

FORMAS CRISTALINAS DE ESTADO SÓLIDO DE UN MODULADOR SELECTIVO DE CANALES DE POTASIO

1. CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

5 La presente descripción está dirigida a formas cristalinas de estado sólido de un modulador selectivo de los canales de potasio y composiciones farmacéuticas que comprenden las formas de estado sólido y excipientes farmacéuticamente aceptables, y procesos para preparar las formas de estado sólido y las composiciones farmacéuticas. Estas formas cristalinas de estado sólido y sus composiciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de trastornos convulsivos en mamíferos, particularmente humanos.

10

2. Antecedentes de la Invención

La epilepsia es un trastorno neurológico frecuente, con una prevalencia mundial estimada del 0.7 % de la población (50 millones de personas) (ver Hirtz, D. y otros, *Neurology*. (2007), 68:326-337). Se caracteriza por actividades eléctricas anormales en el cerebro que conducen a convulsiones. Los pacientes con epilepsia tienen un riesgo de mortalidad aumentado en comparación con la población general debido principalmente a la etiología de la enfermedad. Sin embargo, en pacientes con epilepsia no controlada, el mayor riesgo de mortalidad relacionado con las convulsiones se debe a la muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP) (ver, Hitiris, N. y otros, *Epilepsy and Behavior* (2007), 10:363-376. Los pacientes que participan en ensayos clínicos de investigación de fármacos antiepilépticos (AED) generalmente han tenido epilepsia durante más de 10 años y han fracasado en múltiples tratamientos con AED.

20

N-[4-(6-Fluoro-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-2,6-dimetilfenil]-3,3-dimetilbutanamida (en la presente descripción denominada, "Compuesto A") es una molécula pequeña en desarrollo actualmente para el tratamiento de trastornos convulsivos. El Compuesto A y su uso como modulador del canal de potasio controlado por voltaje se describen en la Patente de Estados Unidos núm. 8,293,911 y la Patente de Estados Unidos núm. 8,993,593, cuyas descripciones se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

25

El polimorfismo, la aparición de diferentes formas cristalinas de estado sólido, de la misma molécula, es una propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares. Una sola molécula puede dar lugar a una variedad de polimorfos que tienen estructuras cristalinas y propiedades físicas distintas, tal como el punto de fusión, que puede medirse mediante el uso de una variedad de técnicas tales como la calorimetría diferencial de barrido (DSC) o el análisis termogravimétrico (TG), difracción de rayos X (XRPD o SCRXD), huella dactilar de absorción infrarroja (FT-IR) y espectro de NMR de estado sólido (SS-NMR). Una o más de estas técnicas pueden usarse para distinguir entre diferentes formas polimórficas de una molécula.

30

El descubrimiento de nuevas formas cristalinas de estado sólido de un producto farmacéutico puede generar materiales que tengan propiedades de procesamiento convenientes, tales como facilidad de manejo, facilidad de procesamiento, estabilidad de almacenamiento, facilidad de purificación o formas cristalinas intermedias convenientes que faciliten la conversión a otras formas polimórficas. Las nuevas formas cristalinas de estado sólido de un compuesto farmacéuticamente útil también pueden proporcionar una oportunidad para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico. Se amplía el repertorio de materiales que un científico de formulación tiene disponible para la optimización de la formulación, por ejemplo, al proporcionar un producto con diferentes propiedades, *por ejemplo*, un hábito cristalino diferente, mayor cristalinidad o estabilidad polimórfica que puede ofrecer mejores características de procesamiento o manejo, perfil de disolución mejorado o vida útil mejorada (estabilidad química/física).

En consecuencia, existe la necesidad de comprender y desarrollar las formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A, particularmente cuando se usa en terapia, tal como en el tratamiento de trastornos convulsivos.

3. Breve descripción de la invención

La presente descripción se refiere generalmente a las formas de estado sólido del Compuesto A, particularmente a las formas cristalinas de estado sólido, a los métodos para su preparación, a las composiciones farmacéuticas que las contienen ya los métodos para usar estas formas de estado sólido y sus composiciones farmacéuticas.

En consecuencia, en una modalidad, la presente descripción se refiere a una forma cristalina del Compuesto A.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a una forma cristalina del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 1.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a una forma cristalina del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 2.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a una forma cristalina del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 3.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a una forma cristalina del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 4.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a una forma cristalina del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 5.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a una forma cristalina del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 6.

- En otra modalidad, la presente descripción se refiere a una forma cristalina del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 7.
- En otra modalidad, la presente descripción se refiere a una forma cristalina del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 8.
- 5 En otra modalidad, la presente descripción se refiere a una forma cristalina del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 9.
- En otra modalidad, la presente descripción se refiere a una forma cristalina del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 10.
- En otra modalidad, la presente descripción se refiere a una forma cristalina del Compuesto A, denominada en la presente descripción Forma 11 del Compuesto A.
- 10 En otra modalidad, la presente descripción se refiere a una mezcla de dos o más de las formas cristalinas del Compuesto A que se describen en la presente descripción.
- En otra modalidad, la presente descripción se refiere a una forma cristalina del Compuesto A que se describe en la presente descripción (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10, o Forma 11) sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrito en la presente descripción.
- 15 En otra modalidad, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del Compuesto A.
- 20 En otra modalidad, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 1, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma sólida del Compuesto A descrita en la presente descripción.
- En otra modalidad, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 2, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma sólida del Compuesto A descrita en la presente descripción.
- 25 En otra modalidad, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del Compuesto A denominada en la presente descripción como Compuesto A Forma 3, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma sólida del Compuesto A descrita en la presente descripción.
- 30 En otra modalidad, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del

Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 4, opcionalmente, sustancialmente libre de cualquier otra forma sólida del Compuesto A descrita en la presente descripción.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del

5 Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 5, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma sólida del Compuesto A descrita en la presente descripción.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del

10 Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 6, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma sólida del Compuesto A descrita en la presente descripción.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de estado sólido del Compuesto A denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 7, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción.

15 En otra modalidad, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 8, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción.

20 En otra modalidad, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del Compuesto A denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 9, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción.

25 En otra modalidad, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 10, opcionalmente, sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción.

30 En otra modalidad, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del Compuesto A, denominada en la presente descripción Forma 11 del Compuesto A, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de una mezcla de dos o más formas cristalinas del Compuesto A descritas en la presente descripción.

5 En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina del Compuesto A descrita en la presente descripción al ser humano que lo necesita.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A Forma 1, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A
10 descrita en la presente descripción, al ser humano que lo necesite.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A Forma 2, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción, al ser humano que lo necesite.

15 En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A Forma 3, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción, al ser humano que lo necesite.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A Forma 4, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A
20 descrita en la presente descripción, al ser humano que lo necesite.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A Forma 5, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A
25 descrita en la presente descripción, al ser humano que lo necesite.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A Forma 6, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A
30 descrita en la presente descripción, al ser humano que lo necesite.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A

- Forma 7, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción, al ser humano que lo necesite.
- En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A
- 5 Forma 8, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción, al ser humano que lo necesite.
- En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A
- 10 Forma 9, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción, al ser humano que lo necesite.
- En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A
- 15 Forma 10, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción, al ser humano que lo necesite.
- En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A
- 20 Forma 11, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción, al ser humano que lo necesite.
- En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una mezcla de dos o más formas cristalinas del Compuesto A descritas en la presente descripción al ser humano que lo necesita.
- En otra modalidad, la presente descripción se refiere a usar cualquiera de las formas cristalinas del Compuesto A descritas en la presente descripción para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden la
- 25 forma cristalina del Compuesto A descrita en la presente descripción y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- En otra modalidad, la presente descripción se refiere a métodos para preparar las formas cristalinas del Compuesto A descritas en la presente descripción.
- En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para preparar la Compuesto A Forma 1 como
- 30 se describió en la presente descripción, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para preparar la Forma 2 del Compuesto A como se describió en la presente descripción, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción.

5 En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para preparar el Compuesto A Forma 3 como se describió en la presente descripción, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para preparar la Forma 4 del Compuesto A como se describió en la presente descripción, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción.

10 En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para preparar el Compuesto A Forma 5 como se describió en la presente descripción, opcionalmente, sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para preparar el Compuesto A Forma 6 como se describió en la presente descripción, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción.

15 En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para preparar el Compuesto A Forma 7 como se describió en la presente descripción, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para preparar el Compuesto A Forma 8 como se describió en la presente descripción, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción.

20 En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para preparar el Compuesto A Forma 9 como se describió en la presente descripción, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción.

25 En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para preparar el Compuesto A Forma 10 como se describió en la presente descripción, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para preparar el Compuesto A Forma 11 como se describió en la presente descripción, opcionalmente sustancialmente libre de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción.

30 En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un método para preparar las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente que comprenden cualquiera de las formas cristalinas del Compuesto A descritas en la presente descripción y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el

método comprende combinar cualquiera de las formas cristalinas del Compuesto A descritas en la presente descripción con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a usar cualquiera de las formas cristalinas del Compuesto A o una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las formas cristalinas del Compuesto A y un excipiente farmacéuticamente aceptable como medicamento para el tratamiento de trastornos convulsivos en un ser humano.

En algunas modalidades de los presentes métodos y usos, una o más de las formas cristalinas del Compuesto A se administran por vía oral al ser humano entre 30 minutos antes y 2 horas después de comer, por ejemplo, la una o más formas cristalinas del Compuesto A. A puede administrarse oralmente al mamífero durante una comida o dentro de los 15 minutos después de comer.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a una o más de las formas cristalinas del Compuesto A descritas en la presente descripción que tienen propiedades ventajosas en donde las propiedades ventajosas se seleccionan de al menos una o más de las siguientes: pureza química, fluidez, solubilidad, tasa de disolución, morfología o hábito cristalino, estabilidad, tal como estabilidad química así como también estabilidad térmica y mecánica con respecto a la conversión polimórfica, estabilidad frente a la deshidratación y/o estabilidad al almacenamiento, bajo contenido de solvente residual, menor grado de higroscopicidad y procesamiento ventajoso y características de manejo, tales como compresibilidad y densidad aparente.

En una modalidad, una forma cristalina del Compuesto A exhibe una mejor fluidez (*es decir*, propiedades reológicas superiores) que el Compuesto A amorfo u otra forma cristalina de estado sólido del Compuesto A.

Estas modalidades se describen en más detalle a continuación. Con este fin, en la presente descripción se establecen diversas referencias que describen con más detalle cierta información de antecedentes, procedimientos, compuestos y/o composiciones, y cada una de ellas se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 representa un patrón de difracción de rayos X de polvos (XRPD) del Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2 y Compuesto A Forma 3.

La Figura 2 representa imágenes de microscopía de luz polarizada y no polarizada del Compuesto A Forma 1.

La Figura 3 representa el termograma termogravimétrico / análisis diferencial térmico (TG/DTA) del Compuesto A Forma 1.

La Figura 4 representa un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del Compuesto A Forma 1 (Ciclo de Calentamiento Inicial).

La Figura 5 representa un termograma DSC del Compuesto A Forma 1 (Ciclo de Enfriamiento).

- La Figura 6 representa un termograma DSC del Compuesto A Forma 1 (Segundo Ciclo de Calentamiento).
- La Figura 7 representa un espectro de ^1H NMR del Compuesto A Forma 1.
- La Figura 8 representa un difractograma XRPD del Compuesto A Forma 2.
- La Figura 9 representa imágenes de microscopía de luz polarizada y no polarizada del Compuesto A Forma 2.
- 5 La Figura 10 representa un termograma TG/DTA del Compuesto A Forma 2.
- La Figura 11 representa un termograma DSC del Compuesto A Forma 2 (Ciclo de Calentamiento Inicial).
- La Figura 12 representa un termograma DSC del Compuesto A Forma 2 (Ciclo de Enfriamiento).
- La Figura 13 representa un termograma DSC del Compuesto A Forma 2 (Segundo Ciclo de Calentamiento).
- La Figura 14 representa un espectro de ^1H NMR del Compuesto A Forma 2.
- 10 La Figura 15 representa un espectrograma FTIR del Compuesto A Forma 2.
- La Figura 16 representa un difractograma XRPD del Compuesto A Forma 3.
- La Figura 17 representa un difractograma XRPD del Compuesto A Forma 4.
- La Figura 18 representa imágenes de microscopía de luz polarizada y no polarizada del Compuesto A Forma 4.
- 15 La Figura 19 representa un termograma TG/DTA del Compuesto A Forma 4.
- La Figura 20 representa un termograma DSC del Compuesto A Forma 4 (Ciclo de Calentamiento Inicial).
- La Figura 21 representa un termograma DSC del Compuesto A Forma 4 (Ciclo de Enfriamiento).
- La Figura 22 representa un termograma DSC del Compuesto A Forma 4 (Segundo Ciclo de Calentamiento).
- La Figura 23 representa un espectro de ^1H NMR del Compuesto A Forma 4.
- 20 La Figura 24 representa un espectrograma FTIR del Compuesto A Forma 4.
- La Figura 25 representa un difractograma XRPD del Compuesto A Forma 5.
- La Figura 26 representa un difractograma XRPD del Compuesto A Forma 6.
- La Figura 27 representa un difractograma XRPD del Compuesto A Forma 7.
- La Figura 28 representa un difractograma XRPD del Compuesto A Forma 8.
- 25 La Figura 29 representa un difractograma XRPD del Compuesto A Forma 9.
- La Figura 30 representa imágenes de microscopía de luz polarizada y no polarizada del Compuesto A Forma 9.
- La Figura 31 representa un termograma TG/DTA del Compuesto A Forma 9.
- La Figura 32 representa un termograma DSC del Compuesto A Forma 9 (Ciclo de Calentamiento Inicial).
- 30 La Figura 33 representa un termograma DSC del Compuesto A Forma 9 (Ciclo de Enfriamiento).
- La Figura 34 representa un termograma DSC del Compuesto A Forma 9 (Segundo Ciclo de Calentamiento).
- La Figura 35 representa un espectro de ^1H NMR del Compuesto A Forma 9.
- La Figura 36 representa un espectrograma FTIR del Compuesto A Forma 9.

La Figura 37 representa un difractograma XRPD del Compuesto A Forma 10.

La Figura 38 representa un termograma TG/DTA del Compuesto A Forma 10.

La Figura 39 representa un difractograma XRPD del Compuesto A Forma 11.

La Figura 40 representa imágenes de microscopía de luz polarizada y no polarizada del Compuesto A Forma 11.

La Figura 41 representa un termograma TG/DTA del Compuesto A Forma 11.

La Figura 42 representa un termograma DSC del Compuesto A Forma 11 (Ciclo de Calentamiento Inicial).

La Figura 43 representa un termograma DSC del Compuesto A Forma 11 (Ciclo de Enfriamiento).

La Figura 44 representa un termograma DSC del Compuesto A Forma 11 (Segundo Ciclo de Calentamiento).

La Figura 45 representa un espectro de ^1H NMR del Compuesto A Forma 11.

La Figura 46 representa un espectrograma FTIR del Compuesto A Forma 11.

5. Descripción Detallada de la Invención

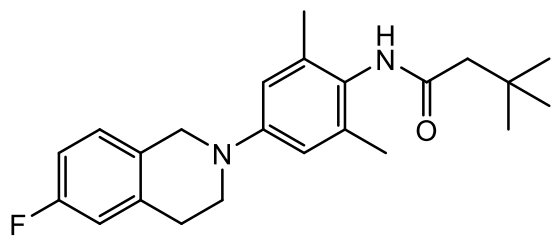
En la siguiente descripción, ciertos detalles específicos se exponen para proporcionar una comprensión completa de varias modalidades. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que la descripción puede practicarse sin estos detalles. En otros casos, las estructuras bien conocidas no han sido mostradas o descritas en detalle para evitar innecesariamente descripciones complicadas de las modalidades. A menos que el contexto lo requiera de cualquier otra manera, a lo largo de la descripción y las reivindicaciones que siguen, la palabra “comprender” y sus variaciones, tales como “comprende” y “que comprende” deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como “que incluyen, pero no se limitan a.” Además, en la presente descripción se proporcionan encabezados solo por conveniencia y no interpretan el alcance o el significado de la descripción reivindicada.

La referencia a lo largo de toda esta descripción a “una modalidad” o “modalidad” significa que una característica particular, o estructura en relación con la modalidad se incluye en al menos una modalidad. Así, la aparición de las frases “en una modalidad” o “en una modalidad” en varios lugares a lo largo de esta descripción no necesariamente todas se refieren a la misma modalidad. Además, los elementos, estructuras, materiales o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más modalidades. Además, como se usa en esta descripción y las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un,” “una” y “el/la” incluyen las referencias en plural a menos que el contenido lo indique claramente de cualquier otra manera. Además, se debe señalar que el término “o” se emplea generalmente en su sentido que incluye “y/o” a menos que el contenido lo indique claramente de cualquier otra manera. Además, el término “aproximadamente” como se usa en la presente descripción significa $\pm 20\%$ del valor establecido y en modalidades más específicas significa $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ o $\pm 1\%$ del valor establecido.

5.1. Definiciones

Como se usa en la descripción y en las reivindicaciones anexas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

5 Como se usa en la presente descripción, “Compuesto A” se refiere al compuesto que tiene la siguiente estructura química:



y un nombre químico de *N*-(4-(6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida. La preparación del Compuesto A y su uso como modulador selectivo de los canales de potasio, particularmente un abridor Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3) se describe en la Patente de Estados Unidos núm. 10 8,293,911 y la Patente de Estados Unidos núm. 8,993,593. El mecanismo de acción del Compuesto A es diferente de la mayoría de los AED conocidos en que implica la potenciación o la abertura mejorada de los canales de potasio dependientes de voltaje Kv7.2 y Kv7.3 (Kv7.2/Kv7.3), que son importantes para controlar la excitabilidad neuronal. El Compuesto A se usa en los métodos y usos descritos en la presente descripción. Una forma de estado sólido del Compuesto A, tal como una forma cristalina, puede denominarse en la presente descripción como que está caracterizada por datos gráficos “tal como se representa en” o “tal como se representa sustancialmente en” una Figura. Dichos datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X de polvos, termogramas DSC o espectros NMR. Como es bien sabido en la técnica, dichos datos gráficos potencialmente proporcionan información técnica adicional para definir aún más la forma de estado sólido respectiva (la llamada “huella digital”) que no necesariamente puede describirse por referencia a valores 15 numéricos o posiciones de máximos únicamente. En cualquier caso, el experto comprenderá que tales representaciones gráficas de datos pueden estar sujetas a pequeñas variaciones, *por ejemplo*, en intensidades relativas máximas y posiciones máximas debido a ciertos factores tales como, pero sin limitarse a, variaciones en la respuesta del instrumento y variaciones en la concentración y pureza de la muestra, que se conocen bien por el experto en la materia. No obstante, el experto podría fácilmente comparar los datos gráficos de las 20 Figuras en la presente descripción con los datos gráficos generados para una forma cristalina desconocida y confirmar si los dos conjuntos de datos gráficos caracterizan la misma forma cristalina o dos formas cristalinas diferentes. Una forma de estado sólido del Compuesto A a la que se hace referencia en la presente descripción como caracterizada por datos gráficos “como se representa en” o “como se representa sustancialmente en” una Figura, se entenderá que incluye cualquier forma de estado sólido del Compuesto A caracterizada con los datos 25

gráficos que tienen tales pequeñas variaciones, que se conocen bien por el experto, en comparación con la Figura.

Como se usa en la presente descripción, “forma de estado sólido del Compuesto A designada como Compuesto A Forma 1”, “forma de estado sólido del Compuesto A denominada en la presente descripción como
5 Compuesto A Forma 1”, “Compuesto A Forma 1” o “Forma 1” se refiere a la forma de estado sólido del Compuesto A que puede identificarse en una composición al detectar los picos del patrón de difracción de rayos X de polvos como se representa en la Figura 1.

Como se usa en la presente descripción, “forma de estado sólido del Compuesto A designada como Compuesto A Forma 2”, “forma de estado sólido del Compuesto A denominado en la presente descripción como
10 Compuesto A Forma 2”, “Compuesto A Forma 2” o “Forma 2” se refiere a la forma de estado sólido del Compuesto A que puede identificarse en una composición al detectar los picos del patrón de difracción de rayos X de polvos como se representa en la Figura. 8.

Como se usa en la presente descripción, “forma de estado sólido del Compuesto A designada como Compuesto A Forma 3”, “forma de estado sólido del Compuesto A denominado en la presente descripción como
15 Compuesto A Forma 3”, “Compuesto A Forma 3” o “Forma 3” se refiere a la forma de estado sólido del Compuesto A que puede identificarse en una composición al detectar los picos del patrón de difracción de rayos X de polvos como se representa en la Figura. 16.

Como se usa en la presente descripción, “forma de estado sólido del Compuesto A designado en la presente descripción como Compuesto A Forma 4”, “forma de estado sólido del Compuesto A referido en la presente
20 descripción como Compuesto A Forma 4”, “Compuesto A Forma 4” o “Forma 4” se refiere a la forma de estado sólido del Compuesto A que puede identificarse en una composición al detectar los picos del patrón de difracción de rayos X de polvos como se representa en la Figura. 17.

Como se usa en la presente descripción, “forma de estado sólido del Compuesto A designado como Compuesto A Forma 5”, “forma de estado sólido del Compuesto A denominado en la presente descripción como
25 Compuesto A Forma 5”, “Compuesto A Forma 5” o “Forma 5” se refiere a la forma de estado sólido del Compuesto A que puede identificarse en una composición al detectar los picos del patrón de difracción de rayos X de polvos como se representa en la Figura. 25.

Como se usa en la presente descripción, “forma de estado sólido del Compuesto A designado como Compuesto A Forma 6”, “forma de estado sólido del Compuesto A denominado en la presente descripción como
30 Compuesto A Forma 6”, “Compuesto A Forma 6” o “Forma 6” se refiere a la forma de estado sólido del Compuesto A que puede identificarse en una composición al detectar los picos del patrón de difracción de rayos X de polvos como se representa en la Figura. 26.

Como se usa en la presente descripción, “forma de estado sólido del Compuesto A designada como Compuesto A Forma 7”, “forma de estado sólido del Compuesto A denominado en la presente descripción como Compuesto A Forma 7”, “Compuesto A Forma 7” o “Forma 7” se refiere a la forma de estado sólido del Compuesto A que puede identificarse en una composición al detectar los picos del patrón de difracción de rayos X de polvos como se representa en la Figura. 27.

Como se usa en la presente descripción, “forma de estado sólido del Compuesto A designada como Compuesto A Forma 8”, “forma de estado sólido del Compuesto A denominada en la presente descripción como Compuesto A Forma 8”, “Compuesto A Forma 8” o “Forma 8” se refiere a la forma de estado sólido del Compuesto A que puede identificarse en una composición al detectar los picos del patrón de difracción de rayos X de polvos como se representa en la Figura. 28.

Como se usa en la presente descripción, “forma de estado sólido del Compuesto A designado en la presente descripción como Compuesto A Forma 9”, “forma de estado sólido del Compuesto A denominado en la presente descripción como Compuesto A Forma 9”, “Compuesto A Forma 9” o “Forma 9” se refiere a la forma de estado sólido del Compuesto A que puede identificarse en una composición al detectar los picos del patrón de difracción de rayos X de polvos como se representa en la Figura. 29.

Como se usa en la presente descripción, “forma de estado sólido del Compuesto A designado como Compuesto A Forma 10”, “forma de estado sólido del Compuesto A denominado en la presente descripción como Compuesto A Forma 10”, “Compuesto A Forma 10” o “Forma 10” se refiere a la forma de estado sólido del Compuesto A que puede identificarse en una composición al detectar los picos del patrón de difracción de rayos X de polvos como se representa en la Figura. 37.

Como se usa en la presente descripción, “forma de estado sólido del Compuesto A designado en la presente descripción como Compuesto A Forma 11”, “forma de estado sólido del Compuesto A referido en la presente descripción como Compuesto A Forma 11”, “Compuesto A Forma 11” o “Forma 11” se refiere a la forma de estado sólido del Compuesto A que puede identificarse en una composición al detectar los picos del patrón de difracción de rayos X de polvos como se representa en la Figura. 39.

“AUC” se refiere al área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo. El AUC refleja la exposición sistémica real a una forma de estado sólido del Compuesto A después de la administración extravascular de una dosis de la forma de estado sólido del Compuesto A y se expresa en las horas multiplicadas por la concentración de la forma de estado sólido del Compuesto A en el plasma. Para efectos de la presente descripción, el AUC se expresa en horas por ng/mL.

“AUC_{inf}” se refiere al AUC desde el tiempo cero hasta el infinito.

“AUC_{infobs}” se refiere al AUC desde el tiempo cero hasta el infinito según lo observado.

“AUC_{último}” se refiere al AUC desde el tiempo cero hasta la última concentración plasmática detectable.

“%AUC_{ext}” se refiere al AUC extrapolado desde el tiempo cero hasta el infinito como un porcentaje del AUC total.

La “biodisponibilidad” se refiere a la velocidad y la medida en que se absorbe una forma de estado sólido del Compuesto A y se vuelve disponible sistémicamente para su posterior distribución en el sitio de acción.

5 “C_{máx}” se refiere a la concentración plasmática máxima observada.

“h” se refiere a hora u horas.

“Comida rica en grasas” se refiere a cualquier producto alimenticio, sólido o líquido, con aproximadamente el 50 por ciento del contenido calórico total del producto alimenticio proveniente de grasa.

“Comida alta en calorías” se refiere a cualquier comida que tenga aproximadamente de 800 a 1000 calorías.

10 Una comida rica en grasas y calorías representativa debe obtener aproximadamente 150, 250 y 500-600 calorías a partir de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente.

Como se usa en la presente descripción, el término “altamente soluble” en referencia a las formas de estado sólido del Compuesto A corresponde a una forma de estado sólido del Compuesto A que tiene una solubilidad superior a 100 mg/mL a temperatura ambiente. En una modalidad, las formas de estado sólido del Compuesto

15 A son altamente solubles en solventes tales como 1,4-dioxano, 1-butanol, 1-propanol, acetona, anisol, cloroformo, ciclohexanona, diclorometano, dimetilsulfóxido, etanol, acetato de etilo, 2-propanol, metiletilcetona, N-metil2-pirrolidona, tetrahydrofurano y tetrahydrofurano/agua (99:1 v/v).

En la presente descripción, puede hacerse referencia a un proceso o etapa como que se lleva a cabo “durante toda la noche”. Esto se refiere a un intervalo de tiempo, *por ejemplo*, para el proceso o etapa, que abarca el

20 tiempo durante la noche, cuando ese proceso o etapa puede no observarse activamente. Este intervalo es de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 horas, o de aproximadamente 10-18 horas, o típicamente de aproximadamente 16 horas.

“Excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye sin limitación cualquier adyuvante, portador, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo,

25 agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsionante que se entienda como aceptable para usar en humanos o animales domésticos.

Cuando una mezcla, tal como una forma de estado sólido del Compuesto A y un solvente, se caracteriza en la presente descripción por estar o que se permite que llegue a “temperatura ambiente” o “temperatura de habitación” (a menudo abreviado como “RT”), se pretende que significa que la temperatura del objeto o mezcla

30 es cercana o igual a la del espacio, *por ejemplo*, la habitación o campana de humos, en la que se encuentra el objeto o la mezcla. Típicamente, la temperatura ambiente es de aproximadamente de 20 °C a aproximadamente 30 °C, o de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 27 °C, o a aproximadamente 25 °C.

“SD” se refiere a la desviación estándar.

“Trastornos convulsivos” se refiere a convulsiones y trastornos asociados con convulsiones tales como epilepsia (focal) de inicio parcial, epilepsia fotosensible, síncope autoinducido, epilepsia intratable, síndrome de Angelman, epilepsia rolándica benigna, trastorno de CDKL5, epilepsia de ausencia infantil y juvenil, síndrome de Dravet, epilepsia del lóbulo frontal, síndrome de deficiencia de Glut1, hamartoma hipotalámico, espasmos infantiles/síndrome de West, epilepsia mioclónica juvenil, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), epilepsia con ausencias mioclónicas, síndrome de Ohtahara, síndrome de Panayiotopoulos, epilepsia por PCDH19, epilepsias mioclónicas progresivas, síndrome de Rasmussen, síndrome del cromosoma 20 en anillo, epilepsias reflejas, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia progresiva mioclónica de Lafora, síndromes neurocutáneos, complejo de esclerosis tuberosa, encefalopatía epiléptica infantil temprana, encefalopatía epiléptica de inicio temprano, epilepsia generalizada con convulsiones febriles +, síndrome de Rett, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, autismo, ataxia, hipotonía y discinesia paroxística. En ciertas modalidades, el término “trastorno convulsivo” se refiere a la epilepsia de inicio focal, también conocida como epilepsia de inicio parcial (focal).

