

**FORMAS DE SALES DE AGONISTAS DE RXR, POLÍMEROS DE ELLAS Y USOS
DE ELLAS**

Solicitudes de patentes relacionadas

La presente solicitud de patente reivindica prioridad de la Solicitud de patente provisoria estadounidense N° 63/320.159, presentada el 15 de marzo de 2022, cuyo contenido completo se incorpora en la presente por referencia.

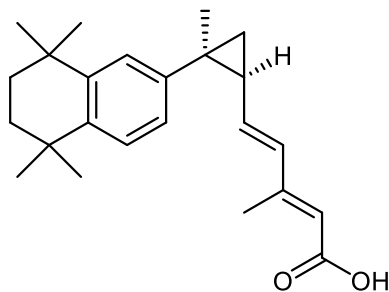
Campo

La invención en general describe el ácido (2*E*,4*E*)-3-metil-5-((1*S*,2*S*)-2-metil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopropil)penta-2,4-dienoico (Compuesto 1) como una sal de tris, una sal de dietilamina, una sal de lisina, una sal de glicina, una sal de colina, una sal de amonio, una sal de magnesio, una sal de calcio, una sal de potasio o una forma de sodio. La presente invención también generalmente describe el ácido (2*E*,4*E*)-3-metil-5-((1*S*,2*S*)-2-metil-2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopropil)penta-2,4-dienoico (Compuesto 1) como una forma de sal de tris(hidroximetil)aminometano (Tris) y las formas

polimórficas de ella. También se describen composiciones que comprenden dichas formas, que incluyen composiciones farmacéuticas en general y formulaciones para vías de administración particulares. También se describen usos terapéuticos o profilácticos de dichas formas y composiciones como una monoterapia o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos activos, que incluyen la hormona tiroidea o factores neurotróficos.

Antecedentes

El compuesto 1 y sus preparación sintética se describen en la Patente estadounidense 5.917.082 y en la Patente estadounidense 10.590.059, el contenido de cada una de las cuales se incorpora en la presente por referencia. Su estructura química se muestra a continuación.



Compuesto 1

El compuesto 1 es un agonista de receptor X retinoide (RXR) de etapa clínica, potente y altamente selectivo que es penetrante del cerebro, promueve la diferenciación de las células precursoras de oligodendrocitos y es un experimento de etapa clínica terapéutico para diversas enfermedades, que incluyen cáncer de próstata, cánceres de pulmón y otros cánceres. Los RXR modulan funciones asociadas con la diferenciación, la inhibición del crecimiento celular, la apoptosis y la metástasis. Los estudios de fase I con agonistas de retinoides de RXR sugieren que la activación selectiva de RXR puede ser útil en el tratamiento de una variedad de enfermedades asociadas con las funciones bioquímicas moduladas por RXR.

El compuesto 1, que incluye un grupo ácido carboxílico, es lipófilo. Si bien es útil en determinados contextos, esta característica limita las maneras en las cuales se puede formular el Compuesto 1. Por lo tanto, lo que se necesita son forma de sales y polimórficas nuevas del Compuesto 1 a fin de acceder a maneras de formular el compuesto que de otro modo no estaban disponibles debido, por lo menos en parte, a su lipofilicidad, y de mejorar su utilidad terapéutica.

Resumen

En la presente se proporcionan formas de sales, incluida la sal de Tris, del compuesto 1 y formas polimórficas de ella, que comprenden una o más de ellas, usos de ellas, métodos de preparación de ellas y estuches que las comprenden.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra una traza de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la Forma A de la sal de Tris del Compuesto 1.

La Figura 2 muestra una traza de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma A de la sal de Tris del compuesto 1.

La Figura 3 muestra una traza del análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma A de la sal de Tris del compuesto 1.

La Figura 4 muestra una traza de XRPD de la Forma B de la sal de Tris del compuesto 1.

La Figura 5 muestra una traza de DSC de la Forma B de la sal de Tris del compuesto 1.

La Figura 6 muestra una traza de TGA de la Forma B de la sal de Tris del compuesto 1.

La Figura 7 muestra trazas de XRPD de la Forma A/B/C/D/E de sales de Tris del compuesto 1.

La Figura 8A muestra trazas de DSC/TGA de la Forma A de la sal de Tris del compuesto 1.

La Figura 8B muestra trazas de DSC/TGA de la Forma B de la sal de Tris del compuesto 1.

La Figura 8C muestra trazas de DSC/TGA de la Forma C de la sal de Tris del compuesto 1.

La Figura 8D muestra trazas de DSC/TGA de la Forma D de la sal de Tris del compuesto 1.

La Figura 9A muestra trazas de XRPD del compuesto 1 y la Forma A de la sal de sodio (Na) del compuesto 1: compuesto 1 (ácido libre); y Na Tipo A (a partir de la evaporación del metanol).

La Figura 9B muestra trazas de XRPD de la Forma A/B de las sales de sodio (Na) del compuesto 1: Na Tipo A (a partir de acetonitrilo); y Na Tipo B (a partir de isopropanol).

La Figura 9C muestra trazas de XRPD del compuesto 1 y la Forma C/D de las sales de sodio (Na) del compuesto 1: Na Tipo C (a partir de acetato de etilo); y Na Tipo D (a partir de acetona-H₂O 5:1).

La Figura 10A muestra trazas de DSC/TGA de la Forma A de la sal de sodio del compuesto 1.

La Figura 10B muestra trazas de DSC/TGA de la Forma B de la sal de sodio del compuesto 1.

La Figura 10C muestra trazas de DSC/TGA de la Forma C de la sal de sodio del compuesto 1.

La Figura 10D muestra trazas de DSC/TGA de la Forma D de la sal de sodio del compuesto 1.

La Figura 11 muestra trazas de XRPD de la Forma A/B/C/D/E de las sales de potasio (K) del compuesto 1: K Tipo A (a partir de ACN); K Tipo B (a partir de THF); K Tipo C (a partir de la evaporación

de metanol); K Tipo D (a partir de la evaporación de isopropanol); y K Tipo E (a partir de acetona-H₂O 5:1).

La Figura 12A muestra trazas de DSC/TGA de la Forma A de la sal de potasio del compuesto 1.

La Figura 12B muestra trazas de DSC/TGA de la Forma B de la sal de potasio del compuesto 1.

La Figura 12C muestra trazas de DSC/TGA de la Forma C de la sal de potasio del compuesto 1.

La Figura 12D muestra trazas de DSC/TGA de la Forma D de la sal de potasio del compuesto 1.

La Figura 12E muestra trazas de DSC/TGA de la Forma E de la sal de potasio del compuesto 1.

La Figura 13A muestra trazas de XRPD de la Forma A/C de sales de dietilamina del compuesto 1: DEA Tipo A (a partir de acetonitrilo); DEA Tipo A (a partir de la evaporación de metanol); y DEA Tipo C (a partir de isopropanol).

La Figura 13B muestra trazas de XRPD de la Forma B de sal de dietilamina (DEA) del compuesto 1: DEA Tipo B (a partir de acetona-H₂O 5:1); DEA Tipo B (a partir de acetato de etilo); y DEA Tipo B (a partir de tetrahidrofurano).

La Figura 14A muestra trazas de DSC/TGA de la Forma A de la sal de dietilamina del compuesto 1.

La Figura 14B muestra trazas de DSC/TGA de la Forma B de la sal de dietilamina del compuesto 1.

La Figura 14C muestra trazas de DSC/TGA de la Forma C de la sal de dietilamina del compuesto 1.

La Figura 15A muestra trazas de XRPD de lisina y la forma A/B/C de las sales de lisina del compuesto 1: lisina; lisina Tipo A (a partir de metanol); lisina Tipo B (a partir de acetonitrilo); y lisina Tipo C (a partir de isopropanol).

La Figura 15B muestra trazas de XRPD de lisina y la Forma D de la sal de lisina del compuesto 1: lisina Tipo D (a partir de tetrahidrofurano); lisina Tipo D (a partir de acetato de etilo); y lisina Tipo D (a partir de acetonitrilo-H₂O 5:1).

La Figura 16A muestra trazas de DSC/TGA la Forma A de sal de lisina del compuesto 1.

La Figura 16B muestra trazas de DSC/TGA de la Forma B de sal de lisina del compuesto 1.

La Figura 16C muestra trazas de DSC/TGA de la Forma C de sal de lisina del compuesto 1.

La Figura 16D muestra trazas de DSC/TGA de la Forma D de sal de lisina del compuesto 1.

La Figura 17 muestra trazas de XRPD de glicina y la Forma A de sal de glicina del compuesto 1: glicina; y glicina Tipo A (a partir de acetonitrilo).

La Figura 18 muestra trazas de XRPD de la Forma A/B/C/D de sales de amonio (NH_4) del compuesto 1: NH_4 Tipo A (a partir de acetonitrilo); NH_4 Tipo B (a partir de isopropanol); NH_4 Tipo C (a partir de tetrahidrofurano); y NH_4 Tipo D (a partir de acetato de etilo).

La Figura 19A muestra trazas de DSC/TGA de la Forma A de sal de amonio del compuesto 1.

La Figura 19B muestra trazas de DSC/TGA de la Forma B de sal de amonio del compuesto 1.

La Figura 19C muestra trazas de DSC/TGA de la Forma C de sal de amonio del compuesto 1.

La Figura 19D muestra trazas de DSC/TGA de la Forma D de sal de amonio del compuesto 1.

La Figura 20 muestra trazas de XRPD de la Forma A/B de sales de magnesio (Mg) del compuesto 1: Mg Tipo A (a partir de metanol); y Mg Tipo B (a partir de acetonitrilo).

La Figura 21A muestra trazas de DSC/TGA de la Forma A de sal de magnesio del compuesto 1.

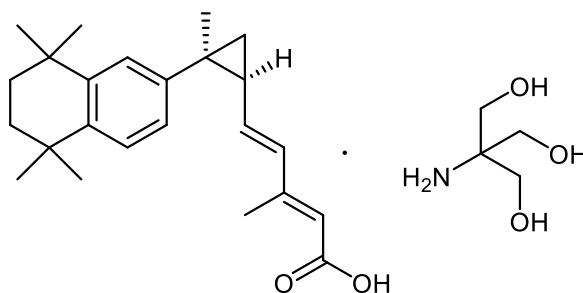
La Figura 21B muestra trazas de DSC/TGA de la Forma B de la sal de magnesio del compuesto 1.

La Figura 22 muestra una traza de XRPD del acetato de calcio y la Forma A de sal de calcio (Ca) del compuesto 1: acetato de calcio; y Ca Tipo A (a partir de metanol).

La Figura 23 muestra trazas de DSC/TGA de la Forma A de sal de calcio del compuesto 1.

Descripción detallada

Se ha descubierto que las formas de sales, incluida una forma de sal de Tris, del compuesto 1 tienen determinadas ventajas sobre el compuesto 1 correspondiente, es decir, un ácido libre. La estructura química del compuesto 1 como una forma de sal de Tris se muestra a continuación. Cuando se usa en forma médica, el Tris se denomina trometamina o THAM. La forma de sal de Tris del compuesto 1 se puede preparar, por ejemplo, mediante la combinación de cantidades equimolares del compuesto 1 y Tris en un solvente adecuado, como, por ejemplo, un solvente de alcohol o un solvente acuoso, para preparar una solución y posteriormente, la evaporación del solvente. Las formas de sales que tienen otros cationes se pueden preparar en forma similar.



Una representación de una forma de sal de Tris del compuesto 1

También se ha descubierto que el compuesto 1 como una sal de Tris tiene una solubilidad acuosa cinética de aproximadamente un orden de magnitud o más, comparada con el compuesto 1 (véase la Tabla 1).

Tabla 1. Solubilidad acuosa cinética (mg/mL) a 37°C

	Agua		Fluido gástrico sintético		Fluido del intestino Delgado sintético con alimentos		Fluido del intestino Delgado sintético en ayunas	
Muestra	1 h							
	S	pH	S	pH	S	pH	S	pH
Tris Forma A	0,29	2,68	ND	1,76	2,54	5,91	0,74	6,93
Compuesto 1	0,03	7,78	ND	1,67	0,10	5,09	0,05	6,48
Muestra	4 horas							
	S	pH	S	pH	S	pH	S	pH
Tris Forma A	0,17	3,21	ND	1,96	0,41	6,84	0,83	7,83

Compuesto 1	0,03	7,83	0,02	1,78	0,10	5,17	0,06	6,88
Muestra	24 horas							
	S	pH	S	pH	S	pH	S	pH
Tris Forma A	0,14	9,3	ND	2,12	0,34	7,33	0,86	9,37
Compuesto 1	0,01	8,33	ND	1,92	0,44	5,21	0,04	7,50

ND= Señal no detectable mediante HPLC.

Se ha descubierto que la sal de Tris del compuesto 1 se puede preparar como una o más formas sólidas. En algunas realizaciones, la forma sólida es una forma sólida cristalina. En algunas realizaciones, la forma sólida es un anhidrato. En algunas realizaciones, la forma sólida es un hidrato. En algunas realizaciones, el hidrato es un hemihidrato, un monohidrato o un dihidrato, por ejemplo, (Compuesto 1)(Tris)(H₂O)_{0,5}, (Compuesto 1)(Tris)(H₂O) o (Compuesto 1)(Tris)(H₂O)₂, respectivamente.

