



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0718882-0 B1



(22) Data do Depósito: 03/12/2007

(45) Data de Concessão: 23/03/2021

(54) Título: FORMA CRISTALINA DE HEMI-HIDRATO DE 1-(BETA-DGLICOPIRANOSIL)-4-METIL-3-[5-(4-FLUORFENIL)-2-TIENILMETIL]BENZENO, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO A MESMA

(51) Int.Cl.: C07H 7/04; A61K 31/70.

(30) Prioridade Unionista: 04/12/2006 JP 2006-327019; 04/12/2006 US 60/868426.

(73) Titular(es): MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION.

(72) Inventor(es): SUMIHIRO NOMURA; EIJI KAWANISHI.

(86) Pedido PCT: PCT JP2007073729 de 03/12/2007

(87) Publicação PCT: WO 2008/069327 de 12/06/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 29/05/2009

(57) Resumo: FORMA CRISTALINA DE HEMI-HIDRATO DE 1-(BETA-D- GLICOPIRANOSIL) -4-METIL-3- [5- (4-FLUORFENIL) -2- TIENILMETIL] BENZENO 5 Uma nova forma cristal de hemi-hidrato de 1-(p-D- glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil] benzeno, e que possui características favoráveis, é caracterizada por seu padrão de difração de energia de raios X e/ou por seu espectro infravermelho.

FORMA CRISTALINA DE HEMI-HIDRATO DE 1-(BETA-D-GLICOPIRANOSIL)-4-METIL-3-[5-(4-FLUORFENIL)-2-TIENILMETIL]BENZENO, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO A MESMA

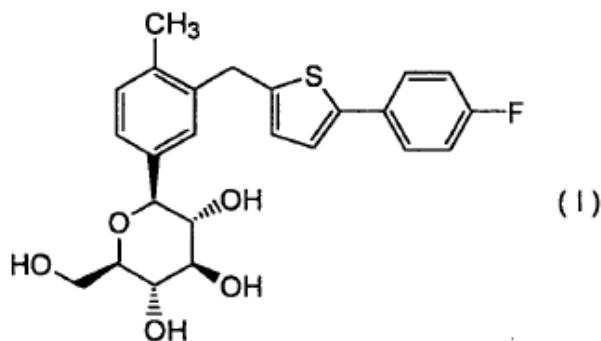
FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Campo da invenção

Esta invenção está relacionada a uma forma cristalina de hemi-hidrato de 1-(β-D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil]benzeno útil como um inibidor do transportador de glicose sódio-dependente, aos métodos para sua preparação e isolamento, às composições farmacêuticas que incluem o composto e um veículo farmacêuticamente aceitável, e aos métodos farmacêuticos de tratamento.

Descrição da técnica relacionada

O documento WO 2005/012326 revela uma classe de compostos que são inibidores do transportador de glicose sódio-dependente (SGLT) e, dessa forma, de uso terapêutico para o tratamento de diabetes, obesidade, complicações diabéticas, e semelhantes. É descrito no documento WO 2005/012326 1-(β-D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil]benzeno de fórmula (I):



Em geral, para uso comercial, é importante que um produto tenha boas qualidades de manipulação.

Adicionalmente, há necessidade de que se produza o produto em uma forma pura e cristalina para permitir que as formulações obedeçam a exigências e especificações farmacêuticas precisas.

5 E é desejável que o produto esteja em uma forma que seja prontamente filtrável e facilmente seco. Adicionalmente, é economicamente desejável que o produto seja estável por períodos de tempo prolongados, sem a necessidade de condições de armazenamento especializadas.

10 Mas houve dificuldades na obtenção de uma forma cristal do composto de fórmula (I) por solventes orgânicos.

Foi agora descoberto que o hemi-hidrato do composto de fórmula (I) pode ser produzido em uma forma cristalina de uma forma reproduzível em uma escala comercial.

15 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece uma forma cristalina de hemi-hidrato do composto de fórmula (I) como material inédito, em particular, em forma farmacêuticamente aceitável.

20 BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1:

Padrão de difração de energia de raios X do cristalino de hemi-hidrato do composto de fórmula (I).

Figura 2:

25 Espectro infravermelho do cristalino de hemi-hidrato do composto de fórmula (I).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os inventores da presente invenção verificaram que os compostos de fórmula (I) podem ser cristalizados por um
30 solvente que contém água, e a forma cristalina de hemi-

hidrato dos compostos (I) possui boas qualidades de manipulação e boas características.

