

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 969 970**

51 Int. Cl.:

C07C 209/62 (2006.01)
C07C 209/84 (2006.01)
C07C 211/40 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2016** **PCT/EP2016/059726**
87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2016** **WO16177656**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2016** **E 16719864 (7)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2023** **EP 3292100**

54 Título: **Formas sólidas novedosas**

30 Prioridad:

06.05.2015 EP 15166641

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
23.05.2024

73 Titular/es:

ORYZON GENOMICS, S.A. (100.0%)
Carrera de San Jerónimo 15, 2nd floor
28014 Madrid, ES

72 Inventor/es:

DIODONE, RALPH;
SCHWITTER, URS y
TRUSSARDI, RENÉ

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 969 970 T3

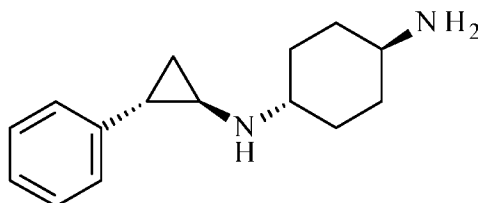
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Formas sólidas novedosas

5

La presente invención se refiere a una forma sólida de una sal di-hidrocloruro de un compuesto de la fórmula (I)



(I),

así como a un procedimiento para su fabricación, a una composición farmacéutica que comprende la forma sólida, y a su uso como medicamento.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

El polimorfismo es la capacidad de un compuesto para cristalizarse como más de una especie cristalina distinta.

15 Diferentes formas polimórficas (o polimorfos) tienen diferentes acomodos o conformaciones de las moléculas en la red cristalina. Si un sólido no posee una red cristalina distinguible y el acomodo molecular de las moléculas es desordenado, se considera amorfo. El estado amorfo es estructuralmente similar al estado líquido [W. McCrone, Phys. Chem. Org. Solid State (1965) 2:725767].

20 Las formas polimórficas de una sustancia farmacológica pueden tener diferentes propiedades químicas, físicas y físico-técnicas. Las diferencias pueden resultar de p.ej., empaquetamiento de moléculas en la estructura cristalina (densidad, índice refractivo, conductividad, higroscopicidad), propiedades termodinámicas (punto de fusión, capacidad térmica, presión de vapor, solubilidad), propiedades cinéticas (tasa de disolución, estabilidad), propiedades superficiales (energía libre superficial, tensión interfacial, forma, morfología), y propiedades mecánicas (compactibilidad, tenacidad).

25 Estas propiedades pueden tener un efecto directo en la capacidad de procesar y fabricar el ingrediente farmacéutico activo (API, Active Pharmaceutical Ingredient) y el producto farmacológico. El polimorfismo además tiene implicaciones farmacológicas debido a las propiedades de estado sólido alterado e idoneidad para una formulación particular. Por lo tanto, el polimorfismo de un API puede afectar la calidad, seguridad, eficacia y desarrollabilidad de un producto farmacológico y es por lo tanto de importancia fundamental [D. Giron et al., J. Therm. Anal. Cal. (2004) 77:709].

30

Además de las modificaciones polimórficas, un API se puede cristalizar en diferentes formas de sal con un contraión apropiado. Similar al polimorfismo, las formas de sal varían entre sí en el grado de solubilidad y muchos otros factores físicos y químicos, como se describió anteriormente. En comparación con el ácido libre o base libre del API, una forma de sal apropiada podría proporcionar solubilidad acuosa, tasa de disolución, higroscopicidad, estabilidad química, punto de fusión, o propiedades mecánicas mejoradas.

35

Los solvatos, también conocidos como pseudopolimorfos, son formas cristalinas que tienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente incorporado en la red cristalina. Si el disolvente incorporado es agua, el solvato es comúnmente conocido como un hidrato.

40

El compuesto de la fórmula (I), su fabricación, su actividad farmacológica como inhibidor de Lisina Específica Demetilasa-1 (LSD1, Lysine Specific Demethylase-1), y su uso para el tratamiento, prevención y/o retraso de progresión enfermedades asociadas con LSD1 se han descrito en el documento WO 2013/057322 (A1).

45 Ahora se ha encontrado que el compuesto de la fórmula (I) es un ingrediente farmacéutico activo altamente potente (HPAPI, Highly Potent Active Pharmaceutical Ingredient). Los HPAPIs son efectivos en niveles de dosificación mucho más pequeños que los APIs tradicionales. Los HPAPIs por un lado son benéficos ya que permiten medicinas efectivas que requieren dosis más bajas y por lo tanto provocan menos efectos secundarios, pero por otro lado llevan a nuevos retos de fabricación. Los requerimientos de seguridad, salud y medio ambiente (SHE, Safety, Health and Environment) en cumplimiento con los lineamientos regulatorios necesitan fabricación segregada de alta contención con necesidades complejas con respecto al diseño de la instalación, selección de equipo y procedimientos de fabricación para lograr los niveles deseados de contención, exposición mínima del operador, y protección y seguridad certificadas del trabajador. Por lo tanto, la naturaleza altamente potente es un problema principal para el desarrollo de procedimientos y la fabricación.

55

El compuesto de la fórmula (I) como se obtiene de acuerdo con la descripción del documento WO 2013/057322 (A1), resulta en partículas cristalinas en forma de agujas diminutas en Forma A polimórfica.

El paso de reacción final del procedimiento para la fabricación del compuesto de la fórmula (I) es la desprotección del compuesto de la fórmula (BOC-I), el compuesto de la fórmula (I) protegido con terc-butiloxicarbonilo (BOC), utilizando ácido clorhídrico en un disolvente, seguido por la filtración del sólido obtenido. La precipitación reactiva con la división del grupo de protección de BOC con exceso de HCl bajo condiciones como se describe en el Ejemplo 5 en la página 158 del documento WO 2013/057322 (A1) produce una lechada de partículas extremadamente pequeñas de Forma A que difícilmente se pueden filtrar de la mezcla de reacción, debido a que p.ej., el filtro se obstruye. Adicionalmente, las pequeñas partículas de Forma A fácilmente se cargan electrostáticamente. El manejo de las partículas con equipo metálico (tal como una espátula) es casi imposible.

Tal estado sólido y tamaño de partícula es considerablemente indeseable para HPAPIs, que hacen muy difícil fabricar el compuesto de la fórmula (I) en una forma segura y bien contenida.

Por lo tanto hay una necesidad de nuevos procedimientos mejorados y de nuevas formas polimórficas mejoradas en alternativa, mejores hábitos cristalinos procesables.

Adicionalmente, la desprotección del grupo BOC bajo condiciones como se describe en el ejemplo 5 en la página 158 del documento WO 2013/057322 (A1) puede producir subproductos genotóxicos de la reacción del ácido clorhídrico y el disolvente, requiriendo de esta manera pasos de purificación adicionales.

También forma parte del estado del arte, que las sales de ácido di-clorhídrico de APIs son propensas a la descomposición a sales de ácido mono-clorhídrico liberando de esta manera ácido clorhídrico corrosivo. En el desarrollo de APIs, es por lo tanto normalmente indeseable desarrollar sales de ácido di-clorhídrico debido a su conocida falta de estabilidad y carácter corrosivo. Sorprendentemente, se ha encontrado una sal de ácido di-clorhídrico estable del compuesto de la fórmula (I), el cual no se descompone y libera ácido clorhídrico corrosivo.

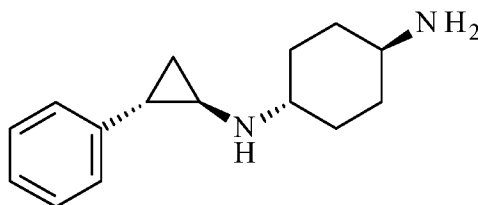
Ahora se ha encontrado sorprendentemente, que bajo ciertas condiciones se pueden obtener nuevas formas sólidas del compuesto de la fórmula (I), las cuales se describen de aquí en adelante, las cuales tienen utilidades y propiedades convenientes. Exhiben propiedades físicas y fisicoquímicas sustancialmente diferentes y superiores que pueden ser benéficas en diferentes aspectos relevantes en el desarrollo del API y producto farmacológico, p.ej., para la disolución del API, estabilidad y tiempo de conservación del API y producto farmacológico, y/o rutas facilitadas de fabricación o purificación. En particular, la presente invención proporciona una forma sólida novedosa de una sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) con procesabilidad mejorada, seguridad mejorada así como estabilidad aumentada del API.

Las nuevas formas sólidas que se describen en este documento son distinguibles por medio de métodos analíticos que se conocen en la materia, particularmente por medio de difracción de rayos X en polvos, análisis de estructura cristalina, espectroscopía vibracional, resonancia magnética y espectroscopía de masa, calorimetría, termogravimetría, sorción dinámica de vapor así como por medio de microscopía.

El nuevo procedimiento para la fabricación de las nuevas formas sólidas del compuesto de la fórmula (I) no produce ningún subproducto genotóxico, haciendo innecesarios los pasos de purificación adicionales del producto. El producto obtenido es por lo tanto de mayor pureza y toxicidad reducida y se produce en una forma rentable, más eficiente y más ecológica.

La presente invención se refiere pues a los siguientes elementos:

(1) Una forma sólida de una sal di-hidrocloruro de un compuesto de la fórmula (I)



(I),

caracterizada por un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta de 14.9°, 16.0°, 20.6°, 24.8°, 25.7°, 31.5° y 35.9° (± 0.2°).

(2) La forma sólida de acuerdo con el elemento (1), caracterizada por un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta de 14.6°, 14.9°, 16.0°, 17.7°, 18.7°, 19.4°, 20.6°, 21.7°, 24.4°, 24.8°, 25.7°, 31.5°, 35.2° y 35.9° ($\pm 0.2^\circ$).

- 5 (3) La forma sólida de acuerdo con los elementos (1) o (2), caracterizada por un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta como se enlista en la siguiente Tabla 4, Tabla 5, Tabla 10, y/o Tabla 11 ($\pm 0.2^\circ$):

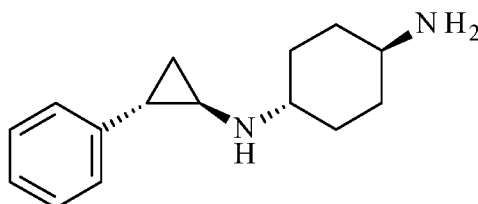
Tabla 4	Tabla 5	Tabla 10	Tabla 11
2Theta/°	2Theta/°	2Theta/°	2Theta/°
3.4	3.4	14.6	3.4
6.8	14.6	14.9	14.6
10.2	14.9	15.4	14.9
13.6	15.4	16.0	15.4
14.6	16.0	16.8	16.0
14.9	16.8	17.5	16.8
15.4	17.5	17.7	17.5
16.1	17.7	18.1	17.7
16.8	18.1	18.7	18.1
17.5	18.7	19.4	18.7
17.7	19.4	20.6	19.4
18.1	20.2	20.8	20.6
18.5	20.6	21.2	20.8
18.7	20.8	21.6	21.1
18.9	21.2	24.8	21.6
19.4	21.6	25.2	23.0
19.9	23.8	25.6	23.8
20.2	24.4	29.3	24.4
20.6	24.8	29.5	24.8
20.8	25.2	29.7	25.2
21.1	25.6	31.3	25.7
21.7	29.3	31.5	29.3
22.1	29.5	31.7	29.5
23.0	29.7	32.0	29.7
23.8	31.3	35.1	30.4
23.9	31.5	35.3	30.5
24.4	31.7	35.6	31.3
24.8	32.0	35.9	31.5
25.2	35.2	37.0	31.7
25.7	35.3	37.2	32.0
27.9	35.6	37.9	35.1
30.4	35.9		35.3
31.2	37.1		35.6
31.5	37.2		35.9
35.2			36.6
35.6			37.1
35.9			37.2
			37.9

10

(4) La forma sólida de acuerdo con cualquiera de los elementos (1) a (3), caracterizada por bandas características (cm^{-1}) en el espectro de IR como se denota en la siguiente tabla ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$):

Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)	Número de onda (cm ⁻¹)
2689	1530	952
2656	1517	935
2568	1500	924
2516	1466	912
2476	1392	881
2434	1208	834
2081	1124	762
2045	1111	756
1611	1080	744
1590	1044	690
	1028	

(5) Una forma sólida de una sal di-hidrocloruro de un compuesto de la fórmula (I)



(I),
5 caracterizada por una banda en el espectro de Raman en 1225 cm⁻¹ (± 1 cm⁻¹).

(6) La forma sólida de acuerdo con cualquiera de los elementos 1 a 4, caracterizada por una banda en el espectro de Raman en 1225 cm⁻¹ (± 1 cm⁻¹).

10 (7) La forma sólida de acuerdo con los elementos (5) o (6), caracterizada por:

- (i) bandas características en el espectro de Raman en 1225 cm⁻¹ y 745 cm⁻¹ (± 1 cm⁻¹); o
- (ii) bandas características en el espectro de Raman en 1225 cm⁻¹, 745 cm⁻¹, 207 cm⁻¹, y 106 cm⁻¹ (± 1 cm⁻¹); o
- (iii) bandas características en el espectro de Raman como se enlista en la siguiente tabla (± 1 cm⁻¹):

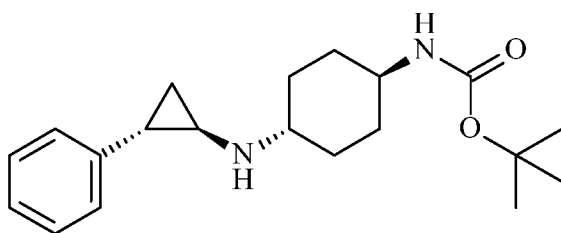
Desplazamiento de número de onda (cm ⁻¹)	Desplazamiento de número de onda (cm ⁻¹)	Desplazamiento de número de onda (cm ⁻¹)
3089	1446	757
3069	1377	745
3053	1312	619
3040	1262	497
3013	1225	477
2952	1209	448
2935	1180	387
2910	1155	277
2881	1073	207
2867	1041	140
1606	1003	106
1583	914	77
1501	881	58
1487	831	
1473	791	

15

(8) La forma sólida de acuerdo con cualquiera de los elementos (1) a (7), donde la forma sólida está presente en la forma sólida especificada en una pureza de al menos el 90% (p/p).

20 (9) Un procedimiento para la preparación de una forma sólida de acuerdo con cualquiera de los elementos (1) a (8), que comprende los pasos de reacción de:

- a) disolución de un compuesto de la fórmula BOC-(I) en un disolvente,

**BOC-(I)**

donde el disolvente en el paso a) es C₁₋₇ alcohol;

- 5 b) adición de una solución de HCl, donde la solución del paso b) es una solución acuosa, y donde se agregan de 2 a 20 equivalentes de HCl en el paso b);
- 10 c) adición de agua a una temperatura elevada; donde se agregan al menos 5 equivalentes de agua en el paso c), y donde el paso c) se lleva a cabo a una temperatura por encima de los 50°C;
- 15 d) cristalización del producto por medio de disminución gradual de la temperatura, donde la temperatura en el paso d) se disminuye hasta una temperatura final entre -20°C y la temperatura ambiente, y donde la temperatura en el paso d) se disminuye a una tasa de 1 a 100°C/h.

(10) El procedimiento de acuerdo con el elemento (9), donde el disolvente en el paso a) es 1-propanol.

(11) Una composición farmacéutica que comprende una forma sólida de acuerdo con cualquiera de los elementos (1) a (8) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

(12) Una forma sólida de acuerdo con cualquiera de los elementos (1) a (8) para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

25 (13) Una forma sólida de acuerdo con cualquiera de los elementos (1) a (8) para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad que está relacionada con LSD1 o que está modulada por inhibidores de LSD1, donde la enfermedad es cáncer.

30 (14) La forma sólida para su uso de acuerdo con el elemento (13), donde el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer cerebral, cáncer de piel, cáncer de sangre, leucemia, linfoma y mieloma.

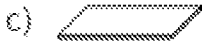
35 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por alguien experimentado en la materia a la cual pertenece esta invención. Aunque en la práctica o pruebas de la invención se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento, más adelante se describen métodos y materiales adecuados.

40 La nomenclatura utilizada en esta especificación se basa en la nomenclatura sistemática de la IUPAC, a menos que se indique lo contrario.

Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras en este documento indica la presencia de hidrógeno, a menos que se indique lo contrario.