Como se usa en la presente descripción, “sustancialmente libre” cuando se refiere a una forma de estado sólido del Compuesto A se pretende que significa que la forma de estado sólido de la presente descripción contiene 20 % (p/p) o menos de cualquier otra forma de estado sólido del Compuesto A. o de una forma de estado sólido especificada del Compuesto A.

“ $t_{1/2\lambda z}$ ” se refiere a la vida media de eliminación terminal de una forma de estado sólido del Compuesto A del plasma (*es decir*, el tiempo requerido para que la concentración plasmática de la forma de estado sólido del Compuesto A se reduzca a la mitad durante la fase de eliminación terminal).

“ $T_{\text{máx}}$ ” se refiere al tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (pico) después de la administración extravascular de una forma de estado sólido del Compuesto A.

“Cantidad terapéuticamente efectiva”, como se usa en la presente descripción, se refiere a una cantidad de una forma de estado sólido del Compuesto A que es suficiente para tratar la enfermedad, el trastorno o la afección indicados o tener el efecto declarado deseado, incluida la mejora o prevención de la enfermedad, el trastorno o la afección o uno o más mecanismos subyacentes a la enfermedad, trastorno o afección. En ciertas modalidades, cuando se administra una forma de estado sólido del Compuesto A para el tratamiento de un trastorno convulsivo, la cantidad terapéuticamente efectiva se refiere a un intervalo de cantidades de la forma de estado sólido del Compuesto A que, tras la administración a un ser humano, trata, mejora o previene un trastorno convulsivo en el ser humano, o exhibe un efecto terapéutico o preventivo detectable en el ser humano que tiene un trastorno convulsivo. El efecto se detecta, por ejemplo, por una reducción de las convulsiones (frecuencia) o por la gravedad de las convulsiones (calidad). La cantidad terapéuticamente efectiva precisa para un ser humano dado dependerá del tamaño y la salud del ser humano, la naturaleza y extensión del

trastorno convulsivo, la presencia de cualquier medicación concomitante y otras variables conocidas por los expertos en la técnica. La cantidad terapéutica efectiva para una situación dada puede determinarse por experimentación de rutina, y está dentro de la capacidad del médico.

“Tratamiento”, como se usa en la presente descripción, se refiere a las aplicaciones terapéuticas asociadas con la administración de una forma de estado sólido del Compuesto A que mejora o previene la enfermedad, el trastorno o la afección indicados o uno o más mecanismos subyacentes de dicha enfermedad, trastorno o afección, incluid retrasar o detener la progresión de la enfermedad, trastorno o afección o uno o más de los mecanismos subyacentes. En ciertas modalidades, cuando se administra una forma de estado sólido del Compuesto A para el tratamiento de un trastorno convulsivo, el tratamiento se refiere a aplicaciones terapéuticas para retrasar o detener la progresión de un trastorno convulsivo, aplicación profiláctica para prevenir el desarrollo de un trastorno convulsivo y/o reversión de un trastorno convulsivo. La reversión de un trastorno convulsivo difiere de una aplicación terapéutica que retarda o detiene un trastorno convulsivo en que con un método de reversión, no solo se detiene por completo la progresión de un trastorno convulsivo, sino que el comportamiento celular se mueve hasta cierto punto hacia un estado normal que sería observado en ausencia del trastorno convulsivo.

“En condiciones de alimentado” se refiere a la condición de haber consumido alimentos durante el período de tiempo entre aproximadamente 4 horas antes de la administración oral de una cantidad efectiva (*por ejemplo*, dentro del intervalo de dosis terapéuticamente efectiva) de una forma de estado sólido del Compuesto A hasta aproximadamente 4 horas después de la administración de la forma de estado sólido del Compuesto A. El alimento puede ser un sólido, líquido o una mezcla de alimentos sólidos y líquidos con suficiente volumen y contenido de grasa que no se disuelva y absorba rápidamente en el estómago. En algunos casos, el alimento es una comida, tal como desayuno, almuerzo, cena o, alternativamente, comida para bebés (*por ejemplo*, fórmula o leche materna). La cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de estado sólido del Compuesto A puede administrarse por vía oral al sujeto, por ejemplo, entre aproximadamente 30 minutos antes a aproximadamente 2 horas después de comer, más ventajosamente, la unidad de dosificación de la forma de estado sólido del Compuesto A se administra por vía oral durante una comida o dentro de los 15 minutos después de comer. Este “efecto alimentario” asociado con la administración del Compuesto A en un ser humano en condiciones de alimentado puede encontrarse en la Solicitud de Patente Publicada de EE. UU. núm. 2019-0343823, cuya descripción se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

“En ayunas” se refiere a la condición de no haber consumido alimentos durante el período de tiempo entre al menos 4 horas antes de la administración oral de una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de estado sólido del Compuesto A a aproximadamente 4 horas después de la administración de la forma de estado sólido del compuesto A.

Como se usa en la presente descripción, el término “bajo vacío” o “*al vacío*” se refiere a una presión que es menor que la presión atmosférica.

La cantidad de solvente empleado en un proceso químico, *por ejemplo*, una reacción o una cristalización, pueden denominarse en la presente descripción como una serie de “volúmenes” o “vol” o “V”. Por ejemplo, puede decirse que un material está suspendido en 10 volúmenes (o 10 vol o 10 V) de un solvente. En este contexto, se entendería que esta expresión significa mililitros del solvente por gramo del material que se suspende, de manera que suspender 5 gramos de un material en 10 volúmenes de un solvente significa que el solvente se usa en una cantidad de 10 mililitros del solvente por gramo del material que se está suspendiendo o, en este ejemplo, 50 mL del solvente. En otro contexto, el término “v/v” puede usarse para indicar el número de volúmenes de un solvente que se agregan a una mezcla líquida en función del volumen de esa mezcla. Por ejemplo, agregar el solvente X (1.5 v/v) a una mezcla de reacción de 100 ml indicaría que se agregaron 150 mL de solvente X.

5.2. Modalidades

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11) contiene 20 % (p/p) o menos, 19 % (p/p) o menos, 18 % (p/p) o menos, 17 % (p/p) o menos, 16 % (p/p) o menos, 15 % (p/p) o menos, 14 % (p/p) o menos, 13 % (p/p) o menos, 12 % (p/p) o menos, 11 % (p/p) o menos, 10 % (p/p) o menos, 9 % (p/p) o menos, 8 % (p/p) o menos, 7 % (p/p) o menos, 6 % (p/p) o menos, 5 % (p/p) o menos, 4 % (p/p) o menos, 3 % (p/p) o menos, 2 % (p/p) o menos, 1 % (p/p) o menos, 0.5 % (p/p) o menos, o 0.2 % (p/p) o menos de cualquier otra forma cristalina de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción.

En otras modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11) contiene del 0.1 % al 20 % (p/p), del 0.2 % al 20 % (p/p), del 0.5 % al 20 % (p/p), del 1 % al 20 % (p/p), del 2 % al 20 % (p/p), del 3 % al 20 % (p/p), del 4 % al 20 % (p/p), del 5 % al 20 % (p/p), del 6 % al 20 % (p/p), del 7 % al 20 % (p/p), del 8 % al 20 % (p/p), del 9 % al 20 % (p/p), del 10 % al 20 % (p/p), del 11 % al 20 % (p/p), del 12 % al 20 % (p/p), del 13 % al 20 % (p/p), del 14 % al 20 % (p/p), del 15 % al 20 % (p/p), del 16 % al 20 % (p/p), del 17 % al 20 % (p/p), del 18 % al 20 % (p/p), o del 19 % al 20 % (p/p) de cualquier otra forma cristalina de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción.

En otras modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11) contiene del 0.1

% al 15 % (p/p), del 0.2 % al 15 % (p/p), del 0.5 % al 15 % (p/p), del 1 % al 15 % (p/p), del 2 % al 15 % (p/p), del 3 % al 15 % (p/p), del 4 % al 15 % (p/p), del 5 % al 15 % (p/p), del 6 % al 15 % (p/p), del 7 % al 15 % (p/p), del 8 % al 15 % (p/p), del 9 % al 15 % (p/p), del 10 % al 15 % (p/p), del 11 % al 15 % (p/p), del 12 % al 15 % (p/p), del 13 % al 15 % (p/p), o del 14 % al 15 % (p/p) de cualquier otra forma cristalina de estado sólido del Compuesto A descrito en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrito en la presente descripción.

En otras modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11) contiene del 0.1 % al 10 % (p/p), del 0.2 % al 10 % (p/p), del 0.5 % al 10 % (p/p), del 1 % al 10 % (p/p), del 2 % al 10 % (p/p), del 3 % al 10 % (p/p), del 4 % al 10 % (p/p), del 5 % al 10 % (p/p), del 6 % al 10 % (p/p), del 7 % al 10 % (p/p), del 8 % al 10 % (p/p), o del 9 % al 10 % (p/p) de cualquier otra forma cristalina de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción.

En otras modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11) contiene del 0.1 % al 5 % (p/p), del 0.2 % al 5 % (p/p), del 0.3 % al 5 % (p/p), del 0.4 % al 5 % (p/p), del 0.5 % al 5 % (p/p), del 0.7 % al 5 % (p/p), del 0.8 % al 5 % (p/p), de 1 % a 5 % (p/p), de 1.5 % a 5 % (p/p), del 2 % al 5 % (p/p), del 2,5 % al 5 % (p/p), del 3 % al 5 % (p/p), o del 4 % al 5 % (p/p) de cualquier otra forma cristalina de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción.

5.2.1. Mezclas del Compuesto A Forma 1

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 1 del Compuesto A y 20 % (p/p) o menos, 19 % (p/p) o menos, 18 % (p/p) o menos, 17 % (p/p) o menos, 16 % (p/p) o menos, 15 % (p/p) o menos, 14 % (p/p) o menos, 13 % (p/p) o menos, 12 % (p/p) o menos, 11 % (p/p) o menos, 10 % (p/p) o menos, 9 % (p/p) o menos, 8 % (p/p) o menos, 7 % (p/p) o menos, 6 % (p/p) o menos, 5 % (p/p) o menos, 4 % (p/p) o menos, 3 % (p/p) o menos, 2 % (p/p) o menos, 1 % (p/p) o menos, 0.5 % (p/p) o menos, o 0.2 % (p/p) o menos de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tal como Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 1 del Compuesto A y del 0.1 % al 20 % (p/p), del 0.2 % al 20 % (p/p), del 0.5 % al 20 % (p/p), del 1 % al 20 %

- (p/p), del 2 % al 20 % (p/p), del 3 % al 20 % (p/p), del 4 % al 20 % (p/p), del 5 % al 20 % (p/p), del 6 % al 20 % (p/p), del 7 % al 20 % (p/p), del 8 % al 20 % (p/p), del 9 % al 20 % (p/p), del 10 % al 20 % (p/p), del 11 % al 20 % (p/p), del 12 % al 20 % (p/p), del 13 % al 20 % (p/p), del 14 % al 20 % (p/p), del 15 % al 20 % (p/p), del 16 % al 20 % (p/p), del 17 % al 20 % (p/p), del 18 % al 20 % (p/p), o del 19 % al 20 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tal como Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.
- En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 1 del Compuesto A y del 0.1 % al 15 % (p/p), del 0.2 % al 15 % (p/p), del 0.5 % al 15 % (p/p), del 1 % al 15 % (p/p), del 2 % al 15 % (p/p), del 3 % al 15 % (p/p), del 4 % al 15 % (p/p), del 5 % al 15 % (p/p), del 6 % al 15 % (p/p), del 7 % al 15 % (p/p), del 8 % al 15 % (p/p), del 9 % al 15 % (p/p), del 10 % al 15 % (p/p), del 11 % al 15 % (p/p), del 12 % al 15 % (p/p), del 13 % al 15 % (p/p), o del 14 % al 15 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.
- En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 1 del Compuesto A y del 0.1 % al 10 % (p/p), del 0.2 % al 10 % (p/p), del 0.5 % al 10 % (p/p), del 1 % al 10 % (p/p), del 2 % al 10 % (p/p), del 3 % al 10 % (p/p), del 4 % al 10 % (p/p), del 5 % al 10 % (p/p), del 6 % al 10 % (p/p), del 7 % al 10 % (p/p), del 8 % al 10 % (p/p), o del 9 % al 10 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.
- En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 1 del Compuesto A y del 0.2 % al 5 % (p/p), del 0.3 % al 5 % (p/p), del 0.4 % al 5 % (p/p), del 0.5 % al 5 % (p/p), del 0.7 % al 5 % (p/p), del 0.8 % al 5 % (p/p), del 1 % al 5 % (p/p), del 1.5 % al 5 % (p/p), del 2 % al 5 % (p/p), del 2,5 % al 5 % (p/p), del 3 % al 5 % (p/p), o del 4 % al 5 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de

estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 2, el Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

- 5 En otras modalidades, una forma de estado sólido del Compuesto A comprende al menos el 25 % (p/p), al menos el 50 % (p/p), al menos el 75 % (p/p), al menos el 80 % (p/p), al menos el 85 % (p/p), al menos el 90 % (p/p), al menos el 95 % (p/p), al menos el 98 % (p/p) o al menos el 99 % (p/p) del Compuesto A Forma 1.

5.2.2. Mezclas del Compuesto A Forma 2

- 10 En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 2 del Compuesto A y 20 % (p/p) o menos, 19 % (p/p) o menos, 18 % (p/p) o menos, 17 % (p/p) o menos, 16 % (p/p) o menos, 15 % (p/p) o menos, 14 % (p/p) o menos, 13 % (p/p) o menos, 12 % (p/p) o menos, 11 % (p/p) o menos, 10 % (p/p) o menos, 9 % (p/p) o menos, 8 % (p/p) o menos, 7 % (p/p) o menos, 6 % (p/p) o menos, 5 % (p/p) o menos, 4 % (p/p) o menos, 3 % (p/p) o menos, 2 % (p/p) o menos, 1 % (p/p) o menos, 0.5 % (p/p) o menos, o 0.2 % (p/p) o menos de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total
15 descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

- En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 2 del
20 Compuesto A y del 0.1 % al 20 % (p/p), del 0.2 % al 20 % (p/p), del 0.5 % al 20 % (p/p), del 1 % al 20 % (p/p), del 2 % al 20 % (p/p), del 3 % al 20 % (p/p), del 4 % al 20 % (p/p), del 5 % al 20 % (p/p), del 6 % al 20 % (p/p), del 7 % al 20 % (p/p), del 8 % al 20 % (p/p), del 9 % al 20 % (p/p), del 10 % al 20 % (p/p), del 11 % al 20 % (p/p), del 12 % al 20 % (p/p), del 13 % al 20 % (p/p), del 14 % al 20 % (p/p), del 15 % al 20 % (p/p), del 16 % al 20 % (p/p), del 17 % al 20 % (p/p), del 18 % al 20 % (p/p), o del 19 % al 20 % (p/p) de todas las
25 demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tal como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

- 30 En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 2 del Compuesto A y del 0.1 % al 15 % (p/p), del 0.2 % al 15 % (p/p), del 0.5 % al 15 % (p/p), del 1 % al 15 % (p/p), del 2 % al 15 % (p/p), del 3 % al 15 % (p/p), del 4 % al 15 % (p/p), del 5 % al 15 % (p/p), del 6 % al 15 % (p/p), del 7 % al 15 % (p/p), del 8 % al 15 % (p/p), del 9 % al 15 % (p/p), del 10 % al 15 % (p/p), del 11 %

al 15 % (p/p), del 12 % al 15 % (p/p), del 13 % al 15 % (p/p), o del 14 % al 15 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 2 del Compuesto A y del 0.1 % al 10 % (p/p), del 0.2 % al 10 % (p/p), del 0.5 % al 10 % (p/p), del 1 % al 10 % (p/p), del 2 % al 10 % (p/p), del 3 % al 10 % (p/p), del 4 % al 10 % (p/p), del 5 % al 10 % (p/p), del 6 % al 10 % (p/p), del 7 % al 10 % (p/p), del 8 % al 10 % (p/p), o del 9 % al 10 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, el Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 2 del Compuesto A y del 0.2 % al 5 % (p/p), del 0.3 % al 5 % (p/p), del 0.4 % al 5 % (p/p), del 0.5 % al 5 % (p/p), del 0.7 % al 5 % (p/p), del 0.8 % al 5 % (p/p), del 1 % al 5 % (p/p), del 1.5 % al 5 % (p/p), del 2 % al 5 % (p/p), del 2,5 % al 5 % (p/p), del 3 % al 5 % (p/p), o del 4 % al 5 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En otras modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A comprende al menos el 25 % (p/p), al menos el 50 % (p/p), al menos el 75 % (p/p), al menos el 80 % (p/p), al menos el 85 % (p/p), al menos el 90 % (p/p), al menos el 95 % (p/p), al menos el 98 % (p/p), o al menos el 99 % (p/p) del Compuesto A Forma 2.

5.2.3. Mezclas del Compuesto A Forma 3

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 3 del Compuesto A y 20 % (p/p) o menos, 19 % (p/p) o menos, 18 % (p/p) o menos, 17 % (p/p) o menos, 16 % (p/p) o menos, 15 % (p/p) o menos, 14 % (p/p) o menos, 13 % (p/p) o menos, 12 % (p/p) o menos, 11 % (p/p) o menos, 10 % (p/p) o menos, 9 % (p/p) o menos, 8 % (p/p) o menos, 7 % (p/p) o menos, 6 % (p/p) o menos, 5

% (p/p) o menos, 4 % (p/p) o menos, 3 % (p/p) o menos, 2 % (p/p) o menos, 1 % (p/p) o menos, 0.5 % (p/p) o menos, o 0.2 % (p/p) o menos de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 3 del Compuesto A y del 0.1 % al 20 % (p/p), del 0.2 % al 20 % (p/p), del 0.5 % al 20 % (p/p), del 1 % al 20 % (p/p), del 2 % al 20 % (p/p), del 3 % al 20 % (p/p), del 4 % al 20 % (p/p), del 5 % al 20 % (p/p), del 6% al 20 % (p/p), del 7 % al 20 % (p/p), del 8 % al 20 % (p/p), del 9% al 20 % (p/p), del 10 % al 20 % (p/p), del 11 % al 20 % (p/p), del 12 % al 20 % (p/p), del 13 % al 20 % (p/p), del 14 % al 20 % (p/p), del 15 % al 20 % (p/p), del 16% al 20 % (p/p), del 17 % al 20 % (p/p), del 18 % al 20 % (p/p), o del 19 % al 20 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de un forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tal como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 3 del Compuesto A y del 0.1 % al 15 % (p/p), del 0.2 % al 15 % (p/p), del 0.5 % al 15 % (p/p), del 1 % al 15 % (p/p), del 2 % al 15 % (p/p), del 3 % al 15 % (p/p), del 4 % al 15 % (p/p) del 5 % al 15 % (p/p), del 6 % al 15 % (p/p), del 7 % al 15 % (p/p), del 8 % al 15 % (p/p), del 9 % al 15 % (p/p), del 10 % al 15 % (p/p), del 11 % al 15 % (p/p), del 12 % al 15 % (p/p), del 13 % a 15 % (p/p), o de 14 % a 15 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11 o una combinación de estos.

En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 3 del Compuesto A y del 0.1 % al 10 % (p/p), del 0.2 % al 10 % (p/p), del 0.5 % al 10 % (p/p), del 1 % al 10 % (p/p), del 2 % al 10 % (p/p), del 3 % al 10 % (p/p), del 4 % al 10 % (p/p), del 5 % al 10 % (p/p), del 6% al 10 % (p/p), del 7 % al 10 % (p/p), del 8 % al 10 % (p/p), o del 9 % al 10 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el

Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 3 del Compuesto A y del 0.2 % al 5 % (p/p), del 0.3 % al 5 % (p/p), del 0.4 % al 5 % (p/p), del 0.5 % al 5 % (p/p), del 0.7 % al 5 % (p/p), del 0.8 % al 5 % (p/p), del 1 % al 5 % (p/p), del 1.5 % al 5 % (p/p), del 2 % al 5 % (p/p), del 2,5 % al 5 % (p/p), del 3 % al 5 % (p/p), o del 4 % al 5 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En otras modalidades, una forma de estado sólido del Compuesto A comprende al menos el 25 % (p/p), al menos el 50 % (p/p), al menos el 75 % (p/p), al menos el 80 % (p/p), al menos el 85 % (p/p), al menos el 90 % (p/p), al menos el 95 % (p/p), al menos el 98 % (p/p) o al menos el 99 % (p/p) del Compuesto A Forma 3.

5.2.4. Mezclas del Compuesto A Forma 4

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 4 del Compuesto A y 20 % (p/p) o menos, 19 % (p/p) o menos, 18 % (p/p) o menos, 17 % (p/p) o menos, 16 % (p/p) o menos, 15 % (p/p) o menos, 14 % (p/p) o menos, 13 % (p/p) o menos, 12 % (p/p) o menos, 11 % (p/p) o menos, 10 % (p/p) o menos, 9 % (p/p) o menos, 8 % (p/p) o menos, 7 % (p/p) o menos, 6 % (p/p) o menos, 5 % (p/p) o menos, 4 % (p/p) o menos, 3 % (p/p) o menos, 2 % (p/p) o menos, 1 % (p/p) o menos, 0.5 % (p/p) o menos, o 0.2 % (p/p) o menos de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 4 del Compuesto A y del 0.1 % al 20 % (p/p), del 0.2 % al 20 % (p/p), del 0.5 % al 20 % (p/p), del 1 % al 20 % (p/p), del 2 % al 20 % (p/p), del 3 % al 20 % (p/p), del 4 % al 20 % (p/p), del 5 % al 20 % (p/p), del 6 % al 20 % (p/p), del 7 % al 20 % (p/p), del 8 % al 20 % (p/p), del 9 % al 20 % (p/p), del 10 % al 20 % (p/p), del 11 % al 20 % (p/p), del 12 % al 20 % (p/p), del 13 % al 20 % (p/p), del 14 % al 20 % (p/p), del 15 % al 20 % (p/p), del 16 % al 20 % (p/p), del 17 % al 20 % (p/p), del 18 % al 20 % (p/p), o del 19 % al 20 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de

una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tal como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

5 En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 4 del Compuesto A y del 0.1 % al 15 % (p/p), del 0.2 % al 15 % (p/p), del 0.5 % al 15 % (p/p), del 1 % al 15 % (p/p), del 2 % al 15 % (p/p), del 3 % al 15 % (p/p), del 4 % al 15 % (p/p), del 5 % al 15 % (p/p), del 6 % al 15 % (p/p), del 7 % al 15 % (p/p), del 8 % al 15 % (p/p), del 9 % al 15 % (p/p), del 10 % al 15 % (p/p), del 11 % al 15 % (p/p), del 12 % al 15 % (p/p), del 13 % al 15 % (p/p), o del 14 % al 15 % (p/p) de todas las demás
10 formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

15 En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 4 del Compuesto A y del 0.1 % al 10 % (p/p), del 0.2 % al 10 % (p/p), del 0.5 % al 10 % (p/p), del 1 % al 10 % (p/p), del 2 % al 10 % (p/p), del 3 % al 10 % (p/p), del 4 % al 10 % (p/p), del 5 % al 10 % (p/p), del 6 % al 10 % (p/p), del 7 % al 10 % (p/p), del 8 % al 10 % (p/p), o del 9 % al 10 % (p/p) de todas las demás formas
20 cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 4 del
25 Compuesto A y del 0.2 % al 5 % (p/p), del 0.3 % al 5 % (p/p), del 0.4 % al 5 % (p/p), del 0.5 % al 5 % (p/p), del 0.7 % al 5 % (p/p), del 0.8 % al 5 % (p/p), del 1 % al 5 % (p/p), del 1.5 % al 5 % (p/p), del 2 % al 5 % (p/p), del 2.5 % al 5 % (p/p), del 3 % al 5 % (p/p), o del 4 % al 5 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A
30 Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En otras modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A comprende al menos el 25 % (p/p), al menos el 50 % (p/p), al menos el 75 % (p/p), al menos el 80 % (p/p), al menos el 85 % (p/p), al menos el 90 % (p/p), al menos el 95 % (p/p), al menos el 98 % (p/p), o al menos el 99 % (p/p) del Compuesto A Forma 4.

5 5.2.5. Mezclas del Compuesto A Forma 5

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 5 del Compuesto A y 20 % (p/p) o menos, 19 % (p/p) o menos, 18 % (p/p) o menos, 17 % (p/p) o menos, 16 % (p/p) o menos, 15 % (p/p) o menos, 14 % (p/p) o menos, 13 % (p/p) o menos, 12 % (p/p) o menos, 11 % (p/p) o menos, 10 % (p/p) o menos, 9 % (p/p) o menos, 8 % (p/p) o menos, 7 % (p/p) o menos, 6 % (p/p) o menos, 5 % (p/p) o menos, 4 % (p/p) o menos, 3 % (p/p) o menos, 2 % (p/p) o menos, 1 % (p/p) o menos, 0.5 % (p/p) o menos, o 0.2 % (p/p) o menos de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tal como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 5 del Compuesto A y del 0.1 % al 20 % (p/p), del 0.2 % al 20 % (p/p), del 0.5 % al 20 % (p/p), del 1 % al 20 % (p/p), del 2 % al 20 % (p/p), del 3 % al 20 % (p/p), del 4 % al 20 % (p/p), del 5 % al 20 % (p/p), del 6 % al 20 % (p/p), del 7 % al 20 % (p/p), del 8 % al 20 % (p/p), del 9 % al 20 % (p/p), del 10 % al 20 % (p/p), del 11 % al 20 % (p/p), del 12 % al 20 % (p/p), del 13 % al 20 % (p/p), del 14 % al 20 % (p/p), del 15 % al 20 % (p/p), del 16 % al 20 % (p/p), del 17 % al 20 % (p/p), del 18 % al 20 % (p/p), o del 19 % al 20 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tal como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 5 del Compuesto A y del 0.1 % al 15 % (p/p), del 0.2 % al 15 % (p/p), del 0.5 % al 15 % (p/p), del 1 % al 15 % (p/p), del 2 % al 15 % (p/p), del 3 % al 15 % (p/p), del 4 % al 15 % (p/p), del 5 % al 15 % (p/p), del 6 % al 15 % (p/p), del 7 % al 15 % (p/p), del 8 % al 15 % (p/p), del 9 % al 15 % (p/p), del 10 % al 15 % (p/p), del 11 % al 15 % (p/p), del 12 % al 15 % (p/p), del 13 % al 15 % (p/p), o del 14 % al 15 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como

Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

5 En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 5 del Compuesto A y del 0.1 % al 10 % (p/p), del 0.2 % al 10 % (p/p), del 0.5 % al 10 % (p/p), del 1 % al 10 % (p/p), del 2 % al 10 % (p/p), del 3 % al 10 % (p/p), del 4 % al 10 % (p/p), del 5 % al 10 % (p/p), del 6 % al 10 % (p/p), del 7 % al 10 % (p/p), del 8 % al 10 % (p/p), o del 9 % al 10 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el
10 Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 5 del Compuesto A y del 0.2 % al 5 % (p/p), del 0.3 % al 5 % (p/p), del 0.4 % al 5 % (p/p), del 0.5 % al 5 % (p/p),
15 del 0.7 % al 5 % (p/p), del 0.8 % al 5 % (p/p), del 1 % al 5 % (p/p), del 1.5 % al 5 % (p/p), del 2 % al 5 % (p/p), del 2.5 % al 5 % (p/p), del 3 % al 5 % (p/p), o del 4 % al 5 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 6,
20 Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En otras modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A comprende al menos el 25 % (p/p), al menos el 50 % (p/p), al menos el 75 % (p/p), al menos el 80 % (p/p), al menos el 85 % (p/p), al menos el 90 % (p/p), al menos el 95 % (p/p), al menos el 98 % (p/p), o al menos el 99 % (p/p) del Compuesto A
25 Forma 5.

