

FORMA CRISTALINA DE TOLEBRUTINIB Y MÉTODO DE PREPARACIÓN Y SU USO

CAMPO TÉCNICO

La presente divulgación pertenece al campo de la cristalografía química, particularmente se refiere
5 a las formas cristalinas de Tolebrutinib, su método de preparación y su uso.

ANTECEDENTES

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurológica que afecta a más de 1 millón de
personas en todo el mundo. Es la causa más común de discapacidad neurológica en adultos jóvenes
10 y de mediana edad y tiene un importante impacto físico, psicológico, social y financiero en los
sujetos y sus familias. La EM implica un proceso mediado por el sistema inmunológico en el que
una respuesta anormal del sistema inmunológico del organismo se dirige contra el sistema nervioso
central (SNC). En el curso de la enfermedad, aparecen esclerosis, es decir, lesiones o cicatrices en
la vaina de mielina de las células nerviosas, lo que altera la transmisión de las señales eléctricas.
15 Las esclerosis se acumulan con el tiempo y provocan los síntomas debilitantes que experimentan
los pacientes con EM.

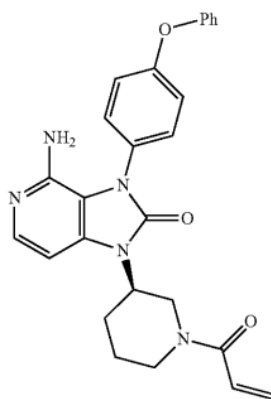
Los fármacos inmunomoduladores han sido el pilar del tratamiento de la EM. Los resultados de
un estudio clínico realizado en 2017 (Hauser et al., N Engl J Med. 2017 ; 376 (3):221-34) han
20 demostrado la eficacia de los agentes que se dirigen a los linfocitos B.

La vía de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) es fundamental para la señalización en los linfocitos
B y las células mieloides, incluida la microglía del SNC. Cada uno de estos tipos de células ha
sido implicado en la fisiopatología de la EM. Adicionalmente, puesto que la señalización de BTK
25 es vital para la maduración de las células B a células plasmáticas secretoras de anticuerpos, la
inhibición de BTK puede modular la inmunidad tanto celular como humoral. En consecuencia, un
inhibidor de la señalización de BTK representa un doble mecanismo dirigido a ambos aspectos del
sistema inmunológico.

En consecuencia, los compuestos que inhiben BTK que son capaces de inhibir la activación de las células B inducida por antígenos responsables de la neuroinflamación y modular las células microgliales desadaptativas relacionadas con la neuroinflamación en el cerebro y la médula espinal pueden ser útiles en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente (EMR) con beneficios superiores en comparación con las terapias disponibles actualmente.

Tolebrutinib, un inhibidor selectivo oral de BTK, ha demostrado seguridad y eficacia en pacientes con EMR.

- El nombre químico de Tolebrutinib es (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona (en lo sucesivo denominada Compuesto I), y la estructura se muestra a continuación:



Compuesto I

Una forma cristalina es un material sólido cuyos constituyentes están dispuestos en una estructura microscópica altamente ordenada, formando una red cristalina que se extiende en todas direcciones. Polimorfismo se refiere al fenómeno que consiste en que un compuesto existe en más de una forma cristalina. Los compuestos pueden existir en una o más formas cristalinas, pero su existencia y características no se pueden predecir con certeza. Las diferentes formas cristalinas de sustancias farmacológicas tienen diferentes propiedades fisicoquímicas, que pueden afectar a la disolución y absorción in vivo del fármaco y afectarán adicionalmente a la eficacia clínica del fármaco hasta cierto punto. En particular, para algunas formas de dosificación sólidas o semisólidas orales poco

solubles, las formas cristalinas pueden ser cruciales para el rendimiento del producto farmacológico. Además, las propiedades fisicoquímicas de una forma cristalina son muy importantes para el procedimiento de producción. Por lo tanto, el polimorfismo es una parte importante de la investigación y el control de calidad de los fármacos.

5

En el documento WO2016196840A1 se divulgó un sólido de color blanco del Compuesto I. Los autores de la presente divulgación repitieron el procedimiento de preparación y se obtuvo una sustancia amorfa del Compuesto I. Además, los autores de la presente divulgación han estudiado la forma amorfa obtenida y los resultados muestran que la forma amorfa del Compuesto I tiene
10 desventajas tales como mala estabilidad, fuerte higroscopicidad y fácil degradabilidad, y no es adecuada para uso medicinal.

Para superar las desventajas de las técnicas anteriores, todavía existe la necesidad de una nueva forma cristalina que cumpla con las normas farmacéuticas para el desarrollo de fármacos que
15 contengan el Compuesto I. Los autores de la presente divulgación obtuvieron sorprendentemente una forma cristalina del Compuesto I, que tiene ventajas en aspectos de solubilidad, higroscopicidad, capacidad de purificación, estabilidad, adhesividad, compresibilidad, fluidez, disolución in vitro e in vivo, biodisponibilidad, etc. En particular, la forma cristalina del Compuesto I de la presente divulgación tiene ventajas tales como buena estabilidad, menor
20 higroscopicidad y poca degradabilidad, lo que resuelve los problemas existentes en la técnica anterior y tiene gran importancia para el desarrollo de fármacos que contienen el Compuesto I.

COMPENDIO

La presente divulgación proporciona una nueva forma cristalina del Compuesto I, su método de
25 preparación y uso del mismo, y composiciones farmacéuticas que contienen la nueva forma cristalina.

Según el objetivo de la presente divulgación, se proporciona la forma cristalina CSII del

Compuesto I (en lo sucesivo denominada Forma CSII).

En un aspecto proporcionado en el presente documento, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma CSII comprende picos característicos en valores 2θ de $4,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,2^\circ \pm 0,2^\circ$ y $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$ utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.

Además, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma CSII comprende uno, dos o tres picos característicos en valores 2θ de $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$ utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$. Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma CSII comprende picos característicos en valores 2θ de $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$ utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.

Además, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma CSII comprende uno, dos o tres picos característicos en valores 2θ de $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $24,7^\circ \pm 0,2^\circ$ utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$. Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma CSII comprende picos característicos en valores 2θ de $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $24,7^\circ \pm 0,2^\circ$ utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.

En otro aspecto proporcionado en el presente documento, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma CSII comprende uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve o diez picos característicos en valores 2θ de $4,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,7^\circ \pm 0,2^\circ$ y $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$ utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.

Sin que ello implique ninguna limitación, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma CSII es sustancialmente el representado en la Figura 1 utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.

Sin que ello implique ninguna limitación, la curva TGA de la Forma CSII es sustancialmente la representada en la Figura 2, que muestra aproximadamente una pérdida de peso de 0,1% cuando

se calienta de 26 °C a 100 °C.

Sin que ello implique ninguna limitación, la curva DSC de la Forma CSII es sustancialmente la representada en la Figura 3, que muestra un pico endotérmico alrededor de 131 °C (temperatura de inicio). Este pico es el pico endotérmico de fusión.

Sin que ello implique ninguna limitación, la Forma CSII es un anhidrato.

Según el objetivo de la presente divulgación, también se proporciona un procedimiento para preparar la Forma CSII. El procedimiento comprende:

Añadir el sólido del Compuesto I a un disolvente alcohólico para formar una suspensión, agitar a una temperatura determinada y separar para obtener un sólido, secar el sólido mediante secado a vacío a alta temperatura durante un tiempo determinado para obtener la Forma CSII;

Además, dicho disolvente alcohólico es preferiblemente un alcohol C1-C4, más preferiblemente etanol; dicha temperatura es preferiblemente de 0-50°C, más preferiblemente 50°C; dicho tiempo de agitación es preferiblemente superior a 1 día; la temperatura de dicho secado a vacío a alta temperatura es preferiblemente de 50-75°C; dicho tiempo de secado es superior a 3 horas.

Según el objetivo de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona la Forma CSIII del Compuesto I (en lo sucesivo denominada Forma CSIII).

En un aspecto proporcionado en el presente documento, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma CSIII comprende picos característicos en valores 2theta de $4,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $11,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $21,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.

Además, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma CSIII comprende uno, dos o tres

picos característicos en valores 2θ de $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$ y $22,2^\circ \pm 0,2^\circ$ utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$. Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma CSIII comprende picos característicos en valores 2θ de $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$ y $22,2^\circ \pm 0,2^\circ$ utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.

5

Además, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma CSIII comprende uno, dos o tres picos característicos en valores 2θ de $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,7^\circ \pm 0,2^\circ$ y $23,1^\circ \pm 0,2^\circ$ utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$. Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma CSIII comprende picos característicos en valores 2θ de $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,7^\circ \pm 0,2^\circ$ y $23,1^\circ \pm 0,2^\circ$ utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.

10

En otro aspecto proporcionado en el presente documento, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma CSIII comprende uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve o diez u once o doce o trece o catorce picos característicos en valores de 2θ de $4,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,2^\circ \pm 0,2^\circ$ y $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$ utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.

15

Sin que ello implique ninguna limitación, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma CSIII es sustancialmente la representada en la Figura 6 utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.

20

Sin que ello implique ninguna limitación, la curva TGA de la Forma CSIII es sustancialmente la representada en la Figura 7, que muestra aproximadamente una pérdida de peso de 0,6% cuando se calienta de 26°C a 100°C .