Conseqüentemente, a presente invenção é dirigida a:

1. Um cristalino de hemi-hidrato de 1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil]benzeno.
2. Um cristalino de hemi-hidrato de 1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil]benzeno caracterizado por um padrão de difração de energia de raios X que compreende os seguintes valores 2 θ medidos usando radiação CuK α : 4,36 $\pm$ 0,2, 13,54 $\pm$ 0,2, 16,00 $\pm$ 0,2, 19,32 $\pm$ 0,2, 20,80 $\pm$ 0,2.
3. Um cristalino de hemi-hidrato de 1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil]benzeno, que possui substancialmente o mesmo padrão de difração de energia de raios X apresentado na FIG. 1.
4. Um cristalino de hemi-hidrato de 1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil]benzeno, que possui substancialmente o mesmo espectro IR apresentado na FIG. 2.
5. Um processo para a preparação de um cristalino de hemi-hidrato de 1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil]benzeno, que compreende a formação de uma solução de 1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil]benzeno e a cristalização do referido hemi-hidrato da solução por precipitação ou recristalização.
6. Uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um cristalino de hemi-hidrato de 1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-

tienilmetil]benzeno e um veículo farmacêuticamente aceitável.

7. Um método para tratar ou retardar a progressão ou o surgimento de diabetes melito, retinopatia diabética, neuropatia diabética, nefropatia diabética, retardo da cicatrização de feridas, resistência à insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, níveis sanguíneos elevados de ácidos graxos, níveis sanguíneos elevados de glicerol, hiperlipidemia, obesidade, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicações diabéticas, aterosclerose ou hipertensão, que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um cristalino de hemi-hidrato de 1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil]benzeno.

Como discutido, a presente invenção inclui certa forma cristalina em estado sólido. Existem vários métodos para a caracterização dessas formas, e a invenção não deve ser limitada pelos métodos escolhidos ou pela instrumentação usada na caracterização dos compostos da presente invenção. Por exemplo, com relação aos padrões de difração de raios X, as intensidades do pico de difração nos padrões experimentais podem variar, como é conhecido na técnica, primariamente em função da orientação preferida (orientação não aleatória dos cristais) na amostra preparada. Dessa forma, o escopo da presente invenção deve ser considerado à luz da variabilidade da caracterização que é observada por aqueles habilitados na técnica.

Difração da energia de raios X

A forma cristalina da presente invenção (I) é caracterizada por seu padrão de difração de energia de

raios X. O padrão de difração de raios X do cristalino de hemi-hidrato do composto (I) foi medido em um difratômetro de raios X (RINT-TTR III, Rigaku, Tóquio, Japão) com a medição usando radiação de CuK_α . A metodologia da difração da energia de raios X é a seguinte:

Taxa de varredura: 2,00 graus/minuto.

Alvo: CuK_α .

Voltagem: 50 kV.

Corrente: 300 mA.

Amplitude de varredura: de 3 a 40,0 graus.

Largura da amostragem: 0,0200 grau.

Espectro infravermelho

O espectro infravermelho da forma cristalina da presente invenção em óleo mineral compreende os seguintes picos principais: 1.626, 1.600, 1.549 e 1.507 cm^{-1} .

O espectro infravermelho do hemi-hidrato do composto cristalino (I) é mostrado nos desenhos em anexo, nos quais a ordenada é a transmitância em % e a abscissa é o número de onda em cm^{-1} .

Análise termogravimétrica

Observou-se que a forma cristalina da presente existe na forma de um hemi-hidrato. O teor de água teórico do cristalino da presente invenção é de 1,98%. A análise termogravimétrica para o cristalino da presente invenção mostra uma perda de massa de 1,705%.

A metodologia da análise termogravimétrica é a seguinte: cerca de 8 mg de hemi-hidrato do composto (I) são pesados e transferidos em um suporte de célula de alumínio para TG-50 (Shimadzu, Japão), e depois a curva térmica termogravimétrica (TG) do hemi-hidrato do composto

cristalino (I) é determinada em uma taxa de aquecimento de 5°C/minuto. A amplitude de medida típica é da temperatura ambiente até 150°C.

A presente invenção também fornece um processo para a
5 produção da forma cristalina de hemi-hidrato do composto (I) que compreende a formação de uma solução de composto (I) e a precipitação da forma cristalina da solução.

