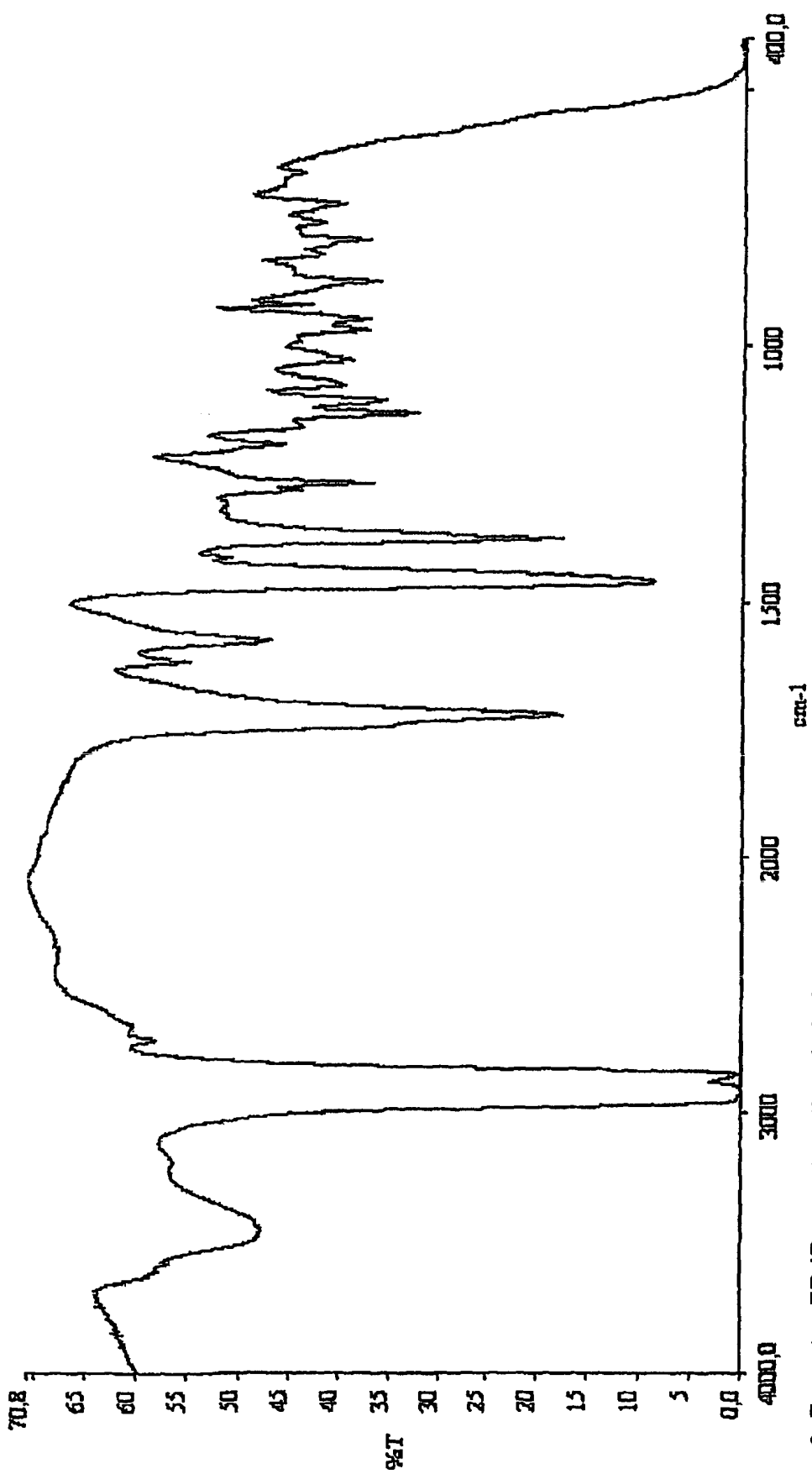


Fig. 2. Espectro FR-IR característico de la forma M1

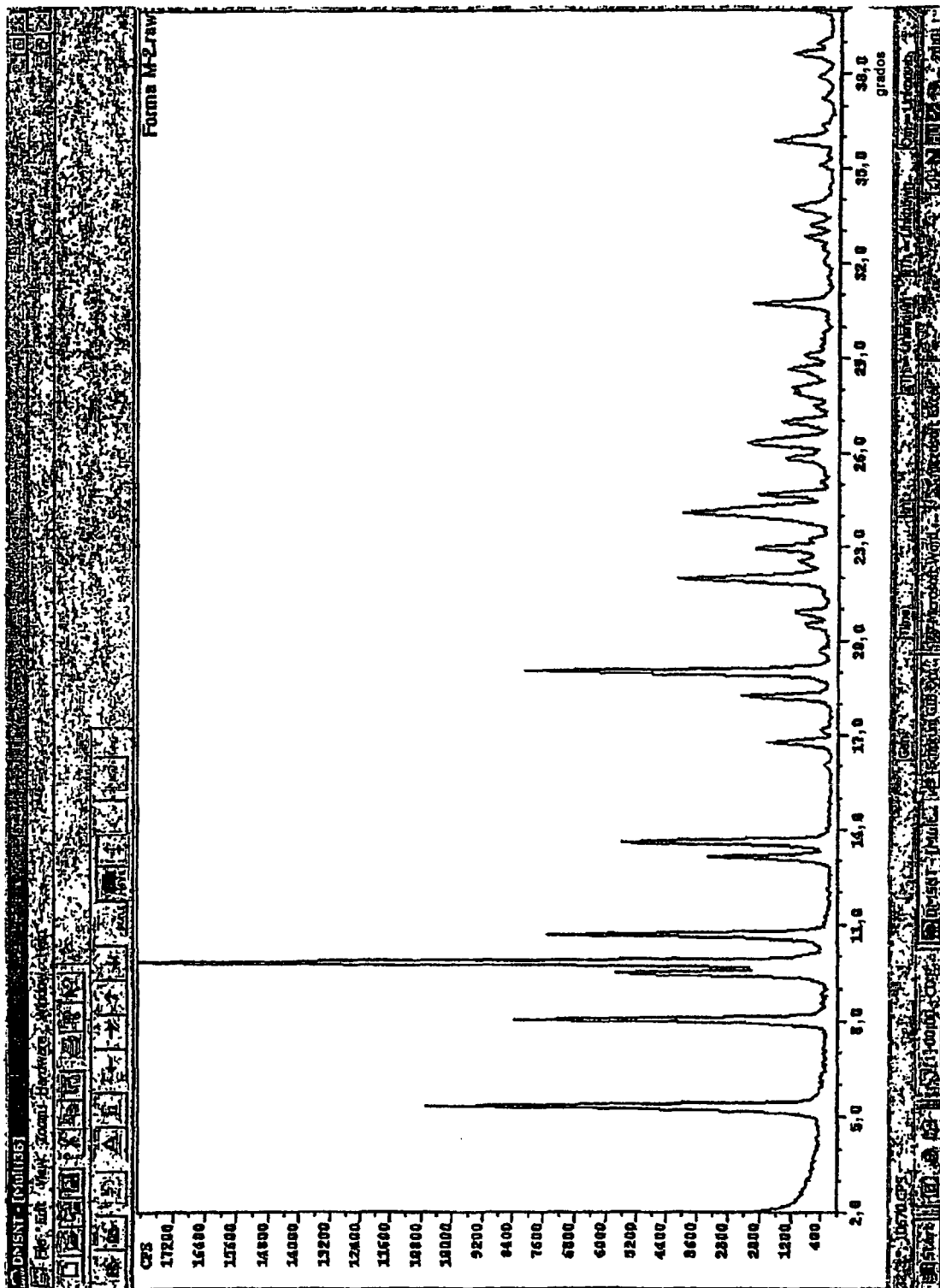