25

Sin que ello implique ninguna limitación, la curva DSC de la Forma CSIII es sustancialmente la representada en la Figura 8, que muestra un pico endotérmico a alrededor de 133°C (temperatura de inicio). Este pico es el pico endotérmico de fusión.

Sin que ello implique ninguna limitación, la Forma CSIII es un anhidrato.

Según el objetivo de la presente divulgación, también se proporciona un procedimiento para preparar la Forma CSIII. El procedimiento comprende:

5

Añadir el sólido del Compuesto I a acetona para formar una suspensión, agitar para obtener la Forma CSIII;

Además, la temperatura de dicha agitación es preferiblemente de 0-50°C, más preferiblemente de 10 5°C.

Según el objetivo de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona la Forma CSIV del Compuesto I (en lo sucesivo denominada Forma CSIV).

En un aspecto proporcionado en el presente documento, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma CSIV comprende picos característicos en valores 2theta de 8,5°±0,2°, 18,6°±0,2° y 22,0°±0,2° utilizando radiación CuKα.

Además, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma CSIV comprende uno, dos o tres picos característicos en valores 2theta de 12,9°±0,2°, 19,1°±0,2° y 23,3°±0,2° utilizando radiación 20 CuKα. Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma CSIV comprende picos característicos en valores 2theta de 12,9°±0,2°, 19,1°±0,2° y 23,3°±0,2° utilizando radiación CuKα.

Además, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma CSIV comprende uno, dos o tres 25 picos característicos en valores 2theta de 13,2°±0,2°, 13,8°±0,2° y 21,1°±0,2° utilizando radiación CuKα. Preferiblemente, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma CSIV comprende picos característicos en valores 2theta de 13,2°±0,2°, 13,8°±0,2° y 21,1°±0,2° utilizando radiación CuKα.

En otro aspecto proporcionado en el presente documento, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma CSIV comprende uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u ocho o nueve o diez u once o doce picos característicos en valores 2θ de $8,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $18,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $22,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $12,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $19,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $23,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $13,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $13,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $21,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $7,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $17,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ y $26,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.

Sin que ello implique ninguna limitación, el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma CSIV es sustancialmente la representada en la Figura 11 utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.

10 Sin que ello implique ninguna limitación, la curva DSC de la Forma CSIV es sustancialmente la representada en la Figura 13, que muestra un pico endotérmico a alrededor 144°C (temperatura de inicio). Este pico es el pico endotérmico de fusión.

15 Sin que ello implique ninguna limitación, la curva TGA de la Forma CSIV es sustancialmente la representada en la Figura 14, que muestra aproximadamente una pérdida de peso de $0,2\%$ cuando se calienta de 29°C a 120°C .

Sin que ello implique ninguna limitación, la forma CSIV es un anhidrato.

20 Según el objetivo de la presente divulgación, también se proporciona un procedimiento para preparar la Forma CSIV. El procedimiento comprende:

25 Añadir el sólido del Compuesto I a un solvente etérico o un solvente hidrocarbonado aromático para formar una suspensión, agitando a -20°C -5°C para obtener la Forma CSIV de la presente invención;

Además, dicho disolvente etérico es preferiblemente un éter C_5 , más preferiblemente éter metil terc-butilico; dicho disolvente hidrocarbonado aromático es preferiblemente un disolvente

hidrocarbonado aromático C₉, más preferiblemente isopropilbenceno; dicha temperatura de agitación es preferiblemente -20°C.

Según el objetivo de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona el uso de la
5 Forma CSII, la Forma CSIII, la Forma CSIV o cualquier mezcla de dos formas cristalinas cualesquiera, o cualquier mezcla de tres formas cristalinas, para preparar otras formas cristalinas o sales del compuesto I.

Según el objetivo de la presente divulgación, se proporciona una composición farmacéutica, dicha
10 composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma CSII, la Forma CSIII, la Forma CSIV, o cualquier mezcla de las tres formas cristalinas y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente divulgación proporciona el uso de la Forma CSII, la Forma CSIII, la forma
15 CSIV o cualquier mezcla de dos formas cristalinas cualesquiera, o cualquier mezcla de tres formas cristalinas para la preparación de un fármaco inhibidor de BTK.

Además, la presente descripción proporciona el uso de la Forma CSII, la Forma CSIII, la Forma
CSIV o cualquier mezcla de dos formas cristalinas cualesquiera, o cualquier mezcla de tres formas
20 cristalinas para la preparación de un fármaco para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Efectos técnicos

La sustancia farmacológica de la Forma CSII de la presente divulgación tiene las siguientes
25 ventajas inesperadas:

(1) La sustancia farmacológica de la Forma CSII de la presente divulgación tiene mejor estabilidad que las de la técnica anterior.

La pureza química del sólido de la técnica anterior disminuye significativamente cuando se almacena en condiciones de 25 °C/60% de HR, 40 °C/75% de HR, 60 °C/75% de HR y 80 °C con desprendimiento de luz. En particular, después del almacenamiento a 40 °C/75% de HR durante 6 meses, la pureza disminuye en 3,46% y el número de impurezas que excede el umbral calificado
5 aumenta a cuatro. Después del almacenamiento a 60 °C/75% de HR durante solo 1 mes, la pureza disminuye más de 6,3% y el número de impurezas que excede el umbral calificado aumenta a cuatro. La estabilidad química del sólido de la técnica anterior está muy por debajo de la norma médica.

- 10 El estado cristalino de la sustancia farmacológica de la Forma CSII de la presente divulgación no cambia durante al menos 6 meses cuando se almacena en condiciones de 25 °C/60% de HR. La pureza química es superior a 99,8% y la forma cristalina permanece sustancialmente sin cambios durante el almacenamiento. Estos resultados muestran que la sustancia farmacológica de la Forma CSII de la presente divulgación tiene buena estabilidad en condiciones a largo plazo que son
15 adecuadas para el almacenamiento de fármacos.

- Mientras tanto, el estado cristalino de la sustancia farmacológica de la Forma CSII no cambia durante al menos 6 meses cuando se almacena en condiciones de 40 °C/75% de HR. El estado cristalino de la sustancia farmacológica de la Forma CSII no cambia durante al menos 1 mes
20 cuando se almacena en condiciones de 60 °C/75% de HR. La pureza química es superior a 99,8% y permanece sustancialmente sin cambios durante el almacenamiento. La pureza química de la sustancia farmacológica de la Forma CSII permanece sustancialmente sin cambios durante al menos 2 días cuando se almacena a 80 °C.

- 25 Bajo la condición de que la iluminancia total de la fuente de luz no fuera inferior a $1,2 \times 10^6$ lux-h, y la energía de la lámpara con luz en el rango ultravioleta cercano no fuera inferior a 200 W-h/m² de energía, no hay ningún cambio en la pureza durante al menos 1 semana. Estos resultados muestran que la sustancia farmacológica de la Forma CSII tiene mejor estabilidad en condiciones

aceleradas, de alta temperatura y de iluminación.

Las condiciones de alta temperatura y alta humedad causadas por diferentes estaciones, clima y medio ambiente regionales, etc. afectarán a los procedimientos de almacenamiento, transporte y
5 fabricación de la sustancia farmacológica y el producto farmacológico. Durante los procedimientos de almacenamiento, transporte y fabricación de las sustancias farmacológicas, la influencia de las condiciones de luz existe inevitablemente, por lo tanto, una buena estabilidad en condiciones aceleradas, de alta temperatura e iluminación tiene gran importancia para el desarrollo de fármacos. La sustancia farmacológica de la Forma CSII tiene buena estabilidad en condiciones aceleradas,
10 de alta temperatura y de iluminación, lo que es beneficioso para evitar el impacto sobre la calidad del fármaco debido a la transformación del cristal o la disminución de la pureza durante el almacenamiento del fármaco.

Además, el contenido de impurezas de la sustancia farmacológica de la Forma CSII no superó el
15 umbral calificado durante los procedimientos de investigación de estabilidad, lo que puede cumplir con los requisitos del desarrollo farmacéutico.

La buena estabilidad física y química de las sustancias farmacológicas garantiza que durante la producción y el almacenamiento no se produzca ninguna transformación cristalina y no se genere
20 sustancialmente ninguna impureza. La Forma CSII tiene buena estabilidad física y química, lo que garantiza una calidad constante y controlable de la sustancia farmacológica y del producto farmacológico, minimizando los cambios de calidad, los cambios de biodisponibilidad, la toxicidad y los efectos secundarios causados por la transformación cristalina o la generación de impurezas.

25 Además, la forma cristalina de la Forma CSII no cambió después de que se mezclara con los excipientes para formar un producto farmacológico, lo que indica que el producto farmacológico de la Forma CSII es estable durante el procedimiento de preparación, lo que es favorable para la

producción de fármacos.

Además, la Forma CSII tiene buena estabilidad física bajo fuerza mecánica. La Forma CSII permanece sin cambios después de triturar la sustancia farmacológica. A menudo es necesario triturar o pulverizar la sustancia farmacológica durante el procedimiento de preparación, y una buena estabilidad física puede reducir el riesgo de disminución de la cristalinidad y transformación cristalina de la sustancia farmacológica durante el procedimiento de preparación.

