

FORMAS SÓLIDAS DE 2-[3-[4-AMINO-3-(2-FLUORO-4-FENOXI-FENIL)PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-1-IL]PIPERIDINA-1-CARBONIL]-4-METIL-4-[4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PENT-2-ENENITRIL

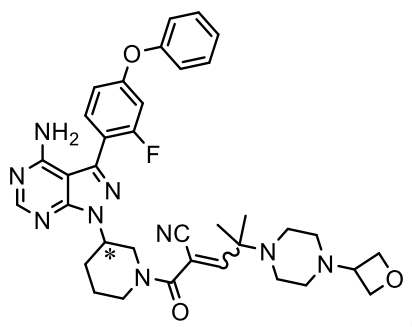
Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 62/951.958, presentada el 20 de diciembre de 2019, y la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/122.309, presentada el 7 de diciembre de 2020, el contenido de cada una se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

En la presente descripción se describen formas sólidas de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enenitrilo (Compuesto (I)), métodos para usar el mismo y procesos para preparar el Compuesto (I), que incluye sus formas sólidas. Las formas sólidas del Compuesto (I) pueden ser inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés) que comprenden un bajo contenido de disolvente residual.

La enzima BTK es un miembro de la familia Tec de tirosina quinasas no receptoras. La BTK se expresa en la mayoría de las células hematopoyéticas, que incluye células B, mastocitos y macrófagos. La BTK desempeña un papel en el desarrollo y la activación de células B. La actividad de BTK se implica en la patogenia de varios desórdenes y condiciones, tales como cánceres hematológicos relacionados con las células B (*p. ej.*, linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica de células B) y enfermedades autoinmunitarias (*p. ej.*, artritis reumatoide,

síndrome de Sjogren, pénfigo, inflamación intestinal (IBD, por sus siglas en inglés), lupus y asma).

El Compuesto (I), las sales farmacéuticamente aceptables de este, y las formas sólidas de cualquiera de los anteriores pueden inhibir la BTK y ser útiles en el tratamiento de desórdenes y condiciones mediadas por la actividad de la BTK. El Compuesto (I) se describe en el Ejemplo 31 de la patente núm. WO 2014/039899 y tiene la siguiente estructura:



donde *C es un centro estereoquímico. Un procedimiento alternativo para producir el Compuesto (I) se describe en el Ejemplo 1 de la patente núm. WO 2015/127310.

El Compuesto (I) obtenido mediante los procedimientos descritos en las patentes núms. WO 2014/039899 y WO 2015/127310 comprende niveles de disolventes residuales muy por encima de los límites que se describen en las directrices de la Conferencia internacional sobre la armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (“ICH”, por sus siglas en inglés). Generalmente, los procesos de fabricación que producen niveles de disolventes residuales cerca de o por encima de los límites de la ICH no

son deseables para preparar los ingredientes farmacéuticos activos (API, por sus siglas en inglés).

Las formas sólidas de compuestos bioactivos, tales como el Compuesto (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de este son de interés en la industria farmacéutica, donde las formas sólidas con propiedades físicas, químicas o farmacéuticas específicas, tales como solubilidad, disociación, densidad real, disolución, punto de fusión, morfología, comportamiento de compactación, tamaño de partícula, propiedades de flujo, o estabilidad en estado sólido, pueden ser deseables o incluso necesarias para el desarrollo farmacéutico. La forma en estado sólido de un compuesto bioactivo frecuentemente determina su facilidad de preparación, facilidad de aislamiento, higroscopicidad, estabilidad, solubilidad, estabilidad de almacenamiento, facilidad de formulación, índice de disolución en fluidos gastrointestinales y biodisponibilidad in vivo.

Además, es fundamental que las formas sólidas destinadas a usarse como API en composiciones terapéuticas sean sustancialmente puras. Específicamente, las formas sustancialmente puras están libres de impurezas de reacción, materiales de partida, reactivos, productos secundarios, disolventes no deseados, y/u otras impurezas de procesamiento derivadas de la preparación y/o aislamiento y/o purificación de la forma sólida particular. De manera ilustrativa, las formas sólidas destinadas a usarse como API deben estar sustancialmente libres de productos de degradación, que incluyen los agregados de sustancias farmacológicas (*p. ej.*, dímeros de la API).

Aún no es posible predecir las posibles formas sólidas de un compuesto o sal, si cualquiera de tales formas será adecuada para uso comercial en una composición farmacéutica, o qué forma o formas presentarán propiedades deseables. Debido a

que diferentes formas sólidas pueden poseer diferentes propiedades, los procesos reproducibles para producir una forma sólida sustancialmente pura, que incluyen procesos de fabricación a gran escala, también son deseables para compuestos bioactivos destinados para usarse como productos farmacéuticos.

Por consiguiente, existe la necesidad de nuevas formas sólidas, que sean útiles para tratar desórdenes y condiciones mediadas por la actividad de la BTK, tal como *p. ej.*, el Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables de este, y métodos reproducibles y escalables para preparar el mismo.

En la presente descripción, se describen nuevas formas sólidas del Compuesto (I), composiciones que comprenden el mismo, y métodos para usar y preparar el mismo. Es importante destacar que, en algunas modalidades, las formas sólidas del Compuesto (I) tienen niveles bajos de disolvente residual. Además, en algunas modalidades, las formas sólidas del Compuesto (I) están sustancialmente libres de productos de degradación (tal como, *p. ej.*, dímeros del Compuesto (I)). En algunas modalidades, las nuevas formas sólidas descritas en la presente descripción tienen propiedades que son útiles para la fabricación a gran escala, formulación farmacéutica, uso farmacéutico y/o almacenamiento. En algunas modalidades, las nuevas formas sólidas descritas en la presente descripción incluyen disolventes residuales no detectables en las formas sólidas. En algunas modalidades, las formas sólidas son sustancialmente amorfas. También se describen en la presente descripción nuevos métodos para preparar el Compuesto (I).

Algunas modalidades de la descripción se relacionan con una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una densidad aparente promedio mayor que 0,3 g/cc. Algunas modalidades de la descripción se relacionan con una forma

sólida del Compuesto (I) caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,5 g/cc.

Algunas modalidades de la descripción se relacionan con una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una relación de Hausner menor que o igual a 1,2.

Algunas modalidades de la descripción se relacionan con una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 70 μm . Algunas modalidades de la descripción se relacionan con una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 200 μm . Algunas modalidades de la descripción se relacionan con una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} mayor que 400 μm .

Algunas modalidades de la descripción se relacionan con una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 10 μm . Algunas modalidades de la descripción se relacionan con una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} menor que 100 μm . Algunas modalidades de la descripción se relacionan con una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} menor que 200 μm .

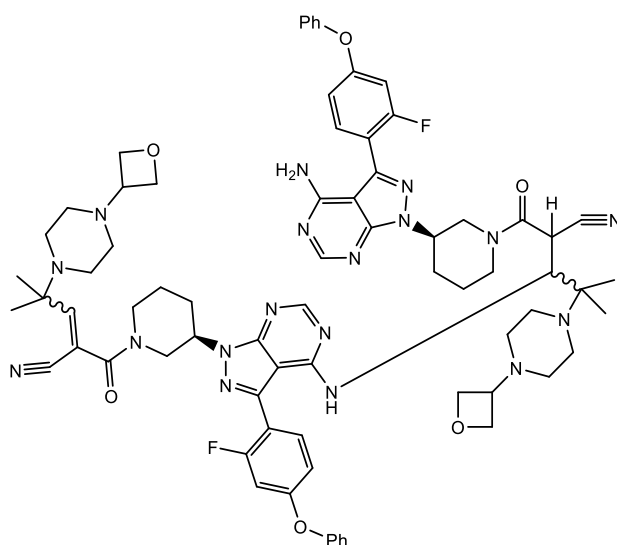
Algunas modalidades de la descripción se relacionan con una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una pérdida de masa de menor que 5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico. Algunas modalidades de la descripción se relacionan con una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada

por una temperatura de transición vítrea (T_g) mayor que 90 °C a 0 % de humedad relativa.

Algunas modalidades de la descripción se relacionan con una forma sólida del Compuesto (I), en donde el nivel total de disolventes residuales en forma sólida es menor que 1 %. Algunas modalidades de la descripción se relacionan con una forma sólida del Compuesto (I), en donde no hay disolvente residual detectable en la forma sólida.

Algunas modalidades de la descripción se relacionan con una forma sólida del Compuesto (I), en donde la forma sólida es sustancialmente pura.

Algunas modalidades de la descripción se relacionan con una forma sólida del Compuesto (I), en donde la forma sólida está sustancialmente libre de productos de degradación. En algunas modalidades, las formas sólidas del Compuesto (I) están sustancialmente libres de dímeros del Compuesto (I). En algunas modalidades, las formas sólidas del Compuesto (I) están sustancialmente libres de dímeros del Compuesto (I) que tiene la siguiente estructura química:



Algunas modalidades de la descripción se relacionan con una forma sólida del Compuesto (I), en donde la forma sólida es sustancialmente amorfa.

Algunas modalidades de la descripción se relacionan con una composición farmacéutica que comprende: al menos una forma sólida del Compuesto (I); y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la al menos una forma sólida del Compuesto (I) es una forma sólida descrita en la presente descripción. En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en forma de una composición oral sólida. En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en forma de una tableta o una cápsula.

Algunas modalidades de la descripción se relacionan con métodos para inhibir la tirosina quinasa de Bruton (BTK) en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una forma sólida del Compuesto (I). En algunas modalidades, la al menos una forma sólida del Compuesto (I) es una forma sólida descrita en la presente descripción. Algunas modalidades de la descripción se relacionan con métodos para tratar una enfermedad mediada por la BTK en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una forma sólida del Compuesto (I). En algunas modalidades, la al menos una forma sólida del Compuesto (I) es una forma sólida descrita en la presente descripción. En algunas modalidades, la enfermedad mediada por BTK es pénfigo vulgar. En algunas modalidades, la enfermedad mediada por BTK es pénfigo foliáceo. En algunas modalidades, la enfermedad mediada por BTK es trombocitopenia inmunitaria. En algunas modalidades, el mamífero es un ser humano.

También se proporcionan en la presente descripción métodos para preparar al menos una forma sólida del Compuesto (I).

En algunas modalidades, los métodos comprenden la etapa de añadir una base a una solución acuosa que comprende el Compuesto (I). En algunas modalidades, los métodos comprenden las etapas de: lavar una solución del Compuesto (I) con una primera solución acídica acuosa para crear una primera solución que comprende una primera capa orgánica y una primera capa acuosa, en donde la solución del Compuesto (I) comprende un primer disolvente orgánico; y retirar la primera capa acuosa. En algunas modalidades, los métodos comprenden además las etapas de: retirar parcialmente el primer disolvente orgánico de la primera capa orgánica; añadir un segundo disolvente orgánico a la primera capa orgánica, en donde el primer disolvente orgánico y el segundo disolvente orgánico no son iguales; y añadir una segunda solución acídica acuosa para crear una segunda solución que comprende una segunda capa orgánica y una segunda capa acuosa, en donde la segunda capa acuosa comprende el Compuesto (I). En algunas modalidades alternativas, los métodos comprenden además las etapas de: añadir un primer ácido orgánico a la primera capa orgánica; concentrar la primera capa orgánica para retirar al menos 70 % del primer disolvente orgánico; añadir un tercer disolvente orgánico a la primera capa orgánica para crear una tercera solución que comprende una tercera capa orgánica y una tercera capa acuosa, en donde la tercera capa acuosa comprende el Compuesto (I) y en donde además el primer disolvente orgánico y el tercer disolvente orgánico no son iguales; y añadir una primera base para ajustar el pH de la tercera capa acuosa entre 2,5 y 3,5. En algunas modalidades, los métodos comprenden además las etapas de: retirar la segunda capa orgánica o la tercera capa orgánica; retirar el disolvente orgánico

residual en la segunda capa acuosa o la tercera capa acuosa para crear una solución acuosa del Compuesto (I); y añadir una segunda base a la solución acuosa del Compuesto (I) para crear un precipitado que comprende el Compuesto (I). En algunas modalidades, los métodos comprenden además la etapa de micronizar el precipitado que comprende el Compuesto (I).

En algunas modalidades, los métodos comprenden lavar una solución que comprende el Compuesto (I) y un disolvente orgánico con una solución acuosa de un ácido orgánico débil que tiene un pKa menor que o igual a 7 (≤ 7) para crear una primera capa orgánica y una primera capa acuosa; y retirar la primera capa acuosa, dejando la primera capa orgánica que comprende el Compuesto (I).

En algunas modalidades, los métodos comprenden además lavar la primera capa orgánica que comprende el Compuesto (I) con bicarbonato de sodio acuoso. En algunas modalidades, lavar la primera capa orgánica que comprende el Compuesto (I) retira sustancialmente todo el ácido orgánico débil que tiene un pKa ≤ 7 .

En algunas modalidades, los métodos comprenden además añadir un ácido fuerte a la primera capa orgánica; y concentrar la primera capa orgánica al retirar el disolvente orgánico para proporcionar un residuo que comprende el Compuesto (I).

En algunas modalidades, los métodos comprenden además enfriar el residuo que comprende el Compuesto (I) a una temperatura entre 0 °C y 10 °C. En algunas modalidades, los métodos comprenden además lavar el residuo que comprende el Compuesto (I) con agua o una solución acuosa de sal.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además añadir un disolvente orgánico inmiscible en agua a la primera capa acuosa para

proporcionar una segunda capa orgánica, y una segunda capa acuosa que comprende el Compuesto (I); y retirar la segunda capa orgánica.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además ajustar el pH de la primera o segunda capa acuosa a un valor entre 1 y 5 al añadir una base acuosa.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además determinar un nivel de ácido orgánico débil residual que tiene un $pK_a \leq 7$ en la primera o segunda capa acuosa, y ajustar el nivel del ácido orgánico tiene un $pK_a \leq 7$ a 0 % en peso a 8 % en peso.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además añadir una base acuosa a la primera o segunda capa acuosa para obtener un pH entre 8 y 11, y permitir que se forme un precipitado que comprende el Compuesto (I). En algunas modalidades, los métodos comprenden además aislar el precipitado que comprende el Compuesto (I) mediante filtrado, y lavar el precipitado aislado que comprende el Compuesto (I) con agua. En algunas modalidades, los métodos comprenden además secar el precipitado filtrado y lavado que comprende el Compuesto (I) para proporcionar una forma sólida del Compuesto (I). En algunas modalidades, los métodos comprenden además suspender el precipitado aislado con agua y filtrarlo para aislar una forma sólida del Compuesto (I).

En algunas modalidades, los métodos comprenden disolver una forma cristalina del Compuesto (I) en una solución que comprende un disolvente orgánico inmiscible en agua y salmuera; añadir un equivalente de un ácido fuerte para crear una capa acuosa y una capa orgánica; retirar la capa orgánica; concentrar la capa acuosa; añadir una base acuosa para ajustar el pH a un valor entre 8 y 11 para obtener un precipitado de una forma sólida del Compuesto (I);

aislar el precipitado de la forma sólida del Compuesto (I) mediante filtrado; enjuagar el precipitado con agua; y secar el precipitado para obtener una forma sólida del Compuesto (I).

En algunas modalidades, los métodos comprenden la etapa de secar por aspersión una solución del Compuesto (I).

En algunas modalidades, los métodos comprenden las etapas de: lavar una solución del Compuesto (I) con una primera solución acídica acuosa para crear una primera solución que comprende una primera capa orgánica y una primera capa acuosa, en donde la solución del Compuesto (I) comprende un primer disolvente orgánico; retirar la primera capa acuosa; y realizar un intercambio de disolvente desde el primer disolvente orgánico hasta un segundo disolvente orgánico. En algunas modalidades, los métodos comprenden además las etapas de: lavar la primera capa orgánica con una segunda solución acídica acuosa para crear una segunda solución que comprende una segunda capa orgánica y una segunda capa acuosa, en donde la segunda capa acuosa comprende el Compuesto (I); y retirar la segunda capa orgánica. En algunas modalidades, los métodos comprenden además las etapas de: añadir una primera base a la segunda capa acuosa para crear una tercera solución que comprende una tercera capa orgánica y una tercera capa acuosa, en donde la tercera capa orgánica comprende el Compuesto (I); extraer la tercera capa acuosa usando un tercer disolvente orgánico; y concentrar la tercera capa orgánica. En algunas modalidades, los métodos comprenden además la etapa de añadir un antisolvente a la tercera capa orgánica para crear un precipitado que comprende el Compuesto (I). En algunas modalidades, los métodos comprenden además las etapas de: disolver el precipitado que comprende el Compuesto (I) en un cuarto disolvente orgánico para crear una cuarta solución; y

236000

secar por aspersión la cuarta solución para obtener una forma sólida del Compuesto (I).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** representa un gráfico combinado de calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés)-análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés) ilustrativo para una forma sólida del Compuesto (I) preparada sustancialmente de acuerdo con el proceso detallado en la Etapa 1A en el Ejemplo 1 de la patente núm. WO 2015/127310 (Comparativo 1 en la presente descripción).

La **Figura 2** representa un gráfico de DSC-TGA ilustrativo para una forma sólida del Compuesto (I) preparada sustancialmente de acuerdo con el proceso detallado en el Ejemplo 31 de la patente núm. WO 2014/039899 (Comparativo 2 de la presente descripción).

La **Figura 3** representa una curva térmica de TGA ilustrativa para una forma sólida del Compuesto (I) preparada sustancialmente de acuerdo con el proceso detallado en la Etapa 1 en el Ejemplo 1 de la patente núm. WO 2015/127310 (Comparativo 3 de la presente descripción).

La **Figura 4** representa una curva térmica de TGA ilustrativa para una forma sólida del Compuesto (I) preparada por un proceso de precipitación descrito en la presente descripción (micronizado).

La **Figura 5** representa una curva térmica de TGA ilustrativa para una forma sólida del Compuesto (I) preparada por un proceso de precipitación descrito en la presente descripción (no micronizado).

La **Figura 6** representa una curva térmica de TGA ilustrativa para una forma sólida del Compuesto (I) preparada por un proceso de secado por aspersión descrito en la presente descripción.

La **Figura 7** representa un termograma de DSC modulado (mDSC, por sus siglas en inglés) ilustrativa para una forma sólida del Compuesto (I) preparada sustancialmente de acuerdo con el proceso detallado en la Etapa 1A en el Ejemplo 1 de la patente núm. WO 2015/127310 (Comparativo 1 de la presente descripción) a 0 % de humedad relativa.

La **Figura 8** representa un termograma de mDSC ilustrativo para una forma sólida del Compuesto (I) preparada sustancialmente de acuerdo con el proceso detallado en el Ejemplo 31 de la patente núm. WO 2014/039899 (Comparativo 2 de la presente descripción) a 0 % de humedad relativa.

La **Figura 9** representa un termograma de mDSC ilustrativo para una forma sólida del Compuesto (I) preparada sustancialmente de acuerdo con el proceso detallado en la etapa 1 del Ejemplo 1 de la patente núm. WO 2015/127310 (Comparativo 3 de la presente descripción) a 0 % de humedad relativa.

La **Figura 10** representa un termograma de mDSC ilustrativo para una forma sólida del Compuesto (I) preparada mediante un proceso de precipitación descrito en la presente descripción (no micronizado) a 0 % de humedad relativa.

La **Figura 11** representa un termograma de mDSC ilustrativo para una forma sólida del Compuesto (I) preparada mediante un proceso de secado por aspersión descrito en la presente descripción a 0 % de humedad relativa.

La **Figura 12** representa una imagen de microscopía electrónica de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) ilustrativa de partículas filtradas del Compuesto

(I) preparada mediante precipitación a 0 % en peso de ácido acético (barra de escala: 10 μ m).

La **Figura 13** representa una imagen de SEM ilustrativa de partículas filtradas del Compuesto (I) preparadas mediante precipitación a 3 % en peso de ácido acético.

La **Figura 14** representa una imagen de SEM ilustrativa de partículas filtradas del Compuesto (I) preparadas mediante precipitación a 5 % en peso de ácido acético.

La **Figura 15** representa una imagen de SEM ilustrativa de partículas filtradas del Compuesto (I) preparadas mediante precipitación a 8 % en peso de ácido acético.

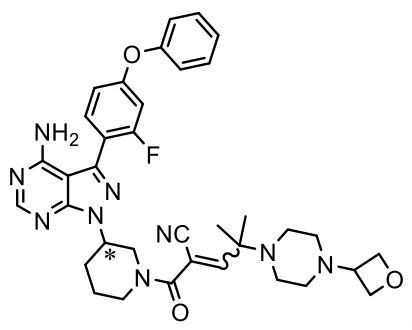
La **Figura 16** representa un gráfico de DSC-TGA combinado ilustrativo para una forma sólida del Compuesto (I) preparada mediante un proceso de conversión descrito en la presente descripción.

Definiciones:

Como se usa en la presente descripción, “un” o “una” entidad se refiere a una o más de esa entidad, *p. ej.*, “un compuesto” se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto, a menos que se indique de cualquier otra manera. Como tales, los términos “un” (o “una”), “uno o más”, y “al menos uno” se usan indistintamente en la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, “Compuesto (I)” se refiere al isómero (E), isómero (Z), o una mezcla de isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, (S)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-

fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazina-1-yl]pent-2-enonitrilo, o una mezcla de enantiómeros (R) y (S) de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, que tiene la siguiente estructura:



donde *C es un centro estereoquímico.

Cuando el Compuesto (I) se designa como (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, puede contener el enantiómero (S) correspondiente como una impureza menos que 1 % en peso. Por consiguiente, cuando el Compuesto (I) se designa como una mezcla de enantiómeros (R) y (S) de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo, la cantidad de enantiómero (R) o (S) en la mezcla es mayor que 1 % en peso. Similarmente, cuando el Compuesto (I) se designa como el isómero (E), puede contener el isómero (Z) correspondiente como una impureza menor que 1 % en peso. Por consiguiente, cuando el Compuesto (I) se designa como una mezcla de isómeros (E) y (Z) de 2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-

236000

il]piperidina-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enenitrilo, la cantidad de isómero (E) o (Z) en la mezcla es mayor que 1 % en peso.