Tipicamente, o cristalino de hemi-hidrato do composto (I) pode ser obtido a partir de uma mistura do composto de
10 fórmula (I), um solvente forte e água, opcionalmente contendo um solvente fraco.

Algumas vezes, algumas impurezas podem agir como inibidores da cristalização, e as impurezas precisam ser removidas com o uso de um procedimento convencional como,
15 por exemplo, cromatografia em coluna de sílica gel. No entanto, o cristalino de hemi-hidrato do composto de fórmula (I) pode até mesmo ser obtido do composto (I) relativamente impuro.

A presente invenção também fornece uma composição
20 farmacêutica que compreende o cristalino de hemi-hidrato do composto (I) e um veículo farmaceuticamente aceitável.

O composto cristalino da presente invenção possui atividade como inibidor dos transportadores de glicose sódio-dependentes, e exibe excelente efeito de redução da
25 glicemia.

Espera-se que a forma cristalina da presente invenção seja útil no tratamento, prevenção ou retardo da progressão ou do surgimento de diabetes melito (diabetes melito do tipo 1 e tipo 2 etc.), de complicações diabéticas (por
30 exemplo, retinopatia diabética, neuropatia diabética,

nefropatia diabética), hiperglicemia pós-prandial, retardo da cicatrização de feridas, resistência à insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, níveis sanguíneos elevados de ácidos graxos, níveis sanguíneos elevados de glicerol, 5 hiperlipidemia, obesidade, hipertrigliceridemia, Síndrome X, aterosclerose, ou hipertensão.

A forma cristalina da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, pode ser administrada por via oral ou parenteral, e pode ser usada na forma de 10 uma preparação farmacêutica adequada. Preparações farmacêuticas adequadas à administração oral incluem, por exemplo, preparações sólidas como, por exemplo, comprimidos, grânulos, cápsulas e pós, ou preparações em solução, preparações em suspensão, preparações em emulsão, 15 e semelhantes. Preparações farmacêuticas adequadas à administração parenteral incluem, por exemplo, supositórios; preparações para injeção ou preparações para gotejamento intravenoso, usando água destilada para injeção, soro fisiológico ou solução aquosa de glicose; e 20 preparações inalantes.

As composições farmacêuticas aqui apresentadas conterão, por unidade de dosagem, por exemplo, comprimido, cápsula, pó, injeção, supositório, colher de chá e semelhantes, de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de 25 peso corporal (de preferência, de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 50 mg/kg; e, mais preferivelmente, de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 30 mg/kg) do ingrediente ativo, e podem ser dadas em uma dosagem de cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia (de preferência de cerca de 0,01 30 mg/kg/dia a cerca de 50 mg/kg/dia e, mais preferivelmente,

de cerca de 0,01 mg/kg/dia a cerca de 30 mg/kg/dia). O método de tratamento de um distúrbio descrito na presente invenção também pode ser realizado com o uso de uma composição farmacêutica que compreende a forma cristalina, como aqui definida, e um veículo farmacêutico aceitável. A forma de dosagem conterá de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg (de preferência, de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 50 mg/kg; e, mais preferivelmente, de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 30 mg/kg) do ingrediente ativo, e pode ser constituída em qualquer forma adequada para o modo de administração selecionado. As dosagens, no entanto, podem variar, dependendo das vias de administração, da necessidade dos indivíduos, da gravidade da condição tratada e do composto empregado. O uso da administração diária ou de dosagem pós-periódica pode ser empregado.

A forma cristalina da presente invenção pode ser usada, se necessário, em combinação com um ou mais de outros agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglicêmicos e/ou agentes para o tratamento de outras doenças. Os presentes compostos e esses outros agentes podem ser administrados na mesma forma de dosagem, ou em uma forma de dosagem oral separada ou por injeção.

A dosagem daqueles agentes pode variar, de acordo, por exemplo, com as idades, o peso corporal, as condições dos pacientes, as vias de administração e as formas de dosagem.

Essas composições farmacêuticas podem ser administradas oralmente às espécies mamíferas que incluem seres humanos, símios e cães, na forma de dosagem, por exemplo, de comprimidos, cápsulas, grânulos ou pós, ou parenteralmente, administradas na forma de preparação para

injeção, ou por via intranasal, ou na forma de emplastos transdérmicos.