(2) En comparación con la técnica anterior, la Forma CSII de la presente divulgación tiene una higroscopicidad menor. Los resultados de las pruebas muestran que el aumento de peso de la Forma CSII es sólo 1/6 del de la técnica anterior. El aumento de peso de la Forma CSII a 80% de HR es de 0,60%, lo que indica que la Forma CSII es ligeramente higroscópica. El aumento de peso de sólido de la técnica anterior a 80% de HR es de 3,69%, lo que indica que el de la técnica anterior es higroscópico. En un aspecto, la alta higroscopicidad tiende a provocar degradación química y transformación polimórfica, lo que afecta directamente a la estabilidad física y química de la sustancia farmacológica. Además, una alta higroscopicidad reducirá la fluidez de la sustancia farmacológica, afectando de ese modo al procesamiento de la sustancia farmacológica.

En otro aspecto, la sustancia farmacológica con alta higroscopicidad requiere un ambiente de baja humedad durante la producción y el almacenamiento, lo que impone requisitos estrictos a la producción e impone costes más altos. Más importante aún, es probable que una alta higroscopicidad cause variación en el contenido de ingredientes farmacéuticos activos en el producto farmacológico, afectando así a la calidad del producto farmacológico.

La Forma CSII proporcionada por la presente divulgación con menor higroscopicidad no exige condiciones de producción y almacenamiento, lo que reduce el coste de producción, almacenamiento y control de calidad, y tiene un fuerte valor económico.

La sustancia farmacológica de la Forma CSIII de la presente divulgación tiene las siguientes ventajas inesperadas:

(1) La sustancia farmacológica de la Forma CSIII de la presente divulgación tiene mejor
5 estabilidad que la de la técnica anterior.

La pureza química del sólido de la técnica anterior disminuye significativamente cuando se almacena en condiciones de 25 °C/60% de humedad relativa, 40 °C/75% de humedad relativa, 60 °C/75% de humedad relativa, y 80 °C con desprendimiento de luz. En particular, después del
10 almacenamiento a 40 °C/75% de HR durante 6 meses, la pureza disminuye en 3,46% y el número de impurezas que excede el umbral calificado aumenta a cuatro. Después del almacenamiento a 60 °C/75% de HR durante solo 1 mes, la pureza disminuye más de 6,3% y el número de impurezas que excede el umbral calificado aumenta a cuatro. La estabilidad química del sólido de la técnica anterior está muy por debajo de la norma médica.

15 El estado cristalino de la sustancia farmacológica de la Forma CSIII de la presente divulgación no cambia durante al menos 6 meses cuando se almacena en condiciones de 25 °C/60% de HR. La pureza química es superior a 99,9% y la forma cristalina permanece sustancialmente sin cambios durante el almacenamiento. Estos resultados muestran que la sustancia farmacológica de la Forma
20 CSIII de la presente divulgación tiene buena estabilidad en condiciones a largo plazo que son adecuadas para el almacenamiento de fármacos.

Mientras tanto, el estado cristalino de la sustancia farmacológica de la Forma CSIII no cambia durante al menos 6 meses cuando se almacena en condiciones de 40 °C/75% de HR. El estado
25 cristalino de la sustancia farmacológica de la Forma CSIII no cambia durante al menos 1 mes cuando se almacena en condiciones de 60 °C/75% de HR. La pureza química es superior a 99,8% y permanece sustancialmente sin cambios durante el almacenamiento. La pureza química de la sustancia farmacológica de la Forma CSIII permanece sustancialmente sin cambios durante al

menos 2 días cuando se almacena en condiciones de 80 °C.

Bajo la condición de que la iluminancia total de la fuente de luz no fuera inferior a $1,2 \times 10^6$ lux-h, y la energía de la lámpara de ultravioleta cercano no fuera inferior a 200 W-h/m² de energía, no hay ningún cambio en la pureza durante al menos 1 semana. Estos resultados muestran que la sustancia farmacológica de la Forma CSIII tiene mejor estabilidad en condiciones aceleradas, de alta temperatura y de iluminación. Las condiciones de alta temperatura y alta humedad causadas por diferentes estaciones, clima y medio ambiente regionales, etc. afectarán a los procedimientos de almacenamiento, transporte y fabricación de la sustancia farmacológica y el producto farmacológico. Durante los procedimientos de almacenamiento, transporte y fabricación de las sustancias farmacológicas, la influencia de las condiciones de luz existe inevitablemente, por lo tanto, una buena estabilidad en condiciones aceleradas, de alta temperatura e iluminación tiene gran importancia para el desarrollo de fármacos. La sustancia farmacológica de la Forma CSIII tiene buena estabilidad en condiciones aceleradas, de alta temperatura y de iluminación, lo que es beneficioso para evitar el impacto sobre la calidad del fármaco debido a la transformación del cristal o la disminución de la pureza durante el almacenamiento del fármaco.

Además, el contenido de impurezas de la sustancia farmacológica de la Forma CSIII no superó el umbral calificado durante los procedimientos de investigación de estabilidad, lo que puede cumplir con los requisitos del desarrollo farmacéutico.

La buena estabilidad física y química de las sustancias farmacológicas garantiza que durante la producción y el almacenamiento no se produzca ninguna transformación cristalina y no se genere sustancialmente ninguna impureza. La Forma CSIII tiene buena estabilidad física y química, lo que garantiza una calidad constante y controlable de la sustancia farmacológica y del producto farmacológico, minimizando los cambios de calidad, los cambios de biodisponibilidad, la toxicidad y los efectos secundarios causados por la transformación cristalina o la generación de impurezas.

Además, la forma cristalina de la Forma CSIII no cambió después de que se mezclara con los excipientes para formar un producto farmacológico, lo que indica que el producto farmacológico de la Forma CSIII es estable durante el procedimiento de preparación, lo que es favorable para la producción de fármacos.

5

Además, la Forma CSIII tiene buena estabilidad física bajo fuerza mecánica. La Forma CSIII permanece sin cambios después de triturar la sustancia farmacológica. A menudo es necesario triturar o pulverizar la sustancia farmacológica durante el procedimiento de preparación, y una buena estabilidad física puede reducir el riesgo de disminución de la cristalinidad y transformación cristalina de la sustancia farmacológica durante el procedimiento de preparación.

10

(2) En comparación con la técnica anterior, la Forma CSIII de la presente divulgación tiene una higroscopicidad menor. Los resultados de la prueba muestran que el aumento de peso de la Forma CSIII es sólo 1/6 del de la técnica anterior. El aumento de peso de la Forma CSIII a 80% de HR es del 0,66%, lo que indica que la Forma CSIII es ligeramente higroscópica. El aumento de peso de sólido de la técnica anterior a 80% de HR es del 3,69%, lo que indica que el de la técnica anterior es higroscópico. En un aspecto, la alta higroscopicidad tiende a provocar degradación química y transformación polimórfica, lo que afecta directamente a la estabilidad física y química de la sustancia farmacológica. Además, una alta higroscopicidad reducirá la fluidez de la sustancia farmacológica, afectando de ese modo al procesamiento de la sustancia farmacológica.

15

20

En otro aspecto, la sustancia farmacológica con alta higroscopicidad requiere un ambiente de baja humedad durante la producción y el almacenamiento, lo que impone requisitos estrictos a la producción e impone costes más altos. Más importante aún, es probable que una alta higroscopicidad cause variación en el contenido de ingredientes farmacéuticos activos en el producto farmacológico, afectando así a la calidad del producto farmacológico.

25

La Forma CSIII proporcionada por la presente divulgación con menor higroscopicidad no exige

condiciones de producción y almacenamiento, lo que reduce el coste de producción, almacenamiento y control de calidad, y tiene un fuerte valor económico.

La sustancia farmacológica de la Forma CSIV de la presente divulgación tiene las siguientes
5 ventajas inesperadas:

(1) La sustancia farmacológica de la Forma CSIV de la presente divulgación tiene mejor estabilidad que la de la técnica anterior.

10 La pureza química del sólido de la técnica anterior disminuye significativamente cuando se almacena en condiciones de 40 °C/75% de humedad relativa durante 2 meses; la pureza disminuye en 2,18%.

El estado cristalino de la sustancia farmacológica de la Forma CSIV de la presente divulgación no
15 cambia durante al menos 2 meses cuando se almacena en condiciones de 25 °C/60% de HR. La pureza química es superior a 99,7% y la forma cristalina permanece sustancialmente sin cambios durante el almacenamiento. Estos resultados muestran que la sustancia farmacológica de la Forma CSIV de la presente divulgación tiene buena estabilidad en condiciones a largo plazo que son adecuadas para el almacenamiento de fármacos.

20 Mientras tanto, el estado cristalino de la sustancia farmacológica de la Forma CSIV no cambia durante al menos 2 meses cuando se almacena en condiciones de 40 °C/75% de HR. Estos resultados muestran que la sustancia farmacológica de la Forma CSIV tiene mejor estabilidad en condiciones aceleradas. Las condiciones de alta temperatura y alta humedad causadas por
25 diferentes estaciones, clima y medio ambiente regionales, etc. afectarán a los procedimientos de almacenamiento, transporte y fabricación de la sustancia farmacológica y el producto farmacológico. Por lo tanto, una buena estabilidad en condiciones aceleradas tiene gran importancia para el desarrollo de fármacos. La sustancia farmacológica de la Forma CSIV tiene

buena estabilidad en condiciones aceleradas, lo que es beneficioso para evitar el impacto sobre la calidad del fármaco debido a la transformación cristalina o la disminución de la pureza durante el almacenamiento del fármaco.