También se halló que la sal de Tris del compuesto 1 tiene una solubilidad termodinámica diferencial en determinados solventes a temperatura ambiente como se muestra en la Tabla 2. Por ejemplo, la solubilidad del compuesto 1 en metanol es menor que la solubilidad de la Forma A sal de Tris del compuesto 1 en

metanol, mientras que la solubilidad del compuesto 1 en etanol, isopropanol o butanol es más alta que la solubilidad de la forma A sal de Tris del compuesto 1 en etanol, isopropanol o butanol. Sorpresivamente, la solubilidad termodinámica del compuesto 1 en agua a temperatura ambiente es más alta que aquella de la forma A sal de Tris del compuesto 1. Además, la Forma A sal de Tris del compuesto 1 y el ácido libre correspondiente (compuesto 1) tienen una solubilidad cinética mala o no detectable en el fluido gástrico sintético, pero la solubilidad cinética de la Forma A sal de Tris del compuesto 1 se hace significativamente más alta en el fluido de intestino delgado sintético, mientras que el compuesto 1 no lo hace (véase la Tabla 1).

También se halló que se podrían preparar formas sólidas de otras sales del compuesto 1. Por ejemplo, se prepararon formas cristalinas de la sal de sodio (Na), potasio (K), dietilamina, lisina, amonio, magnesio (Mg) o calcio (Ca) del compuesto 1. Véanse las Figuras 7-23 de trazas de XRPD, DSC y TGA de la sal de Tris Tipos C/D, sal de Na Tipos A/B/C/D, sal de K Tipos A/B/C/D/E, sal de dietilamina Tipos A/B/C, sal de lisina Tipos A/B/C/D, sal de amonio Tipos A/B/C/D, sal de Mg Tipos A/B y sal de Ca Tipos A/B/C del compuesto 1 y la Tabla 2a de las transiciones endotérmicas correspondientes. Las sales de glicina y colina del compuesto 1 se prepararon como formas sólidas

amorphas. Véase la Tabla 2 para ver los datos de la solubilidad termodinámica. Los métodos y usos descritos en la presente también son aplicables a estas formas sólidas amorfas y cristalinas. Por ejemplo, cuando se hace referencia a una sal de Tris del compuesto 1, se puede contemplar otra forma de sal en lugar de la forma de sal de Tris.

Tabla 2. Solubilidad aproximada del compuesto 1 y la sal de Tris del compuesto 1

Solvente	Solubilidad aproximada (mg/mL)	
	Compuesto 1 (ácido libre)	Sal de TRIS Forma A
2-Butanol	108,9-140,0	> 15,00
Etanol	74,9-91,5	> 40,00
Isopropanol	71,8-87,8	8,83-10,60
Metanol	57,4-73,1	> 88,00
Agua	0,03	0,29

Tabla 2a. Temperaturas de transición endotérmicas de termograma de DSC observadas de diversas sales del compuesto 1.

Forma del compuesto 1	Temperaturas (°C)
Ácido libre	48,51, 111,94, 127,74
Tris Tipo A	153,50

Tris Tipo B	149,67
Tris Tipo C	94,24, 152,11
Tris Tipo D	60,87, 153,70
Na Tipo A	86,32
Na Tipo B	92,74
Na Tipo C	85,05
Na Tipo D	134,73
K Tipo A	61,41
K Tipo B	97,76
K Tipo C	No recolectado
K Tipo D	102,57
K Tipo E	100,29
dietilamina Tipo A	99,82
dietilamina Tipo B	109,62
dietilamina Tipo C	109,50
lisina Tipo A	46,66, 131,44, 183,90
lisina Tipo B	48,39, 117,40, 133,68, 189,55
lisina Tipo C	127,80, 186,84
lisina Tipo D	93,90, 132,60, 166,81, 181,85
amonio Tipo A	75,83, 144,23
amonio Tipo B	78,13, 141,99
amonio Tipo C	87,55, 127,83, 144,32

amonio Tipo D	87,91, 125,76, 143,36
Mg Tipo A	95,70, 136,50
Mg Tipo B	70,65, 137,99
Ca Tipo A	127,19
Ca Tipo B	No recolectado
Ca Tipo C	No recolectado

Definiciones

Determinados términos, se usen solos o como parte de una frase o de otro término, se definen a continuación.

Los artículos “un” y “una” se refieren a uno o más de uno del objeto gramatical del artículo.

Los valores numéricos relacionados con las mediciones están sujetas a errores de medición que imponen límites sobre su precisión. Por este motivo, todos los valores numéricos provistos en la presente, a menos que se indique de otro modo, se deben modificar como modificados por el término “aproximadamente”. Por consiguiente, el último lugar decimal de un valor numérico provisto en la presente indica su nivel de precisión. Cuando no se da ningún margen de error, el margen máximo se determina mediante la aplicación de la convención del

redondeo al último lugar decimal o al último dígito importante cuando un decimal no está presente en el valor numérico dado.

Por el término "mejoramiento" se entiende una reducción de la gravedad de por lo menos un indicador de una afección o enfermedad, como un retardo o lentificación en la progresión de uno o más indicadores de una afección o enfermedad. La gravedad de los indicadores se puede determinar mediante medidas subjetivas u objetivas que son conocidas para los expertos en el arte.

Los términos "composición" y "composición farmacéutica" se refieren a una mezcla de por lo menos un compuesto descrito en la presente con un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un paciente o sujeto. Existen varias técnicas de administración de un compuesto que incluyen, en forma no taxativa, la administración intravenosa, oral, aerosol, parenteral, oftálmica, nasal, pulmonar y tópica.

Los términos "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad del compuesto terapéutico, como, por ejemplo, un compuesto descrito en la presente, administrado a un sujeto, como una dosis única o como parte de

una serie de dosis, que es eficaz para producir un efecto terapéutico deseado. En general, la cantidad terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente en ensayos de cultivo celular o en modelos de animales mamíferos, por ejemplo, en primates no humanos, ratones, conejos, perros o cerdos. El modelo de animales también se puede usar para determinar el rango de concentración adecuado y la vía de administración. Dicha información luego se puede usar para determinar dosis y vía de administración útiles en sujetos no humanos y sujetos humanos.

Por el término "portador farmacéuticamente aceptable" se entiende un material, composición o portador farmacéuticamente aceptable, como un relleno líquido, relleno sólido, estabilizador, agente dispersante, agente de suspensión, diluyente, excipiente, agente espesante, solvente o material encapsulante, que participa en el traslado o transporte de por lo menos un compuesto descrito en la presente dentro o al paciente de manera tal que el compuesto pueda cumplir su función deseada. Un portador dado debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de una formulación particular, que incluye los compuestos descritos en la presente y no dañina para el paciente. Otros ingredientes que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se conocen en el arte y se describen, por ejemplo, en

"Remington's Pharmaceutical Sciences" (Genaro (Ed.), Mack Publishing Co., 1985), cuyo contenido completo se incorpora en la presente por referencia.

El término "enfermedad refractaria" se refiere a una enfermedad que continúa progresando durante el tratamiento con un ingrediente farmacéutico diferente de los compuestos provistos en la presente, responde parcialmente al otro tratamiento o responde transitoriamente al otro tratamiento. El término se puede aplicar a cada una de las enfermedades a las cuales se hace referencia en la presente.

Los términos "tratamiento" o "tratar" se refieren a la aplicación de uno o más procedimientos usados para el mejoramiento de una enfermedad. Un tratamiento "profiláctico" se refiere a la reducción de la tasa de progresión de la enfermedad o afección que se está tratando, al retardo del inicio de la enfermedad o afección o la reducción de la gravedad de su inicio.

La mención de rangos de valores en la presente está simplemente destinada a servir como un método abreviado de hacer referencia individualmente a cada valor por separado que está dentro del rango. A menos que se indique de otro modo, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se citara

individualmente en la presente. Todos los métodos descritos en la presente se pueden realizar en cualquier orden adecuado, a menos que se indique de otro modo en la presente o que el contexto lo contradiga claramente de otro modo. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o de expresiones de ejemplo (por ejemplo, "como por ejemplo") provistas en la presente están destinadas simplemente a iluminar mejor el objeto descrito y no impone un límite sobre el alcance del objeto reivindicado de otro modo. Ninguna expresión de la memoria descriptiva se debe interpretar que indique ningún elemento no reivindicado esencial para la práctica del objeto descrito.

Los agrupamientos de otros elementos o realizaciones de la presente invención no deben interpretarse como limitaciones. Se puede hacer referencia y reivindicar miembro del grupo de manera individual o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos hallados en la presente. Además, un miembro citado de un grupo se puede incluir, excluir de otro grupo citado por motivos de conveniencia o patentabilidad. Cuando ocurre cualquiera de dichas inclusiones o exclusiones, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo modificado que, por lo tanto, cumple con la descripción escrita de todos los grupos de Markush usados en las reivindicaciones adjuntas.

Se ha hecho referencia a patentes y publicaciones impresas en toda la presente memoria descriptiva, cada una de las cuales se incorpora individualmente en la presente por referencia en su totalidad.

Se debe comprender que las realizaciones de la presente invención son ilustrativas. Por consiguiente, la presente invención no se limita a aquello mostrado y descrito con precisión.

Compuestos

En algunas realizaciones, en la presente se provee una sal de Tris del compuesto 1 y polimorfos de ella (por ejemplo, formas sólidas, forma amorfas y formas cristalinas). Las formas de sales de Tris del compuesto 1 pueden estar incluidas en cualquier forma de composición, incluidas la forma líquida, gel, jarabe, polvo o sólida.

Cada polimorfo descrito en la presente se puede identificar en forma única mediante varios parámetros analíticos diferentes, solos o en combinación, incluidos patrón de difracción de rayos X (XRD) (por ejemplo, difracción de polvo de rayos X)), calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis

termogravimétrico (TGA), punto de fusión (MP), por nombrar solo algunas.

Las formas de sales de Tris del compuesto 1 provistas en la presente son útiles en diversos procesos para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden una o más de las formas de sales. Por consiguiente, las sales y polimorfos provistos en la presente, así como las composiciones que las comprenden, son útiles en la modulación de RXR y de ese modo, son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de RXR.

Ampliamente, en la presente se proporcionan formas de sales de Tris del compuesto 1. En algunas realizaciones, la forma de sal es una forma de sal sólida. En algunas realizaciones, la forma de sal sólida es una forma de sal cristalina.

En algunas realizaciones, la forma de sal de sal cristalina es la Forma A. En algunas realizaciones, la Forma A es una forma de anhidrato. En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por datos que comprenden una o más de las siguientes:

- a. una o más señales de XRPD, en términos de 2-theta a 3,8, 7,6, 11,3, 18,1 o $19,6 \pm 0,2^\circ$;

- b. una o más señales de XRPD, en términos de 2θ , a 10,1, 12,0, 19,0 o $24,3 \pm 0,2^\circ$;
- c. un termograma de DSC que comprende una transición endotérmica a $154 \pm 3^\circ\text{C}$;
- d. una traza de TGA que se muestra en la Figura 3.

En algunas realizaciones, la forma de sal cristalina es la Forma B. En algunas realizaciones, la Forma B es una forma de hidrato. En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por datos que comprenden una o más de las siguientes:

- a. una o más señales de XRPD, en términos de 2θ , a 3,9, 11,5, 18,3, 19,9 o $23,2 \pm 0,2^\circ$;
- b. una o más señales de XRPD, en términos de 2θ , a 19,9, 23,2 o $26,9 \pm 0,2^\circ$;
- c. un termograma de DSC que comprende una transición endotérmica a $150 \pm 3^\circ\text{C}$; o
- d. traza de TGA como se muestra en la Figura 6.

En algunas realizaciones, la forma de sal cristalina se caracteriza por datos que comprenden una, dos, tres o más señales de XRPD, en términos de 2θ , donde las señales de XRPD se seleccionan de aquellas señales de la Forma A de la Tabla 4 que tienen por lo menos una señal de la Forma B correspondiente, $\pm 0,2^\circ$, de la Tabla 5. En algunas realizaciones, la forma de sal

cristalina comprende un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 1. En algunas realizaciones, la forma de sal cristalina comprende un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 4. En algunas realizaciones, la forma de sal cristalina comprende por lo menos un 50% de las señales de XRPD de la Tabla 4, en términos de 2θ , $\pm 0,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma de sal cristalina comprende por lo menos un 50% de las señales de XRPD de la Tabla 5, en términos de 2θ , $\pm 0,2^\circ$.

En algunas realizaciones, una composición provista en la presente incluye una mezcla de la forma A de sal y de la Forma B de sal. En algunas realizaciones, la composición comprende una pluralidad de polimorfos de la forma de sal de Tris del compuesto 1, cuya pluralidad de polimorfos opcionalmente comprende por lo menos o más del 80, 90, 95, 99, 99,5 o 99,9% en masa de la Forma A. En algunas realizaciones, la composición comprende una pluralidad de polimorfos de la forma de sal de Tris del compuesto 1, cuya pluralidad de polimorfos opcionalmente comprende por lo menos o más del 80, 90, 95, 99, 99,5 o 99,9% en masa de la Forma B.

La sal de Tris del compuesto 1 descrita en la presente también se puede preparar como un compuesto marcado en forma isotópica,

en donde uno o más átomos se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número atómico diferente de la masa atómica o del número atómico que se halla predominantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos descritos en la presente incluyen y no se limitan a ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P y ^{35}S . En algunas realizaciones, los compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios de distribución de fármacos o en tejidos de sustratos. En otra realización, la sustitución con isótopos más pesados como, por ejemplo, deuterio, logra una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, una semivida in vivo aumentada o necesidades de dosificación reducidas). En otra realización, la sustitución con isótopos emisores de positrones, como, por ejemplo, ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , es útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente se preparan mediante cualquier método adecuado o mediante procesos que usan un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

En algunas realizaciones, las formas sólidas provistas en la presente se preparan como partículas o como un sólido comprimido. En algunas realizaciones, estas formas sólidas están

recubiertas. En algunas realizaciones, las partículas comprenden un tamaño promedio de las partículas de 10 micrones o menos. En algunas realizaciones, las partículas comprenden un tamaño promedio de las partículas de 2 micrones o menos. En algunas realizaciones, las partículas comprenden un tamaño promedio de las partículas de 10-20 micrones o más. En algunas realizaciones, las formas o partículas sólidas provistas en la presente se formulan como una suspensión en un líquido o como un polvo seco para la administración en aerosol.