45 El término "alcohol C₁₋₇" denota una molécula de hidrocarburo saturada lineal o ramificada de 1 a 7 átomos de carbono, en donde al menos uno de los átomos de carbono ha sido reemplazado por un grupo hidroxilo. En realizaciones particulares, el alcohol tiene de 1 a 4 átomos de carbono. En realizaciones particulares, uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo hidroxilo. Ejemplos particulares de alcohol C₁₋₇ incluyen el metanol, etanol, isopropanol o 2-propanol, n-propanol o 1-propanol, n-butanol o 1-butanol, iso-butanol o 2-metilpropan-1-ol, y terc-butanol o 2-metilpropan-2-ol. El ejemplo más particular de alcohol C₁₋₇ es 1-propanol.

50 El término "opcional" u "opcionalmente" denota que un evento o circunstancia que se describa subsecuentemente puede pero no es necesario que ocurra, y que la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no.



El término "ingrediente farmacéutico activo" (o "API") denota el compuesto en una composición farmacéutica que tiene una actividad biológica particular.

5 El término "farmacéuticamente aceptable" denota un atributo de un material que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente seguro, no tóxico, y no es biológicamente ni de otra forma indeseable y es aceptable para uso farmacéutico veterinario así como humano.

Los términos "excipiente farmacéuticamente aceptable" y "excipiente terapéuticamente inerte" se pueden utilizar de manera intercambiable y denotan cualquier ingrediente farmacéuticamente aceptable en una composición farmacéutica que no tiene ninguna actividad terapéutica y que no es tóxica para el sujeto administrado, tal como desintegradores, aglutinantes, rellenos, disolventes, reguladores, agentes de tonicidad, estabilizadores, antioxidantes, surfactantes, portadores, diluyentes o lubricantes utilizados en la formulación de productos farmacéuticos.

15 El término "composición farmacéutica" denota una mezcla o solución que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un ingrediente farmacéutico activo junto con excipientes farmacéuticamente aceptables que serán administrados a un mamífero, p.ej., un humano en necesidad de los mismos.

El término "forma sólida" o "forma" es un término general que denota una forma cristalina y/o forma amorfa de un material sólido.

Los términos "forma de cristal" y "forma cristalina" se pueden utilizar de manera intercambiable para denotar polimorfos y pseudopolimorfos de un sólido cristalino.

25 Los términos "polimorfo" y "modificación" se pueden utilizar simultáneamente para denotar una estructura cristalina particular en la cual se puede cristalizar un compuesto. Diferentes polimorfos tienen diferentes acomodos o conformaciones de las moléculas en la red cristalina pero todos comparten la misma composición elemental.

El término "polimorfismo" denota la capacidad de un compuesto para formar más de un polimorfo.

30 El término "enantiotropía" denota la relación entre dos o más polimorfos de la misma sustancia en la cual el orden de clasificación de estabildades termodinámicas de los polimorfos cambia de manera reversible en una temperatura definida.

35 El término "monotropía" denota la relación entre dos o más formas cristalinas de la misma sustancia en la cual el orden de clasificación de estabildades termodinámicas de los polimorfos se conserva en todas las temperaturas por debajo del punto de fusión. Una forma "metaestable" es una forma cristalina que no tiene el orden de clasificación más alto de estabilidad termodinámica.

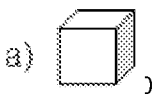
40 Los términos "solvato" y "pseudopolimorfo" se pueden utilizar simultáneamente para denotar un cristal que tiene ya sea cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente incorporado en la red cristalina. Si el disolvente incorporado es agua, el disolvente formado es un "dihidrato". Cuando el disolvente incorporado es alcohol, el solvato formado es un "alcoholato".

45 El término "sal" denota un material que está compuesto de dos componentes, un ácido y una base con una relación estequiométrica claramente definida de los dos formadores de sal. Los cristales de sal se forman por medio de interacciones de enlaces iónicos con transferencia completa de iones de hidrógeno entre el ácido y la base.

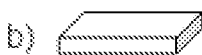
El término "forma cristalina" denota el(los) elemento(s) de cuerpo básico (poliedro(s)) del(los) cual(es) se acumula un solo cristal. La forma cristalina se describe por medio de los índices de Miller de los planos de red del(los) poliedro(s).

El término "hábito cristalino" denota la morfología del cristal y por lo tanto la apariencia física de una forma sólida. Variaciones del hábito cristalino son provocadas por diferentes tasas de crecimiento de planos de red. Se distinguen los siguientes hábitos [USP, General Chapter (Capítulo General) <776> Optical Microscopy (Microscopia Óptica)]:

55 a) Los cristales ecuantos son equi-dimensionales (como cubos o esferas);

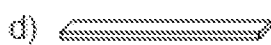


b) Las placas son cristales planos, tabulares y tienen un largo y ancho similares; más gruesos que las escamas;



c) Las escamas son cristales delgados, planos que tienen largo y ancho similares; más delgados que las placas;

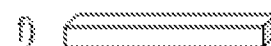
d) Las paletas (listones) son cristales alargados, delgados y tipo paleta;



e) Las agujas son cristales aciculares, delgados y altamente alargados que tienen ancho y espesor similares;



f) Las columnas son cristales alargados, prismáticos con ancho y espesor más grandes que las agujas.



El término "diámetro esférico equivalente" (ESD, Equivalent Spherical Diameter) de un objeto no esférico, p.ej., una partícula conformada irregularmente, es el diámetro de una esfera de volumen equivalente.

Los términos "valor d50" y "diámetro medio de masa" (MMD, Mass-Median Diameter) se pueden utilizar de manera intercambiable y denotan el tamaño de partícula promedio en masa, esto es, el diámetro equivalente promedio de una partícula, que se define como el diámetro donde el 50% (p) de las partículas del conjunto tienen un diámetro esférico equivalente más grande, y el otro 50% (p) tienen un diámetro esférico equivalente más pequeño.

El término "aglomerado" denota una ensambladura de partículas primarias que se unen rígidamente por medio de fusión, sinterización o crecimiento. Los aglomerados no se pueden dispersar fácilmente. El término "aglomeración" denota un procedimiento por medio del cual se unen las partículas primarias para formar un aglomerado.

El término "agregado" denota una ensambladura de partículas primarias que se unen flojamente entre sí por medio de contacto. Los agregados se pueden dispersar fácilmente. El término "agregación" denota un procedimiento por medio del cual se unen las partículas primarias entre sí para formar un agregado.

El término "forma amorfa" denota un material sólido que no posee una red cristalina distinguible y el acomodo molecular de las moléculas carece de un orden de largo alcance. En particular, amorfo denota un material que no muestra un pico de difracción de Bragg agudo. La ley de Bragg describe la difracción de material cristalino con la ecuación " $2d \cdot \sin(\theta) = n \cdot \lambda$ " ($2d \cdot \sin(\theta) = n\lambda$), en donde "d" denota distancia perpendicular (en Angstroms) entre pares de planos adyacentes en un cristal ("espaciamento d"), "theta" denota el ángulo de Bragg, "lambda" denota la longitud de onda y "n" es un entero. Cuando se cumple la ley de Bragg, los haces reflejados están en fase e interfieren constructivamente de modo que los picos de difracción de Bragg se observan en el patrón de difracción de rayos X. En ángulos de incidencia que no sean el ángulo de Bragg, los haces reflejados están fuera de fase y ocurre interferencia destructiva o cancelación. El material amorfo no satisface la ley de Bragg y no se observan picos de difracción de Bragg agudos en el patrón de difracción de rayos X. El patrón de XRPD de un material amorfo se caracteriza además por uno o más halos amorfos.

El término "XRPD" denota el método analítico de difracción de rayos X en polvos (X-Ray Powder Diffraction). La repetitividad de los valores angulares está en el rango de $2\theta \pm 0.2^\circ$, más particularmente en el rango de $2\theta \pm 0.1^\circ$. El término "aproximadamente" dado en combinación con un valor angular denota la varianza que está en el rango de $2\theta \pm 0.2^\circ$, particularmente en el rango de $2\theta \pm 0.1^\circ$. La intensidad de pico de XRPD relativa depende de muchos factores tales como el factor de estructura, el factor de temperatura, la cristalinidad, el factor de polarización, la multiplicidad, y el factor de Lorentz. Las intensidades relativas pueden variar considerablemente de una medición a otra debido a los efectos de orientación preferidos. De acuerdo con USP 941 (Farmacopea de Estados Unidos, 37ª Edición, Capítulo General 941), las intensidades relativas entre dos muestras del mismo material pueden variar considerablemente debido a los efectos de "orientación preferida". Los materiales anisotrópicos que adoptan la orientación preferida llevarán a una distribución anisotrópica de propiedades tales como módulo, resistencia, ductilidad, tenacidad, conductividad eléctrica, expansión térmica, etc., como se describe en Kocks U.F. et al. (Texture and Anisotropy: Preferred Orientations in Polycrystals and Their Effect on Materials Properties (Textura y Anisotropía: Orientaciones Preferidas en policristales y su Efecto en Propiedades de Materiales), Prensa de la Universidad de Cambridge, 2000). En XRPD, pero también la espectroscopia Raman, las orientaciones preferidas provocan un cambio en la distribución de intensidad. Los efectos de orientación preferida son particularmente pronunciados con APIs cristalinos de tamaño de partícula relativamente grande.

La abreviación "FWHM" (Full Width at Half Maximum) denota el ancho completo a la mitad máxima, que es el ancho de un pico (p.ej., que aparece en un espectro, particularmente en un patrón de XRPD) en su media altura.

El término “pico de difracción de Bragg agudo” en relación con los patrones de difracción de rayos X denota un pico que se observa si se cumple la ley de difracción de Bragg. Generalmente, el FWHM de un pico de difracción de Bragg agudo es menor que 2θ de 0.5° .

- 5 El término “halo amorfo” en relación con los patrones de difracción de rayos X denota una difracción aproximadamente en forma de campana máxima en el patrón de difracción de rayos X en polvos de un material amorfo. El FWHM de un halo amorfo es en principio más grande que el FWHM del pico de material cristalino.

Los términos “FTIR” e “IR” denotan el método analítico de espectroscopía de infrarrojos.

10

El término “Raman” denota el método analítico de espectroscopía Raman. El término “aproximadamente” dado en combinación con desplazamientos Raman (Raman shifts) denota la repetitividad que está en el rango de $\pm 1\text{cm}^{-1}$.

- 15 El término “microespectroscopía confocal Raman” (CRM, Confocal Raman Microspectroscopy) se refiere a un dispositivo analítico en donde un espectrómetro de Raman está acoplado a un microscopio óptico con la capacidad de filtrar espacialmente el volumen de muestra. CRM permite visualización de alta magnificación de una muestra y el análisis Raman de un volumen de muestra con dimensiones de hasta $1\text{ }\mu\text{m}$ e inferiores (Dieing T. et al. (Eds.), Confocal Raman Microscopy, Springer, 2011).

- 20 El término “SEM” denota el método analítico de microscopía electrónica de barrido (Scanning Electron Microscopy). La microscopía electrónica de barrido hace uso de un haz de electrones altamente enfocado para escanear la superficie de la muestra de la cual se formarán imágenes. Cuando los electrones de este haz interactúan con la muestra, éstos extraen algunos electrones internos (electrones secundarios) de los átomos en la superficie de la muestra. Estos electrones emitidos son detectados por el llamado detector de electrones secundarios. Debido a su
25 posición viendo en un ángulo de 45° a la muestra en comparación con el eje del haz de electrones de excitación, esto permite generar un efecto de sombreado. Este efecto de sombreado contribuye a la muy alta resolución topográfica de las imágenes de microscopía de electrones. La microscopía de electrones también tiene la ventaja de una gran profundidad de visualización.

- 30 El término “pureza de estado sólido” o “pureza de formas sólidas” se refiere al análisis de fase cuantitativo en el cual se determina el grado de cristalinidad y la cantidad de otras formas sólidas y se cuantifica utilizando XRPD de acuerdo con el Capítulo General <941> de la Farmacopea de Estados Unidos.

- El término “micronización” denota un procedimiento por el cual se disminuye el tamaño de partícula de un material
35 sólido hasta un valor d_{50} de menos de $10\text{ }\mu\text{m}$ mediante la ayuda de un método adecuado, tal como fresado, golpeo o molienda.

El término “condiciones ambientales” denota las condiciones experimentadas en un laboratorio estándar, p.ej., presión atmosférica, aire, temperatura ambiente entre 18°C y 28°C , humedad relativa entre 30 %HR y 80 %HR.

40

El término “higroscopicidad” describe la capacidad de un material sólido de absorber humedad. La higroscopicidad de un API dado se caracteriza (Farmacopea Europea - 6ª Edición (2008), Capítulo 5.11) por el aumento en masa cuando la humedad relativa aumenta del 0 %HR al 90 %HR:

- 45
- no higroscópico: aumento de peso $\Delta m < 0.2\%$;
 - ligeramente higroscópico: aumento de peso $0.2\% \leq \Delta m < 2.0\%$;
 - higroscópico: aumento de peso $2.0\% \leq \Delta m < 15.0\%$;
 - muy higroscópico: aumento de peso $\Delta m \geq 15.0\%$;
 - deliquescente: agua suficiente es adsorbida para formar un líquido.

- 50 El término “ingrediente farmacéutico activo altamente potente” (HPAPI) denota un ingrediente farmacéutico activo que exhibe una potencia definida por cualquiera de:

- 55
- una dosis biológicamente efectiva en o por debajo de $150\text{ }\mu\text{g}$ por kg de peso corporal;
 - una dosis diaria terapéutica en o por debajo de 10 mg ;
 - un límite de exposición ocupacional (OEL, Occupational Exposure Limit) en o por debajo de $10\text{ }\mu\text{g}$ por m^3 de aire (8h de promedio ponderado en el tiempo); o
 - una exposición diaria aceptable (ADE, Acceptable Daily Exposure) en o por debajo de $100\text{ }\mu\text{g}$ por día (exposición de por vida).

- 60 El término “exposición diaria aceptable” (ADE) denota la dosis que es poco probable que provoque un evento adverso en la salud o efectos fisiológicos indeseables si un individuo se expone en o por debajo esta dosis por la duración máxima esperada de uso del fármaco que lleva el contaminante o alternativamente por uso de por vida.

De acuerdo con la "regla de calor-de-fusión" (o "regla de entalpía-de-fusión") por Burger/Ramberger (A. Burger y R. Ramberger, Mikrochim. Acta, 1979, 2, 259-271) el polimorfo más estable tiene el punto de fusión más alto y el calor de fusión más alto en un sistema monotrópico. Si el polimorfo de fusión más alta de un compuesto tiene la entalpía (calor) de fusión más baja, los dos polimorfos son enantiotrópicos. Si el polimorfo de fusión más baja tiene la entropía (calor) de fusión más baja es probable que los dos polimorfos estén relacionados monotrópicamente. Si la diferencia en los puntos de fusión es mayor que 30°C, esta regla no debe ser considerada.

De acuerdo con la "regla de densidad" por Burger/Ramberger (A. Burger y R. Ramberger, Mikrochim. Acta, 1979, 2, 259-271), el polimorfo más estable tiene la densidad más alta. En particular, la regla establece que si un polimorfo tiene una densidad más baja que otro polimorfo a temperatura ambiente, entonces se puede suponer que en cero absoluto la forma con la densidad más baja no es estable.

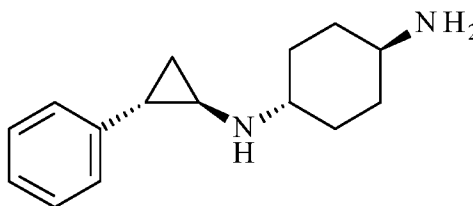
El término "Forma A" como se utiliza en este documento denota la forma polimórfica anhidra cristalina A de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina di-hidrocloruro.

El término "Forma B" como se utiliza en este documento denota la forma polimórfica anhidra cristalina B de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina di-hidrocloruro.

El término "Forma C" como se utiliza en este documento denota la forma polimórfica anhidra cristalina C de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina di-hidrocloruro.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En detalle, la presente invención se refiere a una forma sólida novedosa, particularmente a una forma cristalina, de una sal di-hidrocloruro de un compuesto de la fórmula (I)



caracterizada por:

- (i) un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta de 14.9°, 16.0°, 20.6°, 24.8°, 25.7°, 31.5° y 35.9° ($\pm 0.2^\circ$); y/o
- (ii) por una banda en el espectro de Raman en 1225 cm⁻¹ (± 1 cm⁻¹).

El compuesto de la fórmula (I) se refiere a (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina [CAS Reg. No. 1431304-21-0] y viceversa.

La sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) se refiere a (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina di-hidrocloruro [CAS Reg. No. 1431303-72-8] viceversa.