- 5 La buena estabilidad física y química de las sustancias farmacológicas garantiza que durante la producción y el almacenamiento no se produzca ninguna transformación cristalina y no se genere sustancialmente ninguna impureza. La Forma CSIV tiene buena estabilidad física y química, lo que garantiza una calidad constante y controlable de la sustancia farmacológica y el producto farmacológico, minimizando los cambios de calidad, los cambios de biodisponibilidad, la
- 10 toxicidad y los efectos secundarios causados por la transformación cristalina o la generación de impurezas.

Además, la forma cristalina de la Forma CSIV no cambió después de que se mezclara con los excipientes para formar un producto farmacológico, lo que indica que el producto farmacológico

15 de la Forma CSIV es estable durante el procedimiento de preparación, lo que es favorable para la producción de fármacos.

Además, la Forma CSIV tiene buena estabilidad física bajo fuerza mecánica. La Forma CSIV permanece sin cambios después de triturar la sustancia farmacológica. A menudo es necesario

20 triturar o pulverizar la sustancia farmacológica durante el procedimiento de preparación, y una buena estabilidad física puede reducir el riesgo de disminución de la cristalinidad y transformación cristalina de la sustancia farmacológica durante el procedimiento de preparación.

(2) En comparación con la técnica anterior, la Forma CSIV de la presente divulgación tiene una

25 higroscopicidad menor. Los resultados de la prueba muestran que el aumento de peso de la Forma CSIV es sólo 1/15 del de la técnica anterior. El aumento de peso de la Forma CSIV a 80% de HR es de 0,24%, lo que indica que la Forma CSIV es ligeramente higroscópica. El aumento de peso de sólido de la técnica anterior a 80% de HR es de 3,69%, lo que indica que el de la técnica anterior

es higroscópico.

En un aspecto, la alta higroscopicidad tiende a provocar degradación química y transformación polimórfica, lo que afecta directamente a la estabilidad física y química de la sustancia farmacológica. Además, una alta higroscopicidad reducirá la fluidez de la sustancia farmacológica, afectando de ese modo al procesamiento de la sustancia farmacológica.

En otro aspecto, la sustancia farmacológica con alta higroscopicidad requiere un ambiente de baja humedad durante la producción y el almacenamiento, lo que impone requisitos estrictos a la producción e impone costes más altos. Más importante aún, es probable que una alta higroscopicidad cause variación en el contenido de ingredientes farmacéuticos activos en el producto farmacológico, afectando así a la calidad del producto farmacológico.

La Forma CSIV proporcionada por la presente divulgación con menor higroscopicidad no exige condiciones de producción y almacenamiento, lo que reduce el coste de producción, almacenamiento y control de calidad, y tiene un fuerte valor económico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra un patrón XRPD de la Forma CSII.

La Figura 2 muestra una curva TGA de la Forma CSII.

La Figura 3 muestra una curva DSC de la Forma CSII.

La Figura 4 muestra una superposición del patrón XRPD de la Forma CSII antes y después del almacenamiento (de arriba a abajo: inicial, almacenada a 25 °C/60% de HR (envase abierto) durante 6 meses, almacenada a 40 °C/75% de HR (envase abierto) durante 6 meses, almacenada a 60 °C/75% de HR (envase abierto) durante 1 mes).

La Figura 5 muestra una superposición del patrón XRPD de la Forma CSII antes y después de la prueba DVS (de arriba a abajo: inicial, final).

La Figura 6 muestra un patrón XRPD de la Forma CSIII.

La Figura 7 muestra una curva TGA de la Forma CSIII.

La Figura 8 muestra una curva DSC de la Forma CSIII.

La Figura 9 muestra una superposición del patrón XRPD de la Forma CSIII antes y después del almacenamiento (de arriba a abajo: inicial, almacenada a 25 °C/60% de HR (envase abierto) durante 6 meses, almacenada a 40 °C/75% de HR (envase abierto) durante 6 meses, almacenada a 60 °C/75% de HR (envase abierto) durante 1 mes).

La Figura 10 muestra una superposición del patrón XRPD de la Forma CSIII antes y después de la prueba DVS (de arriba a abajo: inicial, final).

La Figura 11 muestra un patrón XRPD de la Forma CSIV.

10 La Figura 12 muestra un patrón XRPD de la Forma CSIV.

La Figura 13 muestra una curva TGA de la Forma CSIV.

La Figura 14 muestra una curva DSC de la Forma CSIV.

La Figura 15 muestra una superposición del patrón XRPD de la Forma CSIV antes y después del almacenamiento (de arriba a abajo: inicial, almacenada a 25 °C/60% de HR (envase abierto) durante 6 meses, almacenada a 40 °C/75% de HR (envase abierto) durante 6 meses).

15

La Figura 16 muestra una superposición del patrón XRPD de la Forma CSIV antes y después de la prueba DVS (de arriba a abajo: inicial, final).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

20 La presente divulgación se ilustra con más detalle mediante los siguientes ejemplos que describen en detalle la preparación y el uso de las formas cristalinas de la presente divulgación. Es obvio para los expertos en la técnica que se pueden lograr cambios en los materiales y métodos sin apartarse del alcance de la presente divulgación.

25 Las abreviaturas utilizadas en la presente divulgación se explican a continuación:

XRPD: difracción de rayos X de polvo

DSC: Calorimetría diferencial de barrido

TGA: Análisis termogravimétrico

DVS: Sorción dinámica de vapor

RMN ^1H : Resonancia Magnética Nuclear de Protón

HR: Humedad relativa

5 UPLC: cromatografía líquida de ultra-rendimiento

LC: cromatografía líquida

TEA: trietilamina

Aparatos y métodos utilizados para la recolección de datos:

10

Los patrones de difracción de rayos X de polvo en la presente divulgación se adquirieron mediante un difractómetro de rayos X de polvo Bruker. Los parámetros del método de difracción de rayos X de polvo de la presente divulgación son los siguientes:

15 Rayos X: Cu, $K\alpha$

$K\alpha 1$ (Å): 1,54060; $K\alpha 2$ (Å): 1,54439

Razón de intensidad $K\alpha 2/K\alpha 1$: 0,50

20 Los datos de TGA en la presente divulgación fueron adquiridos por un TA Q500. Los parámetros del método TGA de la presente divulgación son los siguientes:

Velocidad de calentamiento: 10 °C/min.

Gas de purgado: nitrógeno

25 Los datos DSC en la presente divulgación fueron adquiridos por un TA Q2000. Los parámetros del método DSC de la presente divulgación son los siguientes:

Velocidad de calentamiento: 10°C/min

Gas de purgado: nitrógeno

La DVS se midió mediante un aparato para DVS intrínseca SMS (Surface Measurement Systems Ltd.). Los parámetros para el método DVS son los siguientes:

5

Temperatura: 25°C

Gas y caudal: nitrógeno, 200 mL/min.

Rango de HR: 0% de HR a 95% de HR

- 10 Los RMN ^1H se recogieron de un espectrómetro de RMN Bruker Avance II DMX 400 MHZ. Se pesaron de 1 a 5 mg de muestra y se disolvieron en 0,5 mL de dimetilsulfóxido deuterado para obtener una solución con una concentración de 2 a 10 mg/mL.

La sustancia relacionada en la presente divulgación fue detectada por UPLC y los parámetros se muestran a continuación.

15

Tabla 1

Aparato	Waters ACQUITY UPLC Clase H con PDA	
Columna	ACE Excel 3 C18	
Fase móvil	A: H_3PO_4 al 0,1% en H_2O (pH 4,0, TEA)	
	B: Acetonitrilo	
Gradiente	Tiempo (min)	%B
	0,0	10
	0,3	10
	3,5	45
	9,0	80
	11,0	80
	11,1	10
	18,0	10

Tiempo de ejecución	18,0 min.
Tiempo de parada	0,0 min.
Volumen de inyección	1 µL
Longitud de onda del detector	226 nm
Temperatura de la columna	40 °C
Temperatura de la muestra	Temperatura ambiente
Diluyente	TFA al 0,01% en acetonitrilo

En la presente divulgación, dicha "agitación" se logra utilizando un método convencional en el campo tal como agitación magnética o agitación mecánica y la velocidad de agitación es de 50 a 1800 r/min. Preferiblemente, la velocidad de agitación magnética es de 300 a 900 r/min y la
5 velocidad de agitación mecánica es de 100 a 300 r/min.

Dicha "separación" se logra utilizando un método convencional en el campo tal como centrifugación o filtración. La operación de "centrifugación" es la siguiente: la muestra que se va a separar se coloca en el tubo de centrífuga y después se centrifuga a una velocidad de 10.000
10 r/min hasta que todo el sólido se hunde en el fondo del tubo.

Dicho "secado" se logra utilizando un método convencional en el campo, tal como secado a vacío, secado por explosión o secado al aire libre. La temperatura de secado puede ser temperatura ambiente o superior. Preferiblemente, la temperatura de secado es desde temperatura ambiente
15 hasta aproximadamente 60 °C, o hasta 50 °C, o hasta 40 °C. El tiempo de secado puede ser de 2 a 48 horas, o toda la noche. El secado se realiza en una campana extractora, un horno de convección de aire forzado o un horno de vacío.