En algunas realizaciones, la forma sólida tiene por lo menos 75, 80, 85, 90, 95 o 100% en masa de la partícula.

En algunas realizaciones, la partícula comprende una superficie de la partícula en donde la superficie de la partícula comprende un recubrimiento sobre por lo menos una parte de la superficie de la partícula. En algunas realizaciones, el recubrimiento comprende un recubrimiento de película. En algunas realizaciones, la partícula comprende un recubrimiento de película con un polímero o copolímero que forma microcápsulas, que se puede usar para formar gránulos masticables enmascarados con un sabor. En algunas realizaciones, el recubrimiento comprende un polímero o copolímero. En algunas realizaciones, el recubrimiento comprende uno más de ftalato de acetato de

celulosa, trimelato de acetato de celulosa, etil celulosa, glicol, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico, polietileno de alto peso molecular, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, almidón o goma laca. En algunas realizaciones, el recubrimiento comprende un azúcar. En algunas realizaciones, el recubrimiento comprende un recubrimiento de azúcar. En algunas realizaciones, las partículas descritas en la presente están recubiertas con azúcar. En algunas realizaciones, las partículas descritas en la presente no están recubiertas con azúcar. En algunas realizaciones, el recubrimiento comprende un recubrimiento entérico. En algunas realizaciones, el recubrimiento es un recubrimiento de liberación prolongada. En algunas realizaciones, el recubrimiento es un recubrimiento de liberación sostenida. En algunas realizaciones, el recubrimiento comprende un recubrimiento de liberación controlada. En algunas realizaciones, el recubrimiento es un recubrimiento de liberación retardada. En algunas realizaciones, las partículas descritas en la presente pueden incluir un segundo recubrimiento estratificado sobre un primer recubrimiento. En algunas realizaciones, el recubrimiento es estable por debajo de pH 7. En algunas realizaciones, el recubrimiento es estable por debajo de pH 5,5. En algunas realizaciones, el recubrimiento es estable

en un medio ácido. En algunas realizaciones, el recubrimiento es estable en el fluido gástrico e inestable en el fluido intestinal.

En algunas realizaciones, una forma de dosificación que comprende una pluralidad de partículas comprende partículas recubiertas en donde el recubrimiento se selecciona, en forma independiente para cada partícula, de un recubrimiento descrito en la presente. Por consiguiente, en algunas realizaciones, una pluralidad de partículas puede incluir una mezcla de partículas con un recubrimiento entérico y partículas con un recubrimiento de liberación prolongada.

En algunas realizaciones, las partículas descritas en la presente se encapsulan dentro de un recubrimiento.

En algunas realizaciones de las partículas descritas en la presente, el recubrimiento es el 25% o menos en masa de la partícula recubierta.

En algunas realizaciones, las partículas descritas en la presente se proveen como una composición, que comprende una pluralidad de partículas, que pueden incluir uno o más portadores. En algunas realizaciones, la pluralidad de

partículas está encapsulada en una cápsula, un recubrimiento de compresión, un recubrimiento de película o un recubrimiento de polvo. En algunas realizaciones, las partículas o la pluralidad de partículas, sea como un polvo, un polvo comprimido o una tableta, están recubiertas por aspersión. En algunas realizaciones, la pluralidad de partículas es un polvo suelto dentro de una cápsula que se puede ingerir. En algunas realizaciones, la pluralidad de partículas está comprimida en un sólido friable.

En algunas realizaciones, en la presente, se proporcionan formas de dosificación, que comprenden una partícula, una composición o una composición farmacéutica descrita en la presente. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende una pluralidad de las partículas como un polvo o como un polvo comprimido. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende una pluralidad de las partículas en una suspensión líquida. Como se describe anteriormente, las partículas pueden estar recubiertas.

En algunas realizaciones, las formas sólidas, partículas, composiciones o composiciones farmacéuticas descritas en la presente se alojan en por lo menos un envase.

Composiciones

En algunas realizaciones, en la presente se proporcionan composiciones, que comprenden una forma de sal de Tris del compuesto 1 descrita en la presente.

En algunas realizaciones, en la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una forma de sal de Tris del compuesto 1 descrito en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones de las composiciones provistas en la presente, la composición también comprende la hormona tiroidea. En algunas realizaciones de las composiciones provistas en la presente, la composición además comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la hormona tiroidea.

En algunas realizaciones de las composiciones provistas en la presente, la composición además comprende un factor neurotrófico. En algunas realizaciones de las composiciones provistas en la presente, la composición además comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un factor neurotrófico.

En algunas realizaciones, el factor neurotrófico es un agonista de GLP, BDNF, GDNF, NGF, NT-3, bFGF, CNTF, NT-4/5, IGF o insulina o una imitación de ellos o una combinación de dos o más de ellos. En algunas realizaciones, el agonista de GLP se selecciona, independientemente, de semaglutida, dulaglutida, exenatida, liraglutida o lixisenatida.

Métodos

En algunas realizaciones, en la presente, se proporcionan métodos para tratar una enfermedad en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente. En algunas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad relacionada con RXR. Los RXR efectúan una diversidad de procesos celulares, que incluyen la proliferación celular, la respuesta inmunitaria, el metabolismo de lípidos y glucosa y trastornos neurológicos. En algunas realizaciones, la enfermedad comprende la neurodegeneración. En algunas realizaciones, la neurodegeneración comprende la neurodegeneración relacionada con la edad. En algunas realizaciones, la enfermedad comprende la lesión cerebral hipóxica, una retinopatía, glaucoma, diabetes mellitus tipo II, enfermedad de Huntington, cefalea de migraña, dolor crónico o alopecia areata.

En algunas realizaciones, en la presente se proporcionan métodos para promover el crecimiento de cabello en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente.

En algunas realizaciones, el sujeto tiene una enfermedad refractaria. En algunas realizaciones, la enfermedad refractaria comprende un cáncer refractario.

En algunas realizaciones, la enfermedad refractaria comprende una enfermedad resistente a la hormona tiroidea.

En algunas realizaciones, la enfermedad refractaria comprende una enfermedad resistente al factor neurotrófico.

En algunas realizaciones de los métodos provistos en la presente, los métodos además comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la hormona tiroidea.

En algunas realizaciones de los métodos provistos en la presente, los métodos además comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un factor neurotrófico.

En algunas realizaciones, el factor neurotrófico es un agonista de GLP, BDNF, GDNF, NGF, NT-3, bFGF, CNTF, NT-4/5, IGF o insulina o una imitación de ellos o una combinación de dos o más de ellos. En algunas realizaciones, el factor neurotrófico es GDNF o un imitador de GDNF y la enfermedad del sistema nervioso central es la enfermedad de Parkinson. En algunas realizaciones, el factor neurotrófico es GDNF o un imitador de GDNF y la enfermedad del sistema nervioso central es esclerosis múltiple. En algunas realizaciones, el factor neurotrófico es GDNF o un imitador del GDNF y la enfermedad del sistema nervioso central es esclerosis lateral amiotrófica. En algunas realizaciones, el factor neurotrófico es GDNF o un imitador de GDNF y la enfermedad del sistema nervioso central es enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, el factor neurotrófico es BDNF y la enfermedad del sistema nervioso central es enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, el factor neurotrófico es insulina o el factor de crecimiento similar a la insulina y la enfermedad del sistema nervioso central es enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, el factor neurotrófico es BDNF y la enfermedad del sistema nervioso central es esclerosis múltiple. En algunas realizaciones, el factor neurotrófico es BDNF y la enfermedad del sistema nervioso central es apoplejía, trauma del sistema nervioso, envejecimiento o demencia. En algunas realizaciones, el factor neurotrófico es BDNF o GDNF o insulina o un imitador

de ellos o una combinación de dos o más de ellos y la enfermedad del sistema nervioso central es la neurodegeneración del sistema nervioso central relacionado con el envejecimiento. En algunas realizaciones, el factor neurotrófico es IGF o un imitador de él y la enfermedad del sistema nervioso central es la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica o esclerosis múltiple o neurodegeneración relacionada con el envejecimiento. En algunas realizaciones, el factor neurotrófico o un imitador se administra por vías oral, parenteral, nasal o tópica o mediante liberación controlada.

En algunas realizaciones de los métodos provistos en la presente, la enfermedad se selecciona de un trastorno del sistema nervioso, un trastorno muscular, un trastorno de proliferación celular (por ejemplo, cáncer o tumor) o un trastorno autoinmune. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer no sólido (por ejemplo, un cáncer líquido, por ejemplo, un cáncer a la sangre). En algunas realizaciones, el cáncer o el tumor es un cáncer o tumor sólido.

En algunas realizaciones, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del sistema nervioso central, como, por ejemplo, recaída o remisión, formas progresiva primaria y progresiva secundaria de la esclerosis múltiple (EC), lesión de

la sustancia blanca difusa en bebés prematuros, neuromielitis óptica, encefalomyelitis diseminada, esclerosis múltiple de Marburg, esclerosis mielinoclastica difusa (enfermedad de Schilder), esclerosis concéntrica de Baló, esclerosis solitaria, neuritis óptica, mielitis transversa, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), leucodistrofia (variantes múltiples, por ejemplo, adrenoleucodistrofia, adrenomyeloneuropatía), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, apoplejía, trastornos convulsivos, trauma del sistema nervioso central que incluye lesión cerebral traumática y lesión traumática de la médula espinal, neuroinflamación inducida por la radiación, síndrome de somnolencia por radiación, enfermedad de Devic, enfermedades desmielinizantes inflamatorias, neuropatías del sistema nervioso central, mielinólisis pontina central, Tabes dorsal (mielopatía sífilítica), leucoencefalopatía multifocal progresiva, leucodistrofia, depresión, esquizofrenia, epilepsia, demencias y caquexia relacionada con el cáncer, SIDA, enfermedad renal crónica y edad avanzada.

En algunas realizaciones, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con la desmielinización como, por ejemplo, esclerosis múltiple, inflamación del sistema

nervioso central inducida por la radiación, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson.

En algunas realizaciones, el trastorno del sistema nervioso es un trastorno del sistema nervioso periférico como, por ejemplo, el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía diabética desmielinizante, neuropatía inflamatoria progresiva, neuropatía inducida por fármacos o toxinas, como, por ejemplo, la neuropatía inducida la quimioterapia o la neuropatía inducida por organofosfato, neuropatía periférica anti-MAG, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth o deficiencia de cobre.

En algunas realizaciones, el trastorno muscular es un trastorno de desgaste muscular. En algunas realizaciones, el trastorno muscular se selecciona de deficiencia de maltasa ácida, atonía, atrofia, ataxia, distrofia muscular de Becker (DMB), isquemia del músculo cardíaco, infarto del músculo cardíaco, una cardiomiopatía, deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa, enfermedad del núcleo central (ECC), miopatía centronuclear (miotubular), parálisis cerebral, síndromes del compartimento, canalopatías, distrofia muscular congénita (DMC), miopatía corticosteroide, calambres,

dermatomiositis, distrofia muscular distal, distrofia muscular de Duchene (DMD), distrofinopatías, distrofia muscular de Emery-Dreifuss (DMED), distrofia muscular facioescapulohumeral (DMFEH), fibromialgia, fibrositis, distrofia muscular de Limb-Girdle (DMLG), síndrome de McArdle, distrofia muscular, fatiga muscular, miastenia grave, síndrome de dolor miofascial, miopatía, miotonía, distrofia muscular miotónica tipo 1, distrofia muscular miotónica tipo 2, miopatía nemalínica, distrofia muscular oculofaríngea (DMO), mioglobulinuria, paramiotonía congénita (enfermedad de Eulenberg), polimiositis, rabdomiólisis, sarcoglicanopatías o espasmos.

En algunas realizaciones, el trastorno muscular es una miopatía como, por ejemplo, dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión o polimiositis.

En algunas realizaciones, el trastorno muscular se debe a cánceres, VIH/SIDA, EPOC, consumo crónico de esteroides, fibromialgia o miopatías de los músculos esqueléticos.

En determinadas realizaciones para tratar un trastorno autoinmune, los métodos tratan una enfermedad autoinmune seleccionada del grupo que consiste en encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA), enfermedad de Addison, una alergia,

rinitis alérgica, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAA), una artritis, asma, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad del oído interno autoinmune, pénfigo ampolloso, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus tipo I (DMTI), endometriosis, un trastorno gastrointestinal, una glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (SGB), tiroiditis de Hashimoto, hidradenitis supurativa, púrpura trombocitopénica idiopática, nefritis intersticial, cistitis intersticial, lupus, morfea, esclerosis múltiple (EM), miastenia grave, una miopatía, miositis, narcolepsia, neuromiotonía, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, cirrosis biliar primaria, soriasis, artritis psoriásica, una fibrosis pulmonar, encefalomiелitis diseminada recurrente, fiebre reumática, esquizofrenia, esclerodermia, síndrome de Sjögren, un trastorno de la piel, tenosinovitis, uveítis, una vasculitis o vitíligo.

En determinadas realizaciones, la enfermedad no incluye esclerosis múltiple, es decir, el sujeto que recibe el tratamiento no tiene o no se le ha diagnosticado esclerosis múltiple.

En determinadas realizaciones, la artritis es monoartritis, oligoartritis, poliartritis, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis séptica, espondiloartropatía, gota, pseudogota o enfermedad de Still.

En algunas realizaciones, el trastorno gastrointestinal es una enfermedad intestinal irritable o una enfermedad intestinal inflamatoria. En otras realizaciones, la enfermedad intestinal inflamatoria es enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

En algunas realizaciones, el lupus es lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso inducido por fármacos, lupus nefrítico, lupus neonatal, lupus eritematoso cutáneo subagudo o lupus eritematoso sistémico.

