

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 913 111**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2016 PCT/US2016/013356**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2016 WO16118396**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2016 E 16703009 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2022 EP 3247711**

54 Título: **Novedosas sales y polimorfos de SCY-078**

30 Prioridad:

19.01.2015 WO PCT/CN2015/070967

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

31.05.2022

73 Titular/es:

**SCYNEXIS, INC. (100.0%)
Post Office Box 12878
Research Triangle Park, NC 27709-2878, US**

72 Inventor/es:

ZHANG, YI

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

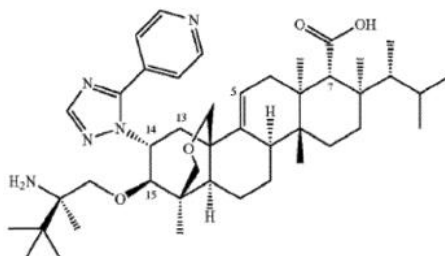
ES 2 913 111 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Novedosas sales y polimorfos de SCY-078

5 SCY-078 (o "compuesto 1") es un inhibidor de la glucano sintasa útil como compuesto antifúngico. SCY-078 es útil para tratar, entre otras cosas, candidiasis invasiva y aspergilosis invasiva. Otras utilidades antimicrobianas de SCY-078 se divulgan, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos No. 8,188,085. SCY-078 tiene la siguiente estructura química:



10 El documento WO2010/019203 divulga nuevos derivados de enfumafungina, junto con sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables. También se divulgan composiciones que comprenden tales compuestos, métodos para preparar tales compuestos y métodos para usar tales compuestos como agentes antifúngicos y/o inhibidores de (1,3)-β-D-glucano sintasa. Los compuestos divulgados, sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables, así como las composiciones que comprenden tales compuestos, sales, hidratos y profármacos, son útiles para tratar y/o prevenir infecciones fúngicas y enfermedades y afecciones asociadas.

15 La presente divulgación está dirigida a sales de citrato de SCY-078 y polimorfos de esas sales. En otra realización, las sales y polimorfos de las mismas exhiben ciertas solubilidades cinéticas. Las solubilidades cinéticas más altas pueden ser importantes en formulaciones, tales como formulaciones intravenosas. En aún otra realización, las sales y polimorfos de las mismas exhiben ciertas higroscopicidades. Se ha encontrado que la higroscopicidad juega un papel importante en la preparación de formas farmacéuticas sólidas y la selección de excipientes. La presente divulgación se refiere además, entre otras cosas, a métodos para preparar sales de citrato de SCY-078 y sus polimorfos.

20 La presente divulgación se dirige adicionalmente, entre otras cosas, a composiciones farmacéuticas que comprenden sales de citrato de SCY-078 y sus polimorfos. En otra realización, la divulgación se refiere a métodos para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden sales de citrato de SCY-078 y sus polimorfos adecuados para inyección o administración intravenosa. En otra realización más, la presente divulgación se refiere a las sales de citrato de la presente invención para su uso en el tratamiento de infecciones fúngicas mediante la administración de sales de citrato de SCY-078 y sus polimorfos.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo "XRPD" del fosfato de SCY-078 del Ejemplo 1 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 2 es una curva de DSC y una curva de TGA del fosfato de SCY-078 del Ejemplo 1 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 3 es una XRPD de base libre cristalina de SCY-078 (desolvatado de MeOH), lote 1 del Ejemplo 2 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 4 es una curva de DSC y una curva de TGA de la base libre cristalina de SCY-078 (desolvatado de MeOH), lote 1 del Ejemplo 2 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 5 es una XRPD de base libre cristalina de SCY-078 (desolvatado de MeOH), lote 2 del Ejemplo 2 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 6 es una curva de DSC y una curva de TGA de la base libre amorfa de SCY-078 del Ejemplo 3 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 7 es una XRPD del SCY-078 HCl tipo A del Ejemplo 7 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 8 es una curva de DSC y una curva de TGA del SCY-078 HCl tipo A del Ejemplo 7 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 9 es una XRPD del citrato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 8.

La Fig. 10 es una curva de DSC y una curva de TGA del citrato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 8.

La Fig. 11 es una XRPD del hipurato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 9 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 12 es una curva de DSC y una curva de TGA del hipurato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 9 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 13 es una XRPD del hipurato de SCY-078 tipo B del Ejemplo 10 superpuesta a una XRPD del hipurato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 9 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 14 es una curva de DSC y una curva de TGA del hipurato de SCY-078 tipo B del Ejemplo 10 (no de acuerdo con la invención).

- La Fig. 15 es una XRPD del hipurato de SCY-078 tipo C del Ejemplo 11 (no de acuerdo con la invención) superpuesta a las XRPD del hipurato de SCY-078 tipo A, hipurato tipo B e hipurato tipo B calentado a 175 °C.
- La Fig. 16 es una curva de un ciclo de DSC del hipurato de SCY-078 tipo B y del hipurato de SCY-078 tipo C del Ejemplo 11 (no de acuerdo con la invención).
- 5 La Fig. 17 es una XRPD del fumarato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 12 (no de acuerdo con la invención).
- La Fig. 18 es una curva de DSC y una curva de TGA del fumarato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 12 (no de acuerdo con la invención).
- La Fig. 19 es una XRPD del fumarato de SCY-078 tipo B del Ejemplo 13 (no de acuerdo con la invención).
- La Fig. 20 es una curva de DSC y una curva de TGA del fumarato de SCY-078 tipo B del Ejemplo 13 (no de acuerdo con la invención).
- 10 La Fig. 21 es una XRPD del glicolato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 14 (no de acuerdo con la invención).
- La Fig. 22 es una curva de DSC y una curva de TGA del glicolato tipo A de SCY-078 del Ejemplo 14 (no de acuerdo con la invención).
- La Fig. 23 es una XRPD del mesilato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 15 (no de acuerdo con la invención).
- 15 La Fig. 24 es una curva de DSC y una curva de TGA del mesilato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 15 (no de acuerdo con la invención).
- La Fig. 25 es una XRPD de SCY-078 cálcico tipo A del Ejemplo 16 (no de acuerdo con la invención).
- La Fig. 26 es una curva de DSC y una curva de TGA de SCY-078 cálcico tipo A del Ejemplo 16 (no de acuerdo con la invención).
- 20 La Fig. 27 es una XRPD del hipurato de SCY-078 tipo B aumentado del Ejemplo 17 (no de acuerdo con la invención).
- La Fig. 28 es una curva de DSC y una curva de TGA del hipurato de SCY-078 tipo B aumentado del Ejemplo 17 (no de acuerdo con la invención).
- La Fig. 29 es un gráfico de una isoterma de DVS del hipurato de SCY-078 tipo B aumentado del Ejemplo 17 (no de acuerdo con la invención).
- 25 La Fig. 30 es una XRPD del hipurato de SCY-078 tipo B aumentado antes de DVS, después de DVS, y comparado con el hipurato tipo A del Ejemplo 17 (no de acuerdo con la invención).
- La Fig. 31 es una XRPD del fumarato de SCY-078 tipo A aumentado del Ejemplo 18 (no de acuerdo con la invención).
- La Fig. 32 es una curva de DSC y una curva de TGA del fumarato de SCY-078 tipo A aumentado del Ejemplo 18 (no de acuerdo con la invención).
- 30 La Fig. 33 es un gráfico de la isoterma de DVS del fumarato SCY-078 tipo A aumentado del Ejemplo 18 (no de acuerdo con la invención).
- La Fig. 34 es una XRPD del mesilato de SCY-078 tipo A aumentado del Ejemplo 19 (no de acuerdo con la invención).
- La Fig. 35 es una curva de DSC y una curva de TGA del mesilato SCY-078 tipo A aumentado del Ejemplo 19 (no de acuerdo con la invención).
- 35 La Fig. 36 es un gráfico de la isoterma de DVS del mesilato de SCY-078 tipo A aumentado del Ejemplo 19 (no de acuerdo con la invención).
- La Fig. 37 es una XRPD del fosfato de SCY-078 tipo A aumentado del Ejemplo 20 (no de acuerdo con la invención).
- La Fig. 38 es una curva de DSC y una curva de TGA del fosfato de SCY-078 tipo A aumentado del Ejemplo 20 (no de acuerdo con la invención).
- 40 La Fig. 39 es un gráfico de la isoterma de DVS del fosfato de SCY-078 tipo A aumentado del Ejemplo 20 (no de acuerdo con la invención).
- La Fig. 40 es una XRPD del citrato SCY-078 tipo A aumentado del Ejemplo 21.
- La Fig. 41 es una curva de DSC y una curva de TGA del citrato de SCY-078 tipo A aumentado del Ejemplo 21.
- La Fig. 42 es un gráfico de la isoterma de DVS del citrato SCY-078 tipo A aumentado del Ejemplo 21.
- 45 La Fig. 43 es una XRPD del citrato de SCY-078 tipo A aumentado del Ejemplo 26.
- La Fig. 44 es una curva de DSC y una curva de TGA del citrato de SCY-078 tipo A aumentado del Ejemplo 26.
- La Fig. 45 es una XRPD del citrato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 38.
- La Fig. 46 es una curva de DSC y una curva de TGA del citrato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 38.
- La Fig. 47 es un gráfico de la isoterma de DVS del citrato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 38.
- 50 La Fig. 48 es una XRPD del citrato SCY-078 tipo A después del desarrollo del proceso del Ejemplo 38.
- La Fig. 49 es una curva de DSC y una curva de TGA del citrato de SCY-078 tipo A después del desarrollo del proceso del Ejemplo 38.
- La Fig. 50 es un gráfico de la isoterma DVS del citrato de SCY-078 tipo A después del desarrollo del proceso del Ejemplo 38.
- 55 La Fig. 51 es una XRPD del citrato de SCY-078 tipo B del Ejemplo 39.
- La Fig. 52 es una curva de DSC y una curva de TGA del citrato de SCY-078 tipo B del Ejemplo 39.
- La Fig. 53 es una XRPD del citrato de SCY-078 tipo E del Ejemplo 40.
- La Fig. 54 es una XRPD del citrato de SCY-078 tipo E del Ejemplo 40 antes y después del almacenamiento.
- La Fig. 55 es una XRPD del citrato de SCY-078 tipo F del Ejemplo 41.
- 60 La Fig. 56 es una curva de DSC y una curva de TGA del citrato de SCY-078 tipo F del Ejemplo 41.
- La Fig. 57 es una XRPD del citrato de SCY-078 tipo M del Ejemplo 42.
- La Fig. 58 es una curva de DSC y una curva de TGA del citrato de SCY-078 tipo M del Ejemplo 42.
- La Fig. 59 es un gráfico de la isoterma de DVS del citrato SCY-078 tipo M del Ejemplo 42.
- La Fig. 60 es una XRPD del citrato de SCY-078 tipo M del Ejemplo 42 a temperaturas variables.
- 65 La Fig. 61 es una XRPD del citrato de SCY-078 tipo N del Ejemplo 43.
- La Fig. 62 es una XRPD del citrato de SCY-078 tipo N del Ejemplo 43 antes y después del secado.

- La Fig. 63 es una XRPD del citrato de SCY-078 tipo O del Ejemplo 44.
La Fig. 64 es una XRPD del citrato de SCY-078 tipo Q del Ejemplo 45.
La Fig. 65 es una XRPD del citrato de SCY-078 tipo Q del Ejemplo 45 antes y después del secado.
La Fig. 66 es una XRPD del citrato de SCY-078 tipo R del Ejemplo 46.
5 La Fig. 67 es una XRPD del citrato de SCY-078 tipo R del Ejemplo 46 antes y después del secado.
La Fig. 68 es una XRPD del citrato de SCY-078 tipo S del Ejemplo 47.
La Fig. 69 es una curva de DSC y una curva de TGA del citrato de SCY-078 tipo S del Ejemplo 47.
La Fig. 70 es un gráfico de la isoterma de DVS del citrato de SCY-078 tipo S del Ejemplo 47.
La Fig. 71 es una XRPD del citrato de SCY-078 tipo S del Ejemplo 47 a temperaturas variables.
10 La Fig. 72 muestra los patrones de XRPD del citrato de SCY-078 tipos C, I, J y P del Ejemplo 48.
La Fig. 73 muestra los patrones de XRPD de la conversión de la suspensión del citrato de SCY-078 tipo A o tipo B a tipo N del ejemplo 50.
La Fig. 74 muestra los patrones de XRPD del citrato de SCY-078 tipo Q después del secado del Ejemplo 50.
La Fig. 75 muestra los patrones de XRPD del citrato de SCY-078 tipos R, E y M del Ejemplo 51.
15 La Fig. 76 muestra los patrones de XRPD de la suspensión de citrato de SCY-078 tipo M en acetona del Ejemplo 51.
La Fig. 77 muestra los patrones de XRPD de la suspensión de citrato de SCY-078 tipo M en acetonitrilo del Ejemplo 51.
La Fig. 78 muestra los patrones de XRPD de la suspensión de citrato de SCY-078 tipo M en MeOH/IPAc del Ejemplo 51.
20 La Fig. 79 muestra los patrones de XRPD de la suspensión de citrato de SCY-078 tipo M en heptano del Ejemplo 51.
La Fig. 80 muestra los patrones de XRPD del citrato de SCY-078 tipo M después de la prueba de estabilidad del Ejemplo 52.
La Fig. 81 muestra los patrones de XRPD del citrato de SCY-078 tipo S después de la prueba de estabilidad del Ejemplo 52.
25 La Fig. 82 es una XRPD del citrato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 53.
La Fig. 83 es una curva de DSC y una curva de TGA del citrato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 53.
La Fig. 84 es una curva de DSC y una curva de TGA del citrato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 53.
La Fig. 85 es una XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 54 (no de acuerdo con la invención).
La Fig. 86 es una curva de DSC y una curva de TGA del trifluoroacetato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 54 (no de
30 acuerdo con la invención).
La Fig. 87 es una XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo A antes y después del almacenamiento del Ejemplo 54 (no de acuerdo con la invención).
La Fig. 88 es una XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo B del Ejemplo 55 (no de acuerdo con la invención).
La Fig. 89 es una curva de DSC y una curva de TGA del trifluoroacetato de SCY-078 tipo B del Ejemplo 55 (no de
35 acuerdo con la invención).
La Fig. 90 es una curva de DVS del trifluoroacetato de SCY-078 tipo B del Ejemplo 55 (no de acuerdo con la invención).
La Fig. 91 es una superposición de XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo B antes y después de DVS del Ejemplo 55 (no de acuerdo con la invención).
La Fig. 92 es una superposición de XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo B con humedad relativa variable del
40 ejemplo 55 (no de acuerdo con la invención).
La Fig. 93 es una superposición de VT-XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 55 (no de acuerdo con la invención).
La Fig. 94 es una XRPD del SCY-078 HCl tipo I del Ejemplo 56 (no de acuerdo con la invención).
La Fig. 95 es una curva de DSC y una curva de TGA del SCY-078 HCl tipo I del Ejemplo 56 (no de acuerdo con la
45 invención).
La Fig. 96 es una curva de DVS del SCY-078 HCl tipo I del Ejemplo 56 (no de acuerdo con la invención).
La Fig. 97 es una superposición de XRPD del SCY-078 HCl tipo I antes y después de DVS del Ejemplo 56 (no de acuerdo con la invención).
La Fig. 98 es una XRPD del SCY-078 HCl tipo II del Ejemplo 57 (no de acuerdo con la invención).
50 La Fig. 99 es una curva de DSC y una curva de TGA del SCY-078 HCl tipo II del Ejemplo 57 (no de acuerdo con la invención).
La Fig. 100 muestra las curvas de solubilidad cinética del trifluoroacetato de SCY-078 tipos A y B y del SCY-078 HCl tipo I en SGF del Ejemplo 58 (no de acuerdo con la invención).
La Fig. 101 es una superposición de XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo A en SGF del Ejemplo 58 (no de
55 acuerdo con la invención).
La Fig. 102 es una superposición de XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo B en SGF del Ejemplo 58 (no de acuerdo con la invención).
La Fig. 103 es una superposición de XRPD del SCY-078 HCl tipo I en SGF del Ejemplo 58 (no de acuerdo con la invención).
60 La Fig. 104 muestra las curvas de solubilidad cinética del trifluoroacetato de SCY-078 tipos A y B y del SCY-078 HCl tipo I del Ejemplo 59 (no de acuerdo con la invención).
La Fig. 105 es una superposición de XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 59 (no de acuerdo con la invención).
La Fig. 106 es una superposición de XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo B del Ejemplo 59 (no de acuerdo con
65 la invención).
La Fig. 107 es una superposición de XRPD del SCY-078 HCl tipo I del Ejemplo 59 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 108 muestra las curvas de solubilidad cinética del trifluoroacetato de SCY-078 tipos A y B y del SCY-078 HCl tipo I del Ejemplo 60 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 109 es una superposición de XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 60 (no de acuerdo con la invención).

5 La Fig. 110 es una superposición de XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo B del Ejemplo 60 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 111 es una superposición de XRPD del SCY-078 HCl tipo I del Ejemplo 60 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 112 muestra las curvas de solubilidad cinética del trifluoroacetato de SCY-078 tipos A y B y del SCY-078 HCl tipo I del Ejemplo 61 (no de acuerdo con la invención).

10 La Fig. 113 es una superposición de XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 61 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 114 es una superposición de XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo B del Ejemplo 61 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 115 es una superposición de XRPD del SCY-078 HCl tipo I del Ejemplo 61 (no de acuerdo con la invención).

15 La Fig. 116 muestra las curvas de solubilidad cinética del trifluoroacetato de SCY-078 tipos A y B y del SCY-078 HCl tipo I del Ejemplo 62 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 117 es una superposición de XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 62 (no de acuerdo con la invención).

20 La Fig. 118 es una superposición de XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo B del Ejemplo 62 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 119 es una superposición de XRPD del SCY-078 HCl tipo I del Ejemplo 62 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 120 es una superposición de XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo A a 25°C/60% de HR del Ejemplo 63 (no de acuerdo con la invención).

25 La Fig. 121 es una superposición de XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo A a 40°C/75% de HR del Ejemplo 63 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 122 es una superposición de XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo A a 60°C del Ejemplo 63 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 123 es una superposición de XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo B a 25°C/60% de HR del Ejemplo 63 (no de acuerdo con la invención).

30 La Fig. 124 es una superposición de XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo B a 40°C/75% de HR del Ejemplo 63 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 125 es una superposición de XRPD del trifluoroacetato de SCY-078 tipo B a 60°C del Ejemplo 63 (no de acuerdo con la invención).

35 La Fig. 126 es una superposición de XRPD del SCY-078 HCl tipo I a 25°C/60% de HR del Ejemplo 63 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 127 es una superposición de XRPD del SCY-078 HCl tipo I a 40°C/75% de HR del Ejemplo 63 (no de acuerdo con la invención).

La Fig. 128 es una superposición de XRPD del SCY-078 HCl tipo I a 60°C del Ejemplo 63 (no de acuerdo con la invención).

40 Descripción detallada

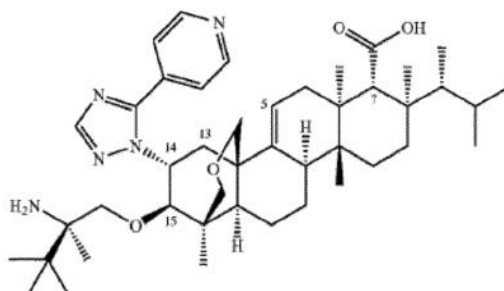
Todos los números utilizados en este documento, incluidos los de los ejemplos y reivindicaciones, deben entenderse modificados por el término "aproximadamente", a menos que se indique lo contrario, tal como con una precisión específica. A menos que se indique expresamente lo contrario, todos los intervalos citados en este documento son inclusivos.

45

Como se usa en este documento, las formas singulares "un", "uno, una" y "el, la" incluyen una referencia plural a menos que el contexto indique lo contrario.

Los términos "SCY-078" y "compuesto 1" se refieren al compuesto que se muestra a continuación y se refieren a la forma de base libre a menos que se indique lo contrario. Otro nombre para SCY-078 es ácido (1S,4aR,6aS,7R,8R, 10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[[(2R)-2-amino-2,3,3-trimetilbutil]oxi]-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-14-[5-(4-piridinil)-1H-1, 2,4-triazol-1-il]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-dodecahidro-1,6a,8,10a-tetrametil-4H-4a-propano-2H-fenantro[1,2 -c]pirano-7-carboxílico.

50



El término "HCl" se refiere al ácido clorhídrico. El término "Ca" se refiere al calcio.

Debe entenderse que los términos "sal farmacéuticamente aceptable" y similares incluyen, pero no se limitan a, sales de citrato, sales del hipurato, sales de fumarato, sales de glicolato, sales de mesilato y sales de calcio.

5 Como se usa en el presente documento, frases tales como "sal de SCY-078", "sales de SCY-078", "sal de SCY-078 farmacéuticamente aceptable" y "sales de los mismos farmacéuticamente aceptables" deben entenderse que son sales en varias formas, por ejemplo, los polimorfos divulgados en este documento. Además, como se usa en el presente documento, frases tales como "fosfato de SCY-078", "citrato de SCY-078", "hipurato de SCY-078", "glicolato de SCY-078", "mesilato de SCY-078", "fumarato de SCY-078", y "SCY-078 cálcico" deben entenderse como sales en diversas formas, por ejemplo, los polimorfos divulgados en el presente documento.

10 El término "disolvente" y similares se refieren a cualquier disolvente acuoso u orgánico apropiado. Los disolventes incluyen, pero no se limitan a, metanol, ácido acético, tetrahidrofurano, 2 metil-tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, n-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, alcohol isopropílico, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo, agua y mezclas de los mismos.

15 El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" y similares se refieren a un ingrediente que es compatible con SCY-078 y no es perjudicial para la salud del paciente. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: vehículos y disolventes acuosos, tales como agua, soluciones salinas y alcoholes; tampones; agentes tensioactivos; agentes dispersantes; diluyentes inertes; conservantes; agentes de suspensión; agentes emulsionantes; demulcentes; agentes espesantes; agentes emulsionantes; antioxidantes; y agentes estabilizantes. Otros ingredientes adicionales que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas de la divulgación son generalmente conocidos en la técnica y pueden describirse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania.

20 El término "inyección" y similares se refieren a la inserción de una composición en el cuerpo mediante jeringa, aguja hueca o similar. El término "inyección" y similares incluyen, pero no se limitan a, inyecciones intravenosas, incluidas las que implican la administración usando una bolsa IV que contiene un diluyente.

25 El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad del ingrediente activo que, cuando se administra a un sujeto, alivia al menos algunos de los síntomas o detiene la progresión de la enfermedad o afección identificada. Los términos "enfermedad" o "afección" incluyen, pero no se limitan a, infecciones tales como infecciones fúngicas. Los ejemplos de cantidades de dosificación se pueden encontrar, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos No. 8,188,085.

El término "Å" se refiere a angstroms. Términos tales como "2θ" o "2 Th". se refieren a grados 2 theta.

30 Debe entenderse que los picos de XRPD mencionados en el presente documento reflejan una precisión de ± 0.2 para los picos 2 theta y la precisión equivalente para los espaciados d de acuerdo con la ley de Bragg. La presente divulgación también incorpora completamente la sección 941 de la Farmacopea de los Estados Unidos. El Formulario Nacional de 2014 (USP 37/NF 32, volumen 1) relativo a la caracterización de sólidos cristalinos y parcialmente cristalinos por difracción de rayos X en polvo.

35 La presente divulgación se refiere, entre otras cosas, a las sales de citrato de SCY-078. En una realización adicional, la sal es citrato de SCY-078 tipo A.

40 La presente divulgación se refiere además a las sales de citrato de SCY-078 que tienen una pureza química de al menos el 90 %. En otra realización, las sales de citrato de SCY-078 tienen una pureza química de al menos el 95 %. En otra realización, las sales de citrato de SCY-078 tienen una pureza química de al menos el 98 %. En otra realización más, las sales de citrato de SCY-078 tienen una pureza química de al menos el 99 %.

45 La presente divulgación también se relaciona con las sales de citrato de SCY-078 que tienen una solubilidad cinética de al menos 2 mg/mL a las 4 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5. En una realización, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de al menos 4 mg/mL a las 4 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5. En otra realización, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de 2 mg/mL a 5 mg/mL a las 4 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5. En otra realización más, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de 4 mg/mL a 5 mg/mL a las 4 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5. En otra realización más, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética mayor que la de SCY-078 (como base libre) a las 4 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5.

50 La presente divulgación se refiere además a las sales de citrato de SCY-078 que tienen una solubilidad cinética de al menos 2 mg/mL a las 24 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5. En una realización, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de al menos 4 mg/mL a las 24 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5. En otra realización, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de al menos 8 mg/mL a las 24 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5. En una realización adicional, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de 2 mg/mL a 9 mg/mL a las 24 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5. En otra realización más, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de 4 mg/mL a 9 mg/mL a las 24 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5. En

otra realización más, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de 8 mg/mL a 9 mg/mL a las 24 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5.

5 La presente divulgación se refiere además a las sales de citrato de SCY-078, en las que la sal tiene una solubilidad cinética de 2 mg/mL a 5 mg/mL a las 4 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5. En una realización, la divulgación se refiere a las sales de citrato de SCY-078, en las que la sal tiene una solubilidad cinética de 4 mg/mL a 5 mg/mL a las 4 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5.

10 En otra realización más, la divulgación se refiere a las sales de citrato de SCY-078, en las que la sal tiene una solubilidad cinética de 2 mg/mL a 9 mg/mL a las 24 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5. En otra realización más, la divulgación también se refiere a las sales de citrato de SCY-078, en las que la sal tiene una solubilidad cinética de 4 mg/mL a 9 mg/mL a las 24 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5. En otra realización, la divulgación se refiere a las sales de citrato de SCY-078, en las que la sal tiene una solubilidad cinética de 8 mg/mL a 9 mg/mL a las 24 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5.

15 La presente divulgación se refiere además a las sales de citrato de SCY-078 que tienen una solubilidad cinética de al menos 2 mg/mL a las 4 horas en tampón de fosfato a pH 6.0. En una realización, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de al menos 4 mg/mL a las 4 horas en tampón de fosfato a pH 6.0. En otra realización, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de 2 mg/mL a 5 mg/mL a las 4 horas en tampón de fosfato a pH 6.0. En otra realización más, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de 4 mg/mL a 5 mg/mL a las 4 horas en tampón de fosfato a pH 6.0.

20 En otra realización más, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de al menos 4.5 mg/mL a las 24 horas en tampón de fosfato a pH 6.0. En una realización, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de al menos 7 mg/mL a las 24 horas en tampón de fosfato a pH 6.0. En otra realización, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de 4.5 mg/mL a 8 mg/mL a las 24 horas en tampón de fosfato a pH 6.0. En otra realización más, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de 7 mg/mL a 8 mg/mL a las 24 horas en tampón de fosfato a pH 6.0.

25 La presente divulgación se refiere además a las sales de citrato de SCY-078, en las que la sal tiene una solubilidad cinética de 1 mg/mL a 5 mg/mL a las 4 horas en tampón de fosfato a pH 6.0. En una realización, la divulgación se refiere a las sales de citrato de SCY-078, en las que la sal tiene una solubilidad cinética de 4 mg/mL a 5 mg/mL a las 4 horas en tampón de fosfato a pH 6.0.

30 En otra realización, la divulgación se refiere a las sales de citrato de SCY-078, en las que la sal tiene una solubilidad cinética de 4 mg/mL a 8 mg/mL a las 24 horas en tampón de fosfato a pH 6.0. En otra realización más, la divulgación se refiere a las sales de citrato de SCY-078, en las que la sal tiene una solubilidad cinética de 7 mg/mL a 8 mg/mL a las 24 horas en tampón de fosfato a pH 6.0.

35 La presente divulgación se refiere además a las sales de citrato de SCY-078 que tienen una solubilidad cinética de al menos 16 mg/mL en 1 hora en medio de SGF. En una realización, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de al menos 17 mg/mL en 1 hora en medio de SGF. En otra realización, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de al menos 18 mg/mL en 1 hora en medio de SGF. En otra realización más, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de al menos 20 mg/mL en 1 hora en medio de SGF.

40 La presente divulgación se refiere además a las sales de citrato de SCY-078 que tienen una solubilidad cinética de 17 mg/mL a 21 mg/mL en 1 hora en medio de SGF. En otra realización, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de 18 mg/mL a 21 mg/mL en 1 hora en medio de SGF. En otra realización más, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de 20 mg/mL a 21 mg/mL en 1 hora en medio de SGF.

45 La presente divulgación se refiere además a las sales de citrato de SCY-078, en las que la sal tiene una solubilidad cinética de 12 mg/mL a 21 mg/mL en 1 hora en medio de SGF. En una realización, la divulgación se refiere a las sales de citrato de SCY-078, en las que la sal tiene una solubilidad cinética de 13 mg/mL a 21 mg/mL en 1 hora en medio de SGF. En otra realización, la divulgación se refiere a las sales de citrato de SCY-078, en las que la sal tiene una solubilidad cinética de 18 mg/mL a 21 mg/mL en 1 hora en medio de SGF. En otra realización más, la divulgación se refiere a las sales de citrato de SCY-078, en las que la sal tiene una solubilidad cinética de 20 mg/mL a 21 mg/mL en 1 hora en medio de SGF.

50 La presente divulgación también se relaciona con las sales de citrato de SCY-078 que tienen una solubilidad cinética de al menos 17 mg/mL a las 24 horas en medio de FaSSIF. En una realización, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de al menos 22 mg/mL a las 24 horas en medio de FaSSIF. En otra realización, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de 17 mg/mL a 22 mg/mL a las 24 horas en medio de FaSSIF. En otra realización más, las sales de citrato de SCY-078 tienen una solubilidad cinética de 21 mg/mL a 22 mg/mL a las 24 horas en medio de FaSSIF.

55 La presente divulgación se refiere además a las sales de citrato de SCY-078, en las que la sal tiene una solubilidad cinética de 17 mg/mL a 22 mg/mL a las 24 horas en medio de FaSSIF. En una realización, la divulgación se refiere a

las sales de citrato de SCY-078, en las que la sal tiene una solubilidad cinética de 21 mg/mL a 22 mg/mL a las 24 horas en medio de FaSSIF.

5 La presente divulgación también se refiere a las sales de citrato de SCY-078 que tienen cualquiera de las solubilidades cinéticas divulgadas y que tienen una sorción de agua de no más del 7 % a 25 °C y 80 % de humedad relativa determinada por DVS. En otra realización, las sales de citrato de SCY-078 tienen una sorción de agua de 2 % a 7 % a 25 °C y 80 % de humedad relativa determinada por DVS. En otra realización, las sales de citrato de SCY-078 tienen una sorción de agua de 3 % a 7 % a 25 °C y 80 % de humedad relativa determinada por DVS. En otra realización más, las sales de citrato de SCY-078 tienen una sorción de agua de 6 % a 7 % a 25 °C y 80 % de humedad relativa determinada por DVS.

10 La presente divulgación se refiere además a las sales de citrato de SCY-078, en las que la sal tiene una sorción de agua del 2 % al 7 % a 25 °C y 80 % de humedad relativa determinada por DVS. En una realización, la divulgación se refiere a las sales de citrato de SCY-078, en las que la sal tiene una sorción de agua del 3 % al 7 % a 25 °C y 80 % de humedad relativa determinada por DVS. En una realización, la divulgación se refiere a las sales de citrato de SCY-078, en las que la sal tiene una sorción de agua del 6 % al 7 % a 25 °C y 80 % de humedad relativa determinada por DVS.

La presente divulgación se refiere además a las sales de citrato de SCY-078, tales como el citrato de SCY-078 tipo A, tipo B, tipo E, tipo F, tipo M, tipo N, tipo O, tipo Q, tipo R y tipo S. En una realización, la sal de citrato de SCY-078 comprende al menos uno del tipo A, tipo B, tipo E, tipo F, tipo M, tipo N, tipo O, tipo Q, tipo R y tipo S.

20 La presente divulgación se relaciona además con una sal de citrato de SCY-078 que comprende el tipo A. En una realización, la sal de citrato de SCY-078 consiste esencialmente en el tipo A. En otra realización, la sal de citrato de SCY-078 comprende al menos un 98% de tipo A. En otra realización, la sal de citrato de SCY-078 comprende al menos un 99 % de tipo A.

25 En una realización, el citrato de SCY-078 tipo A es estable durante al menos 1 semana cuando se almacena a 60 °C. En otra realización, el citrato de SCY-078 tipo A es estable durante al menos 1 semana cuando se almacena a 25 °C y 60 % de humedad relativa. En una realización adicional, el citrato de SCY-078 tipo A es estable durante al menos 1 semana cuando se almacena a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

30 En una realización adicional, el citrato de SCY-078 tipo A tiene una solubilidad en el equilibrio de 38 mg/mL en agua no tamponada a temperatura ambiente. En otra realización más, el citrato de SCY-078 tipo A tiene una solubilidad aproximada de 40 mg/mL a 42 mg/mL a temperatura ambiente en al menos un disolvente seleccionado de metanol, alcohol isopropílico, ácido acético, tetrahydrofurano, 2 metil-tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, n-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido y dimetilacetamida. En otra realización más, el citrato de SCY-078 tipo A tiene una sorción de agua del 6 % a 25 °C y 80 % de humedad relativa determinada por DVS.

35 En una realización, el citrato de SCY-078 tipo A tiene una solubilidad cinética de 4 mg/mL a las 4 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5. En otra realización, el citrato de SCY-078 tipo A tiene una solubilidad cinética de 8 mg/mL a las 24 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5. En una realización adicional, el citrato de SCY-078 tipo A tiene una solubilidad cinética de 5 mg/mL a las 4 horas en tampón de fosfato a pH 6.0. En otra realización más, el citrato de SCY-078 tipo A tiene una solubilidad cinética de 8 mg/mL a las 24 horas en tampón de fosfato a pH 6.0.

40 En una realización, el citrato de SCY-078 tipo A tiene una solubilidad cinética de 21 mg/mL en 1 hora en medio de SGF. En otra realización, el citrato de SCY-078 tipo A tiene una solubilidad cinética de 4 mg/mL a las 24 horas en medio de FaSSIF. En otra realización más, el citrato de SCY-078 tipo A tiene una solubilidad cinética de 10 mg/mL en 1 hora en medio de FaSSIF. En una realización adicional, el citrato de SCY-078 tipo A tiene una solubilidad cinética de 21 mg/mL a las 4 horas en medio de FaSSIF.

45 La presente divulgación se refiere además a una sal de citrato de SCY-078 que comprende citrato de SCY-078 tipo A. En una realización, el citrato de SCY-078 tipo A tiene un patrón de XRPD que comprende picos en una o más de las siguientes ubicaciones:

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	Espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
5.400273	434.322700	0.102336	16.36502	3.34
7.453872	13000.820000	0.191880	11.86031	100.00
9.201639	691.948300	0.204672	9.61110	5.32
10.831710	404.555000	0.153504	8.16811	3.11
11.485080	936.115200	0.179088	7.70486	7.20
12.491050	954.805500	0.179088	7.08652	7.34
13.191360	1776.320000	0.204672	6.71184	13.66

Tabla I				
Pos. [$^{\circ}2\theta$.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [$^{\circ}2\theta$.]	Espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
15.020350	1342.537000	0.204672	5.89842	10.33
15.664830	532.278900	0.179088	5.65717	4.09
15.955570	613.057500	0.127920	5.55474	4.72
16.751250	951.729000	0.153504	5.29264	7.32
17.978130	170.323300	0.204672	4.93412	1.31
19.591770	472.971000	0.204672	4.53123	3.64
22.213400	146.982900	0.204672	4.00202	1.13
23.845740	34.469910	0.614016	3.73164	0.27
25.160050	117.741100	0.307008	3.53961	0.91
28.761350	129.234400	0.255840	3.10407	0.99
30.356250	332.945100	0.230256	2.94452	2.56
32.317870	87.151140	0.307008	2.77014	0.67
34.725480	74.664570	0.511680	2.58339	0.57

Por ejemplo, el citrato de SCY-078 tipo A tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciados d de 11.86, 7.70, 7.09, 6.71, 5.90 y 5.29 Å. En otro ejemplo, el citrato de SCY-078 tipo A tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 7.45, 11.49, 12.49, 13.19, 15.02 y 16.75.

- 5 La presente divulgación se refiere además a una sal de citrato de SCY-078 que comprende citrato de SCY-078 tipo B. En una realización, el citrato de SCY-078 tipo B tiene un patrón de XRPD que comprende picos en una o más de las siguientes ubicaciones:

Tabla J				
Pos. [$^{\circ}2\theta$.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [$^{\circ}2\theta$.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
5.561437	214.772000	0.127920	15.89114	18.87
6.920576	1138.274000	0.115128	12.77301	100.00
9.319721	77.009080	0.307008	9.48959	6.77
11.144180	155.075600	0.153504	7.93978	13.62
11.729970	201.281900	0.153504	7.54455	17.68
13.405240	187.402700	0.358176	6.60523	16.46
15.225970	237.746900	0.204672	5.81923	20.89
16.813690	449.144100	0.153504	5.27312	39.46
18.219030	148.764600	0.204672	4.86942	13.07
19.324790	108.017600	0.153504	4.59322	9.49
20.531330	143.254500	0.127920	4.32594	12.59
23.721410	34.728650	0.307008	3.75092	3.05
26.000800	68.151450	0.204672	3.42703	5.99
29.343000	18.852780	0.614016	3.04385	1.66

- 10 Por ejemplo, el citrato de SCY-078 tipo B tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciados d de 15.89, 12.77, 7.54, 5.82 y 5.27 Å. En otro ejemplo, el citrato SCY-078 tipo B tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 5.56, 6.92, 11.73, 15.23 y 16.81.

La presente divulgación se refiere además a una sal de citrato de SCY-078 que comprende citrato de SCY-078 tipo E. En una realización, el citrato de SCY-078 tipo E tiene un patrón de XRPD que comprende picos en una o más de las siguientes ubicaciones:

Tabla K				
Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
5.524293	92.779970	0.307008	15.99790	5.74
7.256628	1616.341000	0.179088	12.18224	100.00
11.438900	216.111400	0.281424	7.73586	13.37
14.135060	246.012400	0.255840	6.26579	15.22
15.755470	336.295500	0.255840	5.62483	20.81
16.331430	208.920100	0.255840	5.42773	12.93
17.088060	99.712520	0.409344	5.18907	6.17
21.127980	46.130650	0.614016	4.20511	2.85
31.562360	23.421260	0.614016	2.83470	1.45

Por ejemplo, el citrato de SCY-078 tipo E tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciados d de 12.18, 7.74, 6.27, 5.62 y 5.43 Å. En otro ejemplo, el citrato de SCY-078 tipo E tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 7.26, 11.44, 14.14, 15.76 y 16.33.

- 5 La presente divulgación se refiere además a una sal de citrato de SCY-078 que comprende citrato de SCY-078 tipo F. En una realización, el citrato de SCY-078 tipo F tiene un patrón de XRPD que comprende picos en una o más de las siguientes ubicaciones:

Tabla L				
Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
3.633823	273.473300	0.204672	24.31535	100.00
8.094996	83.291080	0.307008	10.92235	30.46
14.004250	57.266020	0.818688	6.32402	20.94
17.742840	88.241520	0.307008	4.99902	32.27

- 10 Por ejemplo, el citrato de SCY-078 tipo F tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciados d de 24.32 y 5.00 Å. En otro ejemplo, el citrato de SCY-078 tipo F tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 3.63 y 17.74.

La presente divulgación se refiere además a una sal de citrato de SCY-078 que comprende citrato de SCY-078 tipo M. En una realización, el citrato de SCY-078 tipo M tiene un patrón de XRPD que comprende picos en una o más de las siguientes ubicaciones:

Tabla M				
Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
5.572099	251.586000	0.179088	15.86076	9.89
7.341430	2543.546000	0.332592	12.04171	100.00
9.506812	193.442600	0.307008	9.30326	7.61
11.507120	612.058600	0.281424	7.69016	24.06
12.151790	217.504900	0.255840	7.28359	8.55
14.166310	475.291100	0.179088	6.25204	18.69
15.796090	798.112100	0.255840	5.61046	31.38
16.373100	704.236700	0.179088	5.41401	27.69
17.342680	236.560600	0.511680	5.11346	9.30
18.264100	127.099200	0.307008	4.85751	5.00
20.028560	111.330700	0.307008	4.43338	4.38
21.230190	166.125100	0.255840	4.18509	6.53
22.124240	151.032300	0.358176	4.01795	5.94
23.019390	107.550400	0.307008	3.86369	4.23

ES 2 913 111 T3

Tabla M				
Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
25.286220	144.601600	0.511680	3.52223	5.69
27.656070	79.447100	0.358176	3.22556	3.12
28.430390	56.622940	0.409344	3.13945	2.23
29.646340	75.432070	0.614016	3.01339	2.97
32.376530	74.417430	0.307008	2.76525	2.93
36.534050	34.760060	0.614016	2.45955	1.37
38.139080	26.017290	0.614016	2.35966	1.02

Por ejemplo, el citrato de SCY-078 tipo M tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciados d de 12.04, 7.69, 6.25, 5.61 y 5.41 Å. En otro ejemplo, el citrato de SCY-078 tipo M tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 7.34, 11.51, 14.17, 15.80 y 16.37.

- 5 La presente divulgación se refiere además a una sal de citrato de SCY-078 que comprende citrato de SCY-078 tipo N. En una realización, el citrato de SCY-078 tipo N tiene un patrón de XRPD que comprende picos en una o más de las siguientes ubicaciones:

Tabla N				
Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
5.410849	486.098000	0.076752	16.33306	9.13
7.067553	5326.844000	0.089544	12.50771	100.00
10.838060	670.175200	0.063960	8.16333	12.58
11.383920	1260.568000	0.089544	7.77310	23.66
11.924900	315.766000	0.153504	7.42166	5.93
12.367310	352.822800	0.153504	7.15714	6.62
12.923310	1574.956000	0.089544	6.85044	29.57
14.132120	1282.157000	0.102336	6.26708	24.07
15.162450	1604.350000	0.102336	5.84346	30.12
16.256930	1496.153000	0.089544	5.45244	28.09
16.676790	891.116500	0.115128	5.31610	16.73
16.898590	608.961300	0.102336	5.24682	11.43
17.769210	633.106100	0.127920	4.99166	11.89
18.512560	1119.245000	0.102336	4.79287	21.01
20.764100	264.835400	0.102336	4.27797	4.97
21.599360	277.781400	0.127920	4.11439	5.21
22.726850	204.007000	0.102336	3.91276	3.83
23.066060	336.013100	0.153504	3.85598	6.31
24.489610	243.365100	0.127920	3.63497	4.57
28.491330	175.736200	0.179088	3.13287	3.30
30.668850	84.372280	0.307008	2.91522	1.58
33.097360	34.363080	0.614016	2.70666	0.65
36.308500	40.510880	0.716352	2.47431	0.76

- 10 Por ejemplo, el citrato de SCY-078 tipo N tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciados d de 12.51, 7.77, 6.85, 6.27, 5.84, 5.45 y 4.79 Å. En otro ejemplo, el citrato de SCY-078 tipo N tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 7.07, 11.38, 12.92, 14.13, 15.16, 16.26 y 18.51.

La presente divulgación se refiere además a una sal de citrato de SCY-078 que comprende citrato de SCY-078 tipo O. En una realización, el citrato de SCY-078 tipo O tiene un patrón de XRPD que comprende picos en una o más de las siguientes ubicaciones:

ES 2 913 111 T3

Tabla O				
Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
3.214240	359.101800	0.409344	27.48844	9.56
5.562890	564.632100	0.102336	15.88699	15.03
7.082335	3757.717000	0.115128	12.48164	100.00
11.908250	1208.103000	0.089544	7.43200	32.15
14.197590	602.552700	0.115128	6.23833	16.04
16.178670	447.137400	0.179088	5.47864	11.90
16.755170	956.290800	0.115128	5.29141	25.45
28.567280	48.759020	0.307008	3.12472	1.30

Por ejemplo, el citrato de SCY-078 tipo O tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciados d de 12.48, 7.43 y 5.29 Å. En otro ejemplo, el citrato de SCY-078 tipo O tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 7.08, 11.91 y 16.76.

- 5 La presente divulgación se refiere además a una sal de citrato de SCY-078 que comprende citrato de SCY-078 tipo Q. En una realización, el citrato de SCY-078 tipo Q tiene un patrón de XRPD que comprende picos en una o más de las siguientes ubicaciones:

Tabla P				
Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
5.686347	449.970600	0.102336	15.54234	13.51
6.300879	3329.599000	0.140712	14.02779	100.00
6.890776	1871.585000	0.076752	12.82818	56.21
8.441730	95.233120	0.153504	10.47449	2.86
9.785571	136.396600	0.153504	9.03885	4.10
11.334590	1386.986000	0.140712	7.80682	41.66
11.733060	826.632000	0.102336	7.54257	24.83
12.939760	265.781600	0.409344	6.84177	7.98
13.691820	190.778000	0.153504	6.46762	5.73
14.156830	332.781500	0.153504	6.25620	9.99
14.496570	455.453300	0.102336	6.11034	13.68
15.135910	594.105600	0.153504	5.85365	17.84
15.903400	540.737100	0.127920	5.57284	16.24
17.010910	1588.263000	0.127920	5.21243	47.70
17.296950	476.914900	0.127920	5.12687	14.32
18.962100	570.585000	0.204672	4.68025	17.14
20.190720	395.466100	0.102336	4.39814	11.88
20.646480	601.591200	0.153504	4.30207	18.07
21.298380	208.197100	0.153504	4.17185	6.25
22.025220	160.183700	0.307008	4.03579	4.81
22.719750	205.611500	0.204672	3.91397	6.18
23.633070	128.288000	0.307008	3.76474	3.85
25.991160	157.744000	0.204672	3.42828	4.74
27.462080	37.389280	0.307008	3.24790	1.12
28.950740	597.140100	0.140712	3.08419	17.93
34.085010	29.835660	0.511680	2.63046	0.90

Por ejemplo, el citrato de SCY-078 tipo Q tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciados d de 14.03, 12.83, 7.81, 7.54 y 5.21 Å. En otro ejemplo, el citrato de SCY-078 tipo Q tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 6.30, 6.89, 11.33, 11.73 y 17.01.

5 La presente divulgación se refiere además a una sal de citrato de SCY-078 que comprende citrato de SCY-078 tipo R. En una realización, el citrato de SCY-078 tipo R tiene un patrón de XRPD que comprende picos en una o más de las siguientes ubicaciones:

Tabla Q					
Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]	
6.143884	611.904200	0.153504	14.38589	100.00	
11.248800	143.606900	0.255840	7.86616	23.47	
14.059410	351.488100	0.204672	6.29933	57.44	
14.636960	372.993000	0.204672	6.05205	60.96	
16.413500	550.672100	0.102336	5.40078	89.99	
17.742000	362.377400	0.614016	4.99926	59.22	
19.697290	248.048100	0.307008	4.50719	40.54	
22.159300	133.589200	0.409344	4.01167	21.83	
30.197650	27.706020	0.614016	2.95963	4.53	

10 Por ejemplo, el citrato de SCY-078 tipo R tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciados d de 14.39, 6.05, 5.40 y 5.00 Å. En otro ejemplo, el citrato SCY-078 tipo R tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 6.14, 14.64, 16.41 y 17.74.

La presente divulgación se refiere además a una sal de citrato de SCY-078 que comprende citrato de SCY-078 tipo S. En una realización, el citrato de SCY-078 tipo S tiene un patrón de XRPD que comprende picos en una o más de las siguientes ubicaciones:

Tabla R					
Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]	
5.512446	1020.013000	0.089544	16.03226	16.16	
7.296105	6310.710000	0.153504	12.11641	100.00	
8.443163	252.219900	0.230256	10.47272	4.00	
11.057440	582.228600	0.179088	8.00186	9.23	
12.004950	2714.326000	0.166296	7.37235	43.01	
14.346070	536.999100	0.204672	6.17410	8.51	
16.812800	1626.861000	0.127920	5.27340	25.78	
19.482230	106.142000	0.358176	4.55646	1.68	
22.188280	88.048920	0.409344	4.00650	1.40	
24.046320	53.183810	0.818688	3.70096	0.84	

15 Por ejemplo, el citrato SCY-078 tipo S tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciados d de 16.03, 12.12, 7.37 y 5.27 Å. En otro ejemplo, el citrato SCY-078 tipo S tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 5.51, 7.30, 12.00 y 16.81.

20 La presente divulgación se refiere además a un método para preparar una sal de citrato de SCY-078 que comprende combinar al menos los componentes: (i) una base libre de SCY-078; (ii) un ácido orgánico débil; y (iii) un vehículo líquido. El ácido orgánico débil puede elegirse entre los conocidos en la técnica. En una realización, el ácido orgánico débil es ácido cítrico. En otra realización, el vehículo líquido es un disolvente o una mezcla de disolventes, y al menos uno de la base libre de SCY-078 y el ácido orgánico débil es soluble en el disolvente o mezcla de disolventes. En aún otra realización, el vehículo líquido comprende al menos uno de etanol, alcohol isopropílico, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo y una mezcla de tetrahidrofurano/agua. En aún otra realización, el vehículo líquido comprende etanol.

25 En una realización, el método comprende además combinar (iv) un antidisolvente. En otra realización, el antidisolvente comprende N-heptano.

En una realización, el método comprende además agitar la combinación de al menos los componentes (i)-(iii). En otra realización, el método comprende además agitar la combinación de al menos los componentes (i)-(iii) durante al menos

24 horas. En otra realización, el método comprende además agitar y calentar la combinación de al menos los componentes (i)-(iii). En otra realización, el método comprende además agitar y calentar la combinación de al menos los componentes (i)-(iii) a una temperatura de 40 °C a 60 °C. En aún otra realización, el método comprende además agitar y calentar la combinación de al menos los componentes (i)-(iii) a una temperatura de 40 °C a 60 °C durante al menos 60 minutos.

En una realización, el método comprende además agitar y calentar la combinación de al menos los componentes (i)-(iii) y agregar a la combinación de al menos los componentes (i)-(iii) un antisolvente después de al menos 14 horas. En otra realización más, el antisolvente es N-heptano.

En una realización, el método comprende además agitar y calentar la combinación de al menos los componentes (i)-(iii); añadir a la combinación de al menos los componentes (i)-(iii) un antisolvente después de al menos 14 horas; y enfriar la combinación de al menos los componentes (i)-(iii). En otra realización, el enfriamiento es de 0 °C a 20 °C. En otra realización, el enfriamiento es de 0 °C a 20 °C a una velocidad de 0.25 °C/min.

La presente divulgación se refiere además a métodos para preparar la sal de citrato de tipo A de SCY-078. En una realización, el método comprende desolvatar al menos una sal de citrato de tipo B, tipo N y tipo Q de SCY-078. En otra realización, la desolvatación comprende el secado bajo atmósfera de nitrógeno. En otra realización más, la desolvatación comprende el secado bajo filtración al vacío.

La presente divulgación se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden una sal de citrato de SCY-078 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable se puede elegir de, entre otras cosas, uno o más de los siguientes: agua, soluciones salinas, tampones y alcoholes. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable de SCY-078 es el citrato de SCY-078 tipo A.

De acuerdo con ciertas realizaciones, la sal de citrato de SCY-078 puede consistir esencialmente en una forma cristalina específica. De acuerdo con ciertas realizaciones, la sal de citrato de SCY-078 puede comprender un cristal especificado en combinación con una o más de otras formas cristalinas. La sal de citrato de SCY-078 puede, por ejemplo, contener una forma cristalina especificada junto con menos del 10 % de otra u otras formas de cristalinas, tal como menos del 5 %, menos del 2 % o menos del 1 %.

En una realización, la composición farmacéutica se elabora disolviendo la sal de citrato de SCY-078 en un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable se puede elegir de, entre otras cosas, uno o más de los siguientes: agua, soluciones salinas, tampones y alcoholes. En otra realización, la composición farmacéutica es adecuada para inyección en un ser humano. En una realización adicional, la composición farmacéutica es adecuada para inyección intravenosa en un ser humano. En otra realización, la sal de citrato de SCY-078 es citrato de SCY-078 tipo A.

La presente divulgación se refiere además a métodos para preparar una composición farmacéutica que comprende sales de citrato de SCY-078 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable se puede elegir de, entre otras cosas, uno o más de los siguientes: agua, soluciones salinas, tampones y alcoholes. En una realización, la sal de citrato de SCY-078 se disuelve en el vehículo farmacéuticamente aceptable en 1 hora. En otra realización, la sal de citrato de SCY-078 se disuelve en el vehículo farmacéuticamente aceptable dentro de las 24 horas. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable de SCY-078 es el citrato de SCY-078 tipo A.

La presente divulgación se refiere además a las sales de citrato de la presente invención para su uso en el tratamiento de una infección fúngica en un paciente que lo necesite. Por ejemplo, tratar candidiasis invasiva y aspergilosis invasiva. En una realización, que comprende administrar al paciente que lo necesita una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una sal de citrato de SCY-078. En otra realización, la sal de citrato de SCY-078 es citrato de SCY-078 tipo A. En otra realización, la composición farmacéutica es adecuada para inyección en un ser humano. En otra realización más, la composición farmacéutica es adecuada para inyección intravenosa en un ser humano.

45 Ejemplos

Métodos y Materiales

A continuación se describen los materiales y métodos usados para todos los ejemplos a menos que se indique lo contrario.