Dicha "temperatura ambiente" no es una temperatura específica, sino un rango de temperatura de 10-30 °C.

5 Dicho "envase abierto" consiste en colocar la muestra en un vial de vidrio, cubrir el vial con papel de aluminio y perforar de 5 a 10 agujeros en el papel de aluminio.

Dicho "pico característico" se refiere a un pico de difracción representativo utilizado para distinguir cristales, que normalmente puede tener una desviación de $\pm 0,2^\circ$ utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$.

10 En la presente divulgación, "cristal" o "forma cristalina" se refieren al cristal o la forma cristalina que se identifica mediante el patrón de difracción de rayos X mostrado en el presente documento. Los expertos en la técnica podrán comprender que los errores experimentales dependen de las condiciones del aparato, la preparación de las muestras y la pureza de las muestras. La intensidad
15 relativa de los picos de difracción en el patrón de difracción de rayos X también puede variar según las condiciones experimentales; por lo tanto, el orden de las intensidades de los picos de difracción no puede considerarse como el factor único o decisivo. De hecho, la intensidad relativa de los picos de difracción en el patrón de difracción de polvo de rayos X está relacionada con la orientación preferida de los cristales, y las intensidades de los picos de difracción que se muestran
20 en el presente documento son ilustrativas y no se requieren intensidades de picos de difracción idénticas. Por lo tanto, los expertos en la técnica entenderán que una forma cristalina de la presente divulgación no necesariamente debe tener exactamente el mismo patrón de difracción de rayos X del ejemplo que se muestra en el presente documento. Cualquier forma cristalina cuyos patrones de difracción de rayos X tengan picos característicos iguales o similares debe estar dentro del
25 alcance de la presente divulgación. Los expertos en la técnica pueden comparar los patrones mostrados en la presente divulgación con los de una forma cristalina desconocida para identificar si estos dos grupos de patrones reflejan las mismas o diferentes formas cristalinas.

En algunas realizaciones, la Forma CSII, la Forma CSIII y la Forma CSIV de la presente divulgación son puras y sustancialmente libres de cualquier otra forma cristalina. En la presente divulgación, el término "sustancialmente libre" cuando se utiliza para describir una nueva forma cristalina, significa que el contenido de otras formas cristalinas en la nueva forma cristalina es inferior a 20% (p/p), específicamente inferior a 10% (p/p), más específicamente inferior a 5% (p/p) y además específicamente inferior a 1% (p/p).

En la presente divulgación, se pretende que el término "aproximadamente", cuando se refiere a un valor medible tal como peso, tiempo, temperatura y similares, abarque variaciones de $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,5\%$, o incluso $\pm 0,1\%$ de la cantidad especificada.

A menos que se especifique lo contrario, los siguientes ejemplos se realizaron a temperatura ambiente.

Según la presente divulgación, el Compuesto I y/o su sal utilizados como materia prima está en forma sólida (cristalina o amorfa), de aceite, líquida o en solución. Preferiblemente, el Compuesto I utilizado como materia prima es un sólido.

Las materias primas del Compuesto I y/o una sal del mismo utilizadas en los siguientes ejemplos se prepararon mediante métodos conocidos en la técnica anterior, por ejemplo, el método divulgado en el documento WO2016196840A1.

Ejemplo 1: Preparación de la Forma CSII

Se pesaron 1000,0 mg de compuesto I sólido en un vial de vidrio de 20 mL, seguido de la adición de 10,0 mL de etanol. Tras la agitación magnética a 50°C, 500 rpm durante aproximadamente 7 días, la suspensión obtenida se dejó reposar durante 10 días a temperatura ambiente. A continuación, se aisló un sólido mediante filtración por succión. Después de secar a vacío a 50 °C durante aproximadamente 3 horas, secar a vacío a 60 °C durante aproximadamente 17 horas, secar

a vacío a 75 °C durante aproximadamente 5 horas, se confirmó que el sólido obtenido, según lo determinado por XPRD, era la Forma CSII de la presente divulgación, para la cual el patrón de XRPD es el representado en la Figura 1, y los datos de XRPD se enumeran en la Tabla 2.

- 5 La curva TGA es la representada en la Figura 2, que muestra aproximadamente una pérdida de peso de 0,1% cuando se calienta de 26 °C a 100 °C.

La curva DSC es la representada en la Figura 3. Muestra un pico endotérmico alrededor de 131 °C (temperatura de inicio), que es el pico endotérmico de fusión de la Forma CSII.

10

Tabla 2

Ángulo de difracción 2θ (°)	Espaciado d (Å)	Intensidad relativa (%)
4,12	21,45	19,88
8,22	10,75	8,22
10,20	8,67	76,59
10,75	8,23	21,41
11,25	7,86	58,69
12,32	7,18	3,73
12,70	6,97	4,02
13,53	6,54	7,76
14,57	6,08	2,63
15,50	5,72	10,22
15,72	5,64	17,09
16,54	5,36	26,47
17,77	4,99	29,30
18,97	4,68	2,69
20,48	4,34	52,71
20,66	4,30	46,45
21,19	4,19	17,95
22,62	3,93	100,00

23,35	3,81	12,36
23,61	3,77	12,14
24,65	3,61	21,65
25,13	3,54	16,59
25,64	3,47	12,38
26,28	3,39	3,58
26,72	3,34	5,17
27,28	3,27	6,45
29,49	3,03	1,47
30,97	2,89	4,55
31,51	2,84	3,56
32,67	2,74	2,50
33,65	2,66	1,56
34,51	2,60	1,94
35,29	2,54	2,67
36,57	2,46	1,95

Ejemplo 2: caracterización por RMN de la Forma CSII

Los datos de RMN ^1H de CSII son los siguientes: RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 – 7,37 (m, 4H), 7,22 (t, J = 10,6, 4,2 Hz, 1H), 7,14 (t, 4H), 6,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H),
5 6,91 – 6,71 (m, 1H), 6,14 (dd, J = 16,8 Hz, 1H), 5,69 (dd, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,51 (t, J = 13,4 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 34,1, 12,7 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 12,1 Hz, 0,5H), 3,16 (t, J = 12,8 Hz, 0,5H), 2,83 – 2,61 (m, 0,5H), 2,46 – 2,30 (m, 1H), 2,03 – 1,77 (m, 2H), 1,66 – 1,45 (m, 1H). (Según la estructura del Compuesto I, el pico de un hidrógeno en el anillo de piperidina aparece en δ 3,33-3,76 ppm. 0,5H dividido de este hidrógeno está cubierto por la señal del agua ya que está cerca del
10 pico de agua).

Ejemplo 3: Estabilidad física y química de la Forma CSII

La Forma CSII de la presente divulgación y la forma amorfa de la técnica anterior se pesaron y almacenaron en condiciones de 25 °C/60% de HR, 40 °C/75% de HR y 60 °C/75% de HR, en

envases abiertos, respectivamente. La pureza y la forma sólida se determinaron mediante UPLC y XRPD. Los resultados se enumeran en la Tabla 3, y los patrones de XRPD superpuestos de la Forma CSII antes y después del almacenamiento para la evaluación de la estabilidad se muestran en la Figura 4.

5

Tabla 3

Forma sólida inicial	Condiciones de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento	Forma sólida	Pureza	Cambio de pureza	Número de purezas que exceden los umbrales de calificación
Forma CSII	Inicial	N/A	Forma CSII	99,86%	N/A	0
	25 °C/60% de HR	6 meses	Forma CSII	99,89%	+0,03%	0
	40 °C/75% de HR	6 meses	Forma CSII	99,87%	+0,01%	0
	60 °C/75% de HR	1 mes	Forma CSII	99,82%	-0,04%	0
Amorfa	Inicial	N/A	Amorfa	99,80%	N/A	1
	25 °C/60% de HR	6 meses	Amorfa	99,57%	-0,23%	1
	40 °C/75% de HR	6 meses	Amorfa	96,34%	-3,46%	4
	60 °C/75% de HR	1 mes	Amorfa	93,48%	-6,32%	4

Observación: Los umbrales de calificación se refieren a la INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, IMPURITIES IN NEW DRUG SUBSTANCES Q3A (R2).

10 La dosis del Compuesto I es de 60 mg una vez al día.

Los resultados muestran que la Forma CSII fue estable durante al menos 6 meses en condiciones

de 25 °C/60% de HR y 40 °C/75% de HR, y la forma sólida y la pureza permanecieron básicamente sin cambios, lo que indica que la Forma CSII tiene buena estabilidad tanto en condiciones a largo plazo como aceleradas. Después del almacenamiento en condiciones de 60 °C/75% de HR durante 1 mes, la forma sólida y la pureza permanecieron básicamente sin cambios, lo que indica que la

5 Forma CSII también tiene buena estabilidad en condiciones de estrés. El contenido de impurezas de la Forma CSII no superó los umbrales de calificación durante los procedimientos de investigación de estabilidad, lo que cumple con los requisitos del desarrollo farmacéutico. Después del almacenamiento a 25 °C/60% de HR, 40 °C/75% de HR y 60 °C/75% de HR, la pureza de la forma amorfa de la técnica anterior disminuyó significativamente, lo que está muy por debajo de

10 los requisitos del desarrollo farmacéutico. En particular, después del almacenamiento a 40 °C/75% de HR durante 6 meses, la pureza disminuyó 3,46% y el número de impurezas que excedió los umbrales de calificación aumentó a cuatro. Después del almacenamiento a 60 °C/75% de HR durante solo 1 mes, la pureza disminuyó más de 6,3% y el número de impurezas que excedió los umbrales de calificación aumentó a cuatro. Los resultados indican que la Forma CSII de la presente

15 divulgación tiene una estabilidad química excepcional en comparación con la forma amorfa de la técnica anterior.