En algunas realizaciones, el trastorno autoinmune es una miopatía con un componente autoinmune como, por ejemplo, dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión o polimiositis.

En algunas realizaciones, el trastorno de la piel es dermatitis, eczema, dermatitis por estasis, hidradenitis supurativa, soriasis, rosácea o esclerodermia.

En algunas realizaciones, la vasculitis es enfermedad de Buerger, vasculitis cerebral, arteritis de Churg-Strauss, crioglobulinemia, vasculitis crioglobulinémica esencial, arteritis de células gigantes, vasculitis de Golfer, púrpura de Henoch-Schonlein, vasculitis por hipersensibilidad, enfermedad de Kawasaki, poliarteritis o poliangitis microscópica, poliarteritis nodosa, polimialgia reumática (PMR), vasculitis reumatoide, arteritis de Takayasu o granulomatosis de Wegener.

En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmune es esclerosis múltiple, artritis reumatoide, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, nefritis intersticial o una enfermedad intestinal inflamatoria.

Si bien los métodos descritos se refieren a los compuestos descritos en la presente, se debe comprender que los compuestos se pueden usar en conjunto con estos métodos en la forma de una composición o una composición farmacéutica también.

Los niveles reales de dosificación de los ingredientes activos (por ejemplo, los compuestos de las fórmulas provistas en la presente), las composiciones o las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden variar de manera tal que se obtenga una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para

lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y forma de administración particular, sin que sea tóxica para el paciente.

En particular, el nivel de dosificación seleccionado depende de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular empleado, el horario de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros medicamentos, compuestos o materiales usados en combinación con el compuesto, la edad, el sexo, el peso, la afección, la salud general y los antecedentes personales previos del paciente a quien se está tratando y factores similares conocidos en las artes médicas. Un médico, por ejemplo, un médico o un veterinario, que tiene conocimiento del arte puede determinar rápidamente y recetar la cantidad eficaz de la composición farmacéutica necesaria. Por ejemplo, el médico o veterinario puede empezar con dosis de los compuestos empleados en la composición farmacéutica de niveles menores que el necesario para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se alcance el efecto deseado.

La administración de un compuesto, una composición o una combinación divulgada en la presente incluye una variedad de procedimientos entéricos o parenterales seleccionados, en forma

no taxativa de: administración oral en cualquier forma aceptable, como, por ejemplo, comprimido, líquido, cápsula, polvo o similares; administración tópica en cualquier forma, como, por ejemplo, gotas, aspersión, cremas, geles o ungüentos; administración bucal, nasal y/o por inhalación en cualquier forma aceptable; administración rectal en cualquier forma aceptable; administración vaginal en cualquier forma aceptable; administración intravascular en cualquier forma aceptable, como, por ejemplo, inyección de bolo intravenoso, infusión intravenosa, inyección de bolo intraarterial, infusión intraarterial e instilación por catéter en la vasculatura; administración sobre o dentro del tejido en cualquier forma aceptable, como, por ejemplo, inyección intraperitoneal, inyección intramuscular, inyección subcutánea, infusión subcutánea, inyección intraocular, inyección retiniana o inyección subretiniana o inyección peridural; administración intravesicular en cualquier forma aceptable, como, por ejemplo, instilación por catéter; y mediante un dispositivo de colocación, como, por ejemplo, un implante, un stent, un parche, una pelotilla, un catéter, una bomba osmótica, un supositorio, un sistema de administración bioerosionable, un sistema de administración no bioerosionable u otro sistema de liberación prolongada o lenta implantado.

Un compuesto, una composición o una combinación divulgada en la presente se puede administrar a un mamífero usando una variedad de vías de administración. Las vías de administración incluyen, en forma no taxativa, oral, nasal, rectal, intravaginal, parenteral, bucal, sublingual o tópica. En algunas realizaciones, la vía de administración oral o nasal es una vía de inhalación oral o nasal. Los compuestos para el uso como se describe en la presente se pueden formular para la administración por cualquier vía adecuada para lograr el método particular que se está aplicando. En algunas realizaciones, las vías de administración adecuadas para tratar un trastorno relacionado con la desmielinización como se divulga en la presente incluyen la administración local o sistémica. La administración local deriva en una administración significativamente mayor de un compuesto, una composición o una combinación a un lugar específico en comparación con el cuerpo completo del mamífero, mientras que la administración sistémica deriva en la administración de un compuesto, una composición o una combinación a esencialmente el cuerpo entero del individuo. Las vías de administración adecuadas para el tratamiento de un trastorno relacionado con la desmielinización como se divulga en la presente también incluyen la administración central, así como periférica. La administración central deriva en la administración de un compuesto, una composición o una

combinación esencialmente al sistema nervioso central del individuo e incluye, por ejemplo, la administración nasal, la administración intratecal, la administración peridural, así como una inyección o implante craneal. En algunas realizaciones, la administración central se usa para administrar el compuesto, la composición o combinaciones descritas en la presente.

La administración central por la vía nasal, que se dirige a la absorción de medicamentos a través del plexo vascular de la cavidad nasal, es distinguible de la administración por inhalación nasal, que administra el medicamento a través del sistema pulmonar. Mientras esta última normalmente utiliza aerosoles líquidos o secos con tamaños promedio de las partículas menores de 10 micrones y, en algunas realizaciones, de 2 micrones o menos, la administración central normalmente se logra usando tamaños promedio de las partículas de 10-20 micrones o más. Las nieblas y aerosoles se pueden generar usando nebulizadores, inhaladores de polvo seco, aerosoles presurizados y bombas de atomización, estas últimas son preferidas. También es viable usar gotas nasales para la administración central por la vía nasal.

La administración periférica deriva en la administración de un compuesto, una composición o una combinación a esencialmente

cualquier zona de un individuo en el exterior del sistema nervioso central y comprende cualquier vía de administración diferente de la administración directa a la médula o al cerebro. La vía de administración real de un compuesto, una composición o una combinación divulgada en la presente usada en la presente se puede determinar por un experto en el arte teniendo en cuenta factores que incluyen, en forma no taxativa, el tipo de trastorno relacionado con la desmielinización, el lugar del trastorno relacionado con la desmielinización, la causa del trastorno relacionado con la desmielinización, la gravedad del trastorno relacionado con la desmielinización, la duración del tratamiento deseado, el nivel de alivio deseado, la duración del alivio deseado, el compuesto, la composición o la combinación particular, la tasa de excreción del compuesto, la composición o la combinación usada, la farmacodinámica del compuesto, la composición o la combinación usada, la naturaleza de los demás compuestos que se deben incluir en la composición o la combinación, la vía de administración particular, las características particulares, los antecedentes y factores de riesgo del individuo, como, por ejemplo, la edad, el peso, la salud general y similares, la respuesta del individuo al tratamiento o cualquier combinación de ellos. Una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto, una composición o una combinación divulgada en la presente puede, por lo tanto,

determinarse fácilmente por el experto en el arte considerando todos los criterios y utilizando su mejor juicio en nombre del individuo.

En algunas realizaciones, en la presente se proporcionan compuestos empaquetados, composiciones empaquetadas o composiciones farmacéuticas empaquetadas, que comprenden un envase que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente e instrucciones para el uso del compuesto de acuerdo con uno o más de los métodos provistos en la presente.

Los presentes compuestos y materiales asociados se pueden terminar como un producto comercial mediante los pasos habituales realizados en el presente campo, por ejemplo, mediante pasos de esterilización y empaquetado. Por ejemplo, el material se puede tratar mediante irradiación UV/vis (200-500 nm), por ejemplo, usando fotoiniciadores con diferentes longitudes de onda (por ejemplo, Irgacure 284, 2939), preferentemente iniciadores solubles en agua (por ejemplo, Irgacure 2959). Dicha irradiación habitualmente se realiza durante un tiempo de irradiación de 1-60 minutos, pero se pueden aplicar tiempos de irradiación más prolongados, según el método específico. El material de acuerdo con la presente invención

finalmente se puede envolver estéril de manera tal que retenga la esterilidad hasta el uso y empaquetar (por ejemplo, mediante el agregado de folletos de información específica del producto) en envases adecuados (cajas, etc.).

De acuerdo con otras realizaciones, los presentes compuestos también se pueden proporcionar en forma de estuches combinados con otros componentes necesarios para la administración del material al paciente. Por ejemplo, los estuches divulgados, como, por ejemplo, para el uso en el tratamiento del cáncer, también pueden comprender, por ejemplo, materiales de administración.

Los estuches están diseñados en diversas formas basadas en deficiencias específicas que están diseñadas para tratar.

Los compuestos o composiciones provistos en la presente se pueden preparar y colocar en un envase para el almacenamiento a temperatura ambiente o elevada. Cuando el compuesto o la composición se almacenan en un envase de plástico de poliolefina en comparación con un envase de plástico de cloruro de polivinilo, la decoloración del compuesto o la composición se puede reducir, esté disuelto o suspendido en una composición

líquida (por ejemplo, una solución líquida acuosa u orgánica) o como un sólido. Sin ánimo de ligarnos a una teoría, el envase puede reducir la exposición del contenido del envase a la radiación electromagnética, sea luz visible (por ejemplo, que tiene una longitud de onda de 380-780 nm) o luz ultravioleta (UV) (por ejemplo, que tiene una longitud de onda de 190-320 nm (luz UV B) o 320-380 nm (luz UV A)). Algunos envases también incluyen la capacidad para reducir la exposición del contenido del envase a la luz infrarroja o un segundo componente con dicha capacidad. Los envases que se pueden usar incluyen aquellos de una poliolefina como, por ejemplo, polietileno, polipropileno, tereftalato de polietileno, policarbonato, polimetilpenteno, polibuteno o una combinación de ellos, especialmente polietileno, polipropileno o una combinación de ellos. En algunas realizaciones, el envase es un envase de vidrio. El envase puede disponerse también dentro de un segundo envase, como, por ejemplo, un papel, cartón, película metálica o papel de aluminio o una combinación de ellos, un envase para reducir más la exposición del contenido del envase a la luz UV, visible o infrarroja. Los compuestos y las composiciones que se benefician con la decoloración, la descomposición o ambas durante el almacenamiento, incluyen soluciones de colirios o implantes que incluyen un compuesto o una composición de ellos provista en la presente. Los compuestos o las composiciones

provistas en la presente pueden necesitar que el almacenamiento dure hasta o más de tres meses; en algunos casos, hasta o más de un año. Los envase pueden estar en cualquier forma que contenga el contenido; por ejemplo, una bolsa, una botella o una caja.

Los siguientes ejemplos también ilustran aspectos de la presente invención. sin embargo, no son de ninguna manera una limitación de las enseñanzas ni de la divulgación descrita en la presente.

EJEMPLOS

Se aislaron sales del compuesto 1. Por ejemplo, 50 mg del ácido libre inicial (Compuesto 1) y la base correspondiente se mezclan en 0,06-8,0 mL del sistema de solvente con una carga molar de 1:1 (excepto Ca y Mg, en donde se usó una relación molar de 2:1). Después de iniciar en forma magnética durante 4 días a temperatura ambiente, se aísla cualquier precipitación mediante centrifugación. Si no hay precipitación, las soluciones transparentes se transfieren para agitar a 5 °C a fin de inducir la cristalización durante 24 horas. Si todavía no son sólidas, las soluciones transparentes finales se someten a la evaporación lenta a temperatura ambiente. Todos los sólidos aislados se secan al vacío a 40°C durante 2 horas antes del análisis. Se ensayaron las propiedades de estado sólido de diversas sales aisladas del

compuesto 1 como, por ejemplo, la estabilidad de estado sólido, higroscopicidad, cristalinidad, forma (es decir, anhidrato, hidrato o solvato) y la estabilidad en fluidos gástricos artificiales y del intestino delgado artificiales. La sal de Tris del compuesto 1 se seleccionó para otro análisis, en parte, basado en el descubrimiento de sus diversas propiedades de estado sólido mejoradas en relación con el compuesto 1.

Los valores en términos de 2θ y $^{\circ}\text{C}$ pueden variar de una muestra a otra y de una máquina a otra. Por lo tanto, los valores provistos en la presente pueden incluir la variación, en términos de 2θ , de $\pm 0,2^{\circ}$ y la variación, en términos de grados centígrados, de $\pm 3^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 1: Cristalización de la forma de sal de Tris. La Tabla 3 describe un procedimiento para preparar cristales de la Forma A de la sal de Tris. El patrón de XRPD del producto seco muestra que la mayoría de los sólidos resultantes son de la Forma A, pero hay señales de la firma de la Forma B que aparecen con muy baja intensidad. La curva de DSC confirmó la presencia de la Forma B en el producto mediante la exhibición de dos transiciones térmicas, una a $149,3^{\circ}\text{C}$ (que corresponde a la Forma B de la detección de la sal) y la otra, a $153,9^{\circ}\text{C}$ (que corresponde a la

Forma A). La Tabla 3a describe otro procedimiento para preparar cristales de la Forma A de sal de Tris.