En la presente descripción, el Compuesto (I) puede denominarse “fármaco”, “agente activo”, “un agente terapéuticamente activo”, o un “API”.

Como se usa en la presente descripción, “sustancialmente puro” en relación con una forma isomérica geométrica se refiere a un compuesto, tal como el Compuesto (I), en donde más que 70 % en peso del compuesto está presente como la forma isomérica determinada. Por ejemplo, la frase “la forma sólida del Compuesto (I) es un isómero (E) sustancialmente puro del Compuesto (I)” se refiere a la forma sólida del Compuesto (I) que tiene al menos 70 % en peso de la forma sólida del Compuesto (I) que está en la forma isomérica (E), y la frase “la forma sólida del Compuesto (I) es un isómero (Z) sustancialmente puro del Compuesto (I)” se refiere a la forma sólida del Compuesto (I) que tiene al menos 70 % en peso de la forma sólida del Compuesto (I) que está en forma isomérica (Z). En algunas modalidades, al menos 80 % en peso de la forma sólida del Compuesto (I) está en la forma (E) o al menos 80 % en peso de la forma sólida del Compuesto (I) está en la forma (Z). En algunas modalidades, al menos 85 % en peso de la forma sólida del Compuesto (I) está en la forma (E) o al menos 85 % en peso de la forma sólida del Compuesto (I) está en la forma (Z). En algunas modalidades, al menos 90 % en peso de la forma sólida del Compuesto (I) está en la forma (E) o al menos 90 % en peso de la forma sólida del Compuesto (I) está en la forma (Z). En algunas modalidades, al menos 95 % en peso de la forma sólida del Compuesto (I) está en la forma (E) o al menos 95 % en peso de la forma sólida del Compuesto (I) está en la forma (Z). En algunas modalidades, al menos 97 % en peso o 98 % en peso de la forma sólida del Compuesto (I) está en la forma (E) o al menos 97 % en

peso o 98 % en peso de la forma sólida del Compuesto (I) está en la forma (Z). En algunas modalidades, al menos 99 % en peso de la forma sólida del Compuesto (I) está en la forma (E) o al menos 99 % en peso de la forma sólida del Compuesto (I) está en la forma (Z). Las cantidades relativas de los isómeros (E) y (Z) en una mezcla sólida pueden determinarse de acuerdo con métodos estándar y técnicas conocidos en la técnica.

Como se usa en la presente descripción, “sustancialmente puro” en relación con una forma sólida de un compuesto, tal como el Compuesto (I), se refiere a una forma sólida en donde más de 70 % en peso de la forma sólida es el compuesto. Por ejemplo, la frase “la forma sólida del Compuesto (I) es sustancialmente pura” se refiere a la forma sólida del Compuesto (I) que es al menos 70 % en peso del Compuesto (I).

Como se usa en la presente descripción, “sustancialmente libre de,” en conexión con un componente en una forma sólida, tal como un producto de degradación (*p. ej.*, dímeros del Compuesto (I)), significa que menos de 5 % en peso de la forma sólida comprende el componente. Las cantidades relativas de los componentes en una forma sólida pueden determinarse de acuerdo con los métodos estándar y técnicas conocidos en la técnica. Como se usa en la presente descripción, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una forma de sal no tóxica de un compuesto de esta descripción. Las sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto (I) de esta descripción incluyen aquellas derivadas de ácidos, y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables son bastante conocidas en la técnica. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son, *p. ej.*, aquellas descritas en Berge, S.M., et al. *J. Pharma. Sci.* 66:1-19 (1977). Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente

236000

aceptables descritas en ese artículo incluyen: acetato; bencenosulfonato; benzoato; bicarbonato; bitartrato; bromuro; edetato de calcio; camsilato; carbonato; cloruro; citrato; dihidrocloruro; edetato; edisilato; estolato; esilato; fumarato; gluceptato; gluconato; glutamato; glicollilarsanilato; hexilresorcinato; hidrabamina; bromhidrato; clorhidrato; hidroxinaftoato; yoduro; isetionato; lactato; lactobionato; malato; maleato; mandelato; mesilato; bromuro de metilo; nitrato de metilo; bisulfato de metilo; mucate; napsilato; nitrato; pamoato (embonate); pantotenato; fosfato/difosfato; poligalacturonato; salicilato; estearato; subacetato; succinato; sulfato; tanato; tartrato; teociato; trietioduro; benzatina; cloroprocaina; colina; dietanolamina; etilendiamina; meglumina; procaina; aluminio; calcio; litio; magnesio; potasio; sodio; y zinc.

Los ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos adecuados incluyen: sales formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, o ácido perclórico; sales formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico; y sales formadas usando otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Ejemplos no limitantes adicionales de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentilpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-236000

fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato y valerato. Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas incluyen metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio, y sales de $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Esta descripción también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente descripción. Ejemplos no limitantes de sales de metales alcalinotérreos y álcalis incluyen sodio, litio, potasio, calcio y magnesio. Otros ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen cationes de amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfato de arilo. Otros ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de besilato y glucosamina.

Como se usa en la presente descripción, un “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a un portador o un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica. Por ejemplo, un excipiente farmacéuticamente aceptable generalmente es seguro e incluye portadores y excipientes que generalmente se consideran aceptables para uso farmacéutico en mamíferos.

Como se usa en la presente descripción, el término “condiciones ambientales” se refiere a la temperatura ambiente, aire libre y condiciones de humedad no controlada. Como se usa en la presente descripción, el término “temperatura ambiente” o “temperatura ambiental” significa una temperatura entre 15 °C y 30 °C.

Como se usa en la presente descripción, el término “inhibir”, “inhibición” o “que inhibe” se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o

desorden o enfermedad determinada, o una disminución importante en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

Como se usa en la presente descripción, el término “tratar”, “que trata”, o “tratamiento”, cuando se usa en relación con un desorden o condición incluye cualquier efecto, *p. ej.*, disminución, reducción, modulación, mejora o eliminación que dé como resultado la mejora del desorden o condición. La mejora o disminución de la gravedad de cualquier síntoma del desorden o condición puede evaluarse fácilmente de acuerdo con métodos y técnicas estándar conocidos en la técnica.

Como se usa en la presente descripción, un “mamífero” se refiere a animales domésticos (*p. ej.*, perros, gatos, y caballos) y seres humanos. En algunas modalidades, el mamífero es un ser humano.

Como se usa en la presente descripción, “cc” o “cm³” se refiere a centímetros cúbicos.

Como se usa en la presente descripción, “solvente residual” se refiere a una sustancia química orgánica volátil usada o producida en la fabricación de sustancias o excipientes de farmacéuticas, o en la preparación de productos farmacéuticos. Los disolventes residuales no se retiran completamente durante el proceso de fabricación.

Como se usa en la presente descripción, el término “nivel” en la frase “nivel total de disolventes residuales” se refiere a un nivel determinado mediante cromatografía de gases.

Como se usa en la presente descripción, las clases de disolventes residuales corresponden a las definidas en las directrices de la Conferencia Internacional sobre la armonización de los requisitos técnicos para el registro de

productos farmacéuticos para uso humano (“ICH”). Las directrices de la ICH categorizan los disolventes residuales en tres clases: clase 1; clase 2; y clase 3.

Como se usa en la presente descripción, “disolventes de clase 1” se refiere a disolventes que se evitan de acuerdo con las directrices de la ICH. Los disolventes de clase 1 incluyen carcinógenos humanos conocidos, carcinógenos humanos muy sospechosos, y peligros ambientales que incluyen, pero no se limitan a, benceno, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y 1,1,1-tricloroetano.

Como se usa en la presente descripción, “disolventes de clase 2” se refiere a disolventes que se limitan de acuerdo con las directrices de la ICH. Los disolventes de clase 2 incluyen carcinógenos animales no genotóxicos o posibles agentes causantes de otra toxicidad irreversible, tales como neurotoxicidad o teratogenicidad, y disolventes sospechosos de otras toxicidades significativas pero reversibles. Los disolventes de clase 2 incluyen, pero no se limitan a, los siguientes disolventes: acetonitrilo; clorobenceno; cloroformo; cumeno; ciclohexano; 1,2-dicloroetano; diclorometano; 1,2-dimetoxietano; N,N-dimetilacetamida; N,N-dimetilformamida; 1,4-dioxano, 2-etoxietanol; etilenglicol; formamida; hexano; metanol; 2-metoxietanol; metilbutil cetona; metilciclohexano; metilisobutilcetona; and N-metilpirrolidina.

Como se usa en la presente descripción, “disolventes de clase 3” se refiere a disolventes con bajo potencial tóxico para el hombre de acuerdo con las directrices de la ICH. Para los disolventes de clase 3, no se requiere un límite de exposición basado en la salud bajo las directrices de la ICH. Los disolventes de clase 3 han permitido las exposiciones diarias (PDE, por sus siglas en inglés) de 50 mg o más por día. Basado en las directrices de la ICH, los niveles de disolventes residuales de clase 3 de 50 mg por día o menos (correspondiente a 236000

5000 ppm o 0,5 %) son aceptables sin justificación. Los disolventes de clase 3 incluyen, pero no se limitan a, los siguientes disolventes: ácido acético; acetona, anisol; 1-butanol; 2-butanol; acetato de butilo; terc-butilmetil éter; sulfóxido de dimetilo; etanol; acetato de etilo; etil éter; formiato de etilo; ácido fórmico; heptano; acetato de isobutilo; acetato de isopropilo; acetato de metilo; 3-metil-1-butanol; metiletil cetona; 2-metil-1-propanol; pentano; 1-pentanol; 1-propanol, 2-propanol; acetato de propilo; y trimetilamina.

Como se usa en la presente descripción, el término “antisolvente” se refiere a cualquier líquido en el que el producto es insoluble o a la máxima moderadamente soluble (solubilidad de producto $<0,01$ mol/L).

Como se usa en la presente descripción, el término “precipitación antisolvente” se refiere a un proceso en donde la supersaturación se logra y, como resultado, la precipitación se induce mediante la adición de un antisolvente a la solución de producto.

Como se usa en la presente descripción, el término “capa orgánica” se refiere a una capa que es insoluble en agua y contiene al menos un disolvente orgánico que no es miscible en agua.

Como se usa en la presente descripción, el término “capa acuosa” se refiere a una capa que contiene agua.

Como se usa en la presente descripción, el término “forma sólida” se refiere a una forma física de un compuesto que no está predominantemente en un estado líquido o gaseoso, que incluye formas sólidas y amorfas.

Como se usa en la presente descripción, el término “amorfo” se refiere a un material sólido que no tiene un orden de largo alcance en la posición de sus moléculas. Los sólidos amorfos son generalmente líquidos sobreenfriados en los

cuales las moléculas se disponen de una manera aleatoria, de tal manera que no hay ninguna disposición bien definida, *p. ej.*, embalaje molecular, y ni un orden de largo alcance. Por ejemplo, un material amorfo es un material sólido que no tiene señal(es) de característica(s) nítidas en su difractograma de potencia de rayos X (*es decir*, no es cristalino como se determinó mediante XRPD). En lugar de ello, aparecen uno o más picos amplios (*p. ej.*, halos) en su difractograma. Los picos amplios son característicos de un sólido amorfo. Ver, *p. ej.*, la patente núm. US 2004/0006237 para una comparación de los difractogramas de un material amorfo y un material cristalino.

Como se usa en la presente descripción, el término “sustancialmente amorfo” se refiere a un material sólido que tiene poco o ningún orden de largo alcance en la posición de sus moléculas. Por ejemplo, los materiales sustancialmente amorfos tienen menos de 15 % de cristalinidad (*p. ej.*, menos de 10 % de cristalinidad o menos de 5 % de cristalinidad). “Sustancialmente amorfo” incluye el descriptor “amorfo”, que se refiere a materiales que no tienen (0 %) de cristalinidad.

Como se usa en la presente descripción, el término “DSC” se refiere al método analítico de calorimetría diferencial de barrido.

Como se usa en la presente descripción, el término “TGA” se refiere al método analítico de análisis termogravimétrico (también denominado termogravimétrico).

Como se usa en la presente descripción, los tamaños de partículas se expresan en términos de distribución del tamaño de partículas (*p. ej.*, valores D₁₀, D₅₀, y D₉₀). La distribución del tamaño de partícula puede ser afectada por el estado de hidratación de las partículas. De manera ilustrativa, una distribución del tamaño de partícula húmeda puede diferir de una distribución de tamaño de

partícula seca y poseen diferentes características correspondientes de los valores D_{10} , D_{50} y D_{90} .

Como comprenderá una persona con experiencia en la técnica, los tamaños de partícula y las distribuciones de tamaño de partícula de los polvos pueden medirse usando diversas técnicas conocidas en la técnica, tales como difracción láser. En algunas modalidades, las distribuciones del tamaño de partícula de las formas sólidas del Compuesto (I) se expresan usando valores (*p. ej.*, los valores D_{10} , D_{50} , y D_{90}) medidos por difracción láser.

Como se usa en la presente descripción, “ D_{50} ” se refiere al diámetro medio de una distribución del tamaño de partícula.

Como se usa en la presente descripción, “ D_{10} ” se refiere al diámetro de partícula en el cual 10 % de una población de partículas posee un diámetro de partícula de D_{10} o menos.

Como se usa en la presente descripción, “ D_{90} ” se refiere al diámetro de partícula en el cual 90 % de una población de partículas posee un diámetro de partícula de D_{90} o menos.

Como se usa en la presente descripción, “densidad aparente” se refiere a la masa de partículas de material dividida por el volumen total que ocupan las partículas. El volumen total incluye el volumen de la partícula, volumen vacío entre partículas, y volumen de poros internos. La densidad aparente no es una propiedad intrínseca de un material y puede variar basada en cómo se procesa el material.

Como se usa en la presente descripción, “densidad de compactación” es la masa de partículas de material dividida entre el volumen total que ocupan las partículas después de compactar mecánicamente un recipiente que contiene las

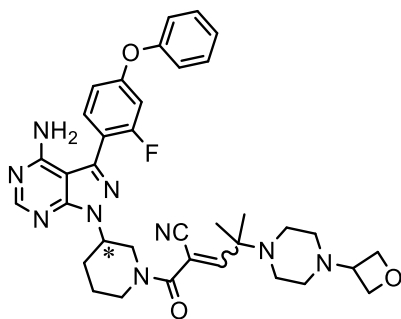
partículas. El volumen total incluye el volumen de la partícula, volumen vacío entre partículas, y volumen de poros internos. La densidad de compactación no es una propiedad intrínseca de un material y puede variar basada en cómo se procesa el material.

Como se usa en la presente descripción, “relación de Hausner” se refiere a un número correlacionado con la fluidez de un polvo o material granular. La relación de Hausner es la relación de la densidad aparente del material para la densidad de compactación del material.

Modalidades:

Sin limitarse a, algunas modalidades de la descripción incluyen:

1. Una forma sólida del Compuesto (I)



, caracterizada por una densidad aparente promedio mayor que 0,3 g/cc.

2. La forma sólida de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por una densidad aparente promedio mayor que 0,4 g/cc.
3. La forma sólida de acuerdo con la modalidad 1 o 2, caracterizada por una densidad aparente promedio mayor que 0,5 g/cc.
4. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 3, caracterizada por una densidad aparente promedio mayor que 0,6 g/cc.

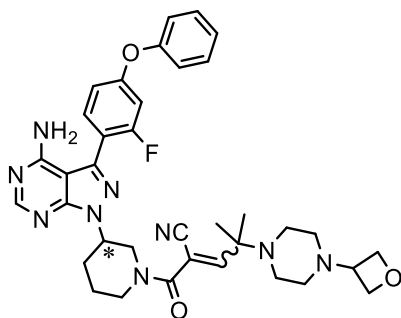
5. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 4, caracterizada por una densidad aparente promedio entre 0,6 g/cc y 0,7 g/cc.
6. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 5, caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,5 g/cc.
7. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 6, caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,7 g/cc.
8. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 7, caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,8 g/cc.
9. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 7, caracterizada por una densidad de compactación promedio entre 0,7 g/cc y 0,9 g/cc.
10. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 9, caracterizada por una relación de Hausner menor que igual a 1,2.
11. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 10, caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor D_{10} mayor que 70 μm .
12. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 11, caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor D_{50} mayor que 200 μm .

13. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 12, caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor D_{90} mayor que 400 μm .
14. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 13, caracterizada por una pérdida de masa menor que 5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
15. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 14, caracterizada por una pérdida de masa menor que 3 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
16. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 15, caracterizada por una pérdida de masa menor que 2 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
17. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 16, caracterizada por una pérdida de masa menor que 1,5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
18. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 17, en donde el nivel total de disolventes residuales en la forma sólida es menor que 1 %.
19. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 18, en donde el nivel total de disolventes residuales en forma sólida es menor que 0,5 %.
20. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 19, caracterizada por una temperatura de transición vítrea (T_g) mayor que 90 °C a 0 % de humedad relativa.

21. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 20, en donde:
el nivel de metanol residual es menor que 3000 ppm;
el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 5000 ppm; y/o
el nivel de heptano residual es menor que 5000 ppm.
22. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 21, en donde:
el nivel de metanol residual es menor que 500 ppm;
el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 4000 ppm; y/o
el nivel de heptano residual es menor que 500 ppm.
23. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 22, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1500 ppm.
24. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 23, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1000 ppm.
25. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 24, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 500 ppm.
26. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 25, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 100 ppm.
27. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 23, en donde no hay disolvente residual detectable en forma sólida.

28. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 27, en donde la forma sólida es sustancialmente amorfa.

29. Una forma sólida del Compuesto (I)



, caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,5 g/cc.

30. La forma sólida de acuerdo con la modalidad 29, caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,6 g/cc.

31. La forma sólida de acuerdo con la modalidad 29 o 30, caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,7 g/cc.

32. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 31, caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,8 g/cc.

33. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 32, caracterizada por una densidad de compactación promedio entre 0,7 g/cc y 0,9 g/cc.

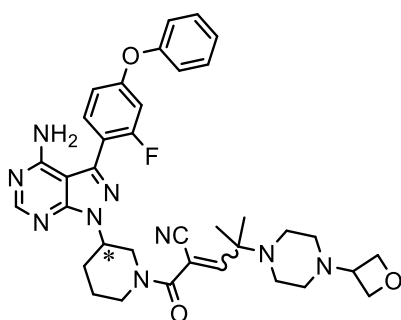
34. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 33, caracterizada por una relación de Hausner menor que o igual a 1,2.

35. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 34, caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D₁₀ mayor que 70 µm.

36. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 35, caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 200 μm .
37. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 36, caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} mayor que 400 μm .
38. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 37, caracterizada por una pérdida de masa menor que 5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
39. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 38, caracterizada por una pérdida de masa menor que 3 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
40. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 39, caracterizada por una pérdida de masa menor que 2 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
41. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 40, caracterizada por una pérdida de masa menor que 1,5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
42. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 41, en donde el nivel total de disolventes residuales en forma sólida es menor que 1 %.
43. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 42, en donde el nivel total de disolventes residuales en forma sólida es menor que 0,5 %.

44. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 43, caracterizada por una temperatura de transición vítrea (T_g) mayor que 90 °C a 0 % de humedad relativa.
45. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 44, en donde:
 - el nivel de metanol residual es menor que 3000 ppm;
 - el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 5000 ppm; y/o
 - el nivel de heptano residual es menor que 5000 ppm.
46. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 45, en donde:
 - el nivel de metanol residual es menor que 500 ppm;
 - el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 4000 ppm; y/o
 - el nivel de heptano residual es menor que 500 ppm.
47. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 46, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1500 ppm.
48. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 47, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1000 ppm.
49. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 48, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 500 ppm.
50. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 49, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 100 ppm.

51. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 50, en donde no hay disolvente residual detectable en la forma sólida.
52. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 29 a 51, en donde la forma sólida es sustancialmente amorfa.
53. Una forma sólida del Compuesto (I)



, caracterizada por una relación de

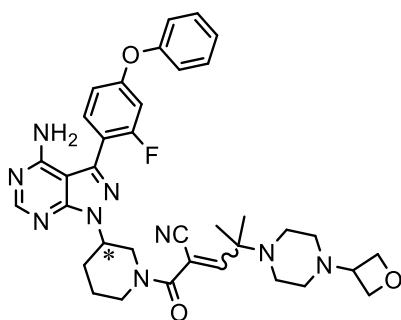
Hausner menor que o igual a 1,2.

54. La forma sólida de acuerdo con la modalidad 53, caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que $70\text{ }\mu\text{m}$.
55. La forma sólida de acuerdo con la modalidad 53 o 54, caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que $200\text{ }\mu\text{m}$.
56. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 53 a 55, caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} mayor que $400\text{ }\mu\text{m}$.
57. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 53 a 56, caracterizada por una pérdida de masa menor que 5 % en peso entre $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $240\text{ }^{\circ}\text{C}$ mediante análisis termogravimétrico.

58. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 53 a 57, caracterizada por una pérdida de masa menor que 3 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
59. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 53 a 58, caracterizada por una pérdida de masa menor que 2 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
60. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 53 a 59, caracterizada por una pérdida de masa menor que 1,5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
61. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 53 a 60, en donde el nivel total de disolventes residuales en forma sólida es menor que 1 %.
62. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 53 a 61, en donde el nivel total de disolventes residuales en forma sólida es menor que 0,5 %.
63. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 53 a 62, caracterizada por una temperatura de transición vítrea (T_g) mayor que 90 °C a 0 % de humedad relativa.
64. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 53 a 63, en donde:
el nivel de metanol residual es menor que 3000 ppm;
el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 5000 ppm; y/o
el nivel de heptano residual es menor que 5000 ppm.
65. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 53 a 64, en donde:

el nivel de metanol residual es menor que 500 ppm;
el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 4000 ppm; y/o
el nivel de heptano residual es menor que 500 ppm.

66. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 53 a 65, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1500 ppm.
67. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 53 a 66, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1000 ppm.
68. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 53 a 67, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 500 ppm.
69. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 53 a 68, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 100 ppm.
70. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 53 a 69, en donde no hay disolvente residual detectable en la forma sólida.
71. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 53 a 70, en donde la forma sólida es sustancialmente amorfa.
72. Una forma sólida del Compuesto (I)



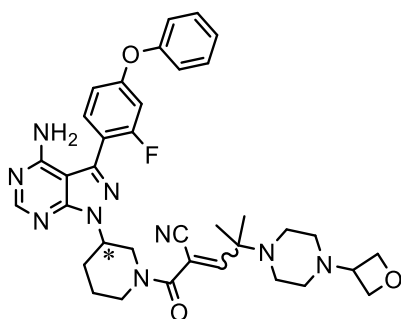
, caracterizada por una distribución del

tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 70 μm .

73. La forma sólida de acuerdo con la modalidad 72, caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 200 μm .
74. La forma sólida de acuerdo con la modalidad 72 o 73, caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} mayor que 400 μm .
75. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 72 a 74, caracterizada por una pérdida de masa menor que 5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
76. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 72 a 75, caracterizada por una pérdida de masa menor que 3 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
77. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 72 a 76, caracterizada por una pérdida de masa menor que 2 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
78. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 72 a 77, caracterizada por una pérdida de masa menor que 1,5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.

79. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 72 a 78, en donde el nivel total de disolventes residuales en forma sólida es menor que 1 %.
80. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 72 a 79, en donde el nivel total de disolventes residuales en forma sólida es menor que 0,5 %.
81. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 72 a 80, caracterizada por una temperatura de transición vítrea (T_g) mayor que 90 °C a 0 % de humedad relativa.
82. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 72 a 81, en donde:
- el nivel de metanol residual es menor que 3000 ppm;
 - el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 5000 ppm; y/o
 - el nivel de heptano residual es menor que 5000 ppm.
83. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 72 a 82, en donde:
- el nivel de metanol residual es menor que 500 ppm;
 - el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 4000 ppm; y/o
 - el nivel de heptano residual es menor que 500 ppm.
84. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 72 a 83, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1500 ppm.
85. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 72 a 84, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1000 ppm.

86. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 72 a 85, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 500 ppm.
87. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 72 a 86, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 100 ppm.
88. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 72 a 87, en donde no hay disolvente residual detectable en la forma sólida.
89. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 72 a 88, en donde la forma sólida es sustancialmente amorfa.
90. Una forma sólida del Compuesto (I)

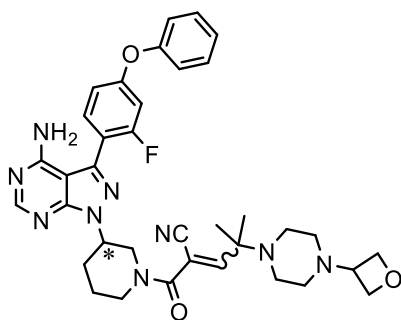


- , caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 10 μm .
91. La forma sólida de acuerdo con la modalidad 90, caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre 5 μm y 6 μm o un valor de D_{10} entre 1 y 2 μm .
 92. La forma sólida de acuerdo con la modalidad 90 o 91, caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} menor que 100 μm .

93. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 90 a 92, caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} menor que 200 μm .
94. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 90 a 93, caracterizada por una densidad aparente promedio menor que 0,3 g/cc.
95. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 90 a 94, caracterizada por una densidad aparente promedio menor que 0,3 g/cc.
96. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 90 a 95, caracterizada por una pérdida de masa menor que 5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
97. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 90 a 96, caracterizada por una pérdida de masa menor que 3 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
98. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 90 a 97, caracterizada por una pérdida de masa menor que 2 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
99. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 90 a 98, caracterizada por una pérdida de masa menor que 1,5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
100. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 90 a 99, en donde el nivel total de disolventes residuales en la forma sólida es menor que 1 %.

101. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 90 a 100, en donde el nivel total de disolventes residuales en la forma sólida es menor que 0,5 %.
102. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 90 a 101, caracterizada por una temperatura de transición vítrea (T_g) mayor que 90 °C a 0 % de humedad relativa.
103. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 90 a 102, en donde:
el nivel de metanol residual es menor que 3000 ppm;
el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 5000 ppm; y/o
el nivel de heptano residual es menor que 5000 ppm.
104. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 90 a 103, en donde:
el nivel de metanol residual es menor que 500 ppm;
el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 4000 ppm; y/o
el nivel de heptano residual es menor que 500 ppm.
105. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 90 a 104, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1500 ppm.
106. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 90 a 105, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1000 ppm.
107. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 90 a 106, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 500 ppm.
108. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 90 a 107, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 100 ppm.

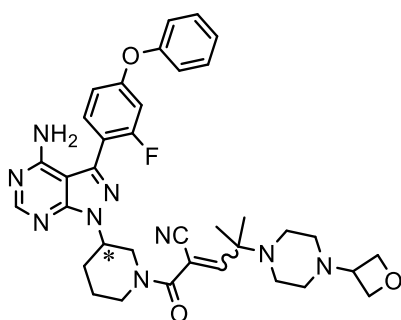
109. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 90 a 108, en donde no hay disolvente residual detectable en la forma sólida.
110. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 90 a 109, en donde la forma sólida es sustancialmente amorfa.
111. Una forma sólida del Compuesto (I)



- , caracterizada por una pérdida de masa menor que 5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
112. La forma sólida de acuerdo con la modalidad 111, caracterizada por una pérdida de masa menor que 3 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
113. La forma sólida de acuerdo con las modalidades 111 a 112, caracterizada por una pérdida de masa menor que 2 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
114. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 111 a 113, caracterizada por una pérdida de masa menor que 1,5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.
115. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 111 a 114, en donde el nivel total de disolventes residuales en forma sólida es menor que 1 %.

116. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 111 a 115, en donde el nivel total de disolventes residuales en forma sólida es menor que 0,5 %.
117. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 111 a 116, caracterizada por una temperatura de transición vítrea (T_g) mayor que 90 °C a 0 % de humedad relativa.
118. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 111 a 117, en donde:
el nivel de metanol residual es menor que 3000 ppm;
el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 5000 ppm; y/o
el nivel de heptano residual es menor que 5000 ppm.
119. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 111 a 118, en donde:
el nivel de metanol residual es menor que 500 ppm;
el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 4000 ppm; y/o
el nivel de heptano residual es menor que 500 ppm.
120. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 111 a 119, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1500 ppm.
121. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 111 a 120, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1000 ppm.
122. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 111 a 121, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 500 ppm.
123. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 111 a 122, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 100 ppm.

124. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 111 a 123, en donde no hay disolvente residual detectable en la forma sólida.
125. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 111 a 124, en donde la forma sólida es sustancialmente amorfa.
126. Una forma sólida del Compuesto (I)



, caracterizada por una temperatura de

transición vítrea (T_g) mayor que 90 °C a 0 % de humedad relativa.

127. La forma sólida de acuerdo con la modalidad 126, en donde:
- el nivel de metanol residual es menor que 3000 ppm;
 - el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 5000 ppm; y/o
 - el nivel de heptano residual es menor que 5000 ppm.
128. La forma sólida de acuerdo con la modalidad 126 o 127, en donde:
- el nivel de metanol residual es menor que 500 ppm;
 - el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 4000 ppm; y/o
 - el nivel de heptano residual es menor que 500 ppm.
129. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 126 a 128, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1500 ppm.
130. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 126 a 129, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1000 ppm.

131. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 126 a 130, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 500 ppm.
132. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 126 a 131, en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 100 ppm.
133. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 126 a 132, en donde no hay disolvente residual detectable en la forma sólida.
134. La forma sólida de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 126 a 133, en donde la forma sólida es sustancialmente amorfa.
135. Un proceso para preparar una forma sólida del Compuesto (I) que comprende añadir una base a una solución acuosa que comprende el Compuesto (I).
136. El proceso de acuerdo con la modalidad 135, en donde la base es una base acuosa.
137. El proceso de acuerdo con la modalidad 135 o 136, en donde la base es hidróxido de potasio acuoso.
138. Un proceso para preparar una forma sólida del Compuesto (I) que comprende:

lavar una solución del Compuesto (I) con una primera solución ácida acuosa para crear una primera solución que comprende una primera capa orgánica y una primera capa acuosa, en donde la solución del Compuesto (I) comprende un primer disolvente orgánico; y

retirar la primera capa acuosa.
139. El proceso de acuerdo con la modalidad 138, en donde la primera solución ácida acuosa tiene un pH entre 1 y 6.

140. El proceso de acuerdo con la modalidad 138 o 139, en donde la primera solución ácida acuosa tiene un pH entre 2,5 y 3,5.
141. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 138 a 140, en donde la primera solución ácida acuosa es un regulador fosfato de pH 3.
142. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 138 a 141, en donde el primer disolvente orgánico comprende al menos un disolvente orgánico inmiscible en agua.
143. El proceso de acuerdo con la modalidad 142 en donde el al menos un disolvente orgánico inmiscible en agua se selecciona de diclorometano, acetato de etilo, tetracloruro de carbono, cloroformo, éter dietílico, éter diisopropilo, metil tetrahidrofurano y acetato de isopropilo.
144. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 138 a 143, en donde el primer disolvente orgánico es diclorometano.
145. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 138 a 144, que comprende además:

retirar parcialmente el primer disolvente orgánico de la primera capa orgánica;

añadir un segundo disolvente orgánico a la primera capa orgánica, en donde el primer disolvente orgánico y el segundo disolvente orgánico no son iguales; y

añadir una segunda solución ácida acuosa para crear una segunda solución que comprende una segunda capa orgánica y una segunda capa acuosa, en donde la segunda capa acuosa comprende el Compuesto (I).

146. El proceso de acuerdo con la modalidad 145, en donde retirar parcialmente el primer disolvente orgánico de la primera capa orgánica comprende la destilación bajo presión reducida.
147. El proceso de acuerdo con la modalidad 145 o 146, en donde el segundo disolvente orgánico es acetato de isopropilo.
148. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 145 a 147, en donde la segunda solución ácida acuosa es una solución de ácido sulfúrico acuoso.
149. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 138 a 144, que comprende además:
añadir un primer ácido orgánico a la primera capa orgánica;
concentrar la primera capa orgánica para retirar al menos 70 % del primer disolvente orgánico;
añadir un tercer disolvente orgánico a la primera capa orgánica para crear una tercera solución que comprende una tercera capa orgánica y una tercera capa acuosa, en donde la tercera capa acuosa comprende el Compuesto (I) y en donde además el primer disolvente orgánico y el tercer disolvente orgánico no son iguales; y
añadir una primera base para ajustar el pH de la tercera capa acuosa entre 2,5 y 3,5.
150. El proceso de acuerdo con la modalidad 149, en donde el primer ácido orgánico es ácido metanosulfónico.
151. El proceso de acuerdo con la modalidad 149 o 150, en donde concentrar la primera capa orgánica para retirar al menos 70 % del primer disolvente orgánico comprende destilación bajo presión reducida.

152. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 149 a 151, en donde el tercer disolvente orgánico es acetato de isopropilo.
153. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 149 a 152, en donde la primera base es una base acuosa.
154. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 149 a 153, en donde la primera base es hidróxido de potasio acuoso.
155. El proceso de acuerdo con la modalidad 145 o 149, que comprende además:
retirar la segunda capa orgánica o la tercera capa orgánica;
retirar el disolvente orgánico residual en la segunda capa acuosa o la tercera capa acuosa para crear una solución acuosa del Compuesto (I); y
añadir una segunda base a la solución acuosa del Compuesto (I) para crear un precipitado que comprende el Compuesto (I).
156. El proceso de acuerdo con la modalidad 155, en donde retirar el disolvente orgánico residual en la segunda fase acuosa o la tercera fase acuosa comprende destilación bajo presión reducida.
157. El proceso de acuerdo con la modalidad 155 o 156, en donde la segunda base es una base acuosa.
158. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 155 a 157, en donde la segunda base es hidróxido de potasio acuoso.
159. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 155 a 158, que comprende además filtrar y secar el precipitado.
160. El proceso de acuerdo con la modalidad 159, en donde el precipitado está sustancialmente libre de productos de degradación.

161. El proceso de acuerdo con la modalidad 159 o 160, en donde los disolventes residuales comprenden menos de 1 % del precipitado.
162. Un proceso para preparar una forma sólida del Compuesto (I) que comprende:
lavar una solución que comprende el Compuesto (I) y un disolvente orgánico con una solución acuosa de un ácido orgánico débil que tiene un pKa menor que o igual a 7 para crear una primera solución que comprende una primera capa orgánica y una primera capa acuosa; y retirar la primera capa acuosa, excluyendo la primera capa orgánica que comprende el Compuesto (I).
163. El proceso de acuerdo con la modalidad 162, en donde el disolvente orgánico comprende al menos un disolvente orgánico inmiscible en agua.
164. El proceso de acuerdo con la modalidad 163, en donde el disolvente orgánico inmiscible en agua se selecciona de diclorometano, acetato de etilo, tetracloruro de carbono, cloroformo, éter dietílico, éter diisopropilo, metil tetrahidrofurano y acetato de isopropilo.
165. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 162 a 164, en donde el disolvente orgánico es diclorometano.
166. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 162 a 165, en donde el ácido orgánico débil que tiene un pKa menor que o igual a 7 se elige entre ácido acético, ácido cítrico, ácido fórmico y ácido propanoico.
167. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 162 a 166, en donde el ácido orgánico débil que tiene un pKa menor que o igual a 7 es ácido acético.

168. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 162 a 167, que comprende además lavar la primera capa orgánica que comprende el Compuesto (I) con bicarbonato de sodio acuoso.
169. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 162 a 168, que comprende además:
añadir un ácido fuerte a la primera capa orgánica; y
concentrar la primera capa orgánica al retirar el disolvente orgánico para proporcionar un residuo que comprende el Compuesto (I).
170. El proceso de acuerdo con la modalidad 169, en donde el ácido fuerte se elige entre ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico y ácido clorhídrico.
171. El proceso de acuerdo con la modalidad 169 o 170, en donde el ácido fuerte es ácido metanosulfónico.
172. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 162 a 171, que comprende además enfriar el residuo que comprende el Compuesto (I) a una temperatura entre 0 °C y 10 °C.
173. El proceso de acuerdo con la modalidad 172, en donde el residuo que comprende el Compuesto (I) se enfría a una temperatura de 5 °C.
174. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 162 a 173, que comprende además lavar el residuo que comprende el Compuesto (I) con agua o una solución acuosa de sal.
175. El proceso de acuerdo con la modalidad 174, en donde la solución acuosa de sal es una solución acuosa de cloruro de sodio.
176. El proceso de acuerdo con la modalidad 174 o 175, que comprende además:

añadir un disolvente orgánico inmiscible en agua para proporcionar una segunda capa orgánica, y una segunda capa acuosa que comprende el Compuesto (I); y
retirar la segunda capa orgánica.

177. El proceso de acuerdo con la modalidad 174, en donde lavar el residuo que comprende el Compuesto (I) con agua o una solución acuosa de sal se repite 1 a 3 veces.
178. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 169 a 177, que comprende además ajustar el pH de la primera o segunda capa acuosa a un valor entre 1 y 5 al añadir una base acuosa.
179. El proceso de acuerdo con la modalidad 178, en donde el pH de la primera o segunda capa acuosa se ajustó a 3.
180. El proceso de acuerdo con la modalidad 178 o 179, en donde la base acuosa es una solución acuosa de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de calcio.
181. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 178 a 180, que comprende además determinar un nivel de ácido orgánico débil residual que tiene un pKa menor que o igual a 7 en la primera o segunda capa acuosa, y ajustar el nivel de ácido orgánico débil que tiene un pKa menor que o igual a 7 a 0 % en peso a 8 % en peso.
182. El proceso de acuerdo con la modalidad 181, en donde el ácido orgánico débil que tiene un pKa menor que o igual a 7 es ácido acético.
183. El proceso de acuerdo con la modalidad 181 o 182, que comprende además añadir una base acuosa a la primera o segunda capa acuosa

para obtener un pH entre 8 y 11, y permitir que se forme un precipitado que comprende el Compuesto (I).

184. El proceso de acuerdo con la modalidad 183, en donde el pH es 9,5.
185. El proceso de acuerdo con la modalidad 183 o 184, en donde la base acuosa es una solución acuosa de hidróxido de potasio.
186. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 183 a 185, que comprende además aislar el precipitado que comprende el Compuesto (I) mediante filtrado, y lavar del precipitado que comprende el Compuesto (I) con agua.
187. El proceso de acuerdo con la modalidad 186, que comprende además secar el precipitado filtrado y lavado que comprende el Compuesto (I) para proporcionar una forma sólida del Compuesto (I).
188. El proceso de acuerdo con la modalidad 186, que comprende además suspender el precipitado aislado con agua y filtrar para proporcionar una forma sólida del Compuesto (I).
189. Un proceso para preparar una forma sólida del Compuesto (I) que comprende:
 - disolver una forma cristalina del Compuesto (I) en una solución que comprende un disolvente orgánico inmiscible en agua y salmuera;
 - añadir un equivalente de un ácido fuerte para crear una capa acuosa y una capa orgánica;
 - retirar la capa orgánica;
 - concentrar la capa acuosa;
 - añadir una base acuosa para ajustar el pH a un valor entre 8 y 11 para obtener un precipitado de una forma sólida del Compuesto (I);

aislar el precipitado de la forma sólida del Compuesto (I) mediante filtrado;
enjuagar el precipitado con agua; y
secar el precipitado para obtener una forma sólida del Compuesto (I).

190. El proceso de acuerdo con la modalidad 189, en donde el disolvente orgánico inmiscible en agua es diclorometano.
191. El proceso de acuerdo con la modalidad 189 o 190, en donde el ácido fuerte es ácido metanosulfónico.
192. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 189 a 191, en donde después de añadir el ácido fuerte, el pH de la capa acuosa está entre 1 y 4.
193. El proceso de acuerdo con la modalidad 192, en donde el pH de la capa acuosa es 2.
194. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 189 a 193, en donde la capa acuosa se concentra a una temperatura entre 0 °C y 5 °C.
195. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 189 a 194, en donde la base acuosa es una solución de hidróxido de potasio acuosa.
196. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 189 a 195, en donde la base acuosa se añade para ajustar el pH a un valor entre 9 y 10.
197. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 189 a 196, en donde antes de aislar el precipitado de una forma sólida del Compuesto (I), la capa acuosa que comprende el precipitado se calienta a temperatura ambiente.

198. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 135 a 197, que comprende además micronizar partículas del Compuesto (I).
199. Una forma sólida del Compuesto (I) elaborada mediante el proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 135 a 198.
200. La forma sólida de acuerdo con la modalidad 175, en donde la forma sólida es sustancialmente amorfa.
201. Un proceso para preparar una forma sólida del Compuesto (I) que comprende secar por aspersion una solución del Compuesto (I).
202. Un proceso para preparar una forma amorfa del Compuesto (I) que comprende:
- lavar una solución del Compuesto (I) con una primera solución acídica acuosa para crear una primera solución que comprende una primera capa orgánica y una primera capa acuosa, en donde la solución del Compuesto (I) comprende un primer disolvente orgánico;
- retirar la primera capa acuosa; y
- realizar un intercambio de disolvente desde el primer disolvente orgánico hasta un segundo disolvente orgánico.
203. El proceso de acuerdo con la modalidad 202, en donde la primera solución acídica acuosa tiene un pH entre 1 y 6.
204. El proceso de acuerdo con la modalidad 202 o 203, en donde la primera solución acídica acuosa tiene un pH entre 2,5 y 3,5.
205. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 202 a 204, en donde la primera solución acídica acuosa es un regulador de fosfato de pH 3.

206. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 202 a 205, en donde el primer disolvente orgánico comprende al menos un disolvente orgánico inmiscible en agua.
207. El proceso de acuerdo con la modalidad 206, en donde el al menos un disolvente orgánico inmiscible en agua se selecciona de diclorometano, acetato de etilo, tetracloruro de carbono, cloroformo, éter dietílico, éter diisopropilo, metil tetrahidrofurano y acetato de isopropilo.
208. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 202 a 207, en donde el primer disolvente orgánico comprende diclorometano.
209. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 202 a 208, en donde el segundo disolvente orgánico comprende al menos uno de acetato de alquilo, metilo, tetrahidrofurano, tolueno, metilo, ciclopentilo éter, metil terc-butilo éter, pentanona, acetona, acetonitrilo y alquil propionato.
210. El proceso de acuerdo con la modalidad 209, en donde el acetato de alquilo es acetato de isopropilo.
211. El proceso de acuerdo con la modalidad 209 o 210, en donde el segundo disolvente orgánico comprende acetato de isopropilo.
212. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 202 a 211, que comprende además:

Lavar la primera capa orgánica con una segunda solución acídica acuosa para crear una segunda solución que comprende una segunda capa orgánica y una segunda capa acuosa, en donde la segunda capa acuosa comprende el Compuesto (I); y

retirar la segunda capa orgánica.

213. El proceso de acuerdo con la modalidad 212, en donde la segunda solución acídica acuosa tiene un pH entre 1 y 6.
214. El proceso de acuerdo con la modalidad 212 o 213, en donde la segunda solución acídica acuosa tiene un pH entre 2,5 y 3,5.
215. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 212 a 214, en donde la segunda solución acídica acuosa es un regulador de fosfato de pH 3.
216. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 212 a 215, que comprende además:
añadir una primera base a la segunda capa acuosa para crear una tercera solución que comprende una tercera capa orgánica y una tercera capa acuosa, en donde la tercera capa orgánica comprende el Compuesto (I);
extraer la tercera capa acuosa usando un tercer disolvente orgánico; y
concentrar la tercera capa orgánica.
217. El proceso de acuerdo con la modalidad 216, en donde la primera base es una base acuosa.
218. El proceso de acuerdo con la modalidad 217, en donde la base acuosa tiene un pH entre 8 y 14.
219. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 216 a 218, en donde la primera base es hidróxido de potasio acuoso.
220. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 216 a 219, en donde el tercer disolvente orgánico comprende al menos uno de acetato de alquilo, metil tetrahidrofurano, tolueno, metil ciclopentilo

éter, metil terc butil éter, pentanona, acetona, acetonitrilo y alquil propionato.