Fig. 3. Patrón XRD característico de la forma M2

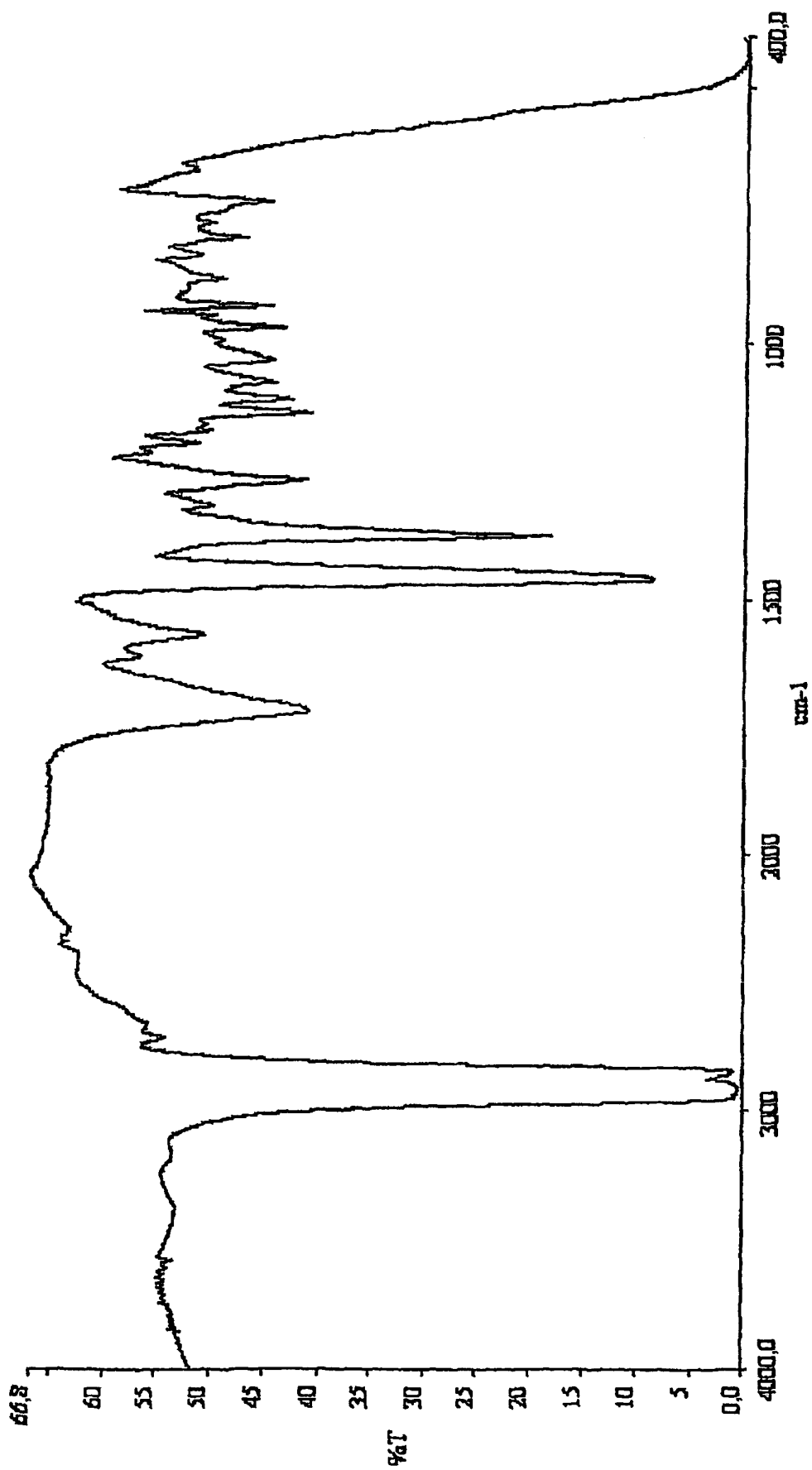


Fig. 4. Espectro FT-IR característico de la forma M2