Tabla 3. Procedimiento de escala de varios gramos para la cristalización de la Forma A de sal de Tris

Material y Equipo		
API	90 g, Compuesto 1	
Solventes	2-BuOH anhidro	
Cristalizador	Reactor Syrris Atlas HD de 1 L	
Procedimiento		Comentarios
1	Disuelva el API en los solventes (200 mg API/mL de solvente) a 40°C.	API: 90,26 g
2	Mezcle el sólido de base de TRIS triturado (31,04 g) con 300 mL de solvente a 25°C.	Sólidos de base de TRIS triturados manualmente con un mortero y mano. Suspensión con un tamaño del sólido inferior a 200 µm
3	Agregue 18 mL de la solución de API a la suspensión precedente de una vez.	Logre la saturación de la sal de TRIS en el líquido madre.
4	Agregue semillas (secas) y añeje durante 15 minutos	3% en peso (1,08 g)
5	Agregue la solución del API a la solución precedente a 1 mL/minuto	Agitación a 700 rpm, 25°C
6	Encienda la circulación externa y el molido de IKA en línea cuando la suspensión alcance un volumen de 600 mL.	Bomba: flujo de N ₂ en polvo, 2,5 L/minuto;

		Molino IKA: tamaño del filtro: medio, fino, fino desde arriba; 10.000 rpm
7	Apague el molino IKA a 3000 rpm al cabo del agregado del API.	Mantenga la circulación en funcionamiento.
8	Añeje la suspensión durante 16 h	Mantenga la circulación en funcionamiento.
9	Enfríe el lote a 10°C durante 3 h	
10	Filtre el lote y lave por desplazamiento la torta con 2-BuOH	
11	Seque la torta mojada Lavada a 40°C con tiraje al vacío durante 12 horas.	Extraiga muestras para ¹ H NMR, XRPD, DSC y TGA.
Resultados		
Forma cristalina por XRPD		Forma A + cantidad pequeña de la Forma B
Rendimiento	en peso de sólidos	88,9%
	por pérdida de ML	93,5%
	Teórico	90,0%
TGA, pérdida de masa hasta 100°C (contenido de agua)		Despreciable
Pureza del producto mediante HPLC		99,6% de A
Compuesto 1:TRIS (equivalentes en moles) en el producto mediante ¹ H NMR		1,0:1,0

Ejemplo 2: Preparación de la Forma B. La Forma B se puede preparar de acuerdo con la Tabla 3, en donde el solvente

comprende por lo menos 3% en volumen de agua. La Forma B también se puede preparar de acuerdo con la Tabla 3a.

Tabla 3a.

Forma de sal	Procedimiento
Sal de Tris de la Forma A del compuesto 1	1. Prepare la solución A pesando 406,5 mg de ácido libre (Compuesto 1) y disuélvala en 46 mL de Acetonitrilo para obtener una solución transparente. 2. Prepare la solución B pesando 550 mg de TRIS y disuélvala en 1 mL de agua. 3. Mezcle la solución A y 250 μL de la solución B y agite a temperatura ambiente durante 4 días. 4. Aísle los sólidos mediante el flujo de nitrógeno positivo usando un filtro de 0,22 micrón y seque al vacío a temperatura ambiente durante toda la noche, luego seque durante 2 horas a 40°C.
Sal de Tris de la Forma B del compuesto 1	1. Prepare la solución A pesando 510,6 mg de ácido libre (Compuesto 1) y disuélvalo en 6,125 mL de IPA para obtener una solución transparente. 2. Prepare la solución B pesando 550 mg de TRIS y disuélvalo en 1 mL de agua.

	3. Mezcle la solución A completa y 320 μL de la solución B y agite a temperatura ambiente durante 4 días. 4. Aísle los sólidos mediante flujo de nitrógeno positivo usando un filtro de 0,22 micrón y seque al vacío a temperatura ambiente durante toda la noche, luego seque durante 2 horas a 40°C.
--	--

Ejemplo 3: Análisis de XRPD. Se usó un instrumento Panalytical Xpert que tiene los siguientes parámetros: Tubo de rayos X Cu ($K\alpha$); tensión del tubo 45 kV; corriente del tubo 40 mA; barrido desde 2 hasta 40 grados 2θ ; 0,01 grado/paso; y velocidad de barrido de 6 grados/minuto. Los resultados se muestran en la Figura 1 y la Figura 4.

La Tabla 4 provee un listado de señales e intensidades relativas para la XRPD de la sal de Tris de la Forma A del compuesto 1. La Tabla 5 provee un listado de señales e intensidades relativas para la XRPD de la sal de Tris de la Forma B Tris del compuesto 1.

Tabla 4. Señales de XRPD e intensidades relativas de la Forma A de Tris.

N° de señal	Pos. [°2θ] ±0,2	Int. Rel. [%]
1	3,80	31,43
2	7,57	27,91
3	9,51	4,21
4	10,06	3,14
5	11,34	100,00
6	12,01	11,81
7	14,55	5,97
8	14,68	6,93
9	15,12	16,12
10	15,51	12,13
11	16,20	3,34
12	17,29	12,34
13	17,60	13,07
14	18,10	20,4
15	18,67	12,49
16	19,03	3,8
17	19,63	28,75
18	20,16	8,78
19	20,62	1,79
20	20,94	2,7
21	21,11	6,32

22	21,73	0,83
23	22,35	0,75
24	22,74	11,23
25	23,73	5
26	23,97	1,7
27	24,26	2,98
28	24,61	3,52
29	25,53	1,86
30	26,46	0,14

Tabla 5. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la Forma B de Tris

N° de señal	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Int. Rel. [%]
1	3,89	19,49
2	7,69	15,95
3	9,59	2,18
4	11,54	100,00
5	12,52	1,11
6	14,53	7,41
7	15,07	6,44
8	15,40	8,61

9	15,68	2,36
10	16,03	16,04
11	17,04	1,58
12	17,45	4,64
13	17,79	4,35
14	18,02	9,13
15	18,30	24,33
16	18,52	3,87
17	19,36	6,53
18	19,85	24,48
19	20,32	1,18
20	21,06	3,16
21	21,22	1,95
22	21,94	3,85
23	22,90	3,00
24	23,21	20,62
25	23,88	1,74
26	24,83	0,70
27	25,06	1,50
28	26,04	0,71
29	26,87	2,49
30	27,16	0,81

Ejemplo 4: Análisis de calorimetría de barrido diferencial. Se usó un instrumento de DSC TA Instruments Discovery (DSC-1) que tiene los siguientes parámetros: rampa de 3°C/minuto; barrido desde 25 hasta 250°C; y un barrido de 50 mL/minuto de N₂. Los resultados se muestran en la Figura 2 y la Figura 5.

La Tabla 6 provee una temperatura de transición endotérmica de DSC de la sal de Tris de la Forma A del compuesto 1 y la sal de Tris de la Forma B del compuesto 1.

Tabla 6. Temperaturas de transición endotérmicas de termograma de DSC observadas

Compuesto	Temperatura (°C) ±3
Sal de Tris de la Forma A del compuesto 1	153,50
Sal de Tris de la Forma B del compuesto 1	149,67

Ejemplo 5: Análisis termogravimétrico. Se usó un instrumento de TGA TA Instruments Discovery que tiene los siguientes parámetros: rampa 10°C/minuto; barrido desde 25 hasta 250°C; y un barrido de N₂ de 50 mL/minuto. Los resultados se muestran en la Figura 3 y la Figura 6.

Ejemplo 6: Microscopio de luz polarizada. Se usó un microscopio de luz polarizada Olympus BX51 que tiene los siguientes parámetros: una cámara JENOPTIK ProgRes; y software ProgRes Capture Pro 2.8.8.

Ejemplo 7: Solubilidad cinética. Se realizaron mediciones de solubilidad cinética en el compuesto 1 (un ácido libre) y la sal de Tris de la Forma A del compuesto 1 a 37°C en agua y tres medios biorrelevantes: jugo gástrico sintético; fluido del intestino delgado sintético con alimento; y fluido del intestino delgado sintético en ayunas. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 8: Preparación de la sal de Tris de la Forma C del compuesto 1 y sal de Tris de la Forma D del compuesto 1 (véanse la Figura 7, la Figura 8C y la Figura 8D). La Forma C y la Forma D se pueden preparar de manera análoga para preparar la Forma A, como se describe anteriormente, excepto que se usa 2-metiltetrahidrofurano como el solvente para la Forma C y se usa metanol como el solvente para la Forma D. La Forma C puede ser un solvato de 2-MeTHF y la Forma D puede ser un solvato de metano, ambos se convierten en la Forma A mediante calentamiento, por ejemplo, a 110°C.

Ejemplo 9: Detección de la sal. Se instalaron experimentos de detección de 60 sales usando 10 bases y seis sistemas de solvente. Específicamente, 50 mg del ácido libre de partida del compuesto 1 y la base correspondiente se mezclaron en 0,06-8,0 mL de solventes con una relación de carga molar de 1:1 (excepto calcio y magnesio, en donde se usó una relación molar de 2:1). Después de la agitación magnética durante 4 días a temperatura ambiente, cualquier precipitación se aisló por centrifugación. Si no hubo precipitación, las soluciones transparentes se transfirieron para agitar a 5°C para inducir la cristalización durante 24 horas. Si todavía no había sólidos, las soluciones transparentes finales se sometieron a evaporación lenta a temperatura ambiente. Todos los sólidos aislados se secaron al vacío a 40°C durante 2 horas antes del análisis. Las sales cristalinas se obtuvieron como se resume en la Tabla 7, a saber, la sal de Na Tipo A/B/C/D, la sal de K Tipo A/B/C/D/E, la sal de dietilamina Tipo A/B/C, la sal de Tris Tipo A/B, la sal de lisina Tipo A/B/C/D, la sal de amonio Tipo A/B/C/D, la sal de Mg Tipo A/B y la sal de Ca Tipo A/B/C como se confirma mediante XRPD, DSC y TGA; véanse las Figuras 7-23. La sal de Tris tipo C/D se prepararon a partir de 2-MeTHF y MeOH, respectivamente.

Tabla 7

Solvente Ácido	MeOH A	Acetonitrilo B	IPA C	THF D	EtOAc D	Acetona/H ₂ O (5:1, v/v) E
-------------------	-----------	-------------------	----------	----------	------------	---

Blanco	Ácido libre Tipo A	Ácido libre Tipo A	Ácido libre Tipo A	Ácido libre Tipo A	Ácido libre Tipo A	Ácido libre Tipo A
NaOH	Sal de Na Tipo A*	Sal de Na Tipo A	Sal de Na Tipo B	Sin sólidos	Sal de Na Tipo C#	Sal de Na Tipo D#
KOH	Sal de K Tipo C*	Sal de K Tipo A	Sal de K Tipo D*	Sal de K Tipo B	Sin sólidos aislados*	Sal de K Tipo E
Dietilamina (DEA)	Sal de DEA Tipo A*	Sal de DEA Tipo A	Sal de DEA Tipo C#	Sal de DEA Tipo B	Sal de DEA Tipo B	Sal de DEA Tipo B
TRIS	Sal de TRIS Tipo B#	Sal de TRIS Tipo A	Sal de TRIS Tipo B	Sal de TRIS Tipo B	Sal de TRIS Tipo B	Sal de TRIS Tipo B
Acetato de amonio	Sin Sólidos aislados*	Sal de NH ₄ Tipo A	Sal de NH ₄ Tipo B	Sal de NH ₄ Tipo C	Sal de NH ₄ Tipo D	Ácido libre + NH ₄ Tipo C
Lisina	Sal de Lisina Tipo A	Sal de lisina Tipo B	Sal de lisina Tipo C	Sal de lisina Tipo D	Sal de lisina Tipo D	Sal de lisina Tipo D
Glicina	Ácido libre Tipo A	Ácido libre Tipo A	Glicina Tipo A	Ácido libre Tipo A	Ácido libre Tipo A#	Ácido libre Tipo A
Mg(Ac) ₂	Sal de Mg Tipo A	Sal de Mg Tipo B	Sin sólidos aislados*	Sin sólidos aislados*	Ácido libre + señales extra	Ácido libre + señales extra
Colina	Sin sólidos aislados					
Ca(Ac) ₂	Sal de Ca Tipo A	Sal de Ca Tipo B#	Sal de Ca Tipo A + ácido libre	Sal de Ca Tipo A + ácido libre	Ácido libre Tipo A*	Ácido libre Tipo A

se observó la muestra transparente después de la agitación a temperatura ambiente y el sólido se obtuvo a través de agitación a 5°C.

* se generaron sólidos a través de evaporación a temperatura ambiente.

En algunas realizaciones, las formas sólidas provistas en la presente se pueden describir mediante sus respectivos patrones de señales de XRPD o partes de ellos. Por ejemplo, las formas sólidas se pueden describir por una, dos, tres, cuatro o cinco o más señales de XRPD $\pm 0.2^\circ 2\theta$, en donde cada señal se selecciona de aquellas señales provistas en una tabla en la presente que corresponden a la forma sólida que se está describiendo. En algunas realizaciones, las señales usadas para describir las formas sólidas de la presente se seleccionan de aquellas señales que tienen por lo menos 100 cts. La descripción del patrón de señales de XRPD de las formas sólidas de la presente puede incluir el 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 o 100% de las señales incluidas en una tabla de señales de XRPD provistas para la forma sólida particular que se está describiendo, opcionalmente en donde la tabla de señales de XRPD está limitada a aquellas señales que tienen por lo menos 100 cts. En algunas realizaciones, las señales usadas para describir las formas sólidas de la presente se seleccionan de aquellas señales de la presente que tienen una intensidad relativa de por lo menos 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 o 20% de intensidad relativa.

En algunas realizaciones, las formas sólidas provistas en la presente se pueden describir mediante el patrón de señales de

XRPD que incluye la señal de XRPD que no está dentro de $0,2^{\circ} 2\theta$ de otra forma sólida provista en la presente. Por ejemplo, la forma sólida provista en la presente incluye una señal de XRPD en una o más de las siguientes:

- 2,59 $\pm 0,2^{\circ} 2\theta$ (por ejemplo, K Tipo C),
- 5,12 $\pm 0,2^{\circ} 2\theta$ (por ejemplo, lisina Tipo B),
- 5,47 $\pm 0,2^{\circ} 2\theta$ (por ejemplo, Tris Tipo C),
- 8,66 $\pm 0,2^{\circ} 2\theta$ (por ejemplo, lisina Tipo A) o
- 39,70 $\pm 0,2^{\circ} 2\theta$ (por ejemplo, Tris Tipo D).