A forma cristalina de hemi-hidrato do composto de fórmula (I) pode ser preparada a partir de uma mistura do
5 composto (I), um solvente forte e água, opcionalmente contendo um solvente fraco.

Exemplos de solventes fortes que se mostraram adequados incluem cetonas (por exemplo, acetona, 2-butanona), ésteres (por exemplo, acetato de etila, acetato
10 de metila), alcoóis (por exemplo, metanol, etanol, i-propanol), e uma mistura desses solventes. Exemplos de solventes fracos incluem alcanos (por exemplo, hexano, heptano), hidrocarbonetos aromáticos (por exemplo, benzeno, tolueno), éteres (por exemplo, éter dietílico, éter
15 dimetílico, éter diisopropílico) e uma mistura desses solventes.

Uma preparação preferida da forma cristalina de hemi-hidrato do composto de fórmula (I) tipicamente envolve a dissolução em um solvente forte (por exemplo, cetonas ou
20 ésteres) bruto ou do composto de fórmula (I) amorfo preparado de acordo com os procedimentos descritos no documento WO 2005/012326, e adição de água e um solvente fraco (por exemplo, alcanos ou éteres) à solução resultante, seguido por filtração.

25 Quando um solvente forte for solúvel em água, um solvente fraco não precisa ser usado, e a água pode ser adicionada à solução do composto de fórmula (I) no solvente forte, a fim de que a solubilidade do composto de fórmula (I) possa ser diminuída na solução.

30 Quando for usado um solvente fraco, preferivelmente

será usada água na quantidade de 1 a 10 equivalentes molares ao composto de fórmula (I), o solvente forte será usado preferivelmente na quantidade de 10 a 100 vezes o volume da água, e o solvente fraco será usado preferivelmente na quantidade de 0,1 a 10 vezes o volume do solvente forte.

As condições precisas sob as quais o cristalino de hemi-hidrato do composto (I) é formado podem ser determinadas empiricamente.

Sob essas condições, a cristalização pode preferivelmente ser realizada em uma temperatura reduzida, ambiente ou elevada.

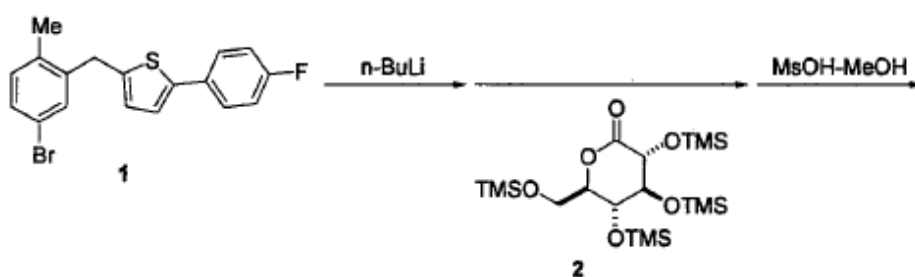
A forma cristalina de hemi-hidrato do composto de fórmula (I) tem o seu isolamento significativamente mais facilitado do que a forma amorfa do composto e pode ser filtrada do meio de cristalização após resfriamento, e lavada e seca. Além disso, a forma cristalina da presente invenção é mais estável do que a forma amorfa do composto de fórmula (I).

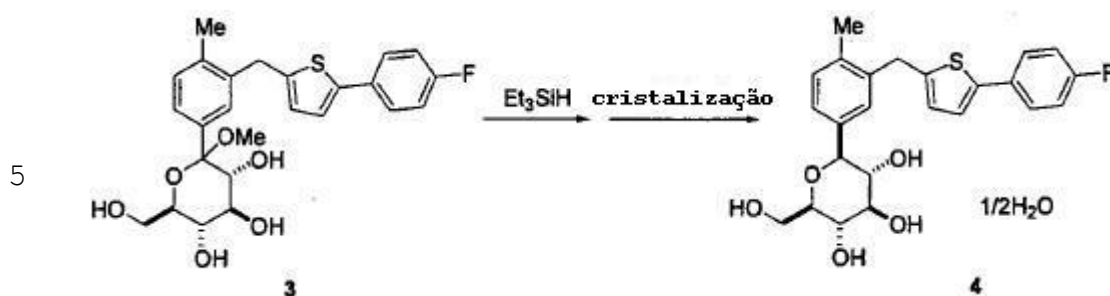
Exemplos

EXEMPLO 1

Hemi-hidrato de 1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil]benzeno cristalino

1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil]benzeno foi preparado de forma similar àquela descrita em WO 2005/012326.