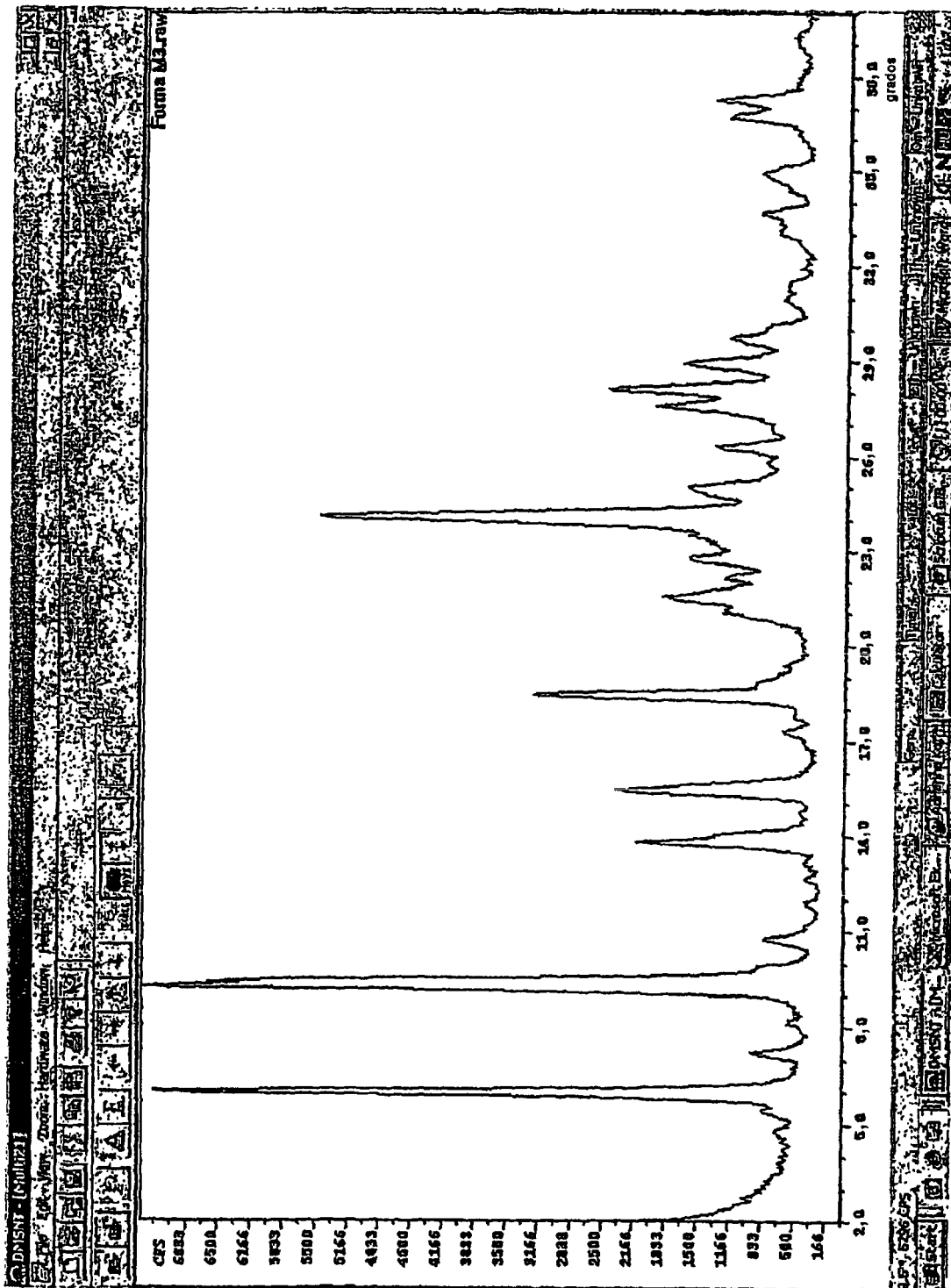


Fig. 5. Patrón característico XRD de la forma M3

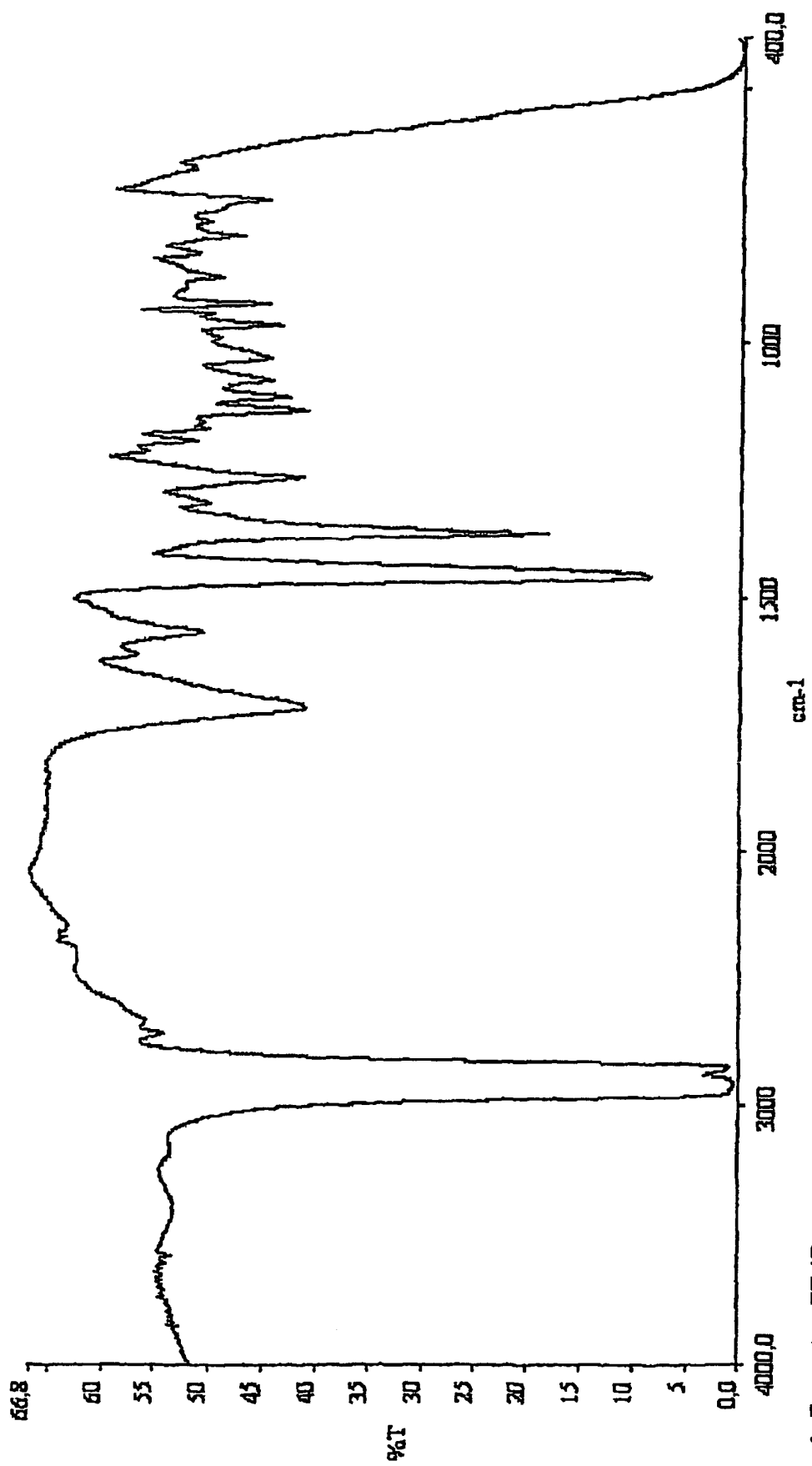