221. El proceso de acuerdo con la modalidad 220, en donde el acetato de alquilo es acetato de isopropilo.
222. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 216 a 221, en donde el tercer disolvente orgánico comprende acetato de isopropilo.
223. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 216 a 222, que comprende además añadir un antisolvente a la tercera capa orgánica para crear un precipitado que comprende el Compuesto (I).
224. El proceso de acuerdo con la modalidad 223, en donde el antisolvente comprende al menos uno de hexanos, heptanos y octanos.
225. El proceso de acuerdo con la modalidad 223 o 224, que comprende además aislar el precipitado que comprende el Compuesto (I).
226. El proceso de acuerdo con la modalidad 225, en donde aislar el precipitado que comprende el Compuesto (I) comprende secar el precipitado que comprende el Compuesto (I).
227. El proceso de acuerdo con la modalidad 226, en donde el secado comprende secado con aire, secado por soplado o secado al vacío.
228. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 225 a 227, que comprende además:
 - disolver el precipitado que comprende el Compuesto (I) en un cuarto disolvente orgánico para crear una cuarta solución; y
 - secar por aspersión la cuarta solución para obtener una forma sólida del Compuesto (I).

229. El proceso de acuerdo con la modalidad 228, en donde el cuarto disolvente orgánico comprende al menos uno de metanol, etanol, acetona, acetonitrilo, y metil etil cetona.
230. El proceso de acuerdo con la modalidad 229, en donde el cuarto disolvente orgánico comprende metanol.
231. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 228 a 230, en donde la forma sólida del Compuesto (I) está sustancialmente libre de productos de degradación.
232. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 228 a 231, en donde los disolventes residuales comprenden menos de 1 % de la forma sólida del Compuesto (I).
233. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 228 a 232, que comprende además micronizar la forma sólida del Compuesto (I).
234. Una forma sólida del Compuesto (I) elaborada mediante el proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 201 a 233.
235. La forma sólida de acuerdo con la modalidad 234, en donde la forma sólida es sustancialmente amorfa.
236. Una composición farmacéutica que comprende:
una forma sólida del Compuesto (I) de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 134, 199, 200, 234 o 235; y
al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
237. La composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 236, en donde la composición farmacéutica está en la forma de una composición oral sólida.

238. La composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 236 o 237, en donde la composición farmacéutica está en la forma de una tableta o una cápsula.
239. Un método para inhibir la tirosina quinasa de Bruton (BTK) en un mamífero que necesita tal inhibición de BTK, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida del Compuesto (I) de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 134, 199, 200, 234 o 235.
240. Un método para tratar una enfermedad mediada por la tirosina quinasa de Bruton (BTK) en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida del Compuesto (I) de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 134, 199, 200, 234 o 235.
241. Un método para tratar pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo en un mamífero que lo necesita que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida del Compuesto (I) de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 134, 199, 200, 234, o 235.
242. Un método para tratar la trombocitopenia inmunitaria en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sólida del Compuesto (I) de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 134, 199, 200, 234 o 235.
243. El método de una cualquiera de las modalidades 239 a 242, en donde el mamífero es un ser humano.

Densidad aparente promedio de formas sólidas

La densidad aparente promedio refleja la cantidad de espacio ocupado por una determinada cantidad de material. La densidad aparente promedio puede afectar el comportamiento de un material durante las operaciones del proceso (p. ej., mezclado y compactación). En algunos casos, la densidad aparente promedio puede influir en la selección de una formulación de procedimiento para un material durante el desarrollo farmacéutico.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio mayor que 0,30 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio mayor que 0,35 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio mayor que 0,40 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio mayor que 0,45 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio mayor que 0,50 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio mayor que 0,55 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio mayor que 0,60 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio mayor que 0,65 g/cc.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad aparente promedio de entre más de 0,6 g/cc y 0,7 g/cc.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,30 g/cc y 0,70 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,30 g/cc y 0,35 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,35 g/cc y 0,40 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,40 g/cc y 0,45 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,45 g/cc y 0,50 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,50 g/cc y 0,55 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,55 g/cc y 0,60 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,60 g/cc y 0,65 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,65 g/cc y 0,70 g/cc.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,30 g/cc y 0,32 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,32 g/cc y 0,34 g/cc. En algunas

modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,34 g/cc y 0,36 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,36 g/cc y 0,38 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,38 g/cc y 0,40 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,40 g/cc y 0,42 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,42 g/cc y 0,44 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,44 g/cc y 0,46 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,46 g/cc y 0,48 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,48 g/cc y 0,50 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,50 g/cc y 0,52 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,52 g/cc y 0,54 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,54 g/cc y 0,56 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,56 g/cc y 0,58 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una

236000

densidad aparente promedio entre 0,58 g/cc y 0,60 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,60 g/cc y 0,62 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,62 g/cc y 0,64 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,64 g/cc y 0,66 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,66 g/cc y 0,68 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad aparente promedio entre 0,68 g/cc y 0,70 g/cc.

Densidad de compactación promedio de formas sólidas

La “densidad de compactación promedio” o la “densidad de compactación” se refiere a la densidad aparente determinada después de compactar mecánicamente un recipiente que contiene una muestra en polvo. La densidad de compactación puede afectar el comportamiento de un material farmacéutico, *p. ej.*, durante la precompactación, tableteo, y llenado de cápsulas.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio mayor que 0,50 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio mayor que 0,55 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio mayor que 0,60 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de

compactación promedio mayor que 0,65 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio mayor que 0,70 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio mayor que 0,75 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio mayor que 0,80 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio mayor que 0,85 g/cc.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio entre 0,70 g/cc y 0,90 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio entre 0,70 g/cc y 0,75 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio entre 0,75 g/cc y 0,80 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio entre 0,80 g/cc y 0,85 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio entre 0,85 g/cc y 0,90 g/cc.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio entre 0,70 g/cc y 0,72 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio entre 0,72 g/cc y 0,74 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio entre 0,74 g/cc y 0,76 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una

236000

densidad de compactación promedio entre 0,76 g/cc y 0,78 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio entre 0,78 g/cc y 0,80 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio entre 0,80 g/cc y 0,82 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio entre 0,82 g/cc y 0,84 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio entre 0,88 g/cc y 0,86 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio entre 0,86 g/cc y 0,88 g/cc. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una densidad de compactación promedio entre 0,88 g/cc y 0,90 g/cc.

Relación Hausner de formas sólidas

La relación de Hausner indica la fluidez de un polvo, con una relación de Hausner mayor que 1,35 frecuentemente considerada una indicación de mala fluidez. El flujo de polvo es un requisito clave para la mayoría de los procesos de fabricación de productos farmacéuticos. La fluidez pasable de un polvo, con una relación de Hauser menor que 1,34, frecuentemente se requiere para garantizar la uniformidad del contenido consistente.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una relación de Hausner menor que o igual a 1,2. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una relación de Hausner menor que o igual a 1,18. En algunas modalidades, una

forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una relación de Hausner menor que o igual a 1,16. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una relación de Hausner menor que o igual a 1,14. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una relación de Hausner menor que o igual a 1,12. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una relación de Hausner menor que o igual a 1,10. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una relación de Hausner menor que o igual a 1,08. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una relación de Hausner menor que o igual a 1,06. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una relación de Hausner menor que o igual a 1,04. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una relación de Hausner menor que o igual a 1,02. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una relación de Hausner menor que o igual a 1,00.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una relación de Hausner entre 1 y 1,2. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una relación de Hausner entre 1,00 y 1,05. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una relación de Hausner entre 1,05 y 1,10. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una relación de Hausner entre 1,10 y 1,15. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una relación de Hausner entre 1,15 y 1,20.

Distribución del tamaño de partícula húmeda de formas sólidas

El tamaño de partícula se asocia con diversas propiedades relevantes para el procesamiento de productos farmacéuticos, que incluyen las formas de las partículas, el área de superficie, y la porosidad. La distribución del tamaño de partícula de una API puede afectar las propiedades generales, el desempeño del producto, la procesabilidad, y la estabilidad de la API. Por ejemplo, la distribución del tamaño de partícula puede afectar los índices de disolución y absorción de la API, así como la consistencia del producto. Para algunas aplicaciones farmacéuticas, son deseables tamaños de partícula más pequeños.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 70 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 75 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 80 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 85 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 90 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 95 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 100 μm .

que 100 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 105 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 110 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 115 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 120 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 125 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 130 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 135 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 140 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 145 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 150 μm .

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre $70\text{ }\mu\text{m}$ y $150\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre $80\text{ }\mu\text{m}$ y $150\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre $90\text{ }\mu\text{m}$ y $150\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre $100\text{ }\mu\text{m}$ y $150\text{ }\mu\text{m}$.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que $200\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que $205\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que $210\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que $215\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que $220\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que $225\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una

236000

distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 230 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 235 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 240 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 245 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 250 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 255 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 260 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 265 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 270 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 275 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 280 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza

236000

por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 285 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 290 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 295 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 300 μm .

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} entre 200 μm y 400 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} entre 200 μm y 300 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} entre 225 μm y 275 μm .

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} mayor que 400 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} mayor que 425 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} mayor que 450 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del

tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} mayor que $475\ \mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} mayor que $500\ \mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} mayor que $525\ \mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} mayor que $550\ \mu\text{m}$.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} entre $400\ \mu\text{m}$ y $800\ \mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} entre $400\ \mu\text{m}$ y $700\ \mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} entre $450\ \mu\text{m}$ y $700\ \mu\text{m}$.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que $10\ \mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que $9\ \mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que $8\ \mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 236000

7 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 6 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 5 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 4 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 3 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 2 μm .

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre 5 μm y 6 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre 1 μm y 2 μm .

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} menor que 100 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} menor que 90 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} menor que 80 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del

236000

tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} menor que $70\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} menor que $60\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} menor que $50\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} menor que $40\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} menor que $30\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} menor que $20\text{ }\mu\text{m}$.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} entre $40\text{ }\mu\text{m}$ y $70\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} entre $10\text{ }\mu\text{m}$ y $20\text{ }\mu\text{m}$.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre $5\text{ }\mu\text{m}$ y $6\text{ }\mu\text{m}$ y un valor de D_{50} entre $10\text{ }\mu\text{m}$ y $20\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre $1\text{ }\mu\text{m}$ y $2\text{ }\mu\text{m}$ y un valor de D_{50} entre $40\text{ }\mu\text{m}$ y $70\text{ }\mu\text{m}$.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor

236000

de D_{90} menor que 200 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} menor que 190 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} menor que 180 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} menor que 170 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} menor que 160 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} menor que 150 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} menor que 140 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} menor que 130 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} menor que 120 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} menor que 110 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} menor que 100 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} menor que 90 μm . En algunas

236000

modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} menor que 80 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} menor que 70 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} menor que 60 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} menor que 50 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} menor que 40 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} menor que 30 μm .

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} entre 100 μm y 150 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} entre 10 μm y 50 μm .

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} entre 100 μm y 150 μm y un valor de D_{50} entre 40 μm y 70 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} entre 10 μm y 50 μm y un valor de D_{50} entre 10 μm y 20 μm .

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre 5 μm y 6 μm y un valor de D_{90} entre 10 μm y 50 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre 1 μm y 2 μm y un valor de D_{90} entre 100 μm y 150 μm .

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre 5 μm y 6 μm , y un valor de D_{50} entre 10 μm y 20 μm , y un valor de D_{90} entre 10 μm y 50 μm . En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre 1 μm y 2 μm , un valor de D_{50} entre 40 μm y 70 μm , y un valor de D_{90} entre 100 μm y 150 μm .

Niveles de disolventes residuales en formas sólidas

Los disolventes residuales con compuestos orgánicos volátiles usados o creados durante la fabricación de un compuesto. Los reglamentos, incluidos los reglamentos publicados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU., requieren que los compuestos destinados a usarse como ingredientes farmacéuticos activos estén sustancialmente libres de disolventes residuales toxicológicamente significativos. Típicamente, la cromatografía de gases en el espacio vacío se emplea para determinar los niveles de disolvente residual, frecuentemente en combinación con espectrometría de masas para identificar y cuantificar disolventes residuales específicos.

En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales en una forma sólida de la presente descripción es menor que 1 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales en una forma sólida de la presente descripción es menor que 0,9 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales en una forma sólida de la presente descripción es menor que 0,8 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales en una forma sólida de la presente descripción es menor que 0,7 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales en una forma sólida de la presente descripción es menor que 0,6 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales en una forma sólida de la presente descripción es menor que 0,5 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales en una forma sólida de la presente descripción es menor que 0,4 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales en una forma sólida de la presente descripción es menor que 0,3 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales en una forma sólida de la presente descripción es menor que 0,2 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales en una forma sólida de la presente descripción es menor que 0,1 %.

En algunas modalidades, no hay disolvente residual detectable en una forma sólida de la presente descripción.

En algunas modalidades, el nivel de metanol residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 3000 ppm. En algunas modalidades, el nivel de metanol residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 2500 ppm. En algunas modalidades, el nivel de metanol residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 2000 ppm. En algunas modalidades, el nivel de metanol residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 1000 ppm.

modalidades, el nivel de metanol residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 1500 ppm. En algunas modalidades, el nivel de metanol residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 1000 ppm. En algunas modalidades, el nivel de metanol residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 900 ppm. En algunas modalidades, el nivel de metanol residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 800 ppm. En algunas modalidades, el nivel de metanol residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 700 ppm. En algunas modalidades, el nivel de metanol residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 600 ppm. En algunas modalidades, el nivel de metanol residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 500 ppm. En algunas modalidades, el nivel de metanol residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 400 ppm. En algunas modalidades, el nivel de metanol residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 300 ppm. En algunas modalidades, el nivel de metanol residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 200 ppm. En algunas modalidades, el nivel de metanol residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 100 ppm. En algunas modalidades, no hay metanol residual detectable en una forma sólida de la presente descripción.

En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 5000 ppm. En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 4500 ppm. En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 4000 ppm. En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo

236000

residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 3500 ppm.

En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 3000 ppm. En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 2500 ppm. En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 2000 ppm. En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 1500 ppm.

En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 1000 ppm. En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 900 ppm. En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 800 ppm. En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 700 ppm. En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 600 ppm. En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 500 ppm. En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 400 ppm. En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 300 ppm. En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 200 ppm. En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es

236000

78

menor que 100 ppm. En algunas modalidades, no hay acetato de isopropilo residual detectable en una forma sólida de la presente descripción.

En algunas modalidades, el nivel de heptano residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 5000 ppm. En algunas modalidades, el nivel de heptano residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 4500 ppm. En algunas modalidades, el nivel de heptano residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 4000 ppm. En algunas modalidades, el nivel de heptano residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 3500 ppm. En algunas modalidades, el nivel de heptano residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 3000 ppm. En algunas modalidades, el nivel de heptano residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 2500 ppm. En algunas modalidades, el nivel de heptano residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 2000 ppm. En algunas modalidades, el nivel de heptano residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 1500 ppm. En algunas modalidades, el nivel de heptano residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 1000 ppm. En algunas modalidades, el nivel de heptano residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 900 ppm. En algunas modalidades, el nivel de heptano residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 800 ppm. En algunas modalidades, el nivel de heptano residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 700 ppm. En algunas modalidades, el nivel de heptano residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 600 ppm. En algunas modalidades, el nivel de heptano residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 500 ppm. En algunas

236000

modalidades, el nivel de heptano residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 400 ppm. En algunas modalidades, el nivel de heptano residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 300 ppm. En algunas modalidades, el nivel de heptano residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 200 ppm. En algunas modalidades, el nivel de heptano residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 100 ppm. En algunas modalidades, no hay heptano residual detectable en una forma sólida de la presente descripción.

En algunas modalidades, el nivel de metanol residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 3000 ppm, el nivel de acetato de isopropilo residual en la forma sólida es menor que 5000 ppm, y el nivel de heptano residual en la forma sólida es menor que 5000 ppm.

En algunas modalidades, el nivel de metanol residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 500 ppm, el nivel de acetato de isopropilo residual en la forma sólida es menor que 4000 ppm, y el nivel de heptano residual en la forma sólida es menor que 500 ppm.

En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 5000 ppm, y el nivel de heptano residual en la forma sólida es menor que 5000 ppm. En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 5000 ppm, el nivel de heptano residual en forma sólida es menor que 5000 ppm, y no hay metanol residual detectable en forma sólida.

En algunas modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 500 ppm, y el nivel de heptano residual en la forma sólida es menor que 500 ppm. En algunas

modalidades, el nivel de acetato de isopropilo residual en una forma sólida de la presente descripción es menor que 500 ppm, el nivel de heptano residual en la forma sólida es menor que 500 ppm, y no hay metanol residual detectable en la forma sólida.

En algunas modalidades, las formas sólidas de la presente descripción comprenden niveles de disolventes residuales dentro de los límites especificados en las directrices de la ICH.

En algunas modalidades, las formas sólidas de la presente descripción comprenden niveles de disolventes residuales de clase 1 dentro de los límites especificados en las directrices de la ICH. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 1 en forma sólida es menor que 1 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 1 en la forma sólida es menor que 0,9 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 1 en la forma sólida es menor que 0,8 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 1 en la forma sólida es menor que 0,7 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 1 en la forma sólida es menor que 0,6 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 1 en la forma sólida es menor que 0,5 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 1 en la forma sólida es menor que 0,4 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 1 en la forma sólida es menor que 0,3 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 1 en la forma sólida es menor que 0,2 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 1 en la forma sólida es menor que 0,1 %. En algunas modalidades, el nivel total de

disolventes residuales de clase 1 en la forma sólida es menor que 0,05 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 1 en la forma sólida es menor que 0,0025 %. En algunas modalidades, no hay disolvente residual de clase 1 detectable en una forma sólida de la presente descripción.

En algunas modalidades, las formas sólidas de la presente descripción comprenden niveles de disolventes residuales de clase 2 dentro de los límites especificados en las directrices de la ICH. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 2 en la forma sólida es menor que 1 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 2 en la forma sólida es menor que 0,9 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 2 en la forma sólida es menor que 0,8 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 2 en la forma sólida es menor que 0,7 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 2 en la forma sólida es menor que 0,6 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 2 en la forma sólida es menor que 0,5 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 2 en la forma sólida es menor que 0,4 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 2 en la forma sólida es menor que 0,3 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 2 en la forma sólida es menor que 0,2 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 2 en la forma sólida es menor que 0,1 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 2 en la forma sólida es menor que 0,05 %. En algunas modalidades, el nivel total de disolventes residuales de clase 2 en la

forma sólida es menor que 0,0025 %. En algunas modalidades, no hay disolvente residual de clase 2 detectable en una forma sólida de la presente descripción.

Formas sólidas sustancialmente puras

Las formas sólidas destinadas para usarse como la API en composiciones terapéuticas deben ser sustancialmente puras. Específicamente, las formas sustancialmente puras están libres de impurezas de reacción, materiales de inicio, reactivos, productos secundarios, disolventes no deseados, y otras impurezas de procesamiento derivadas de la preparación y/o aislamiento y/o purificación de la forma sólida.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción es más de 70 % en peso del Compuesto (I). En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción es más de 75 % en peso del Compuesto (I). En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción es más de 80 % en peso del Compuesto (I). En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción es más de 85 % en peso del Compuesto (I). En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción es más de 90 % en peso del Compuesto (I). En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción es más de 95 % en peso del Compuesto (I). En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción es más de 97 % en peso del Compuesto (I). En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción es más de 98 % en peso del Compuesto (I). En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción es más de 99 % en peso del

Compuesto (I). En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción es más de 99,5 % en peso del Compuesto (I).

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción está sustancialmente libre de productos de degradación. En algunas modalidades, los productos de degradación comprenden menos de 5 % en peso de una forma sólida de la presente descripción. En algunas modalidades, los productos de degradación comprenden menos de 4 % en peso de una forma sólida de la presente descripción. En algunas modalidades, los productos de degradación comprenden menos de 3 % en peso de una forma sólida de la presente descripción. En algunas modalidades, los productos de degradación comprenden menos de 2 % en peso de una forma sólida de la presente descripción. En algunas modalidades, los productos de degradación comprenden menos de 1 % en peso de una forma sólida de la presente descripción. En algunas modalidades, los productos de degradación comprenden menos de 0,5 % en peso de una forma sólida de la presente descripción. En algunas modalidades, los productos de degradación comprenden menos de 0,25 % en peso de una forma sólida de la presente descripción. En algunas modalidades, los productos de degradación comprenden menos de 0,1 % en peso de una forma sólida de la presente descripción. En algunas modalidades, los productos de degradación comprenden menos de 0,05 % en peso de una forma sólida de la presente descripción.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción está sustancialmente libre de dímeros del Compuesto (I). En algunas modalidades, los dímeros del Compuesto (I) comprenden menos de 5 % en peso de una forma

236000

sólida de la presente descripción. En algunas modalidades, los dímeros del Compuesto (I) comprenden menos de 4 % en peso de una forma sólida de la presente descripción. En algunas modalidades, los dímeros del Compuesto (I) comprenden menos de 3 % en peso de una forma sólida de la presente descripción. En algunas modalidades, los dímeros del Compuesto (I) comprenden menos de 2 % en peso de una forma sólida de la presente descripción. En algunas modalidades, los dímeros del Compuesto (I) comprenden menos de 1 % en peso de una forma sólida de la presente descripción. En algunas modalidades, los dímeros del Compuesto (I) comprenden menos de 0,5 % en peso de una forma sólida de la presente descripción. En algunas modalidades, los dímeros del Compuesto (I) comprenden menos de 0,25 % en peso de una forma sólida de la presente descripción. En algunas modalidades, los dímeros del Compuesto (I) comprenden menos de 0,1 % en peso de una forma sólida de la presente descripción. En algunas modalidades, los dímeros del Compuesto (I) comprenden menos de 0,05 % en peso de una forma sólida de la presente descripción.