En una realización particular de la invención, la forma sólida de la sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) como se describió anteriormente es una forma cristalina.

En una realización particular de la invención, la forma sólida de la sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) como se describió anteriormente está presente en la forma sólida especificada en una pureza de al menos 90% (p/p), particularmente al menos 95% (p/p), más particularmente al menos 99% (p/p).

Forma A (forma de referencia, no es parte de la invención)

(trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina di-hidrocloruro en forma polimórfica anhidra A (Forma A) se ha divulgado implícitamente en el documento WO 2013/057322 (A1).

Se ha encontrado que la Forma A ocurre como partículas pequeñas en forma de escamas como se puede observar a partir de las micrografías de SEM mostradas en las Figuras 11 y 12. Además se ha encontrado que la Forma A es ligeramente higroscópica. Debido al tamaño de partícula y forma de partícula no convenientes, la Forma A no es óptimamente adecuada para el desarrollo del producto farmacológico.

5

La Forma A se caracteriza por el patrón de difracción de XRPD de la Figura 1.

La Forma A se caracteriza por un patrón de difracción de XRPD que comprende picos de XRPD en las posiciones de pico como se denota en la Tabla 2, particularmente por los picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta de 3.4°, 10 14.6°, 20.3°, 20.6°, 25.0° y 25.6°.

La Forma A además se caracteriza por el espectro de IR de la Figura 5.

La Forma A además se caracteriza por las bandas características (cm-1) en el espectro de IR como se denota en la 15 Tabla 6.

La Forma A además se caracteriza por el espectro de Raman de las Figuras 7 y 8.

La Forma A además se caracteriza por las bandas características (cm-1) en el espectro de Raman como se denota 20 en la Tabla 8.

Se ha encontrado que (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina di-hidrocloruro se puede preparar y aislar en otras modificaciones cristalinas diferentes, que son distinguibles por medio de sus patrones de difracción de rayos X en polvos, espectros vibracionales y que exhiben ventajas sorprendentes pero relevantes benéficas para 25 el desarrollo y administración de API y producto farmacológico en comparación con la Forma A descrita previamente.

Además de la Forma A previamente descrita de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina di-hidrocloruro, se descubrieron y caracterizaron dos formas anhidras polimórficas adicionales (Forma B y Forma C).

30 **Forma B (de acuerdo con la invención)**

La Forma B de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil) ciclohexano-1,4-diamina di-hidrocloruro puede ser obtenida si se prepara bajo condiciones controladas, incluso sin siembra, p.ej., de acuerdo con los procedimientos como se describe en este documento.

35

En comparación con la Forma A, la Forma B ocurre como partículas más grandes de forma de placa como se puede observar a partir de las micrografías de SEM mostradas en las Figuras 13 y 14. La estabilidad de la Forma B se aumenta sustancialmente en comparación con la Forma A.

40 La Forma B es ligeramente higroscópica, pero no se observa cambio de fase durante incubación a largo plazo en temperatura elevada o en humedad elevada, incluso a 100 %HR. El almacenamiento a largo plazo de la Forma A en humedad aumentada, p.ej., a 100 %HR no induce un cambio de fase a Forma B.

La Forma B se descompone por encima de los 210°C antes de la fusión.

45

Se ha encontrado que la Forma B es el polimorfo más estable, p.ej., en experimentos de suspensión de equilibrio a largo plazo.

Una realización particular de la invención se refiere a (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina di- 50 hidrocloruro en forma polimórfica anhidra B (Forma B) como se describe en este documento.

En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta de 14.9°, 16.0°, 20.6°, 24.8°, 25.7°, 31.5° y 35.9° ($\pm 0.2^\circ$).

55

En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta de 14.9°, 16.0°, 20.6°, 24.8°, 25.7°, 31.5° y 35.9° ($\pm 0.1^\circ$).

60 En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta de 14.6°, 14.9°, 16.0°, 17.7°, 20.6°, 21.7°, 24.8°, 25.7°, 31.5° y 35.9° ($\pm 0.2^\circ$).

En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta de 14.6°, 14.9°, 16.0°, 17.7°, 20.6°, 21.7°, 24.8°, 25.7°, 31.5° y 35.9° ($\pm 0.1^\circ$).

- 5 En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta de 14.6°, 14.9°, 16.0°, 17.7°, 18.7°, 19.4°, 20.6°, 21.7°, 24.4°, 24.8°, 25.7°, 31.5°, 35.2° y 35.9° ($\pm 0.2^\circ$).

- 10 En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta de 14.6°, 14.9°, 16.0°, 17.7°, 18.7°, 19.4°, 20.6°, 21.7°, 24.4°, 24.8°, 25.7°, 31.5°, 35.2° y 35.9° ($\pm 0.1^\circ$).

- 15 En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta de 14.6°, 14.9°, 16.0°, 17.7°, 18.7°, 19.4°, 20.6°, 21.7°, 24.4°, 24.8°, 25.7°, 31.5°, 35.1° y 35.9° ($\pm 0.2^\circ$).

- 20 En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta de 14.6°, 14.9°, 16.0°, 17.7°, 18.7°, 19.4°, 20.6°, 21.7°, 24.4°, 24.8°, 25.7°, 31.5°, 35.1° y 35.9° ($\pm 0.1^\circ$).

- En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta de 14.6°, 14.9°, 16.0°, 17.7°, 18.7°, 19.4°, 20.6°, 21.7°, 24.4°, 24.8°, 25.7°, 31.5°, 35.2° y 35.9° ($\pm 0.2^\circ$).

- 25 En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta de 14.6°, 14.9°, 16.0°, 17.7°, 18.7°, 19.4°, 20.6°, 21.7°, 24.4°, 24.8°, 25.7°, 31.5°, 35.2° y 35.9° ($\pm 0.1^\circ$).

- 30 En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta de 14.6°, 14.9°, 16.0°, 17.7°, 18.7°, 19.4°, 20.6°, 21.7°, 24.4°, 24.8°, 25.7°, 31.5°, 35.1° y 35.9° ($\pm 0.2^\circ$).

- 35 En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta de 14.6°, 14.9°, 16.0°, 17.7°, 18.7°, 19.4°, 20.6°, 21.7°, 24.4°, 24.8°, 25.7°, 31.5°, 35.1° y 35.9° ($\pm 0.1^\circ$).

En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en posiciones de pico como se denota en la Tabla 4, Tabla 5, Tabla 10 y/o Tabla 11 ($\pm 0.2^\circ$).

- 40 En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por el patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, de la Figura 2, Figura 3, Figura 15 y/o Figura 16.

En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por el espectro de IR de la Figura 6.

- 45 En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por las bandas características (cm-1) en el espectro de IR como se denota en la Tabla 7.

- 50 Como se describió anteriormente, el compuesto de la fórmula (I) es un ingrediente farmacéutico activo altamente potente (HPAPI). La dosis diaria anticipada es por lo tanto muy baja, esto es, < 1 mg/d. En consecuencia, la carga farmacológica en una forma sólida será muy baja, p.ej., menor que 1 mg de API por 100 mg de tableta. La detección de la forma sólida del compuesto de la fórmula (I) en una composición farmacéutica es por lo tanto un gran reto que requiere tecnologías analíticas dedicadas tales como espectroscopía resuelta espacialmente como p.ej., microespectroscopía confocal Raman.

- 55 En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por una banda característica (cm-1) en el espectro de Raman en 1225 cm-1 (± 1 cm-1).

- 60 En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por bandas características (cm-1) en el espectro de Raman en 1225 cm-1 y 745 cm-1 (± 1 cm-1).

En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por bandas características (cm-1) en el espectro de Raman en 1225 cm-1, 745 cm-1, 207 cm-1, y 106 cm-1 (± 1 cm-1).

En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por bandas características (cm⁻¹) en el espectro de Raman como se denota en la Tabla 9.

En una realización particular de la invención, la Forma B se caracteriza por los espectros de Raman de las Figuras 9 y 10.

Forma C (forma de referencia, no es parte de la invención)

Se ha encontrado que la Forma C de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina di-hidrocloruro es un polimorfo de alta temperatura inestable. Con el calentamiento, la Forma A se transforma reversiblemente en la Forma C a aproximadamente 140°C. Al enfriarse, la Forma C se transforma nuevamente en la Forma A a aproximadamente 127°C. La descomposición se observa cuando el material se calienta 210°C o más. La Forma A y la Forma C están relacionadas enantiótrópicamente. La Forma C no se puede preparar calentando la Forma B.

La Forma C se caracteriza por el patrón de difracción de XRPD de la Figura 4.

La Forma C se caracteriza por un patrón de difracción de XRPD que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta de 3.3°, 14.7°, 20.3°, 21.0° y 24.8°.

En una realización particular de la invención, los patrones de difracción de XRPD se registraron utilizando una fuente de radiación Cu K alfa.

La Tabla 1 en lista los datos estructurales cristalinos relevantes de la Forma B. Las constantes de red, volumen de célula unitaria y densidad calculada se basan en datos de temperatura ambiente. Para este propósito, las constantes de red obtenidas a partir de análisis estructural de cristal simple se refinaron con patrones de referencia de XRPD de condiciones ambientales experimentales utilizando el software TOPAS 4.0, Bruker AXS.

Tabla 1: Datos Estructurales de Cristal Simple de la Forma B

Forma Cristalina		Forma B
Descripción de forma sólida		Anhidrato
Temperatura de medición		100 K
Sistema cristalino		Monoclínico
Grupo espacial		P2(1)
Dimensiones de célula unitaria:	a	5.1542 Å
	b	51.6258 Å
	c	6.1715 Å
	α	90°
	β	100.804°
	γ	90°
Volumen de célula		1613.06 Å ³
Moléculas de API en célula unitaria		2
Densidad calculada		1.249 g/cm ³

Las Tablas 2, 3, 4, 5, 10 y 11 enlistan las posiciones pico de XRPD e intensidades relativas de los picos de XRPD principales de las Formas A, B y C. Ya que la Forma B ocurre como cristales más grandes, las orientaciones preferidas pueden provocar un cambio en la distribución de intensidad y por lo tanto se presentan cuatro tablas (Tabla 4, Tabla 5, Tabla 10 y Tabla 11).

Tablas 2 y 3: Posiciones de pico de XRPD e intensidades relativas de picos de XRPD principales de las Formas A y C (referencia).

Tabla 2	
Forma A	
2Theta/°	int. rel./% *
3.4	22.07
6.9	12.75
14.6	28.42
15.2	16.29
15.5	10.42
16.7	13.93
17.1	13.96
17.5	18.36
17.7	16.18
18.5	16.97
19.2	12.05
19.9	10.82
20.3	29
20.6	24.6
21.0	12.55
21.4	16.52
21.6	16.53
24.0	11.51
24.4	10.08
25.0	100
25.4	11.68
25.6	20.02
30.9	11.39
31.3	18.6
35.4	14.14
35.7	10.77

Tabla 3	
Forma C	
2Theta/°	int. rel./% *
3.3	100
6.6	26.94
14.1	10.16
14.7	42.78
15.0	28.05
15.6	20.97
16.2	23.62
17.5	22.36
18.3	15.57
18.8	15.39
19.3	12.93
19.9	27.89
20.3	54.54
21.0	32.46
21.4	23.15
21.8	16.42
22.6	17.05
23.5	22.75
24.0	18.86
24.8	73.21
25.6	23.03
26.2	10.55
26.6	11.14
26.9	10.36
29.2	12.25
29.6	11.13
31.2	17.6
35.2	18.67
35.4	16.15

**Las intensidades relativas pueden variar considerablemente de una medición a otra.*

Tablas 4, 5, 10 y 11: Posiciones de pico de XRPD e intensidades relativas de picos de XRPD principales de la Forma B.

Tabla 4		Tabla 5		Tabla 10		Tabla 11	
Forma B		Forma B		Forma B		Forma B	
2Theta/°	int. rel./%*	2Theta/°	int. rel./%*	2Theta/°	int. rel./%*	2Theta/°	int. rel./%*
3.4	59.9	3.4	2.9	14.6	10.6	3.4	5.7
6.8	22.7	14.6	11.3	14.9	27.8	14.6	13.7
10.2	11.9	14.9	38.0	15.4	3.9	14.9	61.3
13.6	11.4	15.4	4.0	16.0	7.2	15.4	7.4
14.6	23.4	16.0	8.0	16.8	3.2	16.0	16.2
14.9	77.2	16.8	2.4	17.5	4.0	16.8	4.4
15.4	17.6	17.5	3.9	17.7	9.7	17.5	4.6
16.1	49.1	17.7	13.9	18.1	4.5	17.7	21.0
16.8	16.1	18.1	4.1	18.7	5.5	18.1	6.9
17.5	12.5	18.7	4.7	19.4	4.1	18.7	8.0
17.7	28.9	19.4	2.9	20.6	58.0	19.4	7.4
18.1	14.2	20.2	2.0	20.8	3.3	20.6	57.0
18.5	10.3	20.6	54.0	21.2	2.6	20.8	4.6
18.7	21.1	20.8	3.3	21.6	11.9	21.1	5.7
18.9	10.4	21.2	3.3	24.8	100.0	21.6	18.2
19.4	20.1	21.6	11.0	25.2	3.2	23.0	3.8
19.9	11.0	23.8	2.2	25.6	10.2	23.8	5.0
20.2	11.3	24.4	2.7	29.3	4.2	24.4	8.9
20.6	69.6	24.8	100.0	29.5	4.0	24.8	100.0
20.8	12.0	25.2	3.1	29.7	3.7	25.2	3.8
21.1	22.2	25.6	21.7	31.3	3.2	25.7	25.2
21.7	35.3	29.3	4.2	31.5	26.9	29.3	4.4
22.1	12.0	29.5	3.8	31.7	2.8	29.5	3.9
23.0	11.2	29.7	4.0	32.0	3.1	29.7	4.9
23.8	30.9	31.3	3.1	35.1	12.0	30.4	2.5
23.9	11.4	31.5	22.8	35.3	3.8	30.5	2.5
24.4	49.1	31.7	3.4	35.6	8.9	31.3	3.1
24.8	100.0	32.0	4.5	35.9	7.5	31.5	22.2
25.2	13.2	35.2	10.5	37.0	2.9	31.7	4.0
25.7	45.5	35.3	4.5	37.2	3.3	32.0	5.3
27.9	10.9	35.6	8.8	37.9	2.0	35.1	12.3
30.4	12.1	35.9	8.3			35.3	4.6
31.2	10.4	37.1	2.6			35.6	8.8
31.5	31.3	37.2	2.6			35.9	11.3
35.2	13.8					36.6	2.5
35.6	12.7					37.1	3.1
35.9	19.4					37.2	3.4
						37.9	2.6

5

*Las intensidades relativas pueden variar considerablemente de una medición a otra.

La Tabla 6 enlista las bandas características (cm⁻¹) en el espectro de IR de la Forma A (el error es ± 1 cm⁻¹). Los picos subrayados con N al final son debido al agente dispersante Nujol.

10 La Tabla 7 enlista las bandas características (cm⁻¹) en el espectro de IR de la Forma B (el error es ± 1 cm⁻¹). Los picos subrayados con N al final son debido al agente dispersante Nujol.

Tabla 6: Bandas características en el espectro de IR de la Forma A (referencia)

Forma A					
Número de onda (cm ⁻¹)	Intensidad (% de transmisión)	Número de onda (cm ⁻¹)	Intensidad (% de transmisión)	Número de onda (cm ⁻¹)	Intensidad (% de transmisión)
<u>2924N</u>	0	1500	74	1047	84
<u>2853N</u>	4	1466	30	932	90
2692	27	1392	80	912	86
2571	40	<u>1377N</u>	64	881	91
2479	56	1310	89	831	92
2434	51	1208	93	771	92
2044	72	1153	92	752	76
1612	58	1124	87	747	74
1531	65	1111	91	734	86
1517	63	1081	75	691	61

Tabla 7: Bandas características en el espectro de IR de la Forma B

5

Forma B					
Número de onda (cm ⁻¹)	Intensidad (% de transmisión)	Número de onda (cm ⁻¹)	Intensidad (% de transmisión)	Número de onda (cm ⁻¹)	Intensidad (% de transmisión)
<u>2924N</u>	0	1530	80	952	86
<u>2853N</u>	7	1517	50	935	81
2689	21	1500	76	924	85
2656	28	1466	27	912	77
2568	35	1392	79	881	79
2516	53	<u>1377N</u>	69	834	84
2476	47	1208	88	762	72
2434	39	1124	79	756	62
2081	85	1111	82	744	68
2045	59	1080	72	690	48
1611	54	1044	78		
1590	72	1028	85		

La Tabla 8 enlista las bandas características (cm⁻¹) en el espectro de Raman de la Forma A (el error es ± 1 cm⁻¹) y la Tabla 9 enlista las características (cm⁻¹) en el espectro de Raman de la Forma B (el error es ± 1 cm⁻¹).