Fig. 6. Espectro FT-IR característico de la forma M3

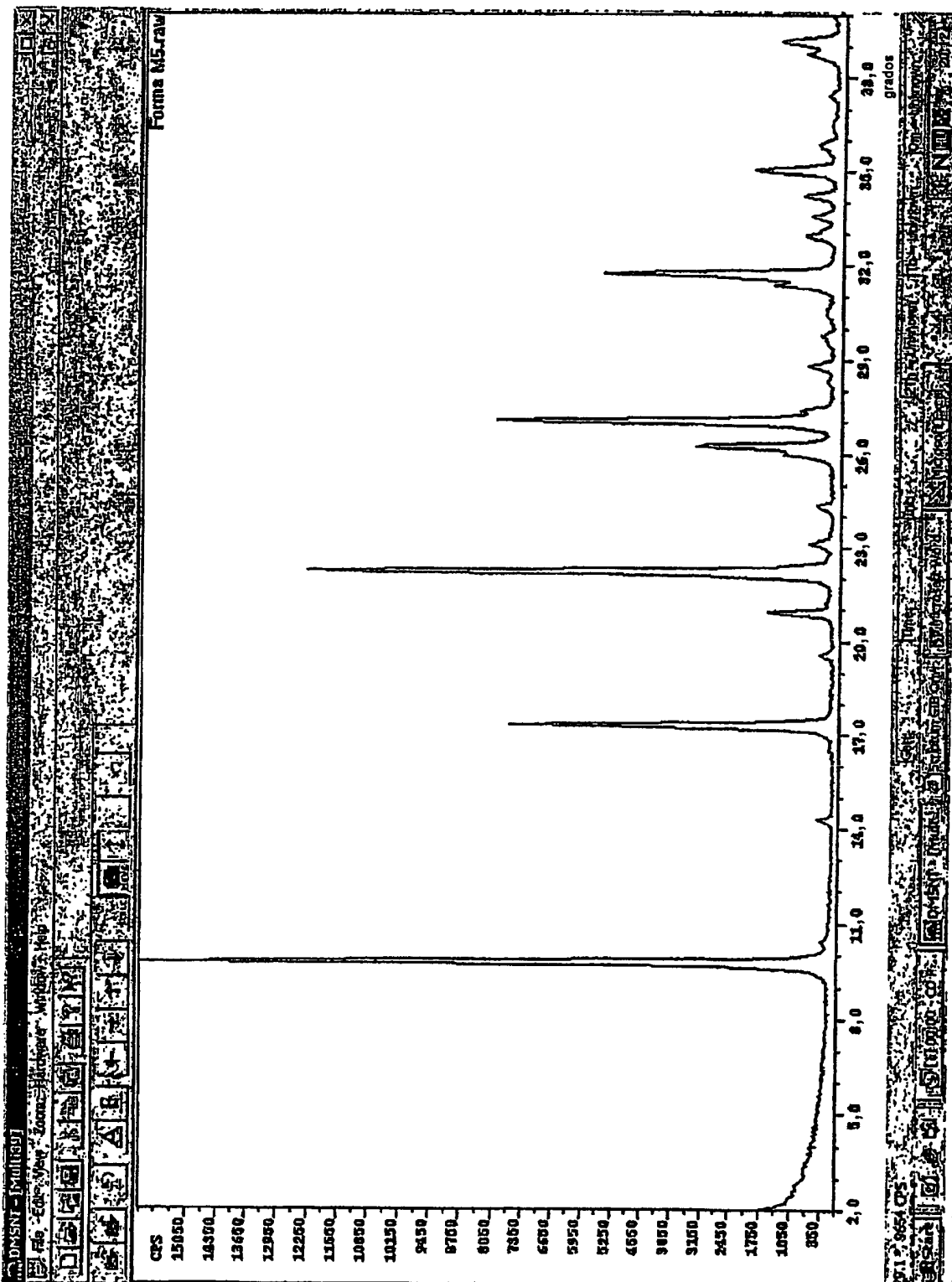


Fig. 7. Patrón característico XRD de la forma M5