En algunas realizaciones, las formas sólidas provistas en la presente se pueden describir mediante un patrón de señales de XRPD que incluye una señal de XRPD que no está dentro de $0.15^{\circ} 2\theta$ de otra forma sólida provista en la presente. Por ejemplo, la forma sólida provista en la presente incluye una señal de XRPD en una o más de las siguientes:

- 2,59 $\pm 0,15^{\circ} 2\theta$ (por ejemplo, K Tipo C),
- 2,94 $\pm 0,15^{\circ} 2\theta$ (por ejemplo, Tris Tipo C),
- 3,12 $\pm 0,15^{\circ} 2\theta$ (por ejemplo, lisina Tipo B),
- 4,57 $\pm 0,15^{\circ} 2\theta$ (por ejemplo, NH_4 Tipo C),
- 4,73 $\pm 0,15^{\circ} 2\theta$ (por ejemplo, NH_4 Tipo A),
- 5,12 $\pm 0,15^{\circ} 2\theta$ (por ejemplo, lisina Tipo B),
- 5,47 $\pm 0,15^{\circ} 2\theta$ (por ejemplo, Tris Tipo C),
- 8,66 $\pm 0,15^{\circ} 2\theta$ (por ejemplo, lisina Tipo A),

26,65 $\pm 0,15^\circ$ 2 θ (por ejemplo, NH₄ Tipo A),
35,21 $\pm 0,15^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo A),
35,71 $\pm 0,15^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Na Tipo A),
37,03 $\pm 0,15^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Na Tipo B) o
39,70 $\pm 0,15^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo D).

En algunas realizaciones, las formas sólidas provistas en la presente se pueden describir mediante un patrón de señales de XRPD que incluye una señal de XRPD que no está dentro de $0,10^\circ$ 2 θ de otra forma sólida provista en la presente. Por ejemplo, la forma sólida provista en la presente incluye una señal de XRPD en una o más de las siguientes:

2,59 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, K Tipo C),
2,94 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo C),
3,12 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, lisina Tipo B),
4,57 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, NH₄ Tipo C),
4,73 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, NH₄ Tipo A),
5,12 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, lisina Tipo B),
5,47 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo C),
6,01 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, NH₄ Tipo B),
6,46 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo C),
8,26 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, material de partida),
8,66 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, lisina Tipo A),
10,44 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, lisina Tipo D),

12,16 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, DEA Tipo C),
 12,65 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, NH₄ Tipo D),
 14,39 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, NH₄ Tipo D),
 24,95 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, K Tipo E),
 26,65 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, NH₄ Tipo A),
 30,63 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, NH₄ Tipo D),
 32,84 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo B),
 33,95 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, DEA Tipo B),
 34,07 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo B),
 35,21 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo A),
 35,71 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Na Tipo A),
 36,58 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Na Tipo C),
 36,71 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, lisina Tipo D),
 37,03 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Na Tipo B) o
 39,70 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo D).

En algunas realizaciones, las formas sólidas provistas en la presente se pueden describir mediante el patrón de señales de XRPD que incluye una señal de XRPD que no está dentro de $0,2^\circ$ 2 θ de otra forma sólida provista en la presente cuando se consideran las señales de XRPD mayores de 100 cts de altura. Por ejemplo, la forma sólida provista en la presente incluye una señal de XRPD en una o más de las siguientes:

2,59 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ (por ejemplo, K Tipo C),

5,12 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ (por ejemplo, lisina Tipo B),
5,47 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo C),
8,66 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ (por ejemplo, lisina Tipo A),
32,33 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo B),
34,07 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo B),
35,05 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo B),
36,41 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ (por ejemplo, material de partida),
37,61 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo D) o
39,70 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo D).

En algunas realizaciones, las formas sólidas provistas en la presente se pueden describir mediante un patrón de señales de XRPD que incluye una señal de XRPD que no está dentro de $0,15^\circ$ 2 θ de otra forma sólida provista en la presente cuando se consideran señales de XRPD mayores de 100 cts de altura. Por ejemplo, la forma sólida provista en la presente incluye una señal de XRPD en una o más de las siguientes:

2,59 $\pm 0,15^\circ$ 2 θ (por ejemplo, K Tipo C),
2,94 $\pm 0,15^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo C),
3,12 $\pm 0,15^\circ$ 2 θ (por ejemplo, lisina Tipo B),
4,57 $\pm 0,15^\circ$ 2 θ (por ejemplo, NH₄ Tipo C),
4,73 $\pm 0,15^\circ$ 2 θ (por ejemplo, NH₄ Tipo A),
5,12 $\pm 0,15^\circ$ 2 θ (por ejemplo, lisina Tipo B),
5,47 $\pm 0,15^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo C),

$8,45 \pm 0,15^\circ 2\theta$ (por ejemplo, Tris Tipo C),
 $8,66 \pm 0,15^\circ 2\theta$ (por ejemplo, lisina Tipo A),
 $8,86 \pm 0,15^\circ 2\theta$ (por ejemplo, Tris Tipo C),
 $32,33 \pm 0,15^\circ 2\theta$ (por ejemplo, Tris Tipo B),
 $32,67 \pm 0,15^\circ 2\theta$ (por ejemplo, Tris Tipo D),
 $32,84 \pm 0,15^\circ 2\theta$ (por ejemplo, Tris Tipo B),
 $33,53 \pm 0,15^\circ 2\theta$ (por ejemplo, Tris Tipo D),
 $34,07 \pm 0,15^\circ 2\theta$ (por ejemplo, Tris Tipo B),
 $35,05 \pm 0,15^\circ 2\theta$ (por ejemplo, Tris Tipo B),
 $36,41 \pm 0,15^\circ 2\theta$ (por ejemplo, el material de partida),
 $37,61 \pm 0,15^\circ 2\theta$ (por ejemplo, Tris Tipo D),
 $38,91 \pm 0,15^\circ 2\theta$ (por ejemplo, Tris Tipo D) o
 $39,70 \pm 0,15^\circ 2\theta$ (por ejemplo, Tris Tipo D).

En algunas realizaciones, las formas sólidas provistas en la presente se pueden describir mediante el patrón de señales de XRPD que incluye una señal de XRPD que no está dentro de $0,10^\circ 2\theta$ de otra forma sólida provista en la presente cuando se consideran las señales de XRPD mayores de 100 cts de altura. Por ejemplo, la forma sólida provista en la presente incluye una señal de XRPD en una o más de las siguientes:

$2,59 \pm 0,10^\circ 2\theta$ (por ejemplo, K Tipo C),
 $2,94 \pm 0,10^\circ 2\theta$ (por ejemplo, Tris Tipo C),
 $3,12 \pm 0,10^\circ 2\theta$ (por ejemplo, lisina Tipo B),

4,57 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, NH₄ Tipo C),
4,73 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, NH₄ Tipo A),
5,12 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, lisina Tipo B),
5,47 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo C),
6,01 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, NH₄ Tipo B),
6,46 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo C),
7,95 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, NH₄ Tipo B),
8,11 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, DEA Tipo C),
8,26 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, el material de partida),
8,45 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo C),
8,66 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, lisina Tipo A),
8,86 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo C),
10,43 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, lisina Tipo D),
12,16 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, DEA Tipo C),
12,65 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, NH₄ Tipo D),
14,39 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, NH₄ Tipo D),
24,95 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, K Tipo E),
26,21 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, NH₄ Tipo A),
28,18 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, NH₄ Tipo D),
28,92 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo C),
29,04 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo B),
29,83 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo C),
29,97 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo D),
32,34 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo B),

32,67 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo D),
 32,84 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo B),
 33,53 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo D),
 34,07 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo B),
 35,05 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo B),
 36,41 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, material de partida),
 37,61 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo D),
 38,91 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo D),
 39,26 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo D) o
 39.70 $\pm 0,10^\circ$ 2 θ (por ejemplo, Tris Tipo D).

Las Tablas 8-37 proveen listados de señales, la altura y las intensidades relativas de determinados patrones de señales de XRPD de las formas sólidas identificadas en la Tabla 7.

Tabla 8. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida del ácido libre Tipo A identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [$^\circ 2\theta$] $\pm 0,2$ $\pm 0,2$ $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	4,15	1112,24	20,94%

2	5,88	280,26	5,28%
3	6,80	35,22	0,66%
4	8,26	812,46	15,30%
5	9,88	2160,76	40,69%
6	10,90	2342,58	44,11%
7	11,12	3003,95	56,56%
8	11,65	5310,79	100,00%
9	13,47	857,16	16,14%
10	14,99	636,78	11,99%
11	15,72	1484,81	27,96%
12	16,13	306,01	5,76%
13	16,49	555,48	10,46%
14	16,78	683,45	12,87%
15	17,84	1607,22	30,26%
16	18,03	2299,22	43,29%
17	18,35	1645,47	30,98%
18	18,68	1383,24	26,05%
19	19,23	1763,46	33,21%
20	19,72	2842,99	53,53%
21	20,50	1401,77	26,39%
22	21,47	500,17	9,42%
23	21,91	376,44	7,09%
24	22,23	687,68	12,95%
25	22,78	338,26	6,37%
26	23,25	1732,95	32,63%
27	24,26	486,83	9,17%
28	24,73	547,19	10,30%
29	25,24	325,80	6,13%

30	26,32	525,11	9,89%
31	27,03	112,55	2,12%
32	27,55	392,24	7,39%
33	27,98	344,06	6,48%
34	28,65	64,77	1,22%
35	29,20	142,60	2,69%
36	29,67	72,43	1,36%
37	30,16	121,07	2,28%
38	31,11	280,08	5,27%
39	31,66	147,34	2,77%
40	32,28	51,68	0,97%
41	33,15	223,95	4,22%
42	34,37	68,67	1,29%
43	34,89	72,46	1,36%
44	36,41	125,70	2,37%
45	38,22	116,99	2,20%
46	39,08	101,59	1,91%

Tabla 9. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de Tris Tipo A identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	3,75	2691,73	89,13%
2	7,52	2170,21	71,86%
3	9,48	354,45	11,74%
4	10,03	253,05	8,38%
5	11,30	8523,70	282,25%

6	11,99	1237,47	40,98%
7	14,62	562,77	18,64%
8	15,10	1430,73	47,38%
9	15,50	1320,66	43,73%
10	16,17	295,34	9,78%
11	17,28	1289,68	42,71%
12	17,59	1193,00	39,50%
13	18,10	2130,38	70,54%
14	18,67	1287,28	42,63%
15	19,05	426,03	14,11%
16	19,63	3019,93	100,00%
17	20,16	924,96	30,63%
18	20,62	187,71	6,22%
19	21,09	521,06	17,25%
20	21,71	78,11	2,59%
21	22,36	89,21	2,95%
22	22,75	1083,96	35,89%
23	23,72	525,07	17,39%
24	24,27	313,19	10,37%
25	24,62	330,74	10,95%
26	25,49	207,77	6,88%
27	26,42	14,37	0,48%
28	27,14	140,23	4,64%
29	28,41	313,89	10,39%
30	29,28	107,12	3,55%
31	30,16	99,01	3,28%
32	30,79	122,95	4,07%
33	31,81	164,27	5,44%

34	33,05	40,19	1,33%
35	33,49	69,52	2,30%
36	33,83	87,72	2,90%
37	34,32	44,79	1,48%
38	35,21	53,06	1,76%
39	37,45	74,67	2,47%

Tabla 10. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de Tris Tipo B identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	3,87	5099,14	20,63%
2	7,70	3937,12	15,93%
3	8,87	92,36	0,37%
4	9,59	521,66	2,11%
5	11,55	24721,42	100,00%
6	12,49	281,58	1,14%
7	13,35	71,72	0,29%
8	14,51	1888,61	7,64%
9	15,05	1629,27	6,59%
10	15,41	2140,39	8,66%
11	16,01	4163,15	16,84%
12	17,02	404,50	1,64%
13	17,45	1154,54	4,67%
14	17,77	1095,89	4,43%
15	18,28	6171,72	24,97%
16	18,51	955,25	3,86%

17	19,33	1677,98	6,79%
18	19,84	6106,30	24,70%
19	20,30	302,78	1,22%
20	21,07	776,82	3,14%
21	21,93	961,28	3,89%
22	23,19	5207,87	21,07%
23	23,86	434,67	1,76%
24	25,10	415,76	1,68%
25	26,04	175,55	0,71%
26	26,86	598,63	2,42%
27	27,56	538,94	2,18%
28	29,04	237,35	0,96%
29	29,43	225,79	0,91%
30	30,44	266,15	1,08%
31	31,06	276,26	1,12%
32	31,62	281,56	1,14%
33	32,34	267,70	1,08%
34	32,84	123,36	0,50%
35	34,07	210,45	0,85%
36	34,41	206,11	0,83%
37	35,05	169,00	0,68%
38	35,90	157,35	0,64%
39	37,50	71,33	0,29%
40	38,27	124,93	0,51%
41	38,89	65,05	0,26%
42	39,41	65,39	0,26%

Tabla 11. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de Tris Tipo C identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	2,94	5777,76	86,22%
2	5,47	6075,21	90,65%
3	5,89	6701,57	100,00%
4	6,46	2113,91	31,54%
5	8,45	933,26	13,93%
6	8,86	861,55	12,86%
7	9,96	6086,56	90,82%
8	10,90	4301,50	64,19%
9	11,11	2434,40	36,33%
10	11,53	475,86	7,10%
11	12,54	2929,91	43,72%
12	13,50	987,67	14,74%
13	14,81	534,20	7,97%
14	15,30	2884,43	43,04%
15	16,52	4401,03	65,67%
16	16,96	1323,54	19,75%
17	17,56	3005,88	44,85%
18	18,04	946,22	14,12%
19	18,71	490,92	7,33%
20	19,30	737,96	11,01%
21	19,98	2891,52	43,15%
22	21,10	1427,56	21,30%
23	22,01	1396,34	20,84%