10

Tabla 8: Bandas características en el espectro de Raman de la Forma A (referencia)

Forma A					
Desp. de Número de onda (cm ⁻¹)	Intensidad (unidades arbitrarias)	Desp. de Número de onda (cm ⁻¹)	Intensidad (unidades arbitrarias)	Desp. de Número de onda (cm ⁻¹)	Intensidad (unidades arbitrarias)
3083	0.052	1392	0.045	833	0.034
3055	0.155	1376	0.083	790	0.144
3011	0.099	1311	0.046	772	0.042
2951	0.248	1263	0.081	757	0.047
2934	0.155	1234	0.055	734	0.034
2911	0.195	1220	0.071	620	0.061
2880	0.150	1208	0.088	498	0.094
2868	0.149	1186	0.053	449	0.054
2744	0.044	1159	0.040	389	0.050
2572	0.026	1078	0.037	356	0.044
1606	0.145	1042	0.125	281	0.043
1584	0.045	1003	0.206	204	0.072
1502	0.025	956	0.028	174	0.084
1487	0.067	933	0.034	100	0.469
1471	0.036	915	0.038	60	0.487
1446	0.082	882	0.037		

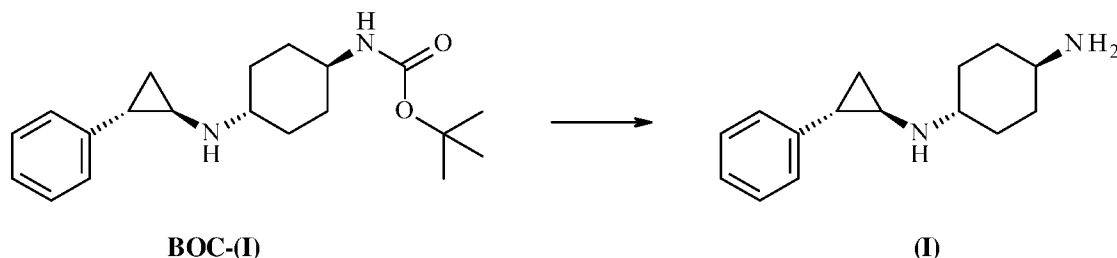
Tabla 9: Bandas características en el espectro de Raman de la Forma B

5

Forma B					
Desp. de Número de onda (cm ⁻¹)	Intensidad (unidades arbitrarias)	Desp. de Número de onda (cm ⁻¹)	Intensidad (unidades arbitrarias)	Desp. de Número de onda (cm ⁻¹)	Intensidad (unidades arbitrarias)
3089	0.032	1446	0.041	757	0.024
3069	0.053	1377	0.040	745	0.026
3053	0.126	1312	0.024	619	0.031
3040	0.059	1262	0.050	497	0.049
3013	0.072	1225	0.062	477	0.039
2952	0.133	1209	0.042	448	0.037
2935	0.081	1180	0.032	387	0.033
2910	0.099	1155	0.030	277	0.030
2881	0.077	1073	0.025	207	0.041
2867	0.079	1041	0.094	140	0.091
1606	0.095	1003	0.136	106	0.240
1583	0.024	914	0.027	77	0.299
1501	0.017	881	0.037	58	0.384
1487	0.032	831	0.031		
1473	0.023	791	0.068		

El presente documento también describe un procedimiento para la preparación de formas sólidas del compuesto de la fórmula (I) como se definió anteriormente que comprende la desprotección del compuesto de la fórmula (BOC-I) que corresponde a ((trans)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil) carbamato de terc-butilo, el compuesto protegido con BOC de la fórmula (I).

5



En particular, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la Forma B de la sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) como se definió anteriormente que comprende los pasos de reacción de:

- 10 a) disolución de un compuesto de la fórmula BOC-(I) en un disolvente, donde el disolvente en el paso a) es C₁₋₇ alcohol;
- b) adición de una solución de HCl, donde la solución del paso b) es una solución acuosa, y
15 donde se agregan de 2 a 20 equivalentes de HCl en el paso b);
- c) adición de agua a una temperatura elevada, donde se agregan al menos 5 equivalentes de agua en el paso c), y
20 donde el paso c) se lleva a cabo a una temperatura por encima de los 50°C;
- d) cristalización del producto por medio de disminución gradual de la temperatura, donde la temperatura en el paso d) se disminuye hasta una temperatura final entre -20°C y la temperatura ambiente, y
25 donde la temperatura en el paso d) se disminuye a una tasa de 1 a 100°C/h.

En una realización particular de la invención, el disolvente en el paso a) 1-propanol.

En una realización particular de la invención, el paso a) se lleva a cabo a temperatura ambiente.

30 En una realización particular de la invención, la solución del paso b) es una solución acuosa que comprende HCl en una concentración del 5% m/m al 40% m/m, más particularmente en una concentración del 10% m/m al 35% m/m, más particularmente en una concentración del 20% m/m al 30% m/m.

En una realización particular de la invención, se agregan de 10 a 15 equivalentes de HCl en el paso b).

35 En una realización particular de la invención, el paso b) se lleva a cabo a temperatura ambiente.

En una realización particular de la invención, el paso b) es seguido por agitación, particularmente a una temperatura de 30°C a 50°C, más particularmente a 40°C.

40 En una realización particular de la invención, el paso b) es seguido por concentración del disolvente mediante evaporación.

En una realización de la invención, se agregan 10-50 equivalentes de agua en el paso c), más particularmente 15-20 equivalentes de agua, más particularmente 16-17 equivalentes de agua.

45 En una realización particular de la invención, el agua en el paso c) se agrega paso a paso, particularmente gota a gota.

50 En una realización particular de la invención, el paso c) se lleva a cabo a una temperatura de 50°C a 90°C, particularmente de 60°C a 90°C, más particularmente de 75°C a 90°C, aún más particularmente de 75°C a 85°C.

En una realización particular de la invención, el paso c) es seguido por agitación de la suspensión hasta la disolución.

En una realización particular de la invención, la temperatura en el paso d) se a una temperatura final entre -20°C y 10°C, particularmente a una temperatura final entre -10°C a 0°C.

En una realización particular de la invención, la temperatura en el paso d) se disminuye a una tasa de 5 a 20°C/h, particularmente de 10°C/h.

En una realización particular de la invención, el paso d) es seguido por filtración.

En una realización particular de la invención, el paso d) es seguido por filtración y enjuague, particularmente por enjuague con el disolvente del paso a) a una temperatura por debajo de los 0°C.

La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de formas sólidas del compuesto de la fórmula (I) como se definió anteriormente que comprende los pasos de reacción de:

- e) disolución de un compuesto de la fórmula BOC-(I) en 1-propanol;
- f) adición de una solución de HCl en 1-propanol;
- g) separación física del precipitado.

En una realización particular, el paso e) se lleva a cabo a temperatura ambiente.

En una realización particular, la solución del paso f) comprende HCl en una concentración del 5% m/m al 40% m/m, más particularmente en una concentración del 10% m/m al 35% m/m, más particularmente en una concentración del 10% m/m al 20% m/m.

En una realización particular, se agregan de 2 a 20 equivalentes de HCl en el paso f), más particularmente de 10 a 15 equivalentes de HCl.

En una realización particular, el paso f) se lleva a cabo a temperatura ambiente.

En una realización particular, el paso f) es seguido por agitación, particularmente a una temperatura de 30°C a 50°C, más particularmente a 40°C.

En una realización particular, la separación física en el paso g) es una filtración.

En una realización particular, el paso g) es seguido por enjuague con 1-propanol a una temperatura por debajo de los 0°C.

Otra realización proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que comprenden formas sólidas de la sal di-hidrocloreto del compuesto de la fórmula (I) como se describe en este documento anteriormente y en las reivindicaciones, preferiblemente la Forma B como se describe en este documento, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, así como métodos para utilizar las formas sólidas de la sal di-hidrocloreto del compuesto de la fórmula (I), preferiblemente la Forma B como se describe en este documento, para preparar tales composiciones y medicamentos.

Las composiciones se formulan, dosifican, y administran en una manera consistente con la buena práctica médica. Factores a considerar en este contexto incluyen el desorden particular que está siendo tratado, el mamífero particular que está siendo tratado, la condición clínica del paciente individual, la causa del desorden, el sitio de entrega del agente, el método de administración, la programación de administración, y otros factores conocidos por los médicos practicantes.

Las formas sólidas de la sal di-hidrocloreto del compuesto de la fórmula (I) como se describe en este documento se pueden administrar por cualquier medio adecuado, incluyendo oral, tópico (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmico, parenteral, subcutáneo, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmico, intratecal y epidural e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, o subcutánea.

Las formas sólidas de la sal di-hidrocloreto del compuesto de la fórmula (I) como se describe en este documento se pueden administrar en cualquier forma administrativa conveniente, p.ej., tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden comprender componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, p.ej., diluyentes, portadores, modificadores de pH, conservadores, solubilizantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, reguladores, agentes de enmascaramiento, antioxidantes, y agentes activos adicionales. También pueden comprender todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Una formulación típica se prepara mezclando una forma sólida de una sal di-hidrocloruro de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en este documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Excipientes adecuados son bien conocidos por aquellos experimentados en la materia y se describen a detalle en, p.ej., Ansel H.C. et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, (Formas de Dosificación Farmacéutica y Sistemas de Entrega de Fármaco de Ansel) (2004) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; Gennaro A.R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (Remington: La Ciencia y Práctica de la Farmacia) (2000) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; y Rowe R.C, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (Manual de Excipientes Farmacéuticos) (2005) Pharmaceutical Press, Chicago. Las formulaciones también pueden incluir uno o más reguladores, agentes estabilizantes, surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservadores, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, ayudas de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (esto es, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o ayuda en la fabricación del producto farmacéutico (esto es, medicamento).

La dosificación en la cual se pueden administrar las formas sólidas de una sal di-hidrocloruro de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en este documento puede variar dentro de amplios límites y, desde luego, se ajustará a los requerimientos individuales en cada caso particular.

Como se describió anteriormente, el compuesto de la fórmula (I) es un ingrediente farmacéutico activo altamente potente (HPAPI). La dosis diaria anticipada es por lo tanto muy baja, esto es, menor que 10 mg por día. En consecuencia, la carga del fármaco en una forma sólida también será muy baja, esto es, menor que 10 mg de API por 100 mg de tableta.

En general, en el caso de administración oral, una dosificación diaria de aproximadamente 0.01 a 10 mg por persona de una forma sólida de la sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) como se describe en este documento debe ser apropiada, aunque el límite superior anterior también se puede exceder cuando sea necesario.

Un ejemplo de una forma de dosificación oral adecuada es una tableta que comprende aproximadamente de 0.01 mg a 10 mg de una forma sólida de una sal di-hidrocloruro de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en este documento compuesta con aproximadamente 90 a 30 mg de lactosa anhidra, aproximadamente 5 a 40 mg de croscarmelosa sódica, aproximadamente 5 a 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP, Polyvinylpyrrolidone) K30, y aproximadamente 1 a 10 mg de estearato de magnesio. Los ingredientes en polvo primero se mezclan conjuntamente y después se mezclan con una solución de PVP. La composición resultante se puede secar, granular, mezclar con el estearato de magnesio y comprimir a una forma de tableta utilizando equipo convencional.

Un ejemplo de una formulación de aerosol se puede preparar disolviendo una forma sólida de una sal di-hidrocloruro de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en este documento, por ejemplo 0.1 a 100 mg, en una solución reguladora adecuada, p.ej., un regulador de fosfato, agregando un tónico, p.ej., una sal tal como cloruro de sodio, si se desea. La solución se puede filtrar, p.ej., utilizando un filtro de 0.2 µm, para remover impurezas y contaminantes.

Las formas sólidas de la sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) como se describe en este documento, poseen propiedades farmacológicas valiosas y se ha encontrado que son inhibidores de Lisina Específica Demetilasa-1 (LSD1). Por lo tanto, las formas sólidas de la sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención se pueden utilizar, ya sea solas o en combinación con otros fármacos, para el tratamiento o prevención de enfermedades que están relacionadas con LSD1 o que son moduladas por inhibidores de LSD1. Estas enfermedades incluyen, pero no están limitadas a cáncer, en donde dicho cáncer se escoge de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer cerebral, cáncer de piel, cáncer de la sangre, leucemia, linfoma y mieloma.

En particular, por lo tanto, las formas sólidas de la sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención se pueden utilizar, solas o en combinación con otros fármacos, para el tratamiento o prevención de cáncer de la sangre o cáncer de pulmón, más particularmente leucemia mielógena aguda (AML, Acute Myelogenous Leukemia), leucemia mielógena crónica (CML, Chronic Myelogenous Leukemia), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (CLL, Chronic Lymphocytic Leukemia), leucemia linfoblástica aguda (ALL, Acute Lymphoblastic Leukemia), leucemia de células pilosas, carcinoma de pulmón de células pequeñas o microcítico (SCLC, Small Cell Lung Carcinoma) y carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC, Non-Small-Cell Lung Carcinoma).

Una realización particular de la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una forma sólida de la sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) como se describe en este documento y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una realización particular de la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende la sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) en la Forma B como se describe en este documento y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Una realización particular de la invención también se refiere a una forma sólida de la sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) como se describe en este documento, preferiblemente la Forma B como se describe en este documento, para su uso como sustancias terapéuticamente activas.

- 10 Una realización particular de la invención también se refiere a una forma sólida de la sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) como se describe en este documento preferiblemente la Forma B como se describe en este documento, para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades que están relacionadas con LSD1 o que son moduladas por inhibidores de LSD1.

- 15 Una realización particular de la invención también se refiere a una forma sólida de la sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) como se describe en este documento preferiblemente la Forma B como se describe en este documento, para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer, particularmente para el tratamiento o prevención del cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer cerebral, cáncer de piel, cáncer de la sangre, leucemia, linfoma y mieloma.

- 20 Una realización particular de la invención abarca formas sólidas de la sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) como se describe en este documento preferiblemente la Forma B como se describe en este documento, para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer de la sangre o cáncer de pulmón, particularmente de leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia de células pilosas, carcinoma de
25 pulmón de células pequeñas (SCLC) y carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC).

- En otra realización, la invención se refiere a una forma sólida de la sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) según la invención para su uso en un método para el tratamiento o prevención de enfermedades que están relacionadas con LSD1 o que son moduladas por inhibidores de LSD1, cuyo método comprende administrar dicha
30 forma sólida a un ser humano o animal.

- En otra realización, la invención se refiere a una forma sólida de la sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) según la invención para su uso en un método para el tratamiento o prevención del cáncer, particularmente para el tratamiento o prevención del cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer
35 cerebral, cáncer de piel, cáncer de la sangre, leucemia, linfoma y mieloma, cuyo método comprende administrar dicha forma sólida a un ser humano o animal.

- En una realización particular, la invención se refiere a una forma sólida de la sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) según la invención para su uso en un método para el tratamiento o prevención del cáncer de la sangre o
40 cáncer de pulmón, particularmente para el tratamiento o prevención de leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia de células pilosas, carcinoma de pulmón de células pequeñas (SCLC) y carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC), cuyo método comprende administrar dicha forma sólida a un ser humano o animal.

- 45 La invención también abarca una forma sólida de la sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) según la invención para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades que están relacionadas con LSD1 o que son moduladas por inhibidores de LSD1.

- 50 La invención también abarca una forma sólida de la sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) según la invención para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer, particularmente para el tratamiento o prevención del cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer cerebral, cáncer de piel, cáncer de la sangre, leucemia, linfoma y mieloma.

- 55 La invención también abarca una forma sólida de la sal di-hidrocloruro del compuesto de la fórmula (I) según la invención para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer de la sangre o cáncer de pulmón, particularmente para el tratamiento o prevención de leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia de células pilosas, carcinoma de pulmón de células pequeñas (SCLC) y carcinoma de pulmón no
60 microcítico (NSCLC).

El tratamiento o prevención del cáncer de la sangre es una realización particular de la presente invención. Esto significa que la invención, en una realización particular, se refiere a la forma sólida de una sal di-hidrocloruro de un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente, para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer de sangre.

5 El tratamiento o prevención de leucemia, particularmente de leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia de células pilosas son realizaciones particulares de la presente invención.