Tabla 1		
Tipo	Abreviatura/Acrónimo	Nombre completo/Descripción
Disolvente	ACN	Acetonitrilo
	DCM	Diclorometano
	DMA	Dimetilamina

Tabla 1		
Tipo	Abreviatura/Acrónimo	Nombre completo/Descripción
	DMAc	Dimetilacetamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EtOH	Etanol
	EtOAc	Acetato de etilo
	IPA	Alcohol isopropílico
	IPAc	Acetato de isopropilo
	MeOH	Metanol
	MIBK	Metil isobutil cetona
	MTBE	Metil tert-butil éter
	NMP	N-metil-2-pirrolidona
	THF	Tetrahidrofurano
Biorrelevante	SGF	Fluido gástrico simulado
Medios	FaSSIF	Fluido intestinal simulado en ayunas
	FeSSIF	Fluido intestinal simulado en estado alimentado
Técnicas	DSC	Calorimetría diferencial de barrido
	DVS	Sorción dinámica de vapor
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	TGA	Análisis termogravimétrico
	XRPD	difracción de rayos X en polvo
Otros	FB	Base libre
	NF	Forma nueva
	HR	Humedad relativa
	RT	Temperatura ambiente

Difracción de rayos X en polvo (XRPD) - Para realizar el análisis de XRPD, se utilizó un difractor de rayos X en polvo PANanalytical Empyrean. Los parámetros típicos de XRPD utilizados se enumeran a continuación. Para el análisis se utilizó Data Viewer (versión 1.4a) de PANanalytic.

Longitud de onda de rayos X	Cu, α_1 , $\text{K}\alpha_1$ (Å): 1.540598, $\text{K}\alpha_2$ (Å): 1.544426 relación de intensidad $\text{K}\alpha_2/\text{K}\alpha_1$: 0.50
Ajuste del tubo de rayos X	45 kV, 40 mA
División de divergencia	Automática
Modo de escaneo	Continuo
Intervalo de escaneo ($^{\circ}2\text{ TH}$)	$3^{\circ} - 40^{\circ}$
Tamaño de etapa ($^{\circ}2\text{ TH}$)	0.0130 o 0.0170
Velocidad de escaneo ($^{\circ}/\text{min}$)	~ 10

5

Calorimetría diferencial de barrido (DSC) - La DSC se realizó con un DSC TA Q2000 de TA Instruments. Para realizar la DSC, la muestra se elevó desde temperatura ambiente hasta la temperatura deseada a una velocidad de calentamiento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, usando N_2 como gas de purga y con la cubeta prensada. Se utilizó un Universal Analysis 2000 (TA Instruments) para analizar los resultados.

10

Análisis termogravimétrico (TGA) - El TGA se realizó con un TGA TA Q500/Q5000 de TA Instruments. Para realizar el TGA, la muestra se elevó desde temperatura ambiente hasta la temperatura deseada a una velocidad de calentamiento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, usando N_2 como gas de purga. Se utilizó Universal Analysis 2000 (TA Instruments) para

ES 2 913 111 T3

analizar los resultados. La temperatura se calibró usando níquel y el peso usando pesas estándar suministradas por TA y se verificó frente a la deshidratación y descomposición del monohidrato de oxalato de calcio.

Sorción dinámica de vapor (DVS) - El término "DVS" significa el procedimiento descrito a continuación. La humedad relativa a 25 °C se calibró contra el punto de delicuescencia del LiCl, Mg(NO₃)₂ y KCl.

Temperatura	25 °C
Flujo de gas y Velocidad	N ₂ , 200 mL/min
dm/dt	0.002%/min
Duración mínima de la estabilidad de dm/dt	10 min
Tiempo máximo para el equilibrio	180 min
Intervalo de HR	95% HR – 0% HR - 95% HR
Tamaño de la etapa de HR	10% (90% de HR - 0% HR - 90% de HR) 5% (90% de HR - 95% de HR - 90% de HR)

5 La DVS de las sales de SCY-078 se analizó de acuerdo con el método anterior, utilizando un tamaño de muestra de 10-20 mg. La DVS se midió usando un DVS Intrinsic para sistemas de medición de superficie (SMS).

10 Método de cromatografía líquida de alta potencia (HPLC) - Se utilizó un HPLC Agilent 1260 con detector DAD para probar la solubilidad o para probar la pureza y la estabilidad. Para todos los compuestos probados que no sean las sales del trifluoroacetato (tipo A y B) y las sales HCl tipo I y II, las condiciones y parámetros utilizados para medir la solubilidad se muestran en la Tabla 2A y para medir la estabilidad se muestran en la Tabla 3A. Las condiciones y parámetros usados para la solubilidad de las sales del trifluoroacetato (tipo A y B) y las sales de HCl tipo I y II se muestran en la Tabla 2B y para la estabilidad se muestran en la Tabla 3B. La idoneidad del sistema se probó inyectando soluciones estándar cinco veces en cada secuencia de muestras, y la desviación estándar relativa de las áreas de los picos fue inferior al 2 %.

Tabla 2A			
Columna	53#: Eclipse plus C18, 4.6*150 mm, 3.5 µm		
Fase móvil	A: HClO ₄ al 0.1 % en H ₂ O; B: ACN		
Tabla de gradiente	Tiempo (minutos)	% de A	% de B
	0	70	30
	1	70	30
	7	5	95
	8	5	95
	8.1	70	30
	12	70	30
Velocidad de flujo	1.0 mL/min		
Volumen de inyección	10 µl		
Longitud de onda del detector	255 nm		
Tiempo de operación	12 min		
Temperatura de la columna	40 °C		
Temperatura del muestreador automático	Temperatura ambiente		

Tabla 2B			
Columna	Waters C18, 110A, 4.6*150 mm, 5 µm		
Fase móvil	A: TFA al 0.1 % en H ₂ O; B: TFA al 0.1 % en acetonitrilo		
Tabla de gradiente	Tiempo (minutos)	% de B	
	0	5	
	1	5	
	9	95	
	11	95	

ES 2 913 111 T3

Tabla 2B			
	11.1	5	
	15	5	
Velocidad de flujo	1.0 mL/min		
Volumen de inyección	10 µL		
Longitud de onda del detector	UV a 255 nm		
Tiempo de operación	15 minutos		
Temperatura de la columna	40 °C		
Temperatura del muestreador automático	Temperatura ambiente		

Tabla 3A			
Columna	Phenomenex, Gemini C18, 4.6 x 150 mm, 3 mm		
Fase móvil	A: HClO ₄ al 0.1% en H ₂ O: ACN		
Tabla de gradiente	Tiempo (minutos)	% de A	% de B
	0.0	63	37
	5.0	43	57
	15.0	38	62
	20.0	10	90
	30.0	10	90
	31.0	63	37
	36.0	63	37
Velocidad de flujo	1.0 mL/min		
Volumen de inyección	10 µL		
Longitud de onda del detector	UV a 210 minutos		
Tiempo de operación	36.0 minutos		
Temperatura de la columna	40 °C		
Temperatura del muestreador automático	Temperatura ambiente		
Diluyente	ACN		

Tabla 3B		
Columna	Waters C18, 110A, 4.6*150 mm, 5 µm	
Fase móvil	A: TFA al 0.1 % en H ₂ O; B: TFA al 0.1 % en acetonitrilo	
Tabla de gradiente	Tiempo (minutos)	% de B
	0.0	5
	23	95
	27	95
	27.1	5
	30	5
Velocidad de flujo	1.0 mL/min	
Volumen de inyección	10 µL	
Longitud de onda del detector	270 minutos	

ES 2 913 111 T3

Tabla 3B	
Tiempo de operación	30.0 minutos
Temperatura de la columna	40 °C
Temperatura del muestreador automático	Temperatura ambiente

- 5 Preparación de los medio de SGF - El término "medio de SGF" significa una solución preparada de acuerdo con el siguiente método. Se combinaron cloruro de sodio (0.2 g) y Triton X-100 (0.1 g) en un matraz de 100 mL. Luego se agregó agua desionizada. La mezcla se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos. Luego se agregó HCl 12 N (200 µL) y se verificó el valor de pH con un medidor de pH. El pH se ajustó a 1.8 con HCl 1 N o NaOH 1 N. Una vez que se estableció el pH deseado, la solución se diluyó hasta llegar a volumen con agua desionizada.
- 10 Preparación de medio de FaSSIF - El término "medio de FaSSIF" significa una solución preparada de acuerdo con el siguiente método. Se preparó un tampón de disolución FaSSIF disolviendo ácido maleico (0.222 g) en 45 mL de agua purificada. El pH se ajustó exactamente a 6.4 utilizando NaOH 1 N.
- 15 El medio de FaSSIF se preparó añadiendo taurocolato de sodio (0.161 g), cloruro de sodio (0.398 g) y lecitina (0.0156 g) en un matraz volumétrico de 100 mL. Luego se agregaron 40 mL de agua desionizada. La solución se sometió a ultrasonido hasta que quedó transparente. A continuación, se añadieron 45 mL del tampón de disolución FaSSIF. El pH se ajustó a 6.5 con NaOH 1 N o HCl 1 N. Una vez que se alcanzó el pH deseado, la solución se diluyó hasta llegar a volumen con agua desionizada.
- 20 Se utilizó un medio alternativo ("medio alternativo FaSSIF") para estudiar las sales del trifluoroacetato (tipo A y B) y la sal de HCl tipo I. Más específicamente, el medio se preparó pesando 0.17 g de fosfato de sodio monobásico (NaH₂PO₄, anhidro), 0.021 g de hidróxido de sodio y 0.31 g de cloruro de sodio en un matraz volumétrico de 50 mL y se disolvió con aproximadamente 48 mL de agua purificada. El pH se ajustó exactamente a 6.5 usando HCl 1 M o NaOH 1 M y se diluyó hasta llegar a volumen con agua purificada. A continuación, se añadieron 0.11 g de polvo de SIF, se agitó y se sometió a ultrasonido hasta que todo el polvo se disolvió por completo. La solución se equilibró durante 2 horas a temperatura ambiente antes de su uso. La solución se puede almacenar a temperatura ambiente durante 48 horas o a 4 °C durante 7 días y se debe equilibrar a temperatura ambiente antes de su uso.
- 25 Preparación de FeSSIF - El término "medio de FeSSIF" significa una solución preparada de acuerdo con el siguiente método. Se preparó un tampón de disolución de FeSSIF disolviendo ácido maleico (0.638 g) y NaCl (0.728 g) en 100 mL de agua purificada. El pH se ajustó exactamente a 5.8 usando NaOH 1 N o HCl 1 N.
- 30 El medio de FeSSIF se preparó añadiendo taurocolato de sodio (0.269 g), lecitina (0.078 g), oleato de sodio (0.012 g) y monooleato de glicerilo (0.089) en un matraz de 50 mL. Luego se añadieron 2.5 mL del tampón de disolución de FeSSIF. La solución se sometió a ultrasonido. A continuación, se añadieron 12.5 mL adicionales del tampón de disolución de FeSSIF, y luego 1 mL gradualmente, formando una emulsión. La solución se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y se diluyó hasta llegar a volumen con el tampón de disolución de FeSSIF.
- 35 Se utilizó un medio alternativo ("Medio alternativo de FeSSIF") para estudiar las sales del trifluoroacetato (tipo A y B) y la sal de HCl tipo I. Más específicamente, el medio se preparó transfiriendo 0.41 mL de ácido glacial y pesando 0.20 g de hidróxido de sodio, 0.59 g de cloruro de sodio en un matraz volumétrico de 50 mL. Esto se disolvió con aproximadamente 48 mL de agua purificada. El pH se ajustó a exactamente 5.0 usando HCl 1 M o NaOH 1 M y se diluyó hasta llegar a volumen con agua purificada. Se añadieron 0.56 g de polvo de SIF, se agitó y se sometió a ultrasonido hasta que todo el polvo se disolvió por completo. La solución se puede almacenar a temperatura ambiente durante 48 horas o a 4 °C durante 7 días y se debe equilibrar a temperatura ambiente antes de su uso.
- 40 Preparación del tampón de dextrosa (pH 5.5). Los términos "tampón de dextrosa a pH 5.5" y "tampón de dextrosa (pH 5.5)" significan una solución preparada de acuerdo con el siguiente método. Se agregó dextrosa (0.5 g) a un matraz volumétrico de 100 mL. Luego se agregó HCl 1 M o NaOH 1 M para ajustar el pH del tampón a pH 5.5.
- 45 Preparación del tampón de acetato (pH 5.5) - El tampón de acetato (pH 5.5) utilizado para las sales del trifluoroacetato (tipo A y B) y la sal de HCl tipo I se preparó colocando 0.60 g de acetato de sodio (NaC₂H₃O₂·3H₂O) en un matraz volumétrico de 100 mL, agregando 3 mL de solución de ácido acético 2 M y luego agregando agua purificada hasta llegar a volumen.
- 50 Preparación de tampón de fosfato (pH 6.0) - Los términos "tampón de fosfato a pH 6.0" y "tampón de fosfato (pH 6.0)" significan una solución preparada de acuerdo con el siguiente método. Una solución de KH₂PO₄ 0.2 M (25 mL) y NaOH 0.2 M (5.6 mL) en un matraz volumétrico de 100 mL. El pH se comprobó con un medidor de pH. Luego se agregó agua hasta llegar a volumen.
- Se usó un medio alternativo ("medio alternativo de fosfato (pH 6.0)") para estudiar las sales del trifluoroacetato (tipo A y B) y la sal de HCl tipo I. Más específicamente, el medio se preparó disolviendo 2.72 g de fosfato de potasio monobásico 0.2 M (KH₂PO₄) en agua purificada y diluyendo con agua purificada hasta 100 mL. Se diluyeron 0.8 g de

hidróxido de sodio 0.2 M en agua purificada con agua purificada hasta 100 mL. Luego se colocaron 50 mL de la solución de fosfato de potasio monobásico 0.2 M en un matraz volumétrico de 200 mL, se agregaron 5.6 mL de solución de hidróxido de sodio 0.2 M y luego agua purificada hasta llegar a volumen.

5 Preparación del tampón de fosfato (pH 7.5) - Los términos "tampón de fosfato a pH 7.5" y "tampón de fosfato (pH 7.5)" significan una solución preparada de acuerdo con el siguiente método. Se preparó una solución de KH_2PO_4 0.2 M (25 mL) y NaOH 0.2 M (40.2 mL) en un matraz volumétrico de 100 mL. El pH se comprobó con un medidor de pH. Luego se agregó agua hasta llegar a volumen.

10 Solubilidad cinética de las sales de SCY-078 - El término "solubilidad cinética" con respecto a las sales de SCY-078 significa el siguiente procedimiento. En primer lugar, se colocaron 15 mg, 50 mg o 100 mg de una de las sales de SCY-078 en tubos plásticos de centrifuga de 4 mL junto con 1.7 mL del medio relevante o 2.0 mL de agua. Para el tampón de dextrosa a pH 5.5, el tampón de fosfato a pH 6.0 y el tampón de fosfato a pH 7.5, se usaron 15 mg de la sal de SCY-078. Para el medio de SGF, medio de FeSSIF y medio de FaSSIF, se usaron 50 mg de la sal de SCY-078. Para el agua se utilizaron 100 mg de la sal de SCY-078. Se registró el peso real de cada muestra. El tubo se tapó posteriormente y las muestras en suspensión se agitaron en una incubadora de rodillos (25 rpm) a temperatura ambiente. Se tomaron muestras en 1 hora, 4 horas y 24 horas respectivamente. Para cada muestra, se transfirió una alícuota de 0.5 mL de la suspensión a un tubo de filtración de centrifuga de 1.5 mL y se centrifugó. A continuación, las muestras se filtraron a través del tubo de filtración de centrifuga (0.45 μm) a 8,000 rpm a temperatura ambiente durante 3 minutos.

20 Las sales del trifluoroacetato (tipo A y B) y la sal de HCl tipo I se ensayaron usando el siguiente procedimiento alternativo. Primero, se pesaron 15 mg, 36 mg o 90 mg de sólido en un tubo de plástico de 4 mL y se agregaron 3 mL del medio relevante antes de dejar la suspensión en una incubadora de rodillos (25 r/min). Para SCF, se usaron 90 mg de sólido. Para FaSSIF, tampón de acetato (pH 5.5) y tampón de fosfato (pH 6.0), se utilizaron 15 mg de sólido. Para FeSSIF se utilizaron 36 mg de sólido. Se tomó una muestra de una alícuota de 1.0 mL de la suspensión para centrifugar con el sobrenadante enviado para HPLC y medición de pH y sólido para caracterización de XRPD en 1 hora, 4 horas y/o 24 horas.

25 Solubilidad aproximada de las sales de SCY-078 - El término "solubilidad aproximada" con respecto a las sales de SCY-078 significa el procedimiento descrito en este párrafo. Para realizar cada experimento, se agregó una muestra de una sal de SCY-078 (~2 mg) en un vial de vidrio de 3 mL. Luego se agregó un disolvente paso a paso (100 μL por paso) en los viales hasta que los sólidos se disolvieron o se alcanzó un volumen total de 2 mL.

30 Solubilidad en equilibrio de las sales de SCY-078 - El término "solubilidad en equilibrio" con respecto a las sales de SCY-078 significa el procedimiento descrito en este párrafo. Se evaluó la solubilidad en equilibrio de una sal de SCY-078 en agua a temperatura ambiente. En primer lugar, se pesó la sal de SCY-078 (~50 mg) en un vial de 1.5 mL, seguido por la adición de 1.0 mL de agua y luego se agitó la muestra (800 rpm) a temperatura ambiente durante 24 horas. La muestra se centrifugó con el sólido residual analizado por XRPD y la concentración del sobrenadante medida por HPLC.

35 Imágenes microscópicas de luz polarizada - Las imágenes microscópicas de luz polarizada (PLM) se capturaron a temperatura ambiente con el microscopio vertical Axio Lab A1 equipado con una cámara ProgRes[®] CT3. La muestra se intercaló entre un portaobjetos de vidrio y un cubre objetos antes de colocarla bajo el microscopio de luz polarizada para obtener imágenes.

40 Ejemplo 1 (no de acuerdo con la invención)

Fosfato de SCY-078: La sal de fosfato de SCY-078 se preparó a partir de la base libre de SCY-078, que se preparó utilizando procedimientos conocidos. Véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos No. 8,188,085. La base libre de SCY-078 (10.0 g) se colocó en un reactor de 250 mL. Se añadieron etanol (50 mL), acetato de etilo (30 mL), ácido acético (1.5 mL) y agua (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución homogénea resultante se calentó a 50 °C y se agregó lentamente una solución de ácido fosfórico (1.74 g) en acetato de etilo a 50 °C durante 1 hora. La suspensión resultante se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con 20 mL de disolventes mixtos (etanol:acetato de etilo:agua = 5:5:0.1) dos veces y luego dos veces con acetato de etilo (1 mL). La torta húmeda se secó al vacío con barrido de nitrógeno durante tres horas y luego se secó en un horno de vacío durante la noche para obtener 11.08 g de un cristal blanquecino. El tiempo de retención del compuesto fue de 4.08 minutos, medido por HPLC usando una columna Ascentis Express C18 con gradiente estándar: 10-95 % de B en 6 minutos (A = ácido fosfórico al 0.1 %, B = acetonitrilo), se mantiene durante 2 minutos después de 2 minutos; velocidad de flujo: 1.8 mL/minuto (detección UV a 245 nm, 40 °C).

55 El fosfato de SCY-078 se caracterizó mediante XRPD, lo que evidenció que el compuesto es cristalino (Fig. 1). Los valores de 2 theta y espaciado d se resumen en la Tabla 4. La curva de DSC del fosfato de SCY-078 mostró dos picos endotérmicos a 48.1 °C y 267 °C (Fig. 2). Se observó una pérdida de peso del 6.6% hasta los 155.4 °C en la curva de TGA (Fig. 2).

Tabla 4				
Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	Espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
3.446579	121.838400	0.153504	25.63591	8.36
6.002339	410.263500	0.127920	14.72481	28.14
6.926787	321.574500	0.153504	12.76157	22.05
7.923199	635.487400	0.179088	11.15879	43.58
9.163023	1458.149000	0.230256	9.65152	100.00
9.949172	420.112200	0.153504	8.89059	28.81
10.395180	355.706200	0.204672	8.51011	24.39
11.606700	1098.847000	0.179088	7.62440	75.36
11.998390	742.370400	0.153504	7.37637	50.91
12.509650	1152.457000	0.230256	7.07603	79.04
14.390130	1325.262000	0.179088	6.15529	90.89
15.561700	1295.270000	0.230256	5.69443	88.83
16.742160	847.559600	0.230256	5.29549	58.13
17.427190	694.495600	0.179088	5.08885	47.63
18.989620	584.788500	0.204672	4.67353	40.10
19.700330	472.891400	0.204672	4.50650	32.43
20.641180	788.029700	0.153504	4.30316	54.04
22.864060	331.310800	0.204672	3.88959	22.72
24.026930	187.756700	0.307008	3.70391	12.88
25.365620	208.707200	0.358176	3.51139	14.31
28.405150	77.468630	0.614016	3.14218	5.31
30.814330	70.380370	0.818688	2.90179	4.83

Ejemplo 2 (no de acuerdo con la invención)

5 Base libre cristalina de SCY-078 (desolvatado de MeOH): El desolvatado de MeOH se preparó como sigue. Se cargó la sal de fosfato de SCY-078 (10.0 g) en un reactor de 250 mL. Se agregó carbonato de sodio (50 mL de una solución al 10 %) a 20 °C y se agitó. Se agregó 2-metiltetrahydrofurano (100 mL) y se agitó fuertemente a 20 °C hasta que se disolvieron todos los sólidos. La mezcla se dejó reposar durante 30 minutos para dejar dos capas transparentes que se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con agua desionizada (40 mL). La capa orgánica lavada se transfirió a un recipiente de reacción de 125 mL y se agitó a 500 rpm, se calentó a 50 °C y se destiló a vacío parcial a 50 °C hasta un volumen de 40 mL. Se agregó metanol (80 mL) al recipiente de reacción a 50 °C, que luego se enfrió a 40 °C; después de 2 horas, se formaron cristales. A continuación, el volumen se destiló hasta 50 mL a 40 °C bajo vacío parcial durante 16 horas. Luego se destiló hasta volumen constante a 40°C mientras se añadía metanol (40 mL) durante 2 horas. Luego se agregó agua (20 mL) durante 2 horas. A continuación, el recipiente de reacción se enfrió a 20 °C durante 2 horas y luego se envejeció en suspensión a 20 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla se filtró y la torta húmeda resultante se lavó con 20 mL de una solución 4:1 de metanol y agua. La torta húmeda se secó con barrido de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis de XRPD confirmó que la torta seca es solvato de metanol desolvatado (rendimiento 89 %, pureza: 99.1 %).

20 Se prepararon dos lotes de desolvatado de MeOH y se caracterizaron por XRPD, DSC y TGA (Figs. 3-5). Los patrones de XRPD evidenciaron que el compuesto es cristalino. Los valores de 2 theta y espaciado d del Lote 1 y el Lote 2 se resumen en las Tablas 5a y 5b, respectivamente. La curva de DSC del Lote 1 del desolvatado de MeOH exhibió una endoterma a ~55.0 °C y una exoterma a ~281.5 °C. La curva de DSC del Lote 2 del desolvatado de MeOH exhibió una endoterma a ~56.1 °C y una exoterma a ~279.2 °C. La curva de TGA del Lote 1 mostró una pérdida de peso del 4.7 % antes de los 120 °C. La curva de TGA del Lote 1 mostró una pérdida de peso del 6.6 % antes de los 120 °C. La curva de TGA del Lote 2 mostró una pérdida de peso del 4.9 % antes de los 120 °C.

Tabla 5a				
Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	Espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
6.763088	656.275900	0.153504	13.07009	7.96
7.007256	762.055000	0.127920	12.61520	9.24

ES 2 913 111 T3

Tabla 5a

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	Espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
7.747366	5938.858000	0.179088	11.41165	72.02
8.156786	1751.303000	0.179088	10.83975	21.24
9.712988	1115.822000	0.153504	9.10623	13.53
10.141860	2106.808000	0.076752	8.72210	25.55
12.584090	950.310500	0.153504	7.03433	11.52
13.014360	1356.119000	0.127920	6.80272	16.45
13.486330	1749.145000	0.102336	6.56570	21.21
13.729600	2433.802000	0.076752	6.44991	29.52
14.005940	8245.783000	0.166296	6.32326	100.00
14.405120	4246.837000	0.140712	6.14892	51.50
14.876760	4956.689000	0.127920	5.95503	60.11
15.210400	2019.649000	0.089544	5.82515	24.49
15.545740	4247.989000	0.153504	5.70024	51.52
15.924930	1123.799000	0.127920	5.56535	13.63
16.357440	911.992900	0.102336	5.41916	11.06
16.653970	1230.506000	0.153504	5.32333	14.92
17.281780	1476.632000	0.115128	5.13134	17.91
18.290550	2584.896000	0.127920	4.85054	31.35
18.910970	2762.926000	0.089544	4.69279	33.51
19.423650	3792.983000	0.166296	4.57006	46.00
20.154410	631.061700	0.153504	4.40598	7.65
21.211700	1085.950000	0.153504	4.18870	13.17
22.103930	642.381300	0.153504	4.02160	7.79
22.813500	357.089200	0.153504	3.89809	4.33
23.851840	485.307900	0.204672	3.73070	5.89
24.372350	254.224300	0.153504	3.65219	3.08
25.127990	631.886600	0.204672	3.54405	7.66
25.582260	817.763400	0.230256	3.48214	9.92
25.946780	361.733700	0.127920	3.43404	4.39
27.215450	399.894700	0.204672	3.27677	4.85
31.598700	117.418900	0.358176	2.83152	1.42
34.043420	360.328100	0.179088	2.63357	4.37
35.453150	228.142700	0.204672	2.53202	2.77
37.397760	89.968660	0.204672	2.40471	1.09

Tabla 5b

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	Espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
6.689568	495.508900	0.076752	13.21357	7.10
6.958760	795.039300	0.076752	12.70301	11.39
7.719929	6977.127000	0.102336	11.45214	100.00
8.113519	1569.148000	0.076752	10.89746	22.49
9.660554	883.585800	0.089544	9.15554	12.66
10.105090	1377.370000	0.063960	8.75376	19.74
12.511740	551.167400	0.076752	7.07485	7.90

Tabla 5b				
Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	Espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
12.972470	906.794200	0.102336	6.82459	13.00
13.432450	898.612700	0.051168	6.59191	12.88
13.698610	1280.818000	0.063960	6.46442	18.36
13.963580	6943.854000	0.102336	6.34235	99.52
14.354450	3936.292000	0.102336	6.17051	56.42
14.833880	3242.652000	0.102336	5.97215	46.48
15.161830	1072.948000	0.102336	5.84370	15.38
15.499310	3840.597000	0.115128	5.71721	55.05
15.870270	694.539900	0.063960	5.58440	9.95
16.294450	561.885100	0.102336	5.43997	8.05
16.589520	716.170000	0.076752	5.34387	10.26
17.231620	1048.768000	0.089544	5.14616	15.03
18.228150	1455.529000	0.089544	4.86701	20.86
18.853630	2320.288000	0.102336	4.70693	33.26
19.358690	2769.789000	0.127920	4.58525	39.70
20.105050	319.040400	0.153504	4.41669	4.57
21.158160	854.556900	0.089544	4.19918	12.25
22.060990	457.091300	0.127920	4.02933	6.55
22.755630	189.699300	0.153504	3.90788	2.72
23.818130	259.770000	0.102336	3.73590	3.72
24.629730	250.065300	0.153504	3.61461	3.58
25.034030	415.901700	0.102336	3.55714	5.96
25.544070	535.863500	0.179088	3.48726	7.68
25.883800	303.412800	0.102336	3.44225	4.35
27.200370	321.682800	0.102336	3.27856	4.61
27.597540	179.014900	0.102336	3.23227	2.57
28.068430	126.035900	0.409344	3.17911	1.81
29.974950	124.045000	0.153504	2.98110	1.78
31.402190	89.293980	0.614016	2.84879	1.28
32.603460	118.588300	0.204672	2.74652	1.70
33.988800	247.854700	0.179088	2.63768	3.55
35.391040	161.830400	0.153504	2.53632	2.32

Ejemplo 3 (no de acuerdo con la invención)

5 Base libre amorfa de SCY-078: Para preparar la base libre amorfa de SCY-078, se agregó desolvatado de MeOH (50 mg) a un vial de 3 mL. Luego se agregó DCM (0.5 mL) al vial del desolvatado de MeOH. La solución resultante del desolvatado de MeOH y DCM formó una solución transparente. La solución se evaporó a sequedad desde un vial abierto a 50 °C.

10 El sólido obtenido después de la evaporación se caracterizó mediante XRPD, TGA, DSC y DVS. El patrón de XRPD evidenció que la muestra analizada es amorfa. Las curvas de DSC y TGA de la muestra amorfa exhibieron una transición vítrea a ~189.1 °C (Fig. 6). La curva de TGA demostró una pérdida de peso del 4.2 % antes de los 150 °C. La curva de DVS demostró que la muestra es higroscópica con una absorción de agua de ~4.8 % a 80 % de HR, 25 °C. Un patrón de XRPD realizado después de DVS no demostró ningún cambio de forma.

Ejemplo 4 (no de acuerdo con la invención)

Solubilidad cinética de una base libre de SCY-078: La solubilidad cinética de SCY-078 desolvatado de MeOH y la base libre amorfa de SCY-078 se evaluó en medio de SGF, medio de FaSSIF, medio de FeSSIF, tampón de dextrosa (pH

- 5.5), tampón de fosfato (pH 6.0) y tampón de fosfato (pH 7.5) a temperatura ambiente. Primero, se pesó SCY-078 sólido desolvatado de MeOH o una base libre amorfa de SCY-078 (~ 15 mg) en un vial de 4 mL. Luego se agregó el medio relevante (3.0 mL) y las suspensiones se agitaron en una incubadora de rodillos (25 rpm) a temperatura ambiente durante 1 hora, 4 horas y 24 horas respectivamente. Después de agitar, se centrifugaron 0.5 mL de la suspensión y se filtraron (0.45 µm). Los sólidos residuales se analizaron por XRPD y el sobrenadante se midió por HPLC y medidor de pH.

Los resultados (Tabla 6) sugirieron que tanto el desolvatado de MeOH como la base libre amorfa muestran una alta solubilidad en SGF y FeSSIF. Los resultados también mostraron que tanto el desolvatado de MeOH como la base libre amorfa son solo escasamente solubles en FaSSIF y tampones de pH 5.5, pH 6.0 y pH 7.5.

- 10 Se observó un cambio de la forma sólida durante las mediciones de solubilidad del desolvatado de MeOH en tampones de FeSSIF, FaSSIF, pH 5.5 y 6.0. Además, se descubrieron tres nuevas formas cristalinas (Tabla 6). Las tres nuevas formas se identifican como Nueva Forma 1, 2 y 3.

Tabla 6					
Solubilidad cinética de la base libre de SCY-078					
Disolvente	Forma inicial	Tiempo (horas)	Solubilidad (mg/mL)	pH	Forma
SGF	Desolv. ^s	1	>5.3*	2.8	N/A
		4	>5.3*	2.8	N/A
		24	>5.3*	2.8	N/A
	Amorfo	1	>5.2*	2.1	N/A
		4	>5.2*	2.2	N/A
		24	>5.2*	2.2	N/A
FeSSIF	Desolv.	1	3.3	5.1	NF 1
		4	3.5	5.1	NF 1
		24	3.5	5.1	NF 1
	Amorfo	1	3.0	5.1	Amorf.
		4	3.7	5.1	Amorf.
		24	3.8	5.1	Amorf.
FaSSIF	Desolv.	1	ND	6.6	NF 1
		4	ND	6.6	NF 1
		24	ND	6.6	NF 1
	Amorfo	1	0.017	6.6	Amorf.
		4	< 0.51 µg/mL	6.6	Amorf.
		24	ND	6.6	Amorf.
Tampón de pH 5.5	Desolv.	1	N/A	N/A	N/A
		4	0.0008	7.2	NF 2
		24	ND	7.1	NF 2
	Amorfo	1	N/A	N/A	N/A
		4	ND	6.8	Amorf.
		24	ND	6.9	Amorf.
tampón de pH 6.0	Desolv.	1	N/A	N/A	N/A
		4	0.045	6.2	NF 1
		24	0.60	6.1	NF 3
	Amorfo	1	N/A	N/A	N/A
		4	< 0.51 µg/mL	6.1	Amorf.

Tabla 6					
Solubilidad cinética de la base libre de SCY-078					
Disolvente	Forma inicial	Tiempo (horas)	Solubilidad (mg/mL)	pH	Forma
		24	0.0024	6.1	Amorf.
Tampón de pH 7.5	Desolv.	1	N/A	N/A	N/A
		4	0.0024	7.3	Desolv.
		24	0.0025	7.4	Desolv.
	Amorfo	1	N/A	N/A	N/A
		4	ND	7.4	Amorf.
		24	ND	7.4	Amorf.
*: Se obtuvo una solución transparente NF: Nueva forma ND: No detectado \$: Desolvatado de MeOH			N/A: No disponible Desolv.: desolvatado Amorf.: Amorfo		

Ejemplo 5 (no de acuerdo con la invención)

5 Solubilidad aproximada de SCY-078 desolvatado de MeOH: La solubilidad aproximada de SCY-078 desolvatado de MeOH se midió en 20 disolventes a temperatura ambiente (25 ± 3 °C). En primer lugar, se agregó desolvatado de MeOH (~2 mg) a un vial de vidrio de 3 mL. Luego se agregó el disolvente correspondiente paso a paso (100 μ L) hasta que la solución fue visualmente transparente o se alcanzó un volumen total de 2 mL. Los resultados aparecen en la Tabla 7.

Tabla 7	
Solubilidad aproximada de la base libre de SCY-078 a temperatura ambiente	
Disolvente	Solubilidad (mg/mL)
MeOH	5.4 < S < 6.3
EtOH	2.6 < S < 3.0
IPA	7.0 < S < 11.0
Ácido acético	S > 25.0
ACN	2.6 < S < 2.9
Acetona	8.3 < S < 12.5
MIBK	S > 29.0
EtOAc	S > 23.0
iPrOAc	10.5 < M < 21.0
MTBE	S > 23.0
THF	S > 23.0
2-MeTHF	S > 25.0
1,4-dioxano	S > 37.0
NMP	S > 45.0
DMSO	S > 32.0
CHCl ₃	S > 33.0
Tolueno	6.8 < S < 8.5
Heptano	S < 2.2
DMA	S > 40.0
H ₂ O	S < 1.9

Ejemplo 6

5 Estudio de sales de la base libre de SCY-078: Se realizó un estudio de sales de la base libre de SCY-078 desolvatado de MeOH usando 108 condiciones diferentes desarrolladas a través de 18 ácidos en 6 disolventes (Tabla 8). El estudio de sales se realizó preparando primero una solución de base libre de SCY-078 desolvatado de MeOH y mezclándola con una solución equimolar de ácido. Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

Para los precipitados, los sólidos se aislaron y analizaron por XRPD. Las soluciones transparentes se evaporaron lentamente hasta sequedad a temperatura ambiente.

10 El estudio de sales (Tabla 8) mostró que se encontraron siete sales cristalinas (ocho formas cristalinas) de SCY-078: HCl tipo A, citrato tipo A, hipurato tipo A, fumarato tipo A, fumarato tipo B, glicolato tipo A, mesilato tipo A y sal de Ca tipo A. Durante el estudio de la sal se descubrieron cuatro formas cristalinas de base libre de SCY-078 y se identificaron como base libre ("FB") tipo A, B, C y D.

Tabla 8

Disolvente Ácido	EtOH (A)	IPA (B)	ACN (C)	Acetona (D)	EtOAc (E)	THF/H ₂ O (19:1, v/v) (F)
HCl	aceite	aceite	Sal de HCl tipo A	Sal de HCl tipo A	amorfo	aceite
H ₃ PO ₄	aceite	aceite	aceite	aceite	aceite	aceite
Ácido maleico	amorfo	amorfo	FB tipo A	amorfo	amorfo	amorfo
Ácido cítrico	amorfo	amorfo	citrato tipo A	amorfo	FB tipo A	amorfo
Ácido hipúrico	FB tipo B	FB tipo B	Hipurato tipo A	Hipurato tipo A	Hipurato tipo A	Baja cristalinidad
Ácido adípico	amorfo	FB tipo A	FB tipo A	FB tipo C	amorfo	amorfo
Ácido fumárico	amorfo	amorfo	Fumarato tipo A	FB tipo D	Fumarato tipo B	amorfo
Ácido glutárico	amorfo	FB tipo A	FB tipo A	FB tipo C	FB tipo A	amorfo
Ácido glicólico	FB tipo B	FB tipo B	FB tipo B	FB tipo C	FB tipo B	Glicolato tipo A
Ácido D-glutámico	Desolvatado de MeOH + ácido	FB tipo A	FB tipo A	FB tipo C	FB tipo A	amorfo
Ácido acético	aceite	aceite	amorfo	amorfo	amorfo	aceite
Ácido múico	amorfo	amorfo	FB tipo D	FB tipo D	FB tipo D	amorfo
Ácido L-málico	amorfo	amorfo	FB tipo A	FB tipo C	FB tipo A	amorfo
Ácido benzoico	Desolvatado de MeOH	FB tipo A	FB tipo A	FB tipo C	FB tipo A	amorfo
Ácido metanosulfónico	amorfo	amorfo	FB tipo B	Mesilato tipo A	FB tipo B	amorfo
Ácido malónico	amorfo	amorfo	FB tipo A	amorfo	FB tipo A	amorfo
Ácido etanosulfónico	amorfo	aceite	FB tipo B	FB tipo B	FB tipo B	amorfo
Ca(OH) ₂	Ca(OH) ₂	Ca(OH) ₂	FB tipo A	FB tipo C	Ca(OH) ₂	Sal de Ca tipo A

15 Todos los experimentos anteriores de formación de sales se realizaron a temperatura ambiente usando equivalencia de 1.0 moles de ácido.

FB: base libre

Ejemplo 7 (no de acuerdo con la invención)

20 SCY-078 HCl tipo A: SCY-078 HCl tipo A preparado a partir del estudio de sales en el Ejemplo 6 se caracterizó mediante XRPD, DSC y TGA (Figs. 7-8). El patrón de XRPD resultante evidenció que SCY-078 HCl tipo A es débilmente cristalino y tiene una forma única comparado con la base libre desolvatada de MeOH. Los valores de 2 theta y espaciado d se resumen en la Tabla 9. La curva de DSC mostró una endoterma a 48.5 °C (temperatura de inicio). La curva de TGA mostró una pérdida de peso del 14.4% antes de los 130 °C.

Tabla 9

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
5.635436	167.080400	0.153504	15.68264	21.28
9.023307	62.106750	0.307008	9.80065	7.91
11.313240	785.111500	0.179088	7.82150	100.00
14.217720	329.207600	0.179088	6.22955	41.93
16.983670	169.700900	0.204672	5.22073	21.61

Tabla 9

18.224350	96.247500	0.409344	4.86801	12.26
32.709530	91.332090	0.153504	2.73786	11.63

Ejemplo 8

5 Citrato de SCY-078 tipo A (Equivalencia molar - contraión/API 1): El citrato de SCY-078 tipo A preparado a partir del estudio de sales en el Ejemplo 6 se caracterizó mediante XRPD, DSC y TGA (Figs. 9-10). El patrón de XRPD resultante evidenció que el citrato de SCY-078 tipo A es cristalino y es una forma única en comparación con la base libre desolvatada de MeOH. Los valores de 2 theta y espaciado d se resumen en la Tabla 10. La curva de DSC mostró dos endotermas a 36.2 °C y 194.8 °C (temperatura de inicio). La curva de TGA demostró 5.1% antes de 100 °C.

10 Se calentó una muestra a 100 °C y luego se enfrió a temperatura ambiente. XRPD se realizó después de calentar y enfriar a temperatura ambiente. El patrón de XRPD resultante mostró que no hubo cambios en la forma. La caracterización de DSC y TGA también se realizó después de calentar y enfriar. La curva de DSC demostró dos endotermas a 39.9 °C y 194.8 °C (temperaturas de inicio). La curva de TGA mostró una pérdida de peso del 5.3% antes de los 100 °C.

Tabla 10

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
5.448309	886.677500	0.140712	16.22084	29.56
7.551316	2999.844000	0.153504	11.70747	100.00
9.280401	338.350200	0.204672	9.52971	11.28
10.933390	532.481900	0.102336	8.09237	17.75
11.525650	1003.802000	0.140712	7.67783	33.46
12.550580	416.868300	0.204672	7.05304	13.90
13.236060	1150.251000	0.153504	6.68928	38.34
15.063710	476.465200	0.153504	5.88154	15.88
16.766510	1157.775000	0.204672	5.28786	38.59
18.032270	212.464400	0.153504	4.91943	7.08
19.686700	214.063600	0.307008	4.50959	7.14
22.220460	123.975800	0.153504	4.00077	4.13
30.421720	65.589230	0.358176	2.93833	2.19
34.915250	28.764450	0.614016	2.56979	0.96

Ejemplo 9 (no de acuerdo con la invención)

15 Hipurato de SCY-078 tipo A (equivalencia molar - contraión/API 2.0): El hipurato de SCY-078 tipo A preparado a partir del estudio de sales en el Ejemplo 6 se caracterizó mediante XRPD, DSC y TGA (Figs. 11-12). El patrón de XRPD del hipurato de SCY-078 tipo A indicó que la muestra es cristalina y tiene una forma única en comparación con la base libre desolvatada de MeOH. La curva de DSC mostró tres endotermas a 36.3 °C, 104.6 °C y 165.5 °C (temperaturas de inicio) y una exoterma a 201.9 °C (temperatura de inicio). La curva de TGA mostró una pérdida de peso del 4.9 % antes de los 150 °C.

Ejemplo 10 (no de acuerdo con la invención)

25 Hipurato de SCY-078 tipo B: El hipurato de SCY-078 tipo B se produce calentando el hipurato tipo A a 150 °C y luego enfriando la muestra a temperatura ambiente. El hipurato de SCY-078 tipo B se caracterizó mediante XRPD, DSC y TGA (Figs. 13-14). El patrón de XRPD mostró que la muestra es cristalina y tiene una forma única en comparación con el hipurato de SCY-078 tipo A. La curva de DSC mostró dos endotermas a 39.6 °C y 166.4 °C (temperaturas de inicio) y una exoterma a 201.4 °C (temperatura de inicio). La curva de TGA demostró una pérdida de peso del 1.8% antes de los 150 °C.

Ejemplo 11 (no de acuerdo con la invención)

30 Hipurato de SCY-078 tipo C: Se realizaron ciclos de DSC y XRPD para investigar los eventos de transición de fase durante el proceso de calentamiento-enfriamiento del hipurato de SCY-078 tipo B (Figs. 15-16). La superposición de XRPD y la curva de DSC sugirieron el punto de fusión del hipurato de SCY-078 tipo B a 163.9 °C, seguido de la

recristalización de la fase amorfa a 208.8 °C y la formación de una nueva fase de anhídrido. La nueva fase de anhídrido es hipurato de SCY-078 tipo C.

Ejemplo 12 (no de acuerdo con la invención)

5 Fumarato de SCY-078 tipo A (equivalencia molar - contraión/API 1.0): El fumarato de SCY-078 tipo A preparado a partir del estudio de sales en el Ejemplo 6 se caracterizó mediante XRPD, DSC y TGA (Figs. 17-18). El patrón de XRPD indicó que la muestra es cristalina y tiene una forma única en comparación con la base libre desolvatada de MeOH. La curva de DSC del fumarato de SCY-078 tipo A mostró una endoterma a 33.1 °C y un punto de fusión a 207.3 °C (temperatura de inicio). La curva de TGA mostró una pérdida de peso del 2.4% antes de los 120 °C.

10 Una muestra de fumarato de SCY-078 tipo A se calentó a 120 °C y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Luego se repitió la caracterización por XRPD, DSC y TGA. El patrón de XRPD no mostró ningún cambio de forma después de calentar y enfriar. La curva de DSC del fumarato de SCY-078 tipo A calentado-enfriado mostró dos endotermas a 38.4 °C y 207.1 °C (temperaturas de inicio). La curva de TGA del fumarato de SCY-078 tipo A calentado-enfriado mostró una pérdida de peso del 2.0 % antes de los 120 °C.

Ejemplo 13 (no de acuerdo con la invención)

15 Fumarato de SCY-078 tipo B (equivalencia molar - contraión/API 0.8): El fumarato de SCY-078 tipo B preparado a partir del estudio de sales en el Ejemplo 6 se caracterizó mediante XRPD, DSC y TGA (Figs. 19-20). El patrón de XRPD del fumarato de SCY-078 tipo B indicó que la muestra es débilmente cristalina y que es una forma única en comparación con la base libre desolvatada de MeOH. La curva de DSC del fumarato de SCY-078 tipo B mostró dos endotermas a 37.9 °C y 178.5 °C (temperatura de inicio). La curva de TGA demostró una pérdida de peso del 13.4% antes de los 300 °C.

Ejemplo 14 (no de acuerdo con la invención)

25 Glicolato de SCY-078 tipo A (equivalencia molar - contraión/API 2.0): El glicolato de SCY-078 tipo A preparado a partir del estudio de las sales en el Ejemplo 6 se caracterizó mediante XRPD, DSC y TGA (Figs. 21-22). El patrón de XRPD del glicolato de SCY-078 tipo A indicó que la muestra es cristalina y tiene una forma única en comparación con la base libre solvatada con MeOH. La curva de DSC de la muestra mostró dos endotermas a 35.9 °C y 159.6 °C (temperaturas de inicio). La curva de TGA mostró una pérdida de peso del 6.6% antes de los 100 °C.

Ejemplo 15 (no de acuerdo con la invención)

30 Mesilato de SCY-078 tipo A (equivalencia molar - contraión/API 1.0): El mesilato de SCY-078 tipo A preparado a partir del estudio de sales en el Ejemplo 6 se caracterizó mediante XRPD, DSC y TGA (Figs. 23-24). El patrón de XRPD indicó que la muestra es cristalina y tiene una forma única en comparación con la base libre desolvatada de MeOH. La curva de DSC mostró una endoterma a 44.2 °C y un punto de fusión a 260.0 °C (temperaturas de inicio). El TGA mostró una pérdida de peso del 4.5% antes de los 120 °C.

35 A continuación, una muestra de mesilato de SCY-078 tipo A se calentó a 120 °C y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Luego se repitió la caracterización mediante XRPD, DSC y TGA. El patrón de XRPD no mostró ningún cambio de forma después de calentar y enfriar. La curva de DSC del mesilato de SCY-078 tipo A calentado-enfriado mostró una endoterma a 59.7 °C y un punto de fusión a 257.4 °C (temperaturas de inicio). La curva de TGA del mesilato de SCY-078 tipo A calentado-enfriado mostró una pérdida de peso del 9.4% antes de los 120 °C.

Ejemplo 16 (no de acuerdo con la invención)

40 SCY-078 cálcico tipo A: el SCY-078 cálcico tipo A preparado a partir del estudio de sales en el Ejemplo 6 se caracterizó mediante XRPD, DSC y TGA (Figs. 25-26). El patrón de XRPD indicó que la muestra es cristalina y tiene una forma única en comparación con la base libre desolvatada de MeOH. La curva de DSC mostró dos endotermas a 147.3 °C y 230.8 °C (temperaturas de inicio). La curva de TGA mostró una pérdida de peso del 5.3 % antes de los 170 °C.

Ejemplo 17 (no de acuerdo con la invención)

45 Preparación y caracterización del hipurato de SCY-078 tipo B aumentado: Para aumentar el hipurato de SCY-078 tipo B, se preparó una solución de ácido hipúrico (122.8 mg) y SCY-078 desolvatado de MeOH (500.3 mg) en ACN (5.0 mL). A continuación, la suspensión se agitó (500 rpm) a temperatura ambiente durante 28 horas. Después de agitar, se filtró algo de la suspensión y el sólido aislado se verificó mediante XRPD para confirmar el hipurato de SCY-078 tipo A. La suspensión se filtró y se secó a 150 °C durante 1 hora antes de la caracterización. Finalmente, el sólido fue verificado por XRPD para confirmar el hipurato de SCY-078 tipo B.

50 El hipurato de SCY-078 tipo B aumentado se analizó mediante XRPD, DSC, TGA y DVS (Figs. 27-30). El patrón de XRPD resultante evidenció que el hipurato de SCY-078 tipo B se aumentó con éxito. Los valores de 2 theta y espaciado d se resumen en la Tabla 11. La curva de DSC mostró dos endotermas a 34.5 °C y 164.4 °C y una exoterma a 205.2 °C (temperaturas de inicio). La curva de TGA mostró una pérdida de peso del 0.9 % antes de los 130 °C. La curva de DVS mostró que la muestra es higroscópica con una absorción de agua de ~3.5 % a 25 °C y 80 % de HR. Un segundo

ES 2 913 111 T3

patrón de XRPD realizado después de DVS mostró hipurato de SCY-078 tipo B convertido a hipurato de SCY-078 tipo A después del experimento de DVS.

Tabla 11					
Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]	
3.027072	11818.150000	0.051168	29.18766	100.00	
5.916137	351.270000	0.102336	14.93916	2.97	
6.916698	947.910600	0.102336	12.78016	8.02	
7.251646	624.847700	0.076752	12.19059	5.29	
8.761702	1828.733000	0.076752	10.09268	15.47	
9.962105	2404.236000	0.102336	8.87907	20.34	
10.897800	1593.408000	0.102336	8.11872	13.48	
11.868550	552.254500	0.102336	7.45677	4.67	
12.432300	2880.441000	0.127920	7.11988	24.37	
12.857840	525.634600	0.076752	6.88518	4.45	
13.091360	511.764400	0.115128	6.76288	4.33	
13.709840	1112.219000	0.102336	6.45916	9.41	
14.555290	3086.294000	0.153504	6.08582	26.11	
14.984610	1215.693000	0.102336	5.91241	10.29	
15.341160	506.870800	0.153504	5.77579	4.29	
16.136210	1315.742000	0.089544	5.49296	11.13	
16.453540	1710.358000	0.153504	5.38772	14.47	
16.897030	606.324900	0.102336	5.24730	5.13	
17.280760	1171.798000	0.127920	5.13164	9.92	
17.591700	2258.867000	0.102336	5.04163	19.11	
18.190770	538.754800	0.127920	4.87692	4.56	
18.425670	516.831300	0.179088	4.81528	4.37	
19.151570	950.084500	0.102336	4.63437	8.04	
19.602330	487.956400	0.127920	4.52881	4.13	
20.234760	861.917600	0.153504	4.38867	7.29	
20.860030	424.598600	0.153504	4.25851	3.59	
21.725360	459.496200	0.307008	4.09081	3.89	
22.532320	498.240700	0.102336	3.94610	4.22	
23.078810	380.947900	0.127920	3.85388	3.22	
23.551950	208.488500	0.409344	3.77752	1.76	
23.874020	377.598600	0.102336	3.72728	3.20	
25.381750	351.553600	0.102336	3.50919	2.97	
25.844490	207.070300	0.204672	3.44740	1.75	
27.188450	192.463400	0.153504	3.27997	1.63	
27.681830	144.369000	0.307008	3.22262	1.22	
29.319670	172.870900	0.511680	3.04622	1.46	
30.833510	86.432220	0.307008	2.90002	0.73	
34.979000	90.330020	0.204672	2.56525	0.76	
35.588330	69.479680	0.307008	2.52271	0.59	
37.270360	55.666410	0.307008	2.41264	0.47	

Ejemplo 18 (no de acuerdo con la invención)

Preparación y caracterización del fumarato de SCY-078 tipo A aumentado: Para aumentar el fumarato de SCY-078 tipo A, se preparó una solución de ácido fumárico (79.8 mg) y SCY-078 desolvatado de MeOH (501.9 mg) en ACN (15.0 mL). A continuación, la suspensión se agitó (500 rpm) a temperatura ambiente durante 28 horas. Después de agitar, se filtró algo de la suspensión y el sólido aislado se verificó mediante XRPD para confirmar el fumarato de SCY-078 tipo A. Finalmente, la suspensión se filtró y se secó a 30 °C durante 4 horas al vacío antes de la caracterización.

La caracterización del fumarato de SCY-078 tipo A aumentado incluyó XRPD, DSC, TGA y DVS (Figs. 31-33). El patrón de XRPD resultante evidenció que el fumarato de SCY-078 tipo A se aumentó con éxito. Los valores de 2 theta y espaciado d se resumen en la Tabla 12. La curva de DSC mostró una endoterma a 39.9 °C y una endoterma de fusión a 208.4 °C (temperaturas de inicio). La curva de TGA mostró una pérdida de peso del 1.7 % antes de los 150 °C. La curva de DVS mostró que la muestra es higroscópica con una absorción de agua del 2.5 % al 80 % de HR, 25 °C. Un segundo patrón de XRPD realizado después de DVS mostró que el fumarato de SCY-078 tipo A no tenía cambios de forma.