5.2.6. Mezclas del Compuesto A Forma 6

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 6 del Compuesto A y 20 % (p/p) o menos, 19 % (p/p) o menos, 18 % (p/p) o menos, 17 % (p/p) o menos, 16 % (p/p) o menos, 15 % (p/p) o menos, 14 % (p/p) o menos, 13 % (p/p) o menos, 12 % (p/p) o menos, 11 % (p/p) o
30 menos, 10 % (p/p) o menos, 9 % (p/p) o menos, 8 % (p/p) o menos, 7 % (p/p) o menos, 6 % (p/p) o menos, 5 % (p/p) o menos, 4 % (p/p) o menos, 3 % (p/p) o menos, 2 % (p/p) o menos, 1 % (p/p) o menos, 0.5 % (p/p) o menos, o 0.2 % (p/p) o menos de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A

- descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.
- En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 6 del
- 5 Compuesto A y del 0.1 % al 20 % (p/p), del 0.2 % al 20 % (p/p), del 0.5 % al 20 % (p/p), del 1 % al 20 % (p/p), del 2 % al 20 % (p/p), del 3 % al 20 % (p/p), del 4 % al 20 % (p/p), del 5 % al 20 % (p/p), del 6 % al 20 % (p/p), del 7 % al 20 % (p/p), del 8 % al 20 % (p/p), del 9 % al 20 % (p/p), del 10 % al 20 % (p/p), del 11 % al 20 % (p/p), del 12 % al 20 % (p/p), del 13 % al 20 % (p/p), del 14 % al 20 % (p/p), del 15 % al 20 % (p/p), del 16 % al 20 % (p/p), del 17 % al 20 % (p/p), del 18 % al 20 % (p/p), o del 19 % al 20 % (p/p) de todas las
- 10 demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tal como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.
- 15 En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 6 del Compuesto A y del 0.1 % al 15 % (p/p), del 0.2 % al 15 % (p/p), del 0.5 % al 15 % (p/p), del 1 % al 15 % (p/p), del 2 % al 15 % (p/p), del 3 % al 15 % (p/p), del 4 % al 15 % (p/p), del 5 % al 15 % (p/p), del 6 % al 15 % (p/p), del 7 % al 15 % (p/p), del 8 % al 15 % (p/p), del 9 % al 15 % (p/p), del 10 % al 15 % (p/p), del 11 % al 15 % (p/p), del 12 % al 15 % (p/p), del 13 % al 15 % (p/p), o del 14 % al 15 % (p/p) de todas las demás
- 20 formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.
- 25 En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 6 del Compuesto A y del 0.1 % al 10 % (p/p), del 0.2 % al 10 % (p/p), del 0.5 % al 10 % (p/p), del 1 % al 10 % (p/p), del 2 % al 10 % (p/p), del 3 % al 10 % (p/p), del 4 % al 10 % (p/p), del 5 % al 10 % (p/p), del 6 % al 10 % (p/p), del 7 % al 10 % (p/p), del 8 % al 10 % (p/p), o del 9 % al 10 % (p/p) de todas las demás formas
- 30 cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 6 del Compuesto A y del 0.2 % al 5 % (p/p), del 0.3 % al 5 % (p/p), del 0.4 % al 5 % (p/p), del 0.5 % al 5 % (p/p), del 0.7 % al 5 % (p/p), del 0.8 % al 5 % (p/p), del 1 % al 5 % (p/p), del 1.5 % al 5 % (p/p), del 2 % al 5 % (p/p), del 2.5 % al 5 % (p/p), del 3 % al 5 % (p/p), o del 4 % al 5 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En otras modalidades, una forma de estado sólido del Compuesto A comprende al menos el 25 % (p/p), al menos el 50 % (p/p), al menos el 75 % (p/p), al menos el 80 % (p/p), al menos el 85 % (p/p), al menos el 90 % (p/p), al menos el 95 % (p/p), al menos el 98 % (p/p) o al menos el 99 % (p/p) del Compuesto A Forma 6.

5.2.7. Mezclas del Compuesto A Forma 7

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 1 del Compuesto A y 20 % (p/p) o menos, 19 % (p/p) o menos, 18 % (p/p) o menos, 17 % (p/p) o menos, 16 % (p/p) o menos, 15 % (p/p) o menos, 14 % (p/p) o menos, 13 % (p/p) o menos, 12 % (p/p) o menos, 11 % (p/p) o menos, 10 % (p/p) o menos, 9 % (p/p) o menos, 8 % (p/p) o menos, 7 % (p/p) o menos, 6 % (p/p) o menos, 5 % (p/p) o menos, 4 % (p/p) o menos, 3 % (p/p) o menos, 2 % (p/p) o menos, 1 % (p/p) o menos, 0.5 % (p/p) o menos, o 0.2 % (p/p) o menos de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tal como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 7 del Compuesto A y del 0.1 % al 20 % (p/p), del 0.2 % al 20 % (p/p), del 0.5 % al 20 % (p/p), del 1 % al 20 % (p/p), del 2 % al 20 % (p/p), del 3 % al 20 % (p/p), del 4 % al 20 % (p/p), del 5 % al 20 % (p/p), del 6 % al 20 % (p/p), del 7 % al 20 % (p/p), del 8 % al 20 % (p/p), del 9 % al 20 % (p/p), del 10 % al 20 % (p/p), del 11 % al 20 % (p/p), del 12 % al 20 % (p/p), del 13 % al 20 % (p/p), del 14 % a 20 % (p/p), del 15 % al 20 % (p/p), del 16 % al 20 % (p/p), del 17 % al 20 % (p/p), del 18 % al 20 % (p/p), o del 19 % al 20 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4,

Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 7 del Compuesto A y del 0.1 % al 15 % (p/p), del 0.2 % al 15 % (p/p), del 0.5 % al 15 % (p/p), del 1 % al 15 % (p/p), del 2 % al 15 % (p/p), del 3 % al 15 % (p/p), del 4 % al 15 % (p/p), del 5 % al 15 % (p/p), del 6 % al 15 % (p/p), del 7 % al 15 % (p/p), del 8 % al 15 % (p/p), del 9 % al 15 % (p/p), del 10 % al 15 % (p/p), del 11 % al 15 % (p/p), del 12 % al 15 % (p/p), del 13 % al 15 % (p/p), o del 14 % al 15 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como Compuesto A en Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10, o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 7 del Compuesto A y del 0.1 % al 10 % (p/p), del 0.2 % al 10 % (p/p), del 0.5 % al 10 % (p/p), del 1 % al 10 % (p/p), del 2 % al 10 % (p/p), del 3 % al 10 % (p/p), del 4 % al 10 % (p/p), del 5 % al 10 % (p/p), del 6 % al 10 % (p/p), del 7 % al 10 % (p/p), del 8 % al 10 % (p/p), o del 9 % al 10 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 7 del Compuesto A y del 0.2 % al 5 % (p/p), del 0.3 % al 5 % (p/p), del 0.4 % al 5 % (p/p), del 0.5 % al 5 % (p/p), del 0.7 % al 5 % (p/p), del 0.8 % al 5 % (p/p), del 1 % al 5 % (p/p), del 1.5 % al 5 % (p/p), del 2 % al 5 % (p/p), del 2.5 % al 5 % (p/p), del 3 % al 5 % (p/p), o del 4 % al 5 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En otras modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A comprende al menos el 25 % (p/p), al menos el 50 % (p/p), al menos el 75 % (p/p), al menos el 80 % (p/p), al menos el 85 % (p/p), al menos

el 90 % (p/p), al menos el 95 % (p/p), al menos el 98 % (p/p), o al menos el 99 % (p/p) del Compuesto A Forma 7.

5.2.8. Mezclas del Compuesto A Forma 8

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 8 del Compuesto A y 20 % (p/p) o menos, 19 % (p/p) o menos, 18 % (p/p) o menos, 17 % (p/p) o menos, 16 % (p/p) o menos, 15 % (p/p) o menos, 14 % (p/p) o menos, 13 % (p/p) o menos, 12 % (p/p) o menos, 11 % (p/p) o menos, 10 % (p/p) o menos, 9 % (p/p) o menos, 8 % (p/p) o menos, 7 % (p/p) o menos, 6 % (p/p) o menos, 5 % (p/p) o menos, 4 % (p/p) o menos, 3 % (p/p) o menos, 2 % (p/p) o menos, 1 % (p/p) o menos, 0.5 % (p/p) o menos, o 0.2 % (p/p) o menos de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 8 del Compuesto A y del 0.1 % al 20 % (p/p), del 0.2 % al 20 % (p/p), del 0.5 % al 20 % (p/p), del 1 % al 20 % (p/p), del 2 % al 20 % (p/p), del 3 % al 20 % (p/p), del 4 % al 20 % (p/p), del 5 % al 20 % (p/p), del 6 % al 20 % (p/p), del 7 % al 20 % (p/p), del 8 % al 20 % (p/p), del 9 % al 20 % (p/p), del 10 % al 20 % (p/p), del 11 % al 20 % (p/p), del 12 % al 20 % (p/p), del 13 % al 20 % (p/p), del 14 % al 20 % (p/p), del 15 % al 20 % (p/p), del 16 % al 20 % (p/p), del 17 % al 20 % (p/p), del 18 % al 20 % (p/p), o del 19 % al 20 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tal como el Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 8 del Compuesto A y del 0.1 % al 15 % (p/p), del 0.2 % al 15 % (p/p), del 0.5 % al 15 % (p/p), del 1 % al 15 % (p/p), del 2 % al 15 % (p/p), del 3 % al 15 % (p/p), del 4 % al 15 % (p/p), del 5 % al 15 % (p/p), del 6 % al 15 % (p/p), del 7 % al 15 % (p/p), del 8 % al 15 % (p/p), del 9 % al 15 % (p/p), del 10 % al 15 % (p/p), del 11 % al 15 % (p/p), del 12 % al 15 % (p/p), del 13 % al 15 % (p/p), o del 14 % al 15 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto

A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 8 del Compuesto A y del 0.1 % al 10 % (p/p), del 0.2 % al 10 % (p/p), del 0.5 % al 10 % (p/p), del 1 % al 10 % (p/p), del 2 % al 10 % (p/p), del 3 % al 10 % (p/p), del 4 % al 10 % (p/p), del 5 % al 10 % (p/p), del 6 % al 10 % (p/p), del 7 % al 10 % (p/p), del 8 % al 10 % (p/p), o del 9 % al 10 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 8 del Compuesto A y del 0.2 % al 5 % (p/p), del 0.3 % al 5 % (p/p), del 0.4 % al 5 % (p/p), del 0.5 % al 5 % (p/p), del 0.7 % al 5 % (p/p), del 0.8 % al 5 % (p/p), del 1 % al 5 % (p/p), del 1.5 % al 5 % (p/p), del 2 % al 5 % (p/p), del 2.5 % al 5 % (p/p), del 3 % al 5 % (p/p), o del 4 % al 5 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En otras modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A comprende al menos el 25 % (p/p), al menos el 50 % (p/p), al menos el 75 % (p/p), al menos el 80 % (p/p), al menos el 85 % (p/p), al menos el 90 % (p/p), al menos el 95 % (p/p), al menos el 98 % (p/p), o al menos el 99 % (p/p) del Compuesto A Forma 8.

5.2.9. Mezclas del Compuesto A Forma 9

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 9 del Compuesto A y 20 % (p/p) o menos, 19 % (p/p) o menos, 18 % (p/p) o menos, 17 % (p/p) o menos, 16 % (p/p) o menos, 15 % (p/p) o menos, 14 % (p/p) o menos, 13 % (p/p) o menos, 12 % (p/p) o menos, 11 % (p/p) o menos, 10 % (p/p) o menos, 9 % (p/p) o menos, 8 % (p/p) o menos, 7 % (p/p) o menos, 6 % (p/p) o menos, 5 % (p/p) o menos, 4 % (p/p) o menos, 3 % (p/p) o menos, 2 % (p/p) o menos, 1 % (p/p) o menos, 0.5 % (p/p) o menos, o 0.2 % (p/p) o menos de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tal como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A

Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 9 del Compuesto A y del 0.1 % al 20 % (p/p), del 0.2 % al 20 % (p/p), del 0.5 % al 20 % (p/p), del 1 % al 20 % (p/p), del 2 % al 20 % (p/p), del 3 % al 20 % (p/p), del 4 % al 20 % (p/p), del 5 % al 20 % (p/p), del 6 % al 20 % (p/p), del 7 % al 20 % (p/p), del 8 % al 20 % (p/p), del 9 % al 20 % (p/p), del 10 % al 20 % (p/p), del 11 % al 20 % (p/p), del 12 % al 20 % (p/p), del 13 % al 20 % (p/p), del 14 % al 20 % (p/p), del 15 % al 20 % (p/p), del 16 % al 20 % (p/p), del 17 % al 20 % (p/p), del 18 % al 20 % (p/p), o del 19 % al 20 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tal como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 9 del Compuesto A y del 0.1 % al 15 % (p/p), del 0.2 % al 15 % (p/p), del 0.5 % al 15 % (p/p), del 1 % al 15 % (p/p), del 2 % al 15 % (p/p), del 3 % al 15 % (p/p), del 4 % al 15 % (p/p), del 5 % al 15 % (p/p), del 6 % al 15 % (p/p), del 7 % al 15 % (p/p), del 8 % al 15 % (p/p), del 9 % al 15 % (p/p), del 10 % al 15 % (p/p), del 11 % al 15 % (p/p), del 12 % al 15 % (p/p), del 13 % a 15 % (p/p), o del 14 % al 15 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 9 del Compuesto A y del 0.1 % al 10 % (p/p), del 0.2 % al 10 % (p/p), del 0.5 % al 10 % (p/p), del 1 % al 10 % (p/p), del 2 % al 10 % (p/p), del 3 % al 10 % (p/p), del 4 % al 10 % (p/p), del 5 % al 10 % (p/p), del 6 % al 10 % (p/p), del 7 % al 10 % (p/p), del 8 % al 10 % (p/p), o del 9 % al 10 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

- En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 9 del Compuesto A y del 0.2 % al 5 % (p/p), del 0.3 % al 5 % (p/p), del 0.4 % al 5 % (p/p), del 0.5 % al 5 % (p/p), del 0.7 % al 5 % (p/p), del 0.8 % al 5 % (p/p), del 1 % al 5 % (p/p), del 1.5 % al 5 % (p/p), del 2 % al 5 % (p/p), del 2.5 % al 5 % (p/p), del 3 % al 5 % (p/p), o del 4 % al 5 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, el Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 10 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.
- En otras modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A comprende al menos el 25 % (p/p), al menos el 50 % (p/p), al menos el 75 % (p/p), al menos el 80 % (p/p), al menos el 85 % (p/p), al menos el 90 % (p/p), al menos el 95 % (p/p), al menos el 98 % (p/p), o al menos el 99 % (p/p) del Compuesto A Forma 9.

5.2.10. Mezclas del Compuesto A Forma 10

- En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma del Compuesto A 10 y 20 % (p/p) o menos, 19 % (p/p) o menos, 18 % (p/p) o menos, 17 % (p/p) o menos, 16 % (p/p) o menos, 15 % (p/p) o menos, 14 % (p/p) o menos, 13 % (p/p) o menos, 12 % (p/p) o menos, 11 % (p/p) o menos, 10 % (p/p) o menos, 9 % (p/p) o menos, 8 % (p/p) o menos, 7 % (p/p) o menos, 6 % (p/p) o menos, 5 % (p/p) o menos, 4 % (p/p) o menos, 3 % (p/p) o menos, 2 % (p/p) o menos, 1 % (p/p) o menos, 0.5 % (p/p) o menos, o 0.2 % (p/p) o menos de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tal como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.
- En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene el Compuesto A Forma 10 y del 0.1 % al 20 % (p/p), del 0.2 % al 20 % (p/p), del 0.5 % al 20 % (p/p), del 1 % al 20 % (p/p), del 2 % al 20 % (p/p), del 3 % al 20 % (p/p), del 4 % al 20 % (p/p), del 5 % al 20 % (p/p), del 6 % al 20 % (p/p), del 7 % al 20 % (p/p), del 8 % al 20 % (p/p), del 9 % al 20 % (p/p), del 10 % al 20 % (p/p), del 11 % al 20 % (p/p), del 12 % al 20 % (p/p), del 13 % al 20 % (p/p), del 14 % al 20 % (p/p), del 15 % al 20 % (p/p), del 16 % al 20 % (p/p), del 17 % al 20 % (p/p), del 18 % al 20 % (p/p), o del 19 % al 20 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tal como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A

Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 10 del Compuesto A y del 0.1 % al 15 % (p/p), del 0.2 % al 15 % (p/p), del 0.5 % al 15 % (p/p), del 1 % al 15 % (p/p), del 2 % al 15 % (p/p), del 3 % al 15 % (p/p), del 4 % al 15 % (p/p), del 5 % al 15 % (p/p), del 6 % al 15 % (p/p), del 7 % al 15 % (p/p), del 8 % al 15 % (p/p), del 9 % al 15 % (p/p), del 10 % al 15 % (p/p), del 11 % al 15 % (p/p), del 12 % al 15 % (p/p), del 13 % al 15 % (p/p), o del 14 % al 15 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como

Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 10 del Compuesto A y del 0.1 % al 10 % (p/p), del 0.2 % al 10 % (p/p), del 0.5 % al 10 % (p/p), del 1 % al 10 % (p/p), del 2 % al 10 % (p/p), del 3 % al 10 % (p/p), del 4 % al 10 % (p/p), del 5 % al 10 % (p/p), del 6 % al 10 % (p/p), del 7 % al 10 % (p/p), del 8 % al 10 % (p/p), o del 9 % al 10 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el

Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 10 del Compuesto A y del 0.2 % al 5 % (p/p), del 0.3 % al 5 % (p/p), del 0.4 % al 5 % (p/p), del 0.5 % al 5 % (p/p), del 0.7 % al 5 % (p/p), del 0.8 % al 5 % (p/p), del 1 % al 5 % (p/p), del 1.5 % al 5 % (p/p), del 2 % al 5 % (p/p), del 2.5 % al 5 % (p/p), del 3 % al 5 % (p/p), o del 4 % al 5 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A

Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9 o Compuesto A Forma 11, o una combinación de estos.

En otras modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A comprende al menos el 25 % (p/p), al menos el 50 % (p/p), al menos el 75 % (p/p), al menos el 80 % (p/p), al menos el 85 % (p/p), al menos

el 90 % (p/p), al menos el 95 % (p/p), al menos el 98 % (p/p), o al menos el 99 % (p/p) del Compuesto A Forma 10.

5.2.11. Mezclas del Compuesto A Forma 11

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 11 del Compuesto A y 20 % (p/p) o menos, 19 % (p/p) o menos, 18 % (p/p) o menos, 17 % (p/p) o menos, 16 % (p/p) o menos, 15 % (p/p) o menos, 14 % (p/p) o menos, 13 % (p/p) o menos, 12 % (p/p) o menos, 11 % (p/p) o menos, 10 % (p/p) o menos, 9 % (p/p) o menos, 8 % (p/p) o menos, 7 % (p/p) o menos, 6 % (p/p) o menos, 5 % (p/p) o menos, 4 % (p/p) o menos, 3 % (p/p) o menos, 2 % (p/p) o menos, 1 % (p/p) o menos, 0.5 % (p/p) o menos, o 0.2 % (p/p) o menos de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tal como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9 o Compuesto A Forma 10, o una combinación de estos.

En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 11 del Compuesto A y del 0.1 % al 20 % (p/p), del 0.2 % al 20 % (p/p), del 0.5 % al 20 % (p/p), del 1 % al 20 % (p/p), del 2 % al 20 % (p/p), del 3 % al 20 % (p/p), del 4 % al 20 % (p/p), del 5 % al 20 % (p/p), del 6 % al 20 % (p/p), del 7 % al 20 % (p/p), del 8 % al 20 % (p/p), del 9 % al 20 % (p/p), del 10 % al 20 % (p/p), del 11 % al 20 % (p/p), del 12 % al 20 % (p/p), del 13 % al 20 % (p/p), del 14 % al 20 % (p/p), del 15 % al 20 % (p/p), del 16 % al 20 % (p/p), del 17 % al 20 % (p/p), del 18 % al 20 % (p/p), o del 19 % al 20 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tal como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9 o Compuesto A Forma 10, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 11 del Compuesto A y del 0.1 % al 15 % (p/p), del 0.2 % al 15 % (p/p), del 0.5 % al 15 % (p/p), del 1 % al 15 % (p/p), del 2 % al 15 % (p/p), del 3 % al 15 % (p/p), del 4 % al 15 % (p/p), del 5 % al 15 % (p/p), del 6 % al 15 % (p/p), del 7 % al 15 % (p/p), del 8 % al 15 % (p/p), del 9 % al 15 % (p/p), del 10 % al 15 % (p/p), del 11 % al 15 % (p/p), del 12 % al 15 % (p/p), del 13 % al 15 % (p/p), o del 14 % al 15 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A

Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10, o una combinación de estos.

En ciertas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 11 del Compuesto A y del 0.1 % al 10 % (p/p), del 0.2 % al 10 % (p/p), del 0.5 % al 10 % (p/p), del 1 % al 10 % (p/p), del 2 % al 10 % (p/p), del 3 % al 10 % (p/p), del 4 % al 10 % (p/p), del 5 % al 10 % (p/p), del 6 % al 10 % (p/p), del 7 % al 10 % (p/p), del 8 % al 10 % (p/p), o del 9 % al 10 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, el Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A contiene la Forma 11 del Compuesto A y del 0.2 % al 5 % (p/p), del 0.3 % al 5 % (p/p), del 0.4 % al 5 % (p/p), del 0.5 % al 5 % (p/p), del 0.7 % al 5 % (p/p), del 0.8 % al 5 % (p/p), del 1 % al 5 % (p/p), del 1.5 % al 5 % (p/p), del 2 % al 5 % (p/p), del 2.5 % al 5 % (p/p), del 3 % al 5 % (p/p), o del 4 % al 5 % (p/p) de todas las demás formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A en total descritas en la presente descripción, o de una forma cristalina de estado sólido especificada del Compuesto A descrita en la presente descripción, tales como el Compuesto A Forma 1, Compuesto A Forma 2, Compuesto A Forma 3, Compuesto A Forma 4, Compuesto A Forma 5, Compuesto A Forma 6, Compuesto A Forma 7, Compuesto A Forma 8, Compuesto A Forma 9, Compuesto A Forma 10, o una combinación de estos.

En otras modalidades, una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A comprende al menos el 25 % (p/p), al menos el 50 % (p/p), al menos el 75 % (p/p), al menos el 80 % (p/p), al menos el 85 % (p/p), al menos el 90 % (p/p), al menos el 95 % (p/p), al menos el 98 % (p/p), o al menos el 99 % (p/p) del Compuesto A Forma 11.

5.2.12. Métodos de tratamiento mediante el uso de formas sólidas del compuesto A

En algunas modalidades, la presente descripción está dirigida a un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7 en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar por vía oral una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de estado sólido, tal como una forma cristalina, del Compuesto A al humano. En ciertos casos, la enfermedad, el trastorno o la afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7 es un trastorno convulsivo, tal como la epilepsia de inicio focal. En ciertas modalidades, la forma de estado sólido del Compuesto A es la Forma 1, la Forma 2, la Forma 3, la Forma 4, la Forma 5, la Forma 6, la Forma 7, la Forma 8, la Forma 9, la Forma 10 o la Forma 11.

En algunas modalidades, la presente descripción está dirigida a un compuesto para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7 en un ser humano que lo necesita, en donde el compuesto es una forma de estado sólido del Compuesto A y se administra una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto por vía oral al ser humano. En ciertos casos, la enfermedad, el trastorno o la afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7 es un trastorno convulsivo, tal como la epilepsia de inicio focal. En ciertas modalidades, la forma de estado sólido del Compuesto A es la Forma 1, la Forma 2, la Forma 3, la Forma 4, la Forma 5, la Forma 6, la Forma 7, la Forma 8, la Forma 9, la Forma 10 o la Forma 11.

En modalidades dirigidas a una enfermedad, trastorno o afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7, en algunos casos, el método mejora la abertura de un canal de potasio Kv7, tal como uno o más de Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4, y Kv7.5. En ciertos casos, el método o el uso es selectivo para mejorar la abertura de un canal de potasio Kv7 seleccionado de uno o más de Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 y Kv7.5 sobre Kv7.1. En algunas modalidades, el método o el uso es selectivo para Kv7.2, opcionalmente sobre Kv7.1. En otras modalidades, el método o el uso es selectivo para Kv7.3, opcionalmente sobre Kv7.1. En aún otras modalidades, el método o el uso es selectivo para Kv7.4, opcionalmente sobre Kv7.1. En aún otras modalidades adicionales, el método o el uso es selectivo para Kv7.5, opcionalmente sobre Kv7.1. En ciertas modalidades, el método o el uso es selectivo para Kv7.2 y Kv7.3, opcionalmente sobre Kv7.1.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar por vía oral una cantidad de una forma de estado sólido del Compuesto A al ser humano, en donde la cantidad de la forma de estado sólido del Compuesto A es suficiente para tratar el trastorno convulsivo en el ser humano. En ciertas modalidades, la cantidad es suficiente para reducir la gravedad de las convulsiones, la frecuencia de las convulsiones o ambas. En ciertas modalidades, la forma de estado sólido del Compuesto A es la Forma 1, la Forma 2, la Forma 3, la Forma 4, la Forma 5, la Forma 6, la Forma 7, la Forma 8, la Forma 9, la Forma 10 o la Forma 11.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un compuesto para usar en el tratamiento de un trastorno convulsivo en un ser humano que lo necesita, en donde el compuesto es una forma de estado sólido del Compuesto A y el compuesto se administra por vía oral al ser humano. En ciertas modalidades, la cantidad es suficiente para reducir la gravedad de las convulsiones, la frecuencia de las convulsiones o ambas. En ciertas modalidades, la forma de estado sólido del Compuesto A es la Forma 1, la Forma 2, la Forma 3, la Forma 4, la Forma 5, la Forma 6, la Forma 7, la Forma 8, la Forma 9, la Forma 10 o la Forma 11.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar por vía oral una cantidad de una forma de estado sólido del Compuesto A al ser humano, en donde la cantidad de la forma de estado sólido del Compuesto A es de 2 a

200 mg. En ciertas modalidades, se administran por vía oral de 2 a 200 mg del Compuesto A Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11.

En algunas modalidades, la presente descripción está dirigida a un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7 en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar por vía oral una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de estado sólido del Compuesto A para el ser humano en condiciones de alimentación. En ciertos casos, la enfermedad, el trastorno o la afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7 es un trastorno convulsivo, tal como la epilepsia de inicio focal. En ciertas modalidades, la forma de estado sólido del Compuesto A es la Forma 1, la Forma 2, la Forma 3, la Forma 4, la Forma 5, la Forma 6, la Forma 7, la Forma 8, la Forma 9, la Forma 10 o la Forma 11.

En ciertas modalidades, la presente descripción está dirigida a un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7 en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar por vía oral una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de estado sólido del Compuesto A para el ser humano entre 30 minutos antes de consumir alimentos hasta 2 horas después de consumir alimentos. En ciertos casos, la enfermedad, el trastorno o la afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7 es un trastorno convulsivo, tal como la epilepsia de inicio focal. En ciertas modalidades, la forma de estado sólido del Compuesto A es la Forma 1, la Forma 2, la Forma 3, la Forma 4, la Forma 5, la Forma 6, la Forma 7, la Forma 8, la Forma 9, la Forma 10 o la Forma 11.

En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a un compuesto para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7 en un ser humano que lo necesita, en donde el compuesto es una forma de estado sólido del Compuesto A y se administra por vía oral una cantidad efectiva del compuesto al ser humano en condiciones de alimentación. En ciertos casos, la enfermedad, el trastorno o la afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7 es un trastorno convulsivo, tal como la epilepsia de inicio focal. En ciertas modalidades, la forma de estado sólido del Compuesto A es la Forma 1, la Forma 2, la Forma 3, la Forma 4, la Forma 5, la Forma 6, la Forma 7, la Forma 8, la Forma 9, la Forma 10 o la Forma 11.