El tratamiento o prevención de leucemia mielógena aguda (AML) es una realización particular de la presente invención.

10

El tratamiento o prevención de cáncer de pulmón es una realización particular de la presente invención.

El tratamiento o prevención de carcinoma de pulmón de células pequeñas (SCLC) y carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC) son realizaciones particulares de la presente invención.

15

El tratamiento o prevención de carcinoma de pulmón de células pequeñas (SCLC) es una realización particular de la presente invención.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1: Patrón de XRPD de la Forma A (referencia).

Figura 2: Patrón de XRPD de la Forma B.

25

Figura 3: Patrón de XRPD de la Forma B.

Figura 4: Patrón de XRPD de la Forma C (referencia).

30 Figura 5: Espectro de FTIR de Nujol de la Forma A (referencia).

Figura 6: Espectro de FTIR de Nujol de la Forma B.

Figura 7: Espectro FT-Raman de la Forma A (referencia) (las unidades del eje X son el desplazamiento de número de onda de Raman (cm^{-1}), las unidades en el eje Y son unidades de intensidad arbitrarias).

35

Figura 8: Región de huella del espectro FT-Raman de la Forma A (referencia) (las unidades del eje X son el desplazamiento de número de onda de Raman (cm^{-1}), las unidades en el eje Y son unidades de intensidad arbitrarias).

40 Figura 9: Espectro FT-Raman de la Forma B (las unidades del eje X son el desplazamiento de número de onda de Raman (cm^{-1}), las unidades en el eje Y son unidades de intensidad arbitrarias).

Figura 10: Región de huella del espectro FT-Raman de la Forma B (las unidades del eje X son el desplazamiento de número de onda de Raman (cm^{-1}), las unidades en el eje Y son unidades de intensidad arbitrarias).

45

Figura 11: Micrografía de SEM de las partículas de la Forma A (referencia) (detector de electrones secundarios, alto voltaje de 3.00 kV, distancia de trabajo 7.8 mm, magnificación 50x).

Figura 12: Micrografía de SEM de las partículas de la Forma A (referencia) (detector de electrones secundarios, alto voltaje de 3.00 kV, distancia de trabajo 7.7 mm, magnificación 200x).

50

Figura 13: Micrografía de SEM de las partículas de la Forma B (detector de electrones secundarios, alto voltaje de 3.00 kV, distancia de trabajo 7.4 mm, magnificación 50x).

55 Figura 14: Micrografía de SEM de las partículas de la Forma B (detector de electrones secundarios, alto voltaje de 3.00 kV, distancia de trabajo 7.4 mm, magnificación 200x).

Figura 15: Patrón de XRPD de la Forma B.

60 Figura 16: Patrón de XRPD de la Forma B.

MÉTODOS ANALÍTICOS

Difracción de Rayos X en Polvos

- 5 Los patrones de XRPD se registraron en condiciones ambientales en geometría de transmisión con un difractómetro STOE STADI P (fuente de radiación Cu K alfa, Monocromador primario de Ge, detector de banda sensible a la posición (Mythen 1K), rango angular 2Theta de 3° a 42°, ancho de paso de detector de 2Theta 0.5, tiempo de medición de 20 s por paso). Las muestras se prepararon y analizaron sin procesamiento adicional (p.ej., (p.ej., molienda o tamizado) de la sustancia.

10

Difracción de Rayos X en Polvos de Temperatura Controlada

- Para mediciones de XRPD de temperatura controlada, la muestra se colocó sin procesamiento adicional (p.ej., molienda o tamizado) en un capilar de vidrio de cuarzo de 1 mm de diámetro y sellado. Las mediciones se llevaron a cabo con una extensión de temperatura alta/baja STOE (rango de temperatura de -50°C a 300°C) con un elemento térmico de NiCr/Ni a una tasa de incremento de 5°C por minuto, pasos de temperatura cada 5°C, 30 minutos midiendo el tiempo por paso.

Análisis Estructural de Cristal Simple

20

- Para el análisis estructural de cristal simple, se montó una sola muestra de cristal en un lazo de nailon en un goniómetro y se midió en condiciones ambientales. Alternativamente, el cristal se enfrió en una corriente de nitrógeno durante la medición. Se recopilaron los datos en un difractómetro GEMINI R Ultra de Oxford Diffraction. Se usó radiación de Cu de longitud de onda de 1,54 Å para la recopilación de datos. Los datos se procesaron con el software CRYSTALIS de Oxford Diffraction. La estructura cristalina se resolvió y refinó con un software cristalográfico estándar. En este caso, se utilizó el programa ShelXTL de Bruker AXS (Karlsruhe).

Espectroscopía Raman

- 30 Los espectros FT-Raman se recopilaron en el rango espectral de 4000-50 cm⁻¹ con un espectrómetro Bruker MultiRam FT-Raman, equipado con un láser NdYAG 1064 nm y un detector de Germanio refrigerado por nitrógeno líquido. La potencia del láser fue de aproximadamente 400 mW, se utilizó una resolución de 2 cm⁻¹ y se co-agregaron 2048 escaneos. La apodización utilizada fue 4-term Blackman-Harris. Las muestras se corrieron en un frasco de vidrio.
- 35 Los espectros de Raman se presentan como desplazamiento de número de onda de Raman (a partir del número de onda de excitación del láser) en el eje X contra la intensidad arbitraria en el eje Y. Los valores de intensidad variarán de instrumento a instrumento, pero generalmente los picos fuertes de Raman permanecerán fuertes independientemente de qué espectrómetro de Raman se utilice. La selección de picos se llevó a cabo utilizando Thermo Scientific Omnic v8.3.103 (la selección de posición de pico ajustada para no contener ningún lugar decimal).

40

Espectroscopía de Infrarrojos

- Los espectros de FTIR de agente dispersante Nujol se recopilaron utilizando un espectrómetro Thermo Nicolet 6700 FTIR. La muestra se preparó como una película de una suspensión de Nujol que consiste de aproximadamente 5 mg de muestra y aproximadamente 5 mg de Nujol (aceite mineral) entre dos placas de cloruro de sodio.

- El rango espectral está entre 4000 cm⁻¹ y 650 cm⁻¹, resolución de 2 cm⁻¹ y se recopilan al menos 300 escaneos co-agregados. Se utilizó apodización Happ-Genzel. Los espectros se convirtieron absorbancia, después de lo cual se aplicó una corrección lineal de línea de base utilizando 10 puntos. El software utilizado para llevar a cabo esta corrección de línea de base es Thermo Scientific Omnic v8.3.103. También se llevó a cabo la selección de picos utilizando Thermo Scientific Omnic v8.3.103 (la selección de posición de pico se ajustó para no contener ningún lugar decimal).

Microscopía Electrónica de Barrido

55

- Las imágenes de microscopía electrónica de barrido han sido adquiridas en un sistema Sigma VP (Zeiss, Oberkochen, Alemania) se utilizó detector de electrones secundarios, bajo alto vacío, para la adquisición de imágenes con una tensión de aceleración de 3 kV. Se aplicó un promedio de línea de 17 escaneos por cuadro para reducir el ruido en las imágenes, resultando en un tiempo de adquisición completo de 44.6 segundos por imagen.

60

- Con el fin de permitir buena conductividad de la muestra, se preparó por medio de pulverización de oro utilizando un pulverizador Cressington 108 Auto. Los parámetros se ajustaron a 120 segundos de pulverización con una intensidad de corriente de 30 mA bajo un flujo de Argón a 0.1 bar.

EJEMPLOS

5 Los siguientes Ejemplos 1-7 se proporcionan para ilustración de la invención o como referencia. Los ejemplos según la invención no se deben considerar como limitando el alcance de la invención, sino simplemente como siendo representativos de la misma.

10 Ejemplo 1: Preparación de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina di-hidrocloruro cristalina en forma polimórfica anhidra A (Forma A) (referencia)

Este método de fabricación de la Forma A corresponde al procedimiento que se describe en el ejemplo 5 en la página 158 del documento WO 2013/057322 (A1).

15 El ((trans)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino) ciclohexil) carbamato de terc-butilo, el compuesto protegido con BOC de la fórmula (I), se obtuvo como se describe en el paso 2 del Ejemplo 4 del documento WO 2013/057322 (A1). En una solución de ((trans)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil) carbamato de terc-butilo (160 mg, 0.48 mmol) en 1,4 dioxano (2 ml) a 10°C se agregó HCl en 1,4 dioxano (2 ml) gota a gota y se agitó a RT por 16 h. Después de la
20 terminación el disolvente se evaporó, el sólido se agitó con éter dietílico, se filtró y secó para proporcionar (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil) ciclohexano-1,4-diamina di-hidrocloruro en la Forma A (95 mg, 50.8%) como sólido blanquecino.

Ejemplo 2: Preparación de la Forma A (referencia)

25 Este método de fabricación de la Forma A corresponde al procedimiento alternativo que se describe en el ejemplo 5 en la página 158 del documento WO 2013/057322 (A1).

A una solución bien agitada de (1R,2S)-2-fenilciclopropanamina (0.752 g 5.64 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente (22-25 °C), se agregaron cribas moleculares (1.0 g) seguido por t-butil-4-oxociclohexilcarbamato (1.07 g, 5.0 mmol) a 10 °C y se agitó por 5 min. Se agregó ácido acético (0.028 ml, 0.5 mmol) a 0-5°C a la mezcla de reacción y se agitó por 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -25 a -30 °C, y se agregó borohidruro de sodio (0.229 g, 6.02 mmol) en porciones a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó por 3 h permitiendo que la temperatura de reacción se elevara a la temperatura ambiente.

35 Se monitoreo el progreso de la reacción por medio de cromatografía de capa delgada (TLC, Thin Layer Chromatography) (acetato de etilo (EtOAc, Ethylacetate)/Hexano 8:2). Después de la terminación de la reacción, se filtraron los inorgánicos a través de celita. El filtrado se evaporó, y el residuo crudo se absorbió en mezcla de agua (20 ml) y diclorometano (DCM, Diclorometano) (20 ml) y se basificó con solución acuosa del 5% de NaOH (hasta pH 10).
40 La capa de DCM se separó y se volvió a extraer la capa acuosa con DCM (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y 10% de solución de salmuera (20 ml), se secó a través de sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó completamente. El producto crudo se purificó por medio de agitación en 2% de EtOAc en hexano por 2 h a temperatura ambiente para proporcionar t-butil-4-((1R,2S)-2-fenilciclopropilamino)ciclohexilcarbamato como sólido blanquecino (0.90 g, 54%).

45 A una solución bien agitada de t-butil-4-((1R,2S)-2-fenilciclopropilamino)ciclohexilcarbamato, el compuesto protegido con BOC de la fórmula (I), (0.8 g, 2.42 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a 10-15°C se agregó lentamente 15% de HCl en dioxano (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 20 h. Se monitoreo el progreso de la reacción por medio de HPLC. Después de la terminación de la reacción, se removió el disolvente en presión reducida. El residuo se suspendió
50 en éter di-isopropílico (15 ml) y se agitó por 1 h a temperatura ambiente, se filtró y secó en vacío. El producto crudo se purificó adicionalmente por agitación en éter di-isopropílico (15 ml) por 2 h a temperatura ambiente. El sólido se filtró proporcionando (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil) ciclohexano-1,4-diamina di-hidrocloruro en Forma A (0.57 g, 77%) (se determinó la presencia de la forma de sal de di-hidrocloruro por medio de valoración argentométrica), como un sólido blanquecino.

55 Ejemplo 3: Preparación de la Forma A (referencia)

En un reactor de doble camisa de 1.5 l bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente ((trans)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)amino)ciclohexil) carbamato de terc-butilo, el compuesto protegido con BOC de la fórmula (I), (50 g, 151 mmol, 1 eq.) Se disolvió con 1-propanol (600 g, 750 ml). A la solución transparente se agregó el 11.46 %-m/m de ácido clorhídrico en 1-propanol (289 g, 908 mmol, 6 eq.). La suspensión resultante se agitó por la noche a 40 °C. El producto se aisló por medio de filtración y se secó por la noche a 50°C/10 mbar.

Ejemplo 4: Preparación de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina di-hidrocloruro cristalina en forma polimórfica anhidra B (Forma B)

5.0 g de ((trans)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil) amino)ciclohexil) carbamato de terc-butilo, el compuesto protegido con BOC de la fórmula (I), se disolvieron en 60 g de 1-propanol a temperatura ambiente. A esta solución se agregaron 26.5 g del 25 %-m/m de HCl acuoso (12 eq. De HCl). La suspensión blanca resultante se calentó a 40°C y se agitó por 18 h. Después la suspensión se calentó a 85°C y se agregaron 4.5 g de agua a la suspensión blanca. Después de aproximadamente 60 min se disolvieron todas las partículas. La solución transparente se agitó por 30 min adicionales a 85°C y después se enfrió a una tasa de 10°C/h hasta -5°C (dentro de 570 minutos). Después de la agitación -5°C por al menos 1 h los cristales se aislaron por medio de filtración y se enjuagaron con 48 g de 1-propanol frío (-5°C). El producto húmedo se secó 50 °C hasta obtener peso constante, produciendo 3.86 g (84%) de Forma B como un polvo blanco.

Ejemplo 5: Preparación de la Forma B

0.46 g de la Form A se disolvieron en 250 ml de agua. Se burbujeo aire a través de la solución incolora (con una frita de filtro) por 1 hora a 60°C aplicando vacío (700-800 mbar). Después, el agua se evaporó a 60°C a 150-50 mbar por 2 horas. La Forma B blanca obtenida se secó a 60°C a 5-8 mbar por 16 horas.

Ejemplo 6: Preparación de la Forma B

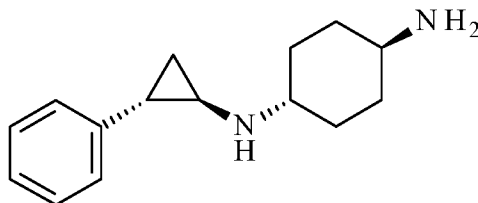
Aproximadamente 350 mg de la Forma A se disolvieron en 6 ml de agua. La solución se congeló rápidamente con hielo seco y se sometió a sublimación por 48 h. La Forma B se obtuvo como polvo mullido incoloro.

Ejemplo 7: Preparación de (trans)-N1-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)ciclohexano-1,4-diamina di-hidrocloruro cristalina en forma polimórfica anhidra C (Forma C) (referencia)

La Forma C se preparó calentando la Forma A hasta aproximadamente 140°C. Por debajo de aproximadamente 127°C se observó la re-transformación de la Forma C a la Forma A. Por encima de los 210°C se observó la descomposición.

REIVINDICACIONES

1. Una forma sólida de una sal di-hidrocloruro de un compuesto de la fórmula (I)



5

(I),

caracterizada por un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta de 14.9°, 16.0°, 20.6°, 24.8°, 25.7°, 31.5° y 35.9° ($\pm 0.2^\circ$).

2. La forma sólida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta de 14.6°, 14.9°, 16.0°, 17.7°, 18.7°, 19.4°, 20.6°, 21.7°, 24.4°, 24.8°, 25.7°, 31.5°, 35.2° y 35.9° ($\pm 0.2^\circ$).