Tabla 12

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
6.708362	290.801200	0.153504	13.17659	2.14
7.779830	2540.992000	0.102336	11.36410	18.74
8.490587	13558.710000	0.127920	10.41433	100.00
9.362659	1986.519000	0.102336	9.44617	14.65
9.964151	661.033600	0.127920	8.87725	4.88
10.417770	2882.948000	0.115128	8.49171	21.26
10.694630	3478.282000	0.127920	8.27250	25.65
11.221780	3785.363000	0.140712	7.88504	27.92
11.875520	519.613200	0.153504	7.45241	3.83
12.271310	357.834700	0.127920	7.21292	2.64
13.008060	5831.607000	0.140712	6.80600	43.01
13.729940	1780.661000	0.127920	6.44975	13.13
14.640000	1169.640000	0.076752	6.05080	8.63
14.888350	2319.347000	0.078000	5.94549	17.11
14.955620	2471.802000	0.076752	5.92381	18.23
15.225230	1608.774000	0.089544	5.81951	11.87
16.171470	1276.652000	0.076752	5.48106	9.42
16.429100	2604.447000	0.140712	5.39569	19.21
16.942700	6000.498000	0.140712	5.23326	44.26
17.442280	1878.502000	0.063960	5.08448	13.85
17.749440	3552.116000	0.140712	4.99718	26.20
18.202980	2297.875000	0.127920	4.87368	16.95
18.928920	1597.690000	0.140712	4.68838	11.78
20.028870	591.031400	0.127920	4.43332	4.36
20.258840	480.204800	0.102336	4.38351	3.54
20.868380	1498.769000	0.127920	4.25683	11.05
21.397940	1555.987000	0.089544	4.15266	11.48
21.879750	1130.218000	0.127920	4.06229	8.34
22.217300	1475.131000	0.102336	4.00133	10.88
22.591130	913.600300	0.102336	3.93596	6.74
23.385000	425.684600	0.153504	3.80411	3.14
23.950880	915.135300	0.204672	3.71550	6.75
24.627720	245.047100	0.153504	3.61490	1.81
25.499420	1445.187000	0.089544	3.49326	10.66

Tabla 12

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
26.148510	509.814300	0.179088	3.40800	3.76
26.502880	512.161300	0.127920	3.36323	3.78
26.881710	614.926800	0.153504	3.31669	4.54
27.716900	269.647600	0.255840	3.21862	1.99
28.552140	414.549300	0.153504	3.12634	3.06
29.217330	471.259100	0.153504	3.05666	3.48
29.558860	525.910500	0.204672	3.02211	3.88
30.043740	270.781000	0.204672	2.97444	2.00
30.962340	570.115500	0.307008	2.88825	4.20
33.133860	264.449500	0.179088	2.70376	1,95
33.967430	212.730600	0.179088	2.63929	1.57
34.456190	314.358700	0.179088	2.60297	2.32
35.316070	163.009400	0.179088	2.54153	1.20
35.928310	161.442300	0.307008	2.49962	1.19
37.556590	162.885200	0.153504	2.39491	1.20

Ejemplo 19 (no de acuerdo con la invención)

5 Preparación y caracterización del mesilato de SCY-078 tipo A aumentado: Para aumentar el mesilato de SCY-078 tipo A, se preparó una solución de ácido metanosulfónico (66.7 mg) y SCY-078 desolvatado de MeOH (500.00 mg) en ACN (6.0 mL). A continuación, la suspensión se agitó (500 rpm) a temperatura ambiente durante 28 horas. Después de agitar, se filtró algo de la suspensión y el sólido aislado se verificó mediante XRPD para confirmar que se trataba de mesilato de SCY-078 tipo A. Finalmente, la suspensión se filtró y se secó a 30 °C durante 4 horas al vacío antes de la caracterización.

10 La caracterización del mesilato de SCY-078 tipo A aumentado incluyó XRPD, DSC, TGA y DVS (Figs. 34-36). El patrón de XRPD resultante evidenció que el mesilato de SCY-078 tipo A se aumentó con éxito. Los valores de 2 theta y espaciado d se resumen en la Tabla 13. La curva de DSC mostró una endoterma a 45.1 °C y una endoterma de fusión a 252.5 °C (temperaturas de inicio). La curva de TGA mostró una pérdida de peso del 5.5% antes de los 150 °C. La curva de DVS mostró que la muestra es higroscópica con una absorción de agua de 11.5 % a 25 °C y 80 % de HR.

15 Un segundo patrón de XRPD realizado después de DVS mostró que el mesilato de SCY-078 tipo A no tenía cambios de forma.

Tabla 13

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
3.460873	6386.923000	0.076752	25.53007	100.00
5.977580	779.662100	0.063960	14.78574	12.21
7.966391	2528.494000	0.089544	11.09839	39.59
9.108506	1390.758000	0.089544	9.70916	21.78
9.950825	1211.786000	0.102336	8.88911	18.97
11.611990	1031.845000	0.076752	7.62094	16.16
11.923410	791.823600	0.102336	7.42258	12.40
12.425240	1268.865000	0.089544	7.12391	19.87
13.944550	688.156900	0.102336	6.35096	10.77
14.380410	848.725700	0.102336	6.15943	13.29
14.769580	2671.218000	0.089544	5.99800	41.82
15.556400	1399.797000	0.102336	5.69636	21.92
15.933420	664.503200	0.102336	5.56241	10.40
16.662350	540.586700	0.102336	5.32067	8.46

Tabla 13

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
17.361270	955.468500	0.127920	5.10802	14.96
18.265030	453.378300	0.153504	4.85726	7.10
18.734480	812.380000	0.102336	4.73660	12.72
19.019690	850.304100	0.102336	4.66621	13.31
19.260210	762.325000	0.153504	4.60847	11.94
19.645310	613.773700	0.127920	4.51900	9.61
20.566280	436.518500	0.127920	4.31867	6.83
21.974920	571.254200	0.127920	4.04491	8.94
22.483420	374.000100	0.255840	3.95457	5.86
24.101950	210.447500	0.153504	3.69255	3.29
25.009440	137.497300	0.204672	3.56058	2.15
26.043990	151.416700	0.204672	3.42144	2.37
27.012060	72.724460	0.307008	3.30098	1.14
28.443410	214.270100	0.153504	3.13804	3.35
34.283540	45.493190	0.511680	2.61568	0.71

Ejemplo 20 (no de acuerdo con la invención)

5 Preparación y caracterización del fosfato de SCY-078 tipo A aumentado: Para aumentar el fosfato de SCY-078 tipo A, se preparó una solución de ácido fosfórico (87.2 mg) y SCY-078 desolvatado de MeOH (501.1 mg) en EtOH/EtOAc/ácido acético/H₂O (6.0 mL, 5:3:0.15:0.1; v/v/v/v). A continuación, la suspensión se agitó (500 rpm) a temperatura ambiente durante 28 horas. Después de agitar, se filtró algo de la suspensión y el sólido aislado se verificó mediante XRPD y se denominó fosfato de SCY-078 tipo A. Finalmente, la suspensión se filtró y se secó a 30 °C durante 4 horas al vacío antes de la caracterización.

10 La caracterización del fosfato de SCY-078 tipo A aumentado incluyó XRPD, DSC, TGA y DVS (Figs. 37-39). El patrón de XRPD del fosfato de SCY-078 tipo A aumentado se comparó con otra muestra de fosfato. El patrón de comparación de XRPD evidenció ciertos desplazamientos de picos, que se señalan con un asterisco. Los valores de 2 theta y espaciado d del fosfato de SCY-078 tipo A se resumen en la Tabla 14. La curva de DSC mostró dos endotermas a 43.5 °C y 261.6 °C (temperaturas de inicio). La curva de TGA mostró una pérdida de peso del 5.7% antes de los 100 °C. La curva de DVS mostró que la muestra es higroscópica con una absorción de agua de 12.5 % a 25 °C y 80 % de HR. Un segundo patrón de XRPD realizado después de DVS mostró que el fosfato de SCY-078 tipo A no tenía cambios de forma.

Tabla 14

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
3.510749	3822.958000	0.063960	25.16747	100.00
3.777221	1538.172000	0.089544	23.39256	40.24
6.351771	817.179700	0.089544	13.91551	21.38
6.974826	213.577600	0.153504	12.67379	5.59
7.884021	2248.860000	0.089544	11.21415	58.83
8.064520	922.909900	0.076752	10.96356	24.14
9.551988	811.444000	0.179088	9.25936	21.23
9.893185	731.339200	0.127920	8.94077	19.13
11.410930	713.463600	0.153504	7.75476	18.66
11.807790	1002.811000	0.127920	7.49500	26.23
12.234010	806.819600	0.153504	7.23483	21.10
12.657670	895.228700	0.127920	6.99361	23.42
14.562960	1550.900000	0.102336	6.08263	40.57
15.413370	939.681700	0.204672	5.74889	24.58

Tabla 14

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
15.841220	831.733000	0.307008	5.59457	21.76
17.560630	1113.197000	0.409344	5.05048	29.12
18.775820	475.510700	0.153504	4.72626	12.44
20.576380	320.212100	0.307008	4.31657	8.38
22.143260	373.653900	0.204672	4.01454	9.77

Ejemplo 21

5 Preparación y caracterización del citrato de SCY-078 tipo A aumentado (equivalencia molar - contraíón/API 1.0): Para aumentar el citrato de SCY-078 tipo A, se preparó una solución de ácido cítrico (130.7 mg) y de SCY-078 desolvatado de MeOH (501.6 mg) en ACN (15.0 mL). A continuación, la suspensión se agitó (500 rpm) a temperatura ambiente durante 30 horas. Después de agitar, se filtró algo de la suspensión y el sólido aislado se verificó mediante XRPD para confirmar el citrato de SCY-078 tipo A. Finalmente, la suspensión se filtró y se secó a 30 °C durante 4 horas al vacío antes de la caracterización.

10 La caracterización del citrato de SCY-078 tipo A aumentado incluyó XRPD, DSC, TGA y DVS (Figs. 40-42). El patrón de XRPD evidenció que el citrato de SCY-078 tipo A se aumentó con éxito. Los valores de 2 theta y espaciado d se resumen en la Tabla 15. La curva de DSC mostró una endoterma a 38.5 °C y una endoterma de fusión a 183.7 °C (temperaturas de inicio). La curva de TGA mostró una pérdida de peso del 4.1% antes de los 110 °C. La curva de DVS mostró que la muestra es higroscópica con una absorción de agua de 6.4 % a 80 % de HR, 25 °C. Un segundo patrón de XRPD realizado después de DVS mostró que el citrato de SCY-078 tipo A no tenía cambios de forma.

Tabla 15

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
5.448098	1112.016000	0.102336	16.22147	25.78
7.430264	4314.252000	0.153504	11.89794	100.00
8.687142	329.877800	0.153504	10.17913	7.65
9.219851	511.870400	0.153504	9.59216	11.86
9.657531	424.140300	0.255840	9.15840	9.83
10.883410	1078.439000	0.051168	8.12942	25.00
11.515250	2094.987000	0.115128	7.68474	48.56
13.187380	2396.469000	0.089544	6.71386	55.55
14.126680	799.280200	0.255840	6.26949	18.53
14.845300	757.431100	0.230256	5.96758	17.56
16.818410	2913.176000	0.127920	5.27165	67.52
18.364160	492.518400	0.153504	4.83127	11.42
19.381840	490.181800	0.307008	4.57983	11.36
20.774420	185.062500	0.307008	4.27587	4.29
22.213250	308.712600	0.204672	4.00205	7.16
23.587350	109.338400	0.818688	3.77193	2.53
29.871450	85.095400	0.307008	2.99120	1.97

15

Ejemplo 22

20 Caracterización química de las sales de SCY-078: La pureza química de cada una de las sales de SCY-078 aumentadas (hipurato tipo B, fumarato tipo A, mesilato tipo A, fosfato tipo A y citrato tipo A) se probó usando cromatografía de HPLC. Las cromatografías de los cinco compuestos indicaron que cada compuesto tiene una pureza superior al 99% (Tabla 16).

Tabla 16	
Caracterización química de las sales de SCY-078	
Compuesto	Pureza
Hipurato tipo B	99.19
Fumarato tipo A	99.90
Mesilato tipo A	99.91
Fosfato tipo A	99.91
Citrato tipo A	99.89

Ejemplo 23

- 5 Evaluación del valor de pH de las sales de SCY-078 en agua: Se probó el valor de pH para las soluciones salinas saturadas de SCY-078 (es decir, hipurato tipo B, fumarato tipo A, mesilato tipo A, fosfato tipo A y citrato tipo A). Para probar el pH, se equilibró una solución de cada compuesto a temperatura ambiente usando una incubadora de rodillos (25 rpm) durante 1 hora y 24 horas antes de la medición. Los resultados (Tabla 17) sugirieron que los valores de pH de cada una de las sales probadas están en el intervalo de 3.0 a 5.0.

Tabla 17		
Valor del pH de soluciones salinas saturadas de SCY-078 en H ₂ O		
Forma salina	pH 1 hora	pH 24 horas
Hipurato tipo B	4.6	4.2
Fumarato tipo A	4.4	3.8
Mesilato tipo A	3.4	3.6
Fosfato tipo A	3.4	3.6
Citrato tipo A	3.5	3.8

Ejemplo 24

- 10 Evaluación de la solubilidad cinética de las sales de SCY-078: Las solubilidades cinéticas del hipurato de SCY-078 tipo B, fumarato de SCY-078 tipo A, mesilato de SCY-078 tipo A, fosfato de SCY-078 tipo A y citrato de SCY-078 tipo A se midieron en tampón de dextrosa a pH 5.5, tampón de fosfato a pH 6.0, tampón de fosfato a pH 7.5, medio de SGF, medio de FeSSIF y medio de FaSSIF de acuerdo con el método descrito anteriormente. Después de la filtración, se recogieron 0.2 mL de sobrenadante para la cuantificación por HPLC. La solución restante se recogió para medir el pH. El sólido restante se recogió para la caracterización de XRPD. Los resultados aparecen en la Tabla 18.
- 15

Tabla 18						
Solubilidad cinética (mg/mL) de las sales de SCY-078						
Medio	Tiempo (horas)	Hipurato tipo B	Fumarato tipo A	Mesilato tipo A	Fosfato tipo A	Citrato tipo A
tampón de dextrosa (pH 5.5)	1 hora	0.54	0.05	1.4	0.10	0.67
	4 horas	1.7	0.46	2.5	0.09	4.2
	24 horas	4.4	2.1	4.3	0.04	8.3
tampón de fosfato (pH 6.0)	1 hora	< LOQ	0.07	0.16	< LOQ	0.75
	4 horas	0.04	1.2	0.13	< LOQ	4.7
	24 horas	0.47	4.7	0.04	< LOQ	7.5
tampón de fosfato (pH 7,5)	1 hora	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
	4 horas	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
	24 horas	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
SGF	1 hora	12.4	13.4	17.8	9.2	20.6

Tabla 18						
Solubilidad cinética (mg/mL) de las sales de SCY-078						
Medio	Tiempo (horas)	Hipurato tipo B	Fumarato tipo A	Mesilato tipo A	Fosfato tipo A	Citrato tipo A
	4 horas	15.0	17.7	20.5	16.0	21.4
	24 horas	21.8	23.4	22.5	21.2	21.1
FeSSIF	1 hora	3.4	2.2	1.2	0.89	0.39
	4 horas	< LOQ	0.51	1.5	1.3	2.5
	24 horas	0.003	0.02	1.6	1.5	4.2
FaSSIF	1 hora	< LOQ	< LOD	< LOQ	0.006	9.5
	4 horas	0.0007	2.8	0.29	0.17	20.7
	24 horas	< LOQ	17.0	0.44	1.0	21.6
LOD: 0.07 µg/mL						
LOQ: 0.22 µg/mL						

Ejemplo 25

5 Evaluación de la estabilidad de las sales de SCY-078: Para probar la estabilidad química y física de las sales, se colocaron muestras de las sales en tres condiciones diferentes durante una semana: (1) placa abierta a 25 °C con 60 % de HR; (2) placa abierta a 40 °C con 75 % de HR; y (3) placa cerrada a 60 °C sin control de humedad.

La estabilidad química y física del fumarato de SCY-078 tipo A y el citrato de SCY-078 tipo A se probaron como se describió anteriormente (Tabla 19). XRPD indicó que ni el fumarato de SCY-078 tipo A ni el citrato de SCY-078 tipo A experimentaron cambios de forma durante la evaluación.

Tabla 19		
Resultado de estabilidad de las sales de SCY-078		
Muestra	Condición	% de impurezas mediante HPLC
Citrato tipo A	Inicial	0.34
	25°C/60% de HR - 1 semana	0.09
	40°C/75% de HR - 1 semana	0.10
	60 °C - 1 semana	0.17
Fumarato tipo A	Inicial	0.12
	25°C/60% de HR - 1 semana	0.09
	40°C/75% de HR - 1 semana	0.10
	60 °C - 1 semana	0.10

10 Ejemplo 26

Citrato de SCY-078 tipo A aumentado: Se llevó a cabo un segundo aumento de citrato de SCY-078 tipo A para obtener 2.5 g a través del reactivo ACN. Para el aumento, se disolvieron SCY-078 desolvatado de MeOH (2.5 g) y ácido cítrico (660 mg) en ACN (80 mL). La solución resultante se agitó a una velocidad de 1000 rpm a temperatura ambiente durante 30 horas y luego se aisló el sólido. El sólido obtenido se secó a 50 °C al vacío durante la noche.

15 Un patrón de XRPD (Fig. 43) mostró que el citrato de SCY-078 tipo A se aumentó con éxito y que es altamente cristalino. Los valores de 2 theta y espaciado d se resumen en la Tabla 20. La curva de DSC (Fig. 44) mostró dos picos endotérmicos a 56.7 °C y 187.1 °C (temperaturas de inicio). La curva de TGA (Fig. 44) mostró una pérdida de peso del 7.9 % antes de los 150 °C.

Tabla 20

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM Izquierda [°2Th.]	espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
5.400273	434.322700	0.102336	16.36502	3.34
7.453872	13000.820000	0.191880	11.86031	100.00
9.201639	691.948300	0.204672	9.61110	5.32
10.831710	404.555000	0.153504	8.16811	3.11
11.485080	936.115200	0.179088	7.70486	7.20
12.491050	954.805500	0.179088	7.08652	7.34
13.191360	1776.320000	0.204672	6.71184	13.66
15.020350	1342.537000	0.204672	5.89842	10.33
15.664830	532.278900	0.179088	5.65717	4.09
15.955570	613.057500	0.127920	5.55474	4.72
16.751250	951.729000	0.153504	5.29264	7.32
17.978130	170.323300	0.204672	4.93412	1.31
19.591770	472.971000	0.204672	4.53123	3.64
22.213400	146.982900	0.204672	4.00202	1.13
23.845740	34.469910	0.614016	3.73164	0.27
25.160050	117.741100	0.307008	3.53961	0.91
28.761350	129.234400	0.255840	3.10407	0.99
30.356250	332.945100	0.230256	2.94452	2.56
32.317870	87.151140	0.307008	2.77014	0.67
34.725480	74.664570	0.511680	2.58339	0.57

Ejemplo 27

Solubilidad aproximada del citrato de SCY-078 tipo A: La solubilidad aproximada del citrato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 26 se determinó en 19 disolventes a temperatura ambiente (25 ± 3 °C) de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente y se indica en la Tabla 21 a continuación.

5

Tabla 21

Disolvente	Solubilidad (mg/mL)
MeOH	> 42.4
EtOH	< 1.0
IPA	> 40.0
Ácido acético	> 41.0
ACN	< 1.1
Acetona	$1.6 < S < 1.7$
MIBK	< 1.0
EtOAc	< 1.0
IPAc	< 1.1
MTBE	<1.0
THF	> 41.0
2-MeTHF	> 41.8
1,4-dioxano	> 41.0
NMP	> 40.6
DMSO	> 40.6

Disolvente	Solubilidad (mg/mL)
DCM	<1.0
Tolueno	<1.0
Heptano	< 1.1
DMAc	> 40.8

Ejemplo 28

5 Solubilidad cinética del citrato de SCY-078 tipo A en agua: La solubilidad cinética del citrato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 26 se evaluó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente. Después de centrifugar las muestras, los sólidos residuales se analizaron por XRPD y la concentración del sobrenadante se midió por HPLC. Los resultados (Tabla 22) indicaron que el citrato de SCY-078 tipo A se convirtió parcialmente en amorfo en agua después de 24 horas y exhibió una velocidad lenta de disolución y una solubilidad creciente en agua de 1 hora a 24 horas.

Solubilidad cinética del citrato de SCY-078 tipo A en agua				
	Inicial	1 hora	4 horas	24 horas
pH	8.0	3.3	3.3	3.4
Solubilidad (mg/mL)		18.6	26.7	41.4
Forma	Citrato tipo A	Citrato tipo A	Citrato tipo A	Citrato tipo A + amorfo

10 Luego se comparó la solubilidad cinética del citrato de SCY-078 tipo A con una mezcla de base libre amorfa de SCY-078/ácido cítrico. La comparación de la solubilidad cinética se realizó en agua a temperatura ambiente y se midió en 1 hora, 4 horas y 24 horas con una proporción de soluto a disolvente de 20 mg/mL y 50 mg/mL. Los resultados (Tabla 23) indicaron que el citrato de SCY-078 tipo A muestra una velocidad de disolución y una solubilidad de equilibrio en agua más altas que la mezcla de base libre amorfa de SCY-078/ácido cítrico.

Comparación de la solubilidad cinética entre la mezcla base libre de SCY-078/ácido cítrico y citrato de SCY-078 tipo A				
Material de partida	Tiempo	pH	Forma de XRPD	Solubilidad (mg/mL)
Base libre/ácido cítrico, 20 mg/mL	1 hora	2.7	Amorfa	3.0
	4 horas	2.9	Amorfa	5.1
	24 horas	3.5	Amorfa	10.1
Base libre/ácido cítrico, 50 mg/mL	1 hora	2.7	Amorfa	2.9
	4 horas	2.8	Amorfa	16.8
	24 horas	3.2	Amorfa	28.1
Citrato tipo A, 20 mg/mL	1 hora	3.5	Citrato tipo A	3.5
	4 horas	3.4	Citrato tipo A	8.3
	24 horas	3.3	Citrato tipo A	17.0
Citrato tipo A, 50 mg/mL	1 hora	3.4	Citrato tipo A	6.5
	4 horas	3.3	Citrato tipo A	14.5
	24 horas	3.2	Citrato tipo A	33.9

15 Los sólidos restantes de la medida de la solubilidad de la mezcla física de base libre:ácido cítrico en una relación molar de 1:1 en agua eran amorfos. Para determinar la forma del compuesto amorfo se realizó una RMN del líquido en un espectrómetro de RMN Bruker 400M usando CD₃OD. El espectro mostró el número de átomos de hidrógeno asignados al ácido cítrico como 3.12, correspondiente a 0.78 equivalentes de ácido cítrico. Esto es menos de 1:1 para el

monocitrato y sugiere que es una mezcla que comprende una mayoría de sal de citrato amorfa con una pequeña cantidad de base libre amorfa.

Ejemplo 29

5 Solubilidad de equilibrio de las sales de SCY-078 en agua: La solubilidad de equilibrio del citrato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 26 en agua se determinó utilizando el método descrito anteriormente. Los resultados mostraron que el citrato de SCY-078 tipo A presenta una solubilidad en agua de 38.1 mg/mL y el material no disuelto se vuelve amorfo después de agitar en agua durante 24 horas.

10 Luego, para seguir estudiando la solubilidad del citrato de SCY-078 tipo A en agua, se probó el citrato tipo A durante 24 horas en tres proporciones de soluto a disolvente: 0.3 mg/mL, 2.0 mg/mL y 50.6 mg/mL. Cada prueba utilizó agitación magnética y comenzó con un pH inicial de 8.0. Los resultados (Tabla 24) indicaron que el citrato de SCY-078 tipo A exhibe una solubilidad en agua dependiente de la concentración.

Solubilidad dependiente de la concentración del citrato de SCY-078 tipo A en agua		
Relación sólido/disolvente (mg/mL)	Solubilidad después de 24 horas (mg/mL)	pH final
0.3	< 0.3 (suspensión)	5.1
2.0	> 2.0 (transparente)	4.2
50.6	38.1	3.4

Ejemplo 30

15 Solubilidad cinética del citrato de SCY-078 amorfo en agua: El citrato SCY-078 amorfo se preparó en diversas condiciones, incluida la liofilización a partir del tampón de fosfato (pH 6.0), la liofilización en agua y la evaporación rápida en THF. Los resultados aparecen en la Tabla 25. Cuando la tabla indica "sólido limitado", no hubo suficiente sólido para el análisis de XRPD de la forma sólida.

20 Liofilización en tampón de fosfato (pH 6.0): Para la liofilización en tampón de fosfato (pH 6.0), se preparó citrato de SCY-078 amorfo preparando primero tampón 50 mM pH 6.0. Luego se pesó el citrato tipo A (30 mg) en un vial de 20 mL. Luego se agregó tampón de pH 6.0 (20 mL) al vial y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Las muestras se filtraron y el sobrenadante se enfrió a -15 °C durante 2 horas. Finalmente, las muestras congeladas se liofilizaron a -50 °C durante 12 horas. Se preparó un lote más grande (150 mg) utilizando el mismo procedimiento con el procedimiento anterior excepto porque se utilizaron ~150 mg de sólido y 1.0 mL de agua. Después de centrifugar las muestras, los sólidos residuales se analizaron mediante XRPD y la concentración del sobrenadante se midió por HPLC.

30 Liofilización en agua: Para la liofilización en agua, se preparó citrato amorfo pesando primero el citrato tipo A (~150 mg) en un vial de 20 mL. Luego se agregaron 10 mL de agua para disolver completamente el sólido. La solución se filtró y se colocó en una condición de -20 °C hasta que se congeló. Finalmente, la muestra se liofilizó a -50 °C durante 24 horas. La solubilidad cinética del producto liofilizado en agua se midió de acuerdo con el procedimiento anterior excepto que se usaron ~120 mg de sólido y 1.5 mL de agua. Después de centrifugar las muestras, los sólidos residuales se analizaron por XRPD y la concentración del sobrenadante se midió por HPLC.

35 Evaporación rápida en THF: Para una evaporación rápida en THF, se preparó citrato amorfo pesando primero el citrato de tipo A del Ejemplo 26 (~150 mg) en un vial de 20 mL. Luego se agregó THF (3 mL) para disolver completamente el sólido. La solución se filtró bajo una campana extractora para lograr una evaporación rápida. La solubilidad cinética en agua del producto se midió de acuerdo con el procedimiento anterior excepto que se usaron ~120 mg de sólido y 1.5 mL de agua. Después de centrifugar las muestras, los sólidos residuales se analizaron por XRPD y la concentración del sobrenadante se midió por HPLC.

Solubilidad cinética del citrato de SCY-078 amorfo en agua				
Sólido de partida	Tiempo	Solubilidad (mg/mL)	pH	Forma
Liofilización en tampón de pH 6.0	1 hora	0.14	5.1	Amorfa
	4 horas	0.39	5.1	Amorfa
	24 horas	1.5	5.1	Amorfa
Liofilización en agua (pH 8.0)	1 hora	55.4	3.1	Amorfa

Tabla 25				
Solubilidad cinética del citrato de SCY-078 amorfo en agua				
	4 horas	54.7	3.3	N/A
	24 horas	55.5	3.2	N/A
Rápida evaporación en THF (pH 8.0)	1 hora	44.5	3.2	Amorfa
	4 horas	50.2	3.2	N/A
	24 horas	52.8	3.2	N/A
N/A: Sólido limitado para XRPD				

Ejemplo 31

5 Evaporación lenta del citrato de SCY-078 tipo A: Se realizaron experimentos de evaporación lenta en 12 sistemas de disolventes diferentes. El citrato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 26 (10 mg) se disolvió con disolvente (0.05 mL - 0.25 mL) para cada muestra en un vial de vidrio de 3 mL. Las soluciones visualmente transparentes se sometieron a evaporación lenta a temperatura ambiente hasta sequedad. A continuación, los sólidos obtenidos se aislaron para el análisis de XRPD, que mostró que no se obtuvo ninguna forma cristalina. Los resultados aparecen en la Tabla 26.

Tabla 26	
Experimentos de evaporación lenta	
Disolvente	Forma
MeOH	Amorfa
IPA	Amorfa
Ácido acético	Amorfa
THF	Amorfa
MeOH/ACN, 9/1	Amorfa
IPA/Acetona, 9/1	Amorfa
THF/EtOAc, 9/1	Amorfa
MeOH/H ₂ O, 9/1	Amorfa
THF/Acetona, 9/1	Amorfa
IPA/DCM, 9/1	Amorfa
MeOH/MTBE, 9/1	Amorfa
THF/EtOH, 9/1	Amorfa

Ejemplo 32

10 Conversión de la suspensión del citrato de SCY-078 tipo A: Los experimentos de conversión de la suspensión se realizaron en 50 condiciones. Se suspendió el citrato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 26 (~10 mg) en cada disolvente (0.5 mL). Las suspensiones se agitaron durante 3 días a temperatura ambiente (Tabla 27) o a 50 °C (Tabla 28). Después de agitar, los sólidos se aislaron para análisis de XRPD. Si las suspensiones se convertían en soluciones transparentes tras la suspensión, las soluciones transparentes se sometían a una evaporación lenta a temperatura ambiente. Los resultados revelaron que se descubrieron citrato de SCY-078 tipo B y mezclas de citrato de SCY-078 tipo A y citrato de SCY-078 tipo B. Todo el citrato de SCY-078 tipo C que se descubrió se identificó como una forma de base libre.

15

Tabla 27	
Experimentos de conversión de la suspensión a temperatura ambiente	
Disolvente	Forma
EtOH	tipo B
ACN	Tipo B

ES 2 913 111 T3

Tabla 27	
Experimentos de conversión de la suspensión a temperatura ambiente	
Acetona	Tipo B
MIBK	Tipo B
EtOAc	Tipo B
IPAc	Tipo B
MTBE	Amorfa
1,4-Dioxano	Amorfa por evaporación lenta
DCM	Tipo B
Tolueno	Tipo B
Heptano	Tipo B
MeOH/Acetona, 1/19	Tipo B
IPA/Heptano, 1/19	Tipo B
THF/Tolueno, 1/19	Tipo B
NMP/EtOH, 1/19	Amorfo
NMP/Acetona, 1/19	Amorfo
NMP/IPAc, 1/19	Amorfo
NMP/DCM, 1/19	Tipo C
DMSO/ACN, 1/19	Tipo C
DMSO/MIBK, 1/19	Tipo C
DMSO/EtOAc, 1/19	Tipo C
DMSO/Tolueno, 1/19	Tipo C
DMAc/EtOH, 1/19	Tipo C
DMAc/Acetona, 1/19	Tipo C
DMAc/MTBE, 1/19	Tipo C

Tabla 28	
Experimentos de conversión de la suspensión a 50 °C	
Disolvente	Forma
EtOH	Tipo B
ACN	Tipo B
Acetona	Tipo A + B
MIBK	Tipo B
EtOAc	Amorfa
IPAc	Tipo B
MTBE	Amorfa
1,4-Dioxano	Amorfa por evaporación lenta
DMC	Tipo B
Tolueno	Tipo A + B
Heptano	Tipo B
MeOH/Acetona, 1/19	Tipo A + B
IPA/Heptano, 1/19	tipo B

Experimentos de conversión de la suspensión a 50 °C	
THF/Tolueno, 1/19	Tipo A + B
NMP/EtOH, 1/19	Amorfa
NMP/Acetona, 1/19	Amorfa
NMP/IPAc, 1/19	Amorfa
NMP/DCM, 1/19	Amorfa
DMSO/ACN, 1/19	Tipo C
DMSO/MIBK, 1/19	Tipo C
DMSO/EtOAc, 1/19	Tipo C
DMSO/Tolueno, 1/19	Tipo C
DMAc/EtOH, 1/19	Amorfa
DMAc/Acetona, 1/19	Tipo C
DMAc/MTBE, 1/19	Tipo C

Ejemplo 33

- 5 Adición inversa de antidisolvente del citrato de SCY-078 tipo A: Se realizaron experimentos de adición inversa de antidisolvente en 14 condiciones. Se disolvió citrato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 26 (~10 mg) en cada disolvente (0.1 mL) para obtener una solución transparente. Esta solución se agregó gota a gota en un vial de vidrio que contenía 2.0 mL de cada antidisolvente a temperatura ambiente. El precipitado se aisló para análisis de XRPD. Se realizaron experimentos de evaporación lenta para las soluciones transparentes. Los resultados, que aparecen en la Tabla 29, sugirieron que se obtuvieron citrato de SCY-078 tipo E y citrato de SCY-078 tipo F. El citrato de SCY-078 tipo D y el citrato de SCY-078 tipo J se identificaron como forma de base libre.

Experimentos de adición inversa de antidisolvente a temperatura ambiente			
Disolvente	Antidisolvente	Observación	Forma
MeOH	IPAc	Precipitación	tipo E
MeOH	DCM	Transparente	Amorfa por evaporación lenta
IPA	EtOH	Transparente	Solución transparente después de temperatura ambiente de evaporación lenta durante 2 semanas
IPA	MTBE	Precipitación	Amorfa
IPA	Tolueno	Precipitación	Tipo F
THF	ACN	Precipitación	Tipo D
THF	MIBK	Precipitación	Amorfa
THF	Heptano	Precipitación	Amorfa
NMP	ACN	Transparente	Solución transparente después de evaporación lenta a temperatura ambiente durante 2 semanas
NMP	Tolueno	Transparente	Solución transparente después de evaporación lenta a temperatura ambiente durante 2 semanas
DMSO	EtOH	Transparente	Tipo J
DMSO	DCM	Transparente	Amorfa por evaporación lenta
DMAc	DCM	Transparente	Amorfa por evaporación lenta
DMAc	Tolueno	Transparente	Solución transparente después de evaporación lenta a temperatura ambiente durante 2 semanas

Ejemplo 34

- 5 Difusión del vapor del sólido de citrato de SCY-078 tipo A: Se realizaron experimentos de difusión del vapor del sólido usando cuatro disolventes a temperatura ambiente. El citrato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 26 (~10 mg) se colocó en un vial de vidrio de 3 mL. Luego, el vial se selló en un vial de vidrio de 20 mL con un disolvente (3 mL). El sistema se mantuvo a temperatura ambiente durante seis días, tiempo suficiente para que el vapor orgánico interactuara con los sólidos. Los sólidos se caracterizaron por XRPD para identificar formas cristalinas. Los resultados (Tabla 30) indicaron que se generaron citrato de SCY-078 tipo A y citrato de SCY-078 tipo B.

Tabla 30	
Experimentos de difusión de vapor del sólido	
Disolvente	Forma
EtOH	Tipo A
EtOAc	Tipo B
Acetona	Tipo A
DCM	Tipo A

Ejemplo 35

- 10 Difusión del vapor de la solución del citrato de SCY-078 tipo A: Los experimentos de difusión del vapor de la solución se realizaron en 5 condiciones a temperatura ambiente. El citrato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 26 (~10 mg) se disolvió en un disolvente para obtener una solución transparente en un vial de vidrio de 3 mL. A continuación, el vial se selló en un vial de vidrio de 20 mL con un antidisolvente volátil (3 mL). El sistema se mantuvo a temperatura ambiente durante seis días, lo que permitió suficiente tiempo para la precipitación. Como no se observó precipitación, las muestras se evaporaron lentamente hasta sequedad a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron y analizaron por XRPD. Los resultados (Tabla 31) indicaron que no se obtuvo forma cristalina.
- 15

Tabla 31			
Experimentos de difusión del vapor de la solución			
Disolvente	Antidisolvente	Observación	Forma
Ácido acético	EtOH	Transparente	Amorfa por evaporación lenta
DMSO	Acetona	Transparente	Amorfa por evaporación lenta
DMAc	IPAc	Transparente	Solución transparente después de evaporación lenta a temperatura ambiente durante 2 semanas
IPA	DCM	Transparente	Amorfa por evaporación lenta
NMP	MTBE	Transparente	Solución transparente después de evaporación lenta a temperatura ambiente durante 2 semanas

Ejemplo 36

- 20 Cristalización inducida por polímeros del citrato de SCY-078 tipo A: Los experimentos de cristalización inducida por polímeros se realizaron en cuatro condiciones. Se disolvió el citrato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 26 (~10 mg) en un disolvente (0.1 mL - 0.8 mL) en un vial de vidrio de 3 mL. Se agregó un polímero mixto (~1.0 mg) a las soluciones visualmente transparentes. El "polímero mixto" era una mezcla de seis polímeros (alcohol polivinílico, cloruro de polivinilo, polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, hipromelosa y metilcelulosa) en una proporción de masa de 1.0. A continuación, todas las muestras se evaporaron lentamente a temperatura ambiente hasta sequedad. Los sólidos obtenidos se aislaron para análisis de XRPD. Los resultados (Tabla 32) mostraron que no se observó forma cristalina.
- 25

Tabla 32	
Experimentos de cristalización inducida por polímeros	
Disolvente	Forma
MeOH	Amorfa
THF	Amorfa
1,4-dioxano	Amorfa

Tabla 32	
Experimentos de cristalización inducida por polímeros	
Disolvente	Forma
MeOH/EtOH, 9/1	Amorfa
MeOH/Acetona, 9/1	Amorfa

Ejemplo 37

5 Enfriamiento lento del citrato de SCY-078 tipo A: Se realizaron experimentos de enfriamiento lento en 10 condiciones (Tabla 33). El citrato de SCY-078 tipo A del Ejemplo 26 (~10 mg) se suspendió en un disolvente (0.1 mL - 0.2 mL) a 50 °C. Las suspensiones se filtraron a 50 °C y los filtrados se recolectaron y enfriaron de 50 °C a 5 °C a una velocidad de 0.1 °C/min. Todas las soluciones eran transparentes y se sometieron a evaporación lenta a temperatura ambiente para inducir la precipitación. Los sólidos se aislaron para análisis de XRPD. Los resultados (Tabla 33) indicaron que se produjeron citrato de SCY-078 tipo C y citrato de SCY-078 tipo J y que tanto el citrato de SCY-078 tipo C como el citrato de SCY-078 tipo J son formas de base libre.

Tabla 33		
Experimentos de enfriamiento lento		
Disolvente, v/v	Observación (5 °C)	Forma
MeOH/Tolueno, 9/1	Transparente	Amorfa
IPA/ACN, 9/1	Transparente	Amorfa
IPA/EtOAc, 9/1	Transparente	Amorfa
THF/Tolueno, 9/1	Transparente	Amorfa
THF/DCM, 9/1	Transparente	Amorfa
NMP/MTBE, 9/1	Transparente	Amorfa
DMSO/Acetona, 9/1	Transparente	Tipo C
DMAc/IPAc, 9/1	Transparente	Tipo J
DMAc/ACN, 9/1	Transparente	Tipo J

10

Ejemplo 38

15 Citrato de SCY-078 tipo A a través de cristalización reactiva: El citrato de SCY-078 tipo A se obtuvo por cristalización reactiva en ACN. El patrón de XRPD mostró picos de difracción distintivos (Fig. 45). La curva de DSC mostró dos picos endotérmicos a 56.7 °C y 187.1 °C (temperaturas de inicio) (Fig. 46). La curva de TGA mostró una pérdida de peso del 7.9 % hasta los 150 °C (Fig. 46). El gráfico de DVS mostró una absorción de agua del 7.0 % al 80 % de HR (Fig. 47). No hubo cambio de forma después del análisis de DVS.

El citrato SCY-078 tipo A también se probó con análisis de XRPD a temperatura variable. No se observó ningún cambio de forma al calentar el citrato de SCY-078 tipo A a 120 °C y luego enfriarlo nuevamente a 25 °C, lo que indica que el citrato de SCY-078 tipo A es un anhidrato.

20 Después del desarrollo del proceso de cristalización, el citrato de SCY-078 tipo A exhibió una mayor cristalinidad y se produjo una menor adsorción de humedad en la superficie (Fig. 49). La curva de DSC mostró dos picos endotérmicos a 41.7 °C y 194.8 °C (temperaturas de inicio). La curva de TGA mostró una pérdida de peso del 2.9 % hasta los 150 °C. El análisis de DVS mostró una absorción de agua del 6.5 % a 25 °C y 80 % de HR. No se observó ningún cambio de forma después del análisis de DVS. El espectro de RMN ¹H en CD₃OD mostró que la relación molar de base libre y ácido cítrico es 1:1, lo que indica que el citrato de SCY-078 tipo A es monocitrato.

25

Ejemplo 39

30 Citrato de SCY-078 tipo B: El citrato de SCY-078 tipo B se obtuvo mediante conversión en suspensión a temperatura ambiente en ACN. El citrato de SCY-078 tipo B también se puede obtener suspendiendo el citrato de SCY-078 tipo A en varios disolventes orgánicos tales como EtOH, ACN, acetona, MIBK, EtOAc, IPAc, DCM, tolueno, heptano, MeOH/acetona (1/19, v/v), IPA/heptano (1/19, v/v) y THF/tolueno (1/19, v/v). El citrato de SCY-078 tipo B se convierte rápidamente en tipo A al vacío o tras el flujo de N₂ a temperatura ambiente o elevada.

El patrón de XRPD del citrato de SCY-078 tipo B mostró picos de difracción distintivos (Fig. 51). La curva de DSC mostró tres picos endotérmicos a 70.8 °C, 190.6 °C y 202.9 °C (temperaturas máximas) (Fig. 52). La curva de TGA mostró una pérdida de peso del 10.3 % hasta los 150 °C (Fig. 52).

Ejemplo 40

- 5 Citrato de SCY-078 tipo E: El citrato de SCY-078 tipo E se obtuvo secando un solvato metaestable de citrato de SCY-078 tipo R a partir de MeOH/IPAc. El patrón de XRPD muestra la forma cristalina de la muestra (Fig. 53). El citrato de SCY-078 tipo E no es estable en condiciones ambientales, ya que se convierte rápidamente en una nueva forma (citrato de SCY-078 tipo M) después de exponerse al aire durante 2 días (Fig. 54).

Ejemplo 41

- 10 Citrato de SCY-078 tipo F: El citrato de SCY-078 tipo F se obtuvo mediante la adición inversa de antisolvente en IPA/Tolueno de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 33 y la Tabla 29. El patrón de XRPD indicó que el citrato de SCY-078 tipo F es débilmente cristalino (Fig. 55). La curva de DSC mostró un pico endotérmico amplio a 37.3 °C (temperatura de inicio) (Fig. 56). La curva de TGA mostró una pérdida de peso del 11.8% hasta los 120 °C (Fig. 56).

Ejemplo 42

- 15 Citrato de SCY-078 tipo M: El citrato de SCY-078 tipo M se obtuvo almacenando el citrato de SCY-078 tipo E en condiciones ambientales durante 2 días. El patrón de XRPD del citrato SCY-078 tipo M mostró picos de difracción distintivos (Fig. 57). La curva de DSC mostró dos picos endotérmicos a 125.8 °C y 193.3 °C (temperaturas de inicio) (Fig. 58). La curva de TGA mostró una pérdida de peso del 11.4 % hasta los 150 °C (Fig. 58). El gráfico de DVS mostró una absorción de agua del 11.0 % a 25 °C y un 80 % de HR (Fig. 59). Después de DVS, el citrato de SCY-078 tipo M se convierte en parcialmente amorfo.
- 20

El análisis de XRPD también se realizó a temperaturas variables en las que se produjeron patrones de XRPD a 25 °C, luego a 150 °C y, finalmente, nuevamente a 25 °C (Fig. 60). Se observó un cambio en los picos de difracción, lo que indica que el tipo M es probablemente un hidrato de canal.

Ejemplo 43

- 25 Citrato de SCY-078 tipo N: El citrato SCY-078 tipo N se obtuvo suspendiendo el citrato de SCY-078 tipo B en EtOH a temperatura ambiente durante dos semanas. El citrato de SCY-078 tipo N también se puede obtener exponiendo el citrato de SCY-078 tipo A en vapor de EtOH durante 8 días o suspendiendo el citrato de SCY-078 tipo A en EtOH durante 2 horas. El patrón de XRPD del citrato de SCY-078 tipo N indica que es altamente cristalino (Fig. 61). El citrato de SCY-078 tipo N se convierte en citrato de SCY-078 tipo A después del secado al vacío a temperatura ambiente (Fig. 62), lo que indica que el citrato de SCY-078 tipo N es un solvato de EtOH metaestable, que se convierte rápidamente en citrato de SCY-078 tipo A bajo vacío o secado al aire/N₂ a temperatura ambiente o temperatura elevada.
- 30

Ejemplo 44

- 35 Citrato de SCY-078 tipo O: El citrato de SCY-078 tipo O se obtuvo suspendiendo el citrato de SCY-078 tipo M en acetona a temperatura ambiente durante 19 horas. El patrón de XRPD del citrato de SCY-078 tipo O indicó que es altamente cristalino con picos de difracción distintivos (Fig. 63). El citrato de SCY-078 tipo O se convierte en citrato de SCY-078 tipo S bajo condiciones ambientales o de vacío.

Ejemplo 45

- 40 Citrato de SCY-078 tipo Q: El citrato de SCY-078 tipo Q se obtuvo al realizar la cristalización reactiva de la base libre y ácido cítrico (1:1) en EtOH sin semillas. El citrato de SCY-078 tipo N se obtuvo consistentemente cuando la cristalización reactiva se realizó utilizando semillas de citrato de SCY-078 tipo N o citrato de SCY-078 tipo A. El patrón de XRPD mostró que el citrato de SCY-078 tipo Q es altamente cristalino con picos de difracción distintivos (Fig. 64). El citrato de SCY-078 tipo Q puede convertirse en citrato de SCY-078 tipo A después del secado al vacío a temperatura ambiente, lo que indica que el citrato de SCY-078 tipo Q es un solvato de EtOH metaestable (Fig. 65).
- 45 La estabilidad de los dos solvatos de EtOH, citrato de SCY-078 tipo N y citrato de SCY-078 tipo Q, se evaluó midiendo su solubilidad a 5 °C y 20 °C (Tabla 34). La solubilidad se midió suspendiendo muestras de citrato de SCY-078 tipo N y citrato SCY-078 tipo Q en EtOH durante 24 horas con una velocidad de agitación magnética de 1000 rpm. El citrato de SCY-078 tipo Q exhibió una solubilidad más baja que el citrato de SCY-078 tipo N en EtOH a 5 °C y 20 °C, lo que indica que el citrato de SCY-078 tipo Q es termodinámicamente más estable en EtOH de 5 °C a 20 °C. El análisis XRPD de las tortas húmedas restantes de los experimentos de solubilidad no mostró ningún cambio de forma tanto para el citrato de SCY-078 tipo Q como para el citrato de SCY-078 tipo N.
- 50

Solubilidad (mg/mL) de citrato de SCY-078 tipo N y citrato de SCY-078 tipo Q en EtOH a diferentes temperaturas		
Temperatura (°C)	Tipo N	Tipo Q
5	24.4	17.4
20	27.1	25.9

Ejemplo 46

5 Citrato de SCY-078 tipo R: El citrato de SCY-078 tipo R se obtuvo suspendiendo el citrato de SCY-078 tipo M en MeOH/IPAc (1/14, v/v) durante 17 horas. El citrato de SCY-078 tipo R también se puede obtener mediante la adición inversa de antisolvente en MeOH/IPAc. El patrón de XRPD indicó que el citrato de SCY-078 tipo R es débilmente cristalino (Fig. 66). El análisis de XRPD también indicó que el citrato de SCY-078 tipo R es un solvato metaestable que puede convertirse fácilmente en citrato de SCY-078 tipo S tras el secado al aire y en citrato de SCY-078 tipo M después del secado al vacío (Fig. 67).

Ejemplo 47

10 Citrato de SCY-078 tipo S: El citrato de SCY-078 tipo S se puede obtener secando la muestra de citrato de SCY-078 tipo O en condiciones ambientales o de vacío. Los patrones de XRPD mostraron un cambio de los picos de difracción después de la conversión de citrato de SCY-078 tipo O a citrato de SCY-078 tipo S (Fig. 68). La curva de DSC mostró dos picos endotérmicos a 35.7 °C y 188.0 °C (temperaturas de inicio) (Fig. 69). La curva de TGA mostró una pérdida de peso del 6.6 % hasta los 100 °C (Fig. 69). El gráfico de DVS mostró una absorción de agua del 8.2 % a 25 °C y 80 % de HR para el citrato de SCY-078 tipo S (Fig. 70). El análisis de XRPD después de DVS mostró cambios de los picos. El análisis de XRPD se realizó posteriormente a temperaturas variables de 30 °C a 120 °C y nuevamente a 40 °C, lo que mostró un cambio de los picos de difracción (Fig. 71).

Ejemplo 48

20 Desproporción de la sal de citrato de SCY-078: Se observaron formas cristalinas de citrato de SCY-078 denominadas tipo C, tipo I, tipo J y tipo P durante el estudio de polimorfos o al investigar la relación entre conversiones de diferentes formas de citrato de SCY-078. Los patrones de XRPD de las cuatro formas (Fig. 72) demostraron que el citrato de SCY-078 tipo C y el citrato de SCY-078 tipo J son formas de base libre y que el citrato de SCY-078 tipo I y el citrato de SCY-078 tipo P son probablemente formas de base libre.

25 El citrato de SCY-078 tipo I se obtuvo en un sistema de DMSO/EtOH. El citrato de SCY-078 tipo P se obtuvo suspendiendo el citrato de SCY-078 tipo M en un sistema de acetona/H₂O. El citrato de SCY-078 tipo A se desproporcionó hasta la base libre (citrato SCY-078 tipo C, que se convierte en citrato SCY-078 tipo J al secarse) cuando se suspende en sistemas de EtOH/H₂O, acetona/H₂O, y BuOH/H₂O. La suspensión de citrato de SCY-078 tipo A o la evaporación de la solución de citrato en DMSO, DMAc y codisolventes relacionados con DCM también dieron como resultado una desproporción.

Ejemplo 49

30 Interconversión entre citrato de SCY-078 tipo A y citrato de SCY-078 tipo B: Se realizaron experimentos de suspensión con citrato de SCY-078 tipo A en diferentes disolventes orgánicos para comprender la interconversión entre el citrato de SCY-078 tipo A y el citrato de SCY-078 tipo B. El citrato de SCY-078 tipo A (~20 mg) fue suspendido en un disolvente (0.5 mL) en un vial de vidrio de 1.5 mL. Después de someter a ultrasonido las suspensiones durante 1 hora o agitar durante 6 horas a temperatura ambiente, los sólidos restantes se aislaron para el análisis XRPD. Los resultados (Tabla 35) indicaron que el citrato de SCY-078 tipo B se puede obtener a partir de varios disolventes orgánicos. El citrato de SCY-078 tipo B también se preparó a partir del citrato de SCY-078 tipo A mediante suspensión en EtOH, ACN, acetona, MIBK, EtOAc, IPAc, DCM, tolueno, heptano, MeOH/acetona (1/19), IPA/heptano (1/19), THF/tolueno (1/19) o por difusión de vapor del sólido en EtOAc. El citrato de SCY-078 tipo B puede convertirse en citrato de SCY-078 tipo A mediante secado bajo atmósfera de N₂ o al vacío a temperatura ambiente.

Resumen de métodos de preparación del citrato de SCY-078 Tipo B				
Disolvente	Preparación	Forma, suspensión húmeda	Forma, suspensión filtrada al vacío	Forma después de secado con N ₂ a temperatura ambiente
ACN	Ultrasonido durante 1 h	Tipo B	Tipo A	Tipo A

Resumen de métodos de preparación del citrato de SCY-078 Tipo B				
Disolvente	Preparación	Forma, suspensión húmeda	Forma, suspensión filtrada al vacío	Forma después de secado con N ₂ a temperatura ambiente
DCM	Ultrasonido durante 1 h	Tipo B	Tipo A	Tipo A
EtOAc	Agitación durante 6 horas	Tipo B	Tipo B	Tipo A

Ejemplo 50

5 Interconversión entre citrato de SCY-078 tipo A y citrato de SCY-078 tipo N y citrato de SCY-078 tipo Q: El citrato de SCY-078 tipo N se puede obtener suspendiendo el citrato de SCY-078 tipo A (o el citrato de SCY-078 tipo B) en EtOH con ultrasonido o a temperatura ambiente durante 1 hora. El citrato de SCY-078 tipo N se convierte rápidamente en citrato de SCY-078 tipo A mediante filtración al vacío (Fig. 73).

10 El citrato de SCY-078 tipo Q se obtuvo mediante cristalización reactiva de la base libre desolvatada de MeOH y ácido cítrico (1:1) en EtOH sin semillas. Después de secar al vacío a temperatura ambiente, el citrato de SCY-078 tipo Q se convierte en citrato de SCY-078 tipo A (Fig. 74). El estudio de la interconversión entre citrato de SCY-078 tipo A y citrato de SCY-078 tipo N y citrato de SCY-078 tipo Q se resume a continuación en la Tabla 36.

Conversión de la suspensión de citrato de SCY-078 tipo A o citrato de SCY-078 tipo B a citrato de SCY-078 tipo N				
Material de partida	Método	Disolvente	Forma, suspensión húmeda	Forma, secado al vacío
Tipo A	ultrasonido	EtOH	Tipo N	Tipo A
Tipo B	ultrasonido	EtOH	Tipo N	no medido
Desolvatado de MeOH/ácido cítrico (1:1)	Cristalización reactiva	EtOH	Tipo Q	Tipo A

Ejemplo 51

15 Relación de interconversión alrededor del canal hidrato de citrato de SCY-078 tipo M: El solvato metaestable del citrato de SCY-078 tipo R se obtuvo mediante adición inversa de antidisolvente en MeOH/IPAc. El citrato de SCY-078 tipo R se convirtió en citrato de SCY-078 tipo E después de secarlo al vacío a temperatura ambiente, y luego se obtuvo el citrato de SCY-078 tipo M almacenando el citrato de SCY-078 tipo E bajo condiciones ambientales durante 2 días (Fig. 75). Se encontró que el citrato de SCY-078 tipo R se convertía en citrato de SCY-078 tipo M directamente tras secado al vacío a temperatura ambiente.