24	22,29	1832,08	27,34%
25	22,55	1223,69	18,26%
26	23,09	329,21	4,91%
27	23,44	569,14	8,49%
28	23,87	912,81	13,62%
29	25,40	322,87	4,82%
30	26,81	550,69	8,22%
31	27,73	376,51	5,62%
32	27,98	265,93	3,97%
33	28,92	242,01	3,61%
34	29,83	168,43	2,51%
35	30,17	243,65	3,64%
36	30,87	127,95	1,91%
37	31,56	93,82	1,40%
38	33,24	151,96	2,27%
39	33,74	101,76	1,52%
40	34,56	68,47	1,02%
41	37,43	55,54	0,83%
42	39,33	84,36	1,26%

Tabla 12. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de Tris Tipo D identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	3,93	7760,81	62,92%
2	7,85	1525,58	12,37%
3	10,67	1346,42	10,92%

4	11,79	12334,99	100,00%
5	12,96	2924,14	23,71%
6	13,33	1454,24	11,79%
7	14,56	1750,94	14,19%
8	15,09	203,53	1,65%
9	15,71	632,80	5,13%
10	16,08	2718,37	22,04%
11	16,65	632,08	5,12%
12	17,60	4359,12	35,34%
13	18,34	1939,67	15,72%
14	19,06	1027,41	8,33%
15	19,52	2109,92	17,11%
16	19,65	2397,96	19,44%
17	20,05	505,87	4,10%
18	20,84	1075,47	8,72%
19	21,39	2055,49	16,66%
20	21,72	781,56	6,34%
21	22,74	1029,95	8,35%
22	23,23	734,22	5,95%
23	23,68	1296,42	10,51%
24	24,10	2183,08	17,70%
25	25,67	196,57	1,59%
26	26,06	183,49	1,49%
27	26,33	136,22	1,10%
28	27,19	1109,15	8,99%
29	27,70	743,40	6,03%
30	28,47	215,27	1,75%
31	29,36	201,66	1,63%

32	29,97	443,62	3,60%
33	30,42	421,52	3,42%
34	31,17	683,64	5,54%
35	31,75	444,25	3,60%
36	32,67	317,23	2,57%
37	33,53	118,37	0,96%
38	34,42	571,07	4,63%
39	35,95	215,22	1,74%
40	37,19	152,24	1,23%
41	37,61	172,89	1,40%
42	38,15	100,17	0,81%
43	38,91	130,68	1,06%
44	39,26	117,34	0,95%
45	39,70	110,40	0,90%

Tabla 13. Señales de XRPD e intensidades relativas de la forma sólida de Tris Tipo E identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	3,60	426,06	17,64%
2	7,19	152,75	6,32%
3	14,23	2415,67	100,00%
4	17,61	161,34	6,68%
5	18,22	223,69	9,26%
6	20,18	1676,40	69,40%
7	21,59	33,24	1,38%
8	22,54	622,77	25,78%

9	28,65	61,37	2,54%
10	37,19	134,09	5,55%

Tabla 14. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de Na Tipo A identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	3,93	120,49	1,67%
2	7,82	215,83	3,00%
3	9,09	131,66	1,83%
4	10,63	926,69	12,88%
5	11,73	7197,32	100,00%
6	13,19	554,63	7,71%
7	15,22	128,99	1,79%
8	15,68	907,37	12,61%
9	17,71	347,01	4,82%
10	18,07	140,20	1,95%
11	18,55	828,47	11,51%
12	19,61	677,64	9,42%
13	20,16	568,51	7,90%
14	20,86	206,84	2,87%
15	21,16	191,31	2,66%
16	22,63	91,38	1,27%
17	23,56	453,31	6,30%
18	24,70	83,04	1,15%
19	26,24	50,59	0,70%
20	31,97	34,34	0,48%

21	32,48	44,41	0,62%
22	34,69	20,71	0,29%
23	35,71	26,32	0,37%
24	36,47	33,81	0,47%

Tabla 15. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de Na Tipo B identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	3,75	346,70	2,02%
2	5,72	17155,10	100,00%
3	6,65	437,03	2,55%
4	7,86	68,41	0,40%
5	9,89	7204,15	41,99%
6	10,75	2874,15	16,75%
7	11,44	8624,33	50,27%
8	12,47	78,35	0,46%
9	13,30	436,67	2,55%
10	14,22	51,50	0,30%
11	14,89	512,06	2,98%
12	15,90	483,55	2,82%
13	16,88	215,66	1,26%
14	17,19	690,51	4,03%
15	17,43	692,77	4,04%
16	17,90	574,29	3,35%
17	18,55	130,75	0,76%
18	19,12	350,33	2,04%

19	19,83	1690,33	9,85%
20	20,37	1996,83	11,64%
21	20,71	346,43	2,02%
22	21,50	391,82	2,28%
23	22,04	331,61	1,93%
24	23,08	495,57	2,89%
25	24,17	210,24	1,23%
26	24,65	63,08	0,37%
27	25,49	297,85	1,74%
28	26,00	1780,65	10,38%
29	26,90	96,23	0,56%
30	28,43	149,32	0,87%
31	30,11	103,68	0,60%
32	31,00	41,39	0,24%
33	31,76	292,69	1,71%
34	32,58	28,10	0,16%
35	33,22	53,16	0,31%
36	34,22	35,44	0,21%
37	34,96	47,37	0,28%
38	37,03	29,57	0,17%
39	37,59	97,34	0,57%

Tabla 16. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de Na Tipo C identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	3,35	2453,80	56,45%

2	5,72	52,15	1,20%
3	9,06	386,25	8,89%
4	10,63	1457,04	33,52%
5	11,79	4347,12	100,00%
6	13,21	517,09	11,90%
7	15,23	629,31	14,48%
8	16,22	777,47	17,88%
9	17,96	1377,23	31,68%
10	19,22	1129,31	25,98%
11	19,69	626,44	14,41%
12	20,83	242,45	5,58%
13	21,17	418,94	9,64%
14	21,66	172,47	3,97%
15	23,42	296,61	6,82%
16	23,68	328,04	7,55%
17	25,36	89,32	2,05%
18	26,49	82,86	1,91%
19	27,28	86,59	1,99%
20	31,84	55,89	1,29%
21	36,58	20,49	0,47%

Tabla 17. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de Na Tipo D identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	3,70	4322,91	27,48%
2	7,36	4123,68	26,22%

3	7,66	1441,57	9,16%
4	9,17	826,58	5,25%
5	10,57	1206,82	7,67%
6	11,03	9332,42	59,33%
7	11,53	15729,57	100,00%
8	12,99	276,03	1,75%
9	14,70	1273,03	8,09%
10	15,52	432,88	2,75%
11	16,66	102,30	0,65%
12	17,60	258,62	1,64%
13	18,09	656,37	4,17%
14	18,42	374,23	2,38%
15	19,31	1237,70	7,87%
16	19,93	272,29	1,73%
17	20,85	176,39	1,12%
18	22,10	1374,28	8,74%
19	23,21	1179,88	7,50%
20	27,32	83,40	0,53%
21	27,75	102,26	0,65%
22	34,42	32,13	0,20%

Tabla 18. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de K Tipo A identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	11,48	983,26	100,00%
2	14,98	95,93	9,76%

3	15,36	71,85	7,31%
4	15,95	60,19	6,12%
5	17,40	80,27	8,16%
6	18,25	257,70	26,21%
7	19,31	147,54	15,01%
8	19,82	218,64	22,24%
9	21,94	32,89	3,34%
10	23,24	386,45	39,30%

Tabla 19. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida K Tipo B identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	5,77	168,35	67,89%
2	7,18	107,56	43,38%
3	11,29	137,96	55,64%
4	13,50	20,34	8,20%
5	17,04	95,35	38,45%
6	17,45	123,14	49,66%
7	18,84	24,54	9,90%
8	21,13	42,47	17,13%
9	21,74	89,37	36,04%
10	22,73	247,97	100,00%
11	25,77	120,55	48,61%
12	39,06	244,02	98,41%

Tabla 20. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de K Tipo C identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	2,59	129,65	30,86%
2	3,45	420,18	100,00%
3	9,90	61,35	14,60%
4	11,83	408,29	97,17%
5	13,09	123,80	29,46%
6	13,71	131,97	31,41%
7	14,96	139,72	33,25%
8	16,22	65,40	15,56%
9	17,14	135,80	32,32%
10	17,82	231,61	55,12%
11	18,56	102,00	24,28%
12	19,65	109,88	26,15%
13	20,19	86,38	20,56%
14	23,63	157,85	37,57%
15	24,39	41,75	9,94%
16	25,14	31,61	7,52%
17	30,25	78,81	18,76%
18	31,65	88,30	21,01%

Tabla 21. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de K Tipo D identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	3,53	274,82	77,60%
2	5,71	186,57	52,68%
3	7,27	211,79	59,81%
4	9,86	77,45	21,87%
5	10,95	175,56	49,58%
6	11,33	105,08	29,67%
7	12,91	148,73	42,00%
8	14,07	37,45	10,58%
9	15,79	320,36	90,46%
10	16,26	214,87	60,68%
11	17,65	354,13	100,00%
12	18,58	238,27	67,28%
13	18,98	343,93	97,12%
14	20,25	175,26	49,49%
15	21,96	139,02	39,26%
16	22,66	170,41	48,12%
17	22,91	141,39	39,93%
18	24,46	82,18	23,21%
19	25,81	25,82	7,29%
20	27,23	55,43	15,65%
21	28,45	31,41	8,87%
22	29,95	51,64	14,58%
23	31,47	48,69	13,75%
24	34,26	32,94	9,30%

Tabla 22. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de K Tipo E identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	3,63	285,55	11,03%
2	7,14	562,28	21,71%
3	10,69	2589,71	100,00%
4	11,14	424,50	16,39%
5	12,91	225,03	8,69%
6	14,23	728,05	28,11%
7	15,87	88,03	3,40%
8	17,87	199,07	7,69%
9	18,89	108,74	4,20%
10	20,52	97,48	3,76%
11	21,37	684,70	26,44%
12	22,31	90,75	3,50%
13	24,95	217,61	8,40%
14	25,87	177,05	6,84%
15	29,81	40,38	1,56%
16	39,17	82,27	3,18%

Tabla 23. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de DEA Tipo A identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	4,12	518,72	15,57%

2	5,95	331,34	9,94%
3	8,17	118,20	3,55%
4	9,80	222,10	6,66%
5	11,87	1399,55	42,00%
6	12,09	3332,51	100,00%
7	12,30	2008,37	60,27%
8	14,08	200,78	6,02%
9	15,04	183,51	5,51%
10	16,14	141,54	4,25%
11	17,48	163,04	4,89%
12	17,81	400,93	12,03%
13	18,27	964,71	28,95%
14	19,43	925,72	27,78%
15	20,22	455,44	13,67%
16	20,53	277,29	8,32%
17	21,03	140,88	4,23%
18	21,69	435,70	13,07%
19	23,39	141,17	4,24%
20	24,13	151,00	4,53%
21	24,71	81,72	2,45%
22	25,55	106,05	3,18%
23	27,15	357,88	10,74%
24	27,99	92,23	2,77%
25	30,90	152,77	4,58%
26	36,03	117,97	3,54%

Tabla 24. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de DEA Tipo B identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2θ] ±0,2	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	9,21	68,97	2,71%
2	10,77	745,84	29,34%
3	11,80	2541,77	100,00%
4	13,33	314,56	12,38%
5	15,09	1252,59	49,28%
6	15,73	171,00	6,73%
7	17,25	802,00	31,55%
8	17,58	1530,11	60,20%
9	18,08	399,41	15,71%
10	18,89	524,54	20,64%
11	19,69	1243,79	48,93%
12	20,54	191,71	7,54%
13	20,82	562,40	22,13%
14	21,65	192,69	7,58%
15	22,02	70,43	2,77%
16	23,31	379,94	14,95%
17	23,61	359,88	14,16%
18	23,97	96,05	3,78%
19	24,57	68,73	2,70%
20	25,28	135,94	5,35%
21	26,10	238,66	9,39%
22	27,07	188,24	7,41%
23	28,22	45,26	1,78%
24	29,62	76,08	2,99%
25	30,38	90,09	3,54%

26	30,99	120,80	4,75%
27	33,00	35,23	1,39%
28	33,95	27,13	1,07%
29	34,85	83,85	3,30%
30	36,36	34,08	1,34%
31	38,07	36,14	1,42%

Tabla 25. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de DEA Tipo C identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	4,05	381,97	18,59%
2	8,11	146,25	7,12%
3	12,16	2054,37	100,00%
4	14,98	271,77	13,23%
5	16,07	184,37	8,97%
6	16,99	363,74	17,71%
7	17,47	311,66	15,17%
8	18,40	415,67	20,23%
9	19,32	270,03	13,14%
10	20,18	290,33	14,13%
11	20,44	439,14	21,38%
12	21,64	113,02	5,50%
13	22,45	153,83	7,49%
14	24,61	202,17	9,84%

Tabla 26. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de lisina Tipo A identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	3,43	2797,43	47,20%
2	6,76	2959,18	49,93%
3	7,57	281,18	4,74%
4	8,66	166,67	2,81%
5	10,14	4958,94	83,67%
6	10,31	5926,61	100,00%
7	11,11	971,69	16,40%
8	13,51	2246,65	37,91%
9	14,79	558,65	9,43%
10	15,14	464,33	7,83%
11	15,85	229,69	3,88%
12	16,18	374,36	6,32%
13	16,89	494,29	8,34%
14	17,21	694,07	11,71%
15	18,06	783,56	13,22%
16	19,22	543,72	9,17%
17	19,41	676,84	11,42%
18	20,27	679,04	11,46%
19	20,68	387,62	6,54%
20	21,10	299,00	5,05%
21	22,28	469,67	7,92%
22	22,72	236,74	3,99%
23	23,07	235,69	3,98%