Formas sólidas sustancialmente amorfas

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción es sustancialmente amorfa. Según se determina por XRPD, una API podría exhibir picos y halos amplios idénticos (*es decir*, que parece ser un sólido amorfo idéntico); sin embargo, cómo se forma un sólido amorfo (*p. ej.*, mediante secado por aspersión o diferentes procesos de precipitación) pueden impartir diferentes atributos de material a la API (*p. ej.*, densidad, fluidez, morfología de partículas y

distribución de tamaño de partículas). Estos atributos del material determinan cómo interactúa el API con excipientes en las formulaciones de dosificación oral (*p. ej.*, cápsulas y tabletas) durante el procesamiento, y consecuentemente pueden dar como resultado perfiles de disolución diferentes y perfiles farmacocinéticos diferentes. De manera ilustrativa, una forma sólida amorfa con una temperatura de transición vítrea (T_g) relativamente más alta puede proporcionar una mejor estabilidad física que una forma sólida amorfa con halos de XRPD sustancialmente idénticos y un menor T_g .

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una cristalinidad menor que 15 %. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una cristalinidad menor que 14 %. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una cristalinidad menor que 13 %. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una cristalinidad menor que 12 %. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una cristalinidad menor que 11 %. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una cristalinidad menor que 10 %. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una cristalinidad menor que 9 %. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una cristalinidad menor que 8 %. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una cristalinidad menor que 7 %. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una cristalinidad menor que 6 %. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una

236000

cristalinidad menor que 5 %. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una cristalinidad menor que 4 %. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una cristalinidad menor que 3 %. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una cristalinidad menor que 2 %. En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una cristalinidad menor que 1 %.

Procesos de secado por aspersión para preparar formas sólidas del

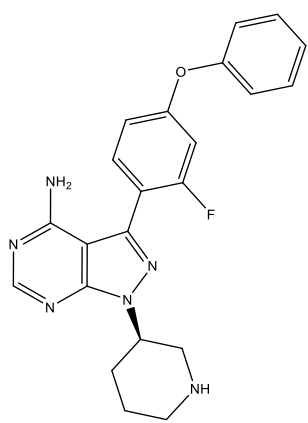
Compuesto (I)

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un proceso para preparar una forma sólida del Compuesto (I) descrito en la presente descripción que comprende el secado por aspersión de una solución del Compuesto (I).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un proceso para preparar una forma amorfa del Compuesto (I) que comprende: lavar una solución del Compuesto (I) con una primera solución acídica acuosa para crear una primera solución que comprende una primera capa orgánica y una primera capa acuosa, en donde la solución del Compuesto (I) comprende un primer disolvente orgánico; retirar la primera capa acuosa; y realizar un intercambio de disolvente desde el primer disolvente orgánico hasta un segundo disolvente orgánico.

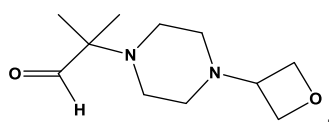
En algunas modalidades, retirar la primera capa acuosa retira las impurezas básicas que son más solubles que el Compuesto (I). En algunas

modalidades, retirar la primera capa acuosa retira las impurezas básicas que son más polares que el Compuesto (I). En algunas modalidades, las impurezas básicas comprenden al menos una de (R)-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

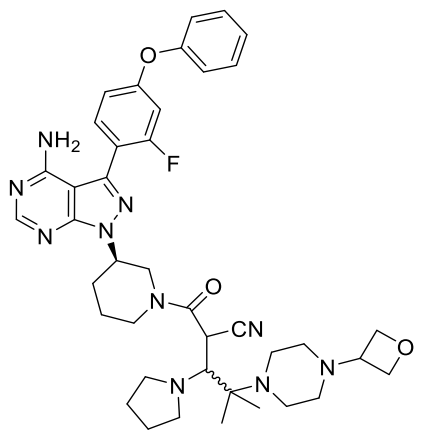
2-metilo-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)propanal, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

pirrolidina; o

2-((R)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-metilo-4-(4-(oxetano-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(pirrolidin-1-il)pentanenitrilo, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la primera solución ácida acuosa tiene un pH entre 1 y 6. En algunas modalidades, la primera solución ácida acuosa tiene un pH entre 2,5 y 3,5. En algunas modalidades, la primera solución ácida acuosa es un regulador de fosfato de pH 3.

En algunas modalidades, el primer disolvente orgánico comprende al menos un disolvente orgánico inmiscible en agua. En algunas modalidades, el al menos un disolvente orgánico inmiscible en agua se selecciona de diclorometano, acetato de etilo, tetracloruro de carbono, cloroformo, éter dietílico, éter diisopropilo, metil tetrahidrofurano y acetato de isopropilo. En algunas modalidades, el primer disolvente orgánico comprende diclorometano.

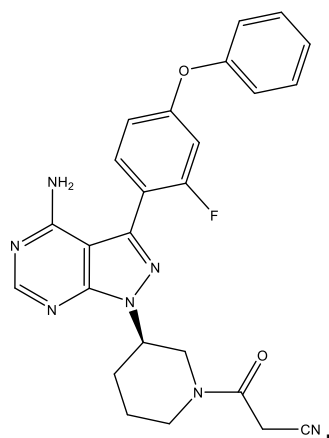
En algunas modalidades, el segundo disolvente orgánico comprende al menos uno de acetato de alquilo, metil tetrahidrofurano, tolueno, metil ciclopentilo éter, metil terc butil éter, pentanona, acetona, acetonitrilo y alquil propionato. En algunas modalidades, el acetato de alquilo es acetato de isopropilo. En algunas modalidades, el segundo disolvente orgánico comprende acetato de isopropilo.

En algunas modalidades, realizar un intercambio de disolvente desde el primer disolvente orgánico hasta un segundo disolvente orgánico, retira al menos 50 % del primer disolvente orgánico. En algunas modalidades, realizar un intercambio de disolvente desde el primer disolvente orgánico hasta un segundo disolvente orgánico, retira al menos 60 % del primer disolvente orgánico. En algunas modalidades, realizar un intercambio de disolvente desde el primer disolvente orgánico hasta un segundo disolvente orgánico, retira al menos 70 % del primer disolvente orgánico.

En algunas modalidades, el proceso comprende además lavar la primera capa orgánica con una segunda solución acídica acuosa para crear una segunda solución que comprende una segunda capa orgánica y una segunda capa acuosa, en donde la segunda capa acuosa comprende el Compuesto (I); y retirar la segunda capa orgánica.

En algunas modalidades, retirar la segunda capa orgánica retira las impurezas con menor solubilidad acuosa que el Compuesto (I). En algunas modalidades, retirar la segunda capa orgánica retira las impurezas que son menos polares que el Compuesto (I).

En algunas modalidades, las impurezas retiradas con la segunda capa orgánica comprenden al menos uno de: uno de (R)-3-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanenitrilo, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o

hexametildisiloxano.

En algunas modalidades, la segunda solución ácida acuosa tiene un pH entre 1 y 6. En algunas modalidades, la segunda solución ácida acuosa tiene un pH entre 2,5 y 3,5. En algunas modalidades, la segunda solución ácida acuosa es un regulador de fosfato de pH 3.

En algunas modalidades, el proceso comprende además añadir una primera base a la segunda capa acuosa para crear una tercera solución que comprende una tercera capa orgánica y una tercera capa acuosa, en donde la tercera capa orgánica comprende el Compuesto (I); extraer la tercera capa acuosa usando un tercer disolvente orgánico; y concentrar la tercera capa orgánica.

En algunas modalidades, la primera base es una base acuosa. En algunas modalidades, la base acuosa tiene un pH entre 8 y 14. En algunas modalidades, la primera base es hidróxido de potasio acuoso.

En algunas modalidades, el tercer disolvente orgánico comprende al menos uno de acetato de alquilo, metil tetrahidrofurano, tolueno, metil ciclopentilo éter, metil terc butil éter, pentanona, acetona, acetonitrilo y alquil propionato. En

algunas modalidades, el acetato de alquilo es acetato de isopropilo. En algunas modalidades, el tercer disolvente orgánico comprende acetato de isopropilo.

En algunas modalidades, el proceso comprende además añadir un antisolvente a la tercera capa orgánica para crear un precipitado que comprende el Compuesto (I). En algunas modalidades, el antisolvente comprende al menos uno de hexanos, heptanos y octanos. En algunas modalidades, el antisolvente es n-hexano. En algunas modalidades, el antisolvente es n-heptano. En algunas modalidades, el antisolvente es n-octano.

En algunas modalidades, el antisolvente se añade a una temperatura entre -10 °C y 10 °C.

En algunas modalidades, el proceso comprende además aislar el precipitado que comprende el Compuesto (I). En algunas modalidades, aislar el precipitado que comprende el Compuesto (I) comprende secar el precipitado que comprende el Compuesto (I). En algunas modalidades, el secado comprende secado con aire, secado por soplado o secado al vacío.

En algunas modalidades, el proceso comprende además disolver el precipitado que comprende el Compuesto (I) en un cuarto disolvente orgánico para crear una cuarta solución; y secar por aspersion la cuarta solución para obtener una forma sólida del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el cuarto disolvente orgánico comprende al menos uno de metanol, etanol, acetona, acetonitrilo, y metil etil cetona. En algunas modalidades, el cuarto disolvente orgánico comprende metanol.

En algunas modalidades, el proceso de secado por aspersion usa al menos uno de los parámetros enumerados en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Parámetros de secado por aspersión

Etapa de proceso		Flujo del gas del sistema (g/min)	Temperatura de entrada del secador (°C)	Temperatura de salida del secador (°C)	Presión de alimentación (psig)	Índice de alimentación (g/min)
Precalentar	Objetivo Rango	1850 1550-2150	140 125-155			
Calentamiento	Objetivo Rango	1850 1550-2150	140 125-155	53 48-58	250 150-350	90 70-110
Solución	Objetivo Rango	1850 1550-2150	140 125-155	53 48-58	265 165-365	100 80-120
Apagar	Objetivo Rango	1850 1550-2150	140 125-155	53 48-58	250 150-350	90 70-110

En algunas modalidades, el secado por aspersión de la cuarta solución comprende pasar la cuarta solución a través de una cámara de secado por aspersión que tiene una temperatura de entrada de 90 °C a 180 °C. En algunas modalidades, la cámara de secado por aspersión tiene una temperatura de entrada de 125 °C a 155 °C.

En algunas modalidades, el secado por aspersión de la cuarta solución comprende pasar la cuarta solución a través de una cámara de secado por aspersión que tiene una temperatura de salida de 25 °C a 80 °C. En algunas modalidades, la cámara de secado por aspersión tiene una temperatura de salida de 45 °C a 60 °C.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida estable del Compuesto (I). En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 3 % en peso entre 20 °C y

240 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 2 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 1,5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida estable del Compuesto (I) caracterizada por una temperatura de transición vítrea (T_g) mayor que 90 °C a 0 % de humedad relativa.

En algunas modalidades, el proceso proporciona partículas finas del Compuesto (I). En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 10 μm . En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 10 μm y un valor de D_{50} menor que 100 μm . En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 10 μm y un valor de D_{90} menor que 200 μm . En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 10 μm , un valor de D_{50} menor que 100 μm , y un valor de D_{90} menor que 200 μm .

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula

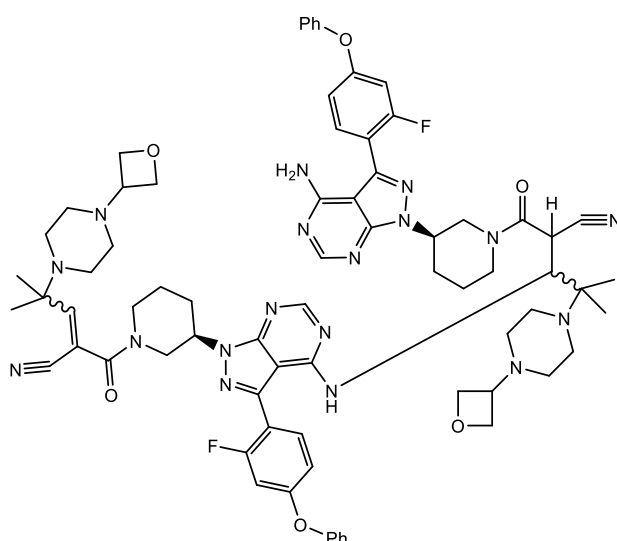
húmeda que tiene un valor de D_{10} entre 5 μm y 6 μm . En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} entre 10 μm y 20 μm . En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} entre 10 μm y 50 μm .

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre 5 μm y 6 μm y un valor de D_{50} entre 10 μm y 20 μm . En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre 5 μm y 6 μm y un valor D_{90} entre 10 μm y 50 μm . En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} entre 10 μm y 20 μm y un valor de D_{90} entre 10 μm y 50 μm .

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre 5 μm y 6 μm , y un valor de D_{50} entre 10 μm y 20 μm , y un valor de D_{90} entre 10 μm y 50 μm .

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula como se describió anteriormente y una densidad aparente promedio menor que 0,3 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula como se describió anteriormente y una densidad de compactación promedio menor que 0,3 g/cc.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) que está sustancialmente libre de productos de degradación. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) que está sustancialmente libre de dímeros del Compuesto (I). En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) que está sustancialmente libre de dímeros del Compuesto (I) con la siguiente estructura:



En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde los disolventes residuales comprenden menos de 1 % de la forma sólida del Compuesto (I). En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde no hay disolvente residual detectable en forma sólida. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde: el nivel de metanol residual es menor que 3000 ppm; el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 5000 ppm; y/o el nivel de heptano residual es menor que 5000 ppm.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde: el nivel de metanol residual es menor que 500 ppm; el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 4000 ppm; y/o el nivel de heptano residual es menor que 500 ppm.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1500 ppm. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1000 ppm. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 500 ppm. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 100 ppm.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida sustancialmente amorfa del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el proceso comprende además micronizar la forma sólida del Compuesto (I).

Procesos de precipitación para preparar formas sólidas del

Compuesto (I)

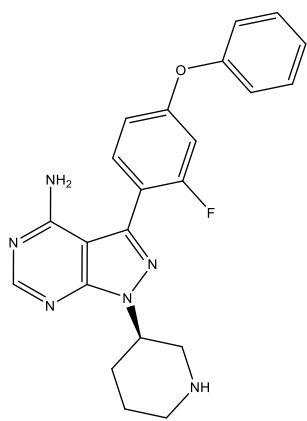
En algunas modalidades, la descripción proporciona un proceso para preparar una forma sólida del Compuesto (I) que comprende añadir una base a una solución acuosa que comprende el Compuesto (I). En algunas modalidades, la base es una base acuosa. En algunas modalidades, la base es hidróxido de potasio acuoso.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un proceso para preparar una forma sólida del Compuesto (I) que comprende lavar una solución del Compuesto (I) con una primera solución ácida acuosa para crear una primera solución que comprende una primera capa orgánica y una primera capa acuosa, en donde la solución del Compuesto (I) comprende un primer disolvente orgánico; y retirar la primera capa acuosa.

En algunas modalidades, la primera solución ácida acuosa tiene un pH entre 1 y 6. En algunas modalidades, la primera solución ácida acuosa tiene un pH entre 2,5 y 3,5. En algunas modalidades, la primera solución ácida acuosa es un regulador de fosfato de pH 3.

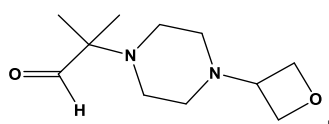
En algunas modalidades, el primer disolvente orgánico comprende al menos un disolvente orgánico inmiscible en agua. En algunas modalidades, el al menos un disolvente orgánico inmiscible en agua se selecciona de diclorometano, acetato de etilo, tetracloruro de carbono, cloroformo, éter dietílico, éter diisopropilo, metil tetrahidrofurano y acetato de isopropilo. En algunas modalidades, el primer disolvente orgánico es diclorometano.

En algunas modalidades, retirar la primera capa acuosa retira las impurezas básicas que son más solubles que el Compuesto (I). En algunas modalidades, retirar la primera capa acuosa retira las impurezas básicas que son más polares que el Compuesto (I). En algunas modalidades, las impurezas básicas comprenden al menos una de (R)-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

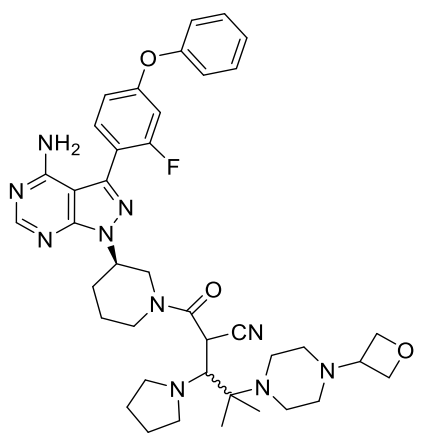
2-metilo-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)propanal, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

pirrolidina; o

2-((R)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-metilo-4-(4-(oxetano-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(pirrolidin-1-il)pentanenitrilo, que tiene la siguiente estructura:



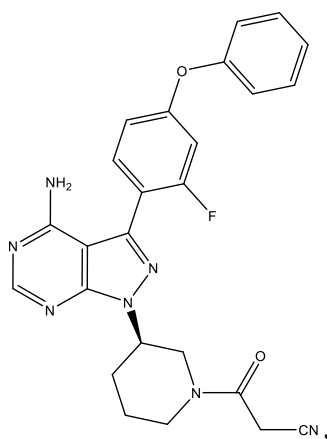
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el proceso comprende además: retirar parcialmente el primer disolvente orgánico de la primera capa orgánica; añadir un segundo disolvente orgánico a la primera capa orgánica, en donde el primer disolvente orgánico y el segundo disolvente orgánico no son iguales; y añadir una segunda solución ácida acuosa para crear una segunda solución que comprende una segunda capa orgánica y una segunda capa acuosa, en donde la segunda capa acuosa comprende el Compuesto (I). En algunas modalidades, retirar parcialmente el primer disolvente orgánico de la primera capa orgánica comprende la destilación bajo presión reducida. En algunas modalidades, el segundo disolvente orgánico es acetato de isopropilo.

En algunas modalidades, el proceso comprende además: retirar la segunda capa orgánica; retirar el disolvente orgánico residual en la segunda capa acuosa para crear una solución acuosa del Compuesto (I); y añadir una segunda base a la solución acuosa del Compuesto (I) para crear un precipitado que comprende el Compuesto (I). En algunas modalidades, retirar el disolvente orgánico residual en la segunda fase acuosa comprende la destilación bajo presión reducida.

En algunas modalidades, retirar la segunda capa orgánica retira las impurezas con menor solubilidad acuosa que el Compuesto (I). En algunas modalidades, retirar la segunda capa orgánica retira las impurezas que son menos polares que el Compuesto (I).

En algunas modalidades, las impurezas retiradas con la segunda capa orgánica comprenden al menos uno de: uno de (R)-3-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanenitrilo, que tiene la siguiente estructura:



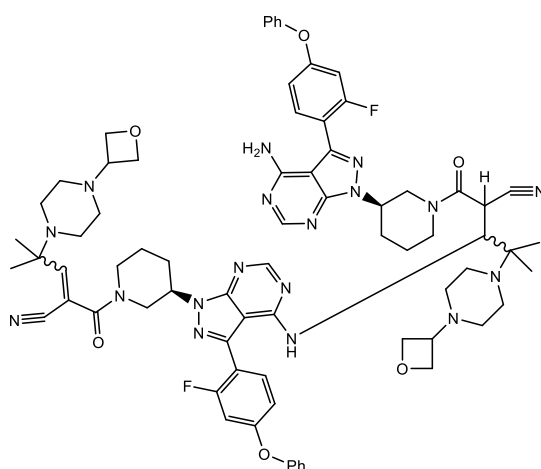
o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o hexametildisiloxano.

En algunas modalidades, la segunda base es una base acuosa. En algunas modalidades, la segunda base es hidróxido de potasio acuoso.