20 Los experimentos en suspensión se realizaron sobre el citrato de SCY-078 tipo M en disolventes orgánicos seleccionados. Los resultados (Tabla 37) indicaron que el citrato de SCY-078 tipo M se convirtió en citrato de SCY-078 tipo O después de suspenderlo en acetona durante 17 horas, y el citrato de SCY-078 tipo O se convirtió en citrato de SCY-078 tipo S después del secado al aire (Fig. 76). El citrato de SCY-078 tipo M se convirtió en citrato de SCY-078 tipo A cuando se suspendió en ACN (Fig. 77), y se convirtió en solvato metaestable del citrato de SCY-078 tipo R en codisolvente de MeOH/IPAc (Fig. 78). El citrato de SCY-078 tipo R se convirtió en citrato de SCY-078 tipo S tras el secado al aire y se volvió a convertir en citrato de SCY-078 tipo M mediante secado al vacío a temperatura ambiente.

25 No se observó ningún cambio de forma al suspender el citrato de SCY-078 tipo M en heptano (Fig. 79).

Resultados de experimentos en suspensión del citrato de SCY-078 tipo M en disolventes orgánicos		
Disolvente	Condición	Forma sólida
Acetona	10 minutos de ultrasonido/húmedo	Amorfa
	17 horas (suspensión) húmedo	Tipo O
	17 horas (suspensión) secado en condiciones ambientales	Tipo S
ACN	10 minutos de ultrasonido/húmedo	Tipo M

Resultados de experimentos en suspensión del citrato de SCY-078 tipo M en disolventes orgánicos		
Disolvente	Condición	Forma sólida
	17 horas (suspensión) húmedo	Tipo B
	17 horas (suspensión) seco en condiciones ambientales	Tipo A
Heptano	10 minutos de ultrasonido/húmedo	Tipo M
	17 horas (suspensión) húmedo	Tipo M
	17 horas (suspensión) seco en condiciones ambientales	Tipo M
MeOH/IPAc (5/70, v/v)	10 minutos de ultrasonido/húmedo	Tipo M
	17 horas (suspensión) húmedo	Tipo R*
	17 horas (suspensión) seco en condiciones ambientales	Tipo S

* El tipo R se convierte en tipo M después del secado al vacío a temperatura ambiente

Ejemplo 52

5 Estudio de estabilidad del citrato de SCY-078 tipo A, citrato de SCY-078 tipo M y citrato de SCY-078 tipo S: Como se describe en el Ejemplo 25 y la Tabla 19, el citrato de SCY-078 tipo A es física/químicamente estable en las condiciones probadas durante al menos 1 semana. Para probar la estabilidad física y química del citrato de SCY-078 tipo M y el citrato de SCY-078 tipo S, cada uno se colocó en tres condiciones diferentes: (1) placa abierta a 25 °C con 60 % de HR; (2) placa abierta a 40 °C con 75 % de HR; y (3) placa cerrada a 60 °C sin control de humedad. El citrato de SCY-078 tipo M se probó durante 4 días y el citrato de SCY-078 tipo S se probó durante 1 semana (Figs. 80-81).

10 Los resultados (Tabla 38) mostraron que el citrato de SCY-078 tipo M era física y químicamente estable a 25 °C y 60 % de HR durante al menos 4 días. Se observó un cambio en el pico de difracción y una pérdida parcial de cristalinidad en el patrón de XRPD del citrato de SCY-078 tipo M después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de HR. Esto es consistente con la observación previa en el Ejemplo 42 de que el citrato de SCY-078 tipo M se convierte parcialmente en amorfo después del análisis de DVS. La impureza del citrato de SCY-078 tipo M aumentó en condiciones cerradas a 60 °C durante 4 días.

15 El citrato de SCY-078 tipo S es física y químicamente estable en condiciones cerradas a 60 °C durante una semana. Se observaron cambios de pico de difracción para las muestras almacenadas a 25 °C y 60 % de HR y 40 °C y 75 % de HR.

Estabilidad física y química del citrato de SCY-078 tipo M y el citrato de SCY-078 tipo S			
Muestra	Condición	% de Impureza por HPLC	Forma sólida
Tipo M (4 días)	Inicial	0.42	Tipo M
	25 °C/60 % de HR	0.39	Tipo M
	40 °C/75 % de HR	0.00	Tipo M*
	60 °C cerrada	0.63	Tipo M
Tipo S (1 semana)	Inicial	0.10	Tipo S
	25 °C/60 % de HR	0.03	Tipo S**
	40 °C/75 % de HR	0.03	Tipo S**
	60 °C cerrada	0.11	Tipo S

* Se observó un cambio de pico para la muestra.

** Se observaron cambios de pico para las muestras

Ejemplo 53

20 Preparación alternativa del citrato de SCY-078 tipo A: Se cargó un reactor de 10 L con fosfato de SCY-078 (450 g; el contenido de base libre en fosfato fue 85.6% por HPLC). Se cargó 2-MeTHF (2.25 L) en el mismo reactor. Se cargó una solución acuosa de Na₂CO₃ al 10% (2.25 L) a 20 °C en la reacción en 25 min. La suspensión se agitó a 20 °C

durante 20 min y luego se dejó reposar durante 30 min. La capa orgánica se recogió y se lavó dos veces con 1.8 L de solución acuosa saturada de NaCl y luego se lavó una vez más con 1.8 L de agua desionizada.

5 La capa orgánica se transfirió a un cristalizador de 4 L. El reactor se enjuagó con 250 mL de 2-MeTHF y el líquido se transfirió al cristalizador que contenía la capa orgánica. La solución se concentró en el cristalizador hasta 900 mL a 50 °C. El cristalizador se cargó con 900 mL de metanol y la mezcla se enfrió a 40 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora (transparente). Se añadieron 4.5 g de semillas al cristalizador y la suspensión se envejeció a 40 °C durante 1 hora. La mezcla luego se concentró hasta 900 mL a 40 °C. Luego se cargó el cristalizador con 900 mL de metanol y se concentró nuevamente hasta 900 mL a 40 °C. Esta etapa se repitió dos veces más y el agua madre se ensayó por cromatografía de gases. La mezcla se enfrió a 10 °C en 2 horas y luego se envejeció a 10 °C por no menos de tres horas. Se tomaron muestras del agua madre para determinar la concentración de la solución mediante HPLC. La suspensión se filtró y la torta se secó al vacío a 35 °C durante 12 horas.

15 Para generar la sal de citrato, se usó un cristalizador encamisado de 10 L con un agitador superior de dos impulsores. El diámetro del impulsor es de 13 cm. Primero, se agregó EtOH (500 mL) a un cristalizador de 10 L (cristalizador 1) y se agitó (300 rpm). La temperatura del cristalizador 1 se mantuvo a 25 °C. Se agregó la base libre de SCY-078 (242.09 g) al cristalizador 1. Se cargó otro volumen de EtOH (500 mL) en el cristalizador 1. El cristalizador 1 se calentó a 50 °C. Una solución de ácido cítrico, preparada disolviendo ácido cítrico (58.22 g) en EtOH (758 mL), se cargó en el cristalizador 1 en 35 min. El cristalizador 1 se calentó a 55 °C y se agitó durante 20 minutos. Luego, el cristalizador 1 se enfrió a 50 °C durante 20 minutos.

20 Después de enfriar, la materia extraña se filtró (tamaño de poro de 30~50 µm) y el filtrado se transfirió a otro cristalizador de 10 L (cristalizador 2). El filtro se lavó con EtOH (5 mL) y se transfirió al cristalizador 2. La mezcla en el cristalizador 2 se agitó a 50 °C durante 30 minutos. A continuación, se cargó rápidamente en el cristalizador 2 una suspensión de semillas, que se preparó a partir de semillas (13.22 g) que se sometieron a ultrasonido y se dispersaron en EtOH/n-heptano 50/50 (68 mL). La mezcla en el cristalizador 2 se envejeció a 50 °C durante 2 horas. A continuación, se cargó el cristalizador 2 con n-heptano (1758 mL) durante 12 horas a 50 °C. La mezcla se envejeció nuevamente a 50 °C durante 2 horas. De la mezcla resultante, se tomó una muestra para análisis de XRPD y microscopía.

25 La mezcla se enfrió a 20 °C en 2 horas y luego se agitó a 20 °C durante 3 horas. El lote se filtró y la torta se lavó con una solución de EtOH/n-heptano 1:1 (500 mL). La torta se sopló con N₂ durante 60 minutos. Finalmente, la torta se secó a 45-55 °C soplando N₂.

30 Finalmente se obtuvieron 241 gramos de producto con un rendimiento del 86.4%. El análisis de XRPD mostró que el producto era citrato de SCY-078 tipo A altamente cristalino (Fig. 82). La curva de TGA mostró una pérdida de peso del 2.2% antes de los 150 °C (Fig. 83). La curva de DSC mostró un punto de fusión de 197.8 °C (temperatura de inicio) (Fig. 83). Los cristales resultantes tenían forma de varilla con un tamaño promedio de 34.2 µm (Fig. 84).

Ejemplo 54 (no de acuerdo con la invención)

35 Preparación y caracterización de trifluoroacetato de SCY-078 tipo A: Se pesaron base libre amorfa de SCY-078 (994.3 mg) y el ácido trifluoroacético (relación molar de base libre/ácido - 1/1) en un vial de 5 mL, seguido de la adición de 5 mL de acetonitrilo. La mezcla se suspendió a temperatura ambiente con una velocidad de agitación magnética de 1000 rpm durante 4 días. La suspensión se centrifugó y se secó al vacío a temperatura ambiente durante la noche.

40 El trifluoroacetato SCY-078 tipo A es altamente cristalino, como se muestra en la XRPD (Fig. 85). Se observa una pérdida de peso del 1.1% hasta los 120 °C en la curva de TGA (Fig. 86). La DSC (Fig. 86) muestra dos picos endotérmicos, uno a 65.8 °C y 229.8 °C. El trifluoroacetato tipo A se convirtió en tipo B después de almacenarse en condiciones ambientales durante 2 días (Fig. 87). Se determinó que la relación molar del trifluoroacetato tipo A (ácido:base libre) era 1:1 mediante confirmación por HPLC-IC.

Ejemplo 55 (no de acuerdo con la invención)

45 Preparación y caracterización de trifluoroacetato de SCY-078 tipo B: Se agregó ácido trifluoroacético (331.5 mg) a acetonitrilo (8 mL) en un vial de vidrio de 20 mL, seguido de la adición de base libre amorfa de SCY-078 tipo A (relación molar de base libre/ácido = 1/1). La mezcla se agitó a temperatura ambiente con una velocidad de agitación magnética de 600 rpm durante 24 horas. La suspensión se filtró al vacío y se secó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se obtuvo trifluoroacetato tipo A (2.18 g), que se convirtió en trifluoroacetato tipo B después de almacenamiento en condiciones ambientales durante casi 1 mes.

50 El trifluoroacetato de SCY-078 tipo B es muy cristalino, como se muestra en la XRPD (Fig. 88). Se observa una pérdida de peso del 4.7% hasta los 120 °C en la curva de TGA (Fig. 89). La DSC (Fig. 89) muestra dos picos endotérmicos, uno a 92.8 °C y 230.0 °C. Debido a la conversión reversible del trifluoroacetato tipo A y tipo B, se postula que la relación molar del trifluoroacetato tipo B (ácido:base libre) es 1:1, igual que el tipo A.

55 A partir de la DVS (Fig. 90), se observó un 3.4 % en peso de absorción de agua a 25 °C/80 % de HR, lo que indica que el tipo B es moderadamente higroscópico. La DVS reveló un cambio de forma potencial con respecto a la HR,

estimada entre 30% de HR y 40% de HR. El trifluoroacetato de SCY-078 tipo B se convirtió en tipo A después de DVS como se muestra en La Fig. 91.

5 Para investigar la relación de transición del trifluoroacetato tipo A y tipo B, ambas muestras se almacenaron en cámaras con humedad relativa variable para controlar cualquier cambio de forma. El resumen del trifluoroacetato tipo B almacenado a humedad relativa variable se muestra en la Tabla 39, y la superposición de patrones de XRPD se muestra en la Fig. 92. El trifluoroacetato tipo B se convierte en tipo A solo a una humedad relativa alta (97 % de HR), mientras que el tipo B es estable a una humedad relativa baja (< 22 % de HR). Se realizó la variación de temperatura (VT)-XRPD del trifluoroacetato tipo A. La superposición de patrones de VT-XRPD se muestra en la Fig. 93. El tipo A se convirtió en el tipo B después de calentar a 120 °C.

Humedad relativa	0 %	22 %	97 %
TFA tipo B	Tipo B	Tipo B	Tipo A
Los patrones de XRPD se recolectaron después del almacenamiento durante 24 horas.			

10 Ejemplo 56 (no de acuerdo con la invención)

Preparación y caracterización del SCY-078 HCl tipo I: Se dispersaron 342.7 µL de HCl concentrado (37.5%) en 40 mL de acetona. Se añadieron 2.0 mg de base libre de SCY-078 tipo A (relación molar de base libre/ácido = 1/1.5). La suspensión se sedimentó en una incubadora bioquímica para realizar ciclos de calor-enfriamiento (50 °C ~ 20 °C) con una velocidad de agitación magnética de 600 rpm. La suspensión se enfrió a 5 °C a razón de 0.1 °C/min y se envejeció a 5 °C durante 17 horas. La torta húmeda se filtró al vacío y se secó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se obtuvo SCY-078 HCl tipo I (2.06 g).

20 SCY-078 HCl tipo I es altamente cristalino como se muestra en la XRPD (Fig. 94). Se observa una pérdida de peso del 4.2% hasta los 120 °C en la curva de TGA (Fig. 95). La DSC (Fig. 95) muestra tres picos endotérmicos, uno a 46.2 °C, uno a 115.5 °C y otro a 274.3 °C. Se determinó que la relación molar del SCY-078 HCl tipo I (ácido:base libre) era 1.5:1 mediante HPLC-IC.

A partir de la DVS (Fig. 96), se observó un 6.1 % en peso de absorción de agua a 25 °C/80 % de HR, lo que indica que el HCl tipo I es moderadamente higroscópico. No se observó ningún cambio de forma después de la caracterización por DVS como se muestra en la Fig. 97.

25 Ejemplo 57 (no de acuerdo con la invención)

Preparación y caracterización del SCY-078 HCl tipo II: El SCY-078 HCl tipo II se obtuvo suspendiendo el HCl tipo I en tampón de acetato (pH 5.5) durante 4 horas. El patrón de XRPD (Fig. 98) indica que el tipo II es altamente cristalino. El TGA muestra que el HCl tipo II presenta una pérdida de peso del 6.9 % hasta 150 °C y la DSC muestra un pico endotérmico a 48.3 °C (temperatura de inicio), como se muestra en la Fig. 99.

30 Ejemplo 58 (no de acuerdo con la invención)

35 La solubilidad del trifluoroacetato tipo A, tipo B y HCl tipo I se midió en SGF a temperatura ambiente. Se pesaron aproximadamente 90 mg de muestra sólida en un tubo de centrifuga de 4 mL y se agregaron 3 mL de tampón de SGF antes de dejar la suspensión en una incubadora de rodillos (25 r/min). Se tomó una muestra de una alícuota de 1.0 mL de la suspensión para centrifugación (10000 rpm, 3 min), el sobrenadante se analizó mediante HPLC y se midió el pH y el sólido mediante caracterización de XRPD a 1 h, 4 h y 24 h, respectivamente. Los resultados se resumen en la Tabla 40 y las curvas de solubilidad se muestran en la Fig. 100. Las tres sales exhiben alta solubilidad en SGF (> 20 mg/mL a las 24 horas). El trifluoroacetato tipo B se convirtió en tipo A en SGF después de una hora. Sin embargo, no se observó cambio de forma del trifluoroacetato tipo A y HCl tipo I en SGF. Los patrones de XRPD de sólidos residuales se muestran en la Fig. 101, la Fig. 102 y la Fig. 103.

Material de partida	1 hora			4 horas			24 horas		
	S	pH	cambio de forma	S	pH	cambio de forma	S	pH	cambio de forma
TFA tipo A	15.9	2.2	No	19.8	2.2	No	23.2	2.1	No
TFA tipo B	14.3	2.0	Sí (tipo A)	18.4	2.0	Sí (tipo A)	21.4	1.8	Sí (tipo A)
HCl tipo I	11.7	1.7	No	17.7	1.9	No	25.1	1.8	No

S: solubilidad, mg/mL.

Ejemplo 59 (no de acuerdo con la invención)

La solubilidad del trifluoroacetato tipo A, tipo B y clorhidrato tipo I se midió en el medio alternativo de FaSSIF a temperatura ambiente. Se pesaron aproximadamente 15 mg de muestra sólida en un tubo de plástico de 4 mL y se agregaron 3 mL del medio antes de dejar la suspensión en una incubadora de rodillos (25 r/min). Se tomó una muestra de una alícuota de 1.0 mL de la suspensión para centrifugar con el sobrenadante enviado para HPLC y medición de pH y sólido para caracterización de XRPD en 1 hora, 4 horas y 24 horas, respectivamente. Los resultados se resumen en la Tabla 41 y las curvas de solubilidad se muestran en la Fig. 104. Las tres sales exhiben poca solubilidad en el medio alternativo de FaSSIF (< 0.01 mg/mL a las 24 horas de la cinética). El trifluoroacetato tipo B se convirtió en tipo A después de una hora. Sin embargo, no se observó ningún cambio de forma del trifluoroacetato tipo A y HCl tipo I. Los patrones de XRPD de sólido residual se muestran en la Fig. 105, la Fig. 106 y la Fig. 107.

Material de partida	1 hora			4 horas			24 horas		
	S	pH	cambio de forma	S	pH	cambio de forma	S	pH	cambio de forma
TFA tipo A	< LOD	6.5	No	< LOD	6.4	No	< LOD	6.4	No
TFA tipo B	< LOD	6.4	Sí (tipo A)	< LOD	6.4	Sí (tipo A)	< LOD	6.3	Sí (tipo A)
HCl tipo I	0.0033	5.0	No	0.0017	5.3	No	0.0046	5.1	No

S: solubilidad, mg/mL; LOD: 0.00064 mg/mL.

Ejemplo 60 (no de acuerdo con la invención)

La solubilidad del trifluoroacetato tipo A, tipo B y HCl tipo I se midió en el medio alternativo de FeSSIF a temperatura ambiente. Se pesaron aproximadamente 36 mg de muestra sólida en un tubo de plástico de 4 mL y se agregaron 3 mL del medio antes de dejar la suspensión en una incubadora de rodillos (25 r/min). Se tomó una muestra de una alícuota de 1.0 mL de la suspensión para centrifugar con el sobrenadante enviado para HPLC y medición de pH y sólido para caracterización de XRPD en 1 hora, 4 horas y 24 horas, respectivamente. Los resultados se resumen en la Tabla 42 y las curvas de solubilidad se muestran en la Fig. 108. Las tres sales exhiben una solubilidad de ~3 mg/mL en la primera hora. El HCl tipo I muestra una solubilidad en equilibrio de 3.5 mg/mL a las 24 horas, mientras que el trifluoroacetato (tanto el tipo A como el tipo B) muestra una solubilidad decreciente después de una hora. El trifluoroacetato tipo A se convirtió en tipo B después de una hora. Sin embargo, no se observó ningún cambio de forma del trifluoroacetato tipo B y clorhidrato tipo I. Los patrones de XRPD del sólido residual se incluyeron en la Fig. 109, la Fig. 110 y la Fig. 111.

Material de partida	1 hora			4 horas			24 horas		
	S	pH	cambio de forma	S	pH	cambio de forma	S	pH	cambio de forma
TFA tipo A	3.0	5.0	Sí (tipo B)	2.1	5.0	Sí (tipo B)	0.5	5.0	Sí (tipo B)
TFA tipo B	3.3	5.0	No	3.0	5.0	No	1.1	4.9	No
HCl tipo I	2.9	4.8	No	3.5	4.8	No	3.5	4.9	No

S: solubilidad, mg/mL.

Ejemplo 61 (no de acuerdo con la invención)

La solubilidad del trifluoroacetato tipo A, tipo B y HCl tipo I se midió en tampón de acetato (pH 5.5) a temperatura ambiente. Se pesaron aproximadamente 15 mg de muestra sólida en un tubo de plástico de 4 mL y se agregaron 3 mL de tampón de acetato pH 5.5 antes de dejar la suspensión en una incubadora de rodillos (25 r/min). Se tomó una muestra de una alícuota de 1.0 mL de la suspensión para centrifugar con el sobrenadante enviado para HPLC y medición de pH y sólido para caracterización de XRPD a las 4 h y 24 h, respectivamente. Los resultados se resumen en la Tabla 43 y las curvas de solubilidad se muestran en la Fig. 112. El trifluoroacetato tipo A muestra una mayor solubilidad en tampón de acetato de pH 5.5 y no se observó ningún cambio de forma. Sin embargo, el tipo B se convirtió en tipo A en tampón de acetato de pH 5.5. Mientras que el HCl tipo I muestra una menor solubilidad en tampón de acetato de pH 5.5 en comparación con el trifluoroacetato, y el HCl de tipo I se convierte en tipo II en tampón de acetato de pH 5.5. Los patrones de XRPD de sólidos residuales se incluyeron en la Fig. 113, la Fig. 114 y la Fig. 115.

Material de partida	4 horas			24 horas		
	S	pH	cambio de forma	S	pH	cambio de forma
TFA tipo A	1.9	5.5	No	3.5	5.4	No
TFA tipo B	0.89	5.4	Sí (tipo A + B)	2.2	5.2	Sí (tipo A)
HCl tipo I	0.59	4.8	Sí (tipo II)	1.1	4.9	Sí (tipo II)

S: solubilidad, mg/mL.

Ejemplo 62 (no de acuerdo con la invención)

5 La solubilidad del trifluoroacetato tipo A, tipo B y HCl tipo I se midió en el medio alternativo de fosfato (pH 6.0) a temperatura ambiente. Se pesaron aproximadamente 15 mg de muestra sólida en un tubo de plástico de 4 mL y se agregaron 3 mL de medio antes de dejar la suspensión en una incubadora de rodillos (25 r/min). Se tomaron muestras de una alícuota de 1.0 mL de la suspensión para centrifugar con el sobrenadante para HPLC y medición de pH y sólido para caracterización de XRPD a las 4 h y 24 h, respectivamente. Los resultados se resumen en la Tabla 44 y las curvas de solubilidad se muestran en la Fig. 116. El HCl tipo I presenta una solubilidad más alta, mientras que el trifluoroacetato tipo A presenta una solubilidad más baja. El trifluoroacetato de tipo A se convirtió primero en tipo B a las 4 horas y de nuevo en tipo A a las 24 horas, mientras que el tipo B se convirtió en tipo A a las 24 horas. No se observó ningún cambio de forma de HCl tipo I. Los patrones de XRPD del sólido residual se incluyeron en la Fig. 117, la Fig. 118 y la Fig. 119.

Material de partida	4 horas			24 horas		
	S	pH	cambio de forma	S	pH	Cambio de forma
TFA tipo A	0.28	5.8	Sí (tipo B)	0.99	5.5	Vuelve a la Forma A
TFA tipo B	0.39	5.3	No	2.7	4.9	Sí (tipo A)
HCl tipo I	1.2	3.9	No	4.1	4.4	No

S: solubilidad, mg/mL.

Ejemplo 63 (no de acuerdo con la invención)

15 La evaluación de la estabilidad física y química del trifluoroacetato tipo A, trifluoroacetato tipo B y HCl tipo I se realizó a 25 °C/60 % de HR, 40 °C/75 % de HR y 60 °C durante 1, 2, 4 y 8 semanas. En los experimentos, se colocaron aproximadamente 20 mg de sólido en un vial de vidrio de 1.5 mL. Los viales se almacenaron en condiciones de 25 °C/60 % de HR (sin tapa), 40 °C/75 % de HR (sin tapa) y 60 °C (tapado) durante 8 semanas. A continuación, se empleó el análisis de XRPD para comprobar la forma cristalina del sólido y se utilizó HPLC para determinar el perfil de pureza a las 1, 2, 4 y 8 semanas. A partir de los resultados de estabilidad resumidos en la Tabla 45, tanto el trifluoroacetato tipo A como el HCl tipo I son física y químicamente estables en condiciones de 25 °C/60 % de HR, 40 °C/75 % de HR y 60 °C durante 8 semanas. El cambio de forma sólida del trifluoroacetato tipo A a las 2 y 4 semanas se postuló a la exposición al aire cuando se extrajo la muestra para la caracterización de XRPD. El trifluoroacetato tipo B es químicamente estable, sin embargo, físicamente inestable evidenciado por la conversión al tipo A bajo estas condiciones. Los patrones de XRPD superpuestos del trifluoroacetato tipos A y B y HCl tipo I en condiciones de estrés se muestran desde la Fig. 120 hasta la Fig. 128.

Sal	Pureza inicial por HPLC	Punto de tiempo (semanas)	25°C / 60% de HR		40°C / 75% de HR		60 °C (tapado)	
			Pureza por HPLC	Forma sólida	Pureza por HPLC	Forma sólida	Pureza HPLC	forma sólida
TFA tipo A	99,9%	1	99,9 %	Tipo A	99,9%	Tipo A	99,9%	Tipo A
		2	99,9 %	Tipo B	99,9%	Tipo B	99,9%	tipo B
		4	99,9 %	Tipo A + B	99,9%	tipo A + B	99,9%	tipo A + B
		6	-	Tipo A	-	Tipo A	-	Tipo A
		8	99,9 %	Tipo A	99,9%	Tipo A	99,9%	Tipo A

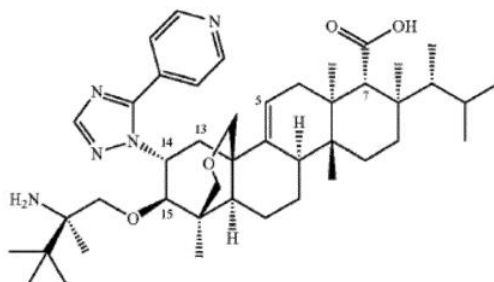
ES 2 913 111 T3

Tabla 45								
Sal	Pureza inicial por HPLC	Punto de tiempo (semanas)	25°C / 60% de HR		40°C / 75% de HR		60 °C (tapado)	
			Pureza por HPLC	Forma sólida	Pureza por HPLC	Forma sólida	Pureza HPLC	forma sólida
TFA tipo B	99,9%	1	99,9 %	Tipo A	99,9%	Tipo A	99,9%	Tipo A
		2	99,9 %	Tipo A	99,9%	Tipo A	99,9%	Tipo A
		4	99,9 %	Tipo A	99,9%	Tipo A	99,9%	Tipo A
		8	99,9 %	Tipo A	99,9%	Tipo A	99,9%	Tipo A
HCl tipo I	99,9%	1	99,9 %	Tipo I	99,9%	Tipo I	99,9%	Tipo I
		2	99,9 %	Tipo I	99,9%	Tipo I	99,9%	Tipo I
		4	99,9 %	Tipo I	99,9%	Tipo I	99,9%	Tipo I
		8	99,9 %	Tipo I	99,9%	Tipo I	99,9%	Tipo I

El cambio de la forma sólida de TFA tipo A a las 2 y 4 semanas se postuló a la exposición al aire tomada para la caracterización de XRPD.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de citrato del compuesto 1:



2. La sal de citrato de la reivindicación 1, en la que la sal de citrato del compuesto 1 comprende

- 5 Forma cristalina del citrato tipo A, en la que la forma cristalina del citrato tipo A tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciados d de 11.86, 7.70, 7.09, 6.71, 5.90 y 5.29 Å y/o un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 7.45, 11.49, 12.49, 13.19, 15.02 y 16.75; o
- 10 Forma cristalina del citrato tipo B, en la que la forma cristalina de citrato de tipo B tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciados d de 15.89, 12.77, 7.54, 5.82 y 5.27 Å y/o un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 5.56, 6.92, 11.73, 15.23 y 16.81; o
- Forma cristalina del citrato tipo E, en la que la forma cristalina de citrato tipo E tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciado d de 12.18, 7.74, 6.27, 5.62 y 5.43 Å y/o un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 7.26, 11.44, 14.14, 15.76 y 16.33; o
- 15 Forma cristalina del citrato tipo F, en la que el cristal de citrato de tipo F tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciados d de 24.32 y 5.00 Å y/o un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 3.63 y 17.74; o
- Forma cristalina del citrato de tipo M, en la que la forma cristalina de citrato de tipo M tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciado d de 12.04, 7.69, 6.25, 5.61 y 5.41 Å y/o un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 7.34, 11.51, 14.17, 15.80 y 16.37; o
- 20 Forma cristalina del citrato de tipo N, en la que la forma cristalina del citrato de tipo N tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciado d de 12.51, 7.77, 6.85, 6.27, 5.84, 5.45 y 4.79 Å y/o un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 7.07, 11.38, 12.92, 14.13, 15.16, 16.26 y 18.51; o
- Forma cristalina del citrato de tipo O, en la que la forma cristalina de citrato de tipo O tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciados d de 12.48, 7.43 y 5.29 Å y/o un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 7.08, 11.91 y 16.76; o
- 25 Forma cristalina de citrato de tipo Q, en la que la forma cristalina de citrato de tipo Q tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciados d de 14.03, 12.83, 7.81, 7.54 y 5.21 Å y/o un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 6.30, 6.89, 11.33, 11.73 y 17.01; o
- Forma cristalina del citrato de tipo R, en la que la forma del citrato de tipo R tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciados d de 14.39, 6.05, 5.40 y 5.00 Å y/o un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 6.14, 14.64, 16.41 y 17.74; o
- 30 Forma cristalina del citrato de tipo S, en la que la forma cristalina del citrato de tipo S tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciados d de 16.03, 12.12, 7.37 y 5.27 Å y/o un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 5.51, 7.30, 12.00 y 16.81.

35 3. La sal de citrato de la reivindicación 1, en la que la sal de citrato del compuesto 1 comprende La forma cristalina del citrato de tipo A, en la que la forma cristalina del citrato de tipo A tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciados d de 11.86, 7.70, 7.09, 6.71, 5.90 y 5.29 Å y/o un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en grados 2 theta de 7.45, 11.49, 12.49, 13.19, 15.02 y 16.75.

40 4. La sal de citrato de la reivindicación 1, en la que la sal de citrato del compuesto 1 consiste esencialmente en la forma cristalina del citrato tipo A; o comprende al menos 98% de la forma cristalina de citrato tipo A; o comprende al menos 99% de la forma cristalina de citrato tipo A; en la que la forma cristalina del citrato de tipo A tiene un patrón de XRPD que comprende uno o más picos con espaciados d de 11.86, 7.70, 7.09, 6.71, 5.90 y 5.29 Å y/o un patrón de XRPD que comprende uno o más picos en

45 grados 2 theta de 7.45, 11.49, 12.49, 13.19, 15.02 y 16.75.

5. La sal de citrato de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en la que la forma cristalina de citrato tipo A es estable durante al menos 1 semana cuando se almacena a 60 °C, a 25 °C y 60 % de humedad relativa, o a 40 °C y 75 % de humedad relativa;

o en la que la forma cristalina de citrato tipo A tiene una solubilidad de equilibrio de 38 mg/mL en agua no tamponada a temperatura ambiente;

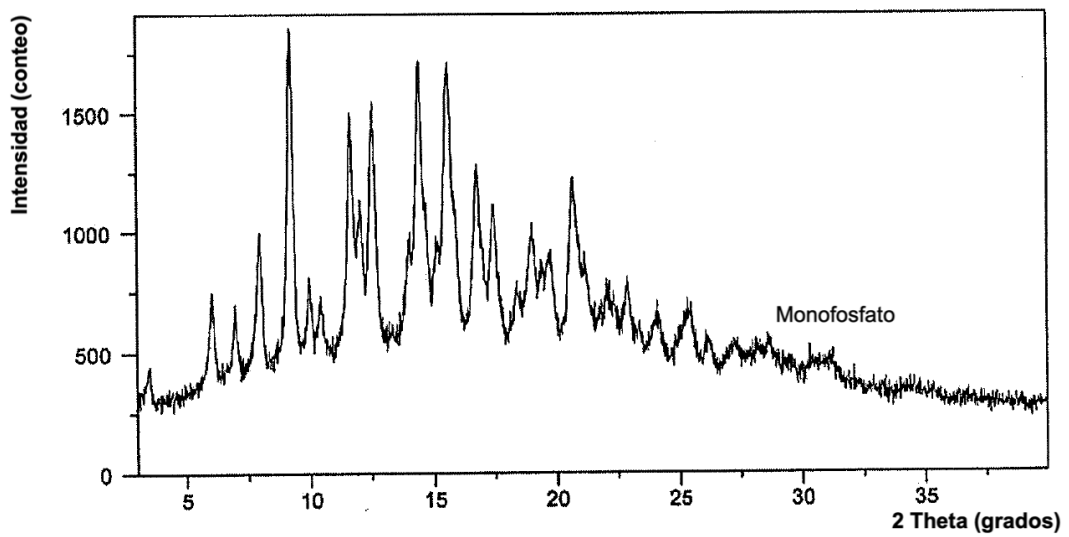
50

o en la que la forma cristalina del citrato tipo A tiene una solubilidad aproximada de 40 mg/mL a 42 mg/mL a temperatura ambiente en al menos un disolvente seleccionado de metanol, alcohol isopropílico, ácido acético, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, n-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido y dimetilacetamida;
o en la que la forma cristalina de citrato tipo A tiene una solubilidad cinética de al menos uno de los siguientes:

- 5 4 mg/mL a las 4 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5,
8 mg/mL a las 24 horas en tampón de dextrosa a pH 5.5,
5 mg/mL a las 4 horas en tampón de fosfato a pH 6.0,
8 mg/mL a las 24 horas en tampón de fosfato a pH 6.0,
21 mg/mL en 1 hora en medio de SGF,
- 10 4 mg/mL a las 24 horas en medio de FeSSIF,
10 mg/mL en 1 hora en medio de FaSSIF, o
21 mg/mL a las 4 horas en medio de FaSSIF;

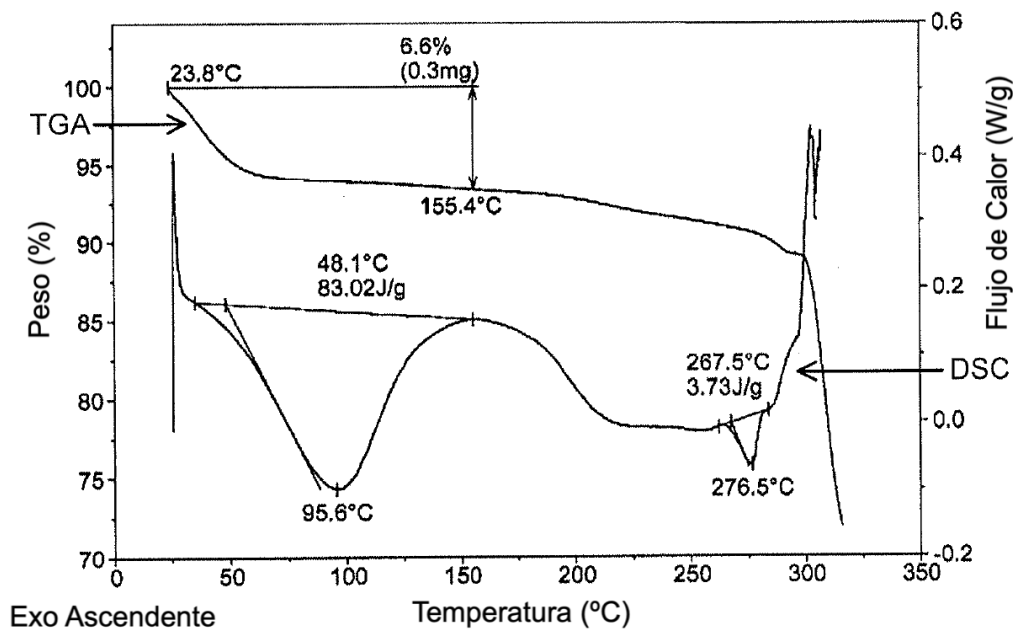
o en la que la forma cristalina del citrato tipo A tiene una absorción de agua del 6 % a 25 °C y 80 % de humedad relativa determinada mediante DVS.

- 15 6. Una composición farmacéutica que comprende la sal de citrato de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 7. Un método para preparar una composición farmacéutica para inyección, que comprende disolver la sal de citrato de la reivindicación 1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 8. El método de la reivindicación 7, en el que la sal de citrato se disuelve en el vehículo farmacéuticamente aceptable dentro de las 24 horas.
- 9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 preparada disolviendo la sal de citrato de la reivindicación 1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la composición farmacéutica es adecuada para inyección en un ser humano o para inyección intravenosa en un ser humano.
- 25 10. La sal de citrato de la reivindicación 1 para usar en un método para tratar una infección fúngica en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la sal de citrato de la reivindicación 1.
- 11. La sal de citrato de la reivindicación 1 para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la composición farmacéutica es adecuada para inyección en un ser humano o para inyección intravenosa en un ser humano.



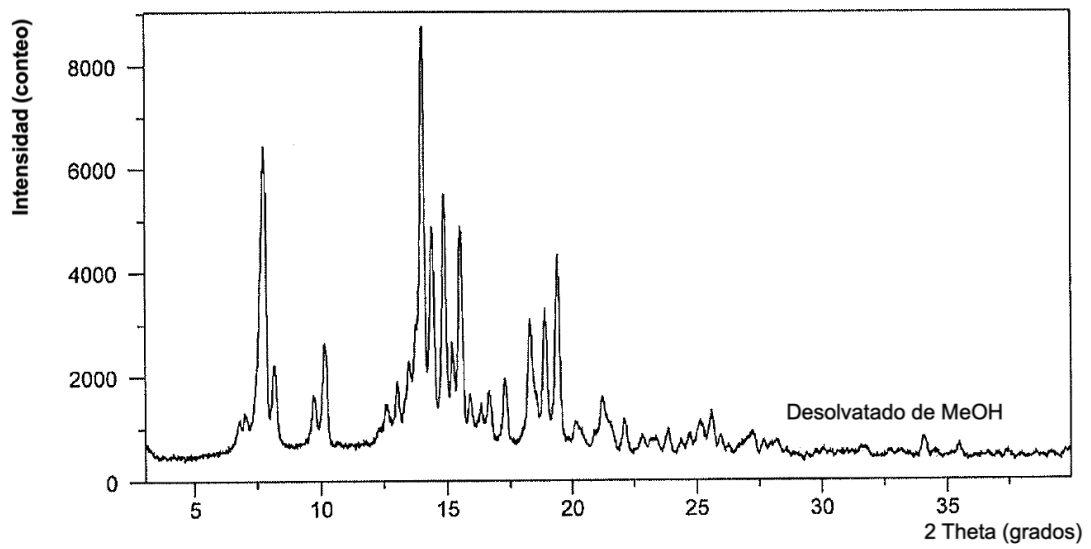
XRPD de fosfato de SCY-078

Figura 1



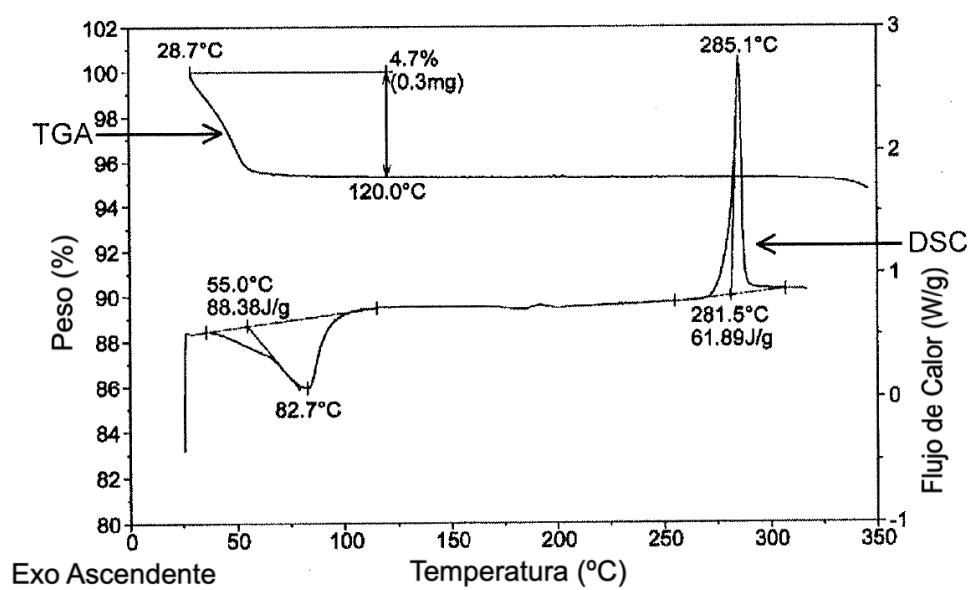
Curvas de DSC y TGA de fosfato de SCY-078

Figura 2



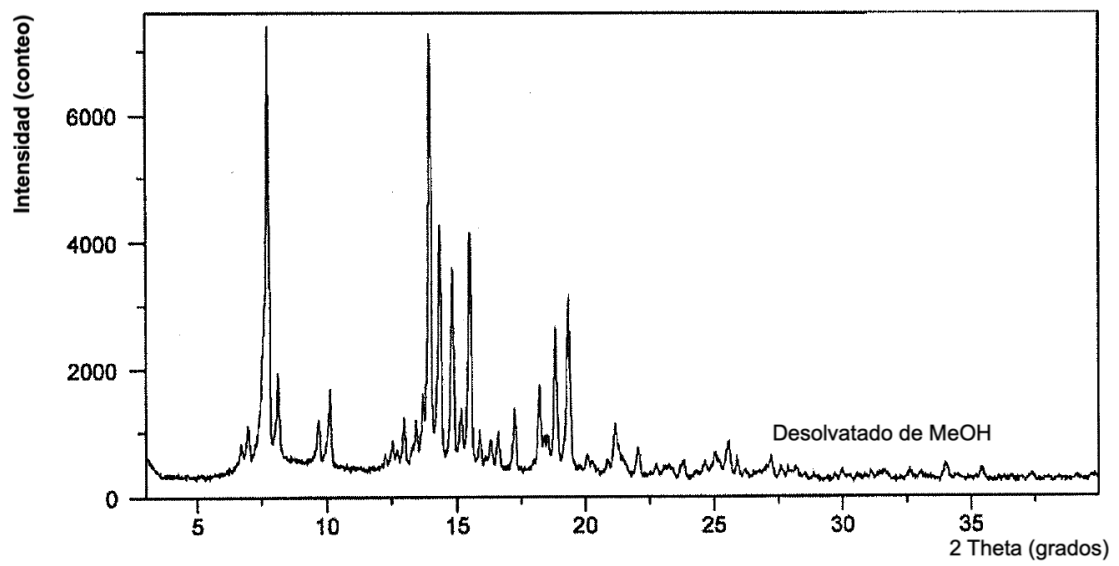
XRPD de SCY-078 desolvatado de MeOH

Figura 3



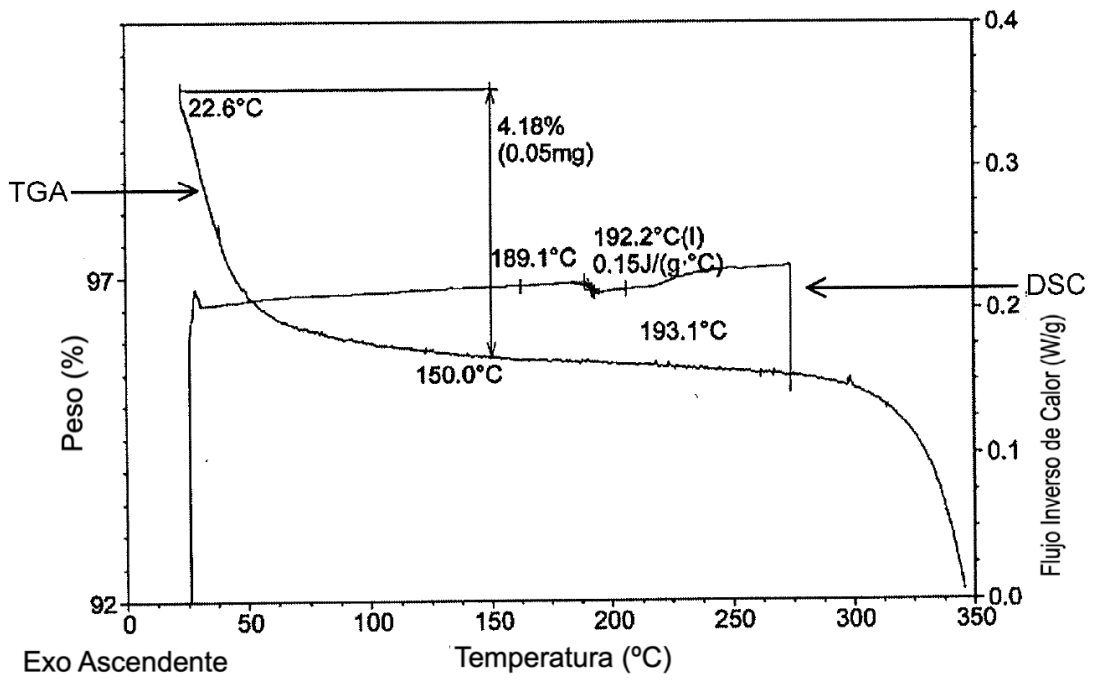
Curvas de DSC y TGA de SCY-078 desolvatado de MeOH

Figura 4



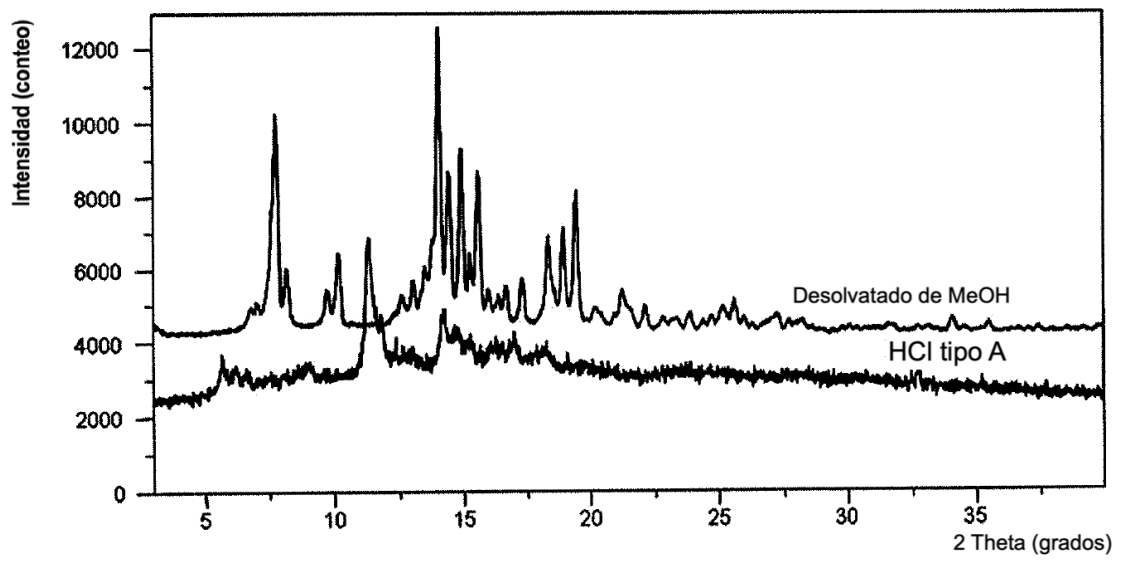
XRPD de SCY-078 desolvatado de MeOH

Figura 5



Curvas de DSC y TGA de SCY-078 amorfo

Figura 6



XRPD de sal de SCY-078 HCl tipo A

Figura 7

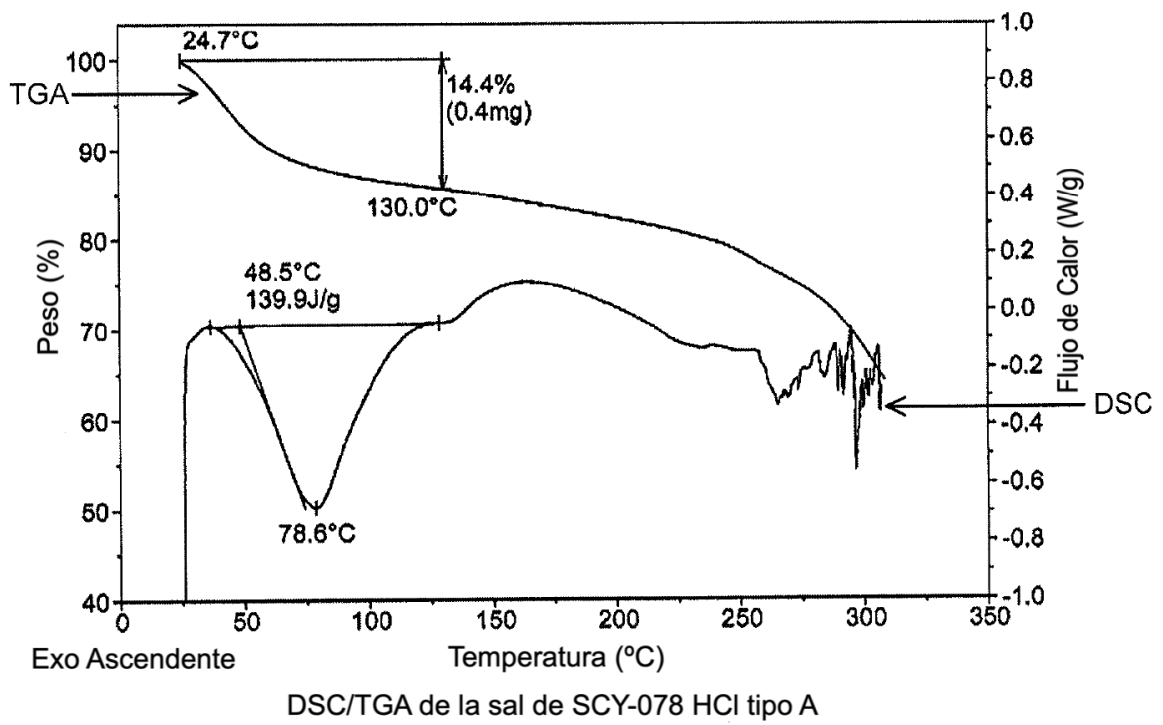
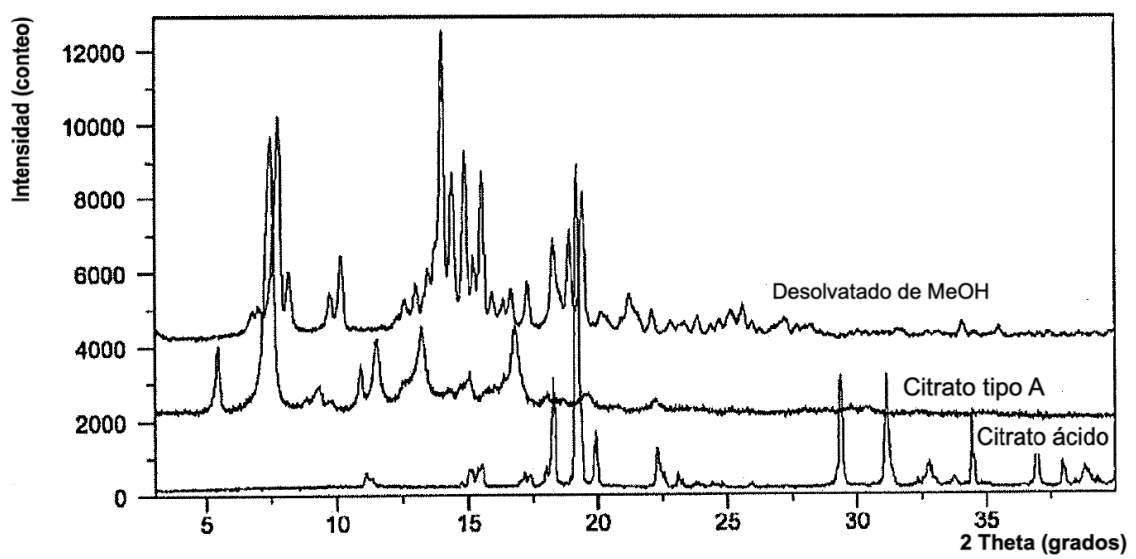
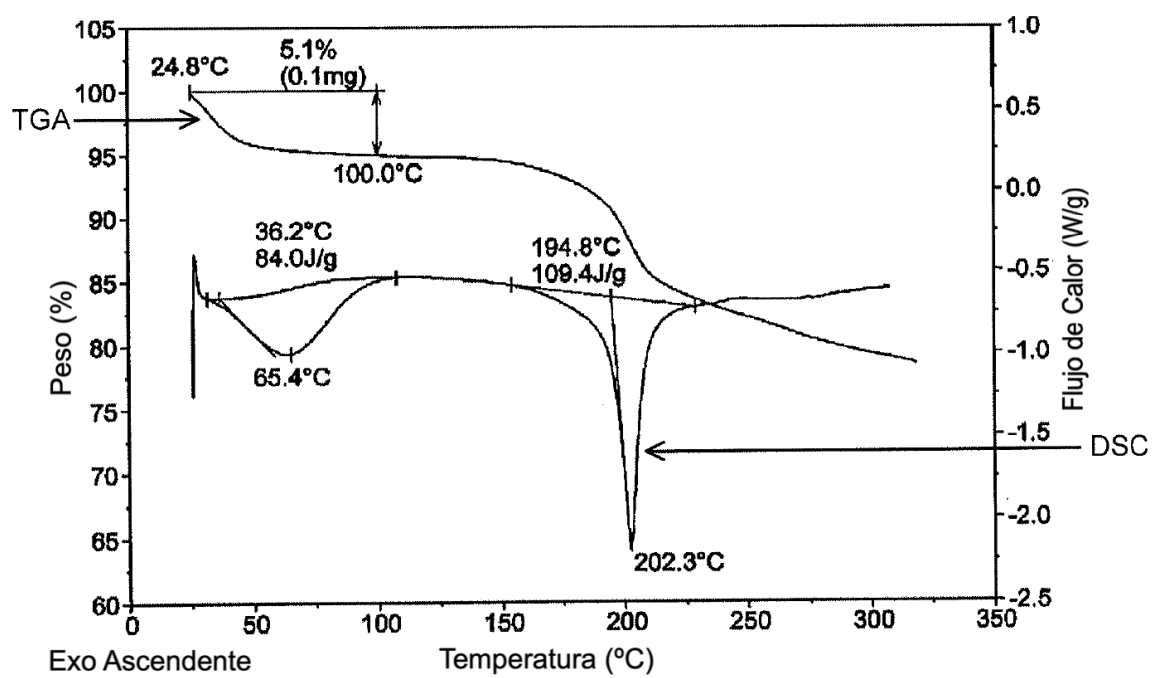