Ejemplo 4: Estabilidad de la Forma CSII a alta temperatura

Ciertas cantidades de la Forma CSII de la presente divulgación y la forma amorfa de la técnica

20 anterior se pesaron y almacenaron a 80 °C durante 2 días, y las purezas de los sólidos antes y después del almacenamiento se determinaron mediante UPLC; los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Forma sólida inicial	Condición del envase	Cambio de pureza
Forma CSII	Vial de vidrio con tapón	+0,01%
Amorfa	Vial de vidrio con tapón	-1,16%

Los resultados indican que la pureza química de la Forma CSII permaneció básicamente sin cambios durante 2 días a 80 °C, mientras que se observó una degradación significativa de la forma amorfa en las mismas condiciones. La Forma CSII de la presente divulgación tiene una estabilidad superior a alta temperatura en comparación con la forma amorfa de la técnica anterior.

5

Ejemplo 5: Estabilidad a la luz de la Forma CSII

Ciertas cantidades de la Forma CSII de la presente divulgación y la forma amorfa de la técnica anterior se pesaron y almacenaron durante aproximadamente 1 semana, de acuerdo con el método de la Farmacopea China, bajo la condición de que la iluminación total de la fuente de luz no fuera inferior a $1,2 \times 10^6$ lux-hr y la energía de la lámpara con luz en el rango ultravioleta cercano no fuera inferior a 200 W-hr/m², las purezas de los sólidos antes y después del almacenamiento se midieron mediante UPLC y los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Forma sólida inicial	Tiempo de almacenamiento	Cambio de pureza
Forma CSII	1 semana	-0,02%
Amorfa	1 semana	-0,11%

Los resultados indican que la pureza química de la Forma CSII básicamente permaneció sin cambios bajo las condiciones de luz anteriores, mientras que se observó una degradación significativa de la forma amorfa bajo las mismas condiciones. La Forma CSII de la presente divulgación tiene una estabilidad a la luz superior en comparación con la forma amorfa de la técnica anterior.

20

Ejemplo 6: Higroscopicidad de la Forma CSII

Se tomaron muestras de ciertas cantidades de la Forma CSII de la presente divulgación y de la forma amorfa de la técnica anterior para pruebas de higroscopicidad utilizando un aparato para

DVS. El cambio de peso a cada humedad relativa se registró durante el ciclo de 0% de RH-95% de RH-0% de RH a 25 °C.

Los resultados se enumeran en la Tabla 6, y los patrones de XRPD superpuestos de la Forma CSII antes y después de la prueba DVS se muestran en la Figura 5.

Tabla 6

Forma	Aumento de peso a 80% de HR
Forma CSII	0,60%
Forma amorfa de la técnica anterior	3,69%

Los resultados muestran que la Forma CSII era ligeramente higroscópica con un aumento de peso de 0,60% a 80% de HR, mientras que el sólido de la técnica anterior era higroscópico con un aumento de peso de 3,69% a 80% de HR. La higroscopicidad de la Forma CSII es superior a la del sólido de la técnica anterior. Además, el estado cristalino de la Forma CSII permaneció sin cambios después de la prueba DVS, lo que indica que la Forma CSII tiene buena estabilidad.

Descripción y definición de higroscopicidad (aviso general 9103 pautas de prueba de higroscopicidad de fármacos en la edición de 2020 de la Farmacopea China, condiciones experimentales: $25 \pm 1^\circ\text{C}$, $80 \pm 2\%$ de HR):

Deliquescente: se absorbe suficiente agua para formar una solución.

Muy higroscópica: el aumento de masa es igual o superior a 15,0 por ciento.

Higroscópica: el aumento de masa es inferior a 15,0 por ciento, pero igual o superior a 2,0 por ciento.

Ligeramente higroscópica: el aumento de masa es inferior al 2,0 por ciento, pero igual o superior a 0,2 por ciento.

No higroscópica o casi no higroscópica: el aumento de masa es inferior a 0,2 por ciento.

(La definición de higroscopicidad en 5.11 de la décima versión de la Farmacopea europea es similar a la Farmacopea china).

Ejemplo 7: Estabilidad de trituración de la Forma CSII

- 5 La Forma CSII se trituró manualmente durante 5 minutos en un mortero. La XRPD se probó antes y después de la trituración. Los resultados muestran que el estado cristalino de la Forma CSII permaneció sin cambios después de la trituración, lo que indica que la Forma CSII tiene buena estabilidad de trituración.

Ejemplo 8: Preparación de la formulación que comprende la Forma CSII

Según la formulación y el procedimiento de la Tabla 7 y la Tabla 8, los comprimidos se prepararon con una cantidad adecuada de la Forma CSII de la presente divulgación. La XRPD se probó antes y después de la formulación. Los resultados muestran que el estado cristalino de la Forma CSII permaneció sin cambios después del procedimiento de formulación.

Tabla 7

Núm.	Componente	mg/unidad	% (p/p)
1	Compuesto I	20	20
2	Celulosa Microcristalina	69,5	69,5
3	Hidroxipropil metil celulosa	3,0	3,0
4	Crospovidona	6,0	6,0
5	Dióxido de silicio coloidal	0,5	0,5
6	Estearato de magnesio	1,0	1,0
Total		100.0	100,0

Tabla 8

Fase	Procedimiento
Combinación	Según la formulación, los materiales de Núm. 1-6 se pesaron en un vial de vidrio y se combinaron manualmente durante 2 minutos.
Formación de comprimidos	Los polvos mezclados se comprimieron mediante la prensa manual de comprimidos de un solo punzón ENERPAC equipada con una matriz de ϕ 9 x 4 mm (peso de comprimido: 100 ± 10 mg; presión: 5 ± 1 KN).

Ejemplo 9: Preparación de la Forma CSIII

Se pesaron 491,9 mg del compuesto I sólido en un vial de vidrio de 20 mL, seguido de la adición de 5 mL de acetona. La suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos y a continuación, se añadieron 3 mL de acetona. Después de agitar durante aproximadamente 4 días a 5°C, se aisló un sólido. Después de secar a vacío a 50 °C durante aproximadamente 20 horas, se confirmó que el sólido obtenido, según lo determinado por XRPD, era la Forma CSIII de la presente divulgación, para la cual el patrón de XRPD es el representado en la Figura 6, y se enumeran los datos de XRPD en la Tabla 9.

La curva TGA es la representada en la Figura 7, que muestra aproximadamente una pérdida de peso de 0,5% cuando se calienta de 26 °C a 100 °C.

La curva DSC es la representada en la Figura 8. Muestra un pico endotérmico alrededor de 133 °C (temperatura de inicio), que es el pico endotérmico de fusión de la Forma CSIII.

Tabla 9

Ángulo de difracción 2θ (°)	Espaciado d (Å)	Intensidad relativa (%)
4,21	20,97	17,43
8,41	10,51	12,60
10,43	8,48	30,13
11,05	8,00	100,00

12,62	7,01	2,96
13,26	6,68	15,60
14,40	6,15	3,94
16,27	5,45	26,01
16,57	5,35	11,24
17,74	5,00	31,55
19,08	4,65	9,23
19,51	4,55	6,10
20,62	4,31	48,54
20,95	4,24	50,67
21,69	4,10	22,41
22,22	4,00	43,04
23,10	3,85	27,39
23,82	3,74	14,49
24,19	3,68	20,11
25,05	3,56	17,27
25,41	3,50	28,97
25,97	3,43	6,03
26,50	3,36	2,71
27,25	3,27	6,41
28,14	3,17	3,41
29,63	3,01	2,67
31,27	2,86	6,81
32,82	2,73	5,09
34,85	2,57	4,13
35,98	2,50	2,34
37,48	2,40	2,38

Ejemplo 10: Caracterización mediante RMN de la Forma CSIII

Los datos de RMN ^1H de CSIII son los siguientes: RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,36 (m, 4H), 7,21 (t, 1H), 7,14 (t, 4H), 6,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,90 – 6,72 (m,

1H), 6,14 (dd, J = 17,0 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 13,6 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,51 (t, J = 13,5 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 33,1, 14,1 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 12,1 Hz, 0,5H), 3,16 (t, J = 12,6 Hz, 0,5H), 2,82 – 2,59 (m, 0,5H), 2,44 – 2,28 (m, 1H), 2,11 – 1,75 (m, 2H), 1,68 – 1,37 (m, 1H). (Según la estructura del Compuesto I, el pico de un hidrógeno en el anillo de piperidina aparece en δ 3,33-3,76 ppm.

- 5 0,5H dividido de este hidrógeno está cubierto por la señal del agua ya que está cerca del pico de agua).

Ejemplo 11: Estabilidad física y química de la Forma CSIII

10 La Forma CSIII de la presente divulgación y la forma amorfa de la técnica anterior se pesaron y almacenaron en condiciones de 25 °C/60% de HR, 40 °C/75% de HR y 60 °C/75% de HR, en envases abiertos, respectivamente. La pureza y la forma sólida se determinaron mediante UPLC y XRPD. Los resultados se enumeran en la Tabla 10, y los patrones de XRPD superpuestos de la Forma CSIII antes y después del almacenamiento para la evaluación de la estabilidad se muestran en la Figura 9.