(1) A uma solução de 5-bromo-1-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil]-2-metilbenzeno (**1**, 28,9 g) em tetrahydrofurano (480 ml) e tolueno (480 ml), foi adicionado n-butil-lítio (solução de hexano 1,6 M, 50,0 ml) gota a gota a -67 a -70°C sob atmosfera de argônio, e a mistura foi agitada por 20 minutos na mesma temperatura. A ela, foi adicionada uma solução de **2** (34,0 g) em tolueno (240 ml) gota a gota na mesma temperatura, e a mistura foi adicionalmente agitada por 1 hora na mesma temperatura. Subseqüentemente, a ela foi adicionada uma solução de ácido metanossulfônico (21,0 g) em metanol (480 ml) gota a gota, e deixou-se que a mistura resultante aquecesse até a temperatura ambiente e fosse agitada por 17 horas. A mistura foi resfriada sob resfriamento com água gelada, e a ela foi adicionada uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio hidrogênio. A mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. O material insolúvel foi retirado por filtração e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com tolueno (100 ml) - hexano (400 ml) para gerar 1-(1-metoxiglicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil]-benzeno (**3**) (31,6 g). APCI-Massa m/Z 492 (M+NH₄).

10

15

20

25

30

(2) Uma solução de **3** (63,1 g) e trietilsilano (46,4 g) em diclorometano (660 ml) foi resfriada por um banho de gelo seco-acetona sob atmosfera de argônio, e a ela foi adicionado gota a gota complexo de trifluoreto de boro • éter etílico (50,0 ml), e a mistura foi agitada na mesma temperatura. Deixou-se que a mistura se aquecesse até 0°C e foi agitada por 2 horas. Na mesma temperatura, uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio hidrogênio (800 ml) foi adicionada, e a mistura foi agitada por 30 minutos. O solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi derramado em água e extraído com acetato de etila duas vezes. A camada orgânica foi lavada com água duas vezes, seca sobre sulfato de magnésio e tratada com carbono ativado. O material insolúvel foi retirado por filtração e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (300 ml), e a ele foi adicionado éter dietílico (600 ml) e HAD (6 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, e o precipitado foi coletado, lavado com acetato de etila-éter dietílico (1:4) e seco sob pressão reduzida em temperatura ambiente para gerar hemi-hidrato de 1-(β-D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil] benzeno (33,5 g) como cristais incolores. Ponto de fusão (pf) 98-100°C. APCI-Massa m/Z 462 (M+NH₄). ¹H-RNM (DMSO-d₆) δ 2,26 (3H, s), 3,13-3,28 (4H, m), 3,44 (1H, m), 3,69 (1H, m), 3,96 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,10, 4,15 (cada 1H, d, J = 16,0 Hz), 4,43 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,72 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,92 (2H, d, J = 4,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,11-7,15 (2H, m), 7,18-7,25 (3H, m), 7,28 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,59 (2H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz). Anal. calculado para

$C_{24}H_{25}FO_5S \cdot 0,5 H_2O$: C, 63,56; H, 5,78; F, 4,19; S, 7,07,
Encontrado: C, 63,52; H, 5,72; F, 4,08; S, 7,00.

EXEMPLO 2

Um pó amorfo de 1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-
5 (4-fluorfenil)-2-tienilmetil]benzeno (1,62 g) foi
dissolvido em acetona (15 ml), e a ele foram adicionados
 H_2O (30 ml) e uma semente cristalina. A mistura foi agitada
em temperatura ambiente por 18 horas, e o precipitado foi
coletado, lavado com acetona- H_2O (1:4, 30 ml) e seco sob
10 pressão reduzida em temperatura ambiente, para gerar hemi-
hidrato de 1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-
fluorfenil)-2-tienilmetil]benzeno (1,52 g) como cristais
incolores. pf 97-100°C.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina de hemi-hidrato de 1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil] benzeno, **caracterizado** por ter um padrão de difração de raios-X em pó compreendendo os seguintes valores 2θ medidos usando radiação $\text{CuK}\alpha$: 3,84, 10,64, 10,90, 13,02, 13,58, 13,92, 14,24, 15,16, 15,46, 15,60, 15,94, 16,22, 17,30, 18,26, 18,80, 19,10, 19,38, 20,28, 21,08, 21,40, 21,80, 22,50, 22,76, 23,18, 23,40, 23,82, 24,08, 24,48, 25,10, 25,64, 26,28, 26,80, 27,30, 28,56, 29,82, 30,32, 31,16, 31,64, 32,16, 32,58, 32,82, 33,04, 33,30, 34,70, 35,58, 36,42 e 39,68 (cada um $\pm 0,2$).