Figura 8



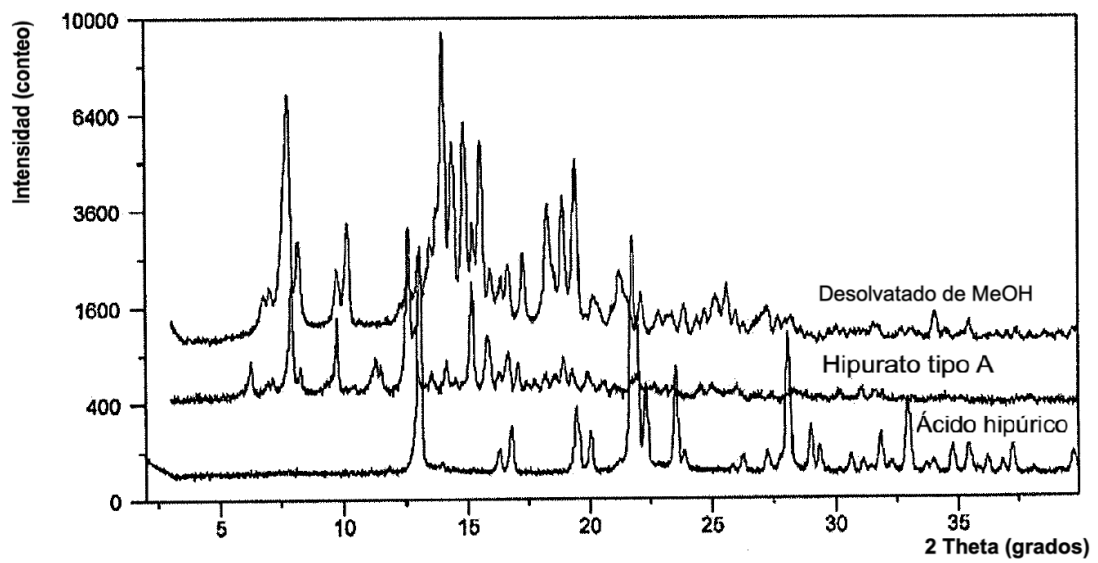
XRPD del citrato de SCY-078 tipo A

Figura 9



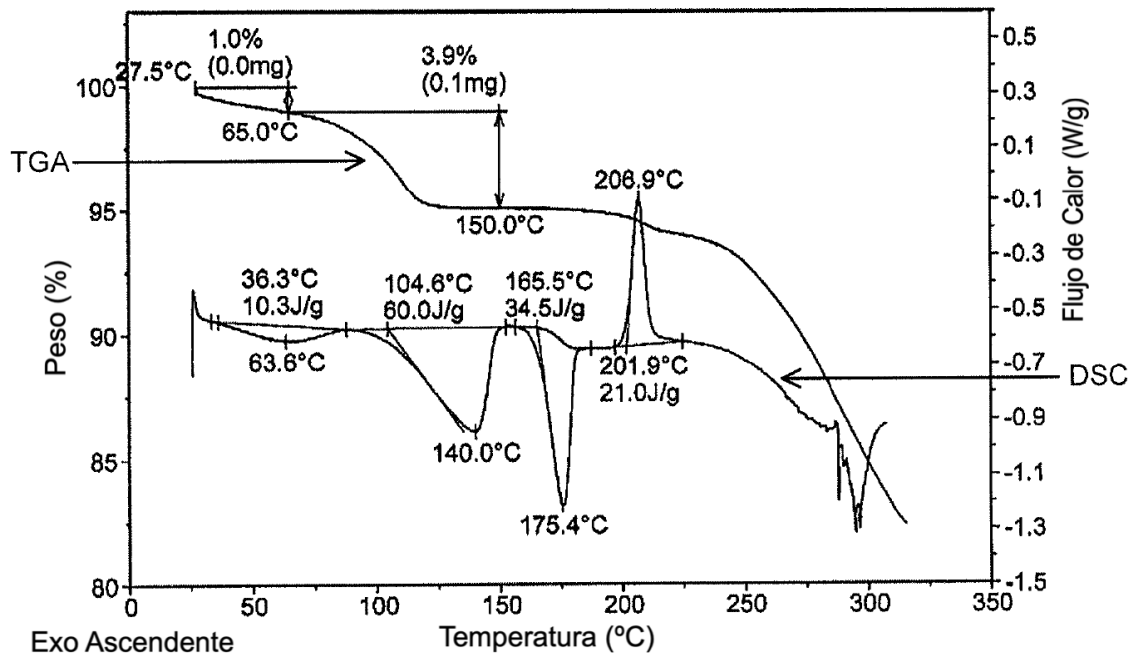
DSC/TGA del citrato de SCY-078 tipo A

Figura 10



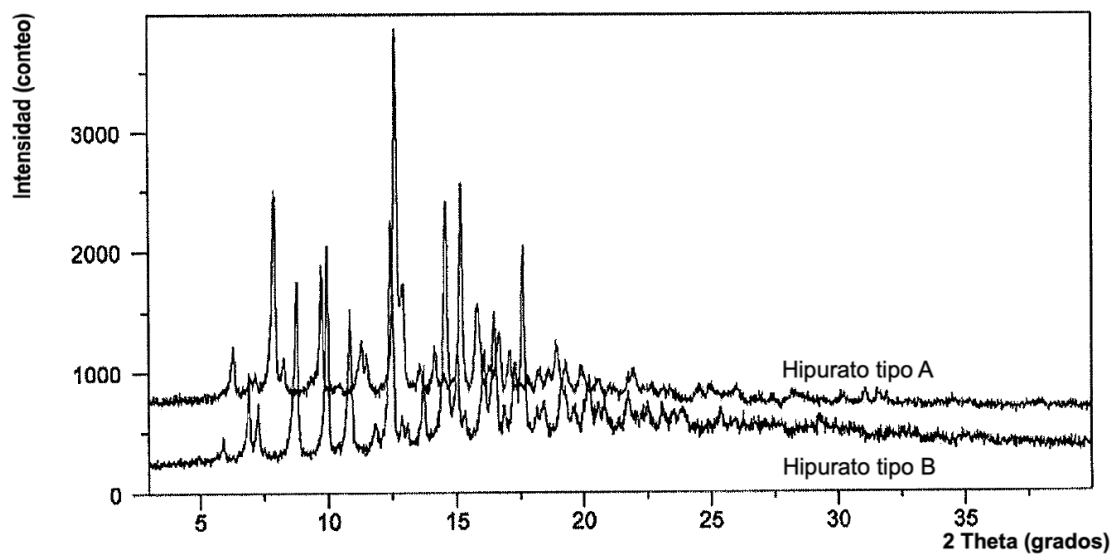
XRPD del hipurato de SCY-078 tipo A

Figura 11



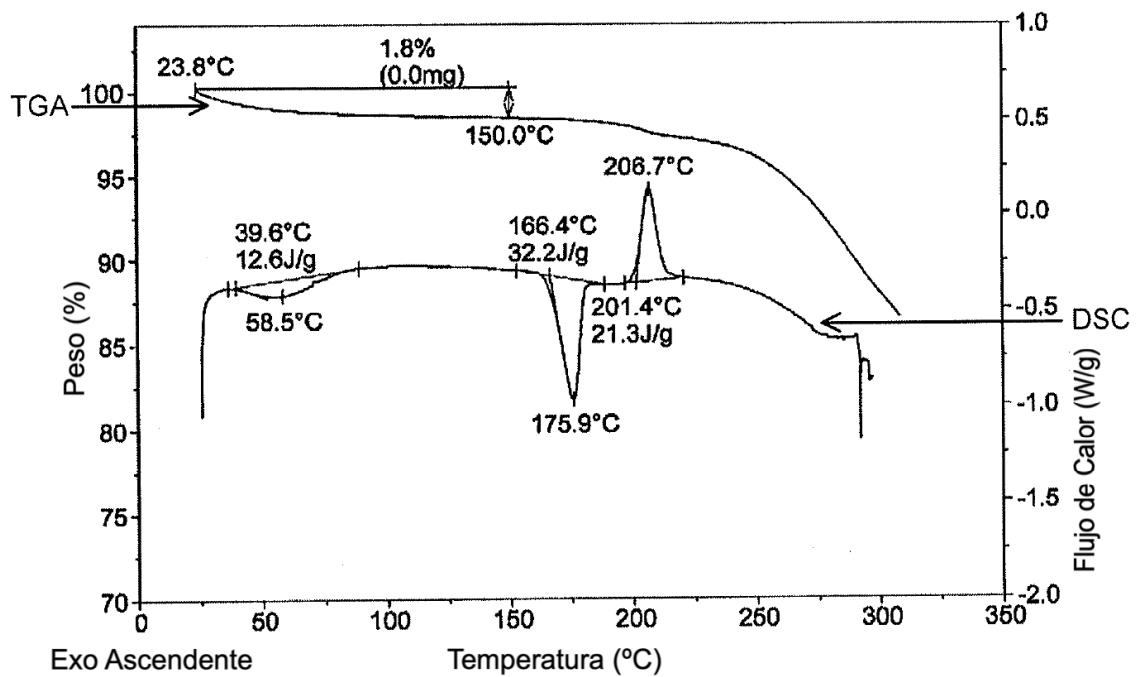
DSC/TGA del hipurato de SCY-078 tipo A

Figura 12



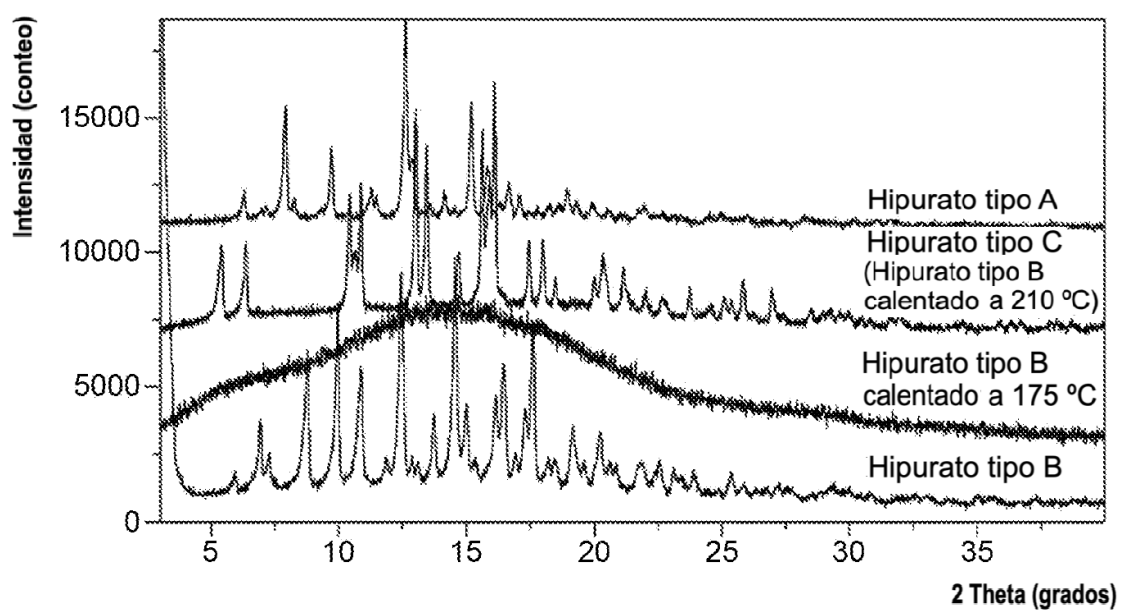
XRPD del hipurato de SCY-078 tipo B

Figura 13



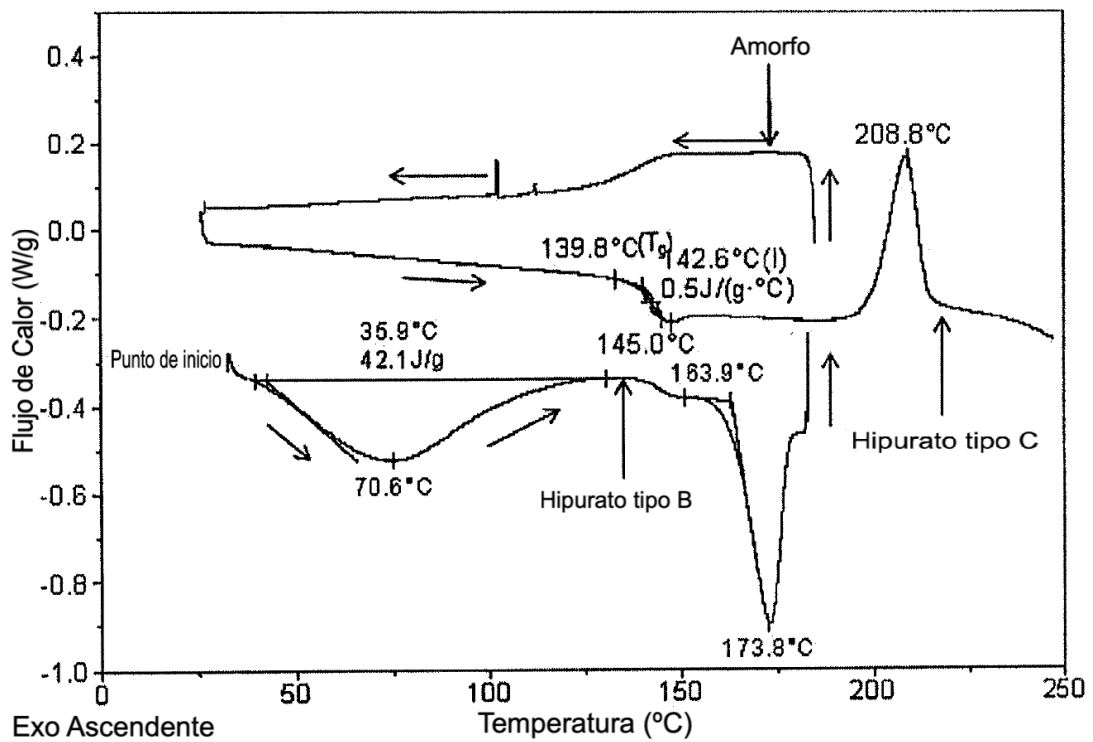
DSC/TGA del hipurato de SCY-078 tipo B (calentar a 150 °C)

Figura 14



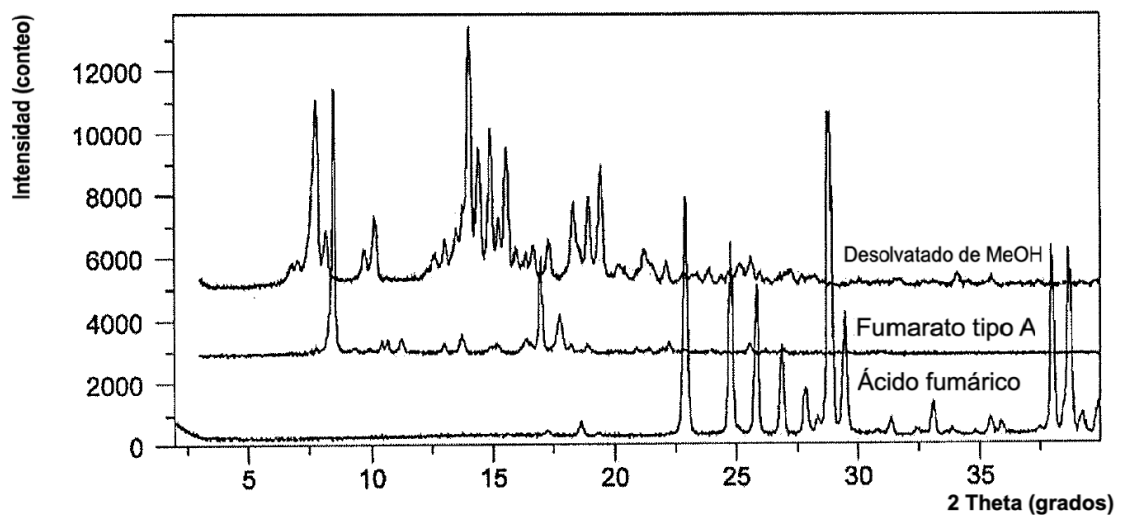
XRPD del hipurato de SCY-078 tipo B después de calentamiento a 175 °C o 210 °C

Figura 15



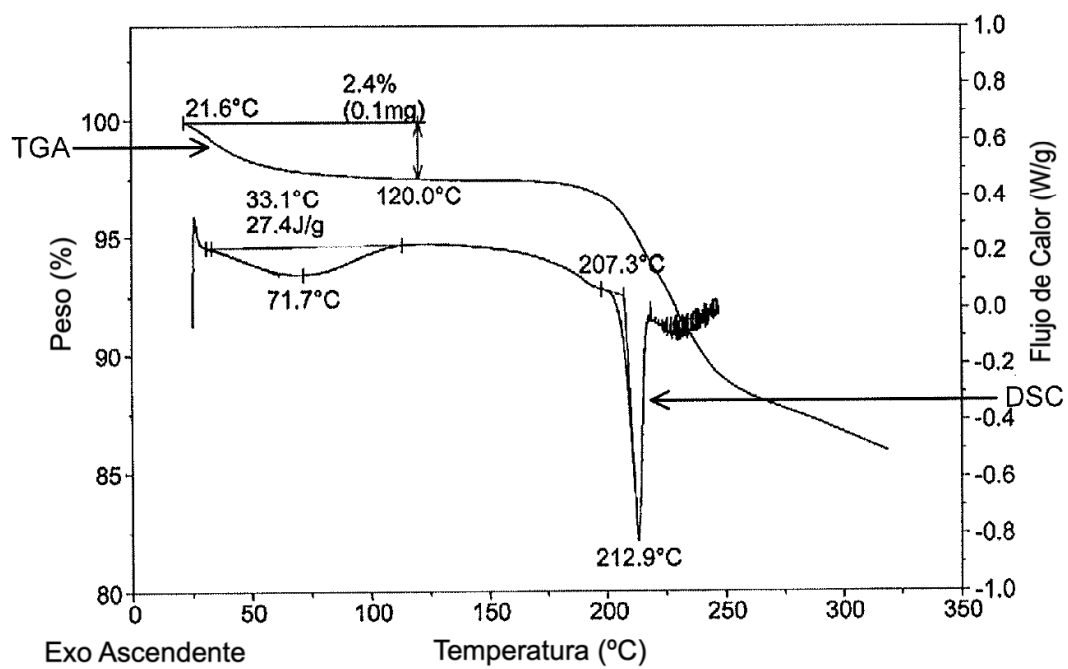
DSC del ciclo del hipurato de SCY-078 tipo B

Figura 16



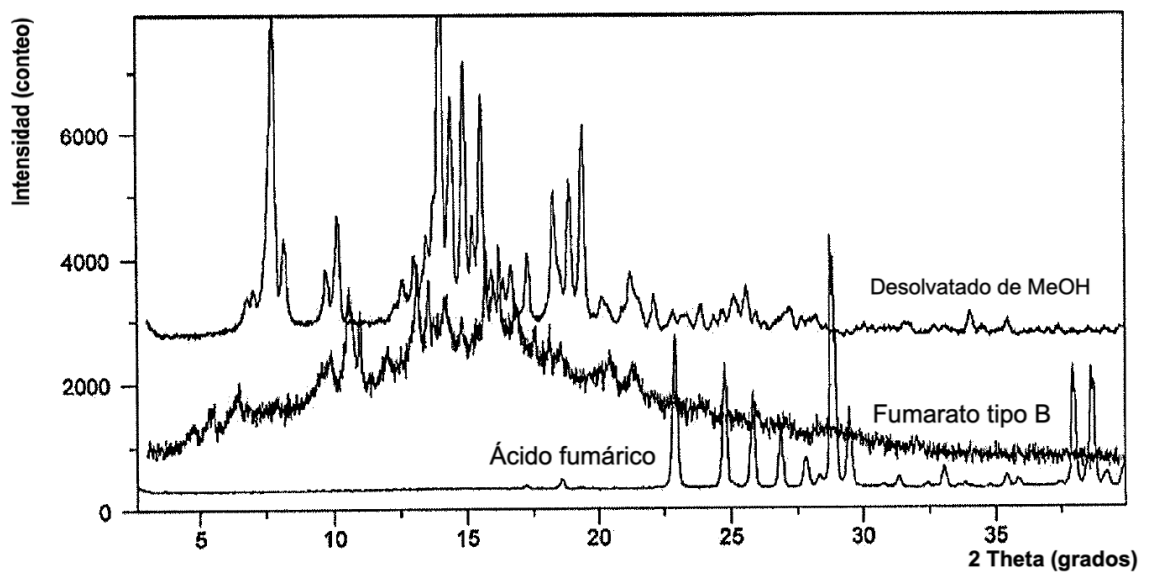
XRPD del fumarato de SCY-078 tipo A

Figura 17



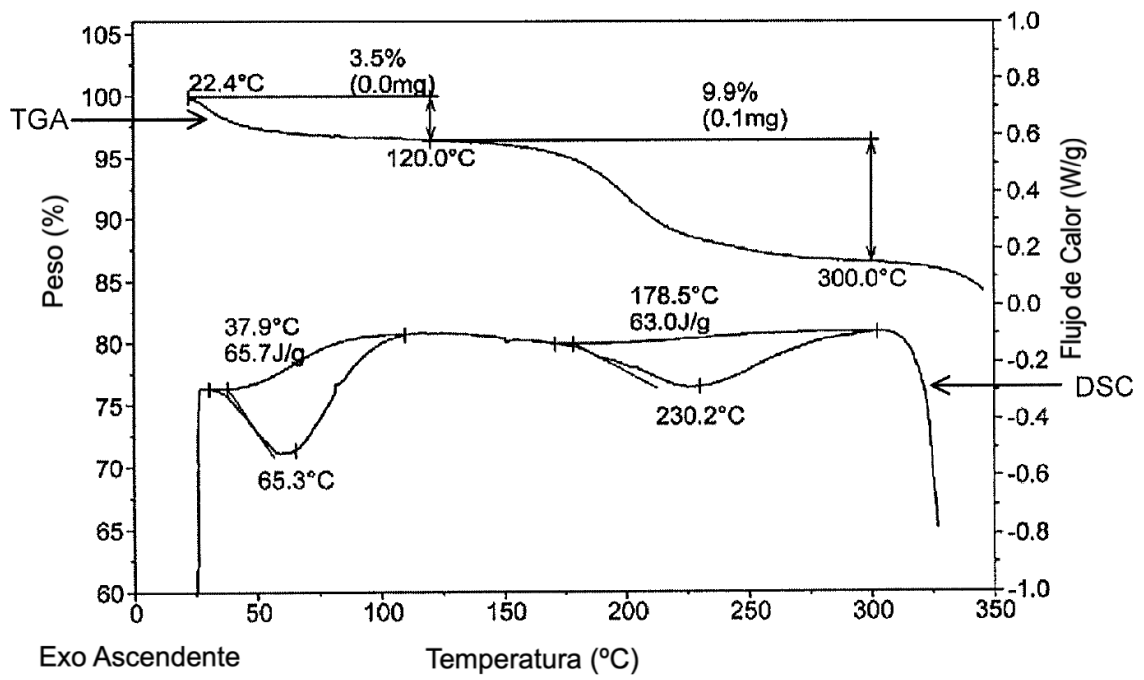
DSC/TGA del fumarato de SCY-078 tipo A

Figura 18



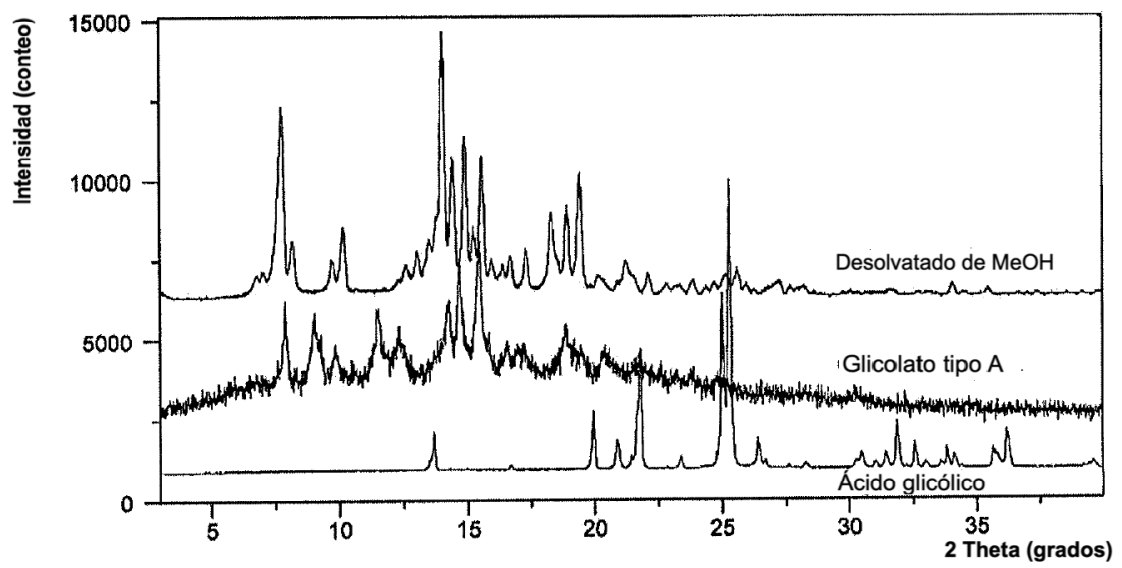
XRPD del fumarato de SCY-078 tipo B

Figura 19



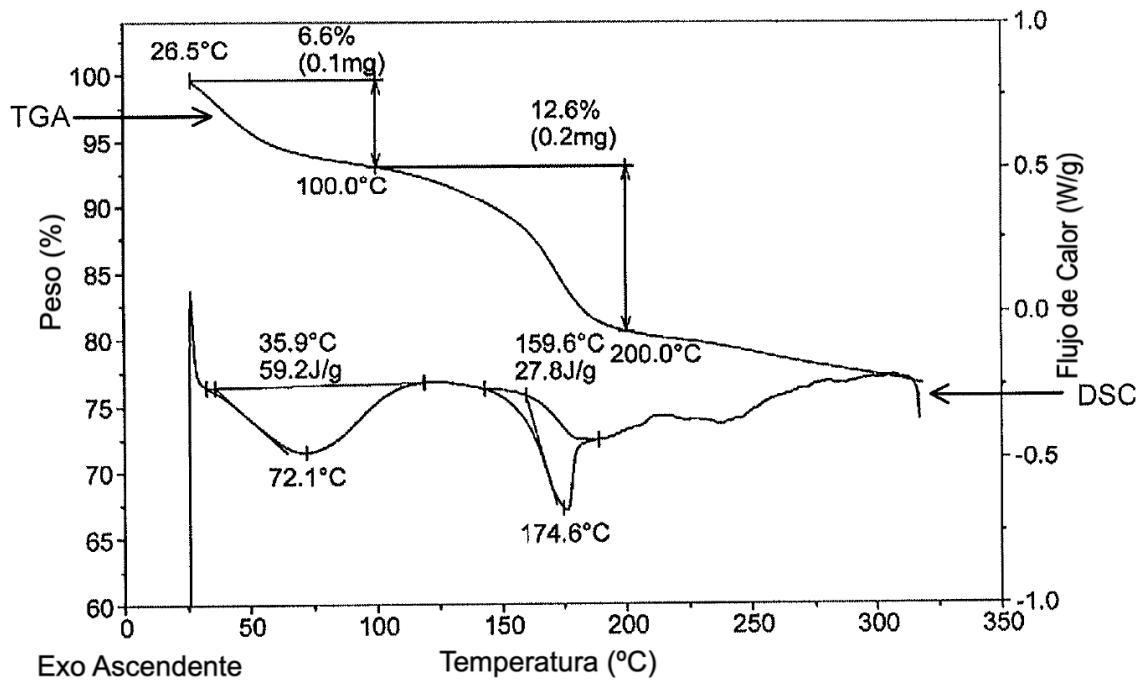
DSC/TGA del fumarato de SCY-078 tipo B

Figura 20



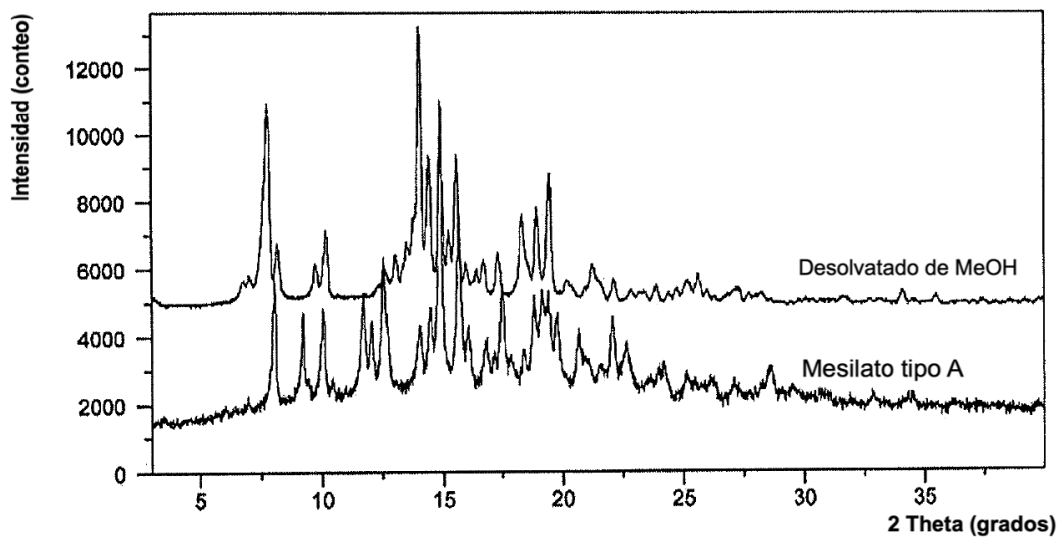
XRPD del glicolato de SCY-078 tipo A

Figura 21



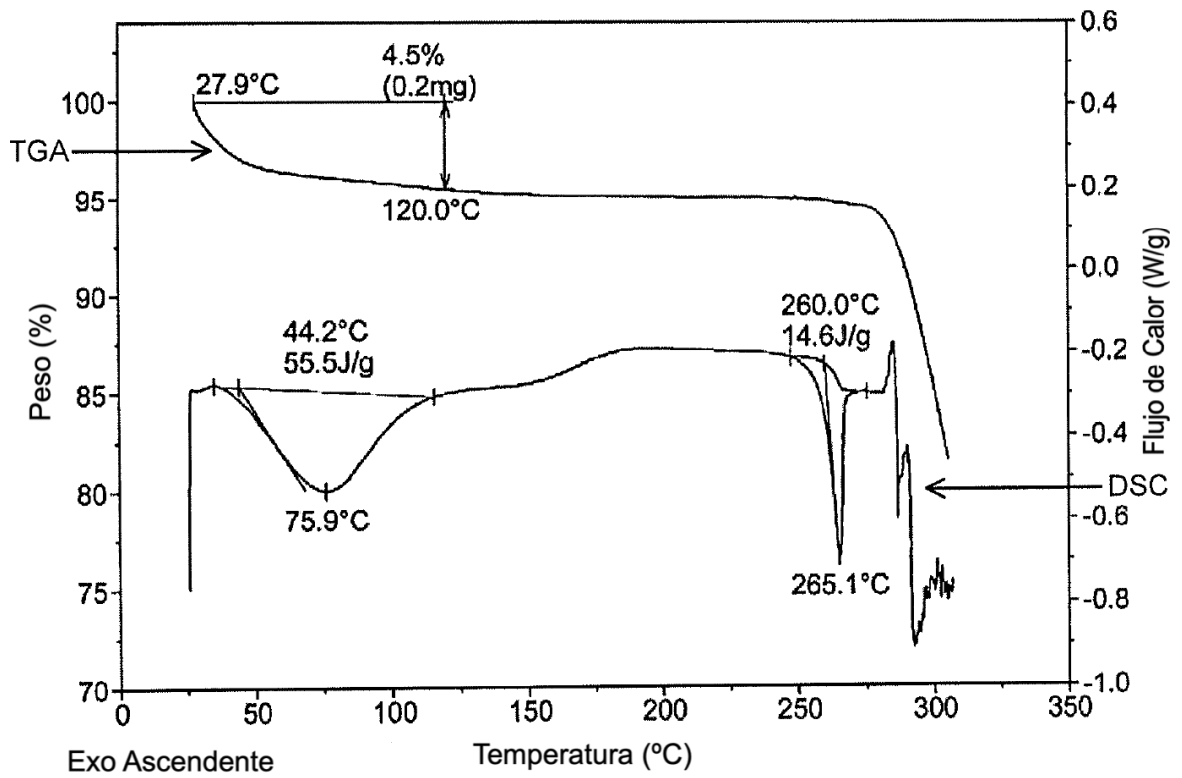
DSC/TGA del glicolato de SCY-078 tipo A

Figura 22



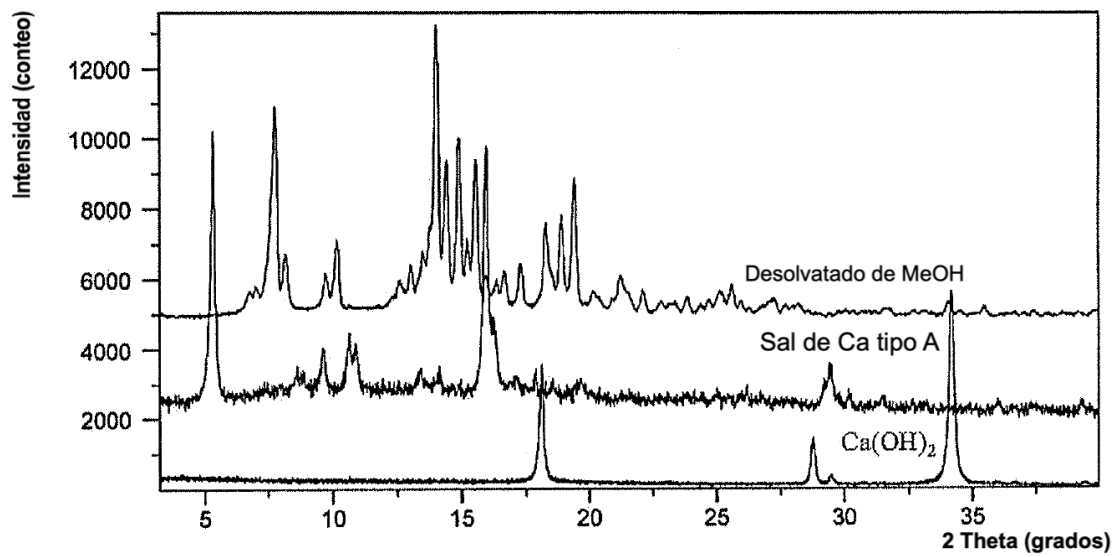
XRPD del mesilato de SCY-078 tipo A

Figura 23



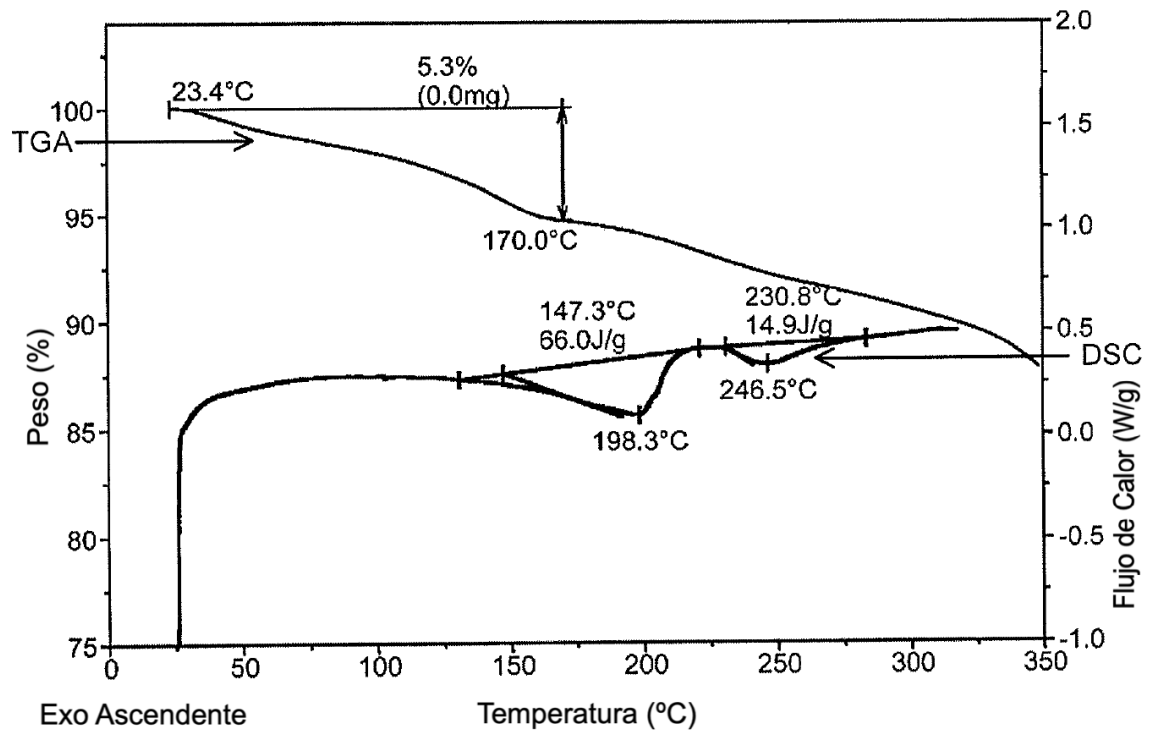
DSC/TGA del mesilato de SCY-078 tipo A

Figura 24



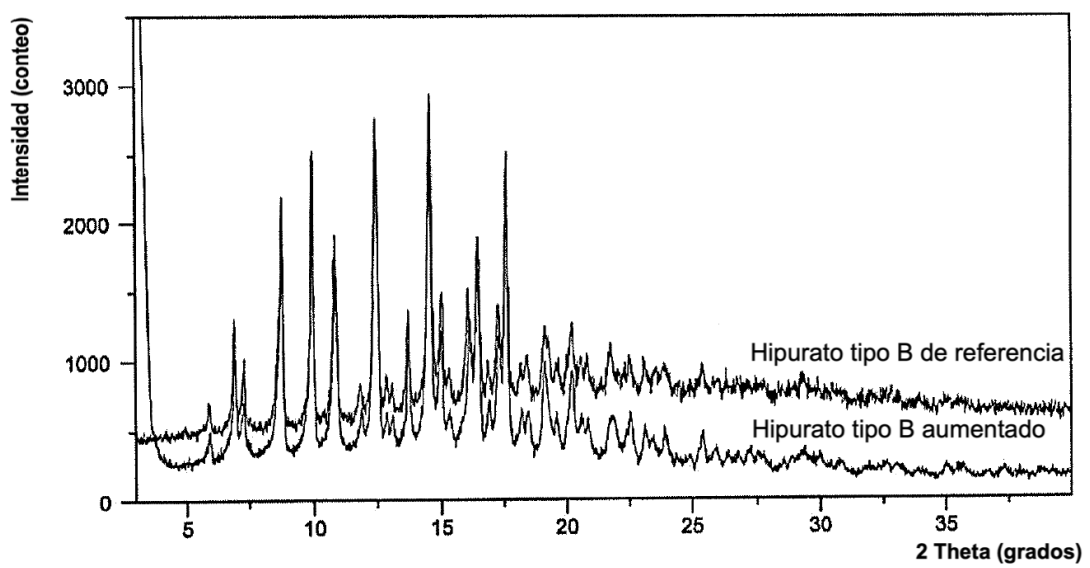
XRPD de SCY-078 cálcico tipo A

Figura 25



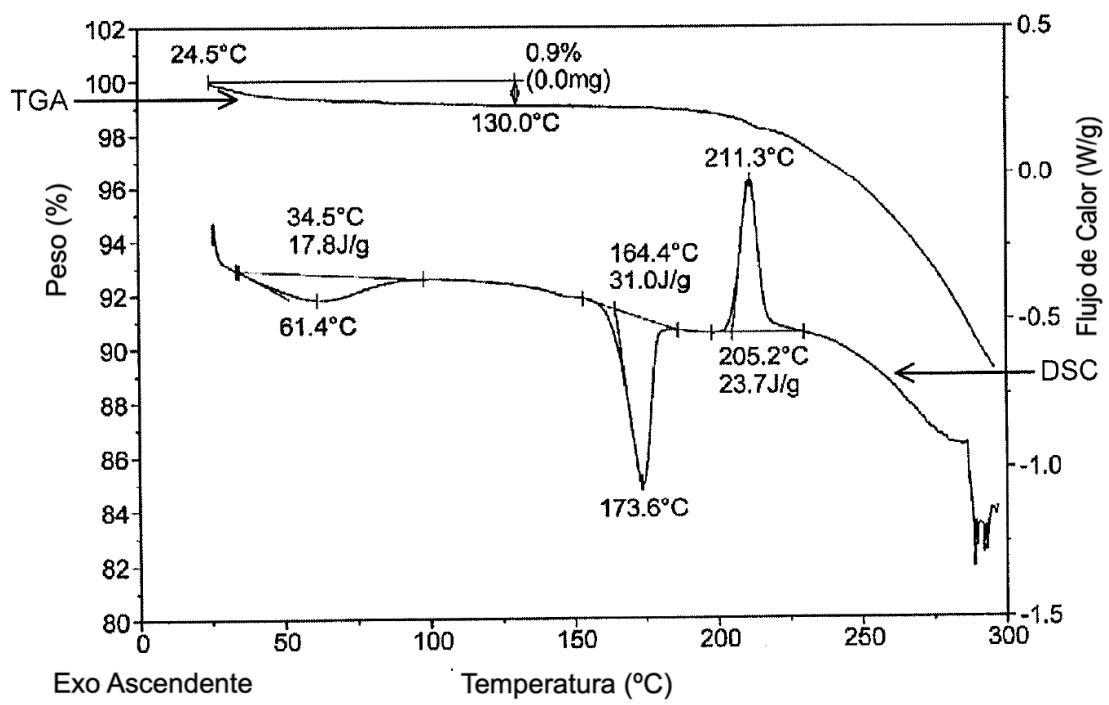
DSC/TGA de SCY-078 cálcico tipo A

Figura 26



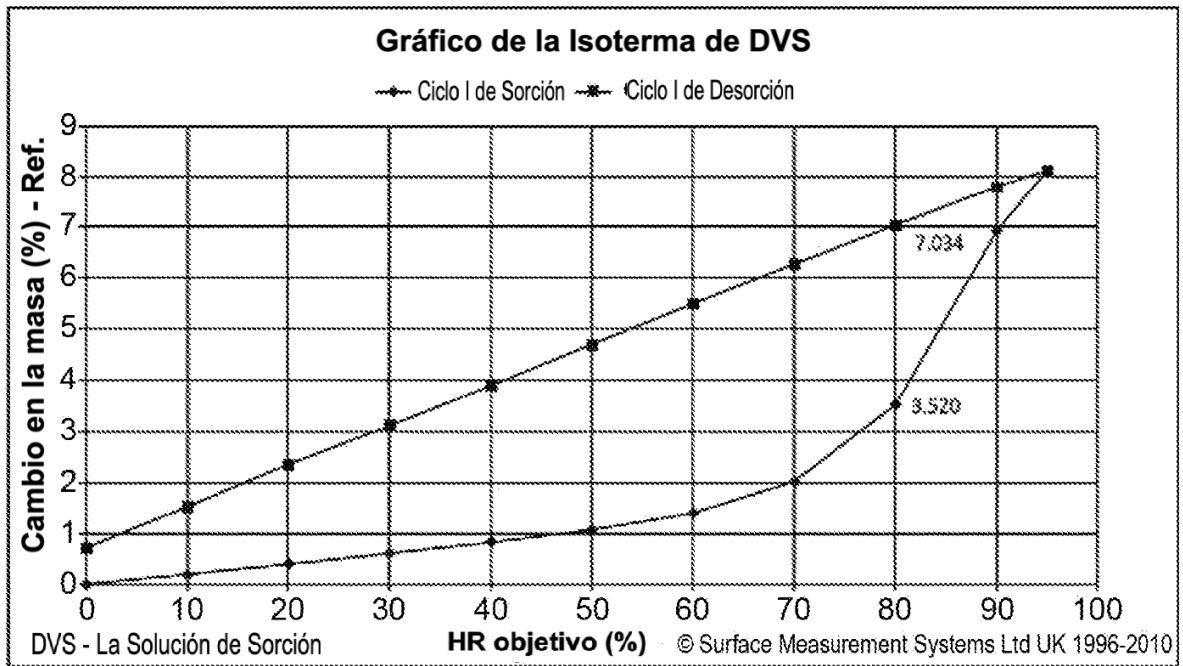
XRPD del hipurato de SCY-078 tipo B aumentado

Figura 27



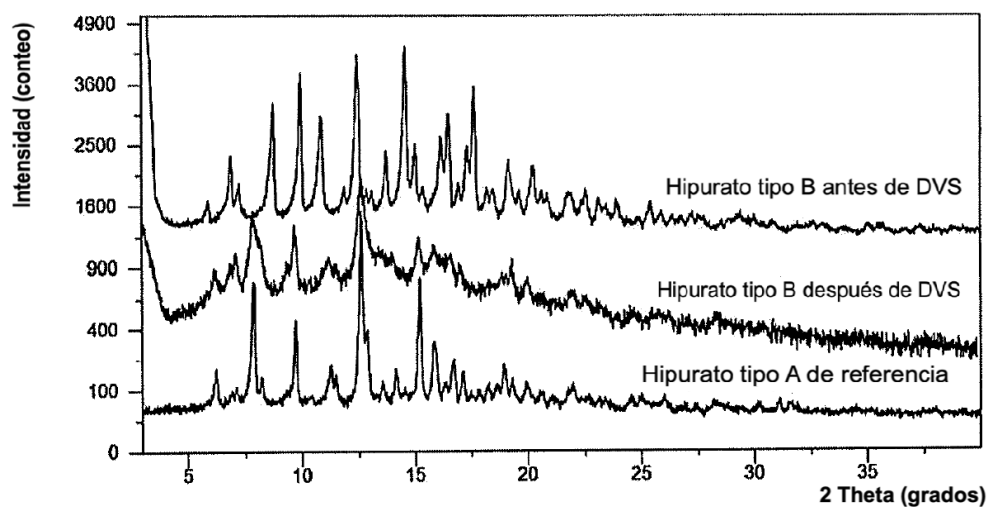
DSC/TGA del hipurato de SCY-078 tipo B aumentado

Figura 28



DVS del hipurato de SCY-078 tipo B aumentado

Figura 29



XRPD del hipurato de SCY-078 Tipo B aumentado después de DVS

Figura 30

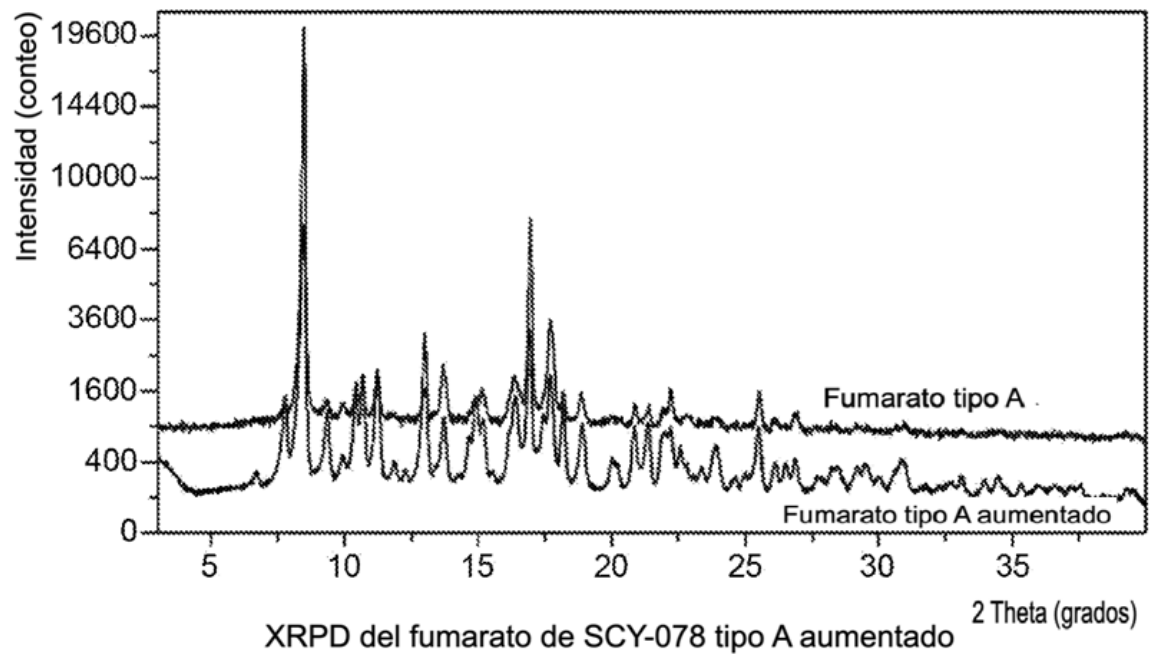
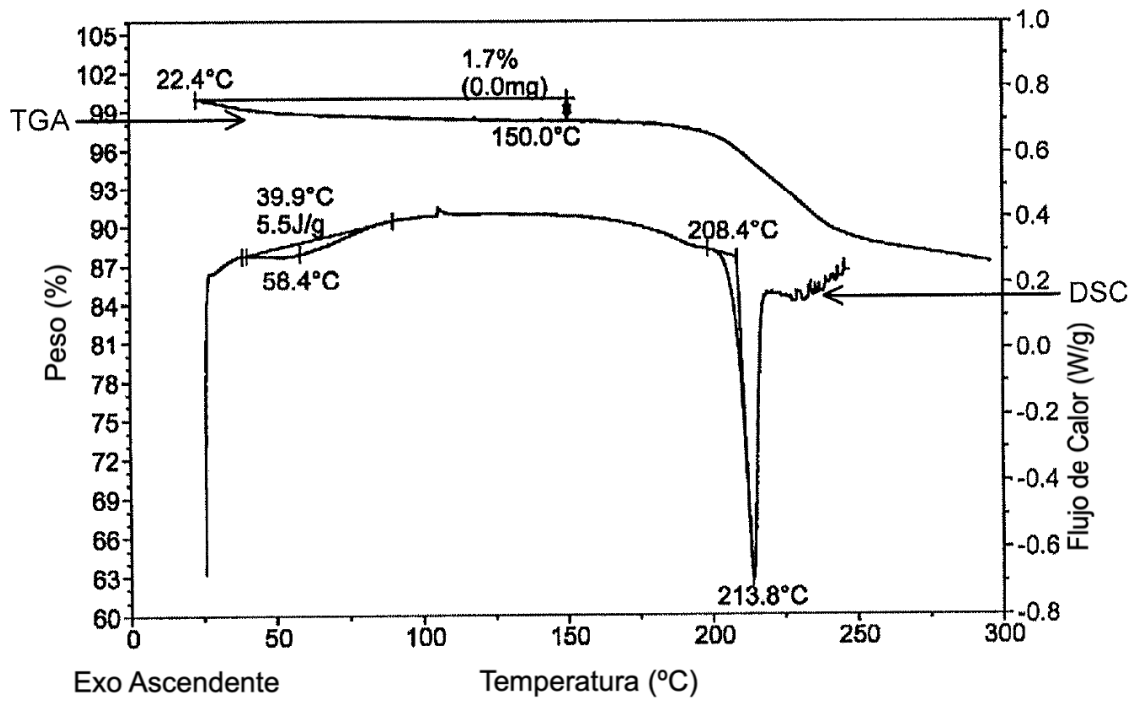
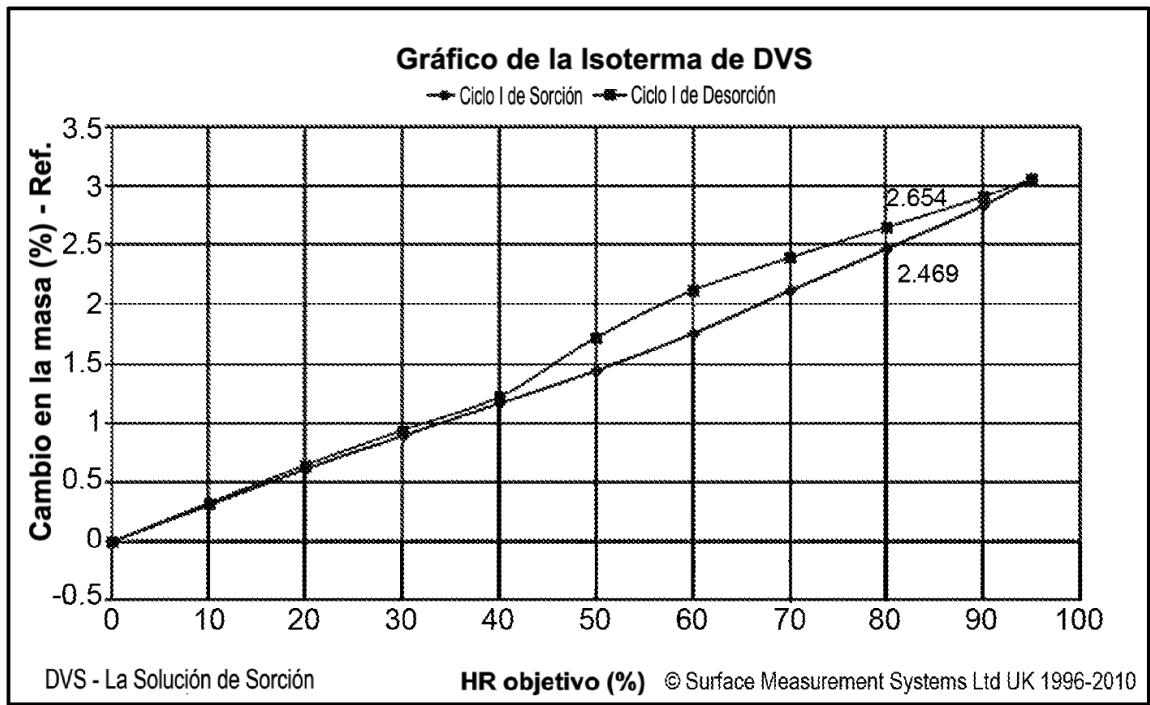