En algunas modalidades, el proceso comprende además filtrar y secar el precipitado.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) que está sustancialmente libre de productos de degradación. En

algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) que está sustancialmente libre de dímeros del Compuesto (I). En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) que está sustancialmente libre de dímeros del Compuesto (I) con la siguiente estructura:



En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) en donde los dímeros del Compuesto (I) comprende menos de 3,5 % en peso de la forma sólida del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde los disolventes residuales comprenden menos de 1 % de la forma sólida del Compuesto (I). En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde los disolventes residuales comprenden menos de 0,5 % de la forma sólida del Compuesto (I). En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde no hay disolvente residual detectable en forma sólida. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en

donde el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 5000 ppm; y/o el nivel de heptano residual es menor que 5000 ppm. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde: el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 500 ppm; y/o el nivel de heptano residual es menor que 500 ppm. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde no hay metanol residual detectable en la forma sólida.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1500 ppm. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1000 ppm. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 500 ppm. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 100 ppm.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad aparente promedio mayor que 0,3 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad aparente promedio mayor que 0,4 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del compuesto (I), caracterizada por una densidad aparente promedio mayor que 0,5 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad aparente promedio mayor que 0,6 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del

236000

compuesto (I), caracterizada por una densidad aparente promedio de entre más de 0,6 g/cc y 0,7 g/cc.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,5 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,6 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,7 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,8 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad de compactación promedio de entre más de 0,7 g/cc y 0,9 g/cc.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una relación de Hausner menor que o igual a 1,2.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 70 μm . En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 200 μm . En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} mayor que 400 μm . En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño

de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que $70\ \mu\text{m}$ y un valor de D_{50} mayor que $200\ \mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que $70\ \mu\text{m}$, un valor de D_{50} mayor que $200\ \mu\text{m}$, y un valor de D_{90} mayor que $400\ \mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que $70\ \mu\text{m}$ y un valor de D_{90} mayor que $400\ \mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que $200\ \mu\text{m}$ y un valor de D_{90} mayor que $400\ \mu\text{m}$.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 5 % en peso entre $20\ ^\circ\text{C}$ y $240\ ^\circ\text{C}$ mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 4 % en peso entre $20\ ^\circ\text{C}$ y $240\ ^\circ\text{C}$ mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 3 % en peso entre $20\ ^\circ\text{C}$ y $240\ ^\circ\text{C}$ mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 2 % en peso entre $20\ ^\circ\text{C}$ y $240\ ^\circ\text{C}$ mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 1,5 % en peso entre $20\ ^\circ\text{C}$ y $240\ ^\circ\text{C}$ mediante análisis termogravimétrico.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida estable del Compuesto (I) caracterizada por una temperatura de transición vítrea (T_g) mayor que 90 °C a 0 % de humedad relativa.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida sustancialmente amorfa del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el proceso comprende además micronizar partículas del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona partículas finas del Compuesto (I). En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 10 μm . En algunas modalidades, el proceso proporciona forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 10 y un valor de D_{50} menor que 100 μm . En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 10 μm y un valor de D_{90} menor que 200 μm . En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 10 μm , un valor de D_{50} menor que 100 μm , y un valor de D_{90} menor que 200 μm .

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre 1 μm y 2 μm . En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por

una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} entre $40\ \mu\text{m}$ y $70\ \mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} entre $100\ \mu\text{m}$ y $150\ \mu\text{m}$.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre $1\ \mu\text{m}$ y $2\ \mu\text{m}$ y un valor de D_{50} entre $40\ \mu\text{m}$ y $70\ \mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre $1\ \mu\text{m}$ y $2\ \mu\text{m}$ y un valor D_{90} entre $100\ \mu\text{m}$ y $150\ \mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} entre $40\ \mu\text{m}$ y $70\ \mu\text{m}$ y un valor D_{90} entre $100\ \mu\text{m}$ y $150\ \mu\text{m}$.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre $1\ \mu\text{m}$ y $2\ \mu\text{m}$, y un valor de D_{50} entre $40\ \mu\text{m}$ y $70\ \mu\text{m}$, y un valor de D_{90} entre $100\ \mu\text{m}$ y $150\ \mu\text{m}$.

En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida estable del Compuesto (I). En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 5 % en peso entre $20\ ^\circ\text{C}$ y $240\ ^\circ\text{C}$ mediante análisis termogravimétrico En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 3 % en peso entre $20\ ^\circ\text{C}$ y $240\ ^\circ\text{C}$ mediante análisis

termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 2 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 1,5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.

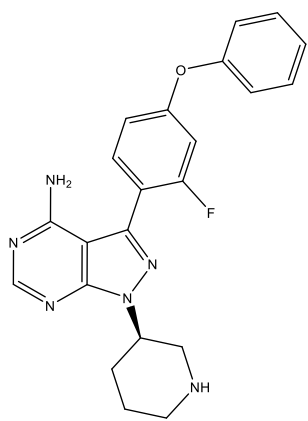
En algunas modalidades, la descripción proporciona un proceso para preparar una forma sólida del Compuesto (I) que comprende lavar una solución del Compuesto (I) con una primera solución ácida acuosa para crear una primera solución que comprende una primera capa orgánica y una primera capa acuosa, en donde la solución del Compuesto (I) comprende un primer disolvente orgánico; y retirar la primera capa acuosa.

En algunas modalidades, la primera solución ácida acuosa tiene un pH entre 1 y 6. En algunas modalidades, la primera solución ácida acuosa tiene un pH entre 2,5 y 3,5. En algunas modalidades, la primera solución ácida acuosa es un regulador de fosfato de pH 3.

En algunas modalidades, el primer disolvente orgánico comprende al menos un disolvente orgánico inmiscible en agua. En algunas modalidades, el al menos un disolvente orgánico inmiscible en agua se selecciona de diclorometano, acetato de etilo, tetracloruro de carbono, cloroformo, éter dietílico, éter diisopropilo, metil tetrahidrofurano y acetato de isopropilo. En algunas modalidades, el primer disolvente orgánico es diclorometano.

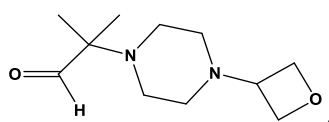
En algunas modalidades, retirar la primera capa acuosa retira las impurezas básicas que son más solubles que el Compuesto (I). En algunas

modalidades, retirar la primera capa acuosa retira las impurezas básicas que son más polares que el Compuesto (I). En algunas modalidades, las impurezas básicas comprenden al menos una de (R)-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

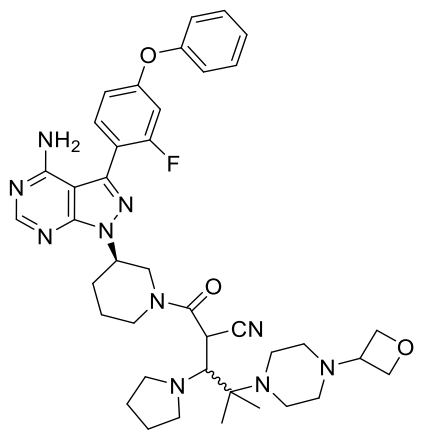
2-metilo-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)propanal, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

pirrolidina; o

2-((R)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-metilo-4-(4-(oxetano-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(pirrolidin-1-il)pentanenitrilo, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el proceso comprende además: añadir un primer ácido orgánico a la primera capa orgánica; concentrar la primera capa orgánica para retirar al menos 70 % del primer disolvente orgánico; añadir un tercer disolvente orgánico a la primera capa orgánica para crear una tercera solución que comprende una tercera capa orgánica y una tercera capa acuosa, en donde la tercera capa acuosa comprende el Compuesto (I) y en donde además el primer disolvente orgánico y el tercer disolvente orgánico no son iguales; y añadir una primera base para ajustar el pH de la tercera capa acuosa entre 2,5 y 3,5.

En algunas modalidades, el primer ácido orgánico es ácido metanosulfónico.

En algunas modalidades, concentrar la primera capa orgánica para retirar al menos 70 % del primer disolvente orgánico comprende la destilación bajo presión reducida.

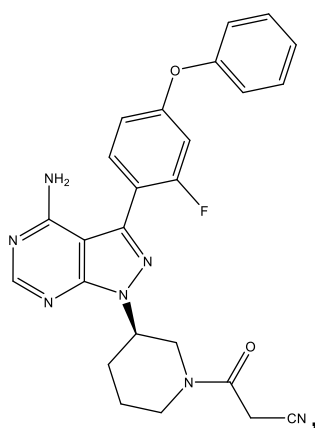
En algunas modalidades, el tercer disolvente orgánico es acetato de isopropilo.

En algunas modalidades, la primera base es una base acuosa. En algunas modalidades, la primera base es hidróxido de potasio acuoso.

En algunas modalidades, el proceso comprende además: retirar la tercera capa orgánica; retirar el disolvente orgánico residual en la tercera capa acuosa para crear una solución acuosa del Compuesto (I); y añadir una segunda base a la solución acuosa del Compuesto (I) para crear un precipitado que comprende el Compuesto (I). En algunas modalidades, retirar el disolvente orgánico residual en la tercera fase acuosa comprende la destilación bajo presión reducida.

En algunas modalidades, retirar la tercera capa orgánica retira las impurezas con menor solubilidad acuosa que el Compuesto (I). En algunas modalidades, retirar la tercera capa orgánica retira las impurezas que son menos polares que el Compuesto (I).

En algunas modalidades, las impurezas retiradas con la tercera capa orgánica comprenden al menos uno de: uno de (R)-3-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanenitrilo, que tiene la siguiente estructura:

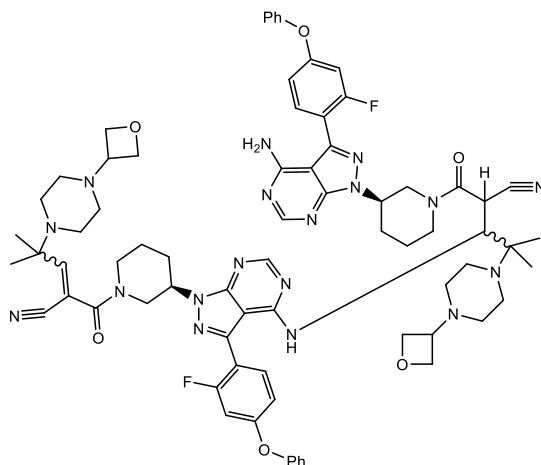


o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o hexametildisiloxano.

En algunas modalidades, la segunda base es una base acuosa. En algunas modalidades, la segunda base es hidróxido de potasio acuoso.

En algunas modalidades, el proceso comprende además filtrar y secar el precipitado.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) que está sustancialmente libre de productos de degradación. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) que está sustancialmente libre de dímeros del Compuesto (I). En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) que está sustancialmente libre de dímeros del Compuesto (I) con la siguiente estructura:



En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) en donde los dímeros del Compuesto (I) comprenden menos de 3,5 % en peso de la forma sólida del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde los disolventes residuales comprenden menos de 1 %

de la forma sólida del Compuesto (I). En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde los disolventes residuales comprenden menos de 0,5 % de la forma sólida del Compuesto (I). En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde no hay disolvente residual detectable en forma sólida. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 5000 ppm; y/o el nivel de heptano residual es menor que 5000 ppm. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde: el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 500 ppm; y/o el nivel de heptano residual es menor que 500 ppm. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde no hay metanol residual detectable en la forma sólida.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1500 ppm. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1000 ppm. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 500 ppm. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 100 ppm.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad aparente promedio mayor que 0,3 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del

236000

Compuesto (I), caracterizada por una densidad aparente promedio mayor que 0,4 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del compuesto (I), caracterizada por una densidad aparente promedio mayor que 0,5 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad aparente promedio mayor que 0,6 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del compuesto (I), caracterizada por una densidad aparente promedio de entre más de 0,6 g/cc y 0,7 g/cc.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,5 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,6 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,7 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,8 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad de compactación promedio de entre más de 0,7 g/cc y 0,9 g/cc.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una relación de Hausner menor que o igual a 1,2.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 70 μm . En algunas modalidades, el proceso

236000 114

proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 200 μm . En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} mayor que 400 μm . En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 70 μm y un valor de D_{50} mayor que 200 μm . En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 70 μm , un valor de D_{50} mayor que 200 μm , y un valor de D_{90} mayor que 400 μm . En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que 70 μm y un valor de D_{90} mayor que 400 μm . En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que 200 μm y un valor de D_{90} mayor que 400 μm .

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 4 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 3 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades,

236000

el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 2 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 1,5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida estable del Compuesto (I) caracterizada por una temperatura de transición vítrea (T_g) mayor que 90 °C a 0 % de humedad relativa.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida sustancialmente amorfa del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el proceso comprende además micronizar partículas del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona partículas finas del Compuesto (I). En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 10 μm . En algunas modalidades, el proceso proporciona forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 10 y un valor de D_{50} menor que 100 μm . En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 10 μm y un valor de D_{90} menor que 200 μm . En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda

que tiene un valor de D_{10} menor que $10\ \mu\text{m}$, un valor de D_{50} menor que $100\ \mu\text{m}$, y un valor de D_{90} menor que $200\ \mu\text{m}$

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre $1\ \mu\text{m}$ y $2\ \mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} entre $40\ \mu\text{m}$ y $70\ \mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} entre $100\ \mu\text{m}$ y $150\ \mu\text{m}$.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre $1\ \mu\text{m}$ y $2\ \mu\text{m}$ y un valor de D_{50} entre $40\ \mu\text{m}$ y $70\ \mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre $1\ \mu\text{m}$ y $2\ \mu\text{m}$ y un valor D_{90} entre $100\ \mu\text{m}$ y $150\ \mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} entre $40\ \mu\text{m}$ y $70\ \mu\text{m}$ y un valor D_{90} entre $100\ \mu\text{m}$ y $150\ \mu\text{m}$.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre $1\ \mu\text{m}$ y $2\ \mu\text{m}$, y un valor de D_{50} entre $40\ \mu\text{m}$ y $70\ \mu\text{m}$, y un valor de D_{90} entre $100\ \mu\text{m}$ y $150\ \mu\text{m}$.

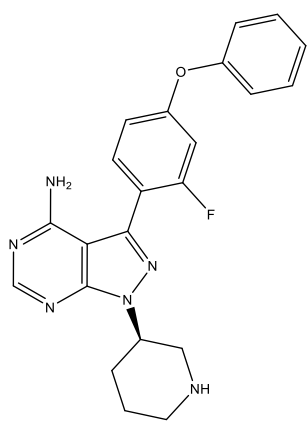
En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida estable del Compuesto (I). En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 3 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 2 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 1,5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un proceso para preparar una forma sólida del Compuesto (I) que comprende lavar una solución que comprende el Compuesto (I) y un disolvente orgánico con una solución acuosa de un ácido orgánico débil que tiene un pKa menor que o igual a 7 (≤ 7) para crear una primera capa orgánica y una primera capa acuosa; y retirar la primera capa acuosa, excluyendo la primera capa orgánica que comprende el Compuesto (I).

En algunas modalidades, el disolvente orgánico comprende diclorometano. En algunas modalidades, el disolvente orgánico es diclorometano.

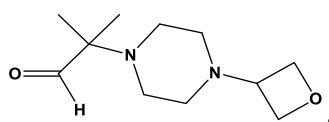
En algunas modalidades, el ácido orgánico débil que tiene un pKa menor que o igual a 7 es ácido acético.

En algunas modalidades, retirar la primera capa acuosa retira impurezas básicas que son más polares que el Compuesto (I). En algunas modalidades, las impurezas básicas comprenden al menos una de (R)-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

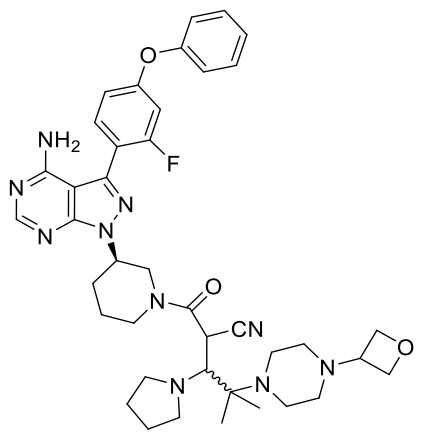
2-metilo-2-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)propanal, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

pirrolidina; o

2-((R)-3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-metilo-4-(4-(oxetano-3-yl)piperazin-1-yl)-3-(pirrolidin-1-il)pentanenitrilo, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el proceso comprende además lavar la primera capa orgánica que comprende el Compuesto (I) con bicarbonato de sodio acuoso. En algunas modalidades, lavar la primera capa orgánica que comprende el Compuesto (I) retira sustancialmente todo el ácido orgánico débil que tiene un $pK_a \leq 7$. En algunas modalidades, el ácido orgánico débil que tiene un $pK_a \leq 7$ es ácido acético.

En algunas modalidades, el proceso comprende además añadir un ácido fuerte a la primera capa orgánica; y concentrar la primera capa orgánica al retirar el disolvente orgánico para proporcionar un residuo que comprende el Compuesto (I).

En algunas modalidades, el ácido fuerte comprende ácido metanosulfónico. En algunas modalidades, el ácido fuerte es ácido metanosulfónico.

En algunas modalidades, concentrar la primera capa orgánica comprende destilación bajo presión reducida.

En algunas modalidades, el residuo que comprende el Compuesto (I) es un aceite delgado.

En algunas modalidades, el proceso comprende además enfriar el residuo que comprende el Compuesto (I) a una temperatura entre 0 °C y 10 °C. En algunas modalidades, la temperatura es 5 °C.

En algunas modalidades, el proceso comprende además lavar el residuo que comprende el Compuesto (I) con agua o una solución acuosa de sal. En algunas modalidades, la solución de sal acuosa es una solución acuosa de cloruro de sodio.

En algunas modalidades, el proceso comprende además añadir un disolvente orgánico inmiscible en agua a la primera capa acuosa para proporcionar una segunda capa orgánica, y una segunda capa acuosa que comprende el Compuesto (I); y retirar la segunda capa orgánica.

En algunas modalidades, el disolvente orgánico inmiscible en agua es diclorometano.

En algunas modalidades, el proceso comprende además ajustar el pH de la primera o segunda capa acuosa a un valor entre 1 y 5 al añadir una base acuosa.

En algunas modalidades, el pH de la primera o segunda capa acuosa se ajustó a 3.

En algunas modalidades, la base acuosa es una solución acuosa de una base inorgánica. En algunas modalidades, la base acuosa es una solución acuosa de hidróxido de potasio.

En algunas modalidades, retirar la segunda capa orgánica comprende destilación bajo presión reducida.

En algunas modalidades, el proceso comprende además determinar un nivel de ácido orgánico débil residual que tiene un $pK_a \leq 7$ en la primera o segunda capa acuosa, y ajustar el nivel del ácido orgánico débil que tiene un $pK_a \leq 7$ a 0 % en peso a 8 % en peso.

En algunas modalidades, el ácido orgánico débil que tiene un $pK_a \leq 7$ es ácido acético.

En algunas modalidades, ajustar el nivel comprende añadir ácido orgánico débil adicional. En algunas modalidades, ajustar el nivel comprende añadir ácido acético adicional.

En algunas modalidades, el proceso comprende además añadir una base acuosa a la primera o segunda capa acuosa para obtener un pH entre 8 y 11 y permitir que se forme un precipitado que comprende el Compuesto (I).

En algunas modalidades, el pH es 9,5.

En algunas modalidades, la base acuosa es una solución acuosa de hidróxido de potasio.

En algunas modalidades, el precipitado que comprende el Compuesto (I) se deja formar por al menos 3 horas a 20 °C.

En algunas modalidades, el proceso comprende además aislar el precipitado que comprende el Compuesto (I) mediante filtrado, y lavar el precipitado aislado que comprende el Compuesto (I) con agua.

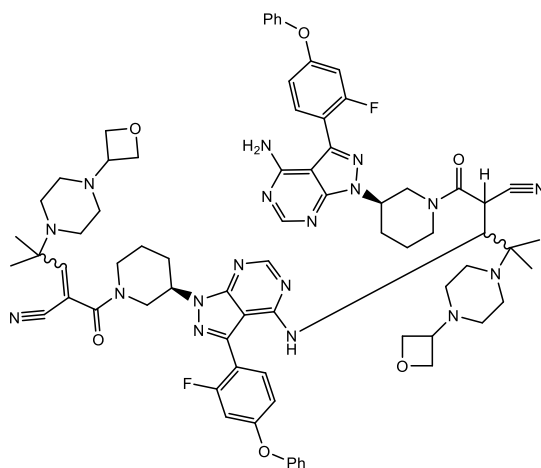
En algunas modalidades, el proceso comprende además secar el precipitado filtrado y lavado que comprende el Compuesto (I) para proporcionar una forma sólida del Compuesto (I).

En algunas modalidades, secar el precipitado filtrado y lavado que comprende el Compuesto (I) comprende secar al vacío reducido con calor ligero. En algunas modalidades, secar el precipitado filtrado y lavado que comprende el Compuesto (I) comprende secar al vacío reducido con calor ligero a 25 °C.

En algunas modalidades, el proceso comprende además suspender el precipitado aislado con agua y filtrar para aislar una forma sólida del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el precipitado aislado se suspende con agua a 15 °C durante al menos 1 hora antes de filtrar. En algunas modalidades, el filtrado comprende secar al vacío reducido con calor ligero. En algunas modalidades, el filtrado comprende secar al vacío reducido con calor ligero a 25 °C.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) que está sustancialmente libre de productos de degradación. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) que está sustancialmente libre de dímeros del Compuesto (I). En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) que está sustancialmente libre de dímeros del Compuesto (I) con la siguiente estructura:



En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde los dímeros del Compuesto (I) comprenden menos de 3,5 % en peso de la forma sólida del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde los disolventes residuales comprenden menos de 1 % de la forma sólida del Compuesto (I). En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde los disolventes residuales comprenden menos de 0,5 % de la forma sólida del Compuesto (I). En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde no hay disolvente residual detectable en forma sólida. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 5000 ppm; y/o el nivel de heptano residual es menor que 5000 ppm. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde: el nivel de acetato de isopropilo residual es menor que 500 ppm; y/o el nivel de heptano residual es menor que 500 ppm. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde no hay metanol residual detectable en la forma sólida.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1500 ppm. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 1000 ppm. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 500 ppm. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), en donde el nivel de diclorometano residual es menor que 100 ppm.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad aparente promedio mayor que 0,3 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad aparente promedio mayor que 0,4 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del compuesto (I), caracterizada por una densidad aparente promedio mayor que 0,5 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad aparente promedio mayor que 0,6 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del compuesto (I), caracterizada por una densidad aparente promedio de entre más de 0,6 g/cc y 0,7 g/cc.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,5 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,6 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,7 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad de compactación promedio mayor que 0,8 g/cc. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una densidad de compactación promedio de entre más de 0,7 g/cc y 0,9 g/cc.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una relación de Hausner menor que o igual a 1,2.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que $70\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que $200\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} mayor que $400\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que $70\text{ }\mu\text{m}$ y un valor de D_{50} mayor que $200\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que $70\text{ }\mu\text{m}$, un valor de D_{50} mayor que $200\text{ }\mu\text{m}$, y un valor de D_{90} mayor que $400\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} mayor que $70\text{ }\mu\text{m}$ y un valor de D_{90} mayor que $400\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} mayor que $200\text{ }\mu\text{m}$ y un valor de D_{90} mayor que $400\text{ }\mu\text{m}$.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 5 % en peso entre $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $240\text{ }^{\circ}\text{C}$ mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 4 % en peso entre $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $240\text{ }^{\circ}\text{C}$ mediante análisis

termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 3 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 2 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 1,5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida estable del Compuesto (I) caracterizada por una temperatura de transición vítrea (T_g) mayor que 90 °C a 0 % de humedad relativa.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida sustancialmente amorfa del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el proceso comprende además micronizar partículas del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona partículas finas del Compuesto (I). En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución de tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 10 μm . En algunas modalidades, el proceso proporciona forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 10 y un valor de D_{50} menor que 100 μm . En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que 10 μm y un valor de D_{90} menor que 200 μm . En algunas

modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} menor que $10\text{ }\mu\text{m}$, un valor de D_{50} menor que $100\text{ }\mu\text{m}$, y un valor de D_{90} menor que $200\text{ }\mu\text{m}$

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre $1\text{ }\mu\text{m}$ y $2\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} entre $40\text{ }\mu\text{m}$ y $70\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{90} entre $100\text{ }\mu\text{m}$ y $150\text{ }\mu\text{m}$.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre $1\text{ }\mu\text{m}$ y $2\text{ }\mu\text{m}$ y un valor de D_{50} entre $40\text{ }\mu\text{m}$ y $70\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{10} entre $1\text{ }\mu\text{m}$ y $2\text{ }\mu\text{m}$ y un valor D_{90} entre $100\text{ }\mu\text{m}$ y $150\text{ }\mu\text{m}$. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I) caracterizada por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un valor de D_{50} entre $40\text{ }\mu\text{m}$ y $70\text{ }\mu\text{m}$ y un valor D_{90} entre $100\text{ }\mu\text{m}$ y $150\text{ }\mu\text{m}$.