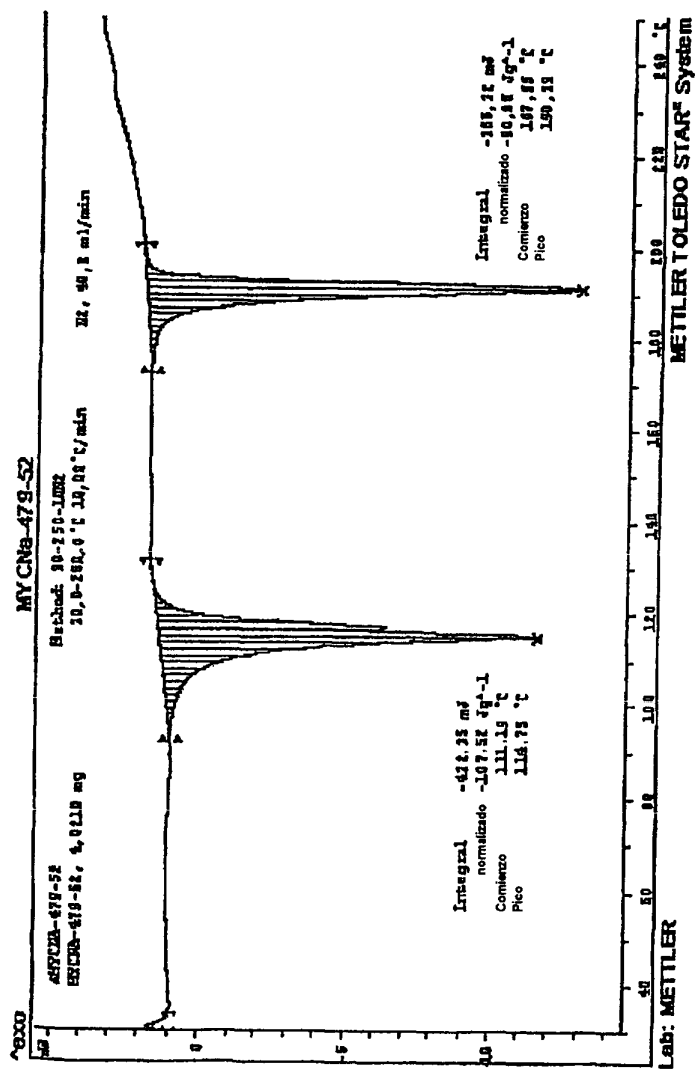


Fig. 8. Curva DSC característica de la forma M1

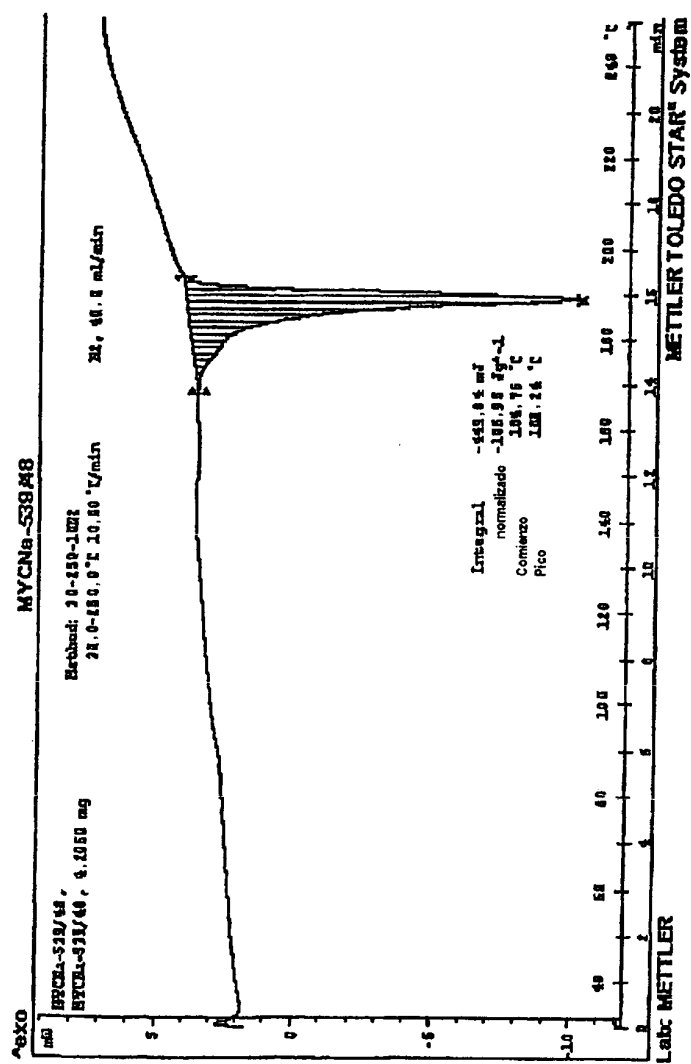