Figura 31



DSC/TGA del fumarato de SCY-078 tipo A aumentado

Figura 32



DVS del fumarato de SCY-078 tipo A aumentado

Figura 33

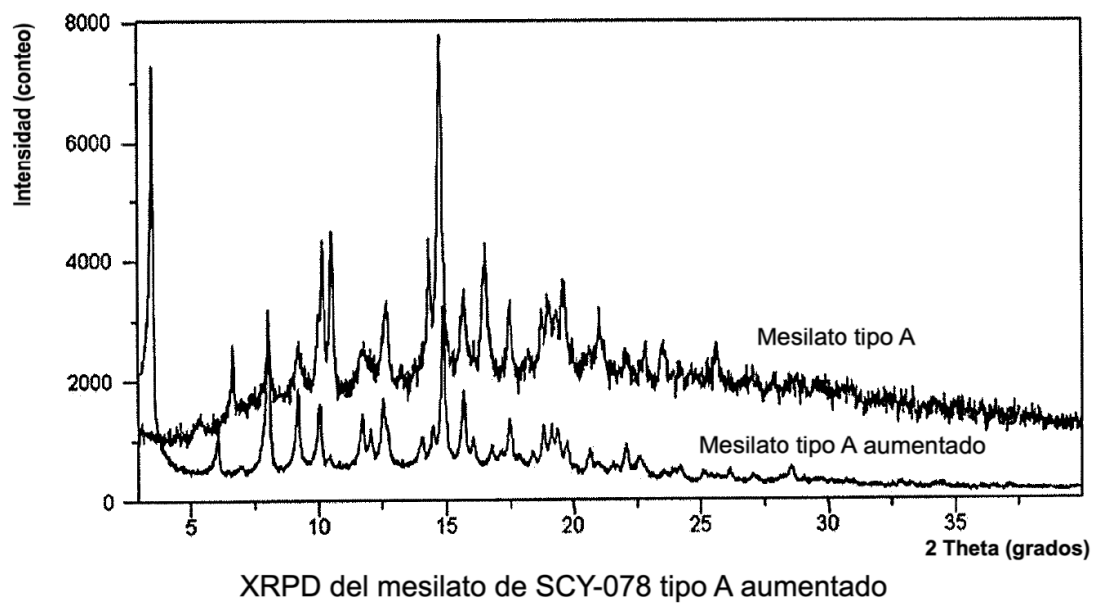
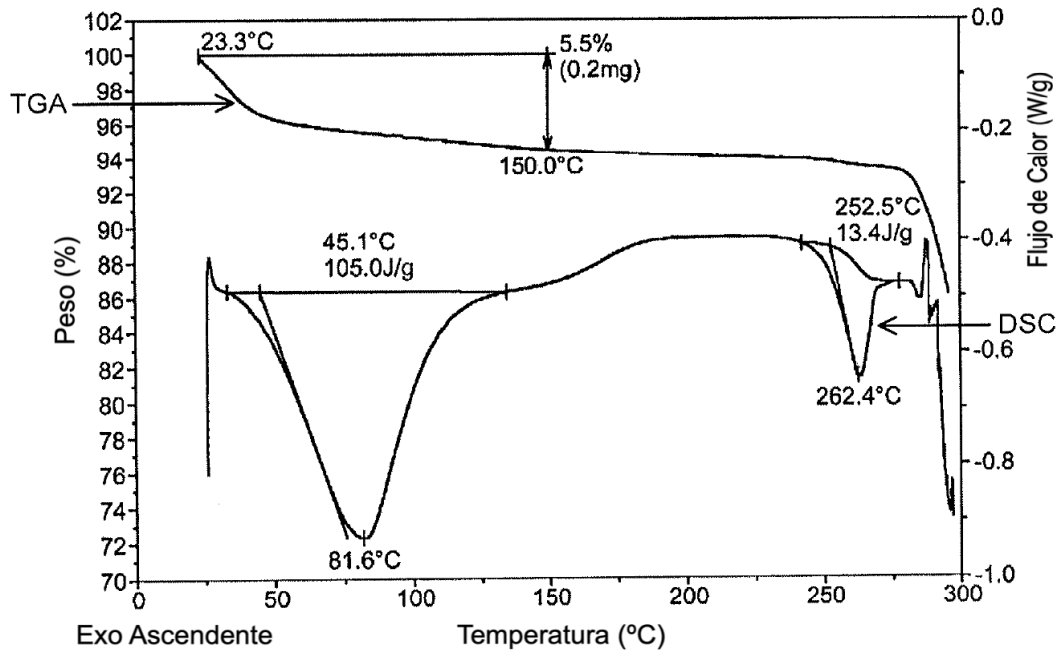
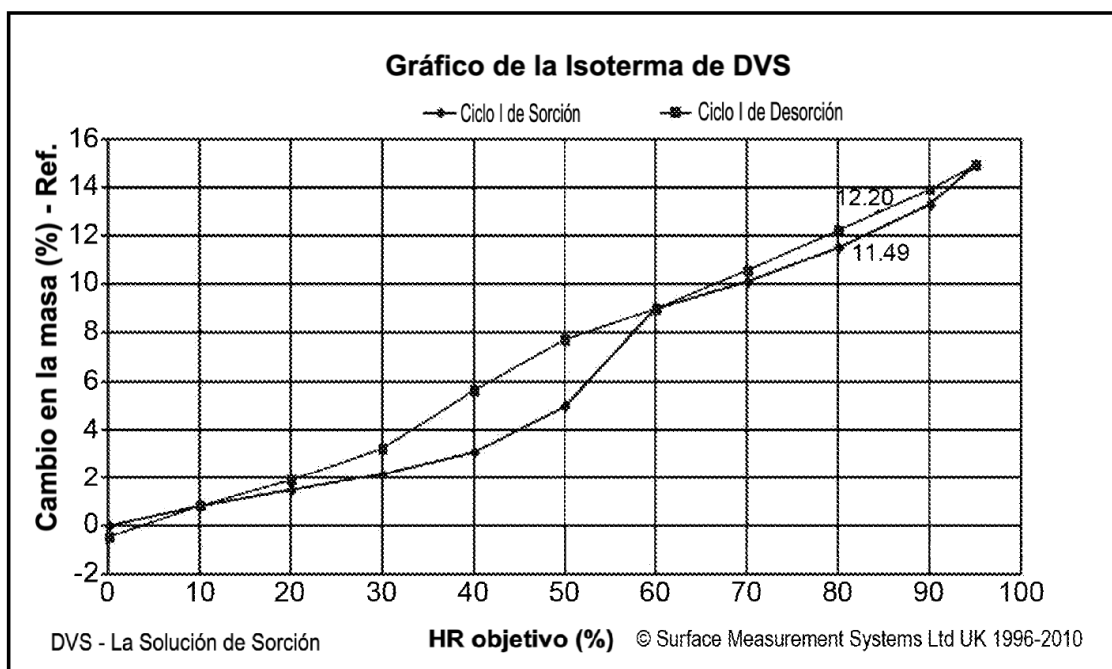


Figura 34



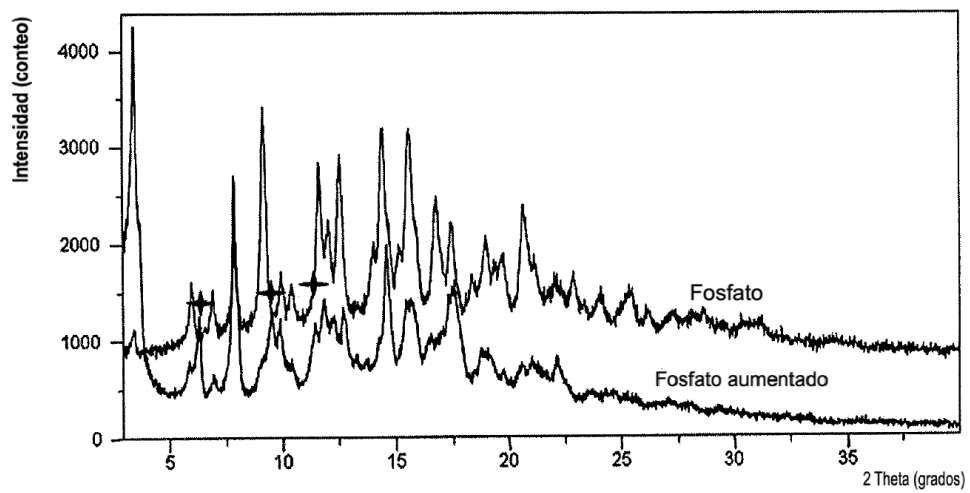
DSC/TGA del mesilato de SCY-078 tipo A aumentado

Figura 35



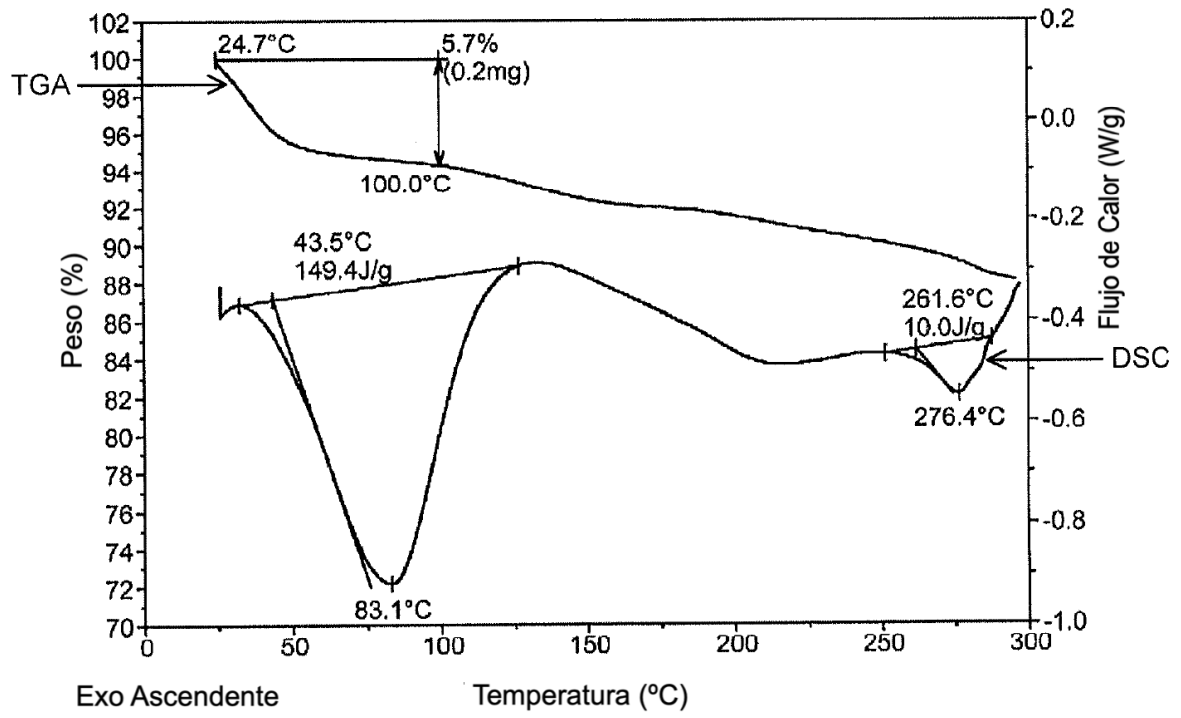
DVS del mesilato de SCY-078 tipo A aumentado

Figura 36



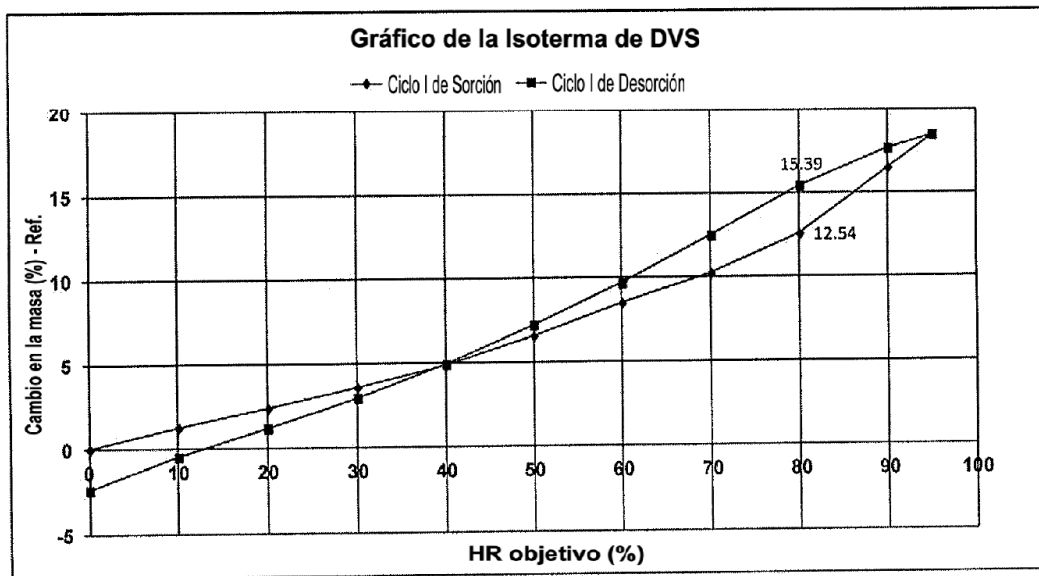
XRPD del fosfato de SCY-078 tipo A aumentado

Figura 37



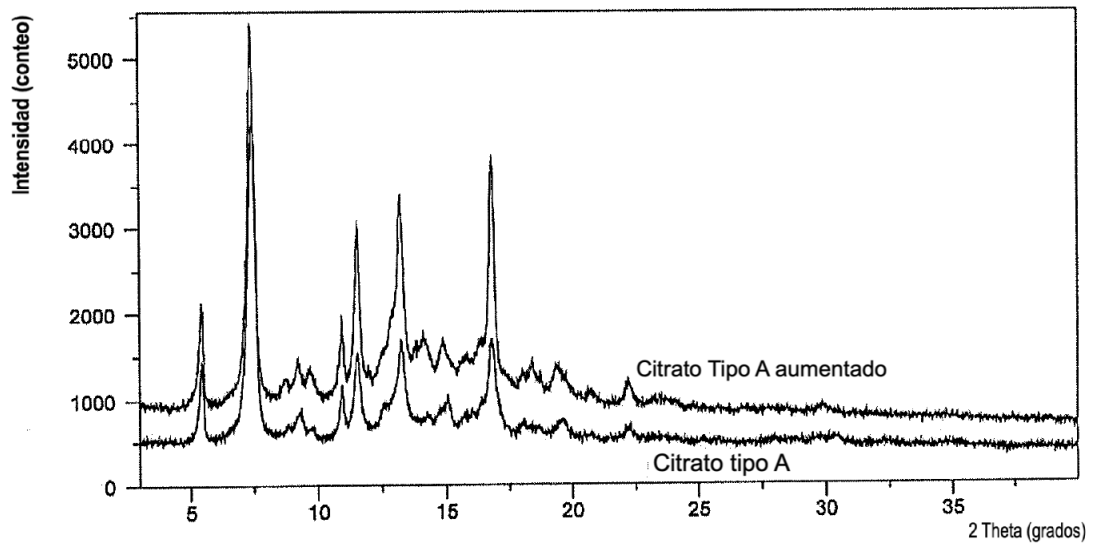
DSC/TGA del fosfato de SCY-078 tipo A aumentado

Figura 38



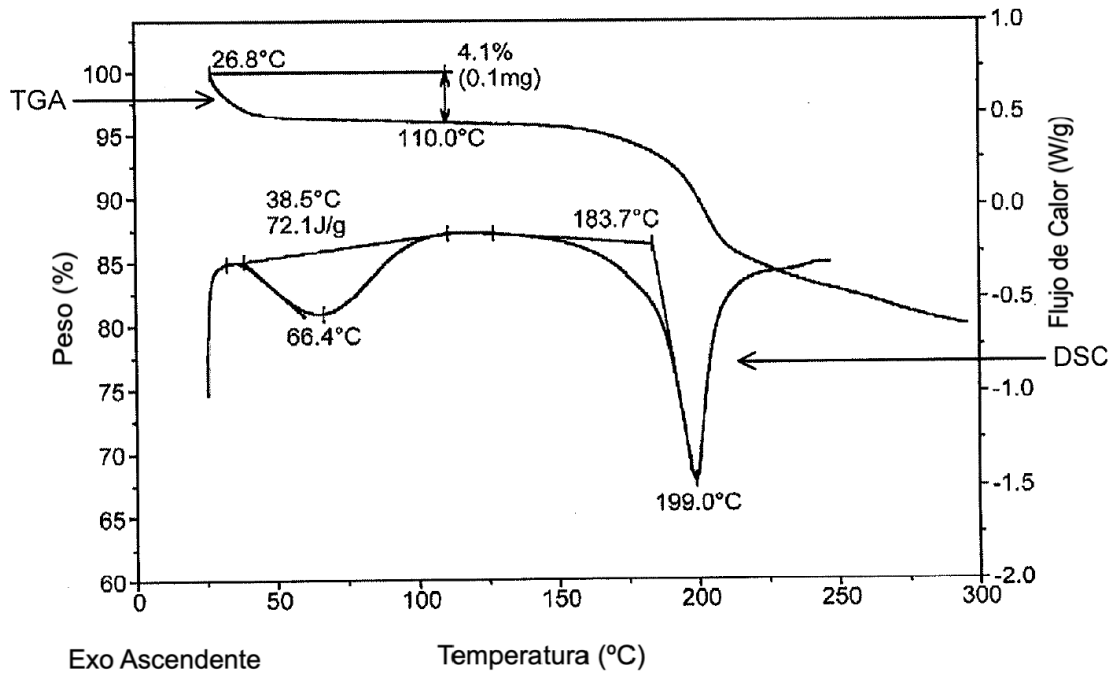
DVS del fosfato de SCY-078 tipo A aumentado

Figura 39



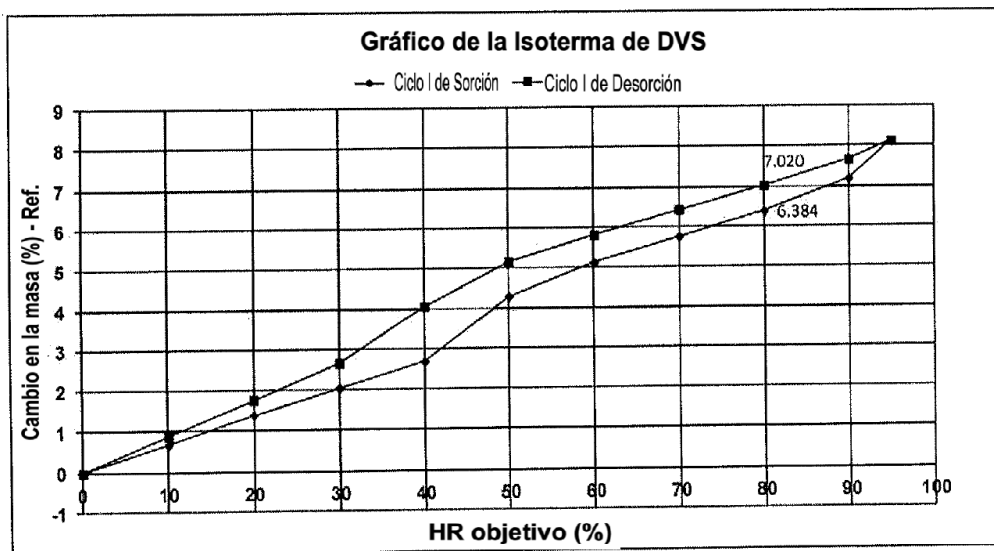
XRPD del citrato de SCY-078 tipo A aumentado

Figura 40



DSC/TGA del citrato de SCY-078 tipo A aumentado

Figura 41



DVS del citrato de SCY-078 tipo A aumentado

Figura 42

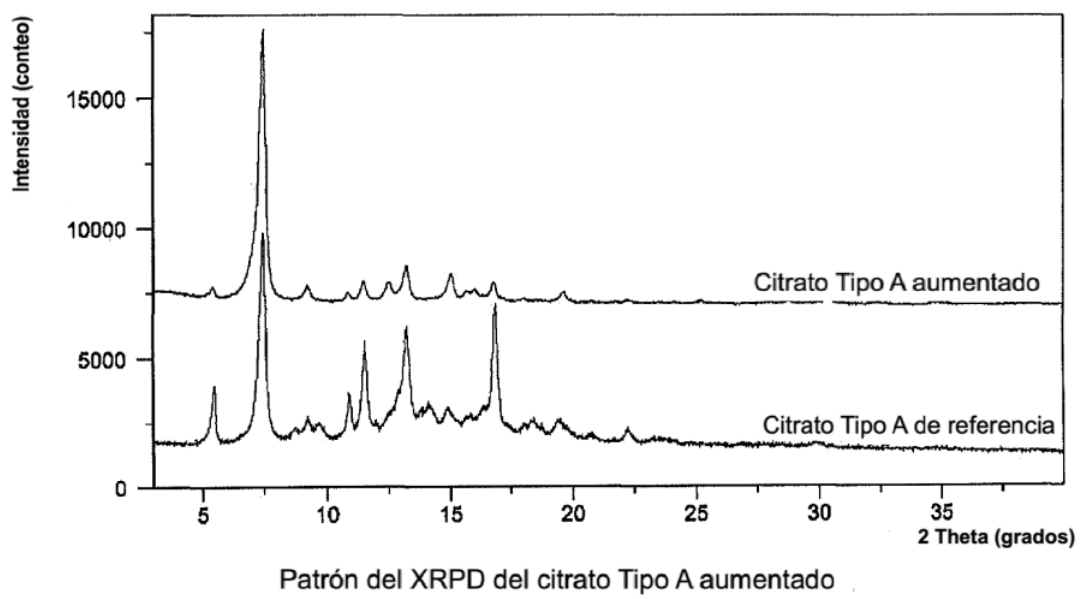
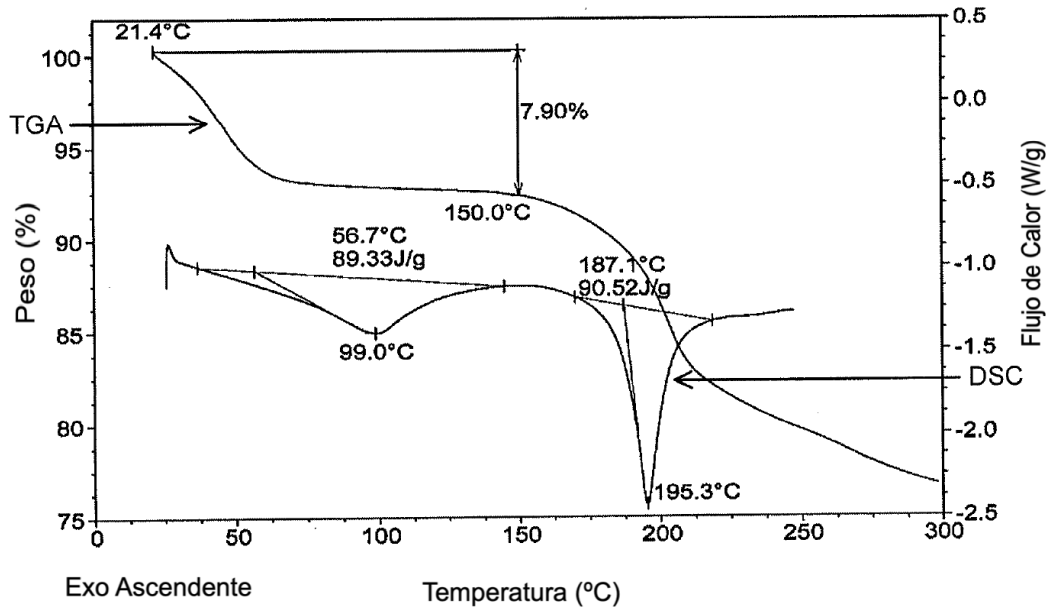
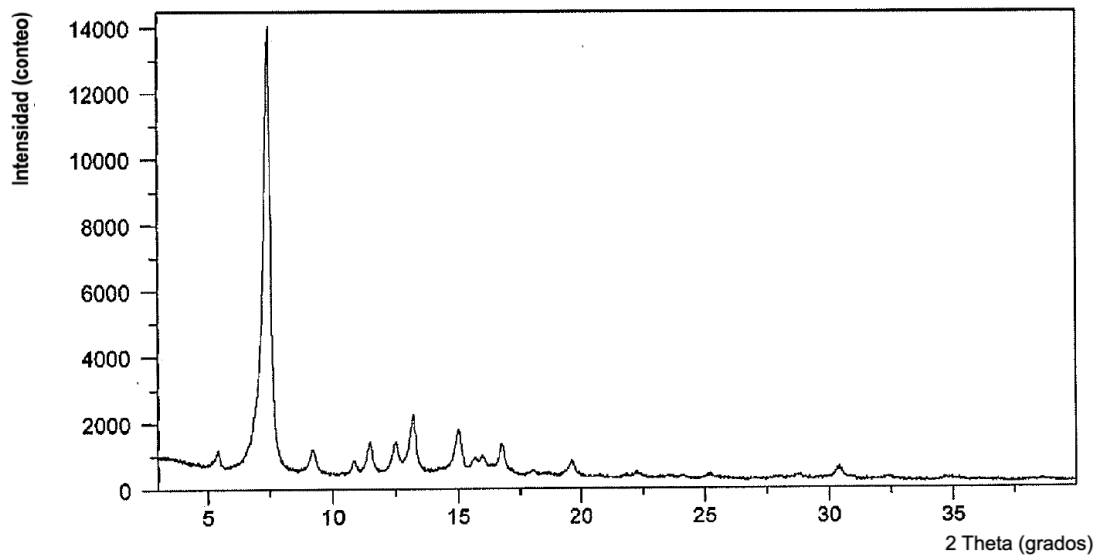


Figura 43



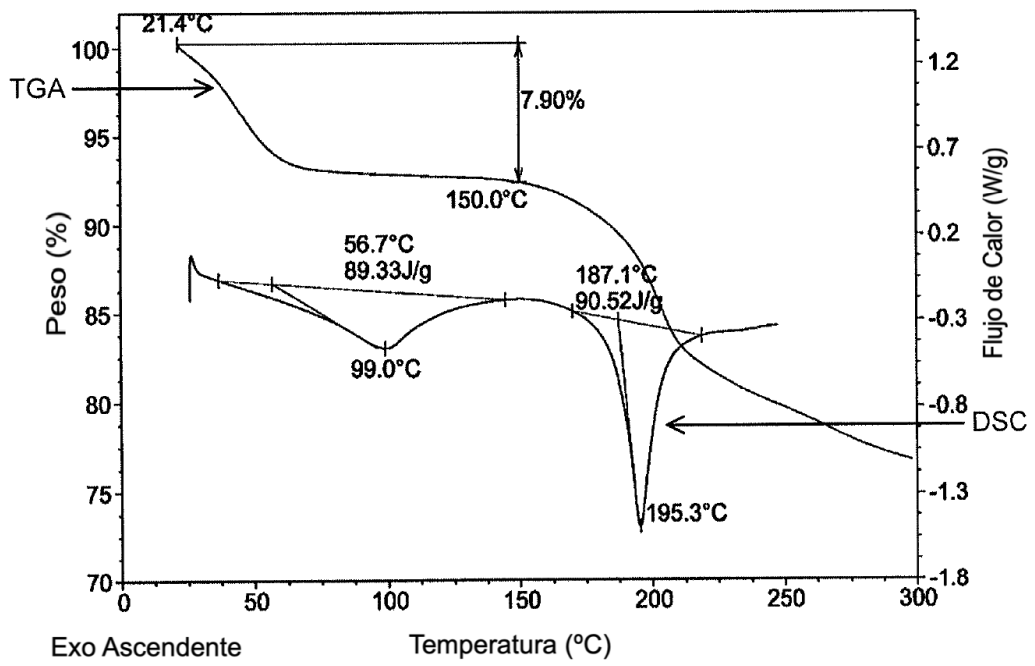
Curvas de TGA y DSC del citrato Tipo A aumentado

Figura 44



Patrón de XRPD de Tipo A

Figura 45



Curvas de TGA/DSC Tipo A

Figura 46

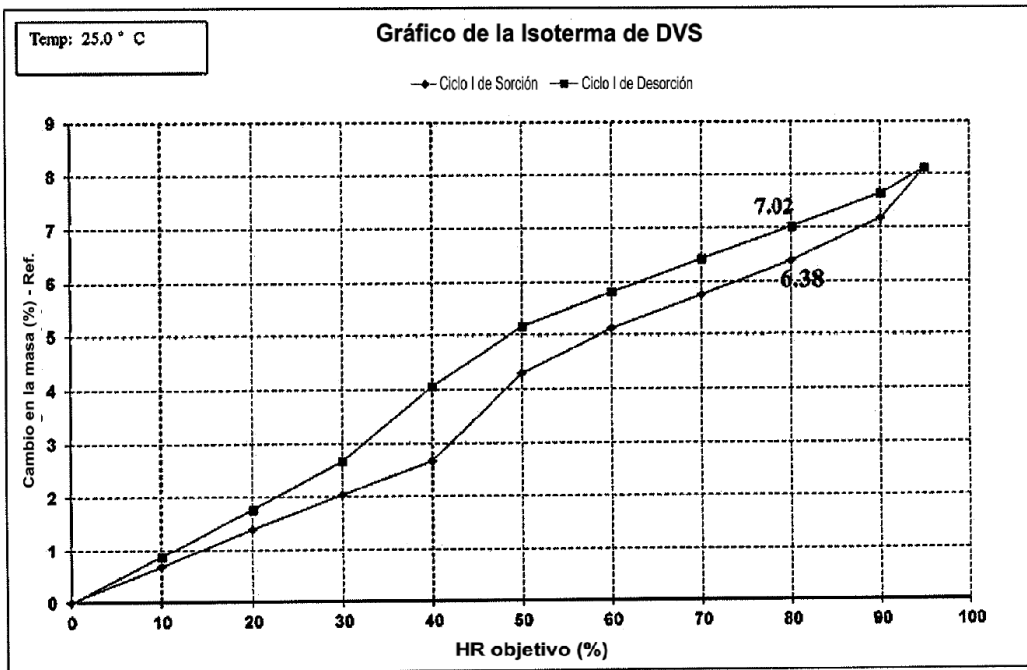
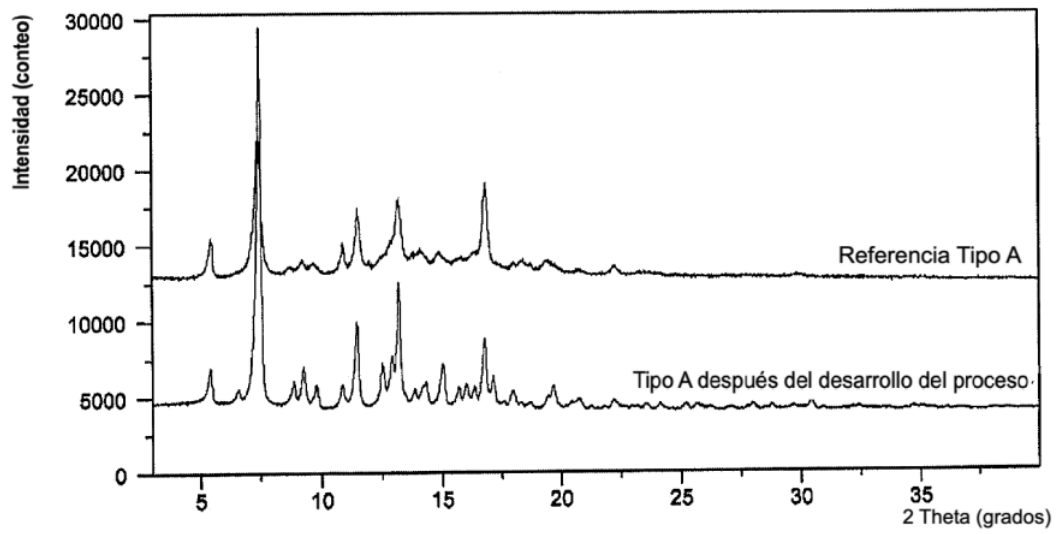


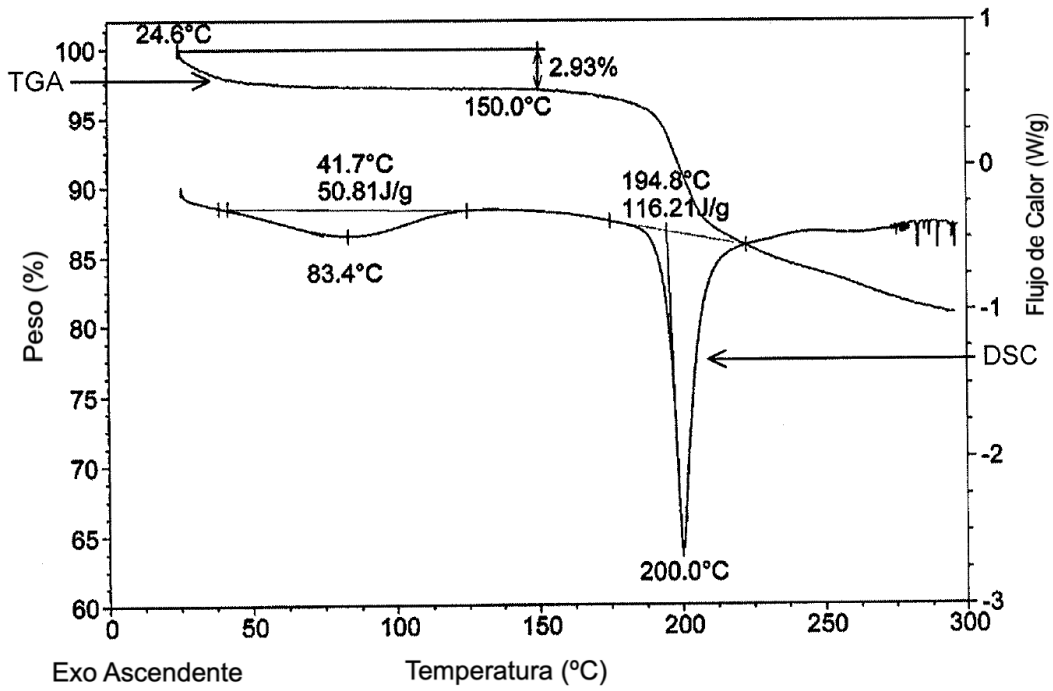
Gráfico de DVS Tipo A

Figura 47



Patrón de XRPD de Tipo A después del desarrollo del proceso

Figura 48



Curvas de TGA/DSC de Tipo A después del desarrollo del proceso

Figura 49

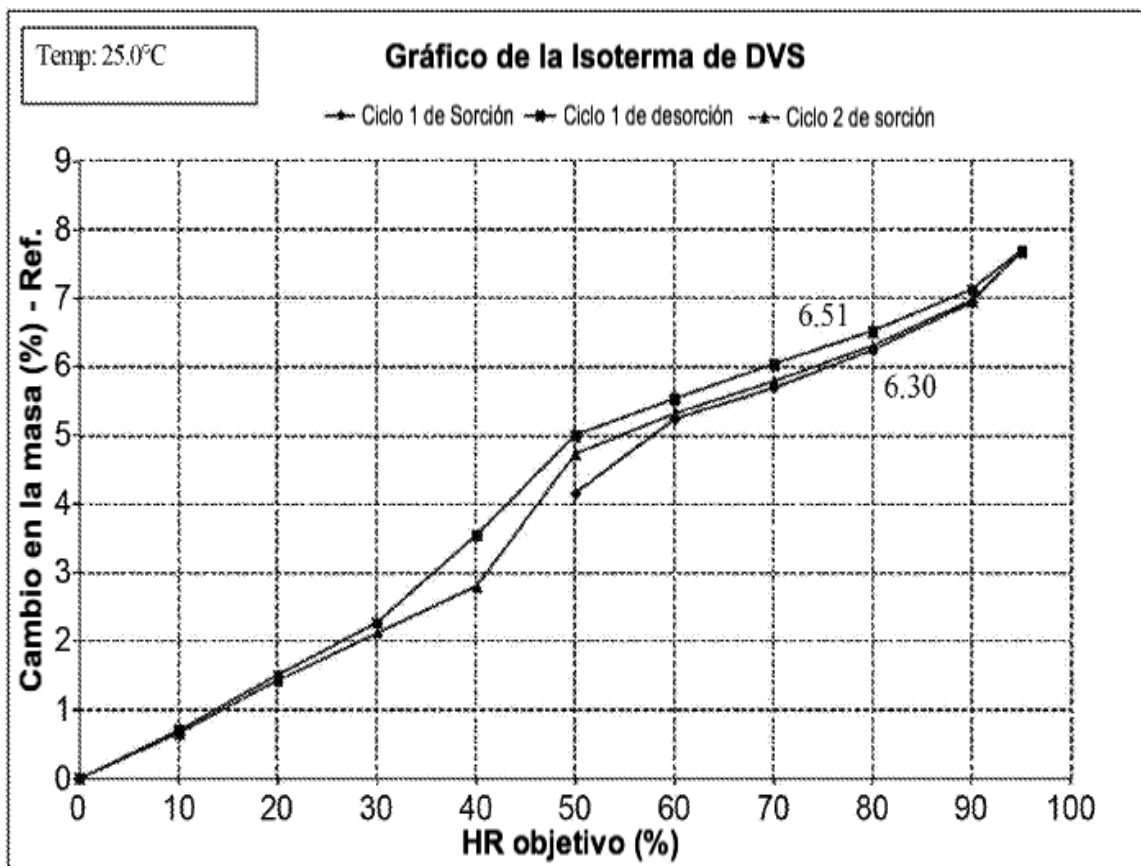
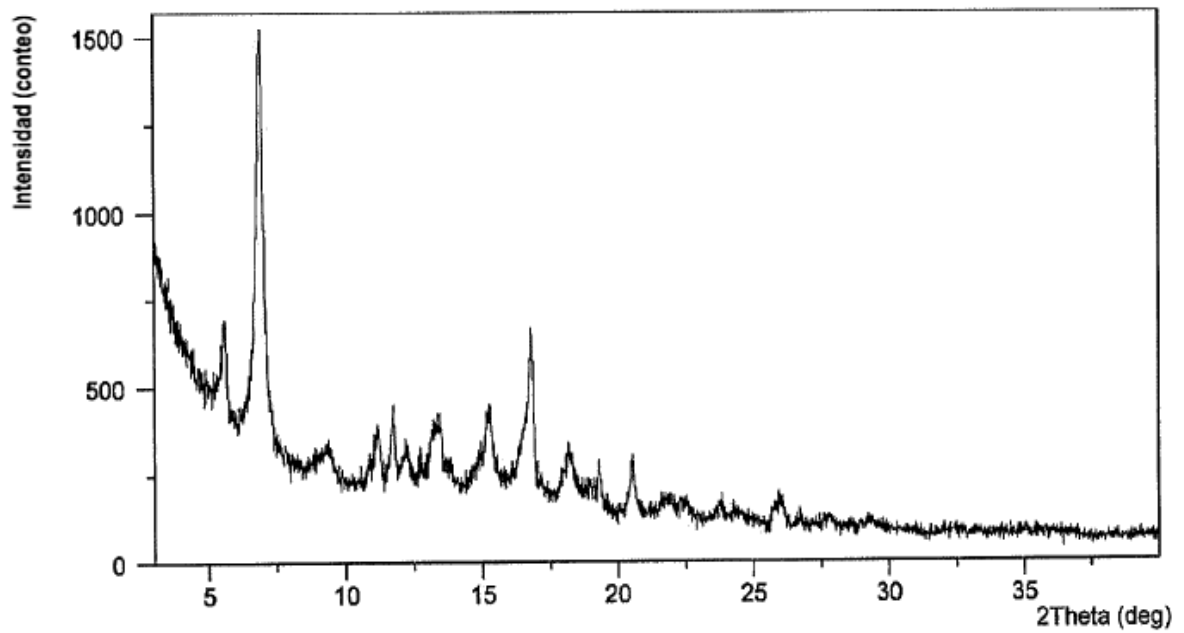


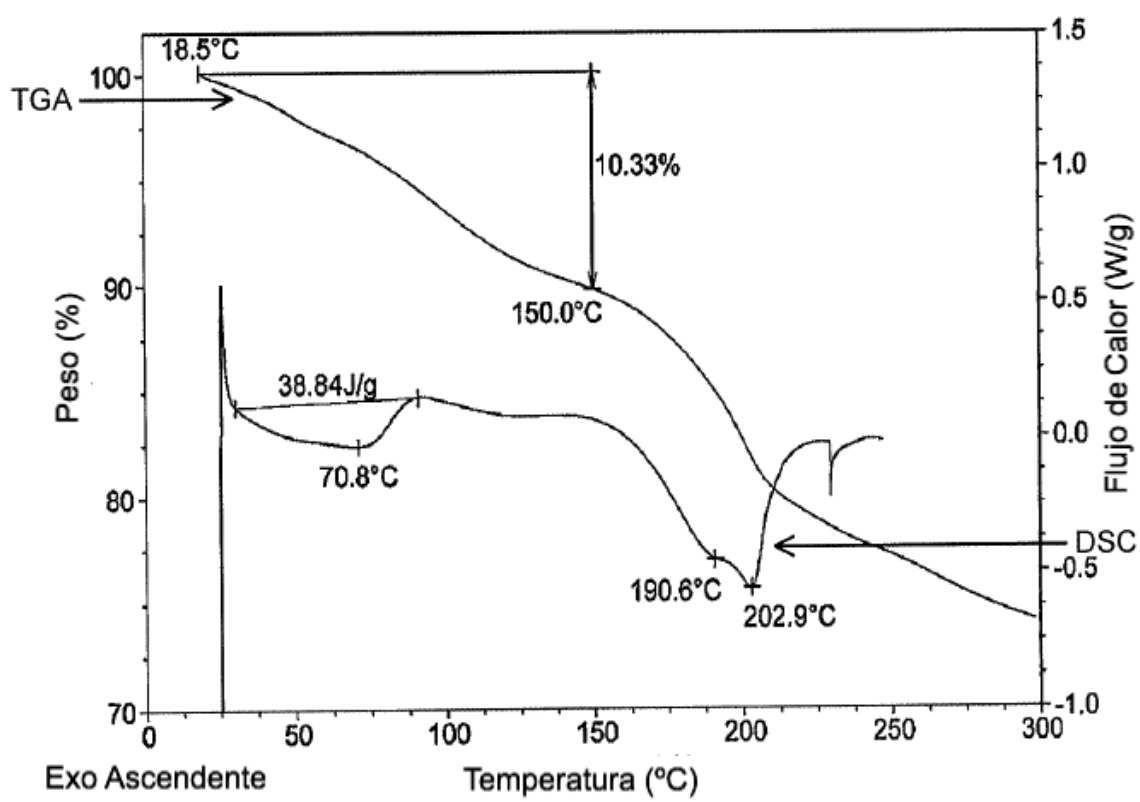
Gráfico de DVS de tipo A después del desarrollo del proceso

Figura 50



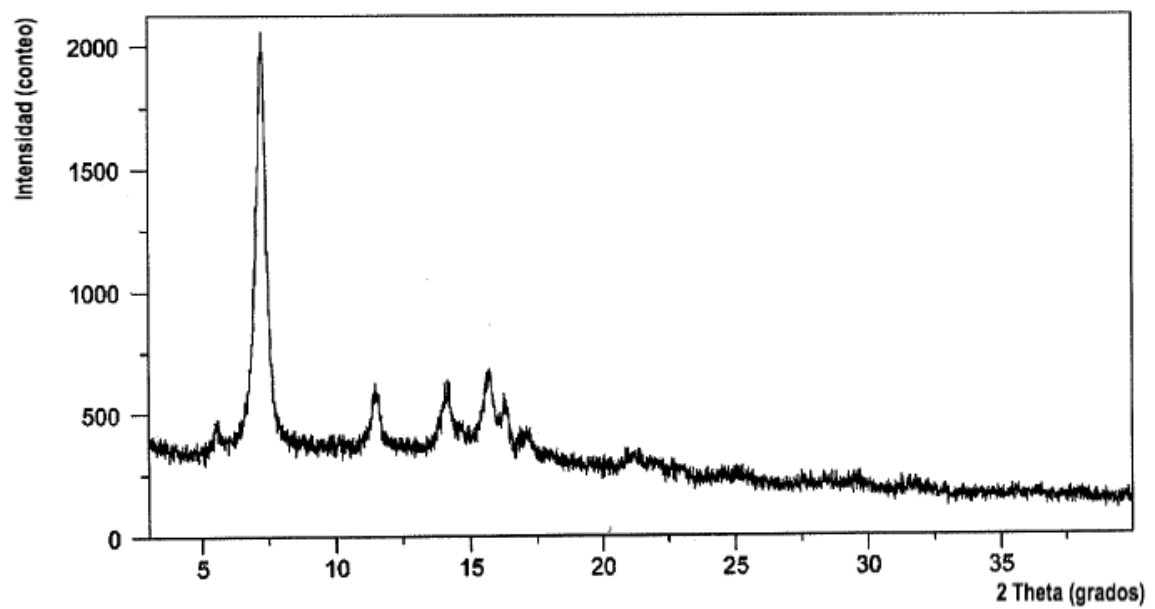
Patrón de XRPD de tipo B

Figura 51



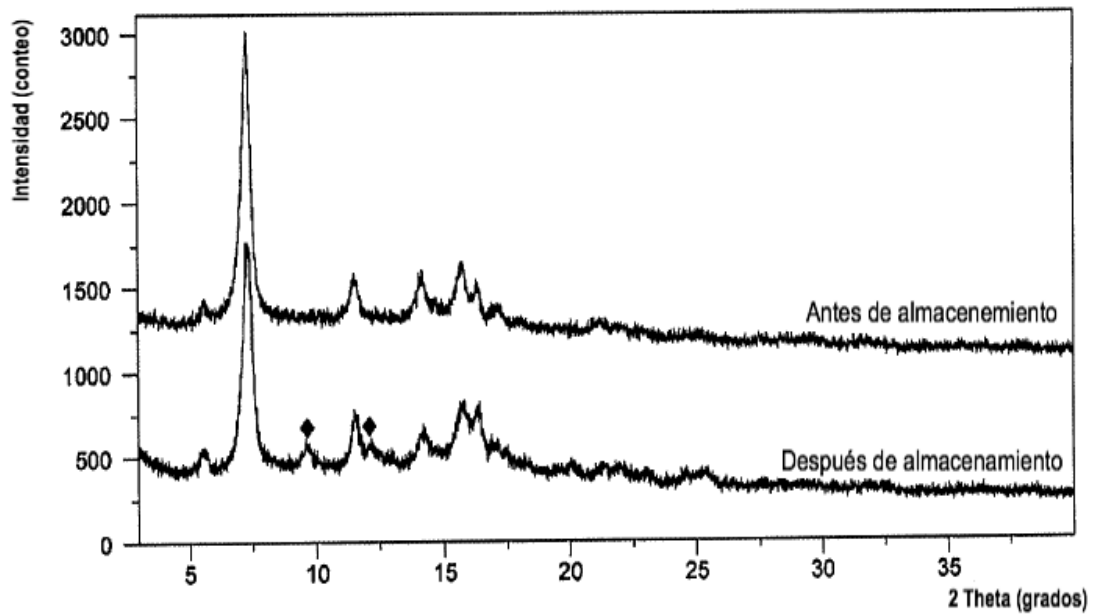
Curvas de TGA/DSC de tipo B

Figura 52



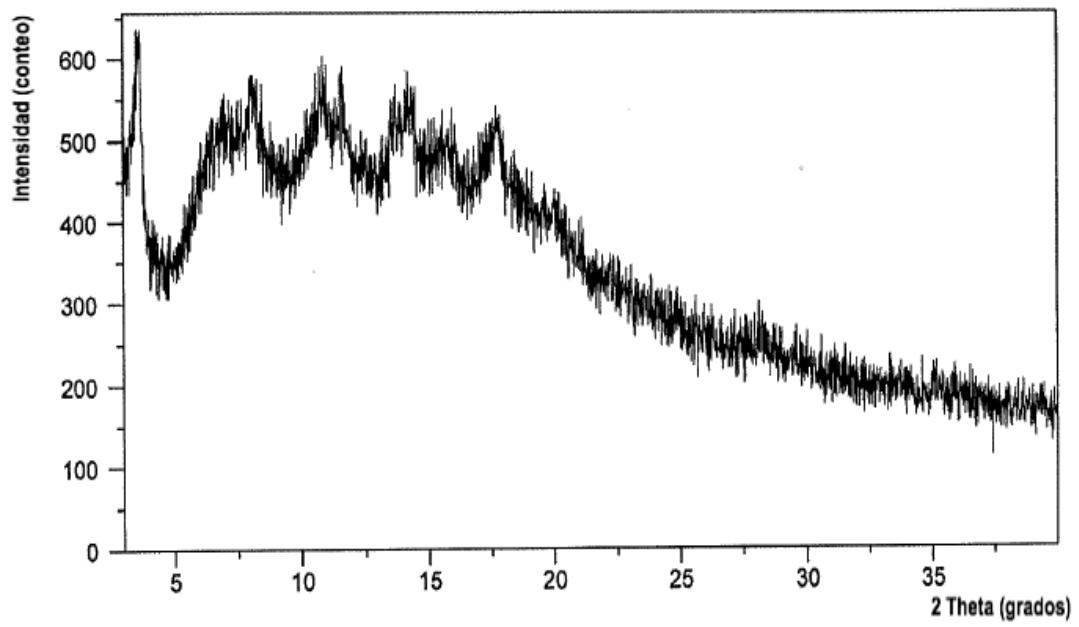
Patrón de XRPD de tipo E

Figura 53



Superposición de patrones de XRPD de tipo E
antes y después de la exposición al aire durante 2 días