2. Forma cristalina de hemi-hidrato de 1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil] benzeno, **caracterizado** por compreender os seguintes picos principais no espectro IR: 1626, 1600, 1549, and 1507 cm^{-1} .

3. Processo para a preparação da forma cristalina de 1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil] benzeno conforme definido nas reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** por compreender a formação de uma solução de 1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil] benzeno em um solvente contendo água e a cristalização do referido hemi-hidrato da solução por precipitação ou recristalização.

4. Composição farmacêutica, **caracterizada** por compreender uma quantidade eficaz da forma cristalina de hemi-hidrato de 1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil] benzeno conforme definido na reivindicação 1 ou 2 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

5. Forma cristalina de hemi-hidrato de 1-(β -D-glicopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorfenil)-2-tienilmetil]benzeno de acordo com a reivindicação 1 ou 2 **caracterizado** por ser para uso no tratamento ou retardamento da progressão ou o surgimento de diabetes melito, retinopatia diabética, neuropatia diabética, nefropatia diabética, retardo da cicatrização de feridas, resistência à insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, níveis sanguíneos elevados de ácidos graxos, níveis sanguíneos elevados de glicerol, hiperlipidemia, obesidade, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicações diabéticas, aterosclerose ou hipertensão.

FIG. 1

Difração de energia de Raios X

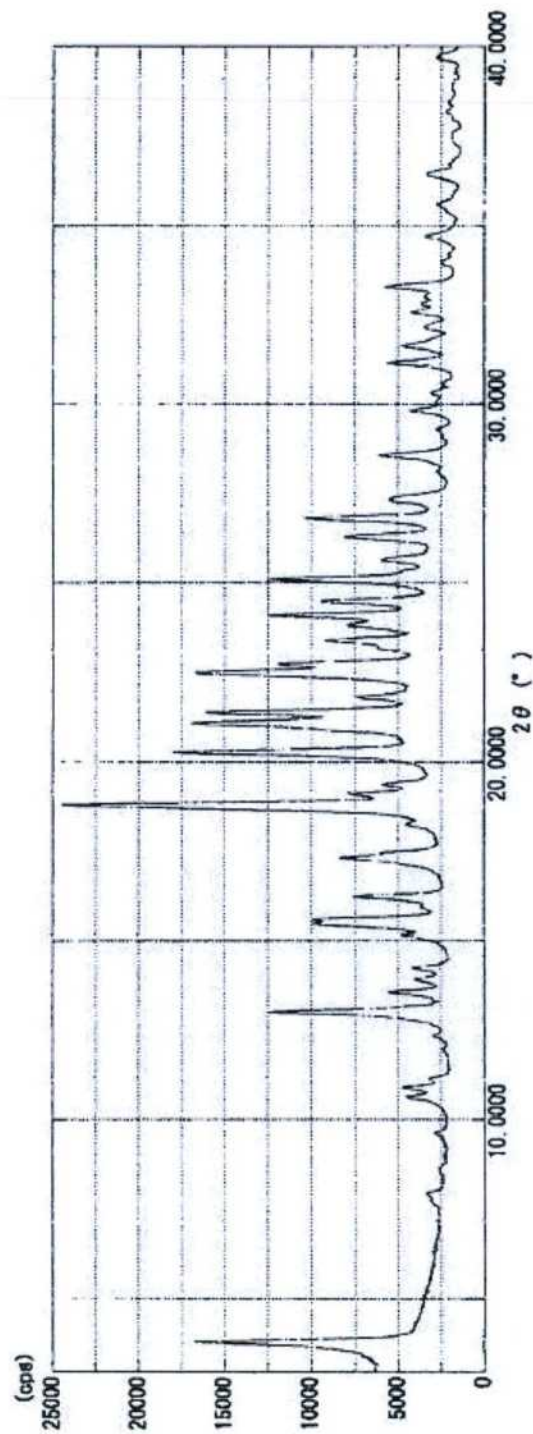


FIG. 2

Espectro infravermelho