3. La forma sólida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada por un patrón de difracción de XRPD, registrado utilizando una fuente de radiación Cu K alfa, que comprende picos de XRPD en ángulos de difracción 2Theta como se enlista en la siguiente Tabla 4, Tabla 5, Tabla 10, y/o Tabla 11 ($\pm 0.2^\circ$):

Tabla 4	Tabla 5	Tabla 10	Tabla 11
2Theta/°	2Theta/°	2Theta/°	2Theta/°
3.4	3.4	14.6	3.4
6.8	14.6	14.9	14.6
10.2	14.9	15.4	14.9
13.6	15.4	16.0	15.4
14.6	16.0	16.8	16.0
14.9	16.8	17.5	16.8
15.4	17.5	17.7	17.5
16.1	17.7	18.1	17.7
16.8	18.1	18.7	18.1
17.5	18.7	19.4	18.7
17.7	19.4	20.6	19.4
18.1	20.2	20.8	20.6
18.5	20.6	21.2	20.8
18.7	20.8	21.6	21.1
18.9	21.2	24.8	21.6
19.4	21.6	25.2	23.0
19.9	23.8	25.6	23.8
20.2	24.4	29.3	24.4
20.6	24.8	29.5	24.8
20.8	25.2	29.7	25.2
21.1	25.6	31.3	25.7
21.7	29.3	31.5	29.3
22.1	29.5	31.7	29.5
23.0	29.7	32.0	29.7
23.8	31.3	35.1	30.4
23.9	31.5	35.3	30.5
24.4	31.7	35.6	31.3
24.8	32.0	35.9	31.5
25.2	35.2	37.0	31.7
25.7	35.3	37.2	32.0

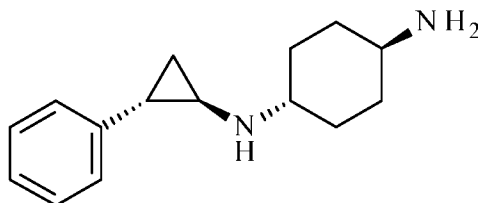
Tabla 4	Tabla 5	Tabla 10	Tabla 11
2Theta/°	2Theta/°	2Theta/°	2Theta/°
27.9	35.6	37.9	35.1
30.4	35.9		35.3
31.2	37.1		35.6
31.5	37.2		35.9
35.2			36.6
35.6			37.1
35.9			37.2
			37.9

4. La forma sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por bandas características (cm^{-1}) en el espectro de IR como se denota en la siguiente tabla ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$):

5

Número de onda (cm^{-1})	Número de onda (cm^{-1})	Número de onda (cm^{-1})
2689	1530	952
2656	1517	935
2568	1500	924
2516	1466	912
2476	1392	881
2434	1208	834
2081	1124	762
2045	1111	756
1611	1080	744
1590	1044	690
	1028	

5. Una forma sólida de una sal di-hidrocloruro de un compuesto de la fórmula (I)



10 (I),
caracterizada por una banda en el espectro de Raman en 1225 cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$).

6. La forma sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por una banda en el espectro de Raman en 1225 cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$).

15 7. La forma sólida de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, caracterizada por:

- (i) bandas características en el espectro de Raman en 1225 cm^{-1} y 745 cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$); o
- (ii) bandas características en el espectro de Raman en 1225 cm^{-1} , 745 cm^{-1} , 207 cm^{-1} , y 106 cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$); o
- (iii) bandas características en el espectro de Raman como se enlista en la siguiente tabla ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$):

Desplazamiento de número de onda (cm^{-1})	Desplazamiento de número de onda (cm^{-1})	Desplazamiento de número de onda (cm^{-1})
3089	1446	757
3069	1377	745
3053	1312	619
3040	1262	497
3013	1225	477
2952	1209	448
2935	1180	387
2910	1155	277
2881	1073	207

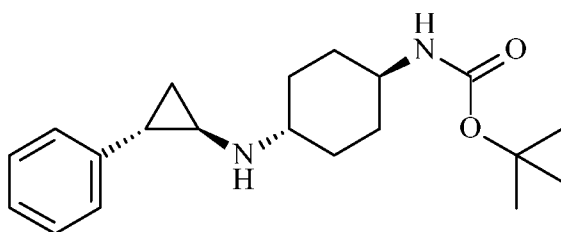
Desplazamiento de número de onda (cm ⁻¹)	Desplazamiento de número de onda (cm ⁻¹)	Desplazamiento de número de onda (cm ⁻¹)
2867	1041	140
1606	1003	106
1583	914	77
1501	881	58
1487	831	
1473	791	

8. La forma sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la forma sólida está presente en la forma sólida especificada en una pureza de al menos el 90% (p/p).

5

9. Un procedimiento para la preparación de una forma sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende los pasos de reacción de:

a) disolución de un compuesto de la fórmula BOC-(I) en un disolvente,



BOC-(I)

10 donde el disolvente en el paso a) es C₁₋₇ alcohol;

b) adición de una solución de HCl, donde la solución del paso b) es una solución acuosa, y donde se agregan de 2 a 20 equivalentes de HCl en el paso b);

15

c) adición de agua a una temperatura elevada, donde se agregan al menos 5 equivalentes de agua en el paso c), y donde el paso c) se lleva a cabo a una temperatura por encima de los 50°C;

20 d) cristalización del producto por medio de disminución gradual de la temperatura, donde la temperatura en el paso d) se disminuye hasta una temperatura final entre -20°C y la temperatura ambiente, y donde la temperatura en el paso d) se disminuye a una tasa de 1 a 100°C/h.

25 10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, donde el disolvente en el paso a) es 1-propanol.

11. Una composición farmacéutica que comprende una forma sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 12. Una forma sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

35 13. Una forma sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad que está relacionada con LSD1 o que está modulada por inhibidores de LSD1, donde la enfermedad es cáncer.

14. La forma sólida para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer cerebral, cáncer de piel, cáncer de sangre, leucemia, linfoma y mieloma.

40

15. La forma sólida para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el cáncer es cáncer de sangre o cáncer de pulmón.