En ciertas modalidades, la presente descripción se refiere a un compuesto para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7 en un ser humano que lo necesita, en donde el compuesto es una forma de estado sólido del Compuesto A y se administra por vía oral una cantidad efectiva del compuesto al ser humano entre 30 minutos antes de consumir alimentos hasta 2 horas después de consumir alimentos. En ciertos casos, la enfermedad, el trastorno o la afección asociada con la disfunción del canal de potasio Kv7 es un trastorno convulsivo, tal como la epilepsia de inicio focal. En ciertas

modalidades, la forma de estado sólido del Compuesto A es la Forma 1, la Forma 2, la Forma 3, la Forma 4, la Forma 5, la Forma 6, la Forma 7, la Forma 8, la Forma 9, la Forma 10 o la Forma 11.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar por vía oral una cantidad de una forma de estado sólido del Compuesto A al ser humano en condiciones de alimentación, en donde la cantidad del Compuesto A es suficiente para tratar el trastorno convulsivo en el ser humano. En ciertas modalidades, la cantidad es suficiente para reducir la gravedad de las convulsiones, la frecuencia de las convulsiones o ambas. En ciertas modalidades, la forma de estado sólido del Compuesto A es la Forma 1, la Forma 2, la Forma 3, la Forma 4, la Forma 5, la Forma 6, la Forma 7, la Forma 8, la Forma 9, la Forma 10 o la Forma 11.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un compuesto para usar en el tratamiento de un trastorno convulsivo en un ser humano que lo necesita, en donde el compuesto es una forma de estado sólido del Compuesto A y el compuesto se administra por vía oral al ser humano en condiciones de alimentación. En ciertas modalidades, la cantidad es suficiente para reducir la gravedad de las convulsiones, la frecuencia de las convulsiones o ambas. En ciertas modalidades, la forma de estado sólido del Compuesto A es la Forma 1, la Forma 2, la Forma 3, la Forma 4, la Forma 5, la Forma 6, la Forma 7, la Forma 8, la Forma 9, la Forma 10 o la Forma 11.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar por vía oral una cantidad de una forma sólida del Compuesto A al ser humano entre 30 minutos antes de consumir alimentos hasta 2 horas después de consumir alimentos, en donde la cantidad de una forma de estado sólido del Compuesto A es suficiente para tratar el trastorno convulsivo en el ser humano. En ciertas modalidades, la cantidad es suficiente para reducir la gravedad de las convulsiones, la frecuencia de las convulsiones o ambas. En ciertas modalidades, la forma de estado sólido del Compuesto A es la Forma 1, la Forma 2, la Forma 3, la Forma 4, la Forma 5, la Forma 6, la Forma 7, la Forma 8, la Forma 9, la Forma 10 o la Forma 11.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un compuesto para usar en el tratamiento de un trastorno convulsivo en un ser humano que lo necesita, en donde el compuesto es una forma de estado sólido del Compuesto A y el compuesto se administra por vía oral al ser humano entre 30 minutos antes de consumir alimentos hasta 2 horas después de consumir alimentos. En ciertas modalidades, la cantidad es suficiente para reducir la gravedad de las convulsiones, la frecuencia de las convulsiones o ambas. En ciertas modalidades, la forma de estado sólido del Compuesto A es la Forma 1, la Forma 2, la Forma 3, la Forma 4, la Forma 5, la Forma 6, la Forma 7, la Forma 8, la Forma 9, la Forma 10 o la Forma 11.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar por vía oral una cantidad de una forma de estado sólido

del Compuesto A al ser humano en condiciones de alimentación, en donde la cantidad de la forma de estado sólido del Compuesto A es de 2 a 200 mg. En ciertas modalidades, se administran por vía oral de 2 a 200 mg del Compuesto A Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11.

- 5 En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar por vía oral una cantidad de una forma sólida del Compuesto A al ser humano entre 30 minutos antes de consumir alimentos hasta 2 horas después de consumir alimentos, en donde la cantidad de la forma de estado sólido del Compuesto A es de 2 a 200 mg. En ciertas modalidades, se administran por vía oral de 2 a 200 mg del Compuesto A Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11.

10 En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para aumentar uno o más de los $C_{\text{máx}}$, AUC_{inf} , $T_{\text{máx}}$, o $t_{1/2\lambda z}$ de una forma de estado sólido del Compuesto A (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11) en un ser humano que recibe una administración oral de la forma de estado sólido del Compuesto A, que comprende administrar por vía oral una cantidad de la forma de estado sólido del Compuesto A al ser humano en condiciones de alimentación. En ciertas modalidades, el método aumenta uno o más de $C_{\text{máx}}$, AUC_{inf} , $T_{\text{máx}}$, o $t_{1/2\lambda z}$ en comparación con cuando la misma cantidad de la forma de estado sólido del Compuesto A se administra por vía oral al ser humano en ayunas.

15 En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para aumentar uno o más de los $C_{\text{máx}}$, AUC_{inf} , $T_{\text{máx}}$, o $t_{1/2\lambda z}$ de una forma de estado sólido del Compuesto A (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11) en un ser humano que recibe una administración oral de la forma de estado sólido del Compuesto A, que comprende administrar por vía oral una cantidad de la forma de estado sólido del Compuesto A al ser humano entre 30 minutos antes de consumir alimentos hasta 2 horas después de consumir alimentos. En ciertas modalidades, el método aumenta uno o más de $C_{\text{máx}}$, AUC_{inf} , $T_{\text{máx}}$, o $t_{1/2\lambda z}$ en comparación con cuando la misma cantidad de la forma de estado sólido del Compuesto A se administra por vía oral al ser humano en ayunas.

20 En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para administrar por vía oral una forma de estado sólido del Compuesto A (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11) a un ser humano que lo necesite, que comprende administrar por vía oral la forma de estado sólido del Compuesto A al ser humano en condiciones de alimentación. En ciertas modalidades, el método aumenta uno o más de $C_{\text{máx}}$, AUC_{inf} , $T_{\text{máx}}$, o $t_{1/2\lambda z}$ de una forma de estado sólido del Compuesto A en comparación con cuando la misma cantidad de la forma de estado sólido del Compuesto A se administra por vía oral al ser humano en ayunas.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para administrar por vía oral una forma de estado sólido del Compuesto A (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11) a un ser humano que lo necesite, que comprende administrar por vía oral la forma de estado sólido del Compuesto A al ser humano entre 30 minutos antes de consumir alimentos hasta 2 horas después de consumir alimentos. En ciertas modalidades, el método aumenta uno o más de $C_{\text{máx}}$, AUC_{inf} , $T_{\text{máx}}$, o $t_{1/2\lambda z}$ de una forma de estado sólido del Compuesto A en comparación con cuando la misma cantidad de la forma de estado sólido del Compuesto A se administra por vía oral al ser humano en ayunas.

En una modalidad, se proporciona una forma de estado sólido del Compuesto A (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11) en una forma de dosificación unitaria adecuada para la administración oral. El compuesto A está presente en la forma de unidad de dosificación a un nivel que oscila de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 2.0 mg/kg. Los niveles representativos más específicos incluyen 0.05 mg/kg, 0.10 mg/kg, 0.20 mg/kg, 0.30 mg/kg, 0.40 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.80 mg/kg, 0.90 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.1 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.3 mg/kg, 1.4 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.6 mg/kg, 1.7 mg/kg, 1.8 mg/kg, 1.9 mg/kg y 2.0 mg/kg. En algunos aspectos, el método incluye la administración oral de 0.1-1.0 mg/kg de una forma de estado sólido del Compuesto A. En algunos aspectos, el método incluye la administración oral de 0.2-0.5 mg/kg de una forma de estado sólido del Compuesto A.

En algunas modalidades, los métodos y usos descritos en la presente descripción, tal como el método o su uso para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano que lo necesite de acuerdo con los métodos y usos descritos en la presente descripción, se logra mediante la administración oral de 2 a 200 mg de una forma de estado sólido del Compuesto A (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11). Por ejemplo, el método puede incluir la administración oral de aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 29 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 31 mg, aproximadamente 32 mg, aproximadamente 33 mg, aproximadamente 34 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 36 mg, aproximadamente 37 mg, aproximadamente 38 mg, aproximadamente 39 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 41 mg, aproximadamente 42 mg, aproximadamente 43 mg, aproximadamente 44 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 46 mg,

aproximadamente 47 mg, aproximadamente 48 mg, aproximadamente 49 mg, aproximadamente 50 mg,
aproximadamente 51 mg, aproximadamente 52 mg, aproximadamente 53 mg, aproximadamente 54 mg,
aproximadamente 55 mg, aproximadamente 56 mg, aproximadamente 57 mg, aproximadamente 58 mg,
aproximadamente 59 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 61 mg, aproximadamente 62 mg,
5 aproximadamente 63 mg, aproximadamente 64 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 66 mg,
aproximadamente 67 mg, aproximadamente 68 mg, aproximadamente 69 mg, aproximadamente 70 mg,
aproximadamente 71 mg, aproximadamente 72 mg, aproximadamente 73 mg, aproximadamente 74 mg,
aproximadamente 75 mg, aproximadamente 76 mg, aproximadamente 77 mg, aproximadamente 78 mg,
aproximadamente 79 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 81 mg, aproximadamente 82 mg,
10 aproximadamente 83 mg, aproximadamente 84 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 86 mg,
aproximadamente 87 mg, aproximadamente 88 mg, aproximadamente 89 mg, aproximadamente 90 mg,
aproximadamente 91 mg, aproximadamente 92 mg, aproximadamente 93 mg, aproximadamente 94 mg,
aproximadamente 95 mg, aproximadamente 96 mg, aproximadamente 97 mg, aproximadamente 98 mg,
aproximadamente 99 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 101 mg, aproximadamente 102 mg,
15 aproximadamente 103 mg, aproximadamente 104 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 106 mg,
aproximadamente 107 mg, aproximadamente 108 mg, aproximadamente 109 mg, aproximadamente 110 mg,
aproximadamente 111 mg, aproximadamente 112 mg, aproximadamente 113 mg, aproximadamente 114 mg,
aproximadamente 115 mg, aproximadamente 116 mg, aproximadamente 117 mg, aproximadamente 118 mg,
aproximadamente 119 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 121 mg, aproximadamente 122 mg,
20 aproximadamente 123 mg, aproximadamente 124 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 126 mg,
aproximadamente 127 mg, aproximadamente 129 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 131 mg,
aproximadamente 132 mg, aproximadamente 133 mg, aproximadamente 134 mg, aproximadamente 135 mg,
aproximadamente 136 mg, aproximadamente 137 mg, aproximadamente 138 mg, aproximadamente 139 mg,
aproximadamente 140 mg, aproximadamente 141 mg, aproximadamente 142 mg, aproximadamente 143 mg,
25 aproximadamente 144 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 146 mg, aproximadamente 147 mg,
aproximadamente 148 mg, aproximadamente 149 mg, aproximadamente t 150 mg, aproximadamente 151 mg,
aproximadamente 152 mg, aproximadamente 153 mg, aproximadamente 154 mg, aproximadamente 155 mg,
aproximadamente 156 mg, aproximadamente 157 mg, aproximadamente 158 mg, aproximadamente 159 mg,
aproximadamente 160 mg, aproximadamente 161 mg, aproximadamente 162 mg, aproximadamente 163 mg,
30 aproximadamente 164 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 166 mg, aproximadamente 167 mg,
aproximadamente 168 mg, aproximadamente 169 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 171 mg,
aproximadamente 172 mg, aproximadamente 173 mg, aproximadamente 174 mg, aproximadamente 175 mg,
aproximadamente 176 mg, aproximadamente 177 mg, aproximadamente 178 mg, aproximadamente 179 mg,

aproximadamente 180 mg, aproximadamente 181 mg, aproximadamente 182 mg, aproximadamente 183 mg, aproximadamente 184 mg, aproximadamente 185 mg, aproximadamente 186 mg, aproximadamente 187 mg, aproximadamente 188 mg, aproximadamente 189 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 191 mg, aproximadamente 192 mg, aproximadamente 193 mg, aproximadamente 194 mg, aproximadamente 195 mg, aproximadamente 196 mg, aproximadamente 197 mg, aproximadamente 198 mg, aproximadamente 199 mg, o aproximadamente 200 mg. En algunos aspectos, la administración oral incluye de 5 a 50 mg del Compuesto A. En algunos aspectos, la administración oral incluye 10, 20 o 25 mg del Compuesto A. En algunos aspectos, la administración oral incluye 20 mg del Compuesto A. En algunos aspectos, la administración oral incluye al menos 20 mg del Compuesto A.

En algunas modalidades, los métodos y usos descritos en la presente descripción, tal como el método o el uso para tratar un trastorno convulsivo en un ser humano que lo necesita de acuerdo con los métodos y usos descritos en la presente descripción, se logra mediante la administración oral de 5 a 1000 mg de una forma sólida del Compuesto A (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11) por día, tal como 5 a 500 mg o de 5 a 250 mg de la forma de estado sólido del Compuesto A por día. Por ejemplo, el método puede incluir la administración oral de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 185 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 195 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 205 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 215 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 235 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 245 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 255 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 265 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 285 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 295 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 305 mg, aproximadamente 310 mg, aproximadamente 315 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 335 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 345 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 355 mg, aproximadamente 360 mg,

aproximadamente 365 mg, aproximadamente 370 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 385 mg, aproximadamente 390 mg, aproximadamente 395 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 405 mg, aproximadamente 410 mg, aproximadamente 415 mg, aproximadamente 420 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 430 mg, aproximadamente 435 mg, aproximadamente 440 mg, aproximadamente 445 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 455 mg, aproximadamente 460 mg, aproximadamente 465 mg, aproximadamente 470 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 485 mg, aproximadamente 490 mg, aproximadamente 495 mg, aproximadamente 500 mg o aproximadamente 1000 mg por día. En algunos aspectos, la administración oral incluye la administración oral de 10-200 mg de una forma de estado sólido del Compuesto A por día, tal como 10, 15, 20, 25, 30, 35 o 40 mg a 75, 100, 125, 150, 175 o 200 mg de la forma de estado sólido del Compuesto A por día, que incluye 20 a 150 mg por día. En algunos aspectos, la administración oral incluye 50, 75, 100 o 125 mg de una forma de estado sólido del Compuesto A por día, tal como 100 mg por día.

En ciertos casos, las dosis diarias anteriores de una forma de estado sólido del Compuesto A se administran por vía oral, tal como dosis múltiples por día, como en dos, tres, cuatro o cinco dosis por día. Por ejemplo, una dosis diaria de 100 mg, puede administrarse en cuatro dosis de 25 mg a lo largo del día.

En algunas modalidades, las dosis diarias anteriores de una forma de estado sólido del Compuesto A se administran por vía oral como una dosis única. Por ejemplo, aproximadamente de 5, 10, 15, 20, 25 o 30 mg a aproximadamente de 50, 65, 75, 100, 125 o 150 mg de una forma de estado sólido del Compuesto A por día pueden administrarse por vía oral como una sola dosis, que incluye 10-25 mg, 10-30 mg y 10-40 mg por día como dosis única, tal como 10-25 mg por día como dosis única.

En una modalidad de la presente descripción, la administración de una forma de estado sólido del Compuesto A, tal como para tratar un trastorno convulsivo, se beneficiaría de la abertura del canal de potasio Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3). El compuesto A es un abridor de Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3). En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona un método para la abertura del canal de potasio Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3) en un ser humano que lo necesita, que comprende administrar una cantidad de una forma de estado sólido del Compuesto A (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11). En modalidades similares, la presente descripción proporciona una forma de estado sólido del Compuesto A para usar en la abertura del canal de potasio Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3) en un ser humano que lo necesite.

En ciertas modalidades, los métodos y usos descritos en la presente descripción administran una forma de estado sólido del Compuesto A en forma de una composición oral farmacéuticamente aceptable que comprende la forma de estado sólido del Compuesto A (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11) y uno o más portadores o excipientes

farmacéuticamente aceptables. La cantidad de una forma de estado sólido del Compuesto A incluida en estas composiciones corresponde a una o más de las cantidades descritas en la presente descripción. En algunas modalidades, las composiciones son una dosis unitaria.

Los ejemplos de composiciones orales farmacéuticamente aceptables que comprenden una forma de estado sólido del Compuesto A incluyen formulaciones sólidas (tales como tabletas, cápsulas, pastillas para chupar, grageas, gránulos, polvos, multipartículas y películas) y formulaciones líquidas (tales como soluciones acuosas, elixires, tinturas, suspensiones y dispersiones). En una modalidad, una composición oral farmacéuticamente aceptable de una forma de estado sólido del Compuesto A incluye una suspensión o granulado pediátrico. Todas las cantidades indicadas anteriormente de una forma de estado sólido del Compuesto A pueden incluirse en tales formulaciones, por ejemplo, una cápsula que comprende 5, 10, 15, 10, 25, 30 o 35 mg de la forma de estado sólido del Compuesto A.

En una modalidad de la presente descripción, la cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de estado sólido del Compuesto A es de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 2.0 mg/kg.

En ciertas modalidades en la presente descripción, en donde se hace una comparación que involucra a un ser humano al que se le administra por vía oral una forma de estado sólido del Compuesto A en condiciones de ayuno, puede hacerse una comparación análoga que involucra a un ser humano que no ha consumido alimentos durante un período de tiempo entre aproximadamente 4 horas antes de la administración oral de la forma de estado sólido del Compuesto A hasta aproximadamente 4 horas después de la administración oral de la forma de estado sólido del Compuesto A, tal como entre aproximadamente 4, 3, 2, 1.5, 1 o 0.5 horas antes de la administración oral de la forma de estado sólido del Compuesto A hasta aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 3 o 4 horas después de la administración oral de la forma de estado sólido del Compuesto A.

En ciertas modalidades, cuando se trata un trastorno convulsivo en la presente descripción el trastorno convulsivo se selecciona de epilepsia de inicio parcial (focal), epilepsia fotosensible, síncope autoinducido, epilepsia intratable, síndrome de Angelman, epilepsia rolándica benigna, trastorno CDKL5, epilepsia de ausencia infantil y juvenil, síndrome de Dravet, epilepsia del lóbulo frontal, síndrome de deficiencia de Glut1, hamartoma hipotalámico, espasmos infantiles/síndrome de West, epilepsia mioclónica juvenil, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), epilepsia con ausencias mioclónicas, síndrome de Ohtahara, síndrome de Panayiotopoulos, epilepsia PCDH19, epilepsias mioclónicas progresivas, síndrome de Rasmussen, síndrome del cromosoma 20 en anillo, epilepsias reflejas, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia mioclónica progresiva de Lafora, síndromes neurocutáneos, complejo de esclerosis tuberosa, encefalopatía epiléptica infantil temprana, encefalopatía epiléptica de inicio temprano, epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (+), síndrome de Rett, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, autismo,

ataxia, hipotonía y discinesia paroxística. En ciertas modalidades, el trastorno convulsivo es epilepsia de inicio focal, también conocida como epilepsia de inicio parcial (focal).

En la presente descripción se describen modalidades y ejemplos adicionales. Estas modalidades y ejemplos son ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la descripción reivindicada.

5 5.3. Composiciones Farmacéuticas y Administración

En algunas modalidades, la presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden las formas de estado sólido del Compuesto A descrito en la presente descripción (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11) y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la presente descripción está dirigida a composiciones que
10 comprenden una forma de estado sólido del Compuesto A y un excipiente farmacéuticamente aceptable en una cantidad efectiva para tratar un trastorno convulsivo cuando se administra a un animal, preferentemente un mamífero, con la máxima preferencia un ser humano.

Administración de una forma de estado sólido del Compuesto A (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11), en forma pura o en una
15 composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo a través de cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes para servir utilidades similares. En una modalidad las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden prepararse mediante la combinación de una forma de estado sólido del Compuesto A que se describe en la presente descripción con un excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales
20 como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las rutas típicas de la administración de tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalatoria, parenteral, sublingual, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral, como se usa en la presente descripción incluye inyecciones subcutánea, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas descritas en
25 la presente descripción se formulan para permitir que los ingredientes activos contenidos en ellos estén biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones farmacéuticas que se administrarán a un mamífero, preferentemente a un ser humano, adoptan la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, una tableta puede ser una única unidad de dosificación, y un contenedor de un compuesto de la descripción en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación.
30 Los métodos reales para preparar tales formas de dosificación se conocen, o resultarán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, ver *The Science and Practice of Pharmacy*, última edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de estado sólido del Compuesto A descrito en la presente

descripción, tal como una forma cristalina, para el tratamiento de una enfermedad o afección de interés de acuerdo con esta descripción.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción también contienen un excipiente farmacéuticamente aceptable, que incluye cualquier agente farmacéutico que no induzca por sí mismo la producción de anticuerpos dañinos para el individuo que recibe la composición y que puede administrarse sin toxicidad indebida. En una modalidad, los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, líquidos, tales como agua, solución salina, glicerol y etanol y similares. En *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Pub. Co., N.J., edición actual) se presenta una discusión exhaustiva de excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 En una modalidad, una composición farmacéutica descrita en la presente descripción puede estar en forma de un sólido o un líquido. En un aspecto, el(los) excipiente(s) es(son) particulado(s), de manera que las composiciones están, por ejemplo, en forma de tableta o polvo. Los excipientes pueden ser líquidos, al ser las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral, líquido inyectable o un aerosol, que es útil, por ejemplo, en la administración inhalatoria.

15 En una modalidad, cuando se destina a la administración oral, una composición farmacéutica descrita en la presente descripción está preferentemente en forma sólida o forma líquida, donde las formas semisólidas, semilíquidas, en suspensión y en gel se incluyen dentro de las formas consideradas en la presente descripción como sólidas o líquidas.

En una modalidad, como una composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica descrita en la presente descripción puede formularse en polvo, gránulo, tableta comprimida, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea o formas similares. Una composición sólida de este tipo contendrá típicamente uno o más excipientes inertes o comestibles. Además, puede estar presente uno o más de lo siguiente: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etil celulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes desintegrantes tales como ácido algínico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; agentes deslizantes tal como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente saborizante tal como menta, metil salicilato, o saborizante de naranja; y un agente colorante.

25 En una modalidad, cuando la composición farmacéutica descrita en la presente descripción tiene forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un excipiente líquido tal como polietilenglicol o aceite.

En una modalidad, la composición farmacéutica descrita en la presente descripción puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para suministrar por inyección, como dos ejemplos. Cuando se destina a la

administración oral, las composiciones preferidas contienen, además de la forma de estado sólido del Compuesto A, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del sabor. En una composición destinada a administrarse por inyección, pueden incluirse uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, tampón, estabilizante y agente isotónico.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas líquidas descritas en la presente descripción, ya sean soluciones, suspensiones u otra forma similar, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tal como agua para inyección, solución salina, preferentemente salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos tales como mono- o diglicéridos sintéticos que pueden servir como solventes o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetracético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferentemente estéril.

En una modalidad, una composición farmacéutica líquida descrita en la presente descripción destinada ya sea a la administración parenteral u oral debe contener una cantidad de una forma de estado sólido del Compuesto A de manera que se obtendrá una dosificación adecuada. En una modalidad, esta cantidad es al menos el 0.01 % de la forma de estado sólido del Compuesto A en la formulación. Cuando se destina a la administración oral, esta cantidad en una modalidad puede variarse entre 0.1 y aproximadamente 70 % del peso de la composición. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas orales descritas en la presente descripción contienen entre aproximadamente el 4 % y aproximadamente el 50 % de una forma de estado sólido del Compuesto A. En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción se preparan de manera que una unidad de dosificación parenteral contiene entre el 0.01 y el 10 % por peso de una forma de estado sólido del Compuesto A antes de la dilución.

En una modalidad, la composición farmacéutica descrita en la presente descripción puede estar destinada a la administración tópica, en cuyo caso el excipiente puede comprender adecuadamente una base de solución, emulsión, ungüento o gel. La base, por ejemplo, puede comprender una o más de las siguientes: vaselina, lanolina, polietilen glicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizadores. Los agentes espesantes pueden estar presentes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si se destina a la administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones tópicas pueden contener

una concentración de una forma de estado sólido del Compuesto A de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 % p/v (peso por unidad de volumen).

En una modalidad, la composición farmacéutica descrita en la presente descripción puede estar destinada a la administración rectal, en la forma, por ejemplo, de un supositorio, que se derretirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para la administración rectal puede contener una base oleaginosa como un excipiente no irritante adecuado. Tales bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilén glicol.

En una modalidad, una composición farmacéutica descrita en la presente descripción para administración intramuscular o intratecal consistirá en una suspensión o solución de principio activo en un aceite o solución de ingrediente activo en un aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. En una modalidad, una composición farmacéutica descrita en la presente descripción para administración intravenosa o intratecal consistirá en una solución acuosa isotónica estéril que contiene, por ejemplo, ingrediente activo y dextrosa o cloruro de sodio o una mezcla de dextrosa y cloruro de sodio.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden formularse a fin de proporcionar una liberación rápida, sostenida, o retrasada del ingrediente activo, *es decir*, una forma de estado sólido del Compuesto A, después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de suministro de fármacos de liberación controlada incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Se dan ejemplos de sistemas de liberación controlada en las Patentes de Estados Unidos núms. 3,845,770 y 4,326,525 y en PJ Kuzma y otros, *Regional Anesthesia* 22 (6): 543-551 (1997), todos los cuales se incorporan en la presente descripción como referencia.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción también pueden suministrarse a través de sistemas de suministro de fármacos intranasales para terapias médicas locales, sistémicas y de nariz a cerebro. Los expertos en la técnica conocen la tecnología de Dispersión de Partículas Controladas (CPD)TM, los tradicionales frascos de pulverización nasal, inhaladores o nebulizadores para proporcionar un suministro local y sistémico efectivo de fármacos dirigidos a la región olfativa y a los senos paranasales.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción están dirigidas a un dispositivo de suministro intravaginal de fármacos de cubierta o núcleo adecuado para la administración a la hembra humana o animal. El dispositivo puede comprender el ingrediente farmacéutico activo en una matriz polimérica, rodeada por una envoltura, y capaz de liberar diariamente la forma de estado sólido del Compuesto A en un patrón de orden sustancialmente cero.

En una modalidad, la ruta de administración más adecuada de una forma de estado sólido del Compuesto A o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción dependerá de la naturaleza y la gravedad de

la afección que se esté tratando. Los expertos en la técnica también están familiarizados con la determinación de los métodos de administración (*por ejemplo*, oral, intravenosa, inhalatoria, subcutánea, rectal, etc.), formas de dosificación, excipientes farmacéuticos adecuados y otros asuntos relevantes para el suministro de una forma de estado sólido del Compuesto A a un sujeto que lo necesite.

5 En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden incluir varios materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede incluir materiales que formen una cubierta de recubrimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la cubierta de recubrimiento son típicamente inertes y pueden seleccionarse, por ejemplo, de azúcar, goma laca y otros agentes de recubrimiento entérico.

10 Alternativamente, los ingredientes activos pueden embalsarse en una cápsula de polímero.

En una modalidad, la composición farmacéutica descrita en la presente descripción en forma líquida o sólida puede incluir un agente que se une a una forma de estado sólido del Compuesto A y, por lo tanto, ayuda en el suministro de la forma de estado sólido. Los agentes adecuados que pueden actuar en esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

15 En una modalidad, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción puede consistir en unidades de dosificación que pueden administrarse como un aerosol. El término aerosol se usa para denotar una variedad de sistemas que van desde aquellos de naturaleza coloidal hasta sistemas que consisten de empaques presurizados. El suministro puede ser por un gas licuado o comprimido o por un sistema de bomba adecuado que dispense los ingredientes activos. Los aerosoles de una forma de estado sólido del Compuesto A pueden suministrarse en sistemas de una fase, bifásicos o trifásicos con el fin de suministrar el(los) ingrediente(s) activo(s). El suministro del aerosol incluye el contenedor, activadores, válvulas, subcontenedores y similares, necesarios que juntos pueden formar un kit. Un experto en la técnica, sin experimentación excesiva, puede determinar los aerosoles preferidos.