En algunas modalidades, una forma sólida de la presente descripción se caracteriza por una distribución del tamaño de partícula húmeda que tiene un

valor de D_{10} entre 1 μm y 2 μm , un valor de D_{50} entre 40 μm y 70 μm , y un valor de D_{90} entre 100 μm y 150 μm .

En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida estable del Compuesto (I). En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 3 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 2 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso de micronización proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 1,5 % en peso entre 20 °C y 240 °C mediante análisis termogravimétrico.

Procesos de conversión para preparar formas sólidas del Compuesto (I)

En algunas modalidades, la descripción proporciona un proceso para preparar una forma cristalina del Compuesto (I) que comprende disolver una forma cristalina del Compuesto (I) en una solución que comprende un disolvente orgánico inmiscible en agua y salmuera; añadir un equivalente de un ácido fuerte para crear una capa acuosa y una capa orgánica; retirar la capa orgánica; concentrar la capa acuosa; añadir una base acuosa para ajustar el pH a un valor entre 8 y 11 para obtener un precipitado de una forma sólida del Compuesto (I);

aislar el precipitado de la forma sólida del Compuesto (I) mediante filtrado; enjuagar el precipitado con agua; y secar el precipitado para obtener una forma sólida del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el disolvente orgánico inmiscible en agua comprende diclorometano. En algunas modalidades, el disolvente orgánico inmiscible en agua es diclorometano.

En algunas modalidades, el ácido fuerte es ácido metanosulfónico.

En algunas modalidades, concentrar la capa acuosa comprende destilación bajo presión reducida. En algunas modalidades, concentrar la capa acuosa comprende destilación bajo presión reducida a una temperatura entre 0 °C y 5 °C.

En algunas modalidades, concentrar la capa acuosa retira el disolvente orgánico residual.

En algunas modalidades, la base acuosa es una solución de hidróxido de potasio acuosa. En algunas modalidades, la base acuosa es una solución de hidróxido de potasio acuosa a 5 %.

En algunas modalidades, el pH se ajusta a un valor entre 9 y 10.

En algunas modalidades, secar el precipitado comprende secar al vacío con calor ligero. En algunas modalidades, secar el precipitado comprende secar al vacío con calor ligero a 30 °C.

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida sustancialmente amorfa del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sustancialmente pura del Compuesto (I).

En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 5 % en peso entre 20 °C y 200 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 4 % en peso entre 20 °C y 200 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 3 % en peso entre 20 °C y 200 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 2 % en peso entre 20 °C y 200 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 1,5 % en peso entre 20 °C y 200 °C mediante análisis termogravimétrico. En algunas modalidades, el proceso proporciona una forma sólida del Compuesto (I), caracterizada por una pérdida de masa menor que 1 % en peso entre 20 °C y 200 °C mediante análisis termogravimétrico.

Indicaciones

Las formas sólidas del Compuesto (I) descritas en la presente descripción pueden ser útiles para tratar condiciones mediadas por la actividad de BTK en mamíferos. Las formas sólidas del Compuesto (I) descritas en la presente descripción pueden usarse para tratar seres humanos o seres no humanos.

Las formas sólidas del Compuesto (I) descritas en la presente descripción pueden ser útiles en el tratamiento de pénfigo. Las formas sólidas del Compuesto (I) descritas en la presente descripción pueden usarse para tratar pénfigo vulgar.

Las formas sólidas del Compuesto (I) descritas en la presente descripción pueden usarse para tratar pénfigo foliáceo.

El pénfigo es una rara enfermedad autoinmunitaria mediada por células B que causa ampollas y erosiones intraepiteliales debilitantes en la piel y/o membranas mucosas. El pénfigo tiene una mortalidad de 10 %, generalmente debido a infecciones derivadas de tejidos comprometidos y efectos secundarios del tratamiento, y afecta a aproximadamente 0,1 a 0,5 personas de cada 100.000 cada año (Scully et al., 2002; Scully et al., 1999). Las características ampollas intraepidérmicas observadas en pacientes con pénfigo son causadas por la unión de autoanticuerpos IgG a ciertas proteínas de adhesión desmosomal de queratinocitos, desmogleínas 1 y 3 (Dsg1 y Dsg3), lo que resulta en una pérdida de adhesión celular (Amagai M et al., 2012; Diaz LA et al., 2000). Las células B desempeñan papeles clave en la producción de estos autoanticuerpos y mecanismos de tolerancia celular.

Las formas sólidas del Compuesto (I) descritas en la presente descripción pueden ser útiles para tratar la trombocitopenia inmunitaria.

La trombocitopenia inmunitaria (comúnmente denominada ITP, por sus siglas en inglés) se caracteriza por la destrucción de plaquetas mediada por autoanticuerpos y la producción deficiente de plaquetas, lo que resulta en trombocitopenia y predisposición a hemorragias asociadas con morbilidad y mortalidad. Existe evidencia preliminar que respalda el papel de la inhibición de BTK en pacientes con citopenias autoinmunitarias (Rogers 2016, Montillo 2017), donde los episodios secuenciales de anemia hemolítica autoinmunitaria grave e ITP cesaron después del inicio del tratamiento con ibrutinib, un inhibidor de BTK/EGFR/ITK, en pacientes con leucemia linfática crónica (LLC).

Composiciones farmacéuticas

Las formas sólidas descritas en la presente descripción son útiles como ingredientes farmacéuticos activos (API), así como los materiales para preparar composiciones farmacéuticas que incorporan uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y son adecuados para administrarse en sujetos humanos. En algunas modalidades, estas composiciones farmacéuticas serán un producto farmacéutico, tal como, *p. ej.*, una forma sólida de dosificación oral, tales como tabletas y/o cápsulas.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos una forma sólida del Compuesto (I). En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos una forma sólida del Compuesto (I) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. Cada excipiente debe ser “farmacéuticamente aceptable” en el sentido de ser compatible con la composición del sujeto y sus componentes no son perjudiciales para el paciente. Excepto que cualquier excipiente convencional farmacéuticamente aceptable sea incompatible con el Compuesto (I), tal como producir cualquier efecto biológico indeseable o que interactúe de cualquier otra manera perjudicial con cualquier otro(s) componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso sea dentro del alcance de esta descripción.

Algunos ejemplos no limitantes de materiales que pueden servir como excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa, y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio,

etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de frijol de soya; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes reguladores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones reguladoras de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas usadas en formulaciones farmacéuticas.

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21 edición, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, el contenido de cada uno de los cuales se incorpora en la presente descripción como referencia, también describe ejemplos adicionales no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables, así como técnicas conocidas para preparar y usarlos.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante pulverización para inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un envase implantado. El término “parenteral”, como se usa en la presente descripción, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. En algunas modalidades, las composiciones de la descripción se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones

236000

farmacéuticas de esta descripción pueden ser suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados, y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Los portadores y disolventes aceptables que pueden usarse son agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos y estériles se usan convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión.

Para este propósito, puede usarse cualquier aceite fijo suave que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tal como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, que incluye emulsiones y suspensiones. Otros surfactantes comúnmente usados, tales como Tween, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de biodisponibilidad usados comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras formas farmacéuticas aceptables, también pueden usarse para los propósitos de formulación.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción también pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación

236000 135

aceptable por vía oral, que incluye, pero no se limitan a, cápsulas, comprimidos, suspensiones acuosas o soluciones. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina típicamente con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden administrarse en la forma de supositorios para administración rectal. Los supositorios pueden prepararse mediante la mezcla del agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de esta descripción también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, que incluye enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos. La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede realizarse en una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos tópicos.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en al menos un excipiente. Los excipientes para administración tópica de los compuestos de esta descripción incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de

polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Las composiciones farmacéuticas de esta descripción también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bastante conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en salino, usando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Dosificación

Generalmente, las formas sólidas del Compuesto (I) se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que tengan utilidades similares. La dosis eficaz para cualquier mamífero en particular (*p. ej.*, cualquier ser humano en particular) dependerá de una variedad de factores que incluyen: el desorden que se está tratando y la gravedad del desorden; la composición farmacéutica específica usada; edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del mamífero; el momento de administración, vía de administración, la duración del tratamiento y factores similares bastante conocidos en la técnica médica. En algunas modalidades, una

cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una forma sólida del Compuesto (I) se administra a un mamífero que la necesita. Las cantidades terapéuticamente eficaces de las formas cristalinas descritas en la presente descripción pueden oscilar entre 0,01 y 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día, que pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de 0,01 a 250 mg/kg por día, 0,05 a 100 mg/kg por día o 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este rango, en algunas modalidades, la dosis puede ser 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 o 5 a 50 mg/kg por día. Para la administración oral, en algunas modalidades, las composiciones pueden proporcionarse en la forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, *p. ej.*, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos del ingrediente activo.

Generalmente, las formas cristalinas de esta descripción se administrarán como composiciones farmacéuticas por cualquiera de las siguientes vías: oral; sistémica (*p. ej.*, transdérmica, intranasal o por supositorio); tópica; o administración parenteral (*p. ej.*, intramuscular, intravenosa o subcutánea). De manera ilustrativa, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, formulaciones de liberación retardada o con recubrimiento entérico, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición adecuada.

Todas las publicaciones y patentes mencionadas en la presente descripción se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad como si cada publicación o patente individual se indicara específica e individualmente para ser incorporada como referencia.

Las reivindicaciones o descripciones que incluyen “o” o “y/o” entre al menos un miembro de un grupo se consideran aceptables si uno, más de uno o todos los miembros del grupo están presentes, se usan en o son relevantes de cualquier otra manera para un determinado producto o proceso, a menos que se indique de cualquier otra manera o sea evidente por el contexto. La descripción incluye modalidades en las que exactamente un miembro del grupo está presente en, se usa en o es relevante de cualquier otra manera para un producto o proceso determinado. La descripción incluye modalidades en las que más de uno o todos los miembros del grupo están presentes, se usan en o son relevantes de cualquier otra manera para un producto o proceso determinado.

Además, la descripción abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que al menos una limitación, elemento, cláusula y término descriptivo de al menos una de las reivindicaciones enumeradas se introduce en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que dependa de otra reivindicación puede modificarse para incluir al menos una limitación encontrada en cualquier otra reivindicación que dependa de la misma reivindicación base. Donde los elementos se presentan como listas, *p. ej.*, en formato de grupo Markush, también se describe cada subgrupo de los elementos y cualquier elemento(s) puede(n) retirarse del grupo. Debe entenderse que, en general, cuando se hace referencia a la descripción, o aspectos de la descripción, denominado como que comprenden elementos y/o características particulares, las modalidades de descripción o los aspectos de la descripción consisten, o consisten esencialmente en, tales elementos y/o características. Para fines de simplicidad, esas modalidades no se han establecido específicamente en *haec verba* o en la presente descripción. Cuando se proporcionan rangos, se incluyen los extremos. Además, a menos que

236000

se indique de cualquier otra manera o sea evidente a partir del contexto y la comprensión de un experto en la técnica, los valores que se expresan como rangos pueden asumir cualquier valor o subrango específico dentro de los rangos establecidos en diferentes modalidades de la descripción, hasta el décimo de la unidad del límite inferior del rango, a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera.

Los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar, usando únicamente experimentación rutinaria, muchos equivalentes a las modalidades específicas de la descripción descrita en la presente descripción. Se pretende abarcar tales equivalentes en las siguientes reivindicaciones.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos y no prevén limitar el alcance de la descripción.

Los esquemas sintéticos descritos a continuación tienen por objeto proporcionar orientación general en relación con la preparación de compuestos y formas sólidas de la presente descripción. Un experto en la técnica entenderá que las preparaciones que se muestran pueden modificarse y/o optimizarse usando conocimientos y técnicas generales bien conocidos en la técnica.

Abreviaturas:

DCM=diclorometano

DMA=dimetil acetamida

DME=dimetoxietano

DMF=dimetilformamida

DMSO=sulfóxido de dimetilo

EtOAc=acetato de etilo

EtOH=etanol

IPA=alcohol isopropílico

IPAC=acetato de isopropilo

MeOH=metanol

MTBE=metil *terc* - butil éter

NMM=N-metilmorfolina

NMP=N-metil pirrolidina

PP=polipropileno

rpm=rotación por minuto

Té=triethylamina

TFA=ácido trifluoroacético

THF=tetrahidrofurano

THP=tetrahidropirano

TMS=tris (trimetilsililo)

TMSCl=cloruro de trimetilsililo

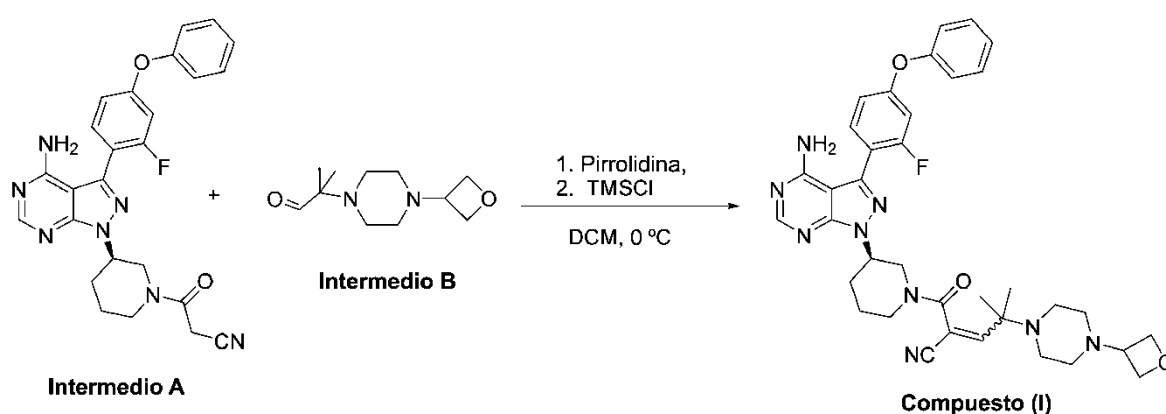
Ejemplo 1: Proceso de secado por aspersión A

Se lavó una solución del Compuesto (I) en diclorometano (preparada de acuerdo con el Ejemplo 31 en las páginas 86-87 de la patente núm. WO 2014/039899) con regulador de fosfato de pH 3 para retirar las impurezas básicas que son más solubles que el Compuesto (I) en la capa acuosa. Después la solución de diclorometano se lavó con regulador de pH 7 y la solución se

236000

intercambió por acetato de isopropilo. Después, la solución de acetato de isopropilo se lavó con regulador de fosfato de pH 3, trayendo el Compuesto (I) a la capa acuosa y retirando las impurezas no básicas. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 9 con hidróxido de sodio al 10 %, y la capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo. Tras la concentración al vacío, el Compuesto (I) se precipitó a partir del heptano a 0 °C, se filtró y se secó para dar un sólido amorfo blanco como una mezcla de los isómeros (E) y (Z), como Compuesto húmedo (I). El Compuesto húmedo (I) se disolvió en metanol y se secó por aspersion a una temperatura de entrada del secador de 125 °C a 155 °C y una temperatura de salida del secador de 48 a 58 °C para obtener la base libre amorfa estable del Compuesto (I) con niveles de acetato de isopropilo y heptano por debajo de 0,5 % y 0,05 %, respectivamente.

Ejemplo 2: Proceso de secado por aspersion B



Se cargó un reactor con camisa con agitador superior, condensador, línea de nitrógeno, sonda de temperatura, y recircular enfriador/calentador de fluido

recirculante con el **Intermedio A** (20,2 kg de) y el **Intermedio B** (13,6 kg, 1,5 equiv). El DCM (361,3 kg, 14,5 vol) se cargó en el reactor. La mezcla se agitó, y el lote se enfrió de 0 °C a 5 °C. El reactor se cargó con pirrolidina (18,3 kg, 6 equiv) y, después, se cargó con TMSCl (18,6 kg, 4 equiv). La agitación se continuó de 0 °C a 5 °C durante 0,5 a 1 hora.

A 0 °C a 5 °C, se cargó ácido acético (2,0 equiv) al reactor seguido de agua (5 equiv). La agitación se continuó a 0 °C a 5 °C durante 1 a 1,5 horas. Se cargó agua (10 equiv) al reactor, y la solución se ajustó de 20 °C a 25 °C. La temperatura interna se ajustó de 20 °C a 25 °C y la mezcla bifásica se agitó durante 15 a 20 min. Se detuvo la agitación y las fases se dejaron separar durante al menos 0,5 h. La capa acuosa inferior se retiró.

Se cargó agua en el reactor (7 vol). El pH se ajustó a 2,8-3,3 con una solución a 10 % en peso de ácido cítrico. La agitación se continuó a 0 a 5 °C durante 1 a 1,5 horas. Se detuvo la agitación y las fases se dejaron separar durante al menos 0,5 h. La capa acuosa inferior se retiró.

Se cargó un reactor con camisa con agitador superior, condensador, línea de nitrógeno, sonda de temperatura, y enfriador/calentador de fluido recirculante con una solución de aproximadamente 9 % de NaHCO₃ (vol 1) y la capa orgánica. La temperatura interna se ajustó de 20 °C a 25 °C, y la mezcla bifásica se agitó durante 15 a 20 min. Se detuvo la agitación y las fases se dejaron separar durante al menos 0,5 h. La capa acuosa inferior se retiró. La capa acuosa se midió para tener un pH mayor que 7.

Se cargó con la capa orgánica un reactor con camisa con agitador superior, condensador, línea de nitrógeno, sonda de temperatura y enfriador/calentador de fluido recirculante. La fase orgánica se destiló al vacío a menos de 25 °C

236000 143

hasta 4 volúmenes totales. Se cargó IPAC (15 vol) en el reactor. La fase orgánica se destiló al vacío a menos que 25 °C hasta 10 volúmenes totales. Se cargó agua (15 vol) seguido de regulador de fosfato de pH 2,3 en el reactor a una temperatura interna de 20 °C a 25 °C. El pH se ajustó a 3. Se detuvo la agitación y se dejó que las fases se separaran durante al menos 0,5 h. La fase orgánica se retiró.

Las siguientes etapas se repitieron dos veces: Se cargó IPAC (5 vol) en el reactor que contenía la capa acuosa. Se continuó con la agitación durante 0,25 a 0,5 horas. Se detuvo la agitación y se dejó que las fases se separaran durante al menos 0,5 h. La fase orgánica se retiró.

Se cargó IPAC (15 vol) en el reactor que contenía la capa acuosa. Se cargó un regulador de fosfato de pH 10 al reactor y se ajustó el pH 10 con una solución de NaOH al 14 %. Se continuó con la agitación durante 1,5 a 2 horas. Se detuvo la agitación y se dejó que las fases se separaran durante al menos 0,5 h. La capa acuosa se descartó. La capa orgánica se secó sobre salmuera.

La solución orgánica se destiló al vacío a menos que 25 °C hasta 5 volúmenes totales.

Un reactor con camisa con agitador superior, condensador, línea de nitrógeno, sonda de temperatura y enfriador/calentador de fluido recirculante se cargó con n-heptano (20 vol). La temperatura interna se ajustó de 0 a 5 °C, y se añadió la solución del IPAC.

La suspensión se filtró. La torta del filtro se lavó con n-heptano y la bandeja se secó a 35 °C. Se aisló el Compuesto (I) (24,6 kg) con un rendimiento del 86 %.

El Compuesto (I) se disolvió en metanol (6 kg) y se secó por aspersion para retirar el IPAC y n-heptano residuales.