Figura 54



Patrón de XRPD de tipo F

Figura 55

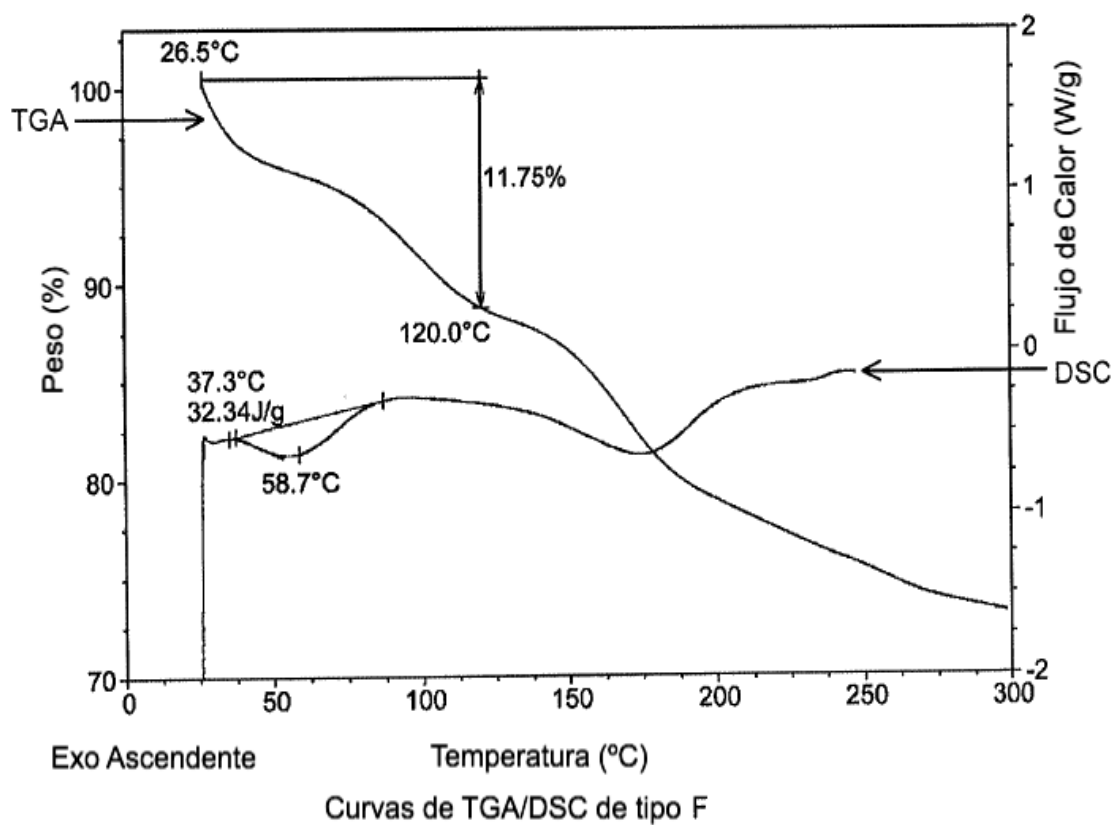
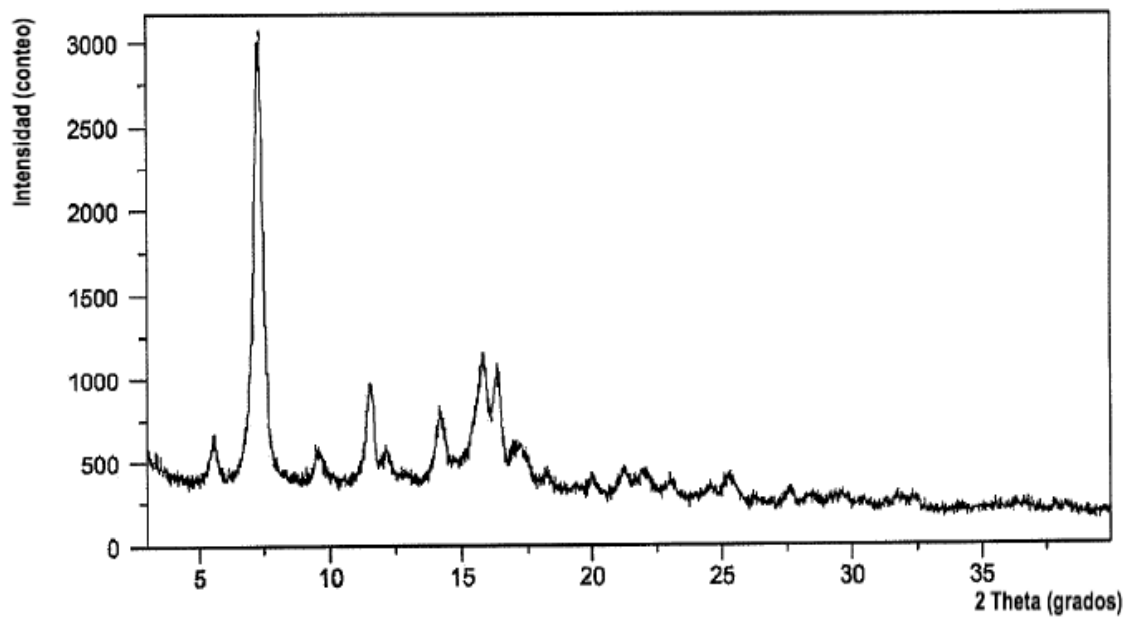


Figura 56



Patrón de XRPD de tipo M

Figura 57

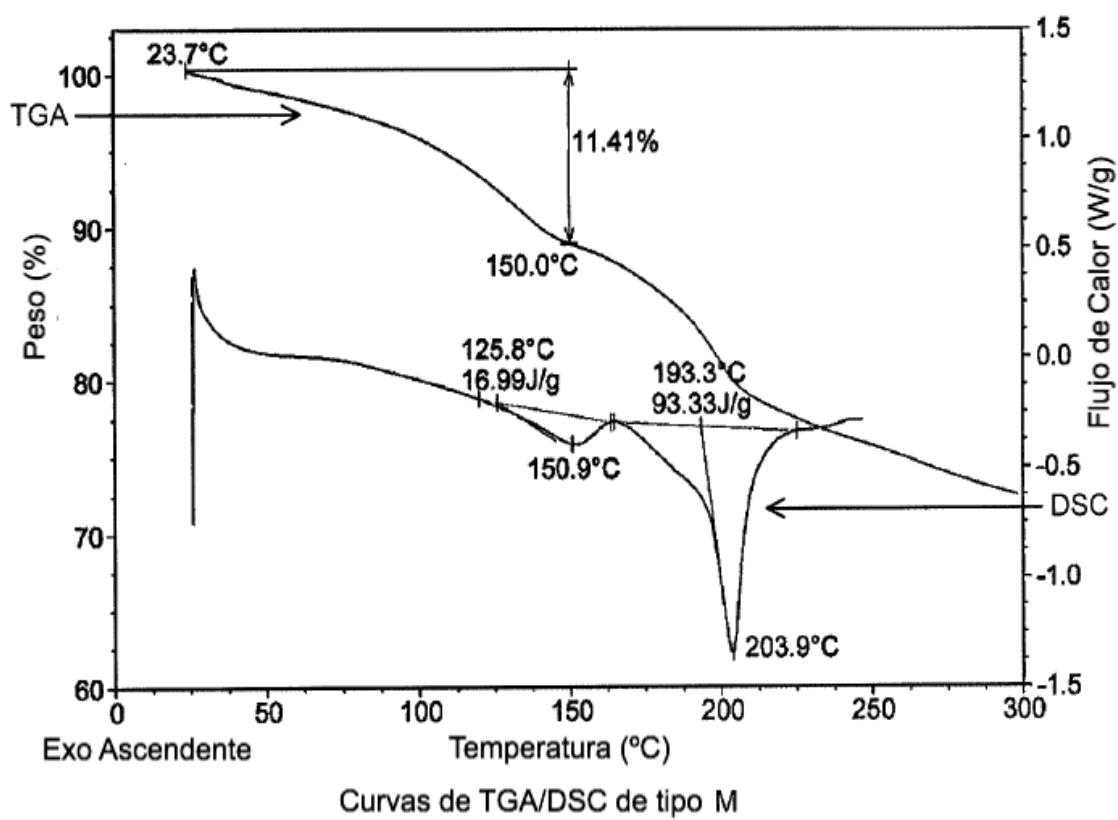


Figura 58

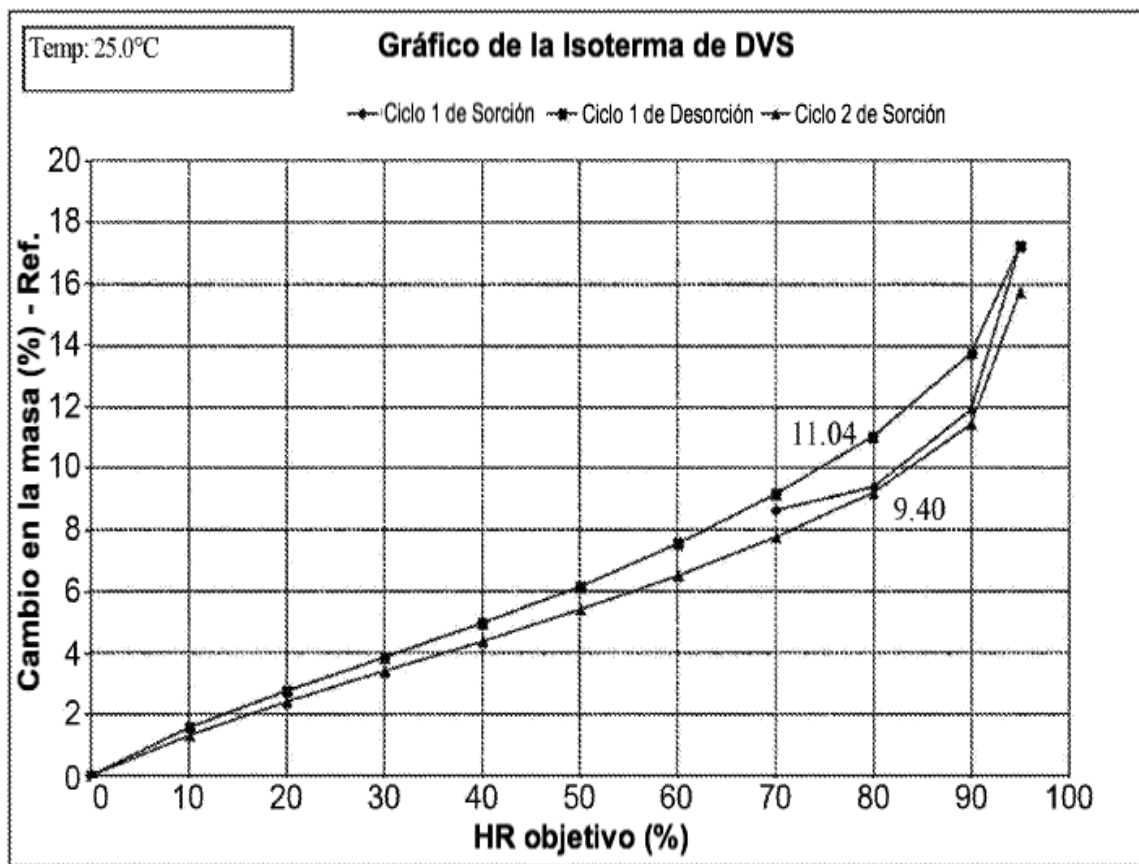
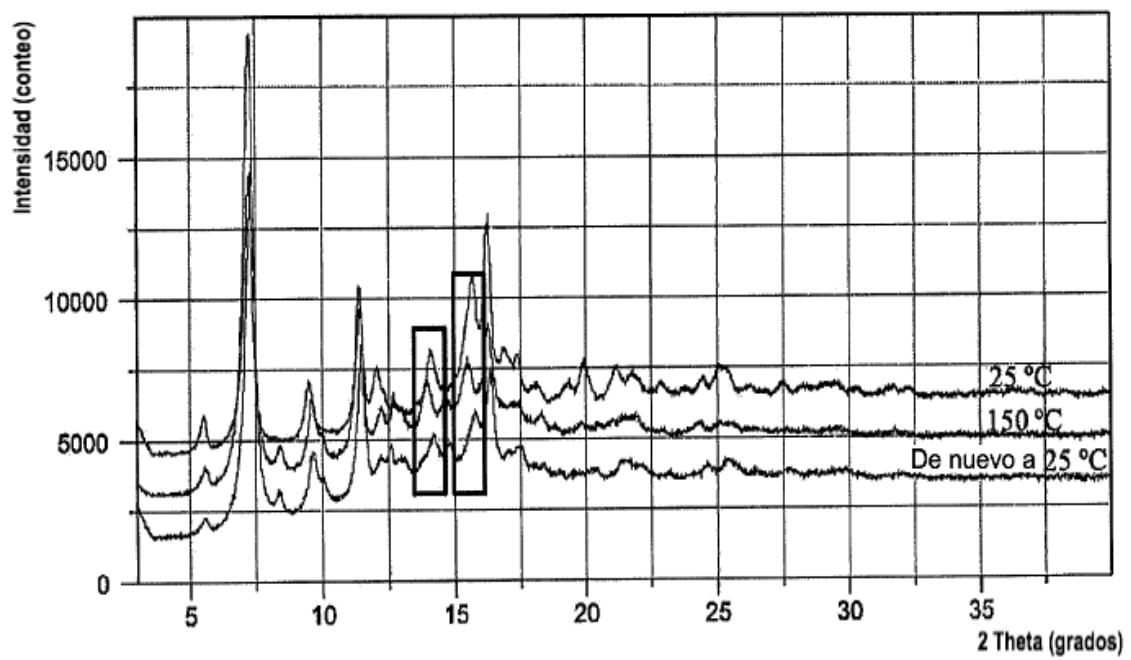


Gráfico de DVS de tipo M

Figura 59



Temperatura variable de tipo M

Figura 60

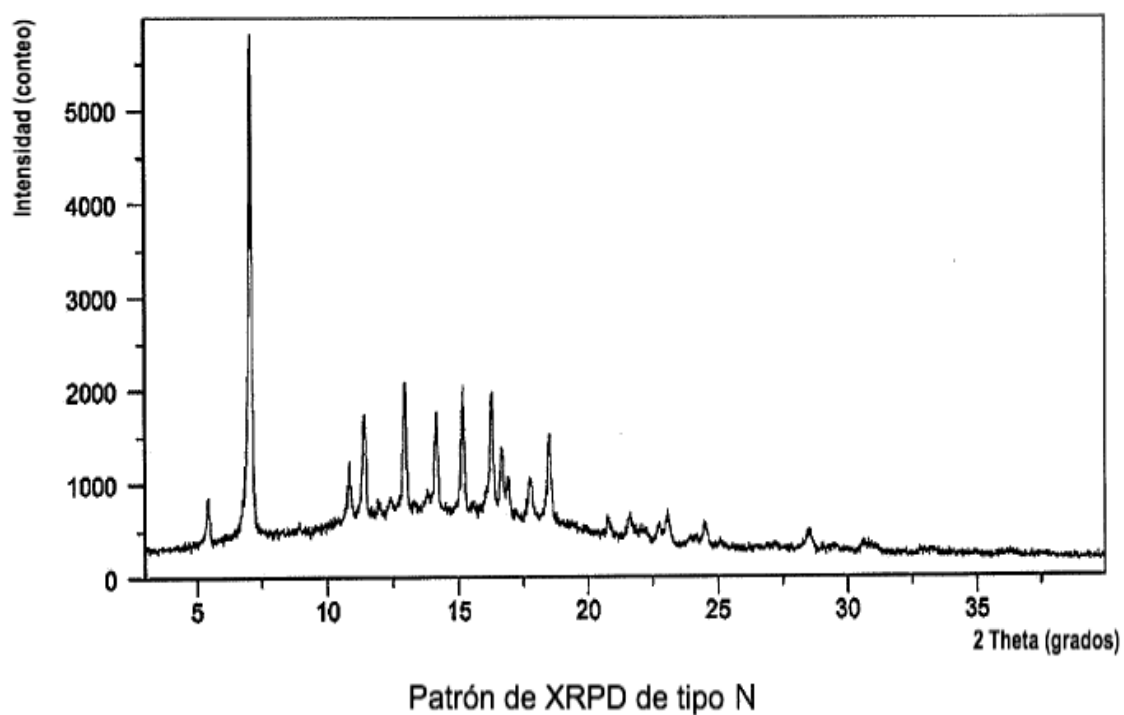
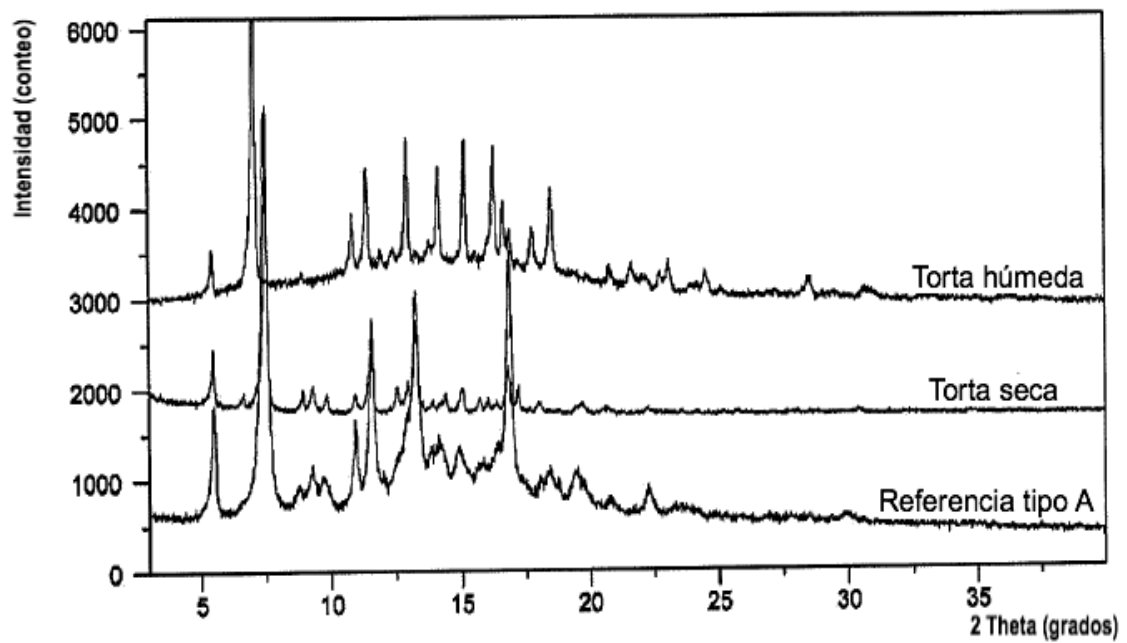
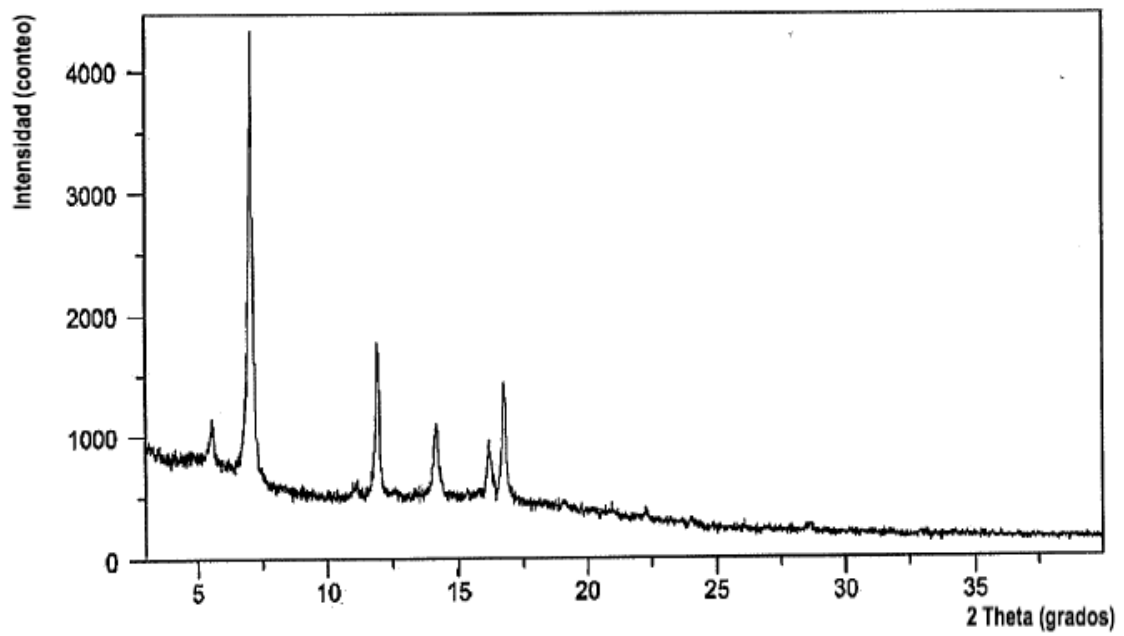


Figura 61



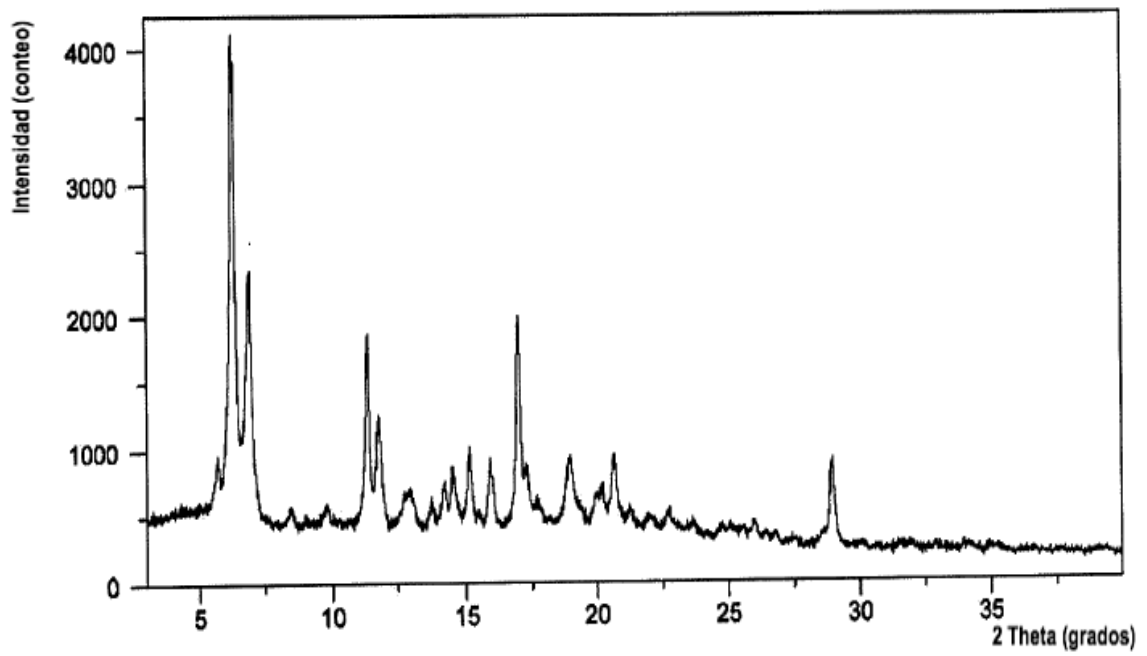
Superposición de patrones de XRPD de tipo N
antes y después del secado

Figura 62



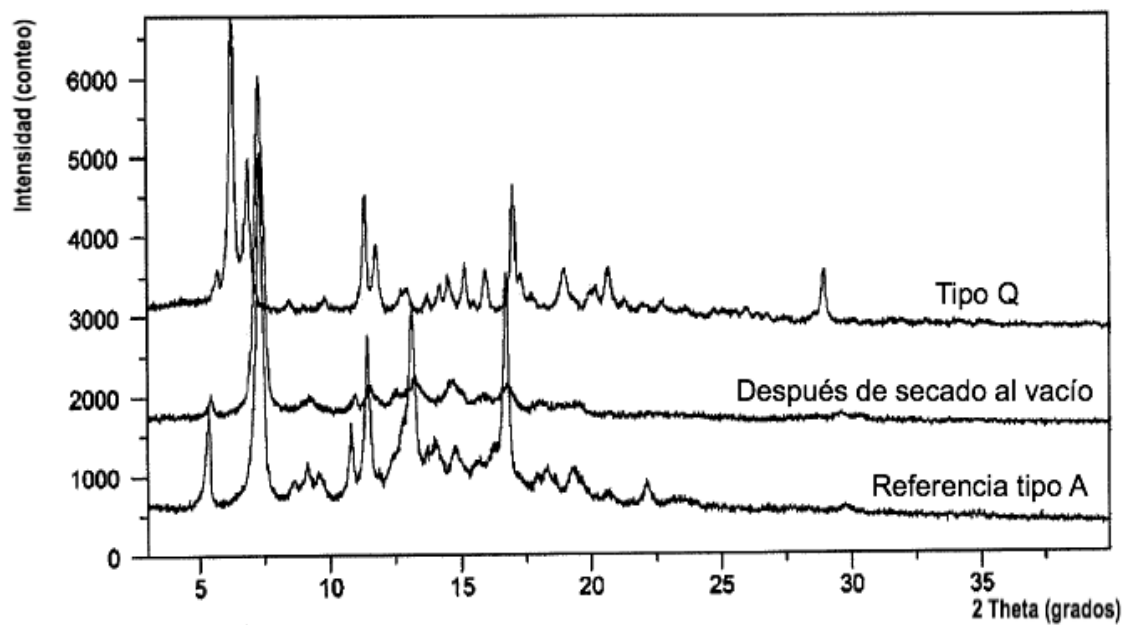
Patrón de XRPD de tipo O

Figura 63



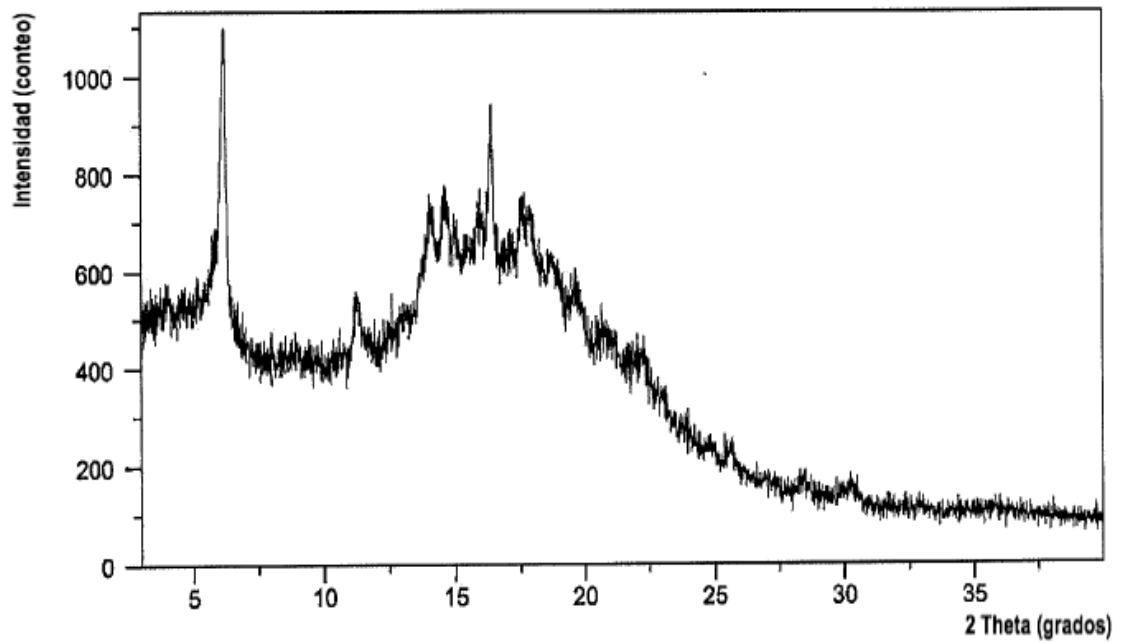
Patrón de XRPD de tipo Q

Figura 64



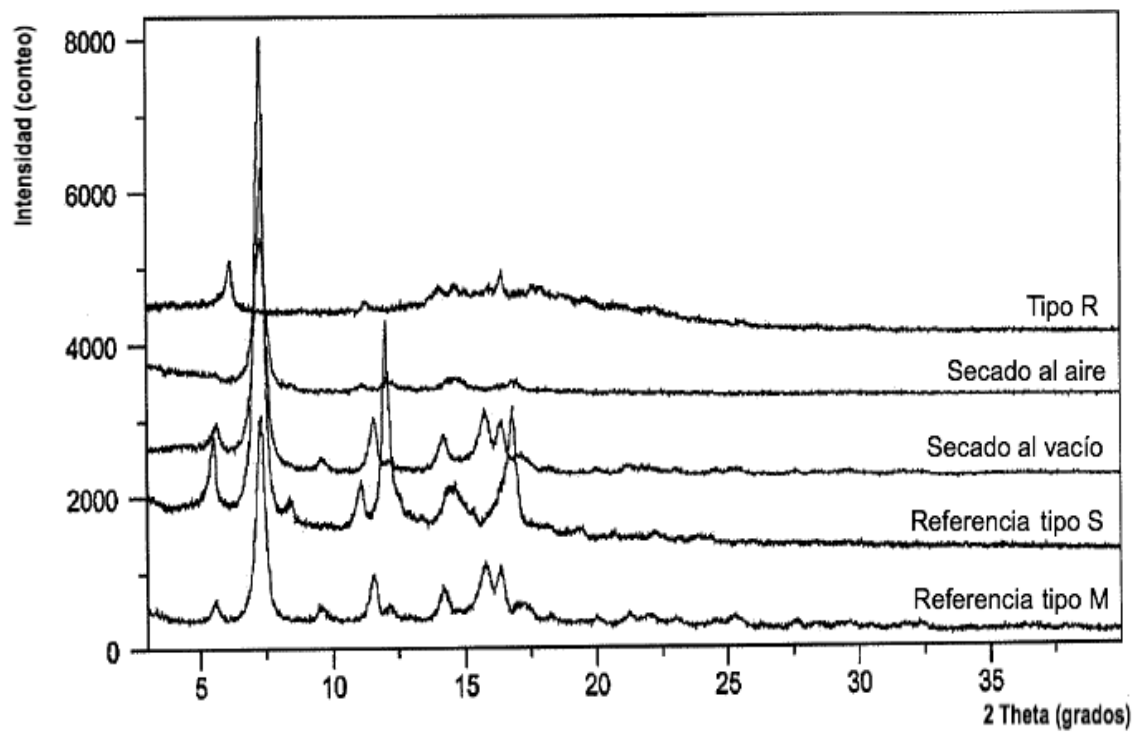
Patrón de XRPD de tipo Q después de secado al vacío

Figura 65



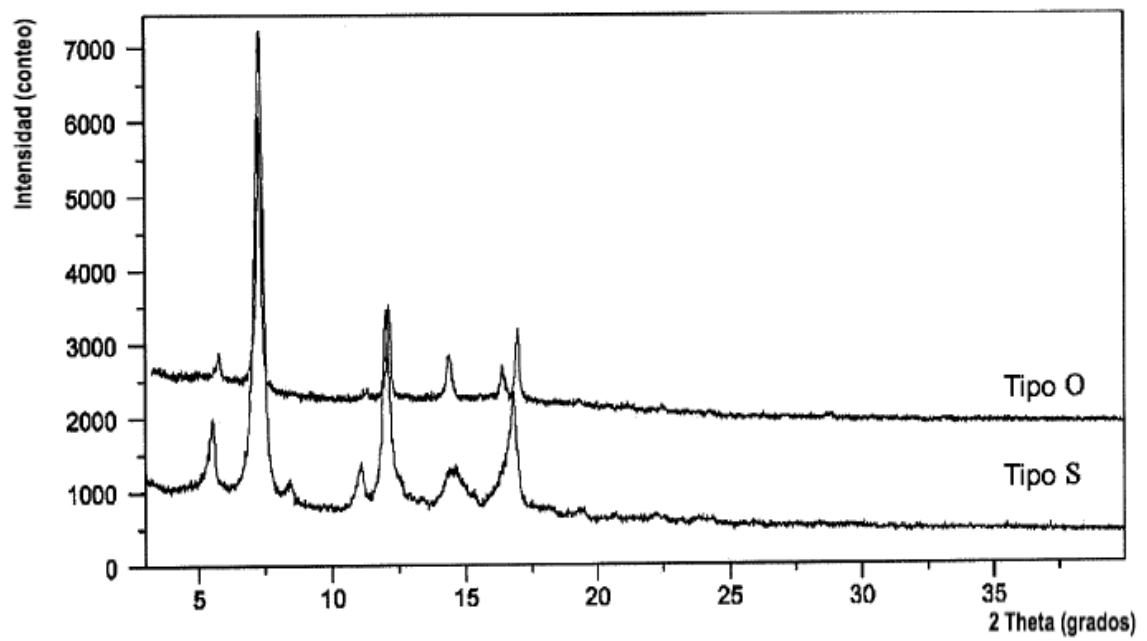
Patrón de XRPD de tipo R

Figura 66



Superposición de patrones de XRPD de tipo R después de secado al aire y de secado al vacío

Figura 67



Patrón de XRPD de tipo S

Figura 68

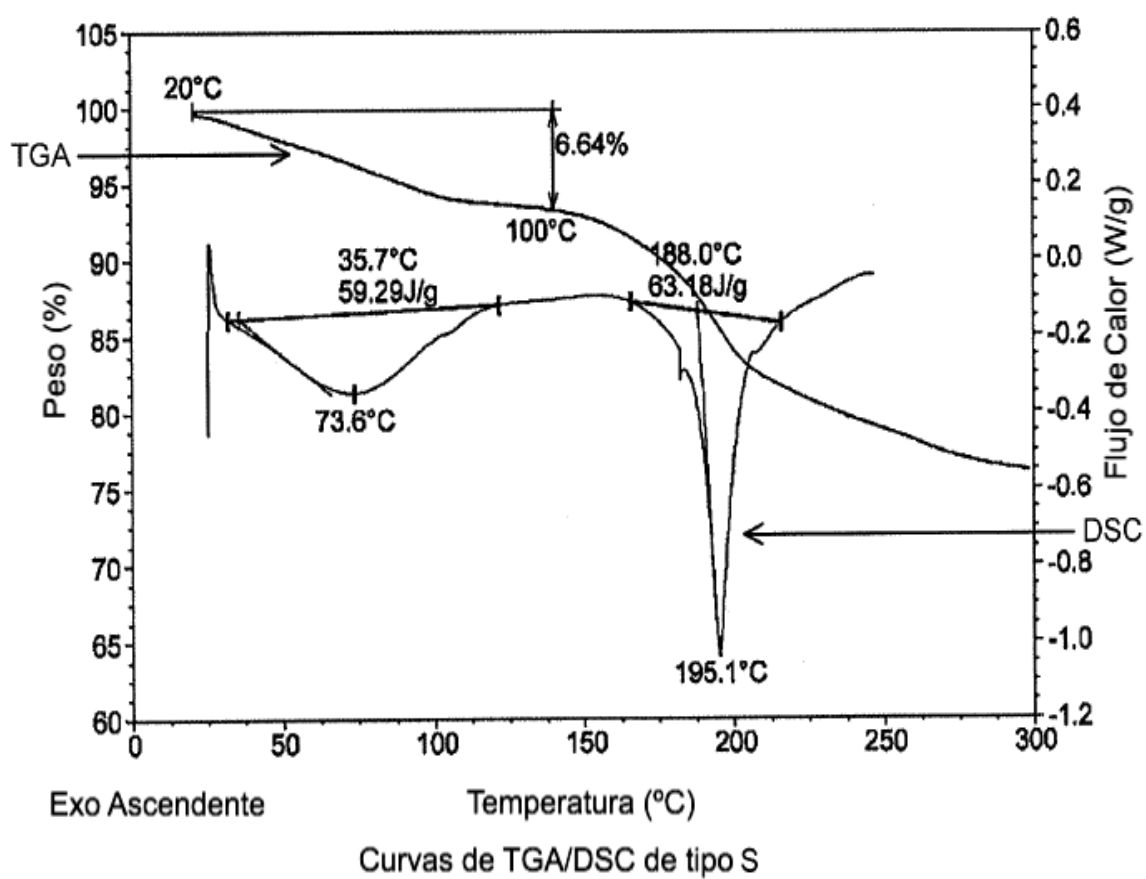


Figura 69

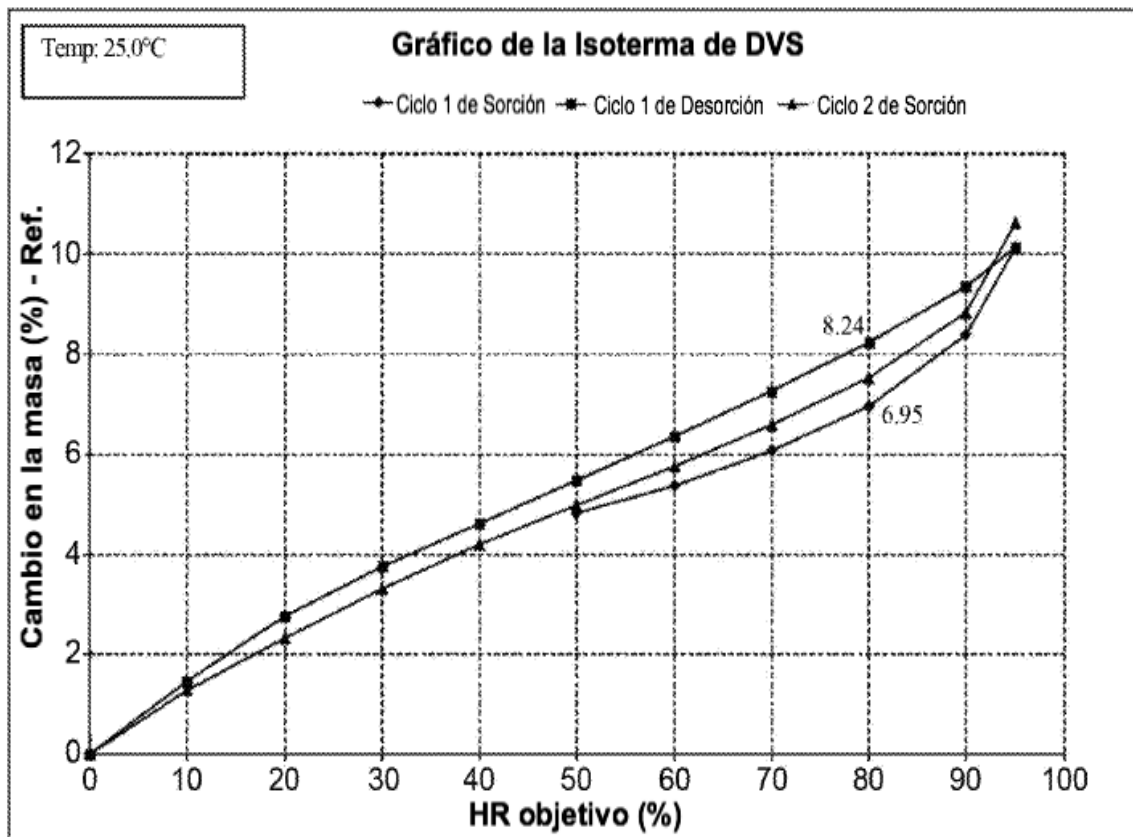


Gráfico de DVS de tipo S

Figura 70

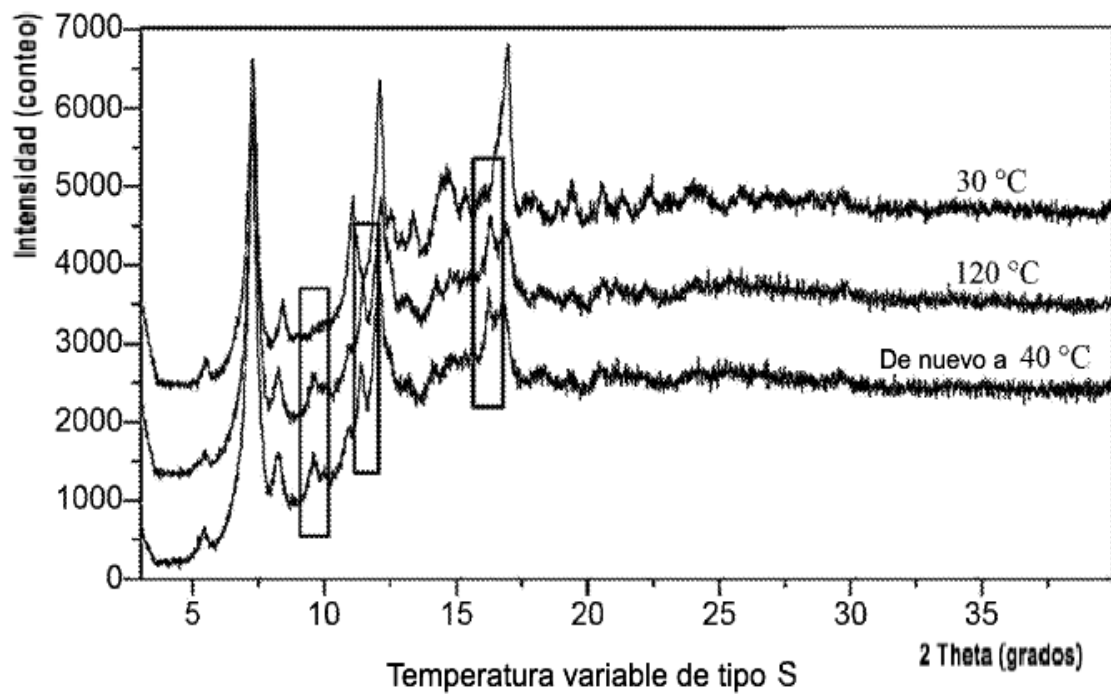
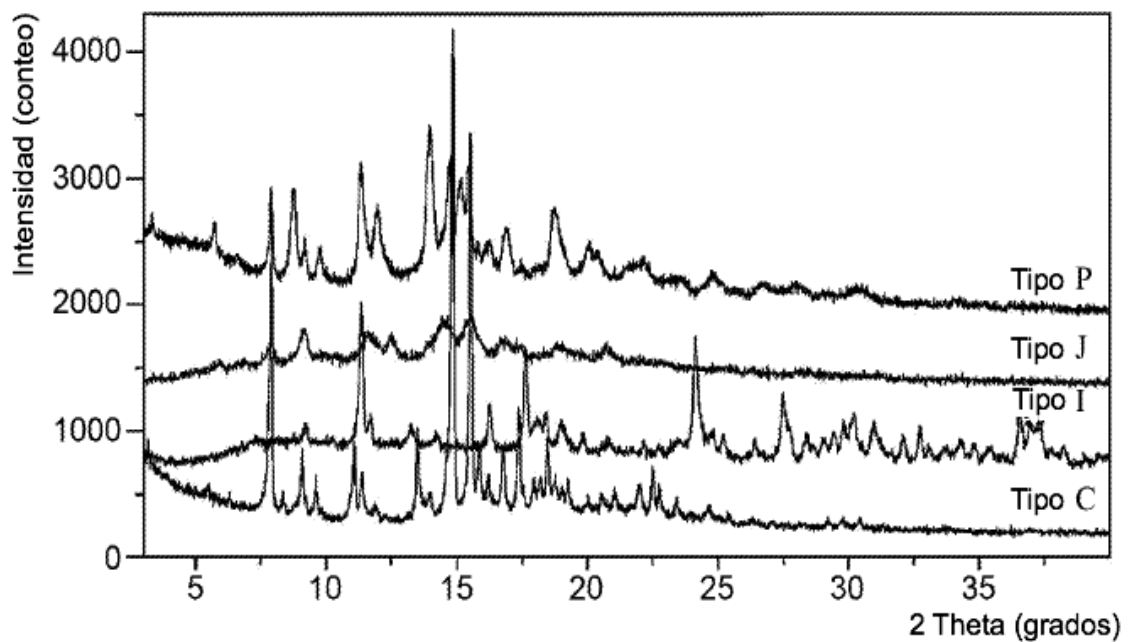
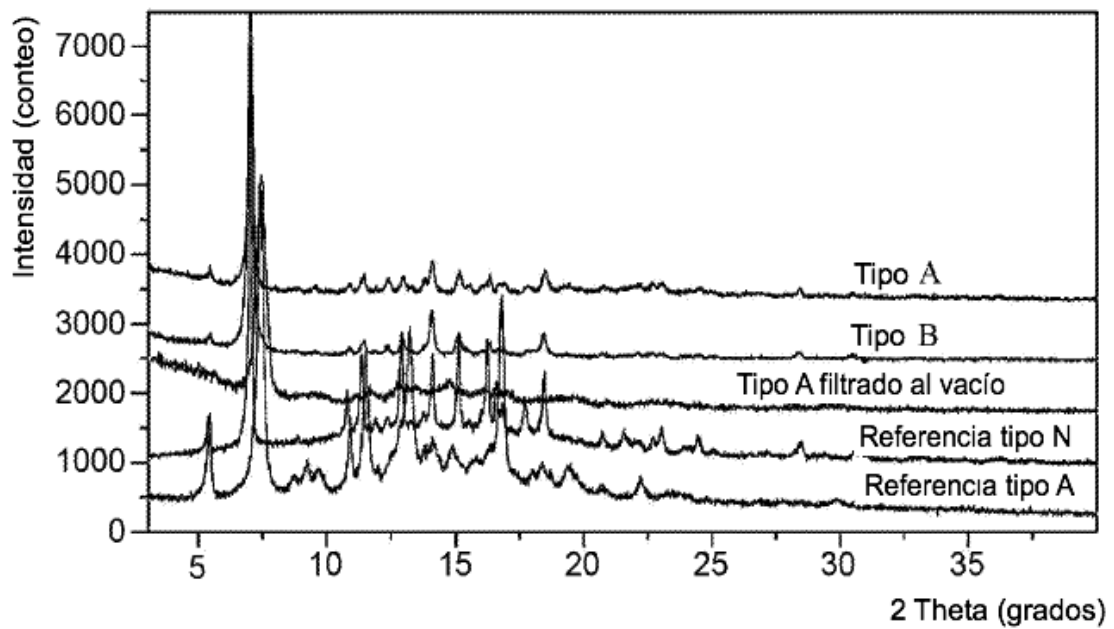


Figura 71



Superposición de patrones de XRPD de formas desproporcionadas

Figura 72



Superposición de patrones de XRPD de la conversión de la suspensión de tipo A (o tipo B) en tipo N

Figura 73

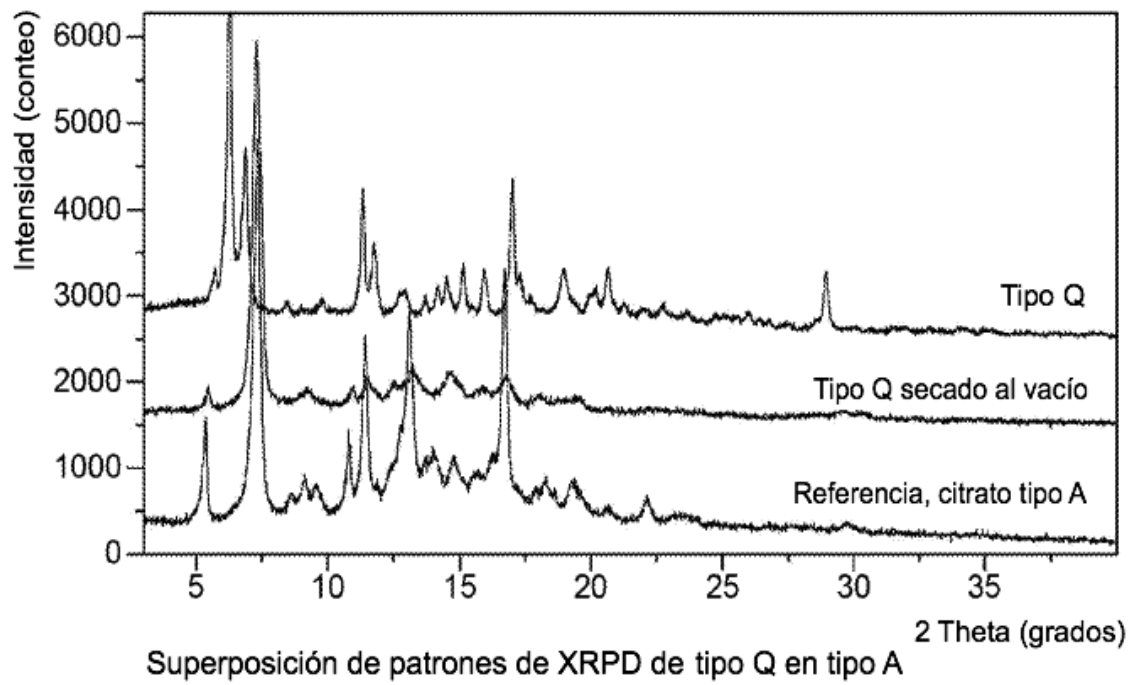
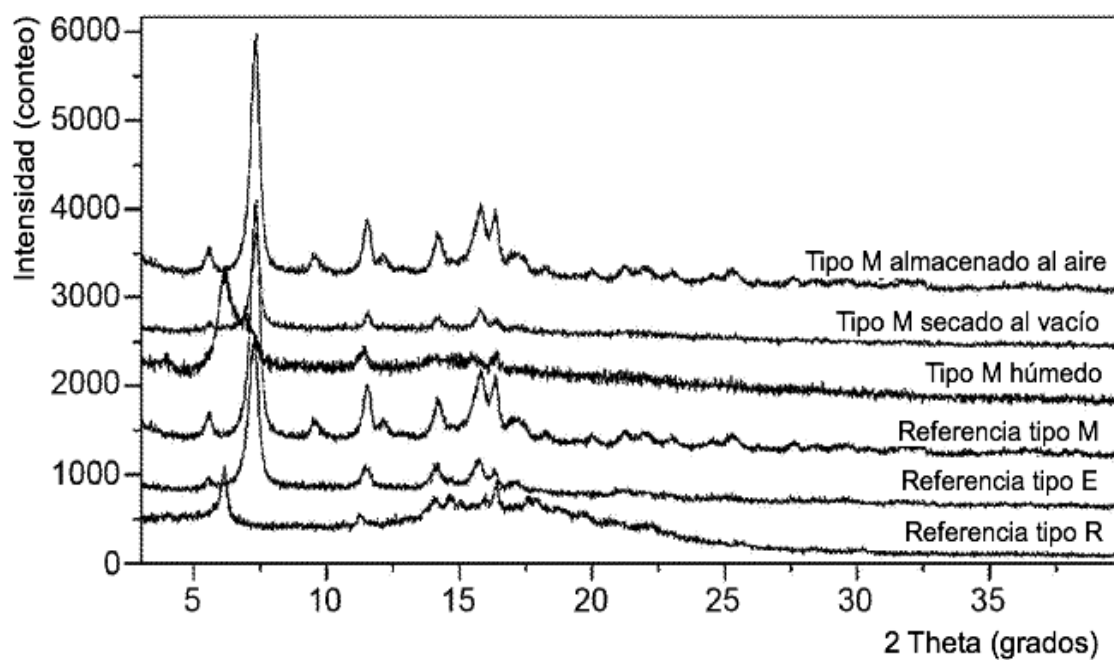
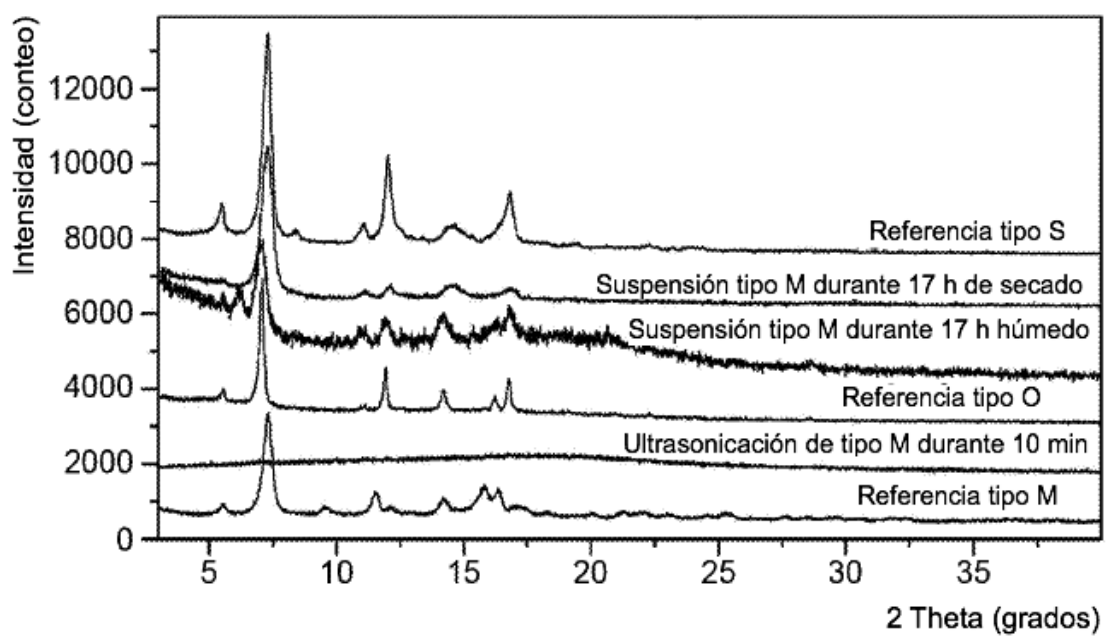