Fig. 9. Curva característica DSC de la forma M2

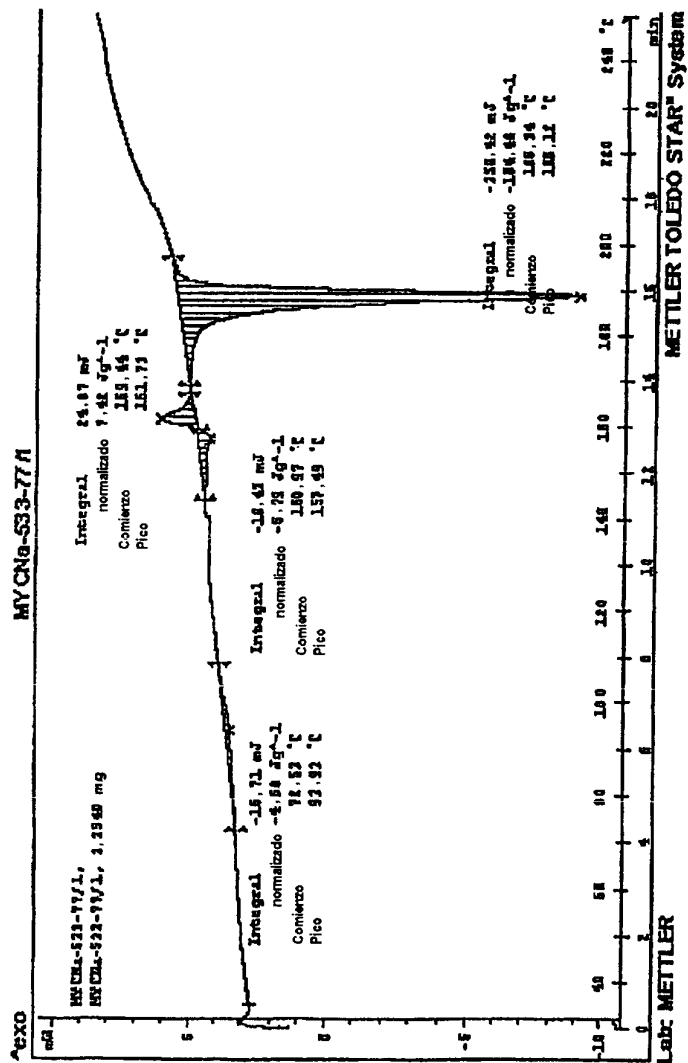


Fig. 10. Curva característica DSC de la forma M3