25 En una modalidad, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden prepararse mediante una metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica destinada a ser administrada por inyección puede prepararse al combinar una forma de estado sólido del Compuesto A con agua destilada estéril para formar una solución. Puede añadirse un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de forma no covalente con una forma de estado sólido del Compuesto A para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

30 En una modalidad, una forma de estado sólido del Compuesto A o una composición farmacéutica que comprende una forma de estado sólido del Compuesto A descrita en la presente descripción, tal como una forma cristalina (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8,

Forma 9, Forma 10 o Forma 11) debe administrarse en una cantidad terapéuticamente efectiva. Generalmente, una dosis diaria terapéuticamente efectiva de una forma de estado sólido del Compuesto A es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0.001 mg/kg (*es decir*, 0.07 mg) a aproximadamente 100 mg/kg (*es decir*, 7.0 g); preferentemente, una dosis terapéuticamente efectiva es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0.01 mg/kg (*es decir*, 0.70 mg) a aproximadamente 50 mg/kg (*es decir*, 3.5 g); y con mayor preferencia una dosis terapéuticamente efectiva es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 1 mg/kg (*es decir*, 70 mg) a aproximadamente 25 mg/kg (*es decir*, 1.75 g).

Los intervalos de dosis efectivas proporcionados en la presente descripción no pretenden ser limitantes y representan intervalos de dosis preferidos. Sin embargo, un experto en la materia relevante puede determinar una dosis efectiva mediante métodos bien conocidos. (ver, *por ejemplo*, Berkow y otros, Eds., *The Merck Manual*, 19^{na} edición, Merck y Co., Rahway, N.J., 2011; Brunton y otros, Eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, de Goodman y Gilman, 12^{da} edición, McGraw-Hill 2011; Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 3ra edición, ADIS Press, LTD., Williams y Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, *Pharmacology*, Little, Brown y Co., Boston, (1985); Osolci al., eds., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, edición actual, Mack Publishing Co., Easton, PA; Katzung, *Basic and Clinical Pharmacology*, Appleton y Lange, Norwalk, CT (1992)).

La dosis total requerida para cada tratamiento puede administrarse en múltiples dosis o en una sola dosis durante el transcurso del día, si se desea. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas, que son menores a la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosis se aumenta mediante incrementos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias. El presente compuesto o composición farmacéutica de diagnóstico puede administrarse solo o junto con otros productos de diagnóstico y/o farmacéuticos dirigidos a la patología, o dirigidos a otros síntomas de la patología. Las cantidades efectivas de la forma de estado sólido del Compuesto A son de aproximadamente 0.1 µg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, administrados a intervalos de 4-72 horas, durante un período de 2 horas hasta 1 año, y/o cualquier intervalo o valor en el mismo, tal como 0.0001-0.001, 0.001-0.01, 0.01-0.1, 0.1-1.0, 1.0-10, 5-10, 10-20, 20-50 y 50-100 mg/kg, en los intervalos de 1-4, 4-10, 10-16, 16-24, 24-36, 36-48, 48-72 horas, para un período de 1-14, 14-28, o 30-44 días, o 1-24 semanas, o cualquier intervalo o valor de estos.

En una modalidad, los receptores de la administración de una forma de estado sólido del Compuesto A o una composición farmacéutica que comprende una forma de estado sólido del Compuesto A como se describe en la presente descripción pueden ser cualquier animal, tal como mamíferos. Entre los mamíferos, los receptores preferidos son los mamíferos de los órdenes Primate (incluidos humanos, simios y monos), Artiodactyla (incluidos caballos, cabras, vacas, ovejas, cerdos), Rodentia (incluidos ratones, ratas y hámsteres), Lagomorfa

(incluidos conejos) y Carnívora (incluidos gatos y perros). Entre las aves, los receptores preferidos son los pavos, los pollos y otros miembros del mismo orden. Los destinatarios más preferidos son los humanos.

5.4. Métodos de preparación de formas cristalinas de estado sólido del compuesto A

En ciertas modalidades, la presente descripción proporciona un método para preparar una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A como se describe en la presente descripción (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11), por ejemplo, mediante recristalización a partir de otra forma del Compuesto A.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para preparar el Compuesto A Forma 2 a partir del Compuesto A Forma 1, por ejemplo, mediante la formación de una suspensión del Compuesto A Forma 1 en una solución de alcohol-agua (por ejemplo, etanol-agua), al agitar opcionalmente la suspensión (por ejemplo, a temperatura ambiente), enfriar la suspensión y separar la suspensión (por ejemplo, por centrifugación) para preparar el Compuesto A Forma 2.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para preparar el Compuesto A Forma 3 a partir del Compuesto A Forma 2 y el Compuesto A Forma 4, por ejemplo, al formar una suspensión del Compuesto A Forma 2 y el Compuesto A Forma 4 en un solvente halocarbonado (por ejemplo, diclorometano), opcionalmente agitar la suspensión (por ejemplo, a temperatura ambiente), enfriar la suspensión y separar la suspensión (por ejemplo, mediante centrifugación) para preparar el Compuesto A Forma 3.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para preparar el Compuesto A Forma 4 a partir del Compuesto A Forma 1, por ejemplo, al disolver el Compuesto A Forma 1 en un solvente alcohólico tibio (por ejemplo, etanol a 40 °C), enfriar la suspensión, agregar un antisolvente (por ejemplo, agua) y separar el precipitado (por ejemplo, por centrifugación) para preparar el Compuesto A Forma 4.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para preparar el Compuesto A Forma 5 a partir del Compuesto A Forma 1, por ejemplo, al formar una suspensión del Compuesto A Forma 1 en un solvente de cetona acíclica (por ejemplo, metil isobutil cetona), añadir opcionalmente más Compuesto A Forma 1, tratar la suspensión con uno o más ciclos de calentamiento y enfriamiento (por ejemplo, entre 40 °C y temperatura ambiente), y separar la suspensión (por ejemplo, por filtración) para preparar el Compuesto A Forma 5.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para preparar el Compuesto A Forma 6 a partir del Compuesto A Forma 1, por ejemplo, al formar una suspensión del Compuesto A Forma 1 en una solución etérea-agua (por ejemplo, tetrahidrofurano-agua), añadir opcionalmente Compuesto A Forma 1 adicional, tratar la suspensión con uno o más ciclos de calentamiento y enfriamiento (por ejemplo, entre 40 °C y temperatura ambiente), y separar la suspensión (por ejemplo, por filtración) para preparar el Compuesto A Forma 6.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para preparar el Compuesto A Forma 7 a partir del Compuesto A Forma 1, por ejemplo, al formar una suspensión del Compuesto A Forma 1 en un solvente etéreo (por ejemplo, tetrahidrofurano) o una solución de cetona-agua (por ejemplo, acetona-agua), agregar opcionalmente Compuesto A Forma 1 adicional, tratar la suspensión con uno o más ciclos de calentamiento y enfriamiento (por ejemplo, entre 40 °C y temperatura ambiente), y separar la suspensión (por ejemplo, por filtración) para preparar el Compuesto A Forma 7.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para preparar el Compuesto A Forma 8 a partir del Compuesto A Forma 1, por ejemplo, al formar una suspensión del Compuesto A Forma 1 en un solvente de cetona cíclica (por ejemplo, ciclohexanona), añadir opcionalmente Compuesto A Forma 1 adicional, tratar la suspensión con uno o más ciclos de calentamiento y enfriamiento (por ejemplo, entre 40 °C y temperatura ambiente), separar la suspensión (por ejemplo, mediante filtración) y permitir la evaporación lenta del sobrenadante para preparar el Compuesto A Forma 8.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para preparar el Compuesto A Forma 9 a partir del Compuesto A Forma 4, por ejemplo, al colocar el Compuesto A Forma 4 en un portamuestras VT-XRPD, opcionalmente presionar el Compuesto A Forma 4 antes de agregarlo al portamuestras VT-XRPD, y tratar con uno o más ciclos de escaneo y calentamiento (por ejemplo, entre 25 °C y 140 °C), para preparar el Compuesto A Forma 9.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para preparar el Compuesto A Forma 9 a partir del Compuesto A Forma 1, por ejemplo, al disolver en un solvente alcohólico (por ejemplo, metanol), añadir ácido acuoso (por ejemplo, ácido sulfúrico 1 M), añadir un antisolvente (por ejemplo, agua) y separar el precipitado (por ejemplo, mediante filtración) para preparar el Compuesto A Forma 9.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para preparar el Compuesto A Forma 10 a partir del Compuesto A Forma 1, por ejemplo, al suspender el Compuesto A Forma 1 en un solvente etéreo (por ejemplo, tetrahidrofurano), diluir la suspensión en más solvente etéreo (por ejemplo, tetrahidrofurano), tratar la suspensión con uno o más ciclos de calentamiento y enfriamiento (por ejemplo, entre 40 °C y temperatura ambiente), separar la suspensión (por ejemplo, por centrifugación) para preparar el Compuesto A Forma 10.

En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para preparar el Compuesto A Forma 11 a partir del Compuesto A Forma 1, por ejemplo, al formar una suspensión del Compuesto A Forma 1 en un solvente alcohólico (por ejemplo, etanol), agitar y enfriar la suspensión (por ejemplo, a las 5 °C), calentar la suspensión hasta la disolución y enfriar la solución (por ejemplo, a 5 °C), y tratar con uno o más ciclos de calentamiento y enfriamiento (por ejemplo, entre 40 °C y temperatura ambiente), separar la suspensión (por ejemplo, por centrifugación) para preparar el Compuesto A Forma 11.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un método para preparar una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéutico y una forma cristalina de estado sólido del Compuesto A descrito en la presente descripción (por ejemplo, Forma 1, Forma 2, Forma 3, Forma 4, Forma 5, Forma 6, Forma 7, Forma 8, Forma 9, Forma 10 o Forma 11), tal como combinar la forma cristalina de estado sólido del Compuesto A con el excipiente farmacéutico para formar la composición farmacéutica.

6. EJEMPLOS

6.1. Métodos de análisis

Las formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A se caracterizaron mediante uno o más de los siguientes métodos analíticos. Se entiende que pueden usarse instrumentos similares para generar datos equivalentes:

10 6.1.1. A. Difracción de rayos X de polvos (XRPD)

El análisis por XRPD se llevó a cabo en un PANalytical X'pert pro con detector PIXcel (128 canales), mediante escaneo de las muestras entre 3 y 35° 2 θ . El material se trituyó suavemente para liberar cualquier aglomerado y se cargó en una placa de pocillos múltiples con una película polimérica Kapton o Mylar para soportar la muestra. Luego, la placa de múltiples pocillos se colocó en el difractómetro y se analizó mediante el uso de radiación Cu K ($\alpha_1 \lambda = 1.54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1.54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$; $\alpha_1 : \alpha_2$ relación = 0.5) funcionando en modo de transmisión (tamaño de paso 0.0130° 2 θ , tiempo de paso 18.87 s) mediante el uso de ajustes de generador de 40 kV/40 mA. Los datos se visualizaron y las imágenes se generaron mediante el uso de la aplicación de escritorio HighScore Plus 4.7 (PANalytical, 2017).

20 6.1.2. B. Microscopía de luz polarizada (PLM)

La presencia de cristalinidad (birrefringencia) se determinó mediante el uso de un microscopio Olympus BX50, equipado con lentes de polarización cruzada y una cámara Motic. Las imágenes se capturaron mediante el uso de Motic Images Plus 2.0. Todas las imágenes se registraron mediante el uso del objetivo de 20x, a menos que se indique de cualquier otra manera. Todas las imágenes se recopilaron con polarizadores cruzados y no cruzados para resaltar las áreas de birrefringencia.

25 6.1.3. C. Microscopía de Luz de Etapa Caliente

Los eventos térmicos se monitorearon visualmente mediante el uso de una platina caliente Linkam THM600 calibrada conectada con una unidad de controlador acoplada a un microscopio de luz polarizada Olympus BX50 equipado con una cámara Motic y software de captura de imágenes (Motic Images Plus 2.0). Se colocó una cantidad suficiente de material sobre un cubreobjetos de microscopio y se calentó a una velocidad de 10 °C/min con imágenes tomadas a intervalos de rutina para documentar cualquier transición térmica. Todas las imágenes se registraron mediante el uso del objetivo 10x, a menos que se indique de cualquier otra manera. Se usó el siguiente programa de calentamiento para todas las muestras:

1. El calentamiento inicial desde temperatura ambiente hasta 100 °C se llevó a cabo a 10 °C/min, con imágenes tomadas en cada incremento de 10 °C.
2. El calentamiento entre 100 °C y 160 °C se llevó a cabo a 1 °C/min, con imágenes tomadas en cada incremento de 1 °C.
- 5 3. El calentamiento final entre 160 °C y 200 °C se llevó a cabo a 10 °C/min, con imágenes tomadas cada 10 °C.

6.1.4. D. Análisis termogravimétrico/Térmico Diferencial (TG/DTA)

Aproximadamente, se pesaron 5 mg de material en un platillo abierto de aluminio y se cargaron en un analizador termogravimétrico/térmico diferencial simultáneo (TG/DTA), y se mantuvo a temperatura ambiente. Después la muestra se calentó a una velocidad de 10 °C/min de 20 °C hasta 400 °C tiempo durante el cual se registró el cambio en el peso de la muestra junto con cualquier evento térmico diferencial (DTA). Se usó nitrógeno como gas de purga, con una tasa de flujo de 300 cm³/min.

6.1.5. E. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Aproximadamente, se pesaron 5 mg de material en un platillo de aluminio para DSC y se selló no herméticamente con una tapa de aluminio perforado. El platillo de muestra se cargó después en un Seiko DSC6200 (equipado con un enfriador), se enfrió y se mantuvo a 20 °C. Una vez que se obtuvo una respuesta estable de flujo térmico, la muestra y la referencia se calentaron hasta 220 °C a una velocidad de barrido de 10 °C/min y se monitoreó la respuesta del flujo térmico resultante. Se usó nitrógeno como gas de purga, a una tasa de flujo de 50 cm³/min. Luego se obtuvieron datos análogos en un ciclo de enfriamiento, donde la muestra (inicialmente a 220 °C) se enfrió a una velocidad de barrido de 10 °C/min hasta alcanzar una temperatura final de 20 °C. Después de mantener la muestra a 20 °C durante 3 min, se realizó un segundo ciclo de calentamiento. Este segundo ciclo de calentamiento se realizó a una velocidad de barrido de 10 °C/min hasta una temperatura final de 220 °C y fue seguido por un mantenimiento de 5 min a 220 °C.

6.1.6. F. Titulación Coulométrica de Karl Fischer (KF)

Se pesaron con precisión aproximadamente 10-15 mg de material sólido en un frasco. A continuación, el sólido se introdujo manualmente en la celda de titulación de un titulador compacto Mettler Toledo C30. El frasco se volvió a pesar después de la adición del sólido y el peso del sólido añadido se introdujo en el instrumento. La titulación se inició una vez que la muestra se había disuelto completamente en la celda. El contenido de agua fue calculado automáticamente por el instrumento como un porcentaje y los datos se imprimieron.

6.1.7. G. Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

La espectroscopía infrarroja se llevó a cabo en un espectrómetro Bruker ALPHA P. Se colocó suficiente material en el centro de la placa del espectrómetro y los espectros se obtuvieron mediante el uso de los siguientes parámetros:

5	Resolución:	4 cm ⁻¹
	Tiempo de Escaneo del Fondo:	16 escaneos
	Tiempo de Escaneo de Muestra:	16 escaneos
	Recogida de datos:	4000 hasta 400 cm ⁻¹
	Espectro de resultados:	Transmitancia
10	Programa informático:	OPUS versión 6

6.1.8. H. ¹H Resonancia Magnética Nuclear (¹H NMR)

¹Los experimentos de H NMR se realizaron en un espectrómetro Bruker AVIIIHD equipado con una criosonda DCH que funciona a 500.12 MHz para protones. Los experimentos se realizaron en DMSO-d₆ deuterado y cada muestra se preparó a una concentración de aproximadamente 10 mM.

15 6.1.9. I. Sorción gravimétrica de vapor (GVS)

Se colocaron aproximadamente 10-20 mg de muestra en un platillo de balanza de sorción de vapor de malla y se cargaron en una balanza analítica de Sorción de Humedad IGASorp de Hiden Analytical. La muestra se sometió a un perfil de rampa a partir de 40-90 % de humedad relativa (RH) en incrementos del 10 %, manteniendo la muestra en cada etapa hasta que se alcanzó un peso estable (98 % de terminación de la etapa, longitud mínima de la etapa de 30 minutos, máxima longitud de la etapa 60 minutos) a 25°C. Después de la terminación del ciclo de sorción, la muestra se secó mediante el uso del mismo procedimiento hasta 0 % de RH, y finalmente se llevó de nuevo al punto inicial de 40 % de RH, mediante el uso de los mismos parámetros descritos anteriormente. Se realizaron dos ciclos completos. Se representó gráficamente el cambio de peso durante los ciclos de sorción/desorción, lo que permitió determinar la naturaleza higroscópica de la muestra.

25 6.1.10. J. Difracción de rayos X de polvos a Temperatura Variable (VT-XRPD)

El análisis por VT-XRPD se llevó a cabo en un difractómetro Philips X'Pert Pro Multipropósito equipado con una cámara de temperatura. Las muestras se cargaron en la platina VT y se escanearon entre 4 y 35.99 °2θ mediante el uso de radiación Cu K ($\alpha_1 \lambda = 1.54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1.54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$; $\alpha_1 : \alpha_2$ relación = 0.5) funcionando en geometría Bragg-Brentano (tamaño de la etapa 0.008 °2θ) mediante el uso de configuraciones de generador de 40 kV / 40 mA. Las mediciones se realizaron en varios perfiles de temperatura. Cualquier retención a temperaturas específicas se describe en los perfiles de temperatura para muestras individuales.

6.1.11. K. Cromatografía líquida de Alta Resolución-Detección Ultravioleta (HPLC-UV)

Se realizó HPLC-UV en el Compuesto A con los siguientes parámetros:

Columna: LC 201/216 Waters Acquity C18 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m
 Temperatura de la columna: 50 °C
 Temperatura del automuestreador: Ambiente
 Longitud de onda UV: 265 nm
 Volumen de inyección: 2.00 μ L
 Tasa de flujo: 0.75 mL/min
 Fase móvil A: 0.1 % de TFA en 90:10 v/v% de Agua:Acetonitrilo
 Fase móvil B: 0.1 % TFA en Acetonitrilo
 Diluyente: 75:25 v/v% Acetonitrilo:Agua

10 Programa de gradiente:

Tiempo (minutos)	Fase Móvil A [%]	Fase Móvil B [%]
0.0	100	0
8.0	20	80
10.0	20	80
10.1	100	0
12.0	100	0

Nota: Cualquier pico no integrado en los resultados estuvo presente en el blanco.

6.1.12. L. Cromatografía de gases (GC)

Se realizó GC en el Compuesto A con los siguientes parámetros:

15 Columna: Agilent J&W DB-624 30 m x 0.32 mm 1.8 μ m d.f. o
 equivalente
 Temperatura del Horno: 35 °C (mantener 0.5 min) hasta 45°C @ 16.5°C/min hasta 70 °C
 @ 5.0 °C/min hasta 220 °C @ 30.0 °C/min
 Tasa de flujo: 2.2 mL/min (flujo constante)
 20 Gas portador: Hidrógeno
 Modo de Inyección: Dividido
 Temperatura de Inyección: 225 °C
 Relación de División de Inyección: 5:1
 Temperatura del Detector: 270 °C
 25 Detector de Hidrógeno: 40.0 mL/min
 Detector de Aire: 400 mL/min
 Flujo de reposición: 30.0 mL/min

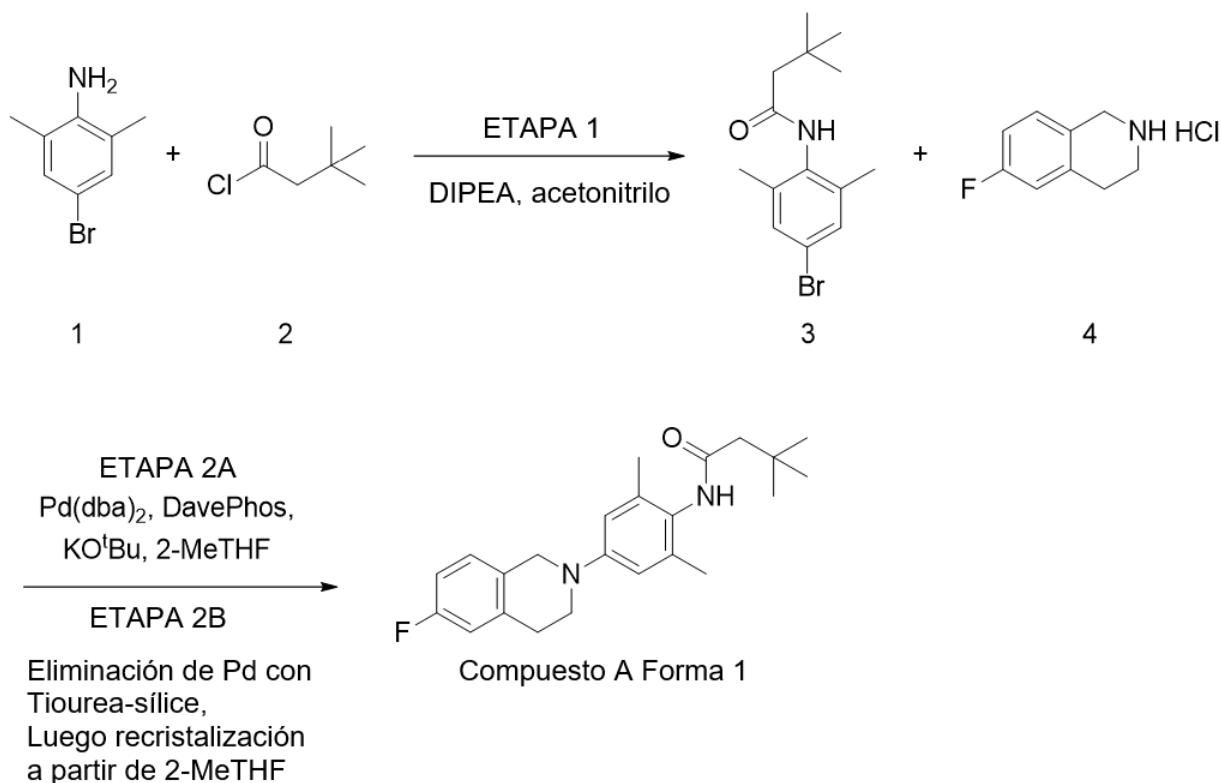
	Gas de reposición:	Aire
	Parámetros del espacio libre:	
	Temperatura del horno:	100 °C
	Temperatura del lazo:	110 °C
5	Temperatura de la Línea de Transferencia:	150 °C
	Tiempo de equilibrio del frasco:	10.0 min
	Tiempo de Presurización:	0.2 min
	Tiempo de llenado del lazo:	0.2 min
	Tiempo de equilibrio del lazo:	0.05 min
10	Volumen del lazo:	1 mL
	Tiempo de inyectar:	1.0 min
	Agitación de frascos:	Alto
	Tiempo del ciclo del GC:	15 min
	6.1.13. M. Distribución del tamaño de partícula (PSD)	
15	Aproximadamente se pesaron 60 mg de muestra en un frasco de centelleo de 20 mL. Se añadieron 10 mL de dispersante y se mezcló. La muestra se sonicó durante 30 segundos, luego se agitó completamente con una pipeta y se agregó a la unidad de dispersión para lograr un oscurecimiento del 8-20 %. Las mediciones se tomaron de acuerdo con los siguientes parámetros:	
	Absorción	1.0
20	RI de partículas	1.56
	RI del dispersante	1.39
	Dispersante	0.05 % p/v span-85 en heptano
	Velocidad de agitación	2000 rpm
	Límites de oscurecimiento	8-20 %
25	Tiempo de sonicación	30 segundos
	Mediciones	3 x 10s
	Fondo	10s
	Modelo de análisis	Propósito general
	Sensibilidad	Normal
30	Forma de Partícula	Irregular

6.2. Preparación del Compuesto A y Formas de Estado Sólido del Compuesto A

6.2.1. A. Preparación del Compuesto A Forma 1

En una modalidad, el Compuesto A Forma 1 se preparó como se establece en el siguiente Esquema de Reacción en donde los compuestos (1), (2), (3) y (4) están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica:

ESQUEMA DE REACCIÓN



Etapa 1: Una solución de acetonitrilo de 4-bromo-2,6-dimetilanilina (Compuesto 1) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. A la solución del Compuesto 1 se añadió cloruro de *tert*-butilacetilo (Compuesto 2) durante un período de 90 minutos, mientras se mantiene una temperatura más abajo de 10 °C. Luego, la mezcla se diluyó con acetonitrilo y la solución se calentó hasta 20-25 °C y se agitó durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua de proceso y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. Después los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío, se lavaron dos veces con agua de proceso y se secaron bajo nitrógeno durante un mínimo de 2 horas. Después la torta de filtración se dejó secar más bajo N₂ a 50 °C en un horno de vacío para obtener *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida (Compuesto 2).

Etapa 2A: Se hizo reaccionar *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-3,3-dimetilbutanamida (Compuesto 3) con 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (Compuesto 4) y *tert*-butóxido de potasio en 2-metiltetrahydrofurano (2-MeTHF). La mezcla se burbujeó con nitrógeno (N₂) gaseoso durante 1 hora, luego se añadió

bis(dibencilidenacetona) paladio (Pd(dba)₂) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamina)bifenilo (DavePhos) y la mezcla se calentó hasta 77 °C bajo atmósfera de N₂ y se agitó durante 12 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 40 °C y se diluyó con 2-MeTHF. La solución se diluyó adicionalmente con Agua para Inyección (WFI), la mezcla se enfrió hasta 25 °C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla bifásica resultante se dejó sedimentar durante un mínimo de 1 hora antes de la separación. A continuación, se eliminaron las fases acuosa y orgánica y se enjuagó el reactor con 2-MeTHF adicional.

Etapas 2B: Los extractos orgánicos combinados se agregaron a un reactor separado, cargado con SiliaMetS-DMT[®] y se diluyeron con 2-MeTHF adicional. La mezcla se purgó cinco veces con nitrógeno y se agitó a 45 °C durante un mínimo de 4 horas. Luego, la mezcla se filtró y los sólidos se enjuagaron con 2-MeTHF a 50 °C y luego se enfriaron hasta aproximadamente 20-30 °C. Luego se repitió el tratamiento con SiliaMetS-DMT[®] una vez más de manera idéntica a la descrita anteriormente.

Luego se agregó una solución al 10 % de *n*-heptano en 2-MeTHF a la solución del Compuesto A Forma 1 en 2-MeTHF aislada después del tratamiento con SiliaMetS-DMT[®]. La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 15 minutos hasta que todos los sólidos parecieran disolverse. A continuación, la solución se enfrió, se diluyó más con 2-MeTHF y se concentró *al vacío*. Luego, la solución concentrada se diluyó una vez más con 2-MeTHF y se calentó hasta 50 °C durante 15 minutos. A continuación, la solución se enfrió, se diluyó con 2-MeTHF adicional y se concentró *al vacío* hasta que los sólidos fueran evidentes. Luego, la solución se calentó a reflujo para disolver todos los sólidos presentes, luego se diluyó con *n*-heptano, enfriado y concentrado *al vacío*. Luego se diluyó la solución concentrada con *n*-heptano, se concentró *al vacío* y los sólidos se filtraron, se enjuagaron con el filtrado y dos veces con una solución al 10 % de *n*-heptano en 2-MeTHF. Los sólidos filtrados se secaron al vacío, luego se transfirieron a un horno de vacío y se secaron más.

Luego, los sólidos se recrystalizaron por segunda vez en 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) que previamente se había burbujeado con N₂ durante un mínimo de 15 minutos. Tras la adición de los sólidos, la mezcla se roció durante 15 minutos adicionales con N₂ y luego se calentó hasta 76 °C. A continuación, la solución se enfrió hasta 20-25 °C y se agitó durante un mínimo de 1 hora. A continuación, la suspensión se filtró y los sólidos se mantuvieron bajo un flujo estable de N₂. La torta de filtración se enjuagó con heptano y luego se dejó secar bajo una manta de N₂ antes de transferirla a un horno de vacío y se calentó hasta 50 °C bajo una atmósfera de N₂ para producir el Compuesto A Forma 1 (ver Figura 1).