15

Tabla 10

Forma sólida inicial	Condiciones de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento	Forma sólida	Pureza	Cambio de pureza	Número de purezas que exceden los umbrales de calificación
Forma CSIII	Inicial	N/A	Forma CSIII	99,91%	N/A	0
	25 °C/60%RH	6 meses	Forma CSIII	99,93%	+0,02%	0
	40 °C/75%RH	6 meses	Forma CSIII	99,91%	0%	0
	60 °C/75%RH	1 mes	Forma CSIII	99,86%	-0,05%	0
Amorfa	Inicial	N/A	Amorfa	99,80%	N/A	1
	25 °C/60%RH	6 meses	Amorfa	99,57%	-0,23%	1

	40 °C/75%RH	6 meses	Amorfa	96,34%	-3,46%	4
	60 °C/75%RH	1 mes	Amorfa	93,48%	-6,32%	4

Observación: Los umbrales de calificación se refieren a la INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE IMPURITIES IN NEW DRUG SUBSTANCES Q3A (R2).

5 La dosis del Compuesto I es de 60 mg una vez al día.

Los resultados muestran que la Forma CSIII fue estable durante al menos 6 meses en condiciones de 25 °C/60% de HR y 40 °C/75% de HR, y la forma sólida y la pureza permanecieron básicamente sin cambios, lo que indica que la Forma CSIII tiene buena estabilidad tanto en condiciones a largo
10 plazo como aceleradas. Después del almacenamiento en condiciones de 60 °C/75% de HR durante 1 mes, la forma sólida y la pureza permanecieron básicamente sin cambios, lo que indica que la Forma CSIII también tiene buena estabilidad en condiciones de estrés. El contenido de impurezas de la Forma CSIII no superó los umbrales de calificación durante los procedimientos de investigación de estabilidad, lo que cumple con los requisitos del desarrollo farmacéutico. Después
15 del almacenamiento a 25 °C/60% de HR, 40 °C/75% de HR y 60 °C/75% de HR, la pureza de la forma amorfa de la técnica anterior disminuyó significativamente, lo que está muy por debajo de los requisitos del desarrollo farmacéutico. En particular, después del almacenamiento a 40 °C/75% de HR durante 6 meses, la pureza disminuyó 3,46% y el número de impurezas que excedió los umbrales de calificación aumentó a cuatro. Después del almacenamiento a 60 °C/75% de HR
20 durante solo 1 mes, la pureza disminuyó más de 6,3% y el número de impurezas que excedió los umbrales de calificación aumentó a cuatro. Los resultados indican que la Forma CSIII de la presente divulgación tiene una estabilidad química excepcional en comparación con la forma amorfa del tipo anterior.

25 **Ejemplo 12: Estabilidad de la Forma CSIII a alta temperatura**

Ciertas cantidades de la Forma CSIII de la presente divulgación y la forma amorfa de la técnica anterior se pesaron y almacenaron a 80 °C durante 2 días, y las purezas de los sólidos antes y

después del almacenamiento se determinaron mediante UPLC, los resultados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11

Forma sólida inicial	Condición del envase	Cambio de pureza
Forma CSIII	Vial de vidrio con tapón	+0,04%
Amorfa	Vial de vidrio con tapón	-1,16%

- 5 Los resultados indican que la pureza química de la Forma CSIII permaneció básicamente sin cambios durante 2 días a 80 °C, mientras que se observó una degradación significativa de la forma amorfa en las mismas condiciones. La Forma CSIII de la presente divulgación tiene una estabilidad superior a alta temperatura en comparación con la forma amorfa de la técnica anterior.

10 **Ejemplo 13: Estabilidad a la luz de la Forma CSIII**

- Ciertas cantidades de la Forma CSIII de la presente divulgación y la forma amorfa de la técnica anterior se pesaron y almacenaron durante aproximadamente 1 semana, de acuerdo con el método de la Farmacopea China, bajo la condición de que la iluminación total de la fuente de luz no fuera inferior a $1,2 \times 10^6$ lux-hr y la energía de la lámpara con luz en el rango ultravioleta cercano no fuera inferior a 200 W-hr/m², las purezas de los sólidos antes y después del almacenamiento se midieron mediante UPLC y los resultados se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12

Forma sólida inicial	Tiempo de almacenamiento	Cambio de pureza
Forma CSIII	1 semana	-0,02%
Amorfa	1 semana	-0,11%

Los resultados indican que la pureza química de la Forma CSIII permaneció básicamente sin cambios bajo las condiciones de luz anteriores, mientras que se observó una degradación significativa de la forma amorfa bajo las mismas condiciones. La Forma CSIII de la presente divulgación tiene una estabilidad a la luz superior en comparación con la forma amorfa de la técnica anterior.

Ejemplo 14: Higroscopicidad de la Forma CSIII

Se tomaron muestras de ciertas cantidades de la Forma CSIII de la presente divulgación y de la forma amorfa de la técnica anterior para pruebas de higroscopicidad utilizando un aparato para DVS. El cambio de peso a cada humedad relativa se registró durante el ciclo de 0% de HR-95% de HR-0% de HR a 25 °C.

Los resultados se enumeran en la Tabla 13, y los patrones de XRPD superpuestos de la Forma CSIII antes y después de la prueba DVS se muestran en la Figura 10.

Tabla 13

Forma	Aumento de peso a 80% de HR
Forma CSIII	0,66%
Forma amorfa de la técnica anterior	3,69%

Los resultados muestran que la Forma CSIII era ligeramente higroscópica con un aumento de peso de 0,66% a 80% de HR, mientras que el sólido de la técnica anterior era higroscópico con un aumento de peso de 3,69% a 80% de HR. La higroscopicidad de la Forma CSIII es superior a la de la técnica anterior. Además, el estado cristalino de la Forma CSIII permaneció sin cambios después de la prueba DVS, lo que indica que la Forma CSIII tiene buena estabilidad.

Ejemplo 15: Estabilidad de trituración del producto farmacológico de la Forma CSIII

La Forma CSIII se trituró manualmente durante 5 minutos en un mortero. La XRPD se probó antes

y después de la trituration. Los resultados muestran que el estado cristalino de la Forma CSIII permaneció sin cambios después de la trituration, lo que indica que la Forma CSIII tiene buena estabilidad de trituration.

5 **Ejemplo 16: Preparación de la formulación que comprende el producto farmacológico de la Forma CSIII**

Según la formulación y el procedimiento de la Tabla 7 y la Tabla 8, los comprimidos se prepararon con una cantidad apropiada de la Forma CSIII de la presente divulgación. La XRPD se probó antes y después de la formulación. Los resultados muestran que el estado cristalino de la Forma CSIII
10 permaneció sin cambios después del procedimiento de formulación.

Ejemplo 17: Preparación de la Forma CSIV

Se pesaron 11,0 mg del compuesto I sólido en un vial de vidrio, seguido de la adición de 0,08 mL de éter metil terc-butílico para formar una suspensión. La suspensión se agitó a -20°C durante
15 aproximadamente 23 horas y después se aisló parte del sólido. Se confirmó que el sólido obtenido, según lo determinado por XRPD, era la Forma CSIV de la presente divulgación. A continuación, se añadieron al vial 0,08 mL adicionales de éter metil terc-butílico. Después de agitar durante aproximadamente 2 días a temperatura ambiente, se aisló un sólido. Se confirmó que el sólido
20 obtenido, según lo determinado por XRPD, era la Forma CSIV de la presente divulgación, para la cual el patrón de XRPD es el representado en la Figura 11, y los datos de XRPD se enumeran en la Tabla 14.

Tabla 14

Ángulo de difracción 2θ (°)	Espaciado d (Å)	Intensidad relativa (%)
7,67	11,52	9,38
8,46	10,45	5,92
12,67	6,99	18,31
12,91	6,86	53,50
13,23	6,69	28,96

13,55	6,54	17,05
13,83	6,40	20,08
14,84	5,97	6,62
15,44	5,74	17,23
15,65	5,66	25,58
17,20	5,15	36,78
17,41	5,09	19,37
18,16	4,89	10,35
18,62	4,77	40,46
19,10	4,65	30,25
19,75	4,49	9,11
20,22	4,39	13,92
20,78	4,27	15,87
21,13	4,21	22,64
21,97	4,05	100,00
22,26	3,99	17,61
22,65	3,93	12,38
23,25	3,83	48,16
23,62	3,77	17,01
24,27	3,67	6,04
24,86	3,58	18,52
25,21	3,53	9,81
25,50	3,49	18,08
25,98	3,43	13,68
26,43	3,37	15,53
26,68	3,34	26,72
26,97	3,31	14,65
28,49	3,13	1,86
29,95	2,98	14,94
30,87	2,90	2,85
31,70	2,82	3,93

32,44	2,76	3,97
32,93	2,72	6,38
33,63	2,67	1,65
35,22	2,55	2,37
35,83	2,51	2,54
37,64	2,39	2,32
38,68	2,33	1,29

Ejemplo 18: Preparación de la Forma CSIV

Se pesaron 300,0 mg del compuesto I sólido en un vial de vidrio, seguido de la adición de 4,5 mL de isopropilbenceno. Después de agitar a -20°C durante aproximadamente 39 horas, se aisló un sólido mediante filtración. Después de secar a vacío durante 22 horas a 50°C, se confirmó que el sólido obtenido, según lo determinado por XRPD, era la Forma CSIV de la presente divulgación, para la cual el patrón de XRPD es el representado en la Figura 12, y los datos de XRPD se enumeran en Tabla 15.