Figura 1

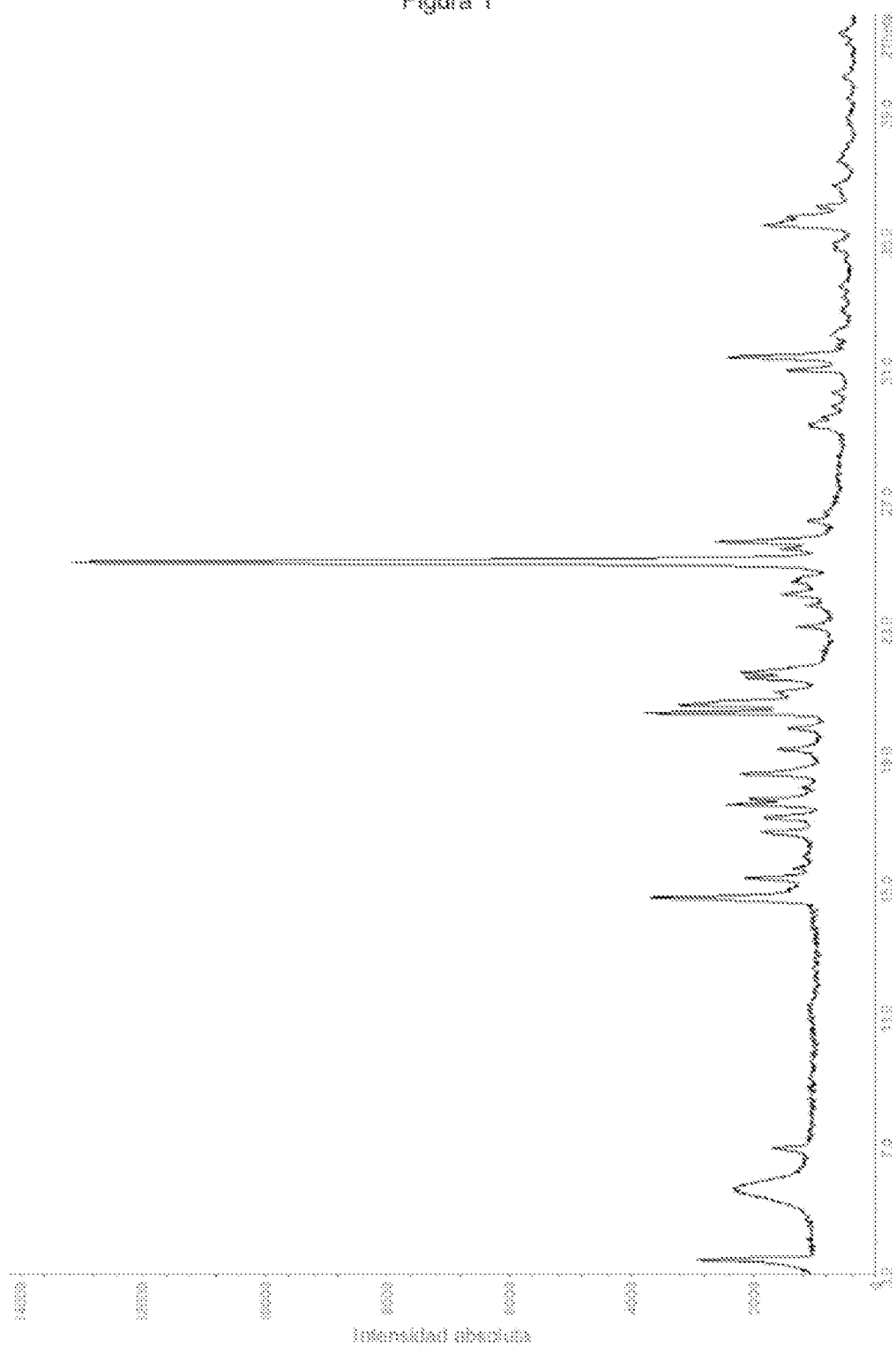


Figura 2

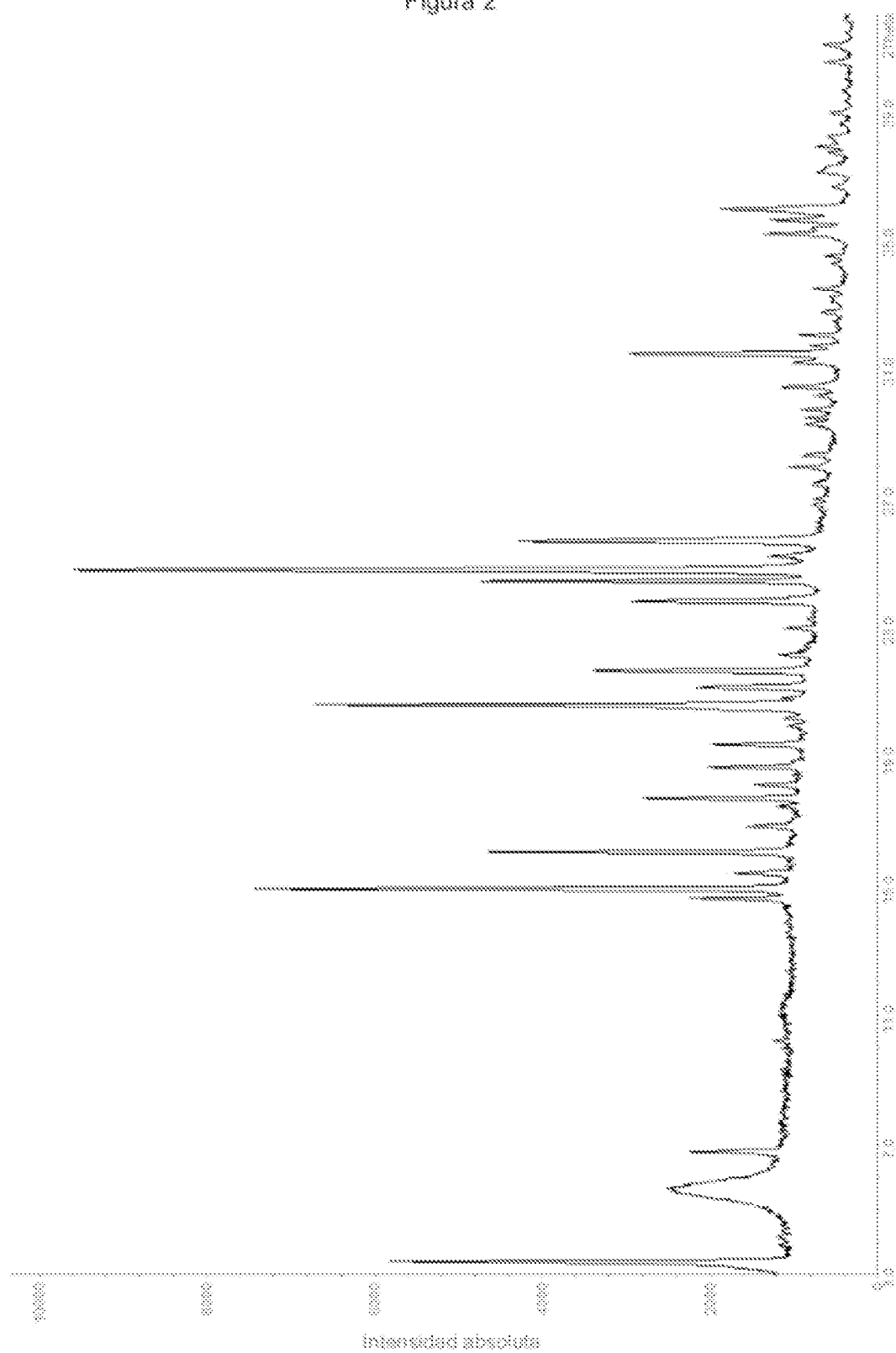


Figura 3

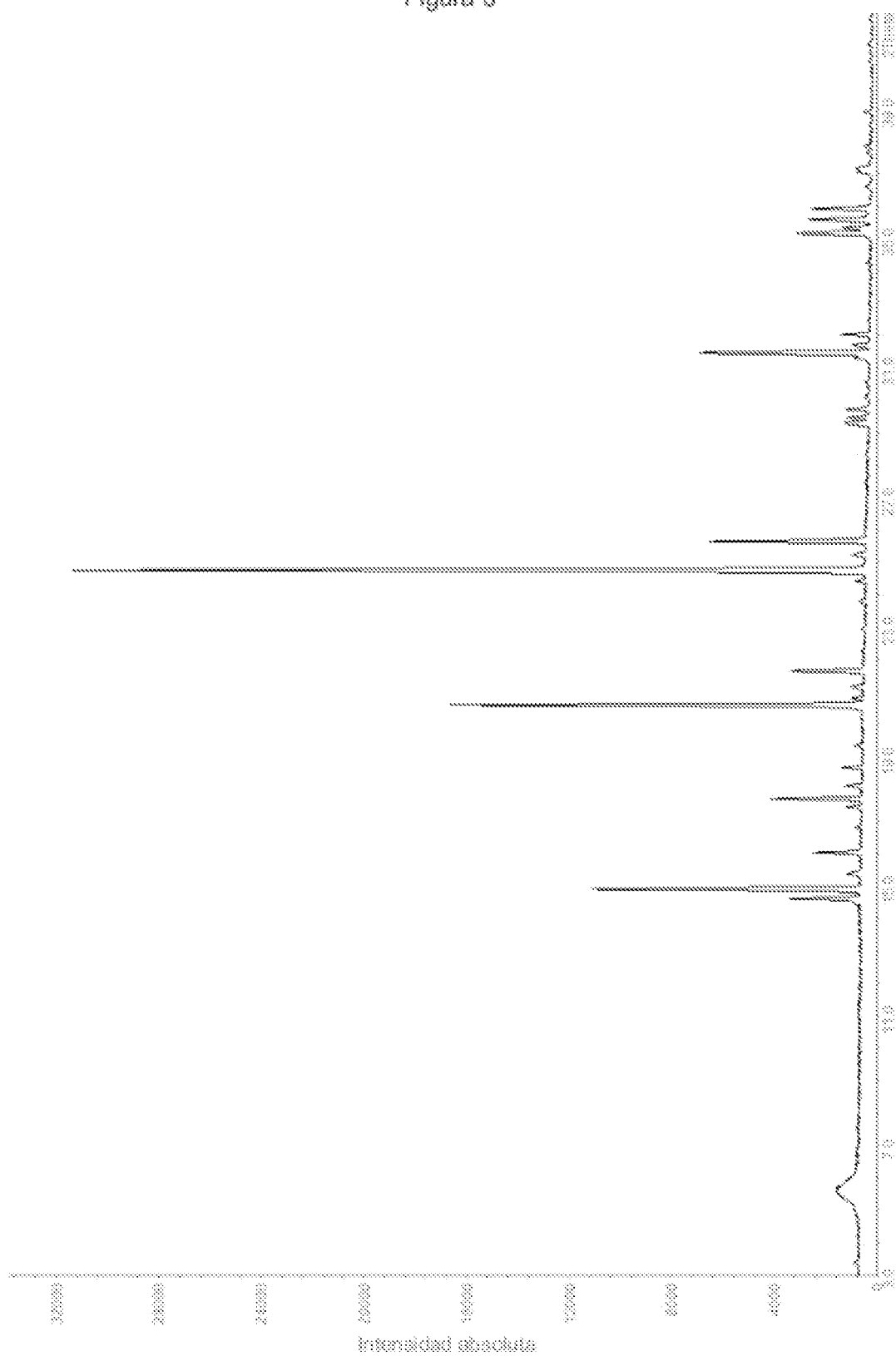


Figura 4

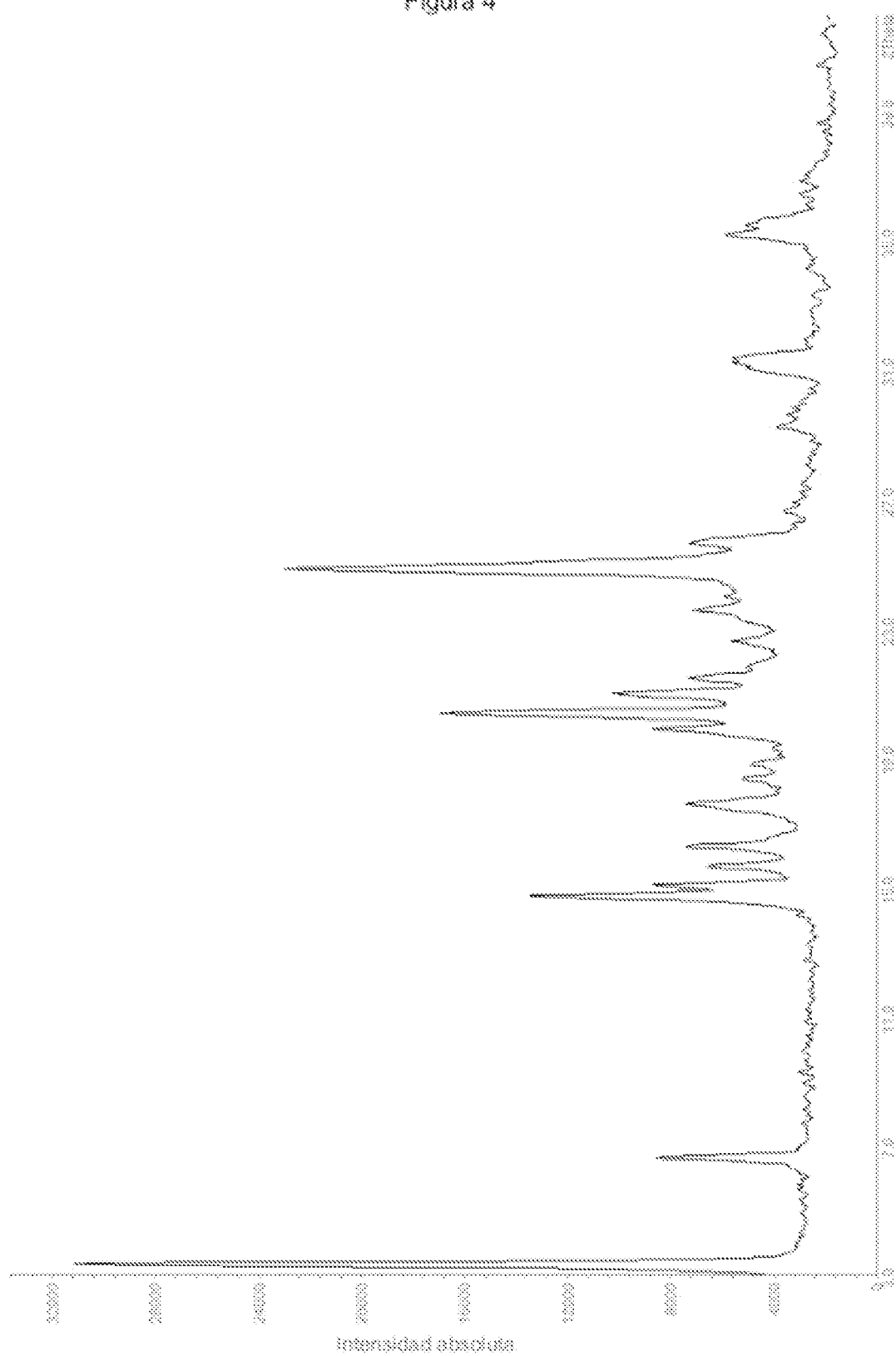


Figura 5

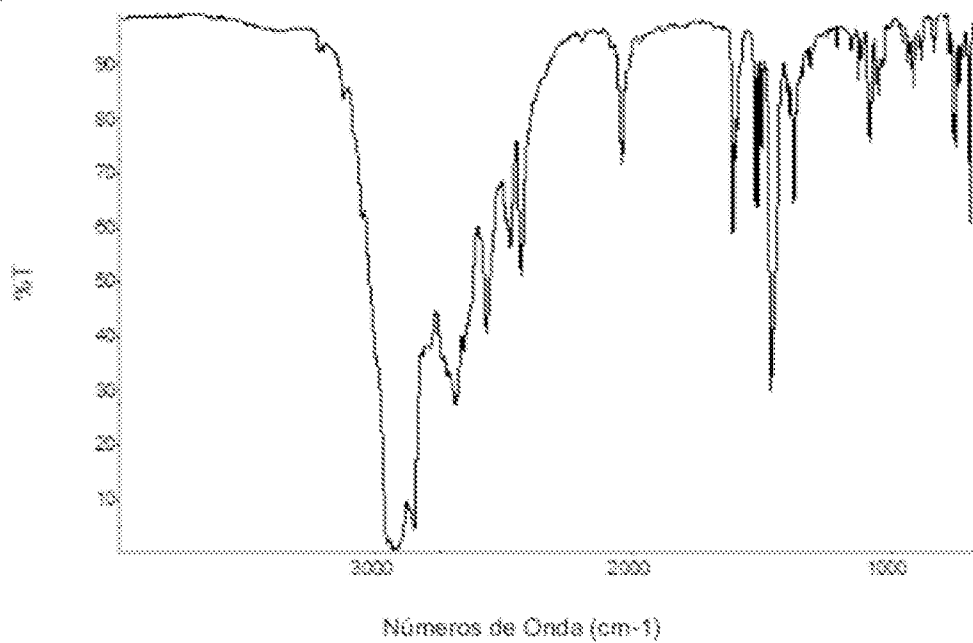


Figura 6

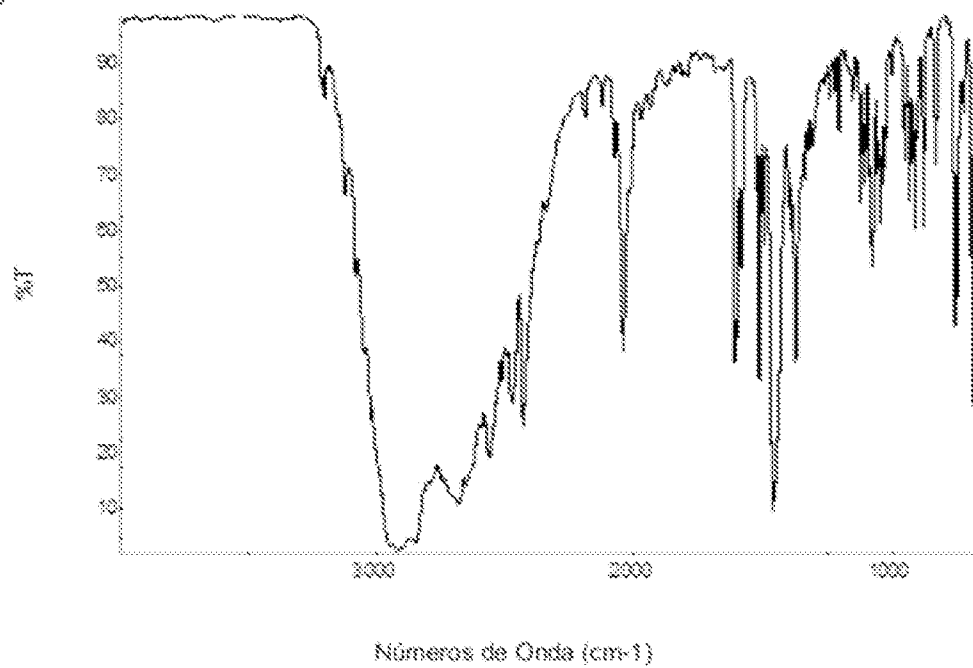


Figura 7

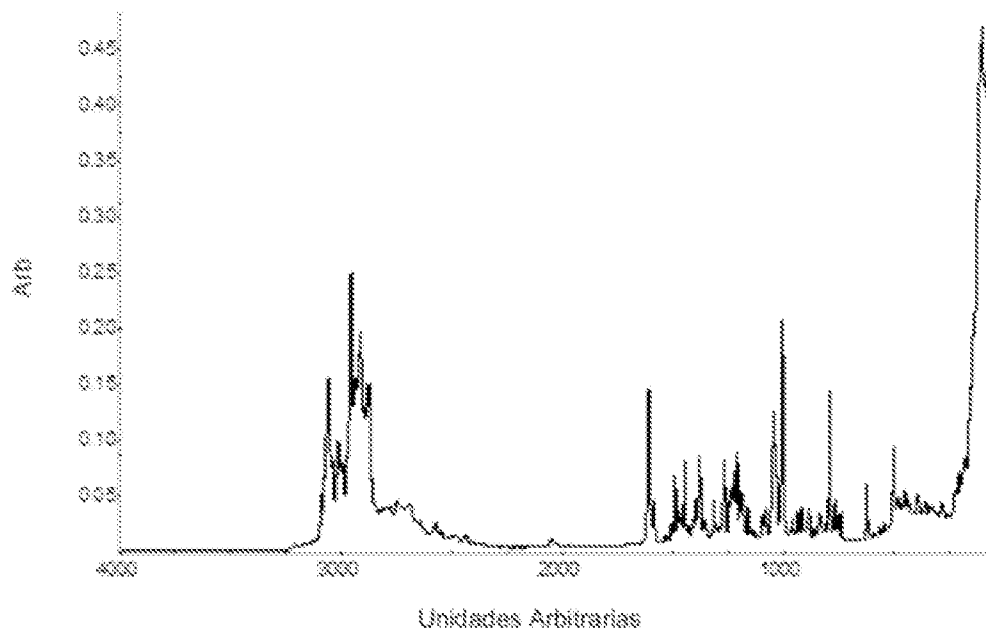


Figura 8

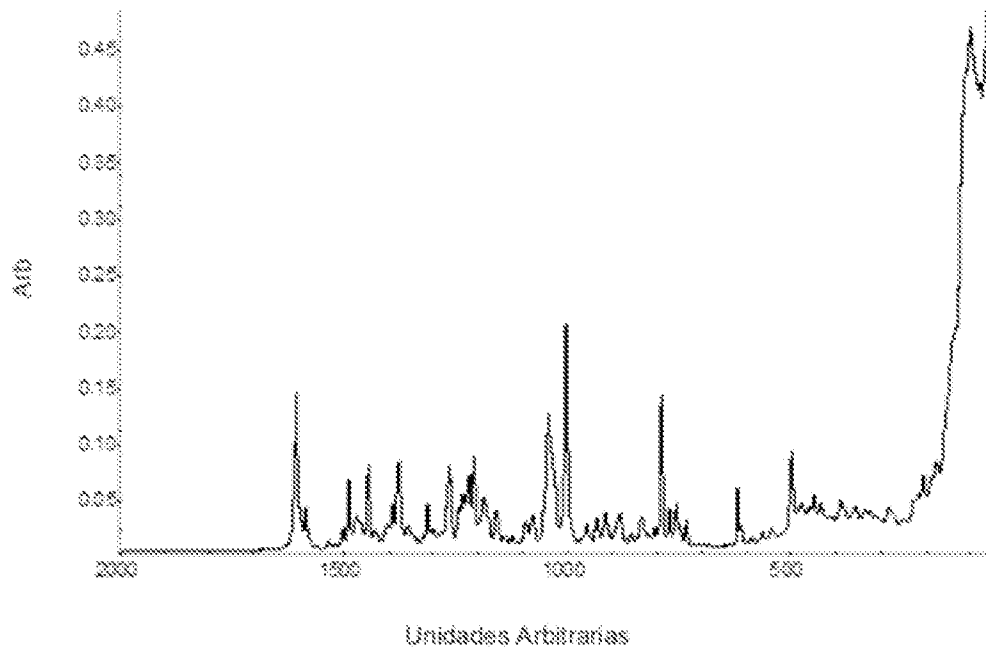


Figura 9

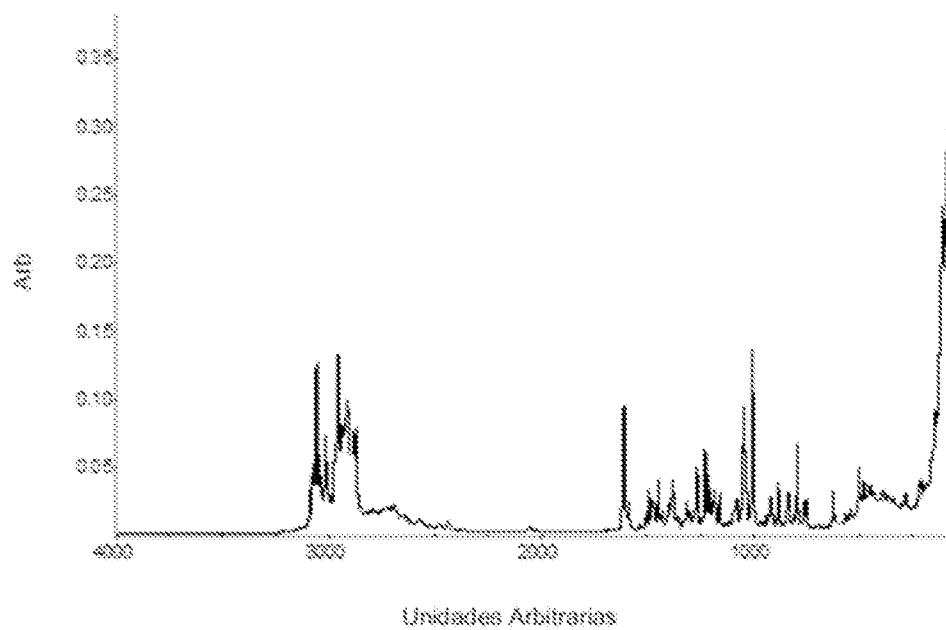


Figura 10

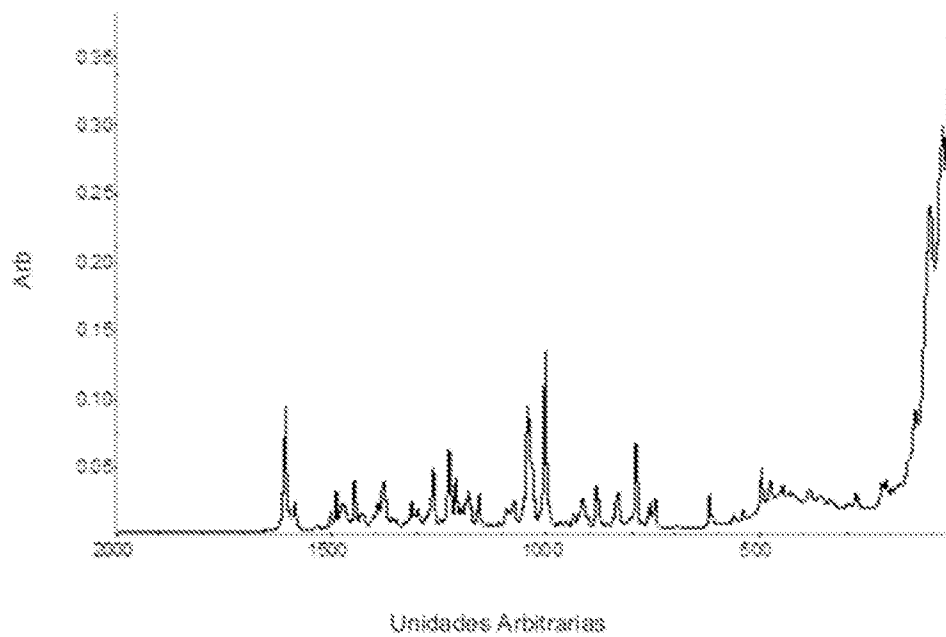


Figura 11

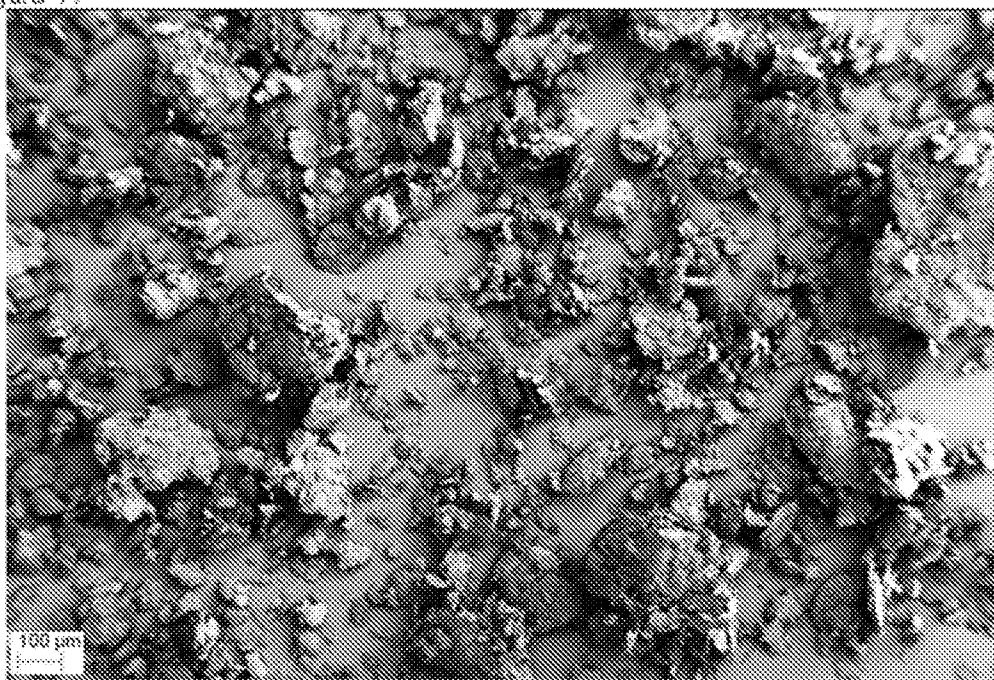


Figura 12

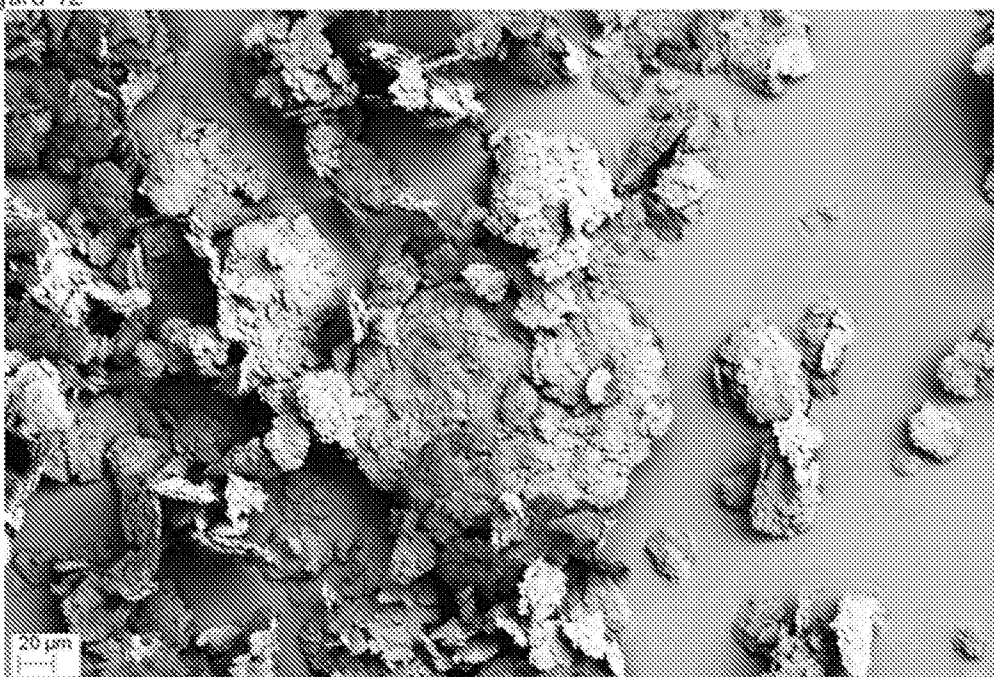


Figura 13

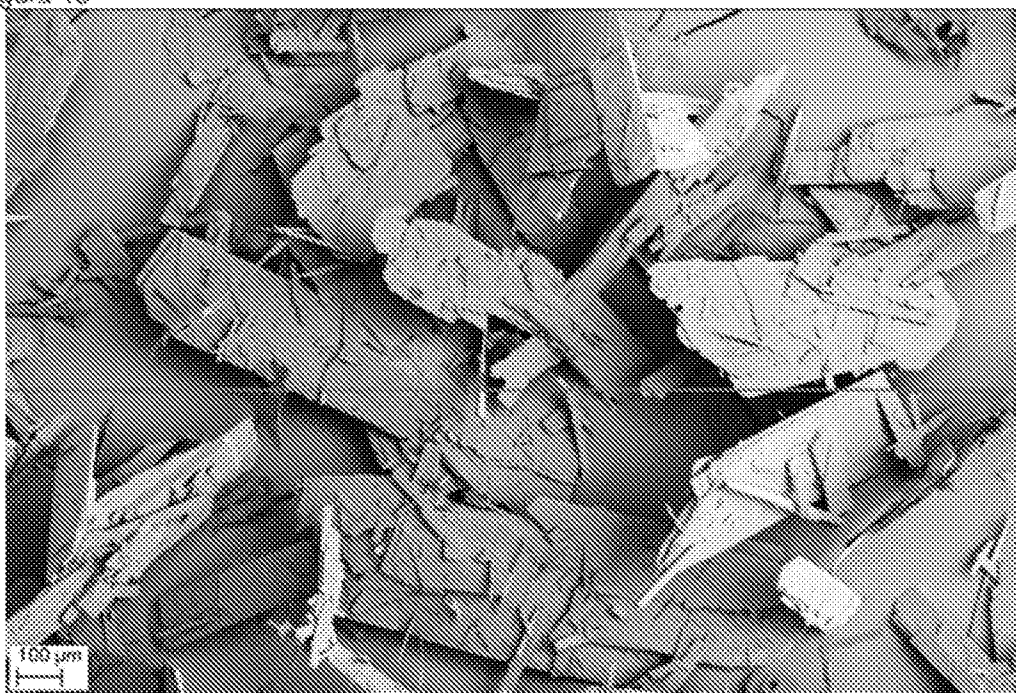


Figura 14

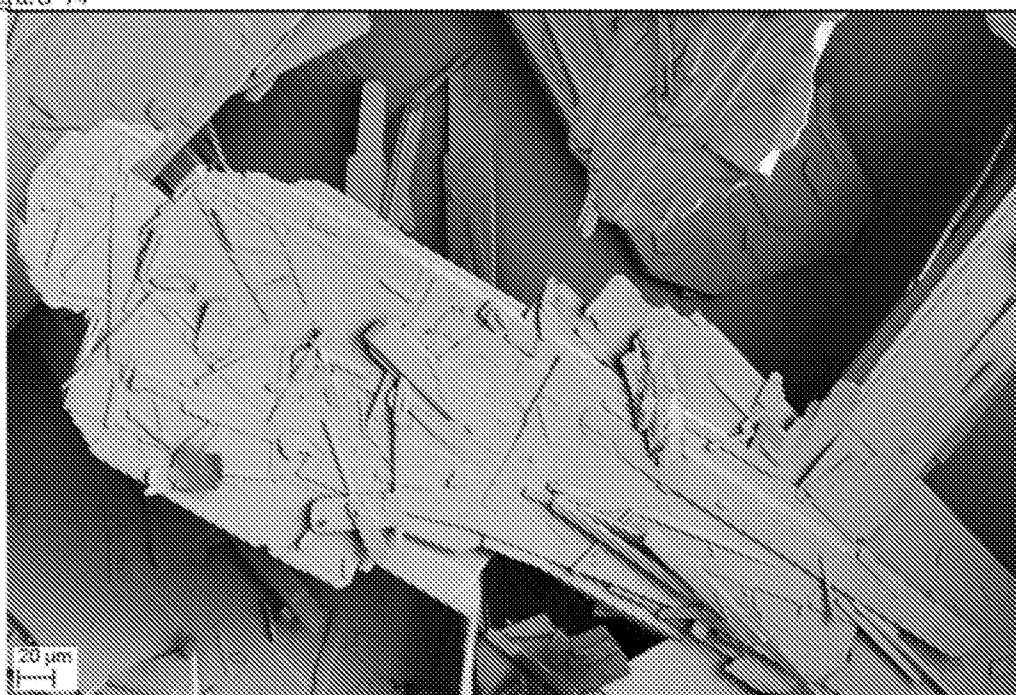


Figura 15

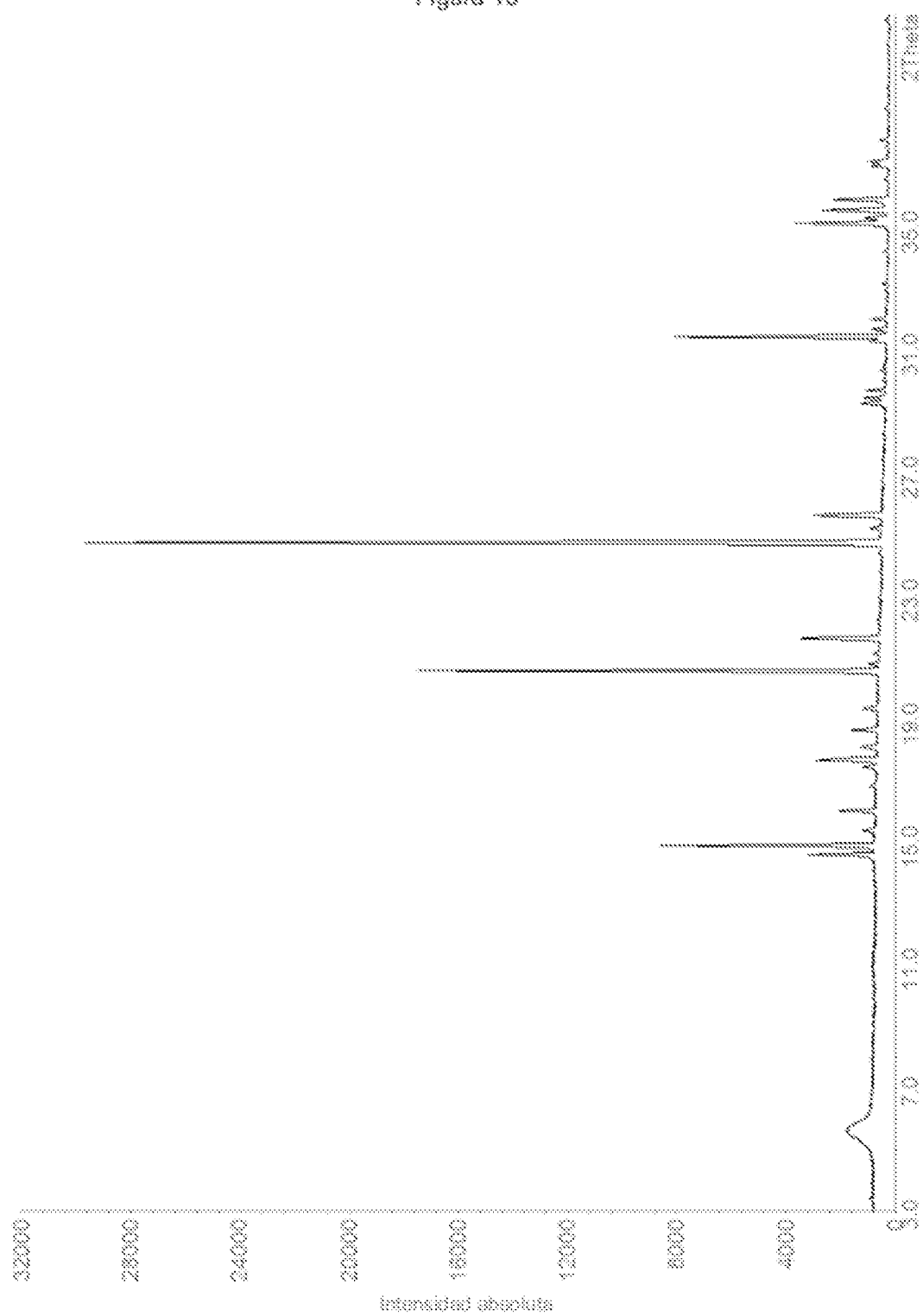
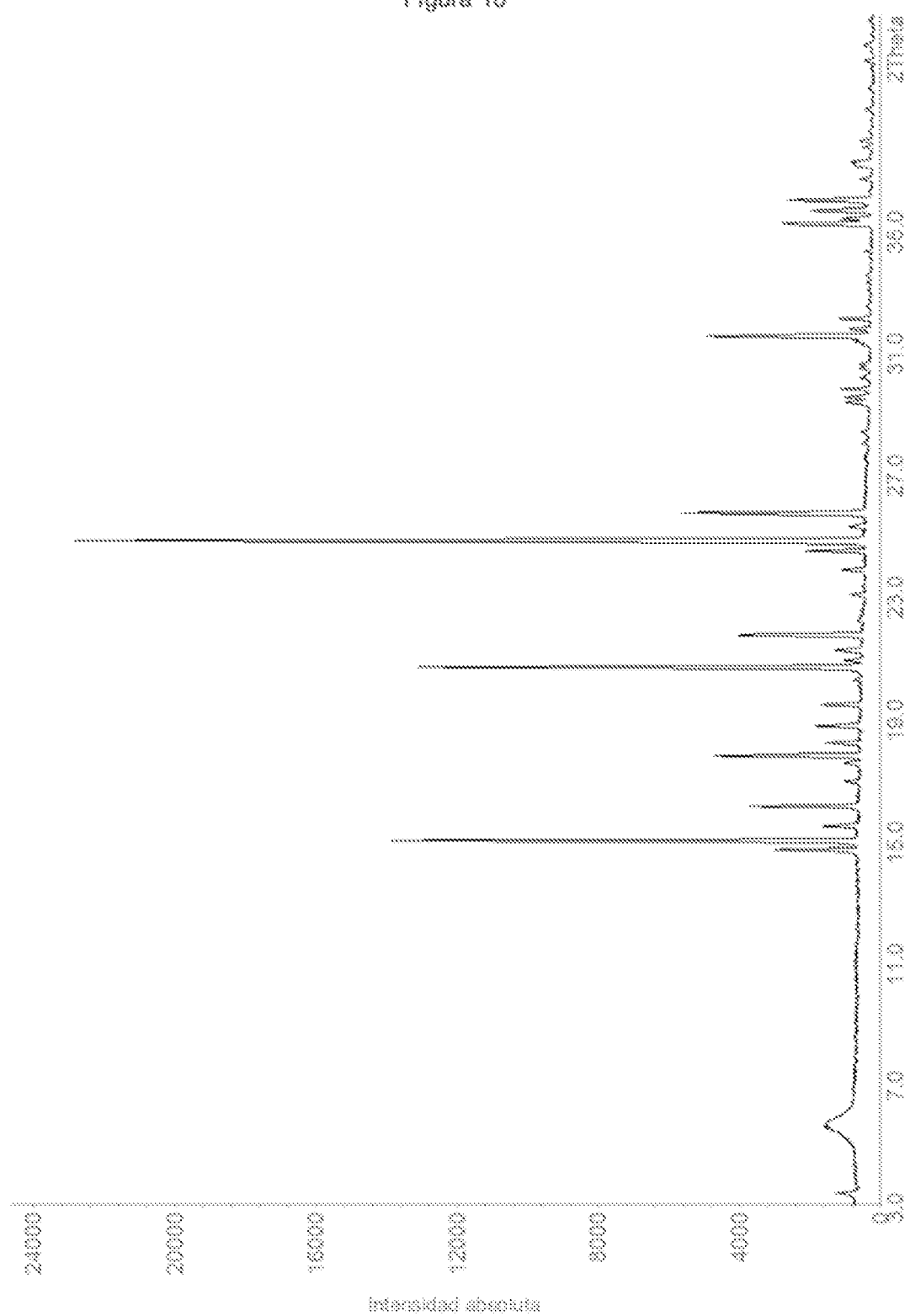


Figura 16



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 2013057322 A1

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- **W. MCCRONE**. Phys. Chem. Org. Solid State, 1965, vol. 2, 725767
- **D. GIRON et al. J. Therm. Anal. Cal., 2004, vol. 77, 709**
- US Pharmacopoeia
- **KOCKS U.F.** et al. Texture and Anisotropy: Preferred Orientations in Polycrystals and Their Effect on Materials Properties. Cambridge University Press, 2000
- Confocal Raman Microscopy. Springer, 2011
- European Pharmacopoeia. 2008
- **A. BURGER ; R. RAMBERGER**. Mikrochim. Acta, 1979, vol. 2, 259-271
- CHEMICAL ABSTRACTS, 1431304-21-0
- CHEMICAL ABSTRACTS, 1431303-72-8
- **ANSEL H.C.** et al. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Lippincott, Williams & Wilkins, 2004
- **GENNARO A.R. et al.** Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000
- **ROWE R. C.** Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press, 2005