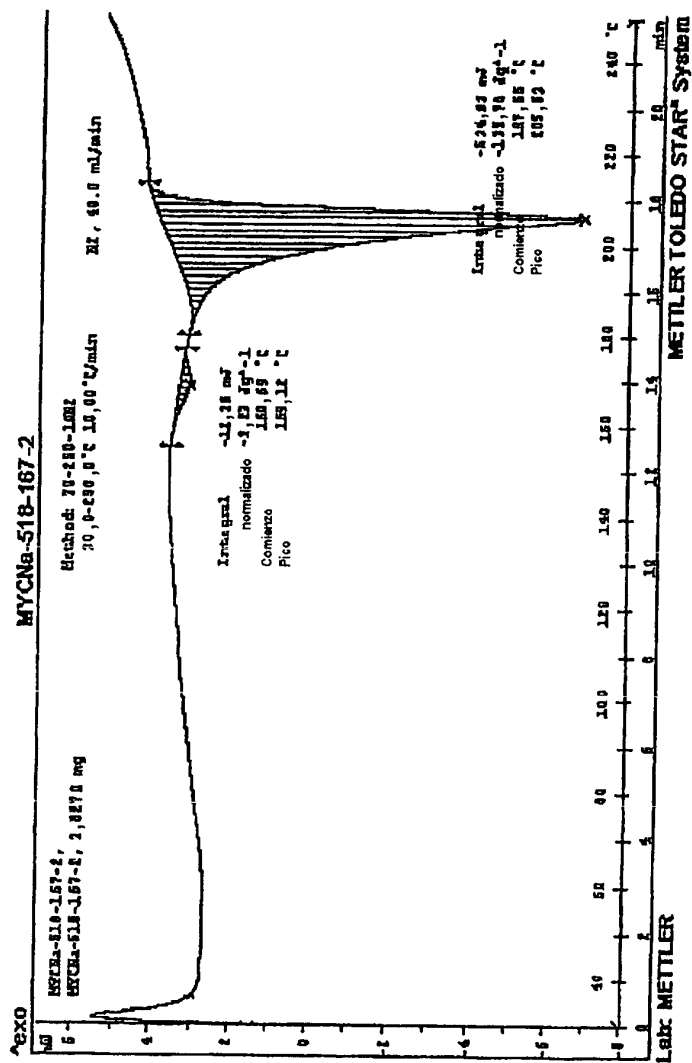


Fig. 11. Curva característica DSC de la forma M5

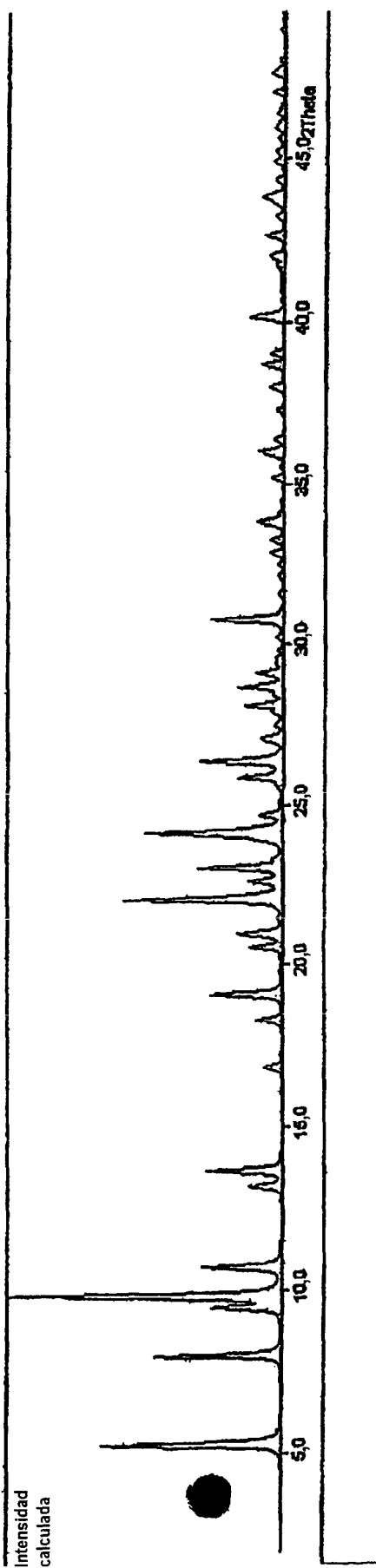


Fig. 12. Patrón XRD calculado de los datos de cristales únicos del Artículo Acta Crystallographica Sec. C, (2000), C56,432-434