24	23,75	1376,54	23,23%
25	24,14	743,12	12,54%
26	24,77	216,86	3,66%
27	26,01	187,47	3,16%
28	27,19	229,63	3,87%
29	28,12	75,63	1,28%
30	28,89	54,30	0,92%
31	29,72	42,23	0,71%
32	30,73	76,83	1,30%
33	31,63	55,24	0,93%
34	34,65	29,30	0,49%

Tabla 27. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de lisina Tipo B identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	3,12	1561,94	100,00%
2	5,12	853,52	54,64%
3	18,74	83,72	5,36%
4	19,66	80,95	5,18%
5	20,65	85,89	5,50%

Tabla 28. Señales de XRPD e intensidades relativas de la forma sólida de lisina Tipo C identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2θ] ±0,2	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	3,28	77,55	2,69%
2	6,73	949,71	32,93%
3	10,17	2884,30	100,00%
4	10,95	1312,09	45,49%
5	13,38	585,84	20,31%
6	13,63	1637,21	56,76%
7	14,01	292,01	10,12%
8	15,21	360,78	12,51%
9	16,51	302,36	10,48%
10	17,08	426,44	14,78%
11	17,55	708,62	24,57%
12	18,22	255,41	8,86%
13	18,66	273,38	9,48%
14	19,02	268,15	9,30%
15	19,95	413,99	14,35%
16	20,21	386,98	13,42%
17	20,60	305,52	10,59%
18	20,96	320,20	11,10%
19	22,18	721,99	25,03%
20	22,43	442,08	15,33%
21	23,23	273,51	9,48%
22	23,73	168,31	5,84%
23	24,12	1321,00	45,80%
24	24,54	237,08	8,22%
25	25,10	161,10	5,59%

26	25,80	53,85	1,87%
27	27,15	328,10	11,38%
28	27,66	106,56	3,69%
29	28,25	45,48	1,58%
30	28,89	40,85	1,42%
31	30,18	113,04	3,92%
32	30,97	53,64	1,86%
33	32,02	77,43	2,68%
34	33,20	88,52	3,07%
35	35,92	32,85	1,14%

Tabla 29. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de lisina Tipo D identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	3,52	1250,15	40,62%
2	6,96	1138,64	37,00%
3	10,44	3077,81	100,00%
4	11,40	443,04	14,39%
5	13,93	2654,27	86,24%
6	15,21	276,51	8,98%
7	16,28	144,79	4,70%
8	17,74	592,09	19,24%
9	18,73	198,23	6,44%
10	19,32	282,05	9,16%
11	20,05	513,43	16,68%
12	20,94	831,07	27,00%

13	22,83	528,33	17,17%
14	23,60	170,55	5,54%
15	24,47	495,65	16,10%
16	27,66	85,44	2,78%
17	28,06	112,63	3,66%
18	36,71	30,45	0,99%

Tabla 30. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de glicina Tipo A identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	14,57	260,72	7,16%
2	18,03	364,05	10,00%
3	21,85	1775,00	48,77%
4	23,98	40,16	1,10%
5	25,35	3639,56	100,00%
6	29,34	534,71	14,69%
7	30,22	264,59	7,27%
8	33,68	161,19	4,43%
9	35,97	777,80	21,37%
10	39,13	602,34	16,55%

Tabla 31. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de NH₄ Tipo A identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2θ] ±0,2	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	3,30	113,95	6,87%
2	4,18	171,22	10,32%
3	4,73	1659,52	100,00%
4	6,57	113,79	6,86%
5	6,94	180,07	10,85%
6	8,04	51,90	3,13%
7	9,81	748,63	45,11%
8	10,61	664,79	40,06%
9	11,17	537,35	32,38%
10	11,55	544,89	32,83%
11	11,83	331,96	20,00%
12	12,89	169,04	10,19%
13	13,88	521,75	31,44%
14	14,21	846,17	50,99%
15	16,14	1339,73	80,73%
16	16,71	320,48	19,31%
17	17,56	267,32	16,11%
18	17,74	364,34	21,95%
19	18,43	399,42	24,07%
20	18,80	240,79	14,51%
21	19,66	604,01	36,40%
22	20,95	376,26	22,67%
23	21,37	336,06	20,25%
24	22,50	157,78	9,51%
25	22,73	265,52	16,00%

26	23,18	486,18	29,30%
27	23,73	271,43	16,36%
28	24,12	148,68	8,96%
29	24,64	433,50	26,12%
30	25,36	441,44	26,60%
31	25,86	377,40	22,74%
32	26,21	214,32	12,91%
33	26,65	71,84	4,33%
34	27,73	96,74	5,83%
35	30,09	80,21	4,83%
36	31,07	36,74	2,21%
37	34,87	20,30	1,22%

Tabla 32. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de NH₄ Tipo B identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	5,76	1086,46	86,31%
2	6,01	427,79	33,98%
3	7,52	390,79	31,04%
4	7,95	269,27	21,39%
5	10,28	1258,85	100,00%
6	11,18	446,03	35,43%
7	11,48	365,64	29,05%
8	11,93	107,85	8,57%
9	13,36	436,86	34,70%
10	13,99	137,30	10,91%

11	15,08	80,67	6,41%
12	15,93	130,00	10,33%
13	16,42	275,30	21,87%
14	16,68	375,28	29,81%
15	17,00	449,23	35,69%
16	17,24	438,94	34,87%
17	17,85	169,00	13,42%
18	18,55	71,40	5,67%
19	19,64	119,08	9,46%
20	20,14	106,43	8,45%
21	20,62	219,51	17,44%
22	22,52	325,72	25,87%
23	22,96	424,49	33,72%
24	23,64	255,73	20,31%
25	27,20	49,41	3,93%
26	30,20	40,92	3,25%

Tabla 33. Señales de XRPD e intensidades relativas de la forma sólida de NH₄ Tipo C identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2θ] ±0,2	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	3,71	561,45	52,64%
2	4,57	599,42	56,20%
3	5,68	675,10	63,30%
4	7,35	321,98	30,19%
5	8,37	59,24	5,55%
6	9,62	547,09	51,30%

7	10,98	1066,55	100,00%
8	11,33	486,24	45,59%
9	12,01	782,66	73,38%
10	13,92	361,32	33,88%
11	14,63	967,38	90,70%
12	15,13	265,27	24,87%
13	17,14	549,69	51,54%
14	18,28	496,05	46,51%
15	19,26	864,50	81,06%
16	20,74	203,40	19,07%
17	22,19	230,85	21,64%
18	22,91	185,73	17,41%
19	23,57	437,58	41,03%
20	24,78	403,29	37,81%
21	25,87	34,16	3,20%
22	27,53	57,66	5,41%
23	28,06	63,41	5,95%
24	29,05	92,85	8,71%

Tabla 34. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de NH₄ Tipo D identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2θ] ±0,2	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	8,00	83,02	7,30%
2	9,03	331,20	29,13%
3	9,56	513,38	45,16%
4	10,73	591,44	52,02%

5	11,41	1054,34	92,74%
6	12,65	238,34	20,96%
7	13,52	872,41	76,74%
8	13,90	217,52	19,13%
9	14,39	652,27	57,37%
10	15,37	276,38	24,31%
11	16,21	219,17	19,28%
12	16,56	239,82	21,09%
13	17,22	370,91	32,63%
14	18,04	961,41	84,57%
15	18,32	1136,86	100,00%
16	18,77	944,80	83,11%
17	19,03	597,49	52,56%
18	19,40	461,92	40,63%
19	20,20	173,47	15,26%
20	21,10	109,30	9,61%
21	21,79	156,86	13,80%
22	22,85	913,88	80,39%
23	23,21	626,43	55,10%
24	23,72	666,55	58,63%
25	24,36	505,97	44,51%
26	25,10	121,34	10,67%
27	25,99	56,53	4,97%
28	27,21	204,21	17,96%
29	27,72	97,66	8,59%
30	28,18	176,90	15,56%
31	28,74	59,49	5,23%
32	30,63	16,51	1,45%

33	32,95	17,61	1,55%
----	-------	-------	-------

Tabla 35. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de Mg Tipo A identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2 θ] $\pm 0,2$	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	4,07	158,68	24,36%
2	8,11	70,48	10,82%
3	9,79	201,05	30,87%
4	11,07	304,95	46,82%
5	11,57	455,79	69,97%
6	12,54	651,37	100,00%
7	13,36	54,93	8,43%
8	15,37	326,05	50,06%
9	16,48	185,88	28,54%
10	17,95	328,58	50,44%
11	19,12	177,22	27,21%
12	19,64	260,22	39,95%
13	20,46	151,71	23,29%
14	20,98	127,87	19,63%
15	23,18	82,81	12,71%

Tabla 36. Señales de XRPD e intensidades relativas de la forma sólida de Mg Tipo B identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2θ] ±0,2	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	4,14	534,00	100,00%
2	18,00	78,00	14,61%

Tabla 37. Señales de XRPD e intensidades relativas observadas de la forma sólida de Ca Tipo A identificada en la Tabla 7.

No.	Pos. [°2θ] ±0,2	Altura [cts]	Intensidad relativa
1	3,64	1390,29	100,00%
2	3,96	251,71	18,10%
3	7,30	408,56	29,39%
4	10,96	532,77	38,32%
5	11,64	210,09	15,11%
6	14,51	102,65	7,38%
7	16,60	111,28	8,00%
8	17,86	136,88	9,85%
9	19,44	151,95	10,93%
10	27,75	32,03	2,30%
11	28,70	25,04	1,80%

A menos que se indique de otro modo, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades como el peso molecular, las condiciones de la reacción, etc., utilizadas en la memoria descriptiva y las reivindicaciones se deben comprender como modificadas en todos los casos por el término

"alrededor". Como se utilizan en la presente, los términos "alrededor" y "aproximadamente" significan en el 10 al 15%, preferentemente en el 5 al 10%. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar según las propiedades deseadas que se intentan obtener mediante la presente invención. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe interpretarse por lo menos a la luz del número de dígitos significativos informados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo normales. Sin perjuicio de que los rangos numéricos y los parámetros que exponen el alcance amplio de la invención son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos específicos se informan tan precisamente como es posible. Sin embargo, todos los valores numéricos contienen implícitamente ciertos errores que resultan necesariamente de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de ensayo.

Los términos "un", "una", "el" y "la" y referentes similares utilizados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se debe interpretar que cubren el singular y el plural, a menos que se indique de otro modo en la presente o

que esté claramente contradicho por el contexto. La recitación de rangos de valores en la presente simplemente está destinada a servir como un método abreviado de referirse individualmente a cada valor por separado que está en el rango. A menos que se indique de otro modo en la presente, cada valor individual se incorpora en la descripción como si se recitara individualmente en la presente. Todos los métodos descritos en la presente se pueden realizar en cualquier orden adecuado, a menos que se indique de otro modo en la presente o que esté claramente contradicho por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o de lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "como, por ejemplo") provisto en la presente simplemente ha de iluminar mejor la invención y no plantea una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otro modo. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva se debe interpretar que indique ningún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

Los agrupamientos de elementos o realizaciones alternativas de la invención divulgada en la presente no se deben interpretar como limitaciones. Cada miembro del grupo se puede citar y reivindicar individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos hallados en la presente. se anticipa que uno o más miembros de un grupo se pueden incluir o eliminar de un grupo por motivos de conveniencia y/o

patentabilidad. Cuando ocurre cualquiera de dichas inclusiones o eliminaciones, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo modificado que por lo tanto cumple con la descripción por escrito de todos los grupos de Markush utilizados en las reivindicaciones adjuntas.

En la presente se describen ciertas realizaciones de la presente invención, que incluyen la mejor modalidad conocida para los inventores de llevar a cabo la invención. Naturalmente, las variantes en estas realizaciones descritas se harán evidentes para los expertos en el arte tras la lectura de la descripción precedente. El inventor espera que los expertos en el arte empleen dichas variantes según corresponda y los inventores desean que la invención se practique de otro modo descrito específicamente en la presente. Por consiguiente, la presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del objeto recitado en las reivindicaciones adjuntas a la presente según lo permitido por la ley aplicable. Además, todas las combinaciones de los elementos descritos anteriormente en todas las posibles variantes de ella están comprendidas por la invención, a menos que se indique de otro modo en la presente o que esté claramente contradicho por el contexto.

Las realizaciones específicas divulgadas en la presente pueden limitarse más en las reivindicaciones utilizando la expresión que consiste en o que consiste esencialmente en. Cuando se

utiliza en las reivindicaciones, sea presentadas o agregadas según una modificación, el término de transición "que consiste en" excluye cualquier elemento, paso o ingrediente no especificado en las reivindicaciones. El término de transición "que consiste esencialmente en" limita el alcance de una reivindicación a los materiales o pasos especificados y aquellos que no afectan esencialmente las características básicas y novedosas. Las realizaciones de la invención así reivindicada se describen implícita o expresamente y se permiten en la presente. Además, se han hecho numerosas referencias a patentes y publicaciones impresas en toda esta memoria descriptiva. Cada una de dichas referencias y publicaciones impresas citadas anteriormente se incorpora individualmente en la presente por referencia en su totalidad.

Por último, se debe comprender que las realizaciones de la invención divulgada en la presente son ilustrativas de los principios de la presente invención. Otras modificaciones que se pueden emplear están en el alcance de la invención. Por lo tanto, por ejemplo, pero no como limitación, se pueden utilizar otras configuraciones de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la presente. Por consiguiente, la presente invención no se limita a aquello que se muestra y se describe precisamente.