6.2.2. B. Preparación del Compuesto A Forma 2

En una modalidad, el Compuesto A Forma 2 se preparó primero mediante la suspensión de aproximadamente 500 mg de Compuesto A Forma 1 en aproximadamente 3 mL de solución de etanol:agua (10:90 % v/v). A continuación, la suspensión se agitó durante aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente antes de almacenarla a 5 °C durante aproximadamente 72 horas. A continuación, la suspensión se separó por

centrifugación y los sólidos húmedos se secaron al vacío a 40 °C durante aproximadamente 24 horas. Se encontró que el material seco resultante era el Compuesto A Forma 2 que tenía el patrón XRPD representado en la Figura 8.

6.2.3. C. Preparación del Compuesto A Forma 3

5 En una modalidad, el Compuesto A Forma 3 se preparó al pesar aproximadamente 15 mg de Compuesto A Forma 2 y Compuesto A Forma 4 en un frasco de vidrio de 2 mL. Se añadió una alícuota de diclorometano al frasco a temperatura ambiente hasta que se formó una suspensión móvil. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. Los sólidos observados se aislaron y se caracterizaron por XRPD y se encontró que eran el Compuesto A Forma 3 que tenía el patrón de XRPD
10 representado en la Figura 16.

6.2.4. D. Preparación del Compuesto A Forma 4

En una modalidad, el Compuesto A Forma 4 se preparó al disolver aproximadamente 250 mg de Compuesto A Forma 1 en aproximadamente 3.5 ml de etanol a 40 °C. Después de 1 hora a 40 °C, la solución se enfrió hasta 20 °C a una velocidad de 0.2 °C/min. La solución se mantuvo a 20 °C durante 1 hora antes de enfriarse
15 hasta 5 °C a 0.1 °C/min. Después de 18 horas a 5 °C, se añadieron 15 ml de agua como antisolvente y luego se mantuvo a 5 °C durante 2 horas antes de la separación mediante el uso de centrifugación. A continuación, se analizó la concentración del licor madre mediante HPLC. El sólido húmedo se secó al vacío a 40 °C durante aproximadamente 2 horas antes de analizarlo. Se encontró que el material seco resultante era el Compuesto de Forma 4 que tenía el patrón XRPD representado en la Figura 17.

20 6.2.5. E. Preparación del Compuesto A Forma 5

En una modalidad, se añadieron aproximadamente 40 mg del Compuesto A Forma 1 a 500 µL de metil isobutil cetona para preparar una suspensión. Si se producía disolución durante la preparación, se añadía una cantidad adicional de Compuesto A Forma 1. La suspensión resultante se sometió a ciclos sucesivos de calor y enfriamiento de 4 horas entre 40 °C y temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla resultante se filtró y
25 los sólidos húmedos aislados se analizaron por XRPD y se encontró que eran el Compuesto de Forma 5 que tenía el patrón de XRPD representado en la Figura 25.

6.2.6. F. Preparación del Compuesto A Forma 6

En una modalidad, se añadieron aproximadamente 40 mg del Compuesto A Forma 1 a 300 µL de tetrahidrofurano/agua (99:1) para preparar una suspensión. Si se producía disolución durante la preparación,
30 se añadía una cantidad adicional de Compuesto A Forma 1. La suspensión resultante se sometió a ciclos sucesivos de calor y enfriamiento de 4 horas entre 40 °C y temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla resultante se filtró y los sólidos húmedos aislados se analizaron por XRPD y se encontró que eran el Compuesto de Forma 6 que tenía el patrón de XRPD representado en la Figura 26.

6.2.7. G. Preparación del Compuesto A Forma 7

En una modalidad, se añadieron aproximadamente 40 mg del Compuesto A Forma 1 a 300 μ L de tetrahidrofurano para preparar una suspensión. Si se producía disolución durante la preparación, se añadía una cantidad adicional de Compuesto A Forma 1. La suspensión resultante se sometió a ciclos sucesivos de calor y enfriamiento de 4 horas entre 40 °C y temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla resultante se filtró y los sólidos húmedos aislados se analizaron por XRPD y se encontró que eran el Compuesto de Forma 7 que tenía el patrón de XRPD representado en la Figura 27.

[0100] En otra modalidad, se añadieron aproximadamente 40 mg del Compuesto A Forma 1 a 1500 μ L de acetona/agua (75:25) para preparar una suspensión. Si se producía disolución durante la preparación, se añadía una cantidad adicional de Compuesto A Forma 1. La suspensión resultante se sometió a ciclos sucesivos de calor y enfriamiento de 4 horas entre 40 °C y temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla resultante se filtró y los sólidos húmedos aislados se analizaron por XRPD y se encontró que eran el Compuesto de Forma 7 que tenía el patrón de XRPD representado en la Figura 27.

6.2.8. H. Preparación del Compuesto A Forma 8

En una modalidad, se añadieron aproximadamente 40 mg del Compuesto A Forma 1 a 300 μ L de ciclohexanona para preparar una suspensión. Si se producía disolución durante la preparación, se añadía una cantidad adicional de Compuesto A Forma 1. La suspensión resultante se sometió a ciclos sucesivos de calor y enfriamiento de 4 horas entre 40 °C y temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla resultante se filtró y el sobrenadante se transfirió a un frasco y se dejó sin tapar para que se evaporara a temperatura ambiente. Cuando se obtuvo suficiente material, el material se analizó por XRPD y se encontró que era el Compuesto de Forma 8 que tenía el patrón de XRPD representado en la Figura 28.

6.2.9. I. Preparación del Compuesto A Forma 9

En una modalidad, se colocó una muestra del Compuesto A Forma 4 en un portamuestras VT-XRPD y se presionó antes de cargarla en el VT-XRPD y se calentó por encima de aproximadamente 140 °C y luego se enfrió mediante el uso del método de más abajo en la **Tabla 13**.

Tabla 13. Procedimiento VT-XRPD para la Producción de la Forma 9

Temperatura	Procedimiento
25 °C	Escanee y luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura
50 °C	Escanee y luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura
60 °C	Escanee y luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura
70 °C	Escanee y luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura
80 °C	Escanee y luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura

90 °C	Escanee y luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura
100 °C	Escanee y espere 5 minutos, luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura
110 °C	Escanee y espere 5 minutos, luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura
120 °C	Escanee y espere 5 minutos, luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura
130 °C	Escanee y espere 5 minutos, luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura
140 °C	Escanee y luego enfríe a la temperatura de inicio
25 °C	Escanear a temperatura

Se encontró que el material seco resultante era el Compuesto A Forma 9 que tenía el patrón XRPD representado en la Figura 29.

En otra modalidad, el Compuesto A Forma 9 se preparó al añadir metanol (3 ml) a aproximadamente 500 mg del Compuesto A Forma 1 seguido de la adición de ácido sulfúrico acuoso (1 M, 1425 µl, 1.05 eq.). Después de aproximadamente 2 minutos, se añadió agua (5 ml) como antisolvente, lo que provocó la precipitación para fabricar una suspensión espesa. El sólido se filtró y analizó por XRPD y se encontró que era el Compuesto A Forma 9 que tenía el patrón de XRPD representado en la Figura 29.

6.2.10. J. Preparación del Compuesto A Forma 10

En una modalidad, se pesaron aproximadamente 500 mg del Compuesto A Forma 1 en un frasco de centelleo de 20 ml. Se añadieron alícuotas de 500 µl de tetrahidrofurano hasta que se formó una suspensión móvil. Se añadieron 2 mL de tetrahidrofurano. La muestra se sometió a un ciclo de temperatura entre ambiente y 40 °C en ciclos de 1 hora durante aproximadamente 4 horas. El sólido observado se aisló por centrifugación y se caracterizó por XRPD y se encontró que era el Compuesto A Forma 10 como se representa en la Figura 37.

6.2.11. K. Preparación del Compuesto A Forma 11

En una modalidad, el Compuesto A Forma 11 se preparó al disolver aproximadamente 500 mg del Compuesto A Forma 1 en aproximadamente 3 ml de etanol. La suspensión resultante se agitó durante aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente antes de almacenarla a 5 °C durante aproximadamente 90 horas. Una muestra, analizada por XRPD, indicó que el material era el Compuesto A Forma 4. A continuación, la suspensión se calentó hasta 40 °C durante aproximadamente 2 horas hasta que el sólido se disolvió por completo. El material se almacenó a 5 °C durante 72 horas. A continuación, la suspensión se sometió a un ciclo de temperatura entre la temperatura ambiente y 40 °C durante aproximadamente 72 horas. A continuación, la suspensión se separó

por centrifugación y los sólidos húmedos se secaron a temperatura ambiente durante 18 horas antes de secarlos al vacío a 40 °C durante aproximadamente 6 horas. El material seco resultante fue analizado por XRPD para ser el Compuesto A Forma 11 que tiene el patrón de XRPD representado en la Figura 39.

6.3. Caracterización de las Formas de Estado Sólido del Compuesto A

5 6.3.1. A. Caracterización del Compuesto A Forma 1

En una modalidad, la presente descripción proporciona una forma sólida del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 2. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el Compuesto A Forma 2 que tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al representado en la Figura 1. En otras modalidades, la presente descripción proporciona una mezcla de Compuesto A Forma 2 y Compuesto A Forma 3, en la que predomina el Compuesto A Forma 2. Estas formas pueden distinguirse por XRPD (ver Figura 1).

En una modalidad, el análisis por PGM del Compuesto A Forma 1 mostró partículas pequeñas sin una morfología clara, algo de aglomeración y birrefringencia (ver Figura 2).

En otra modalidad, el análisis por TG del Compuesto A Forma 1 mostró una pérdida de peso del 0.6 % hasta 15 200 °C, seguida de descomposición. Se observa un evento térmico complejo en el DTA al inicio 184 °C, con un pico endotérmico a 186 °C, un pico exotérmico a 188 °C y un pico endotérmico más grande a 193 °C (ver Figura 3).

En otra modalidad, el análisis por DSC del Compuesto A Forma 1 con calor inicial mostró un evento térmico complejo al inicio a 184 °C, con un pico endotérmico a 186 °C, un pico exotérmico a 188 °C y un pico 20 endotérmico mayor a 193 °C (ver Figura 4). El ciclo de enfriamiento mostró un pico exotérmico al inicio a 153 °C, con un pico a 151 °C (ver Figura 5). El segundo calor mostró dos eventos endotérmicos; uno pequeño al inicio 185 °C, con un pico a 187 °C, y un segundo pico más grande al inicio 191 °C, con un pico a 193 °C (ver Figura 6).

El Compuesto A Forma 1 se analizó por ¹H NMR después de la disolución en DMSO-d₆. En una modalidad, 25 el espectrógrafo resultante de ¹H NMR (ver Figura 7) mostró consistencia con la estructura del Compuesto A Forma 1.

6.3.2. B. Caracterización del Compuesto A Forma 2

En una modalidad, la presente descripción se refiere a una forma de estado sólido del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 2. En algunas modalidades, la presente 30 descripción proporciona el Compuesto A Forma 2 que tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al representado en la Figura 8.

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de uno o más picos del patrón de XRPD de la composición seleccionados de los enumerados en la **Tabla 1** más abajo.

Tabla 1. Compuesto A Forma 2 Picos XRPD

Pico núm.	Pos. [°2 θ]	espaciado d [Å]	Altura [conteos]	Rel. Int. [%]
1	5.5139	16.02804	2184.86	69.89
2	7.1405	12.38014	368.19	11.78
3	8.1338	10.87038	149.51	4.78
4	11.0081	8.03759	3125.97	100
5	11.5343	7.67211	1545.01	49.42
6	12.9135	6.85563	582.53	18.64
7	13.6473	6.48861	353.43	11.31
8	14.1422	6.26266	456.89	14.62
9	14.6119	6.06237	776.04	24.83
10	14.9124	5.94089	1246.87	39.89
11	15.3496	5.77263	385.8	12.34
12	16.5426	5.35893	1285.32	41.12
13	17.291	5.12861	78.64	2.52
14	18.1679	4.88302	710.37	22.72
15	19.1749	4.62879	2077.87	66.47
16	19.8994	4.46188	336.46	10.76
17	20.4374	4.34561	1087.39	34.79
18	20.8344	4.26369	2041.58	65.31
19	21.169	4.19705	594.79	19.03
20	21.4806	4.13686	1694.01	54.19
21	22.4725	3.95647	744.1	23.8
22	22.681	3.92057	1199.9	38.38
23	22.9286	3.87879	777.68	24.88
24	23.7574	3.74532	423.21	13.54
25	24.1837	3.68025	908.84	29.07
26	25.1025	3.54759	187.88	6.01

Pico núm.	Pos. [2θ]	espaciado d [Å]	Altura [conteos]	Rel. Int. [%]
27	25.6658	3.47099	166.65	5.33
28	26.8125	3.3251	121.59	3.89
29	28.1745	3.16738	61.53	1.97
30	28.937	3.08563	61.98	1.98
31	30.2008	2.95933	110.63	3.54
32	31.7616	2.81737	150.45	4.81
33	33.116	2.70518	61.87	1.98

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de dos o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 1**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de tres o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 1**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de cuatro o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 1**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de cinco o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 1**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de seis o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 1**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de siete o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 1**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de ocho o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 1**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de todos los picos en la **Tabla 1** en el patrón XRPD de la composición.

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de al menos ocho picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los ocho picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 1** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de al menos siete picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los siete picos más intensos

(basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 1** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de al menos seis picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los seis picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 1** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de al menos cinco picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los cinco picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 1** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ . Por ejemplo, en ciertas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de al menos los siguientes cinco picos en el patrón de XRPD de la composición: aproximadamente 5.51, aproximadamente 11.01, aproximadamente 19.17, aproximadamente 20.83 y aproximadamente 21.48 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de al menos cuatro picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los cuatro picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 1** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ . Por ejemplo, en ciertas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de al menos los siguientes cuatro picos en el patrón de XRPD de la composición: aproximadamente 5.51, aproximadamente 11.01, aproximadamente 19.17 y aproximadamente 20.83 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de al menos tres picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los tres picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 1** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ . Por ejemplo, en ciertas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de al menos los siguientes tres picos en el patrón de XRPD de la composición: aproximadamente 5.51, aproximadamente 11.01 y aproximadamente 19.17 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de al menos dos picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los dos picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 1** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

5 En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de al menos un pico en el patrón de XRPD de la composición correspondiente al pico más intenso (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 1** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ . En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de uno o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados entre aquellos en aproximadamente 5.51, aproximadamente 11.01, aproximadamente 11.53, aproximadamente 14.91, aproximadamente 16.54, aproximadamente 19.17, aproximadamente 20.83, aproximadamente 21.48, alrededor de 22.68, alrededor de 24.18 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

15 En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de dos o más picos, tal como al menos los dos picos más intensos, en el patrón de XRPD de la composición seleccionados entre aproximadamente 5.51, aproximadamente 11.01, aproximadamente 11.53, aproximadamente 14.91, aproximadamente 16.54, aproximadamente 19.17, aproximadamente 20.83, aproximadamente 21.48, aproximadamente 22.68, aproximadamente 24.18 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de tres o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en aproximadamente 5.51, aproximadamente 11.01, aproximadamente 11.53, aproximadamente 14.91, aproximadamente 16.54, aproximadamente 19.17, aproximadamente 20.83, aproximadamente 21.48, aproximadamente 22.68, aproximadamente 24.18 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de cuatro o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados entre aquellos en aproximadamente 5.51, aproximadamente 11.01, aproximadamente 11.53, aproximadamente 14.91, aproximadamente 16.54, aproximadamente 19.17, aproximadamente 20.83, aproximadamente 21.48, aproximadamente 22.68, aproximadamente 24.18 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de cinco o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en aproximadamente 5.51, aproximadamente 11.01, aproximadamente 11.53, aproximadamente 14.91, aproximadamente 16.54, aproximadamente 19.17, aproximadamente 20.83, aproximadamente 21.48, aproximadamente 22.68, aproximadamente 24.18 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de seis o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados entre aquellos en aproximadamente 5.51, aproximadamente 11.01, aproximadamente 11.53, aproximadamente 14.91, aproximadamente 16.54, aproximadamente 19.17, aproximadamente 20.83, aproximadamente 21.48, aproximadamente 22.68, aproximadamente 24.18 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de siete o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados entre aquellos en aproximadamente 5.51, aproximadamente 11.01, aproximadamente 11.53, aproximadamente 14.91, aproximadamente 16.54, aproximadamente 19.17, aproximadamente 20.83, aproximadamente 21.48, aproximadamente 22.68, aproximadamente 24.18 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de ocho o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados entre aquellos en aproximadamente 5.51, aproximadamente 11.01, aproximadamente 11.53, aproximadamente 14.91, aproximadamente 16.54, aproximadamente 19.17, aproximadamente 20.83, aproximadamente 21.48, aproximadamente 22.68, aproximadamente 24.18 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de picos en el patrón de XRPD de la composición en aproximadamente 5.51, aproximadamente 11.01, aproximadamente 11.53, aproximadamente 14.91, aproximadamente 16.54, aproximadamente 19.17, aproximadamente 20.83, aproximadamente 21.48, aproximadamente 22.68, aproximadamente 24.18 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En otra modalidad, el análisis por PLM del Compuesto A Forma 2 mostró que el sólido tenía una morfología similar a una aguja con aglomeración y birrefringencia.

En otra modalidad, el análisis por TG del Compuesto A Forma 2 mostró una pérdida de peso del 0.9 % hasta 200 °C y descomposición. En otra modalidad, en el DTA, se observan múltiples eventos térmicos con un inicio de aproximadamente 183 °C, con un pico endotérmico a 186 °C, un pico exotérmico a 188 °C y un segundo pico endotérmico a 192 °C (ver Figura 10).

5 En consecuencia, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona el Compuesto A Forma 2 que tiene un termograma TG/DTA sustancialmente similar al de la Figura 10. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de un termograma DTA con un inicio de aproximadamente 183 °C, con un pico endotérmico a 186 °C, un pico exotérmico a 188 °C y un segundo pico endotérmico a 192 °C.

10 En otra modalidad, el análisis por DSC del Compuesto A Forma 2 mostró un evento endotérmico poco profundo en el calor inicial al inicio a 122 °C, con un pico a 132 °C. A esto le siguen múltiples eventos térmicos con un inicio de 183 °C, con un pico endotérmico pequeño a 186 °C, un pico exotérmico a 187 °C y un pico endotérmico grande a 192 °C (ver Figura 11). En el ciclo de enfriamiento, se observa un solo evento exotérmico al inicio a 151 °C, con un pico a 149 °C (ver Figura 12). Durante el segundo ciclo de calentamiento,
15 se observa un pequeño evento exotérmico al inicio a 172 °C y un pico a 180 °C. A esto le sigue un gran evento endotérmico al inicio a 191 °C, con un pico a 192 °C (ver Figura 13).

En consecuencia, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona el Compuesto A Forma 2 que tiene un termograma de DSC sustancialmente similar al de la Figura 11, la Figura 12 y la Figura 13. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 2 se identifica en una composición mediante la detección de un
20 termograma DSC que tiene, en el primer ciclo de calentamiento, un evento endotérmico poco profundo al inicio a 122 °C, con un pico característico a 132 °C, seguido por, al inicio 183 °C, un segundo pico endotérmico de caracterización pequeño a 186 °C, un tercer pico exotérmico de caracterización a 187 °C y un pico endotérmico de caracterización grande a 192 °C; en el ciclo de enfriamiento, un solo evento exotérmico característico al inicio a 151 °C con un pico a 149 °C; y, en el segundo ciclo de calentamiento, un pequeño
25 evento exotérmico característico al inicio a 172 °C con un pico característico a 180 °C, seguido de, al inicio a 191 °C, un pico característico a 192 °C

El Compuesto A Forma 2 se analizó por ^1H NMR después de la disolución en DMSO- d_6 . En otra modalidad, el espectrógrafo de ^1H NMR resultante (ver Figura 14) mostró consistencia con la estructura del Compuesto A Forma 2.

30 En otra modalidad, el Compuesto A Forma 2 se analizó mediante FTIR para referencia (ver la Figura 15). En otra modalidad, el análisis de pureza por HPLC del Compuesto A Forma 2 mostró un valor de pureza del 99,3 %.

En otra modalidad, el análisis por GVS del Compuesto A Forma 2 encontró que era ligeramente higroscópico con una absorción de 0.37 % entre 0-90 % de RH. El material probado se analizó después de GVS por XRPD y se encontró que era el Compuesto A Forma 2.

En otra modalidad, la solubilidad acuosa del Compuesto A Forma 2 arrojó un valor de solubilidad de <0.1 mg/mL y el pH después de la solubilidad de la muestra fue de 6.4. Después del análisis, el exceso de sólido se analizó por XRPD y se encontró que era el Compuesto A Forma 2.

En otra modalidad, el análisis por VT-XRPD del Compuesto A Forma 2 se llevó a cabo mediante el uso del programa de calentamiento más abajo en la **Tabla 2**:

Tabla 2: Programa de calentamiento VT-XRPD para el compuesto A Forma 2

Temperatura	Procedimiento
25 °C	Escanee y luego caliente a 2 °C/min hasta la siguiente temperatura
50 °C	Escanee y luego caliente a 2 °C/min hasta la siguiente temperatura
100 °C	Escanee y luego caliente a 2 °C/min hasta la siguiente temperatura
150 °C	Escanee, luego espere 5 minutos, luego caliente a 1 °C/min hasta la siguiente temperatura
160 °C	Escanee, luego espere 5 minutos, luego caliente a 0.5 °C/min hasta la siguiente temperatura
165 °C	Escanee, luego espere 5 minutos, luego caliente a 0.5 °C/min hasta la siguiente temperatura
170 °C	Escanee, luego espere 5 minutos, luego caliente a 1 °C/min hasta la siguiente temperatura
180 °C	Escanee y luego mantenga durante 10 minutos antes de escanear nuevamente
25 °C	Enfriar hasta temperatura y escanear

En otra modalidad, la forma de estado sólido del Compuesto A Forma 2 a cada temperatura se analizó por XRPD y los resultados se muestran más abajo en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Resultados de VT-XRPD para el Compuesto A Forma 2

Temperatura	Forma Polimórfica
25 °C	Forma 2
50 °C	Forma 2
100 °C	Forma 2

Temperatura	Forma Polimórfica
150 °C	Similar a Forma 2
160 °C	Parcialmente cristalino
165 °C	Parcialmente cristalino
170 °C	Amorfa
180 °C	Amorfa
180 °C (después de mantener 10 minutos)	Amorfa
25 °C	Amorfa

En otra modalidad, la microscopía de platina caliente del Compuesto A Forma 2 se llevó a cabo mediante el uso del método descrito en la presente descripción. Se observó que el Compuesto A Forma 2 comenzaba a fundirse a aproximadamente 143 °C, con el material completamente fundido después de calentar hasta 148 °C.

6.3.3. C. Caracterización del Compuesto A Forma 3

En una modalidad, la presente descripción se refiere a una forma de estado sólido del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 3. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el Compuesto A Forma 3 que tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al representado en la Figura 16.

6.3.4. D. Caracterización del Compuesto A Forma 4

En una modalidad, la presente descripción se refiere a una forma de estado sólido del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 4. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el Compuesto A Forma 4 que tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al representado en la Figura 17.

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de uno o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de los enumerados en la **Tabla 4** más abajo.

Tabla 4. Compuesto A Forma 4 Picos de XRPD

Núm.	Pos. [2θ]	espaciado d [Å]	Altura [conteos]	Rel. Int. [%]
1	5.4342	16.26283	693.72	40.75

Núm.	Pos. [2θ]	espaciado d [Å]	Altura [conteos]	Rel. Int. [%]
2	8.147	10.85271	443.67	26.06
3	10.887	8.12677	214.39	12.59
4	13.6239	6.49969	1067.48	62.71
5	14.1617	6.25406	707.43	41.56
6	14.611	6.06274	1349.19	79.26
7	15.1464	5.84962	123.53	7.26
8	15.8296	5.59865	181.47	10.66
9	16.3411	5.42453	261.59	15.37
10	17.3936	5.0986	187.21	11
11	18.4431	4.81076	1192.5	70.05
12	19.1097	4.64443	94.4	5.55
13	19.9272	4.45571	634.39	37.27
14	21.1474	4.20129	209.02	12.28
15	22.6233	3.93043	385.21	22.63
16	22.9665	3.87248	1702.33	100.0
17	23.4359	3.79596	263.58	15.48
18	23.7277	3.74994	543.89	31.95
19	24.6717	3.60856	92.73	5.45
20	25.1909	3.53535	193.25	11.35
21	25.7845	3.45529	99.32	5.83
22	27.2593	3.2716	39.23	2.3
23	28.1532	3.16973	118.26	6.95
24	31.242	2.86303	30.28	1.78
25	33.1495	2.70252	167.4	9.83

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de dos o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 4**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de tres o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 4**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de cuatro o

- más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 4**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de cinco o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 4**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de seis o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 4**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de siete o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 4**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de todos los picos en la **Tabla 4** en el patrón XRPD de la composición.
- 10 En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de al menos ocho picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los ocho picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 4** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ . En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de
- 15 al menos siete picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los siete picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 4** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ . En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de
- 20 al menos seis picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los seis picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 4** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ . En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de
- 25 al menos cinco picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los cinco picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 4** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ . Por ejemplo, en ciertas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de al menos los siguientes cinco picos en el patrón de XRPD de la composición: aproximadamente 13.62, aproximadamente 14.16, aproximadamente 14.61, aproximadamente 18.44 y aproximadamente 22.97
- 30 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .
- En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de al menos cuatro picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los cuatro picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 4** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2

grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ . Por ejemplo, en ciertas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de al menos los siguientes cuatro picos en el patrón de XRPD de la composición: aproximadamente 13.62, aproximadamente 14.61, aproximadamente 18.44 y aproximadamente 22.97 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de al menos tres picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los tres picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 4** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ . Por ejemplo, en ciertas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de al menos los siguientes tres picos en el patrón de XRPD de la composición: aproximadamente 14.61, aproximadamente 18.44 y aproximadamente 22.97 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de al menos dos picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los dos picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 4** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de al menos un pico en el patrón de XRPD de la composición correspondiente al pico más intenso (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 4** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de uno o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados entre aquellos en aproximadamente 13.62, aproximadamente 14.16, aproximadamente 14.61, aproximadamente 18.44, aproximadamente 19.92, aproximadamente 22.97, aproximadamente 23.73 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de dos o más picos, tales como al menos los dos picos más intensos, en el patrón de XRPD de la composición seleccionados entre aproximadamente 13.62, aproximadamente 14.16, aproximadamente 14.61, aproximadamente 18.44, aproximadamente 19.92, aproximadamente 22.97, aproximadamente 23.73 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de tres o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados entre aquellos en aproximadamente 13.62, aproximadamente 14.16, aproximadamente 14.61, aproximadamente 18.44, aproximadamente 19.92, aproximadamente 22.97, aproximadamente 23.73 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de cuatro o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados entre aquellos en aproximadamente 13.62, aproximadamente 14.16, aproximadamente 14.61, aproximadamente 18.44, aproximadamente 19.92, aproximadamente 22.97, aproximadamente 23.73 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de cinco o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en aproximadamente 13.62, aproximadamente 14.16, aproximadamente 14.61, aproximadamente 18.44, aproximadamente 19.92, aproximadamente 22.97, aproximadamente 23.73 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de seis o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados entre aquellos en aproximadamente 13.62, aproximadamente 14.16, aproximadamente 14.61, aproximadamente 18.44, aproximadamente 19.92, aproximadamente 22.97, aproximadamente 23.73 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de picos en el patrón de XRPD de la composición a aproximadamente 13.62, aproximadamente 14.16, aproximadamente 14.61, aproximadamente 18.44, aproximadamente 19.92, aproximadamente 22.97, aproximadamente 23.73 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En otra modalidad, el análisis por PLM del Compuesto A Forma 4 mostró que el sólido tenía una morfología de tipo listón con aglomeración y birrefringencia.