Ejemplo 3: Proceso de precipitación A

Una solución del Compuesto (I) en diclorometano (preparada de acuerdo con el Ejemplo 31 en las páginas de 86-87 de la patente núm. WO 2014/039899) se inactivó con ácido acético y agua, seguido de un lavado con solución acuosa de pH 3 para retirar las impurezas básicas que son más solubles que el Compuesto (I) en la capa acuosa. Se repitió el lavado según fue necesario para reducir las impurezas. Se añadió ácido metanosulfónico a la solución de diclorometano, y la solución de diclorometano se concentró por destilación bajo presión reducida, seguido por la adición de una solución acuosa de NaCl al 1 % y acetato de isopropilo antes de ajustar el pH a aproximadamente 3 con hidróxido de potasio. La capa de acetato de isopropilo se retiró y desechó. La capa acuosa que contiene el Compuesto (I) se lavó con acetato de isopropilo para retirar impurezas hidrófobas. Se repitió el lavado según fue necesario para reducir las impurezas de las sustancias relacionadas. El acetato de isopropilo residual se retiró mediante destilación bajo presión reducida. La solución acuosa que contiene el Compuesto (I) se enfrió de 0 a 5 °C antes de ajustar el pH a aproximadamente 9 con hidróxido de potasio. Se dejó que la base libre del Compuesto (I) se precipitara y madurara a 20 °C durante 20 horas. Después se ajustó la temperatura de la mezcla de 20 °C a 25 °C, y se verificó que la impureza del hidrato fuera menor que 0,3 % (<0,3 %). La torta de la base libre del Compuesto (I) se filtró y se lavó según fue necesario para reducir la conductividad. Después la torta se dejó secar en el filtro al vacío y se barrió con nitrógeno para reducir el contenido de agua por Karl Fischer (KF < 50 %) antes de transferirla al horno para el secado. La torta húmeda de la base libre del

236000

Compuesto (I) se secó al vacío a 25 °C hasta que el contenido de agua por Karl Fischer fue menor que 1,5 % ($KF < 1,5 \%$), y después se desmoronó mediante molienda para producir una capa amorfa blanca uniforme sólida como una mezcla de los isómeros (E) y (Z), sin niveles detectables de acetato de isopropilo o heptano.

Ejemplo 4: Proceso de precipitación B

Una solución del Compuesto (I) en diclorometano (preparada de acuerdo con el Ejemplo 31 en las páginas de 86-87 de la patente núm. WO 2014/039899) se inactivó con ácido acético y agua, seguido de un lavado con solución acuosa de pH 3 para retirar las impurezas básicas que son más solubles que el Compuesto (I) en la capa acuosa. El lavado se repitió según fue necesario para reducir los disolventes e impurezas residuales. Después, la solución de diclorometano se lavó con bicarbonato de sodio saturado ($pH > 7$). El diclorometano se retiró mediante destilación bajo presión reducida, seguido por la adición de agua y acetato de isopropilo. El pH de la capa acuosa se ajustó a un pH de 2,8 - 3,3 con ácido sulfúrico acuoso 2 M (H_2SO_4) a 0 - 5 °C, y la mezcla se agitó y sedimentó. Después de la separación de las fases se retiró la capa orgánica, la capa acuosa se lavó tres veces con acetato de isopropilo y el acetato de isopropilo residual en la capa acuosa se destiló al vacío a una temperatura menor que 25 °C y la solución se basificó con KOH acuoso al 5 % a un pH 9 - 10 a una suspensión. La suspensión resultante se agitó y se calentó hasta 20 °C a 25 °C y se dejó reposar durante 20 h. El producto se filtró y se lavó con agua y se secó para dar un sólido blanco en un rendimiento del 86 %.

Ejemplo 5: Proceso de precipitación C

Una solución del Compuesto (I) en diclorometano (preparada de acuerdo con el Ejemplo 31 en las páginas de 86-87 de la patente núm. WO 2014/039899) se inactivó con ácido acético y agua, seguido de un lavado para retirar las impurezas básicas que son más solubles que el Compuesto (I) en la capa acuosa. Se repitió el lavado según fue necesario para reducir las impurezas. Se añadió ácido metanosulfónico a la solución de diclorometano y la solución de diclorometano se concentró a presión reducida para obtener un aceite fino. El aceite concentrado se enfrió a aproximadamente 5 °C antes de lavarlo con una solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se descartó. Se repitió el lavado de la capa acuosa según fuera necesario con diclorometano para retirar las impurezas de bajo nivel. El pH de la solución acuosa se ajustó a aproximadamente 3 con una solución acuosa de hidróxido de potasio. El diclorometano residual se retiró a presión reducida. El nivel de ácido acético residual se determinó, por ejemplo, mediante titulación. La solución acuosa que contiene el Compuesto (I) se enfrió a una temperatura entre 0 °C y 5 °C. El ácido acético estaba presente a 0 % en peso a 8 % en peso. El nivel de ácido acético fue 0 % en peso si la solución ácida acuosa se lavó con bicarbonato de sodio acuoso u otra base inorgánica acuosa. Opcionalmente, se añadió ácido acético adicional para lograr un 0 % en peso a un 8 % en peso de nivel de ácido acético. Se cargó constantemente una solución acuosa de hidróxido de potasio a la solución acuosa para obtener un pH de aproximadamente 9,5. Se dejó que la base libre del Compuesto (I) se precipitara y madurara a aproximadamente 20 °C durante al menos 3 horas. La torta (sólido húmedo) de la base libre del Compuesto (I) se filtró y se lavó con agua. Después, la torta húmeda se secó al

vacío reducido con calor ligero. Alternativamente, en lugar de lavar la torta húmeda con agua, la torta húmeda se volvió a suspender con agua a aproximadamente 15 °C durante al menos 1 hora antes de filtrar. La base libre del Compuesto (I) en la forma de una torta húmeda se secó al vacío con calor ligero a 25 °C.

Las Figuras 12-15 son imágenes de SEM ilustrativas que muestran las morfologías variables de las partículas del Compuesto (I) durante la etapa de filtración para aislar el Compuesto (I) basado en la cantidad de ácido acético añadido durante la etapa inicial en la precipitación del Compuesto (I) (Figura 12: a 0 % en peso de ácido acético; Figura 13: a 3 % en peso de ácido acético; Figura 14: a 5 % en peso de ácido acético; Figura 15: a 8 % en peso de ácido acético). La velocidad de filtración dependió de la morfología y fue la más rápida para 0 % en peso de ácido acético. A 1 % en peso de ácido acético, la velocidad de filtración disminuyó considerablemente, mejorando a 2 % en peso a 3 % en peso de ácido acético. Las morfologías con más orificios abiertos (tales como, *p. ej.*, partículas más porosas) dieron como resultado velocidades de filtración mejoradas, mientras que las partículas más compactas dieron como resultado una velocidad de filtración disminuida.

Ejemplo 6: Conversión de la forma cristalina del compuesto (I) a una forma amorfa

Se disolvieron 9,8 gramos de una forma cristalina del Compuesto (I) en aproximadamente 20 ml de diclorometano y aproximadamente 120 ml de solución de salmuera. Después, se añadió aproximadamente 1 equivalente de ácido

metanosulfónico. El pH fue aproximadamente 2. Las capas se separaron. La capa acuosa se concentró a una temperatura entre 0 °C y 5 °C para retirar diclorometano residual antes de añadir lentamente una solución acuosa de KOH (aproximadamente a 5 %) para ajustar el pH a un valor entre 9 y 10. Durante la adición acuosa de KOH, precipitó una forma amorfa del Compuesto (I). La suspensión se calentó lentamente a temperatura ambiente y después se agitó durante aproximadamente 24 horas antes de filtrar y enjuagar la torta húmeda con agua. La torta húmeda se secó a vacío con un calor ligero a aproximadamente 30 °C para proporcionar 7 gramos de un sólido de color blanco a blanquecino (87 % de rendimiento y 98,4 % de pureza). XRPD mostró que el producto fue una forma sólida amorfa del Compuesto (I).

Ejemplo 7: Partículas de micronización del compuesto (I) obtenidas por procesos de precipitación

Se usó un equipo de molienda por chorro de fluido durante las pruebas de molienda de chorro a escala de laboratorio. El equipo de molienda por chorro de fluido incluye una cámara cilíndrica plana con un diámetro de 1,5", equipada con cuatro boquillas de chorro simétricas que se posicionan tangencialmente en la pared interna. Antes de alimentar material al molino de chorro de fluido en cada prueba, el material se tamizó en un tamiz de 355 µm para retirar cualquier aglomerado y evitar el bloqueo de las boquillas durante la alimentación de material a la cámara de micronización. El material para ser procesado se introdujo en la cámara de molienda mediante un vacío creado por el venturi ($P_{vent} \sim 0,5 - 1,0$ bar por encima de P_{grind}). El índice de flujo de alimentación de sólidos (F_{feed}) fue

controlado por una válvula manual y un tornillo alimentador volumétrico infinito. Se usó nitrógeno comprimido para inyectar el material de alimentación; también se usó nitrógeno comprimido para las boquillas de chorro en las paredes de la cámara de molienda. El fluido comprimido que sale de la boquilla se expande desde P_{grind} e imparte velocidades de rotación muy altas en la cámara. En consecuencia, se acelera el material al rotar y expandir gases y se somete a fuerzas centrífugas. Las partículas se mueven hacia afuera y son impactadas por chorros de alta velocidad, dirigiendo las partículas radialmente hacia adentro a velocidades muy altas. Las partículas que se mueven rápidamente impactan en la trayectoria de las partículas en movimiento más lento que las que circulan cerca de la periferia de la cámara. El desgaste se produce debido a los impactos violentos de las partículas entre sí. Las partículas con tamaño reducido que resultan de esta secuencia de impactos son arrastradas por la corriente circulante de gas y barridas contra la acción de la fuerza centrífuga hacia la salida en el centro. Las partículas más grandes en la corriente de gas se someten a una fuerza centrífuga y se regresan a la zona de molienda. Las partículas finas son transportadas por el gas de escape a la salida y pasan de la cámara de molienda a un colector.

El alimentador tiene un control del índice de alimentación continua; sin embargo, para controlar más precisamente el índice de alimentación, la escala completa de las velocidades de alimentación se dividió arbitrariamente en 10 posiciones. Para calibrar la alimentación F , se desconectó el alimentador de la cámara de molienda y se alimentaron 10 g de polvo del Compuesto (I) a través del alimentador que funciona en diversas posiciones de índice de alimentación. Se marcó la masa de polvo que fluía a través del alimentador durante 6 minutos. El índice de alimentación resultante fue directamente proporcional a la posición

236000

de alimentador. Después de procesar cada uno de los cuatro ensayos, se detuvo el molino de chorro, se retiró el producto micronizado del recipiente y se verificó la cámara de molienda para detectar cualquier acumulación de polvo.

Variables/Parámetros

F_feed	Índice de flujo de alimentación de los sólidos [kg/h]
P_grind	Presión de molienda dentro de la cámara de secado [bar]
P_vent	Presión de alimentación en el venturi [bar]

Ejemplo 8: Niveles de disolvente residual

La retención de disolventes de procesos (*es decir*, disolventes residuales) depende de la fuerza de van der Waals' que son únicas y una propiedad inherente de cada molécula. Adicionalmente, la retención del disolvente depende de cómo se forma, aísla, lava y seca el sólido API (*es decir*, durante el proceso de fabricación). Debido a que los disolventes residuales pueden presentar riesgos para la seguridad, los procesos farmacéuticos deberían diseñarse para minimizar los niveles de disolventes residuales (*p. ej.*, para dar como resultado niveles de disolventes residuales por debajo de los límites establecidos en las directrices de la ICH).

El análisis del disolvente residual se realizó usando cromatografía de gases y espectrometría de masas. Los niveles de disolventes residuales en formas sólidas del Compuesto (I) preparado mediante los procesos de secado por aspersión descritos en la presente descripción y los procesos de precipitación descritos en la presente descripción se proporcionan en la Tabla 2. Los niveles de disolventes residuales en el Compuesto crudo (I) enumerados en la Tabla 2 son

comparables a los niveles de disolventes residuales en el Compuesto crudo (I) preparado de acuerdo con los procedimientos detallados en el Ejemplo 31 de la patente núm. WO 2014/039899 y el Ejemplo 1 de la patente núm. WO 2015/127310.

Tabla 2: Niveles de disolventes residuales en formas sólidas del Compuesto (I)

Solvente	Niveles de disolventes en el Compuesto crudo (I) (antes del secado por aspersión)	Se describe en la presente descripción niveles de disolvente en el Compuesto (I) producido por un proceso de secado por aspersión	Se describe en la presente descripción niveles de disolventes en el Compuesto (I) producido por un proceso de precipitación
Acetato de isopropilo	2,00 %	3081 ppm	< 500 ppm
Heptano (n-heptano)	5,00 %	426 ppm	< 500 ppm
Metanol	Ninguno	302 ppm	Ninguno

Ejemplo 9: Distribución del tamaño de partícula húmeda

La Tabla 3 proporciona distribuciones del tamaño de partícula húmeda para varias formas sólidas distintas del Compuesto (I). El Comparativo 1 corresponde a la forma sólida del Compuesto (I) preparado sustancialmente de acuerdo con el proceso detallado en la Etapa 1A en el Ejemplo 1 de la patente núm. WO 2015/127310. El Comparativo 2 corresponde a la forma sólida del Compuesto (I) preparado sustancialmente de acuerdo con el proceso detallado en el Ejemplo 31 de la patente núm. WO 2014/039899.

Las distribuciones de tamaño de partículas húmedas se midieron usando un analizador de tamaño de partícula por difracción láser Malvern Mastersizer 3000, con una velocidad de agitación fija a 2200 rpm. Se usó heptano con 0,2 % en volumen de Span 80 como dispersante. Para obtener mediciones de distribución, la

unidad de dispersión automatizada de volumen medio Hydro MV se llenó con dispersante y se alineó. Después se midió el antecedente. Se pesaron 80 a 100 mg de muestra en un vial de 20 ml, al que se le añadieron aproximadamente 3 ml de dispersante. La masa se ajustó en base al tamaño de partícula, con oscurecimiento entre 5 % y 16 %. La muestra completa se añadió a la unidad Hydro MV, y la muestra se analizó cinco veces después de un retraso previo de 160 segundos. El tiempo de análisis fue de 20 segundos (10 segundos con el láser rojo, 10 segundos con el láser azul) sin retraso entre las mediciones. Los datos obtenidos se procesaron usando la teoría Mie con un índice de refracción de muestra de 1,69 y un índice de absorción de 0,1, usando el modelo de propósito general con sensibilidad normal y el tipo de partícula no esférica. Se promediaron 15 conjuntos de datos crudos para formar la media global, que representa el promedio para una muestra. Si se determinó que la muestra fue variable, se examinaron otros preparados para determinar qué resultados eran anormales. Cualquier de los resultados anómalos se desecharon. Las muestras se mezclaron completamente antes de procederse al muestreo (*p. ej.*, algunas muestras se dividieron en alícuotas usando un separador por rotación).

Tabla 3: Las distribuciones de tamaño de partículas húmedas para formas sólidas del Compuesto (I)

Forma sólida del Compuesto (I)	D ₁₀ (µm)	D ₅₀ (µm)	D ₉₀ (µm)
Comparativo 1	18,3	237	694
Comparativo 2	56,9	258	575
Compuesto (I) preparado mediante un proceso de precipitación descrito en la presente descripción (micronizado)	1,9	55,8	123

Compuesto (I) preparado mediante un proceso de precipitación descrito en la presente descripción (no micronizado)	70,7-125	236-366	476-683
Compuesto (I) preparado mediante un proceso de secado por aspersión descrito en la presente descripción	5,24	13,3	28,4

Ejemplo 10: Determinación de la densidad aparente promedio, densidad de compactación promedio, y relación de hausner

La densidad aparente promedio y la densidad de compactación promedio se determinaron usando un método modificado basado en la USP <616>. El polvo se vertió en un cilindro limpio y seco previamente pesado de 25 ml. Se añadió polvo a un volumen total de 20 ml a 25 ml sin compactar la muestra. Se registraron la masa y el volumen inicial (V_o) del polvo. La densidad aparente promedio se determinó como el promedio de la masa sobre el volumen inicial a través de múltiples muestras. Para determinar la densidad de compactación promedio, la muestra se compactó usando un medidor de densidad de compactación Copley JV2000 usando el siguiente número de grifos: 500, 750, y conjuntos de 1250 grifos hasta 10.000. El volumen se registró después de cada conjunto de grifos, y la muestra se compactó hasta alcanzar un volumen constante (V_f). La densidad de compactación promedio se determinó como el promedio de su masa sobre el volumen constante a través de múltiples muestras. Cada muestra se analizó por duplicado. La relación de Hauser se calculó como la relación del volumen inicial para el volumen constante (V_o/V_f).

La Tabla 4 proporciona la densidad aparente promedio, la densidad de compactación promedio, y relación de Hausner para varias formas sólidas distintas del Compuesto (I). Como anteriormente, el Comparativo 1 corresponde a la forma sólida del Compuesto (I) preparado sustancialmente de acuerdo con 236000

el proceso detallado en la Etapa 1A en el Ejemplo 1 de la patente núm. WO 2015/127310. También como anteriormente, el Comparativo 2 corresponde a la forma sólida del Compuesto (I) preparado sustancialmente de acuerdo con el proceso detallado en el Ejemplo 31 de la patente núm. WO 2014/039899.

Tabla 4: Las densidades aparentes promedio, las densidades compactadas promedio, y las relaciones Hauser para las formas sólidas del Compuesto (I)

Forma sólida del Compuesto (I)	Densidad aparente promedio (g/cc)	Densidad compactada promedio (g/cc)	Relación de Hauser
Comparativo 1	0,28	0,39	1,4
Comparativo 2	0,20	0,27	1,4
Compuesto (I) preparado mediante un proceso de precipitación descrito en la presente descripción (micronizado)	0,21	0,27	1,2
Compuesto (I) preparado mediante un proceso de precipitación descrito en la presente descripción (no micronizado)	0,60-0,68	0,74-0,81	1,2
Compuesto (I) preparado mediante un proceso de secado por aspersión descrito en la presente descripción	0,20	0,28	1,4

Ejemplo 11: Análisis termogravimétrico

El análisis termogravimétrico de las muestras se realizó usando Q5000 TGA de TA Instruments. Las curvas térmicas TGA ilustrativas que representan la pérdida de masa descrita a continuación e intervalos de temperatura comparables se proporcionan en las Figuras 1-6.

La Tabla 5 proporciona datos de análisis termogravimétrico para varias formas sólidas distintas del Compuesto (I), incluida la información de pérdida de masa de múltiples réplicas a través de diferentes rangos de temperatura. Como anteriormente, el Comparativo 1 corresponde a la forma sólida del Compuesto

(I) preparado sustancialmente de acuerdo con el proceso detallado en la Etapa 1A en el Ejemplo 1 de la patente núm. WO 2015/127310. También como anteriormente, el Comparativo 2 corresponde a la forma sólida del Compuesto (I) preparado sustancialmente de acuerdo con el proceso detallado en el Ejemplo 31 de la patente núm. WO 2014/039899. El Comparativo 3 corresponde a la forma sólida del Compuesto (I) preparado sustancialmente de acuerdo con el proceso detallado en la Etapa 1 en el Ejemplo 1 de la patente núm. WO 2015/127310.

Tabla 5: Análisis TGA para formas sólidas del Compuesto (I)

Forma sólida del Compuesto (I)	Pérdida de masa durante el TGA
Comparativo 1	3,3 % de pérdida de masa entre 40 °C y 118 °C 3,2 % de pérdida de masa entre 118 °C y 237 °C
Comparativo 2	3,7 % de pérdida de masa entre 40 °C y 135 °C 2,3 % de pérdida de masa entre 135 °C y 233 °C
Comparativo 3	3,8 % de pérdida de masa entre 30 °C y 100 °C 17,6 % de pérdida de masa entre 100 °C y 140 °C
Compuesto (I) preparado mediante un proceso de precipitación descrito en la presente descripción (micronizado)	1,0 % de pérdida de masa entre 44 °C y 230 °C
Compuesto (I) preparado mediante un proceso de precipitación descrito en la presente descripción (no micronizado)	1,9 % de pérdida de masa entre 43 °C y 230 °C 0,8 % de pérdida de masa entre 30 °C y 190 °C 0,4 % de pérdida de masa entre 40 °C y 205 °C 0,7 % de pérdida de masa entre 40 °C y 225 °C
Compuesto (I) preparado mediante un proceso de secado por aspersión descrito en la presente descripción	1,2 % de pérdida de masa entre 35 °C y 230 °C

Ejemplo 12: Análisis térmico mediante calorimetría diferencial de barrido

El análisis de calorimetría diferencial de barrido modular (DSC) se completó con un instrumento TA Q2000 DSC. Las muestras se calentaron a 2 °C min⁻¹, los parámetros de modulación de temperatura $\pm 0,318$ °C (amplitud), y un rango de 236000

temperatura de -80 °C a 200 °C. Las muestras se analizaron usando un recipiente de aluminio cerrado. En las figuras se muestran los termogramas de DSC ilustrativos para formas sólidas del compuesto (I) a 0 % de humedad relativa (“RH”). 7-11.

La Tabla 6 proporciona datos de temperatura de transición vítrea para varias formas sólidas distintas del Compuesto (I). Como anteriormente, el Comparativo 1 corresponde a la forma sólida del Compuesto (I) preparado sustancialmente de acuerdo con el proceso detallado en la Etapa 1A en el Ejemplo 1 de la patente núm. WO 2015/127310. También como anteriormente, el Comparativo 2 corresponde a la forma sólida del Compuesto (I) preparado sustancialmente de acuerdo con el proceso detallado en el Ejemplo 31 de la patente núm. WO 2014/039899. También como anteriormente, el Comparativo 3 corresponde a la forma sólida del Compuesto (I) preparado sustancialmente de acuerdo con el proceso detallado en la Etapa 1 en el Ejemplo 1 de la patente núm. WO 2015/127310.

Tabla 6: Análisis DSC para formas sólidas del Compuesto (I)

Forma sólida del Compuesto (I)	T _g a 25 °C, 0 % RH	T _g a 25 °C, 60 % RH
Comparativo 1	71,7 °C (repetición 68,7 °C)	62,8 °C (repetición 55,0 °C)
Comparativo 2	90,1 °C	90,4 °C (repetición 89,6 °C)
Comparativo 3	90,1 °C	--
Compuesto (I) preparado mediante el proceso de precipitación descrito en la presente descripción (no micronizado)	93,8 °C a 96,5 °C	69,6 °C
Compuesto (I) preparado mediante el proceso de secado por aspersión descrito en la presente descripción	93,8 °C	--