La curva DSC es la representada en la Figura 13. Muestra un pico endotérmico alrededor de 144 °C (temperatura de inicio), que es el pico endotérmico de fusión de la Forma CSIV.

Los datos de RMN ¹H de CSIV son los siguientes: RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 4H), 7,22 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,7 Hz, 4H), 6,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,92 – 6,74 (m, 1H), 6,14 (dd, 1H), 5,69 (dd, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,52 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 33,2, 12,0 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 12,8 Hz, 0,5H), 3,16 (t, J = 12,6 Hz, 0,5H), 2,79 – 2,63 (m, 0,5H), 2,40 – 2,25 (m, 1H), 2,07 – 1,76 (m, 2H), 1,68 – 1,40 (m, 1H). (Según la estructura del Compuesto I, el pico de un hidrógeno en el anillo de piperidina aparece en δ 3,33-3,76 ppm. 0,5H dividido de este hidrógeno está cubierto por la señal del agua ya que está cerca del pico de agua).

Tabla 15

Ángulo de difracción 2θ (°)	Espaciado d (Å)	Intensidad relativa (%)
7,69	11,49	16,30
8,49	10,42	5,18
10,80	8,20	1,53
12,66	6,99	13,03
12,91	6,86	46,36
13,22	6,70	19,00
13,53	6,54	11,14
13,83	6,40	24,91
14,83	5,97	6,07
15,47	5,73	26,77
17,20	5,15	39,59
17,45	5,08	16,07
18,17	4,88	5,56
18,62	4,77	38,57
19,11	4,64	22,97
19,75	4,49	6,02
20,22	4,39	13,04
20,78	4,27	12,61
21,11	4,21	12,41
21,97	4,05	100,00
22,65	3,93	6,91
23,25	3,83	46,21
23,63	3,77	10,58
24,27	3,67	5,65
24,86	3,58	9,79
25,22	3,53	6,70
25,51	3,49	15,72
25,99	3,43	9,51

26,68	3,34	20,09
26,96	3,31	12,39
27,95	3,19	2,33
28,48	3,13	1,64
29,96	2,98	9,46
31,69	2,82	1,53
32,19	2,78	2,16
32,91	2,72	4,09
35,22	2,55	1,28
35,80	2,51	1,45
37,59	2,39	2,22
38,65	2,33	0,79

Ejemplo 19: Prueba TGA de la Forma CSIV

Se tomó una muestra de una cierta cantidad de la Forma CSIV para la prueba TGA. El resultado de TGA se muestra en la Figura 14, que muestra aproximadamente una pérdida de peso de 0,2% cuando se calienta de 29 °C a 120 °C.

Ejemplo 20: Estabilidad física y química de la Forma CSIV

La Forma CSIV de la presente divulgación y la forma amorfa de la técnica anterior se pesaron y almacenaron en condiciones de 25 °C/60% de HR y 40 °C/75% de HR, en envases abiertos, respectivamente. La pureza y la forma sólida se determinaron mediante UPLC y XRPD. Los resultados se enumeran en la Tabla 16, y los patrones de XRPD superpuestos de la Forma CSIV antes y después del almacenamiento para la evaluación de la estabilidad se muestran en la Figura 15.

Tabla 16

Forma sólida inicial	Condiciones de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento	Forma sólida	Pureza	Cambio de pureza
Forma CSIV	Inicial	N/A	Forma CSIV	99,74%	N/A
	25 °C/60%RH	2 meses	Forma CSIV	99,74%	0.00%
	40 °C/75%RH	2 meses	Forma CSIV	99,75%	+0.01%
Amorfa	Inicial	N/A	Amorfa	99,80%	N/A
	40 °C/75%RH	2 meses	Amorfa	97,62%	-2.18%

Observación: Los umbrales de calificación se refieren a la INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE IMPURITIES IN NEW DRUG SUBSTANCES Q3A (R2). La dosis del Compuesto I es de 60 mg una vez al día.

Los resultados muestran que la Forma CSIV fue estable durante al menos 2 meses en condiciones de 25 °C/60% de HR y 40 °C/75% de HR, y la forma sólida y la pureza permanecieron básicamente sin cambios, lo que indica que la Forma CSIV tiene buena estabilidad tanto en condiciones a largo plazo como aceleradas. Después del almacenamiento a 40 °C/75% de humedad relativa, la pureza del sólido de la técnica anterior disminuyó significativamente, la pureza disminuyó en 2,18%. Los resultados indican que la Forma CSIV de la presente divulgación tiene una estabilidad química excepcional en comparación con la forma amorfa del tipo anterior.

Ejemplo 21: Estabilidad de la Forma CSIV a alta temperatura

Ciertas cantidades de la Forma CSIV de la presente divulgación y la forma amorfa de la técnica anterior se almacenaron a 80 °C durante 2 días, y las purezas de los sólidos antes y después del

almacenamiento se determinaron mediante UPLC; los resultados se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17

Forma sólida inicial	Condición del envase	Cambio de pureza
Forma CSIV	Vial de vidrio con tapón	+0,03%
Amorfa	Vial de vidrio con tapón	-1,16%

Los resultados indican que la pureza química de la Forma CSIV básicamente permaneció sin cambios durante 2 días a 80 °C, mientras que se observó una degradación significativa de la forma amorfa en las mismas condiciones. La Forma CSIV de la presente divulgación tiene una estabilidad superior a alta temperatura en comparación con la forma amorfa de la técnica anterior.

Ejemplo 22: Estabilidad a la luz de la Forma CSIV

Ciertas cantidades de la Forma CSIV de la presente divulgación y la forma amorfa de la técnica anterior se pesaron y almacenaron durante aproximadamente 1 semana, de acuerdo con el método de la Farmacopea China, bajo la condición de que la iluminación total de la fuente de luz no fuera inferior a $1,2 \times 10^6$ lux-h y la energía de la lámpara con luz en el rango ultravioleta cercano no fuera inferior a 200 W-h/m², las purezas de los sólidos antes y después del almacenamiento se midieron mediante UPLC y los resultados se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18

Forma sólida inicial	Tiempo de almacenamiento	Cambio de pureza
Forma CSIV	1 semana	-0,06%
Amorfa	1 semana	-0,11%

Los resultados indican que la pureza química de la Forma CSIV básicamente permaneció sin cambios bajo las condiciones de luz anteriores, mientras que se observó una degradación

significativa de la forma amorfa bajo las mismas condiciones. La Forma CSIV de la presente divulgación tiene una estabilidad a la luz superior en comparación con la forma amorfa de la técnica anterior.

5 Ejemplo 23: Higroscopicidad de la Forma CSIV

Se tomaron muestras de ciertas cantidades de la Forma CSIV de la presente divulgación y de la forma amorfa de la técnica anterior para pruebas de higroscopicidad utilizando un aparato para DVS. El cambio de peso a cada humedad relativa se registró durante el ciclo de 0% de HR-95% de HR-0% de HR a 25 °C.

10

Los resultados se enumeran en la Tabla 19, y los patrones XRPD superpuestos de la Forma CSIV antes y después de la prueba DVS se muestran en la Figura 16.

Tabla 19

Forma	Aumento de peso a 80% de HR
Forma CSIV	0,24%
Sólido de la técnica anterior	3,69%

15 Los resultados muestran que la Forma CSIV era ligeramente higroscópica con un aumento de peso de 0,24% a 80% de HR, mientras que la forma amorfa de la técnica anterior era higroscópica con un aumento de peso de 3,69% a 80% de HR. La higroscopicidad de la Forma CSIV es superior a la de la técnica anterior. Además, el estado cristalino de la Forma CSIV permaneció sin cambios después de la prueba DVS, lo que indica que la Forma CSIV tiene buena estabilidad.

20

Ejemplo 24: Estabilidad de trituración de la Forma CSIV

La Forma CSIV se trituró manualmente durante 5 minutos en un mortero. La XRPD se probó antes y después de la trituración. Los resultados muestran que el estado cristalino de la Forma CSIV permaneció sin cambios después de la trituración, lo que indica que la Forma CSIV tiene buena

25 estabilidad de trituración.

Ejemplo 25: Preparación de la formulación que comprende la Forma CSIV

Según la formulación y el procedimiento de la Tabla 7 y la Tabla 8, los comprimidos se prepararon con una cantidad adecuada de la Forma CSIV de la presente divulgación. La XRPD se probó antes
5 y después de la formulación. Los resultados muestran que el estado cristalino de la Forma CSIV permaneció sin cambios después del procedimiento de formulación.

Los ejemplos descritos anteriormente son solo para ilustrar los conceptos técnicos y las características de la presente divulgación y están destinados a que los expertos en la técnica puedan
10 comprender la presente divulgación y, por lo tanto, implementarla y no se debe concluir que limitan el alcance protector de esta divulgación. Cualquier variación o modificación equivalente según el espíritu de la presente divulgación debe estar cubierta por el alcance protector de la presente divulgación.