En otra modalidad, el análisis por TG del Compuesto A Forma 4 mostró una pérdida de peso del 1.0 % hasta 200 °C y descomposición. En otra modalidad, en el DTA, se observó un evento endotérmico poco profundo al inicio a 127 °C con un pico a 135 °C, seguido de un evento endotérmico grande al inicio a 191 °C, con un pico a 193 °C (ver Figura 19).

En consecuencia, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona el Compuesto A Forma 4 que tiene un termograma TG/DTA sustancialmente similar al de la Figura 19. En algunas modalidades, el

Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de un termograma DTA con un evento endotérmico poco profundo al inicio a 127 °C con un pico a 135 °C, y un evento endotérmico grande al inicio a 191 °C, con un pico a 193 °C.

En otra modalidad, el análisis por DSC del Compuesto A Forma 4 mostró un evento endotérmico poco profundo en el calor inicial al inicio a 122 °C, con un pico a 130 °C. A esto le sigue un gran evento endotérmico al inicio a 190 °C con un pico a 192 °C (ver Figura 20). En el ciclo de enfriamiento, se observó un solo evento exotérmico al inicio a 151 °C, con un pico a 150 °C (ver Figura 21). Durante el segundo ciclo de calentamiento, se observó un pequeño evento endotérmico al inicio a 183 °C con un pico a 180 °C. Esto se conectó a un pico endotérmico más grande a 193 °C (ver Figura 22).

En consecuencia, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona el Compuesto A Forma 4 que tiene un termograma DSC sustancialmente similar al de la Figura 20, la Figura 21, y la Figura 22. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de un termograma DSC que tiene, en el primer ciclo de calentamiento, un evento endotérmico poco profundo al inicio a 122 °C, con un pico característico a 130 °C, seguido por, al inicio a 190 °C, un gran evento endotérmico con un pico característico a 192 °C; en el ciclo de enfriamiento, un evento exotérmico al inicio a 151 °C con un pico característico a 150 °C; y, en el segundo ciclo de calentamiento, un pequeño evento exotérmico al inicio a 183 °C con un pico característico a 180 °C conectado a un pico endotérmico característico más grande a 193 °C.

El Compuesto A Forma 4 se analizó por ¹H NMR después de la disolución en DMSO-d₆. En otra modalidad, el espectrógrafo resultante de ¹H NMR (ver Figura 23) mostró consistencia con la estructura del Compuesto A Forma 4.

En otra modalidad, el Compuesto A Forma 4 se analizó por FTIR para referencia (ver Figura 24).

En otra modalidad, el análisis de pureza por HPLC del Compuesto A Forma 4 mostró un valor de pureza del 99.5 %.

En otra modalidad, el análisis por GVS del Compuesto A Forma 4 encontró que era ligeramente higroscópico con una absorción del 0.4 % al 90 % de RH. El material probado se analizó después de GVS por XRPD y se encontró que era el Compuesto A Forma 4.

En otra modalidad, la solubilidad acuosa del Compuesto A Forma 4 arrojó un valor de solubilidad de <0.1 mg/mL y el pH de la muestra después de la solubilidad fue de 6.3. Después del análisis, el exceso de sólido se analizó por XRPD y se encontró que era el Compuesto A Forma 4.

En otra modalidad, el análisis por VT-XRPD del Compuesto A Forma 4 se llevó a cabo mediante el uso del programa de calentamiento más abajo en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Programa de calentamiento VT-XRPD para el compuesto A Forma 4

Temperatura	Procedimiento
25 °C	Escanee y luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura
50 °C	Escanee y luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura
60 °C	Escanee y luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura
70 °C	Escanee y luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura
80 °C	Escanee y luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura
90 °C	Escanee y luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura
100 °C	Escanee y espere 5 minutos, luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura
110 °C	Escanee y espere 5 minutos, luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura
120 °C	Escanee y espere 5 minutos, luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura
130 °C	Escanee y espere 5 minutos, luego caliente en 10 minutos hasta la siguiente temperatura
140 °C	Escanee y luego enfríe a la temperatura de inicio
25 °C	Escanear a temperatura

En otra modalidad, la forma de estado sólido del Compuesto A Forma 4 a cada temperatura se analizó por XRPD y los resultados se muestran más abajo en la **Tabla 6**:

5 **Tabla 6.** Resultados de VT-XRPD para el Compuesto A Forma 4

Temperatura	Forma Polimórfica
25 °C	Forma 4
50 °C	Forma 4
60 °C	Forma 4

Temperatura	Forma Polimórfica
70 °C	Forma 4
80 °C	Forma 4
95 °C	Forma 4
100 °C	Forma 4
110 °C (mantener 5 minutos)	Forma 4 + picos adicionales
120 °C (mantener 5 minutos)	Forma 4 + picos adicionales
130 °C (mantener 5 minutos)	Forma 4 + Forma 9
140 °C (mantener 5 minutos)	Forma 9
25 °C	Forma 9

En otra modalidad, la microscopía de platina caliente del Compuesto A Forma 4 se llevó a cabo mediante el uso del método descrito en la presente descripción. Se observó que el Compuesto A Forma 4 comenzaba a fundirse a aproximadamente a 138 °C, con el material completamente fundido después de calentar hasta 160 °C.

6.3.5. E. Caracterización del Compuesto A Forma 5

En una modalidad, la presente descripción se refiere a una forma de estado sólido del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 5. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el Compuesto A Forma 5 que tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al representado en la Figura 25.

6.3.6. F. Caracterización del Compuesto A Forma 6

En una modalidad, la presente descripción se refiere a una forma de estado sólido del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 6. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el Compuesto A Forma 6 que tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al representado en la Figura 26.

6.3.7. G. Caracterización del Compuesto A Forma 7

En una modalidad, la presente descripción se refiere a una forma de estado sólido del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 7. En algunas modalidades, la presente

descripción proporciona el Compuesto A Forma 7 que tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al representado en la Figura 27.

6.3.8. H. Caracterización del Compuesto A Forma 8

En una modalidad, la presente descripción se refiere a una forma de estado sólido del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 8. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el Compuesto A Forma 8 que tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al representado en la Figura 28.

6.3.9. I. Caracterización del Compuesto A Forma 9

En una modalidad, la presente descripción está dirigida a una forma de estado sólido del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 9. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el Compuesto A Forma 9 que tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al representado en la Figura 29.

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de uno o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de los enumerados en la **Tabla 7** más abajo.

Tabla 7. Compuesto A Forma 9 Picos XRPD

Núm.	Pos. [2θ]	espaciado d [Å]	Altura [conteos]	Rel. Int. [%]
1	3.0544	28.92663	1035.69	100.00
2	6.1066	14.47375	186.78	18.03
3	9.1718	9.64232	61.31	5.92
4	10.6856	8.27949	319.44	30.84
5	13.0577	6.78022	231.16	22.32
6	14.6683	6.03917	237.30	22.91
7	15.3322	5.77914	392.46	37.89
8	16.4080	5.40257	83.49	8.06
9	18.0795	4.90670	604.36	58.35
10	20.3496	4.36056	53.27	5.14
11	20.9827	4.23389	358.34	34.60
12	23.1871	3.83294	129.61	12.51
13	23.4925	3.78694	445.22	42.99
14	25.2458	3.52778	318.18	30.72

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de dos o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 7**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de tres o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 7**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de cuatro o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 7**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de cinco o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 7**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de seis o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 7**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de siete o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 7**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de todos los picos en la **Tabla 7** en el patrón XRPD de la composición.

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de al menos ocho picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los ocho picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 7** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de al menos siete picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los siete picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 7** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de al menos seis picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los seis picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 7** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de al menos cinco picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los cinco picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 7** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ . Por ejemplo, en ciertas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de al menos los siguientes cinco picos en el patrón de XRPD de la composición: aproximadamente 3.05, aproximadamente 15.33, aproximadamente 18.08, aproximadamente 20.98 y aproximadamente 23.49

grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de al menos cuatro picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los cuatro picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 7** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ . Por ejemplo, en ciertas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de al menos los siguientes cuatro picos en el patrón de XRPD de la composición: aproximadamente 3.05, aproximadamente 15.33, aproximadamente 18.08 y aproximadamente 23.49 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de al menos tres picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los tres picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 7** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ . Por ejemplo, en ciertas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de al menos los siguientes tres picos en el patrón de XRPD de la composición: aproximadamente 3.05, aproximadamente 18.08 y aproximadamente 23.49 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de al menos dos picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los dos picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 7** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de al menos un pico en el patrón de XRPD de la composición correspondiente al pico más intenso (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 7** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de uno o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados entre aquellos en aproximadamente 3.05, aproximadamente 6.107, aproximadamente 10.69, aproximadamente 15.33, aproximadamente 18.08, aproximadamente 20.98, aproximadamente 23.49, aproximadamente 25.25 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de dos o más picos, tal como por lo menos los dos picos más intensos, en el patrón de XRPD de la composición seleccionados entre aproximadamente 3.05, aproximadamente 6.107, aproximadamente 10.69, aproximadamente 15.33, aproximadamente 18.08, aproximadamente 20.98, aproximadamente 23.49, aproximadamente 25.25 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de tres o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados entre aquellos en aproximadamente 3.05, aproximadamente 6.107, aproximadamente 10.69, aproximadamente 15.33, aproximadamente 18.08, aproximadamente 20.98, aproximadamente 23.49, aproximadamente 25.25 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de cuatro o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en aproximadamente 3.05, aproximadamente 6.107, aproximadamente 10.69, aproximadamente 15.33, aproximadamente 18.08, aproximadamente 20.98, aproximadamente 23.49, aproximadamente 25.25 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de cinco o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en aproximadamente 3.05, aproximadamente 6.107, aproximadamente 10.69, aproximadamente 15.33, aproximadamente 18.08, aproximadamente 20.98, aproximadamente 23.49, aproximadamente 25.25 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de seis o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en aproximadamente 3.05, aproximadamente 6.107, aproximadamente 10.69, aproximadamente 15.33, aproximadamente 18.08, aproximadamente 20.98, aproximadamente 23.49, aproximadamente 25.25 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de picos en el patrón de XRPD de la composición en aproximadamente 6.107, aproximadamente 10.69, aproximadamente 15.33, aproximadamente 18.08, aproximadamente 20.98, aproximadamente 23.49,

aproximadamente 25.25 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En otra modalidad, el análisis por PLM del Compuesto A Forma 9 mostró que el sólido tenía una morfología similar a una placa con aglomeración y birrefringencia.

- 5 En otra modalidad, el análisis por TG del Compuesto A Forma 9 mostró una pérdida de peso del 0.4 % hasta 200 °C y descomposición. En el DTA, se observó un evento endotérmico al inicio a 191 °C con un pico a 192 °C (ver Figura 31).

En consecuencia, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona el Compuesto A Forma 9 que tiene un termograma TG/DTA sustancialmente similar al de la Figura 31. En algunas modalidades, el

- 10 Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de un termograma DTA con un evento endotérmico al inicio a 191 °C con un pico a 192 °C.

En otra modalidad, el análisis por DSC del Compuesto A Forma 9 mostró un evento exotérmico poco profundo en el inicio de calor inicial a 42 °C, con un pico a 55 °C, seguido de un evento endotérmico poco profundo al inicio a 127 °C, con un pico a 133 °C. Esto fue seguido por un gran evento endotérmico al inicio a 189 °C, con un pico a 192 °C (ver Figura 32). En el ciclo de enfriamiento, se observó un evento exotérmico único al inicio a 157 °C, con un pico a 155 °C (ver Figura 33). Durante el segundo ciclo de calentamiento, se observó un pequeño evento exotérmico al inicio a 140 °C, con un pico a 142 °C, al que siguió un evento endotérmico complejo con inicio a 181 °C, con un pico a 187 °C y un segundo inicio a 190 °C y un pico a 192 °C (ver Figura 34).

- 20 En consecuencia, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona el Compuesto A Forma 9 que tiene un termograma de DSC sustancialmente similar al de la Figura 32, la Figura 33 y la Figura 34. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 9 se identifica en una composición mediante la detección de un termograma DSC que tiene, en el primer ciclo de calentamiento, un gran evento endotérmico al inicio a 189 °C, con un pico característico a 192 °C; en el ciclo de enfriamiento, un solo evento exotérmico al inicio a 157 °C, con un pico característico a 155 °C; y, en el segundo ciclo de calentamiento, un evento endotérmico complejo con un inicio a 181 °C, con un pico característico a 187 °C y un segundo inicio a 190 °C con un pico característico a 192 °C.

- El compuesto A Forma 9 se analizó por ^1H NMR después de la disolución en DMSO- d_6 . En otra modalidad, el espectrógrafo resultante de ^1H NMR (ver Figura 35) mostró consistencia con la estructura del Compuesto A Forma 9.

En otra modalidad, el Compuesto A Forma 9 se analizó por FTIR para referencia (ver Figura 36).

En otra modalidad, el análisis de pureza por HPLC del Compuesto A Forma 9 mostró un valor de pureza del 97.6 %.

En otra modalidad, el análisis por GVS del Compuesto A Forma 9 encontró que era ligeramente higroscópico con una absorción del 0.8 % al 90 % de RH. El material probado se analizó después de GVS por XRPD y se encontró que era el Compuesto A Forma 9.

En otra modalidad, la solubilidad acuosa del Compuesto A Forma 9 arrojó un valor de solubilidad de <0.1 mg/mL y el pH después de la solubilidad de la muestra fue de 7.3. Después del análisis, el exceso de sólido se analizó por XRPD y se encontró que se había convertido en el Compuesto A Forma 4.

En otra modalidad, el análisis por VT-XRPD del Compuesto A Forma 9 se llevó a cabo mediante el uso del programa de calentamiento en la **Tabla 8** más abajo:

Tabla 8: Programa de calentamiento VT-XRPD para el compuesto A Forma 9

Temperatura	Procedimiento
25 °C	Escanee y luego caliente a 5 °C/min hasta la siguiente temperatura
50 °C	Escanee y luego caliente a 5 °C/min hasta la siguiente temperatura
100 °C	Escanee y luego caliente a 3.3 °C/min hasta la siguiente temperatura
150 °C	Escanee y luego caliente a 0.5 °C/min hasta la siguiente temperatura
155 °C	Escanee y luego caliente a 0.5 °C/min hasta la siguiente temperatura
160 °C	Escanee y luego caliente a 0.5 °C/min hasta la siguiente temperatura
165 °C	Escanee y luego caliente a 0.5 °C/min hasta la siguiente temperatura
170 °C	Escanee y luego caliente a 1 °C/min hasta la siguiente temperatura
180 °C	Escanee y luego enfríe hasta 25 °C
25 °C	Escanear a temperatura

En otra modalidad, la forma de estado sólido del Compuesto A Forma 9 a cada temperatura se analizó por XRPD y los resultados se muestran más abajo en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Resultados de VT-XRPD para el Compuesto A Forma 9

Temperatura	Forma Polimórfica
25 °C	Forma 9
50 °C	Forma 9
100 °C	Forma 9
150 °C	Forma 9
155 °C	Se observa cambio de forma: similar a Forma 9
160 °C	Similar a Forma 9
165 °C	Parcialmente cristalino
170 °C	Parcialmente cristalino
180 °C	Amorfa
25 °C	Amorfa

En otra modalidad, la microscopía de platina caliente del Compuesto A Forma 9 se llevó a cabo mediante el uso del método descrito en la presente descripción. Se observó que el Compuesto A Forma 9 comenzaba a fundirse aproximadamente a 156 °C, con el material completamente fundido después de calentar hasta 172 °C.

6.3.10. J. Caracterización del Compuesto A Forma 10

En una modalidad, la presente descripción se refiere a una forma de estado sólido del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 10. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el Compuesto A Forma 10 que tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al representado en la Figura 37.

En otra modalidad, el análisis por TG del Compuesto A Forma 10 mostró una pérdida de peso de alrededor del 6.3 % desde el inicio del calentamiento (ver la Figura 38). La pérdida de masa observada corresponde a 0.34 equivalentes de tetrahidrofurano.

En otra modalidad, el análisis por DTA del Compuesto A Forma 10 mostró un pequeño evento endotérmico a aproximadamente 186 °C seguido de un evento exotérmico a aproximadamente 189 °C, relacionado con la recristalización observada en el Compuesto A Forma 1 y el Compuesto A Forma 2. Se observó una gran endoterminia de fusión a aproximadamente 192 °C (ver la Figura 38).

El análisis térmico indicó que el Compuesto A Forma 10 es un solvato de tetrahidrofurano que se desolvata al calentarse y se convierte en Compuesto A Forma 1 y Compuesto Forma 2.

6.3.11. K. Caracterización del Compuesto A Forma 11

En una modalidad, la presente descripción se refiere a una forma de estado sólido del Compuesto A, denominada en la presente descripción Compuesto A Forma 11. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el Compuesto A Forma 11 que tiene un patrón de XRPD sustancialmente similar al representado en la Figura 39.

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de uno o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de los enumerados en la **Tabla 10** más abajo.

Tabla 10. Compuesto A Forma 11 Picos XRPD

Núm.	Pos. [2θ]	espaciado d [Å]	Altura [conteos]	Rel. Int. [%]
1	6.2346	14.17671	1028.93	35.41
2	8.1142	10.89653	167.21	5.75
3	11.3991	7.76281	2541.18	87.45
4	11.6865	7.57253	644.88	22.19
5	11.9401	7.41226	439.99	15.14
6	13.2296	6.69252	100.33	3.45
7	14.4446	6.13221	217.69	7.49
8	15.0763	5.87665	614.9	21.16
9	15.5059	5.71479	293.84	10.11
10	15.9629	5.55221	497.52	17.12
11	16.4898	5.37596	373.32	12.85
12	16.8026	5.27658	335.7	11.55
13	17.3217	5.11959	303.52	10.45
14	17.6002	5.03921	223.53	7.69
15	18.8108	4.71754	221.11	7.61
16	19.4817	4.55659	879.13	30.25
17	19.9804	4.44397	439.72	15.13
18	20.1868	4.39899	320.34	11.02
19	20.5167	4.329	1724.71	59.35

Núm.	Pos. [2θ]	espaciado d [Å]	Altura [conteos]	Rel. Int. [%]
20	21.3968	4.15287	2905.87	100
21	21.7353	4.08896	359.16	12.36
22	22.4708	3.95676	677.18	23.3
23	22.8636	3.88967	805.6	27.72
24	23.1521	3.84184	483.38	16.63
25	23.4425	3.7949	969.09	33.35
26	23.6149	3.76759	1174.92	40.43
27	23.8389	3.73269	381.29	13.12
28	24.3967	3.64861	440.48	15.16
29	24.9391	3.57046	95.4	3.28
30	25.6838	3.46861	382.7	13.17
31	26.7804	3.32901	96.5	3.32
32	27.3368	3.2625	114.63	3.94
33	29.6248	3.01554	95.05	3.27
34	30.0408	2.97472	70.19	2.42
35	30.4322	2.93734	118.33	4.07
36	30.9364	2.89061	49.28	1.7
37	31.9063	2.80492	81.43	2.8
38	33.4981	2.67519	66.06	2.27

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de dos o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 10**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de tres o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 10**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de cuatro o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 10**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de cinco o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 10**. En algunas

modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de seis o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 10**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de siete o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 10**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de ocho o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 10**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de nueve o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en la **Tabla 10**. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de todos los picos en la **Tabla 10** en el patrón XRPD de la composición.

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de al menos ocho picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los ocho picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 10** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de al menos siete picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los siete picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 10** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de al menos seis picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los seis picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 10** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de al menos cinco picos en el patrón de XRPD de la composición que corresponden a los cinco picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 10** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ . Por ejemplo, en ciertas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de al menos los siguientes cinco picos en el patrón de XRPD de la composición: aproximadamente 3.05, aproximadamente 15.33, aproximadamente 18.08, aproximadamente 20.98 y aproximadamente 23.49 grados 2θ ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de al menos cuatro picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los cuatro picos más

intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 10** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ . Por ejemplo, en ciertas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de al menos los siguientes cuatro picos en el patrón de XRPD de la composición: alrededor de 3.05, alrededor de 15.33, alrededor de 18.08 y alrededor de 23.49 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de al menos tres picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los tres picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 10** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ . Por ejemplo, en ciertas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de al menos los siguientes tres picos en el patrón de XRPD de la composición: aproximadamente 3.05, aproximadamente 18.08 y aproximadamente 23.49 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de al menos dos picos en el patrón de XRPD de la composición correspondientes a los dos picos más intensos (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 10** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de al menos un pico en el patrón de XRPD de la composición correspondiente al pico más intenso (basado en el por ciento relativo de intensidad) en la **Tabla 10** ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de uno o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en aproximadamente 11.40, aproximadamente 11.69, aproximadamente 15.08, aproximadamente 19.48, aproximadamente 20.52, aproximadamente 21.40, aproximadamente 22.47, aproximadamente 23.44, aproximadamente 23.61 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de dos o más picos, tal como por lo menos los dos picos más intensos, en el patrón de XRPD de la composición seleccionados entre aproximadamente 11.40, aproximadamente 11.69, aproximadamente 15.08, aproximadamente 19.48, aproximadamente 20.52, aproximadamente 21.40, aproximadamente 22.47,

aproximadamente 23.44, aproximadamente 23.61 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de tres o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en aproximadamente 11.40, aproximadamente 11.69, aproximadamente 15.08, aproximadamente 19.48, aproximadamente 20.52, aproximadamente 21.40, aproximadamente 22.47, aproximadamente 23.44, aproximadamente 23.61 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de cuatro o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en aproximadamente 11.40, aproximadamente 11.69, aproximadamente 15.08, aproximadamente 19.48, aproximadamente 20.52, aproximadamente 21.40, aproximadamente 22.47, aproximadamente 23.44, aproximadamente 23.61 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de cinco o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en aproximadamente 11.40, aproximadamente 11.69, aproximadamente 15.08, aproximadamente 19.48, aproximadamente 20.52, aproximadamente 21.40, aproximadamente 22.47, aproximadamente 23.44, aproximadamente 23.61 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de seis o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en aproximadamente 11.40, aproximadamente 11.69, aproximadamente 15.08, aproximadamente 19.48, aproximadamente 20.52, aproximadamente 21.40, aproximadamente 22.47, aproximadamente 23.44, aproximadamente 23.61 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de siete o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en aproximadamente 11.40, aproximadamente 11.69, aproximadamente 15.08, aproximadamente 19.48, aproximadamente 20.52, aproximadamente 21.40, aproximadamente 22.47, aproximadamente 23.44, aproximadamente 23.61 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de ocho o más picos en el patrón de XRPD de la composición seleccionados de aquellos en aproximadamente 11.40, aproximadamente 11.69, aproximadamente 15.08, aproximadamente 19.48, aproximadamente 20.52, aproximadamente 21.40, aproximadamente 22.47, aproximadamente 23.44, aproximadamente 23.61 grados 2θ ± 0.3 grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de picos en el patrón de XRPD de la composición a aproximadamente 11.40, aproximadamente 11.69, aproximadamente 15.08, aproximadamente 19.48, aproximadamente 20.52, aproximadamente 21.40, aproximadamente 22.47, aproximadamente 23.44, aproximadamente 23.61 grados $2\theta \pm 0.3$ grados 2θ , con mayor preferencia ± 0.2 grados 2θ , aún con mayor preferencia ± 0.1 grados 2θ , con la máxima preferencia ± 0.05 grados 2θ .

En otra modalidad, el análisis por PLM del Compuesto A Forma 11 mostró que el sólido eran partículas pequeñas con una morfología similar a una barra con aglomeración y birrefringencia (ver Figura 40).

En otra modalidad, el análisis por TG del Compuesto A Forma 11 mostró una pérdida de peso del 1.1 % hasta 200 °C y descomposición. En el DTA, un evento endotérmico al inicio a 191 °C, con un pico a 192 °C (ver Figura 41).

En consecuencia, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona el Compuesto A Forma 11 que tiene un termograma TG/DTA sustancialmente similar al de la Figura 41. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 4 se identifica en una composición mediante la detección de un termograma DTA con un evento endotérmico al inicio a 191 °C, con un pico a 192 °C.

En otra modalidad, el análisis por DSC del Compuesto A Forma 11 mostró en el calor inicial un evento exotérmico poco profundo al inicio a 41 °C, con un pico a 50 °C, seguido de un evento endotérmico poco profundo al inicio a 116 °C, con un pico a 122 °C. A esto le sigue un pequeño evento exotérmico al inicio a 176 °C, con un pico a 180 °C conectado a un gran evento endotérmico al inicio a 188 °C, con un pico a 192 °C (ver Figura 42). En el ciclo de enfriamiento, se observó un evento exotérmico único al inicio a 148 °C, con un pico a 147 °C (ver Figura 43). Durante el segundo ciclo de calentamiento, se observaron dos eventos endotérmicos, el primero al inicio a 184 °C, con un pico a 187 °C, y el segundo al inicio a 191 °C con un pico a 192 °C (ver Figura 44).

En consecuencia, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona el Compuesto A Forma 11 que tiene un termograma de DSC sustancialmente similar al de la Figura 42, la Figura 43 y la Figura 44. En algunas modalidades, el Compuesto A Forma 11 se identifica en una composición mediante la detección de un termograma DSC que tiene, en el primer ciclo de calentamiento, un evento exotérmico poco profundo al inicio

a 41 °C, con un pico característico a 50 °C, seguido de un evento endotérmico poco profundo al inicio a 116 °C, con un pico característico a 122 °C, seguido de un pequeño evento exotérmico al inicio a 176 °C, con un pico característico a 180 °C conectado a un gran evento endotérmico al inicio 188 °C, con un pico característico a 192 °; un solo evento exotérmico al inicio a 148 °C, con un pico a 147 °C; y, en el segundo ciclo de calentamiento, un primer evento endotérmico al inicio a 184 °C, con un pico característico a 187 °C, y un segundo evento endotérmico al inicio a 191 °C con un pico característico a 192 °C.

El Compuesto A Forma 11 se analizó por ¹H NMR después de la disolución en DMSO-d₆. En otra modalidad, el espectrógrafo resultante de ¹H NMR (ver Figura 45) mostró consistencia con la estructura del Compuesto A Forma 11.

En otra modalidad, el Compuesto A Forma 11 se analizó por FTIR para referencia (ver Figura 46). En otra modalidad, el análisis de pureza por HPLC del Compuesto A Forma 11 mostró un valor de pureza del 99.6 %.

En otra modalidad, el análisis por GVS del Compuesto A Forma 11 encontró que era ligeramente higroscópico con una absorción del 0.5 % al 90 % de RH. El material probado se analizó después de GVS por XRPD y se encontró que era una mezcla de Compuesto A Forma 4 y Compuesto A Forma 11.

En otra modalidad, la solubilidad acuosa del Compuesto A Forma 4 arrojó un valor de solubilidad de <0.1 mg/mL y el pH de la muestra después de la solubilidad fue 4.9. Después del análisis, el exceso de sólido se analizó por XRPD y se encontró que era una mezcla del Compuesto A Forma 4 y el Compuesto A Forma 11. En otra modalidad, el análisis por VT-XRPD del Compuesto A Forma 11 se llevó a cabo mediante el uso del programa de calentamiento en la **Tabla 11** más abajo.

Tabla 11. Programa de calentamiento VT-XRPD para el Compuesto A Forma 11

Temperatura	Procedimiento
25 °C	Escanee y luego caliente a 2 °C/min hasta la siguiente temperatura
50 °C	Escanee y luego caliente a 2 °C/min hasta la siguiente temperatura
100 °C	Escanee y luego caliente a 1 °C/min hasta la siguiente temperatura
150 °C	Escanee y luego caliente a 0.5 °C/min hasta la siguiente temperatura
155 °C	Espere 5 minutos, luego escanee y caliente a 1 °C/min hasta la siguiente temperatura
160 °C	Espere 5 minutos, luego escanee y caliente a 0.5 °C/min hasta la siguiente temperatura
165 °C	Espere 5 minutos, luego escanee y caliente a 0.5 °C/min hasta la siguiente temperatura

Temperatura	Procedimiento
170 °C	Escanee y luego caliente a 1 °C/min hasta la siguiente temperatura
180 °C	Escanee y luego caliente a 1 °C/min hasta la siguiente temperatura
190 °C	Escanee y luego enfríe hasta 25 °C
25 °C	Escanear a temperatura

En otra modalidad, la forma de estado sólido del Compuesto A Forma 11 a cada temperatura se analizó por XRPD y los resultados se muestran en la **Tabla 12** más abajo.

Tabla 12. Resultados de VT-XRPD para el Compuesto A Forma 11

Temperatura	Forma Polimórfica
25 °C	Forma 11
50 °C	Forma 11
100 °C	Forma 11
150 °C	Cambio de forma
155 °C	Parcialmente cristalino
160 °C	Parcialmente cristalino
165 °C	Parcialmente cristalino
170 °C	Parcialmente cristalino
180 °C	Parcialmente cristalino
190 °C	Amorfa
25 °C	Amorfa

5

En otra modalidad, la microscopía de platina caliente del Compuesto A Forma 11 se llevó a cabo mediante el uso del método descrito en la presente descripción. Se observó que el Compuesto A Forma 11 comenzaba a fundirse a aproximadamente a 150 °C, con el material completamente fundido después de calentar hasta 185 °C.

10 6.4. Determinación del Índice de Carr

Para uso terapéutico, el Compuesto A y las formas cristalinas de estado sólido del Compuesto A se administran ventajosamente en una forma de dosificación aceptable (tal como cápsulas, tabletas, inyectables estériles, preparaciones tópicas, etc.). Para fabricar con éxito estas formas de dosificación (particularmente a escala comercial) mientras se cumplen todos los requisitos relevantes de calidad, generalmente se requiere que el ingrediente farmacéutico activo en cuestión muestre propiedades reológicas (flujo) aceptables. Los ingredientes farmacéuticos activos con propiedades reológicas deficientes a menudo son incompatibles con los

15

equipos de fabricación, tal como los llenadores de cápsulas automatizados de alta velocidad, que dependen de tolvas alimentadas por gravedad y/o vibratorias. Los ingredientes farmacéuticos activos con propiedades reológicas deficientes no fluyen uniformemente a través de estos procesos, lo que conduce a una variabilidad significativa e inaceptable en la forma de dosificación resultante. Como tal, se reconoce bien en la técnica que cuando se selecciona una forma de un ingrediente farmacéutico activo para el desarrollo, las propiedades reológicas de esa forma son una consideración importante.

Una métrica ampliamente utilizada para determinar qué tan bien fluye un polvo es el índice de Carr (ver, por ejemplo, Wang, YB y Williams, RO III, “Powders” en *Remington: Essentials of Pharmaceutics*, Felton, L., ed., Londres: Pharmaceutical Press, 2013 en pp. 422-423). Se mide la densidad aparente de un polvo, junto con su correspondiente densidad compactada (después de permitir que el polvo se comprima en un probador de densidad compactada estándar, tal como el Gardco JV1000, Paul N. Gardner Company, Pompano Beach, FL, de acuerdo con un método estándar tal como el que se describe en el Capítulo 616 de la *United States Pharmacopeia*). Una vez que se han determinado experimentalmente las densidades aparente y compactada de un polvo, el índice de Carr puede calcularse a partir de la siguiente ecuación:

Índice de Carr = (densidad compactada - densidad aparente) / densidad compactada × 100.

La relación entre el índice de Carr y la fluidez del polvo se resume en la tabla más abajo:

Índice de Carr	Fluidez
> 38	Extremadamente pobre
35-38	Muy pobre
23-35	Pobre
18-23	Regular
12-18	Buena
5-12	Excelente

El Compuesto A y el Compuesto A Forma 4 se micronizaron cada uno a una descripción de $d_{50} \leq 3 \mu\text{m}$ y $d_{90} \leq 5 \mu\text{m}$ y se determinaron sus respectivos índices de Carr. El compuesto A exhibió un índice de Carr de 36 (es decir, fluidez muy pobre) mientras que se encontró que el Compuesto A Forma 4 tenía un índice de Carr de 8 (es decir, excelente fluidez).

6.5. Estudios de Estabilidad

Para determinar la relación termodinámica entre el Compuesto A Forma 4 y el Compuesto A Forma 11, se llevaron a cabo ensayos en suspensión mediante el uso del Compuesto A Forma 4 y el Compuesto Forma 11 como semillas y etanol y 1-propanol como solventes. Se tomaron muestras de las suspensiones del Compuesto A Forma y del Compuesto A Forma 11 para el análisis por XRPD después de 24 horas a 40 °C, después de 2

horas a 5 °C y después de 24 horas a 5 °C. Los resultados de los cuatro experimentos se muestran en la siguiente **Tabla 13**, con el sólido aislado de los cuatro experimentos después de 2 horas a 5 °C y después de 24 horas a 5 °C identificado como Compuesto A Forma 4.

El experimento de etanol sembrado con el Compuesto A Forma 4 arrojó material del Compuesto A Forma 4 en todos los puntos de muestra probados, mientras que el experimento con 1-propanol resultó ser una mezcla del Compuesto A Forma 2 y el Compuesto A Forma 4 después de 24 horas a 40 °C. Este material volvió a convertirse en la Forma 4 después de enfriarse hasta 5 °C.

A pesar de que dos de los experimentos se sembraron con el Compuesto A Forma 11, no se observó material del Compuesto A Forma 11 en ninguna de las muestras de suspensión. Se observó que la suspensión con etanol y la semilla de Compuesto A Forma 11 era Compuesto A Forma 2 después de 24 horas a 40 °C, que se convierte en Compuesto A Forma 4 después de enfriar hasta 5 °C. No hubo suficiente sólido para el análisis por XRPD en el experimento de 1-propanol sembrado con el Compuesto A Forma 11 después de 24 horas a 40 °C, sin embargo, después de 2 horas a 5 °C, la cantidad de sólido aumentó y se identificó como Compuesto A Forma 4 por XRPD.

Tabla 13. Resultados de XRPD para Muestras de Suspensión

	Solvente	Material de semilla	Sólido después de 24 horas a 40 °C	Sólido después de 2 horas a 5 °C	Sólido después de 24 horas a 5 °C
1	Etanol	Forma 4	Forma 4	Forma 4	Forma 4
2	Etanol	Forma 11	Forma 2	Forma 4	Forma 4
3	1-Propanol	Forma 4	Forma 2 + 4	Forma 4	Forma 4
4	1-Propanol	Forma 11	Sólido insuficiente	Forma 4	Forma 4

6.6. Estudios de Cristalización

Se realizaron los siguientes estudios de cristalización para el Compuesto A Forma 4:

6.6.1. A. Estudio de Cristalización 1

En una modalidad, se completó un estudio de cristalización del Compuesto A Forma 4 a una concentración de 60 mg/mL, mediante el uso de etanol desgasificado y agua. Después de la disolución completa a 45 °C, el sistema se enfrió hasta 30 °C y se observó una solución transparente antes de sembrar. La semilla persistió durante aproximadamente 1 hora antes de que se añadiera antisolvente a 30 °C. Se obtuvieron los siguientes resultados para las muestras y productos finales del sólido seco:

1. La muestra tomada después de la adición del antisolvente se separó por centrifugación y el sólido se analizó por XRPD. Se confirmó que el material era Forma 4.
2. Los sólidos recuperados finales se analizaron por XRPD, como sólidos secos y húmedos, con ambas muestras confirmadas como Forma 4.
- 5 3. El material recuperado tuvo un rendimiento aislado del 90 %, con una pureza de sólidos del 99.6 % por HPLC.
4. El licor madre recuperado tenía una concentración de 0.7 mg/mL, lo que corresponde a un rendimiento teórico recuperado del 98 %. Se determinó que la pureza del licor madre era del 88 %. El licor de lavado tenía una concentración de < 0.1 mg/mL.
- 10 5. El análisis por PLM del sólido seco mostró que el material eran cristales en forma de placas, con aglomeración y birrefringencia.
6. El análisis por TG del sólido mostró una pérdida de peso del 0.3 % hasta aproximadamente 220 °C, seguido de descomposición. Se observa un evento endotérmico en el DTA al inicio a 118 °C, con un pico en 127 °C. A esto le sigue un segundo evento endotérmico más grande al inicio a 191 °C, con un pico a 192 °C, probablemente asociado con la fusión del material.
- 15 7. El análisis por KF se llevó a cabo mediante el uso de un método de adición directa en tres muestras del sólido. Se determinó un contenido de humedad promedio de 0.53 % en peso.
8. El análisis por GC del sólido seco arrojó un valor de etanol residual de 188 ppm.
9. Se llevó a cabo un análisis del tamaño de partícula del material y se obtuvieron los siguientes valores de PSD:
- 20 D10 = 8.0 micras
D50 = 22.1 micras
D90 = 52.1 micras

6.6.2. B. Estudio de Cristalización 2

- 25 En otra modalidad, se completó un estudio de cristalización del Compuesto A Forma 4 a una concentración de 60 mg/mL, mediante el uso de 1-propanol desgasificado y agua. Después de la disolución completa a 45 °C, el sistema se enfrió hasta 30 °C y se observó una solución transparente antes de sembrar. La semilla persistió durante aproximadamente 1 hora antes de que se añadiera antisolvente a 30 °C. Se obtuvieron los siguientes resultados para las muestras y productos finales del sólido seco:
- 30 1. La muestra tomada después de la adición del antisolvente se separó por centrifugación y el sólido se analizó por XRPD. Se confirmó que el material era Forma 4.
2. Los sólidos recuperados se analizaron por XRPD, como sólidos secos y húmedos, y se confirmó que ambas muestras eran de la Forma 4.

3. El material recuperado final tuvo un rendimiento aislado de 80 %, con una pureza sólida de 99.6 % por HPLC. El rendimiento recuperado fue menor debido a algunas pérdidas por manejo.
4. El licor madre recuperado tenía una concentración de 2.6 mg/mL, lo que corresponde a un rendimiento teórico recuperado del 93 %. Se determinó que la pureza del licor madre era del 84 %.
5. El licor de lavado tenía una concentración de < 0.1 mg/mL.
5. El análisis por PLM del sólido seco mostró que el material eran cristales en forma de placas, con aglomeración y birrefringencia. Debido al gran tamaño de las partículas, las imágenes se tomaron con aumentos de 20x y 10x.
6. El análisis por TG del sólido mostró una pérdida de peso del 0.1 % hasta aproximadamente 200 °C, seguido de descomposición. Se observa un evento endotérmico en el DTA al inicio a 108 °C, con un pico en 116 °C. A esto le sigue un segundo evento endotérmico más grande al inicio a 192 °C, con un pico a 193 °C, probablemente asociado con la fusión del material.
7. El análisis por KF se llevó a cabo mediante el uso de un método de adición directa en dos muestras del sólido. Se determinó un contenido de humedad promedio de 0.08 % en peso.
- 15 8. El análisis por GC del sólido seco arrojó un valor residual de 1-propanol 391 ppm.
9. Se llevó a cabo un análisis del tamaño de partícula del material y se obtuvieron los siguientes valores de PSD:

$$D_{10} = 18.1 \mu\text{m}$$

$$D_{50} = 65.1 \mu\text{m}$$

$$20 \quad D_{90} = 152.9 \mu\text{m}$$

6.6.3. C. Estudio de Cristalización 3

En otra modalidad, se llevó a cabo un estudio de cristalización del Compuesto A Forma 4 mediante el uso del sistema 1-propanol:agua, con adición de antisolvente a una temperatura más baja. La concentración se mantuvo al mismo valor que en el Estudio de Cristalización 2. Después de la disolución completa a 45 °C, el sistema se enfrió hasta 30 °C y se observó una solución transparente antes de sembrar. La semilla persistió durante aproximadamente 1 hora antes de que se aumentara la temperatura del recipiente hasta 35 °C, lo que condujo a cierta disolución de la semilla. Luego, el sistema se enfrió hasta 30 °C, antes de mantenerlo durante otros 30 minutos y luego se enfrió hasta 5 °C. Luego se añadió antisolvente a 5 °C. Se obtuvieron los siguientes resultados para las muestras y productos finales del sólido seco:

- 30 1. La muestra tomada después de mantener a 5 °C se separó por centrifugación y el sólido se analizó por XRPD. Se confirmó que el material era Forma 4. Se determinó que la concentración del licor madre de la muestra era de 52.8 mg/ml.

2. Los sólidos recuperados se analizaron por XRPD, como materiales húmedos y secos, y se confirmó que ambas muestras eran de Forma 4.
3. El material recuperado tuvo un rendimiento aislado del 80 %, con una pureza sólida del 99.6 % por HPLC.
- 5 4. El licor madre recuperado tenía una concentración de 3.7 mg/mL, lo que corresponde a un rendimiento teórico recuperado del 90 %. Se determinó que la pureza del licor madre era del 92 %. El licor de lavado tenía una concentración de 0.2 mg/mL.
5. El análisis por PLM del sólido seco mostró que el material eran cristales en forma de placas, con aglomeración y birrefringencia.
- 10 6. El análisis por TG del sólido mostró una pérdida de peso del 0.1 % hasta aproximadamente 220 °C, seguido de descomposición. Se observa un evento endotérmico en el DTA al inicio a 113 °C, con un pico a 119 °C. A esto le sigue un segundo evento endotérmico más grande al inicio a 191 °C, con un pico a 192 °C, probablemente asociado con la fusión del material.
7. El análisis por KF se llevó a cabo mediante el uso del método de adición directa en dos muestras del sólido. Se determinó un contenido de humedad promedio de 0.08 % en peso.
- 15 8. El análisis por GC del sólido seco arrojó un valor residual de 1-propanol de 477 ppm.
9. Se llevó a cabo un análisis del tamaño de partícula del material y se obtuvieron los siguientes valores de PSD:

$$D_{10} = 16.4 \mu\text{m}$$

$$20 \quad D_{50} = 54.4 \mu\text{m}$$

$$D_{90} = 146.7 \mu\text{m}$$

6.6.4. D. Estudio de Cristalización 4

En otra modalidad, se llevó a cabo un estudio de cristalización del Compuesto A Forma 4 a una concentración mayor de 65 mg/mL. El sistema de solvente usado fue nuevamente 1-propanol:agua, con una relación final de solvente de 65:35 % v/v. Después de la disolución completa a 45 °C, el sistema se enfrió hasta 30 °C y se observó una solución transparente antes de sembrar. La semilla persistió durante aproximadamente 1 hora, antes de enfriarse hasta 5 °C y se tomó una muestra a 5 °C. Luego se añadió antisolvente y se obtuvieron los siguientes resultados para las muestras y productos finales del sólido seco:

1. La muestra tomada después de mantener a 5 °C se separó por centrifugación y el sólido se analizó por XRPD. Se confirmó que el material era Forma 4. Se determinó que la concentración del licor madre de la muestra era de 37.7 mg/ml. Las imágenes PLM de la muestra de suspensión mostraron que el material tenía una morfología similar a una placa con aglomeración y birrefringencia.

2. Los sólidos recuperados se analizaron por XRPD, como sólidos secos y húmedos, y se confirmó que ambas muestras eran de la Forma 4.
3. El material recuperado tuvo un rendimiento aislado de 87 %, con una pureza de sólidos de 99.6 % por HPLC.
- 5 4. El licor madre recuperado tenía una concentración de 3.1 mg/mL, lo que corresponde a un rendimiento teórico recuperado del 90 %. Se determinó que la pureza del licor madre era del 93 %. El licor de lavado tenía una concentración de < 0.1 mg/mL.
5. El análisis por PLM del sólido húmedo mostró que el material tenía una morfología similar a una placa, y los sólidos también mostraban aglomeración y birrefringencia.
- 10 6. El análisis por PLM del sólido seco mostró que el material eran cristales en forma de placa, con la presencia de algunas partículas en forma de varilla. El tamaño de partícula apareció visualmente más pequeño que las cristalizaciones anteriores. Los sólidos recuperados también mostraron aglomeración y birrefringencia.
7. El análisis por TG del sólido seco mostró una pérdida de peso del 0.1 % hasta aproximadamente 200 °C, seguida de descomposición. Se observa un evento endotérmico en el DTA al inicio a 120 °C, con un pico a 127 °C. A esto le sigue un segundo evento endotérmico más grande al inicio a 191 °C, con un pico a 192 °C, probablemente asociado con la fusión del material.
- 15 8. El análisis por KF se llevó a cabo mediante el uso de un método de adición directa en dos muestras del sólido. Se determinó un contenido de humedad promedio de 0.06% en peso.
- 20 9. El análisis por GC del sólido seco arrojó un valor residual de 1-propanol de 477 ppm.
10. Se llevó a cabo un análisis del tamaño de partícula del material y se obtuvieron los siguientes valores de PSD:

$$D_{10} = 6.0 \mu\text{m}$$

$$D_{50} = 18.0 \mu\text{m}$$

$$25 \quad D_{90} = 45.8 \mu\text{m}$$

6.6.5. E. Estudio de cristalización 5

En otra modalidad, se llevó a cabo un estudio de cristalización del Compuesto A Forma 4 a la concentración más baja de 60 mg/mL en 1-propanol:agua. Después de la disolución completa a 45 °C, el sistema se enfrió hasta 30 °C y se observó una solución transparente antes de sembrar. La semilla persistió durante aproximadamente 1 hora, antes de enfriarse hasta 25 °C, donde se añadió antisolvente a una velocidad más lenta. Después de la adición, se tomó una muestra a 25 °C y luego se enfrió el sistema hasta 5 °C, antes de la separación. Se obtuvieron los siguientes resultados para las muestras y productos finales del sólido seco:

1. La muestra tomada después de la adición del antisolvente se separó por centrifugación y el sólido se analizó por XRPD. Se confirmó que el material era Forma 4. Se determinó que la concentración del licor madre de la muestra era de 4.2 mg/ml.
2. Los sólidos recuperados se analizaron por XRPD, como sólidos secos y húmedos, y se confirmó que ambas muestras eran de la Forma 4. Debido a la orientación preferida observada de la muestra seca, el material se trituró ligeramente y se volvió a analizar mediante XRPD, este material también se identificó como Forma 4.
3. El material recuperado tuvo un rendimiento aislado del 85 %, con una pureza sólida del 99.5 % por HPLC.
4. El licor madre recuperado tenía una concentración de 2.3 mg/mL, lo que corresponde a un rendimiento teórico recuperado del 94 %. Se determinó que la pureza del licor madre era del 87 %. El licor de lavado tenía una concentración de 0.2 mg/mL.
5. El análisis por PLM del sólido húmedo mostró que el material tenía una morfología similar a una placa, y los sólidos también mostraban aglomeración y birrefringencia. Debido al tamaño de las partículas, las imágenes se tomaron con aumentos de 20x y 10x.
6. El análisis por PLM del sólido seco mostró que el material eran cristales en forma de placas, con aglomeración y birrefringencia.
7. El análisis por TG del sólido seco no mostró pérdida de peso antes de la descomposición. Se observa un evento endotérmico en el DTA al inicio a 112 °C, con un pico a 117 °C. A esto le sigue un segundo evento endotérmico más grande al inicio a 191 °C, con un pico a 192 °C, probablemente asociado con la fusión del material.
8. El análisis por KF se llevó a cabo mediante el uso de un método de adición directa en dos muestras del sólido. Se determinó un contenido de humedad promedio de 0.09 % en peso.
9. El análisis por GC del sólido seco arrojó un valor residual de 1-propanol de 380 ppm.
10. Se llevó a cabo un análisis del tamaño de partícula del material y se obtuvieron los siguientes valores de PSD:

$$D_{10} = 13.1 \mu\text{m}$$

$$D_{50} = 54.5 \mu\text{m}$$

$$D_{90} = 162.1 \mu\text{m}$$

6.6.6. F. Estudio de Cristalización 6

En otra modalidad, se llevó a cabo un estudio de cristalización del Compuesto A Forma 4 a la concentración más alta de 65 mg/mL en el sistema 1-propanol:agua. Después de la disolución completa a 45 °C, el sistema se enfrió hasta 35 °C y se observó una solución transparente antes de sembrar. La semilla persistió durante

aproximadamente 1 hora, antes de enfriarse hasta 5 °C y luego se añadió antisolvente a una velocidad más lenta. Se obtuvieron los siguientes resultados para las muestras y productos finales del sólido seco:

1. Los sólidos recuperados se analizaron por XRPD, como sólidos secos y húmedos, y se confirmó que ambas muestras eran de la Forma 4. Debido a la orientación preferida observada de la muestra seca, el material se trituró ligeramente y se volvió a analizar mediante XRPD, este material también se identificó como Forma 4.
2. El material recuperado tuvo un rendimiento aislado de 88 %, con una pureza de sólidos de 99.5 % por HPLC.
3. El licor madre recuperado tenía una concentración de 1.9 mg/mL, lo que corresponde a un rendimiento teórico recuperado del 96 %. Se determinó que la pureza del licor madre era del 84 %. El licor de lavado tenía una concentración de 0.1 mg/mL.
4. El análisis por PLM del sólido húmedo mostró que el material tenía una morfología similar a una placa, y los sólidos también mostraban aglomeración y birrefringencia.
5. El análisis por PLM del sólido seco mostró que el material eran cristales en forma de placas, con aglomeración y birrefringencia. Debido al tamaño de las partículas, las imágenes se tomaron con aumentos de 20x y 10x.
6. El análisis por TG del sólido seco mostró una pérdida de peso del 0.2 % hasta los 200 °C, seguida de descomposición. Se observa un evento endotérmico en el DTA al inicio a 117 °C, con un pico a 123 °C. A esto le sigue un segundo evento endotérmico más grande al inicio a 191 °C, con un pico a 192 °C, probablemente asociado con la fusión del material.
7. El análisis por KF se llevó a cabo mediante el uso de un método de adición directa en dos muestras del sólido. Se determinó un contenido de humedad promedio de 0.03 % en peso.
8. El análisis por GC del sólido seco arrojó un valor residual de 1-propanol de 331 ppm.
9. Se llevó a cabo un análisis del tamaño de partícula del material y se obtuvieron los siguientes valores de PSD:

$$D_{10} = 14.6 \mu\text{m}$$

$$D_{50} = 45.0 \mu\text{m}$$

$$D_{90} = 119.1 \mu\text{m}$$

6.6.7. G. Estudio de cristalización 7

En otra modalidad, se llevó a cabo un estudio de cristalización del Compuesto A Forma 4 mediante el uso de solventes desgasificados a la concentración más alta de 65 mg/ml en el sistema 1-propanol:agua. Después de la disolución completa a 45 °C, el sistema se enfrió hasta 32 °C y se observó una solución transparente antes de sembrar. La semilla persistió durante aproximadamente 1 hora, antes de enfriarse hasta 5 °C y luego se

añadió antisolvente. Se obtuvieron los siguientes resultados para las muestras y productos finales del sólido seco.

1. Los sólidos recuperados se analizaron por XRPD, como sólidos secos y húmedos, y se confirmó que ambas muestras eran de la Forma 4. Debido a la orientación preferida observada de la muestra seca, el material se trituró ligeramente y se volvió a analizar mediante XRPD, este material también se identificó como Forma 4.
2. El material recuperado tuvo un rendimiento aislado del 84 %, con una pureza sólida del 99.5 % por HPLC.
3. El licor madre recuperado tenía una concentración de 4.5 mg/mL, lo que corresponde a un rendimiento teórico recuperado del 89 %. Se determinó que la pureza del licor madre era del 92 %. El licor de lavado tenía una concentración de 0.2 mg/mL.
4. El análisis por PLM del sólido húmedo mostró que el material tenía una morfología similar a una placa, y los sólidos también mostraban aglomeración y birrefringencia.
5. El análisis por PLM del sólido seco mostró que el material eran cristales en forma de placas, con aglomeración y birrefringencia.
6. El análisis por TG del sólido seco mostró una pérdida de peso del 0.2 % hasta los 200 °C, seguida de descomposición. Se observa un evento endotérmico en el DTA al inicio a 111 °C, con un pico a 120 °C. A esto le sigue un segundo evento endotérmico más grande al inicio a 191 °C, con un pico a 192 °C, probablemente asociado con la fusión del material.
7. El análisis por KF se llevó a cabo mediante el uso de un método de adición directa en dos muestras del sólido. Se determinó un contenido de humedad promedio de 0.07 % en peso.
8. El análisis por GC del sólido seco arrojó un valor residual de 1-propanol de 349 ppm.
9. Se llevó a cabo un análisis del tamaño de partícula del material y se obtuvieron los siguientes valores de PSD:

$$D_{10} = 13.4 \mu\text{m}$$

$$D_{50} = 48.6 \mu\text{m}$$

$$D_{90} = 132.5 \mu\text{m}$$

6.6.8. H. Estudio de cristalización 8

En otra modalidad, se llevó a cabo un estudio de cristalización del Compuesto A Forma 4 mediante el uso de solventes desgasificados a la concentración más alta de 65 mg/mL en 1-propanol:agua. Después de la disolución completa a 45 °C, el sistema se enfrió hasta 32 °C y se observó una solución transparente antes de sembrar. La semilla persistió durante aproximadamente 1 hora, antes de enfriarse hasta 30 °C, donde luego se

añadió antisolvente. Después de la adición del antisolvente, el sistema se enfrió hasta 5 °C. Se obtuvieron los siguientes resultados para las muestras y productos finales del sólido seco:

1. Los sólidos recuperados se analizaron por XRPD, como sólidos secos y húmedos, y se confirmó que ambas muestras eran de la Forma 4. Debido a la orientación preferida observada de la muestra seca, el material se trituró ligeramente y se volvió a analizar mediante XRPD, este material también se identificó como Forma 4.
2. El material recuperado tuvo un rendimiento aislado de 88 %, con una pureza de sólidos de 99.6 % por HPLC.
3. El licor madre recuperado tenía una concentración de 1.8 mg/mL, lo que corresponde a un rendimiento teórico recuperado del 96 %. Se determinó que la pureza del licor madre era del 91 %. El licor de lavado tenía una concentración de 0.6 mg/mL.
4. El análisis por PLM del sólido húmedo mostró que el material tenía una morfología similar a una placa, y los sólidos también mostraban aglomeración y birrefringencia. Debido al tamaño de las partículas, las imágenes se tomaron con aumentos de 20x y 10x.
5. El análisis por PLM del sólido seco mostró que el material eran cristales en forma de placas, con aglomeración y birrefringencia. Debido al tamaño de las partículas, las imágenes se tomaron con aumentos de 20x y 10x.
6. El análisis por TG del sólido seco mostró una pérdida de peso del 0.3 % hasta los 200 °C, seguida de descomposición. Se observa un evento endotérmico en el DTA al inicio a 113 °C, con un pico a 115 °C. A esto le sigue un segundo evento endotérmico más grande al inicio a 191 °C, con un pico a 192 °C, probablemente asociado con la fusión del material.
7. El análisis por KF se llevó a cabo mediante el uso de un método de adición directa en dos muestras del sólido. Se determinó un contenido de humedad promedio de 0.11 % en peso.
8. El análisis por GC del sólido seco arrojó un valor residual de 1-propanol de 401 ppm.
9. Se llevó a cabo un análisis del tamaño de partícula del material y se obtuvieron los siguientes valores de PSD:

$$D_{10} = 11.9 \mu\text{m}$$

$$D_{50} = 48.3 \mu\text{m}$$

$$D_{90} = 119.9 \mu\text{m}$$

Todas las patentes de Estados Unidos, publicaciones de solicitudes de patente de Estados Unidos, solicitudes de patente de Estados Unidos, patentes extranjeras, solicitudes de patentes extranjeras y publicaciones no relacionadas con patentes referidas en esta descripción se incorporan en la presente descripción como

referencia, en su totalidad, que incluye la Solicitud Provisional de los Estados Unidos núm. 62/913,574 presentada el 10 de octubre de 2019.

Aunque la descripción anterior se ha presentado con cierto detalle para facilitar la comprensión, será evidente que pueden ponerse en práctica ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones
5 anexas. En consecuencia, las modalidades descritas deben considerarse ilustrativas y no restrictivas, y la invención reivindicada no debe limitarse a los detalles proporcionados en la presente descripción, sino que puede modificarse dentro del alcance y las equivalencias de las reivindicaciones adjuntas.