Figura 74



Superposición de patrones de XRPD de tipo R, tipo E y tipo M

Figura 75



Superposición de patrones de XRPD de suspensión tipo M en acetona

Figura 76

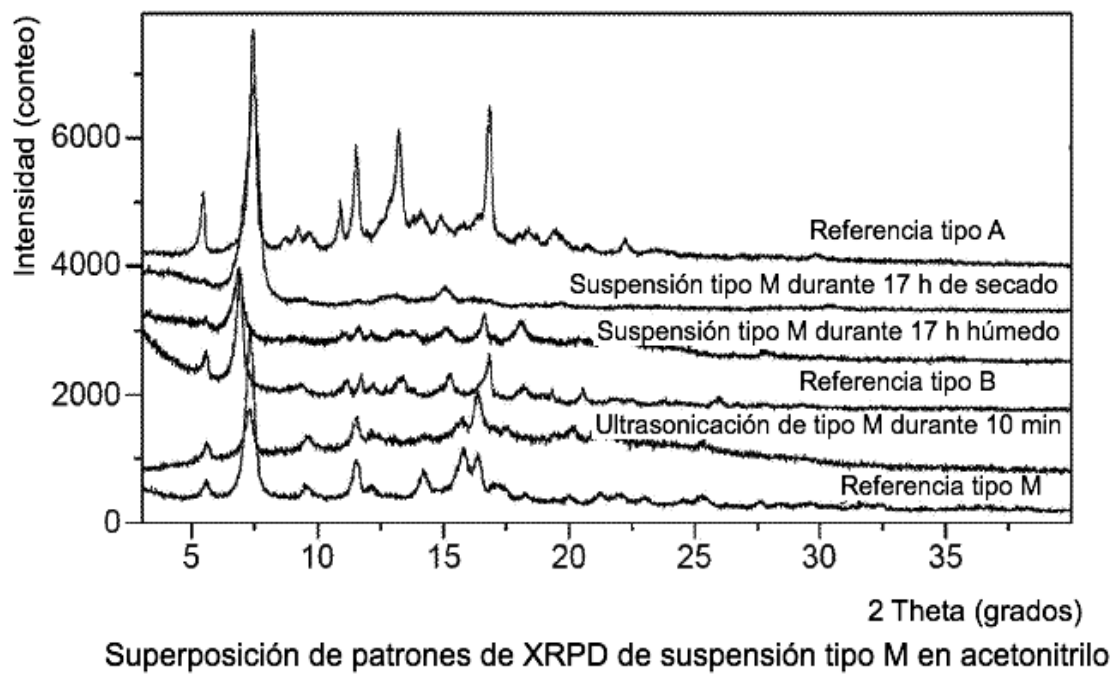


Figura 77

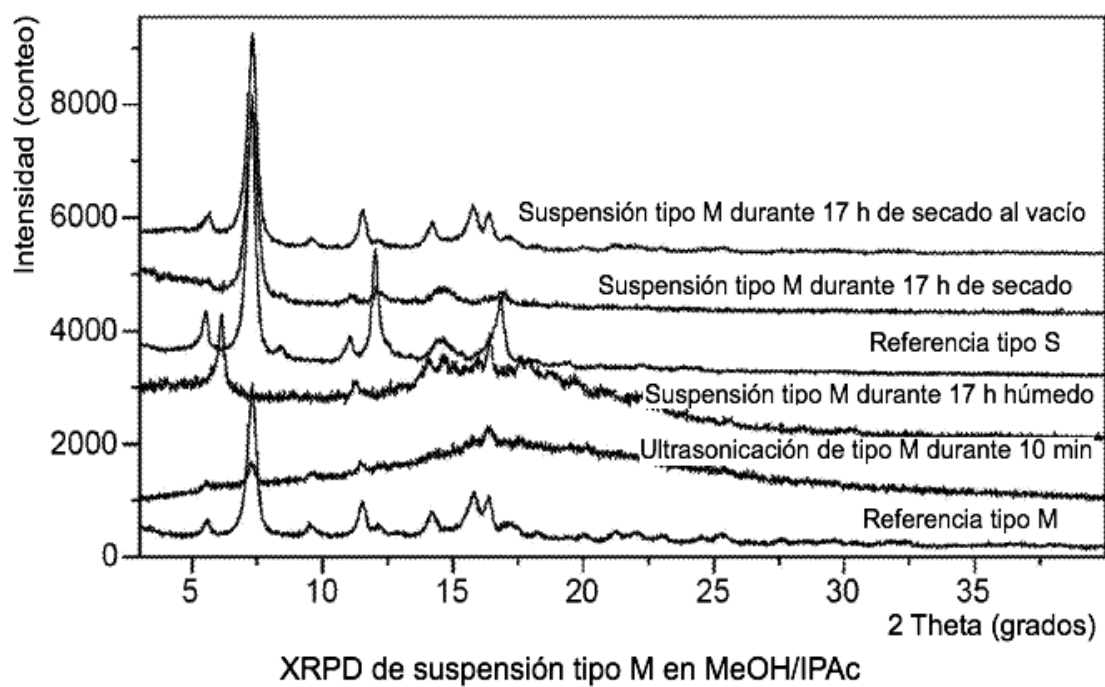


Figura 78

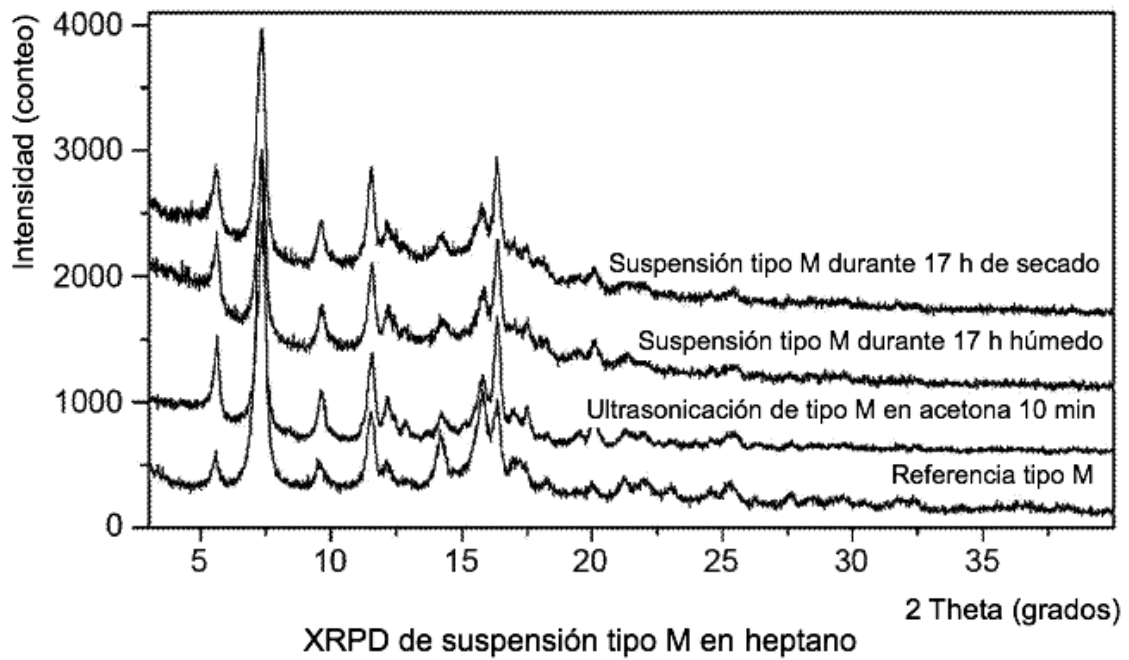


Figura 79

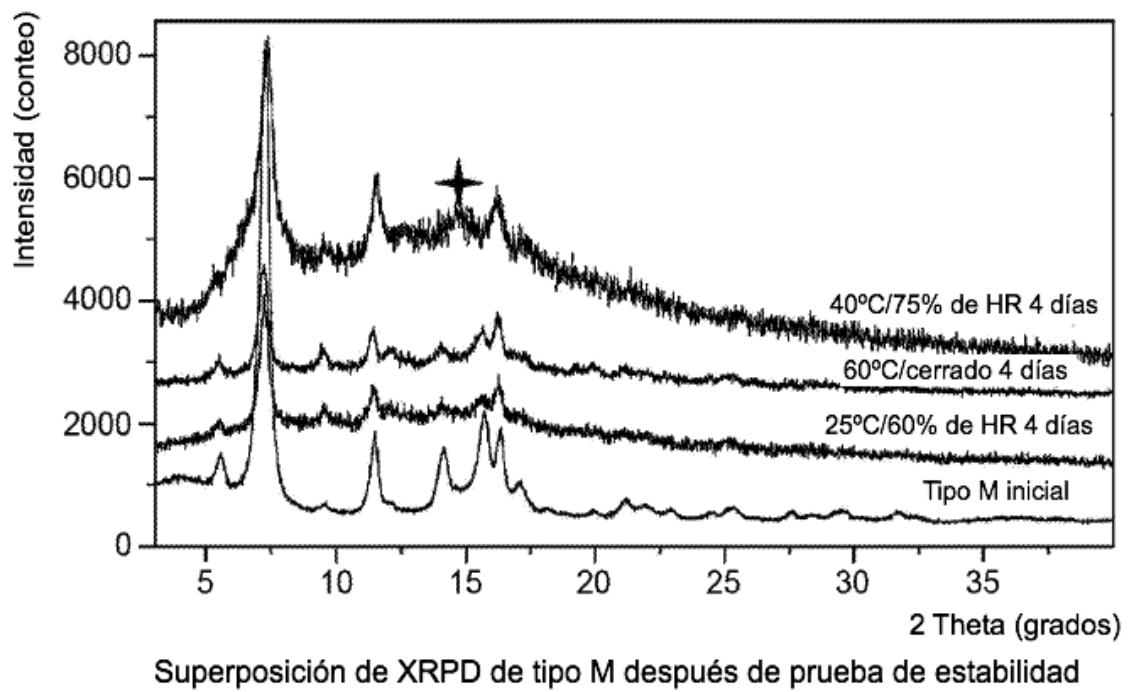
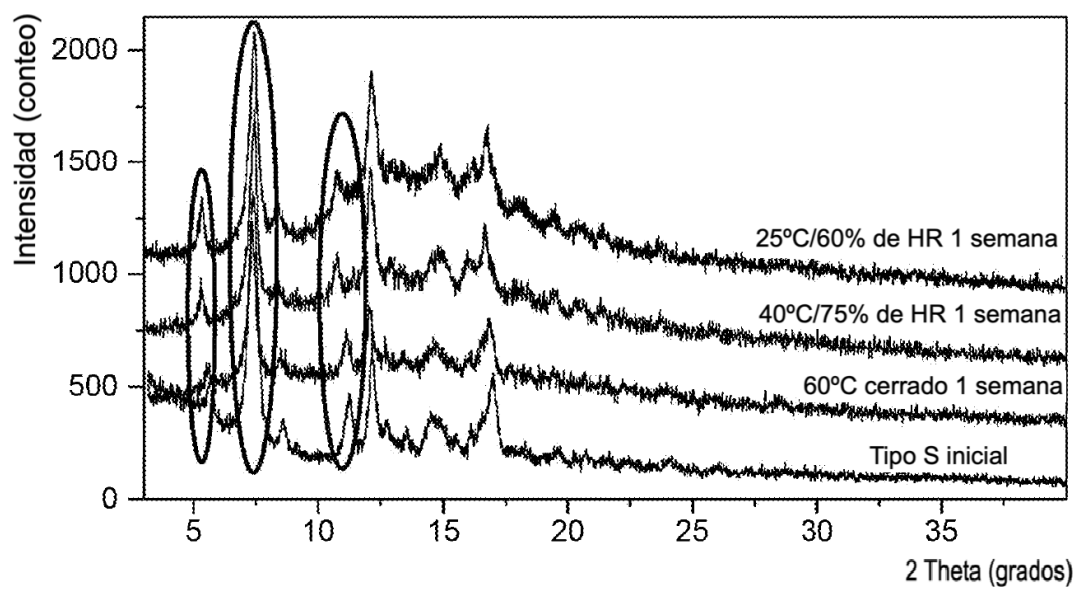


Figura 80



Superposición de XRPD de tipo S después del estudio de estabilidad

Figura 81

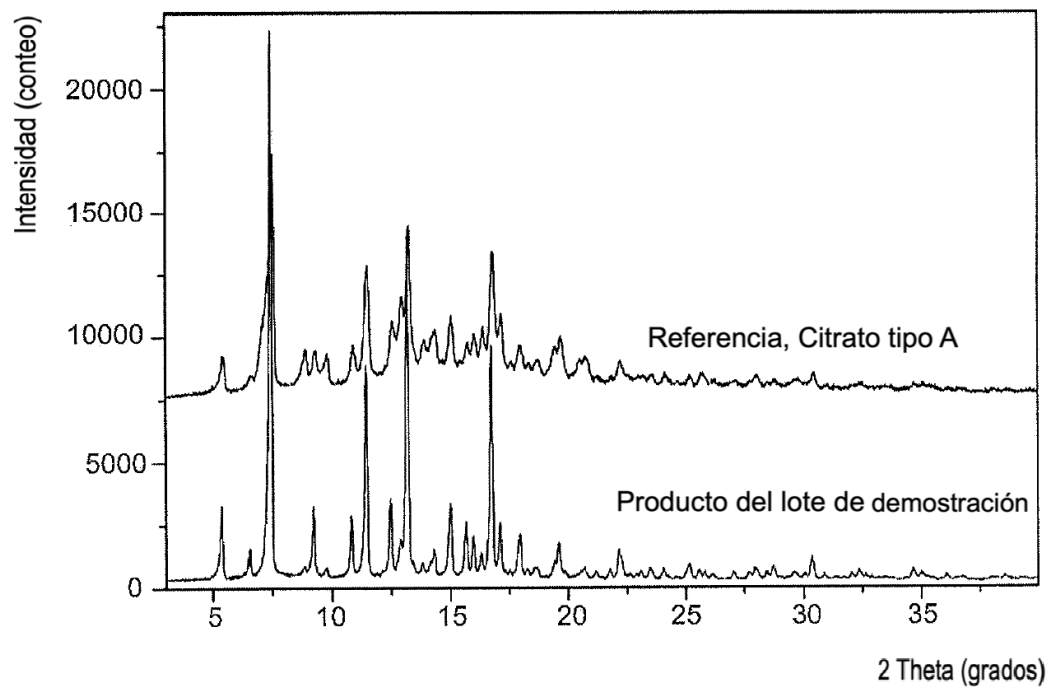


Figura 82

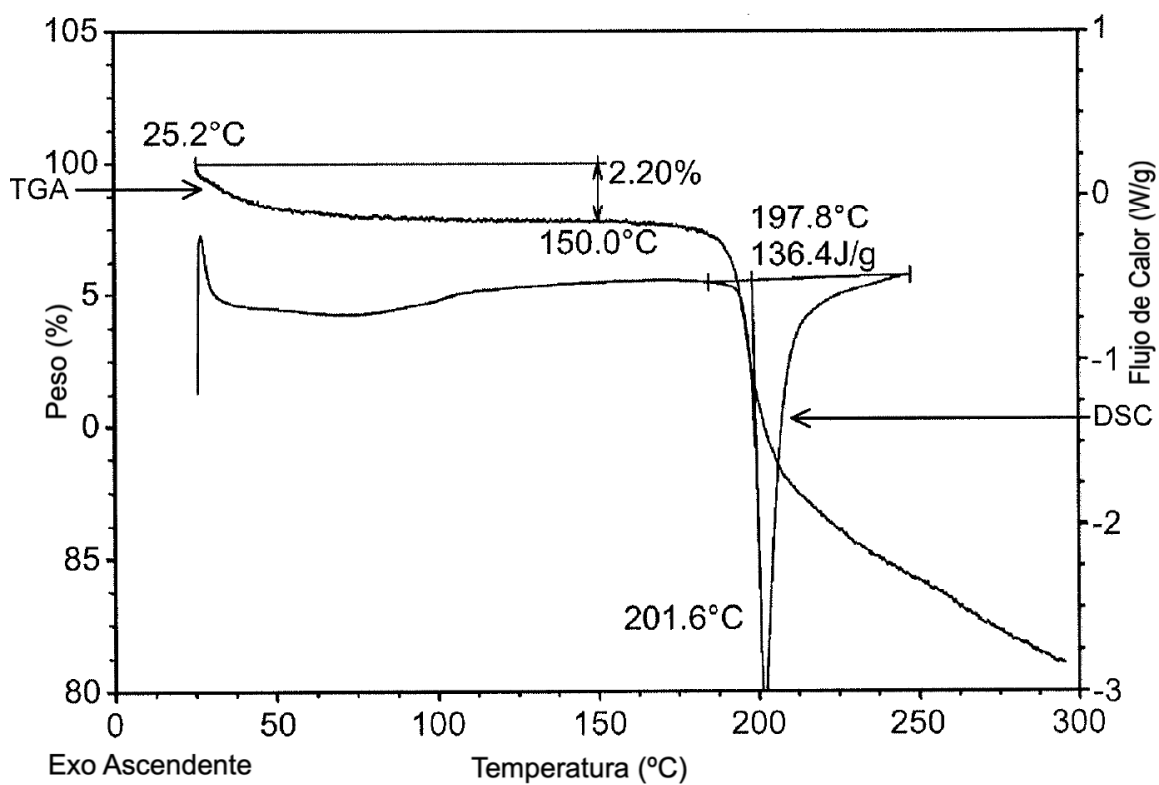


Figura 83

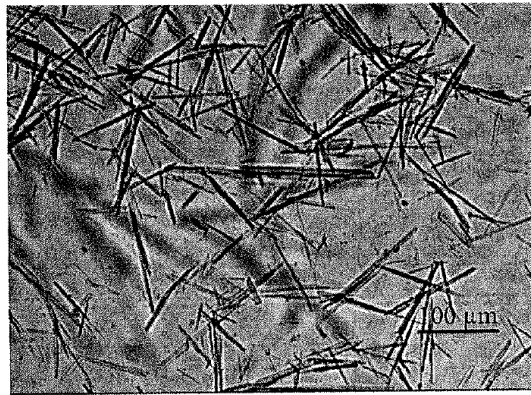


Figura 84

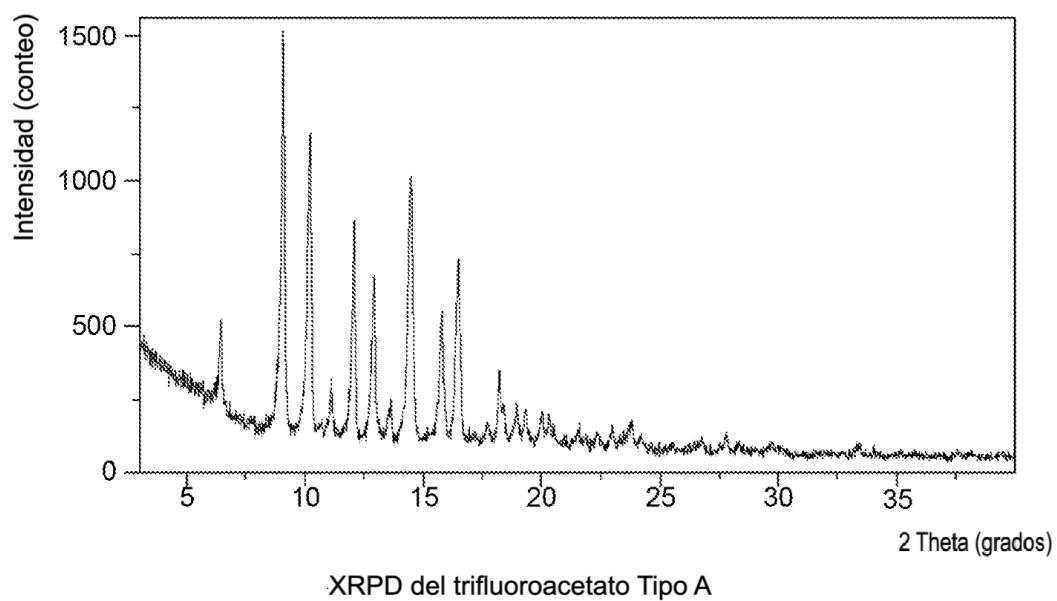


Figura 85

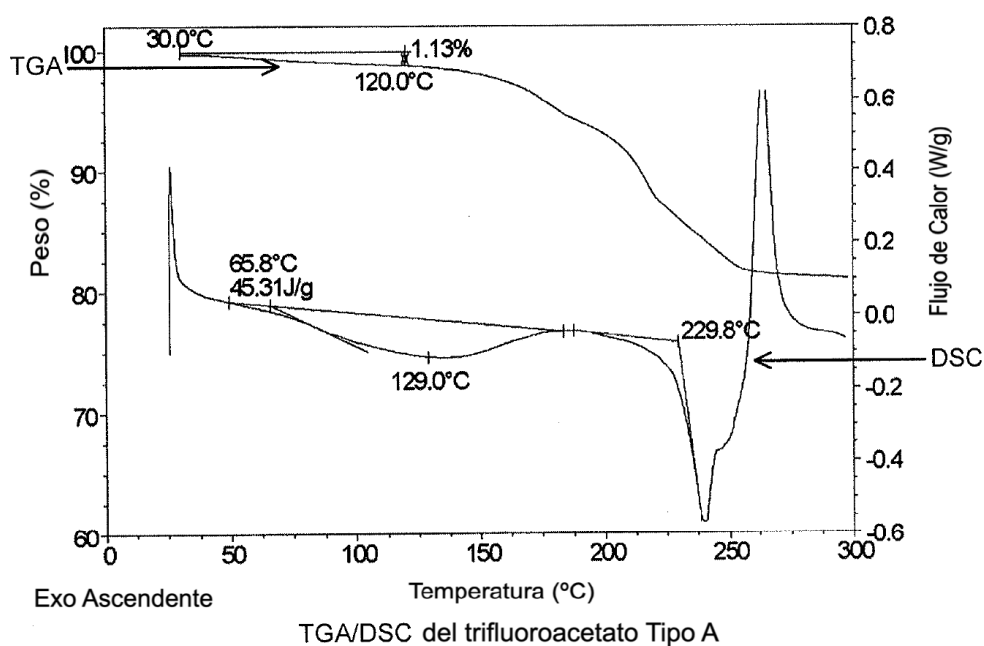
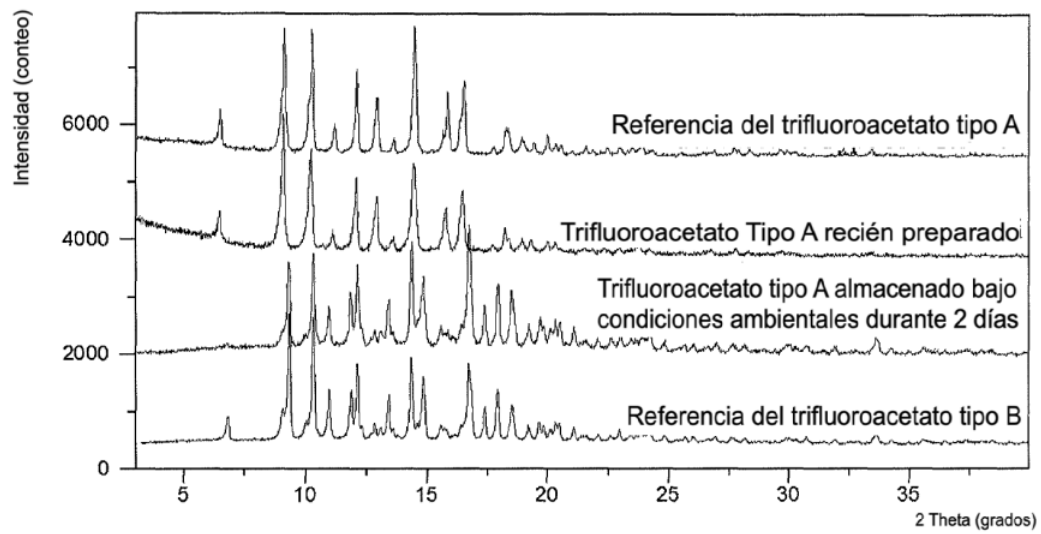


Figura 86



Superposición de XRPD del trifluoroacetato Tipo A antes y después de almacenamiento

Figura 87

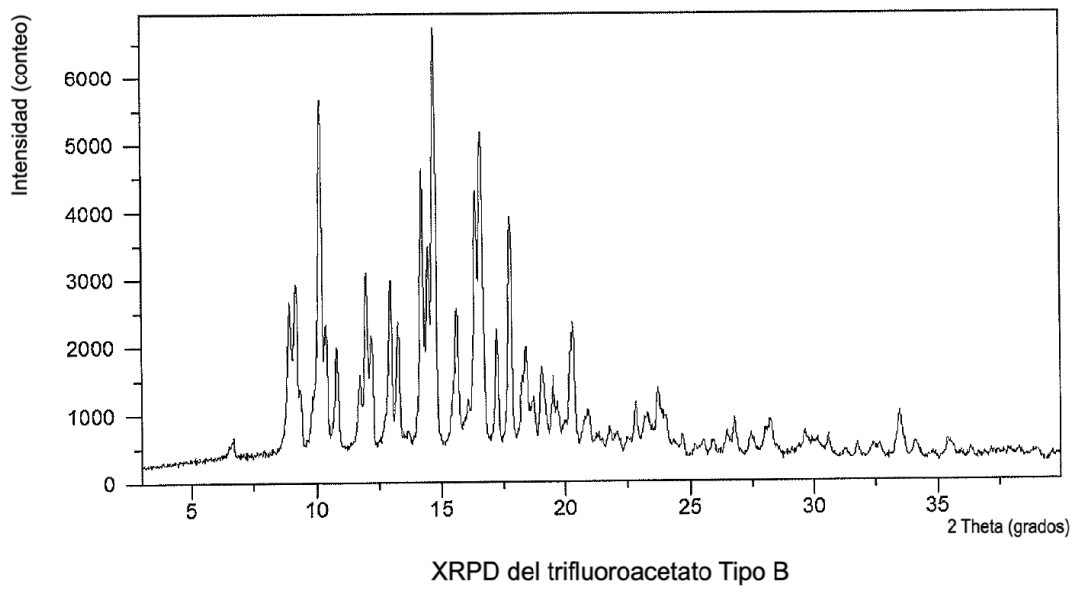
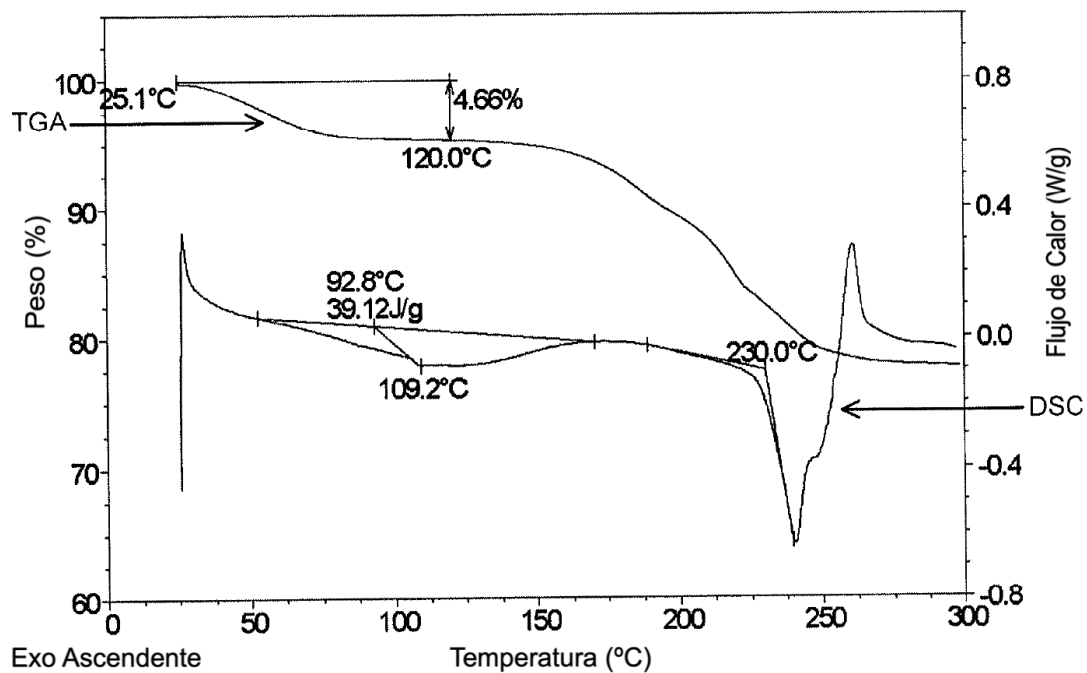
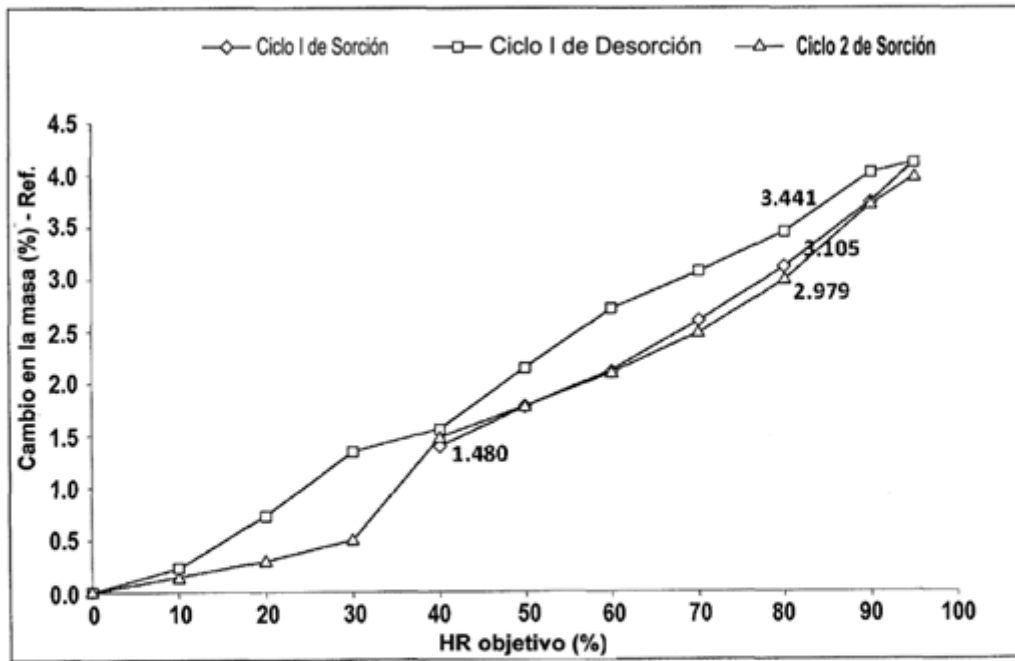


Figura 88



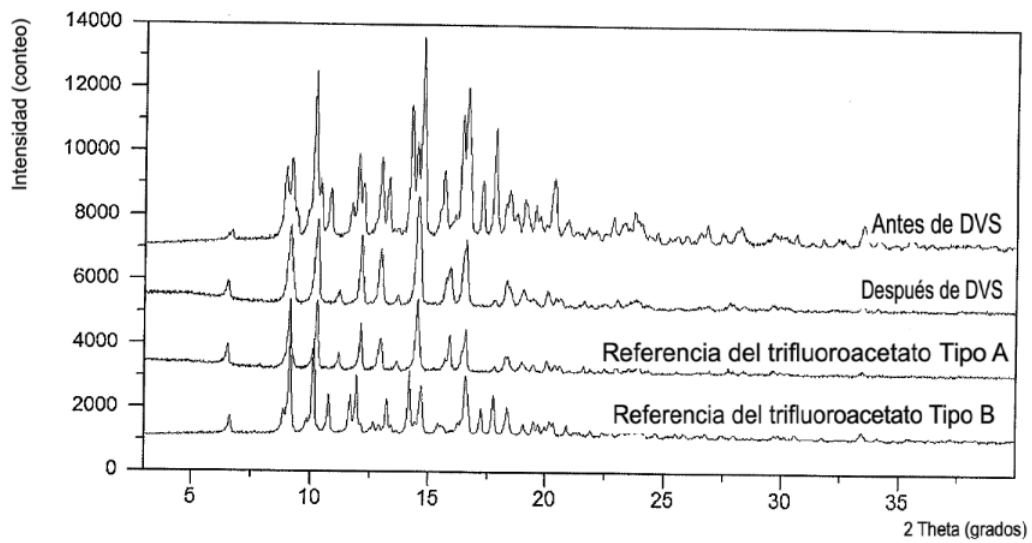
TGA/DSC del trifluoroacetato Tipo B

Figura 89



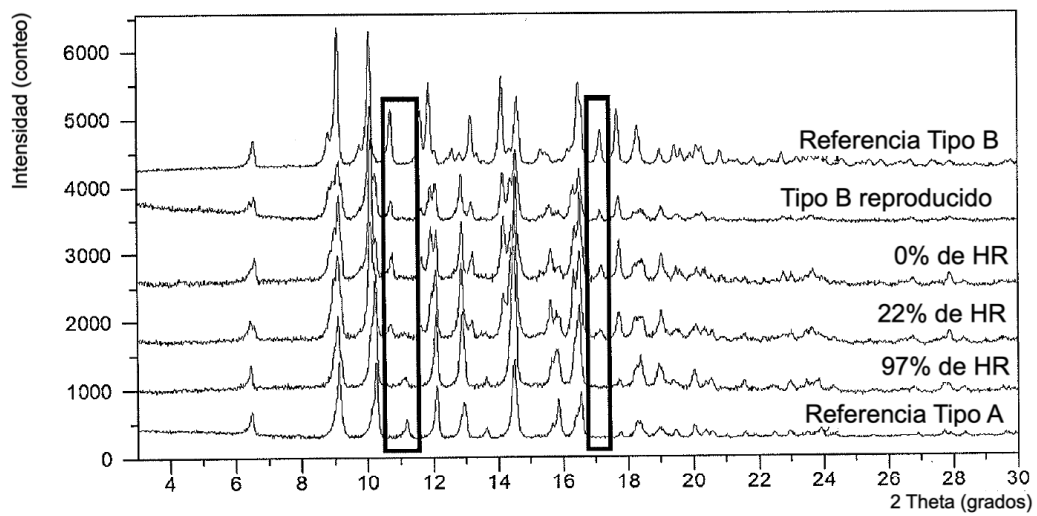
DVS del trifluoroacetato Tipo B

Figura 90



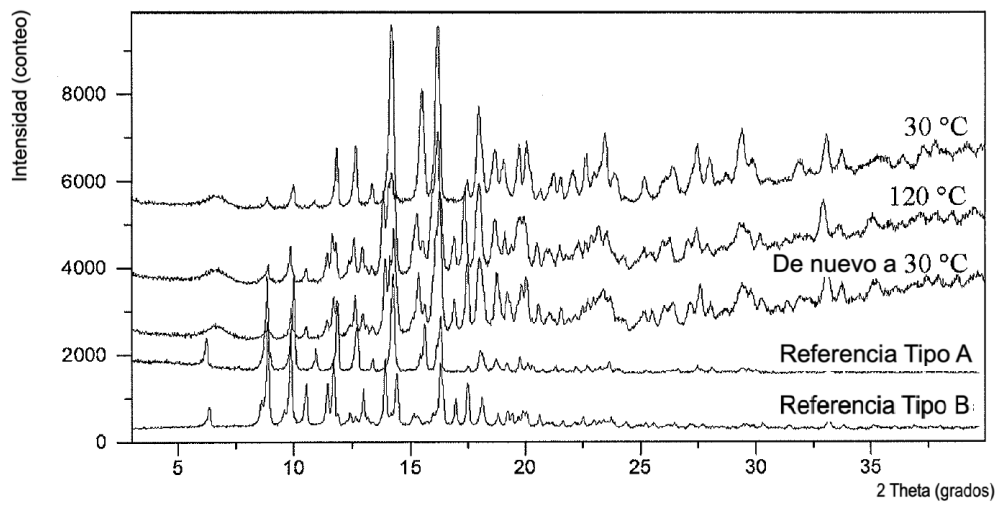
Superposición de XRPD del trifluoroacetato tipo B antes y después de DVS

Figura 91



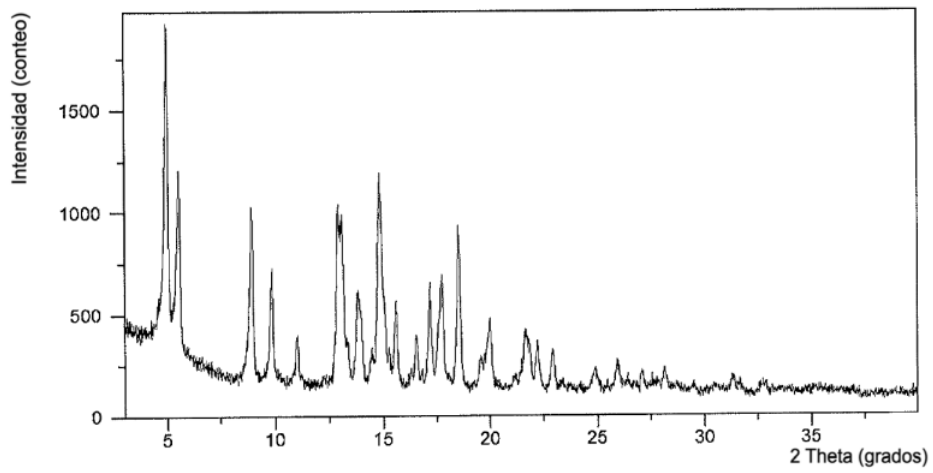
Superposición de XRPD del trifluoroacetato tipo B almacenado a diferentes humedades relativas

Figura 92



Superposición de VT-XRPD del trifluoroacetato tipo A

Figura 93



XRPD del clorhidrato tipo I

Figura 94

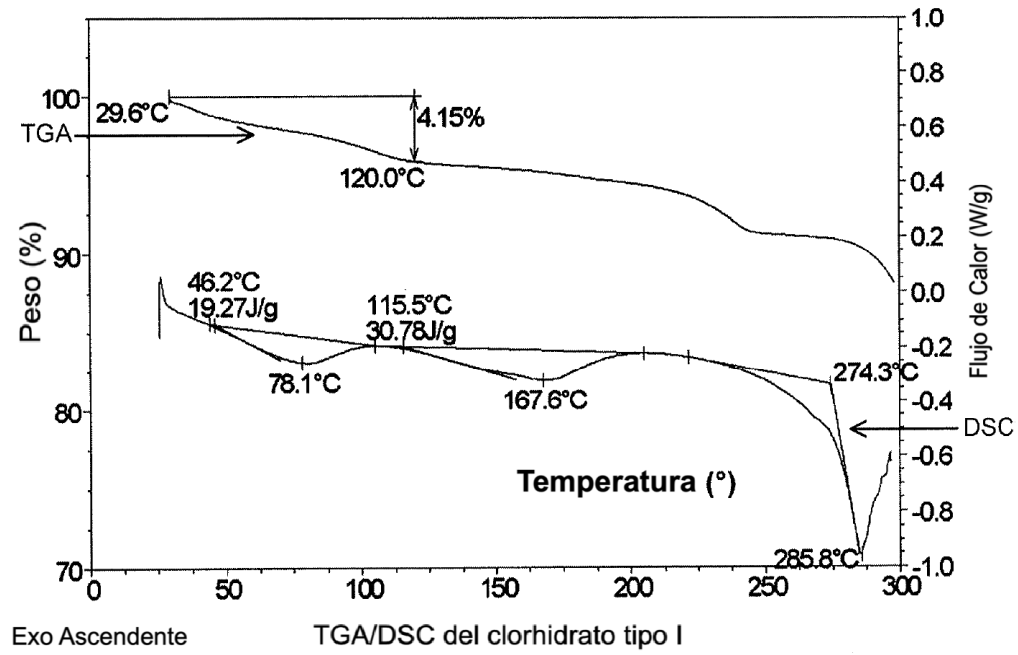
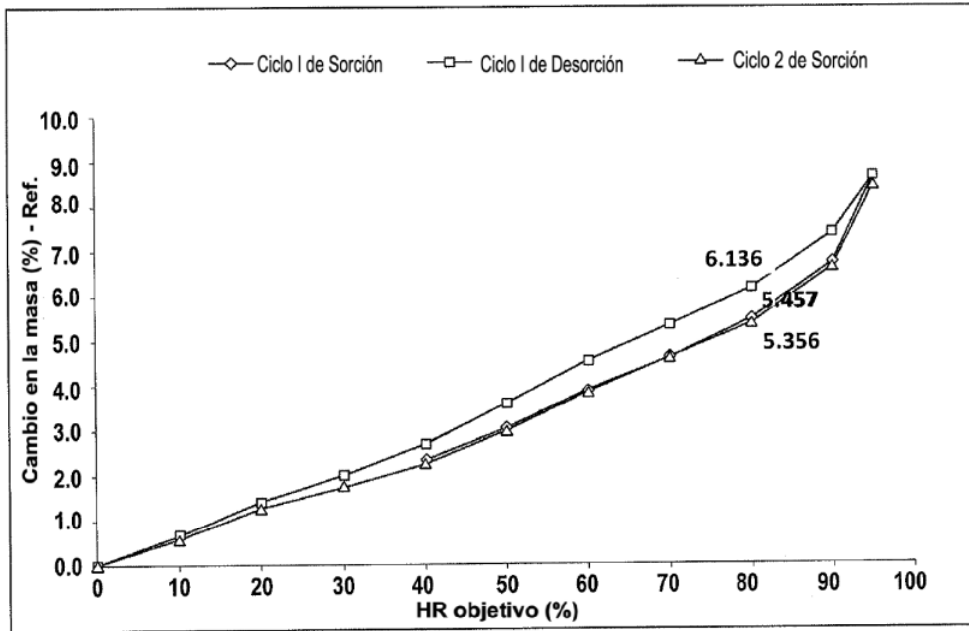
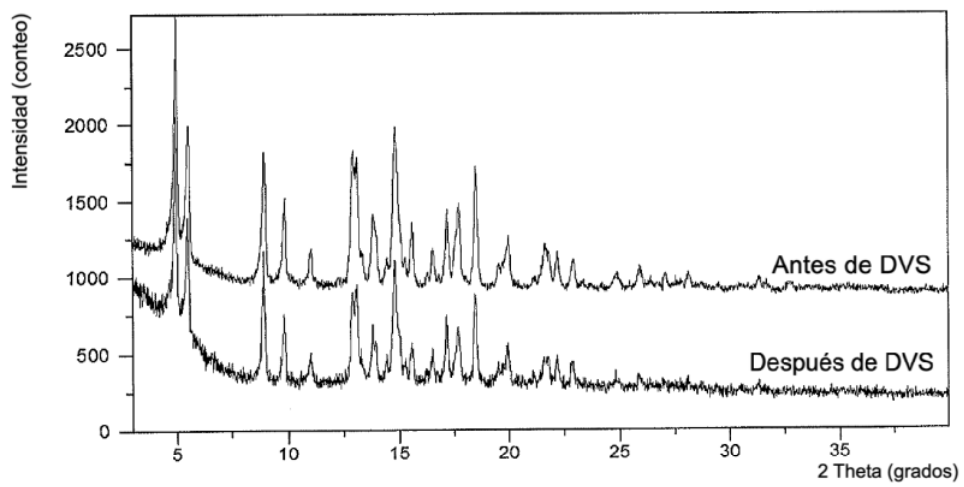


Figura 95



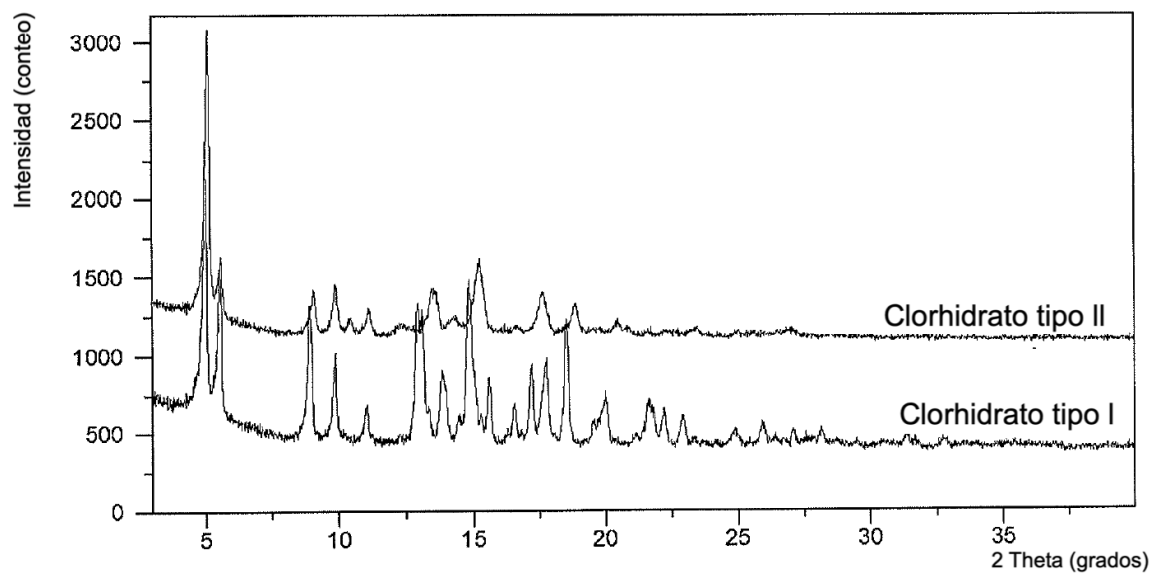
DVS del clorhidrato tipo I

Figura 96



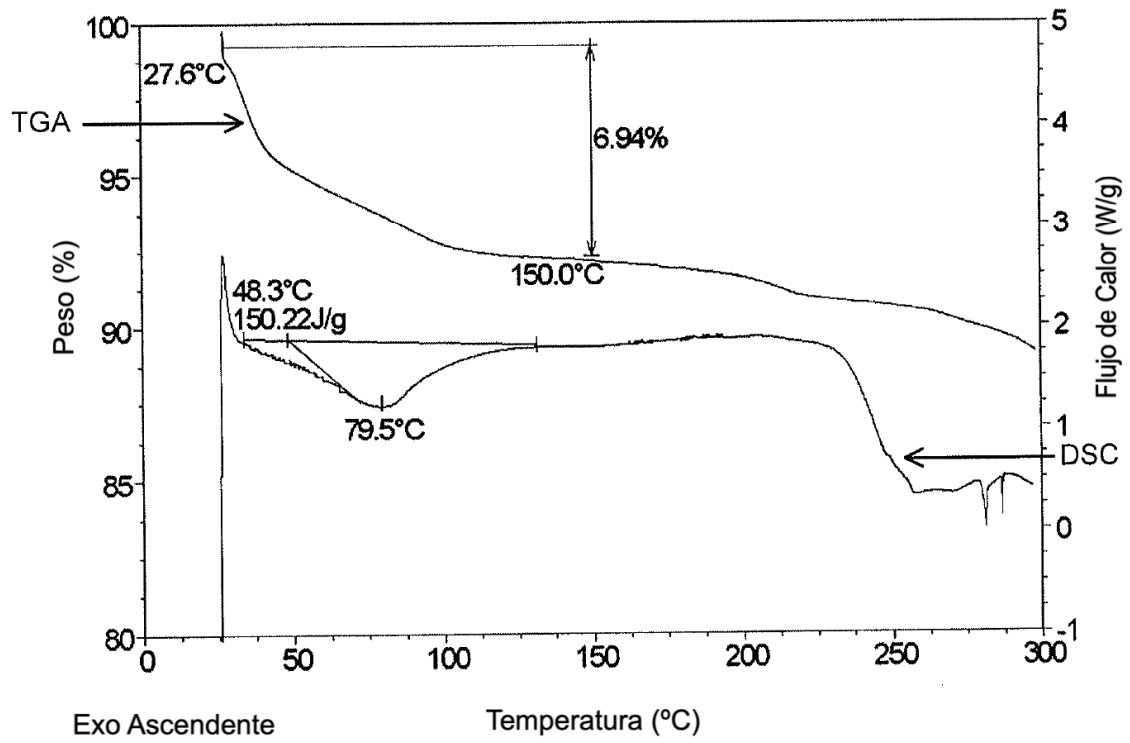
Superposición de XRPD del clorhidrato tipo I antes y después de DVS

Figura 97



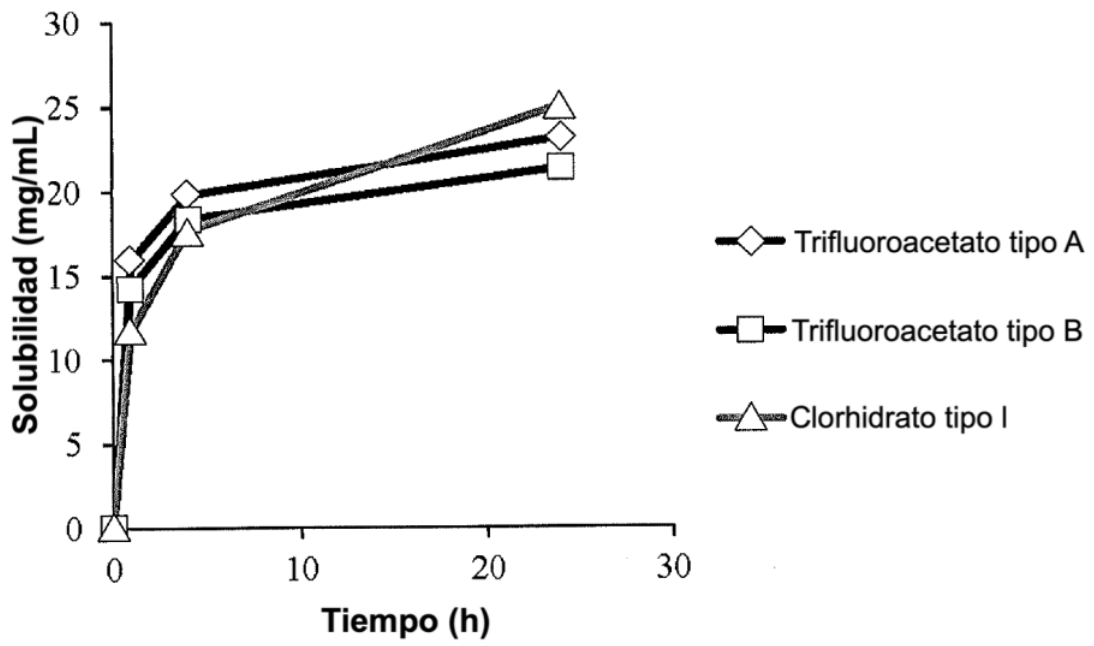
XRPD del clorhidrato tipo II

Figura 98



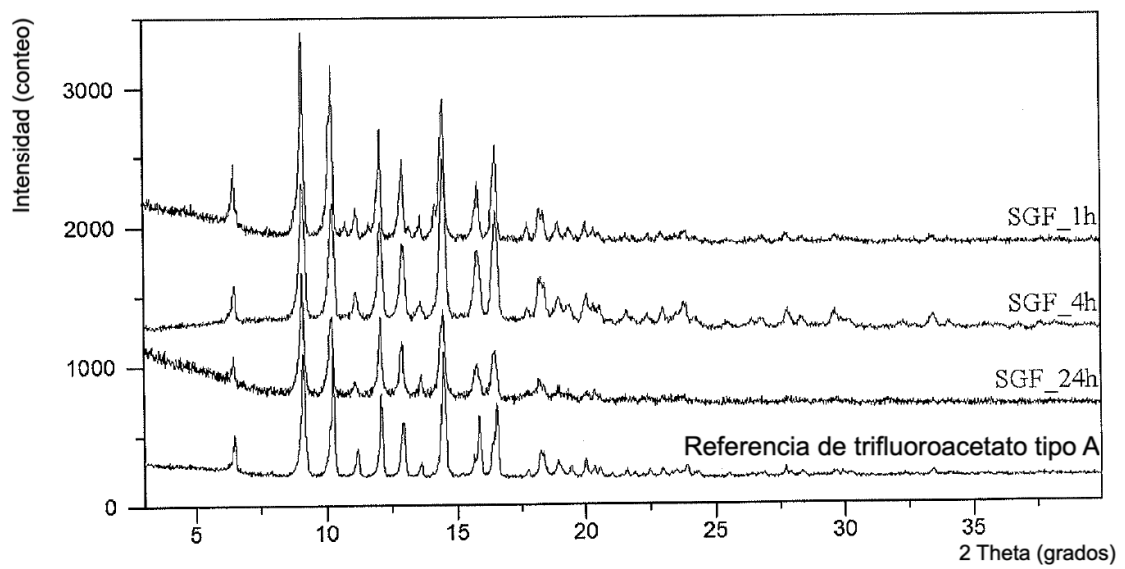
TGA/DSC del clorhidrato tipo II

Figura 99



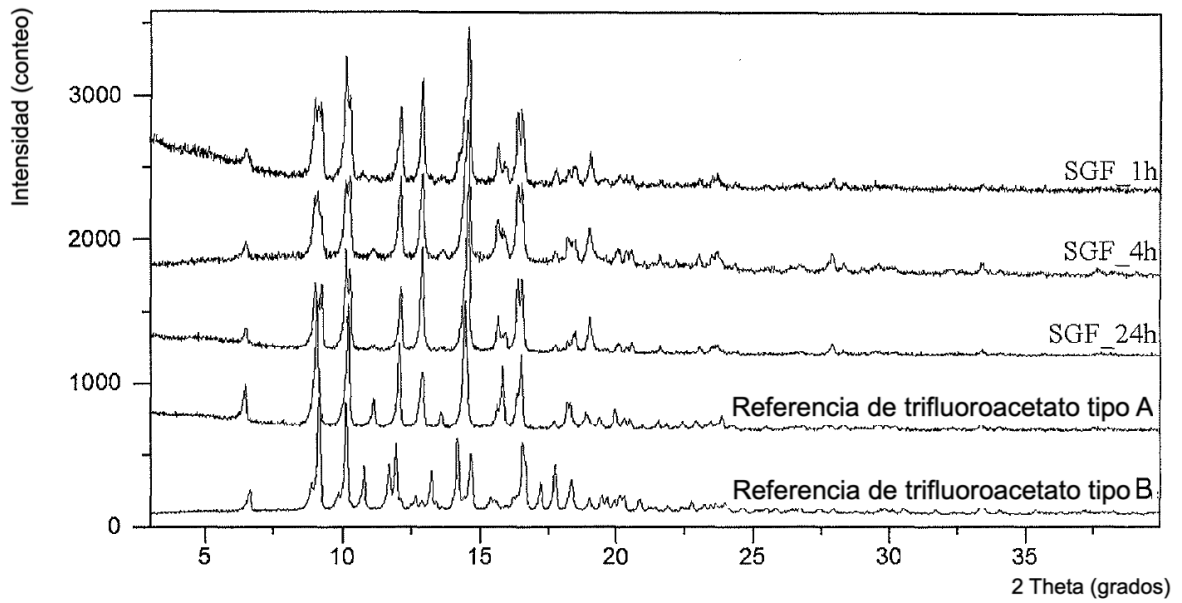
Curvas de solubilidad del trifluoroacetato y el clorhidrato en SGS

Figura 100



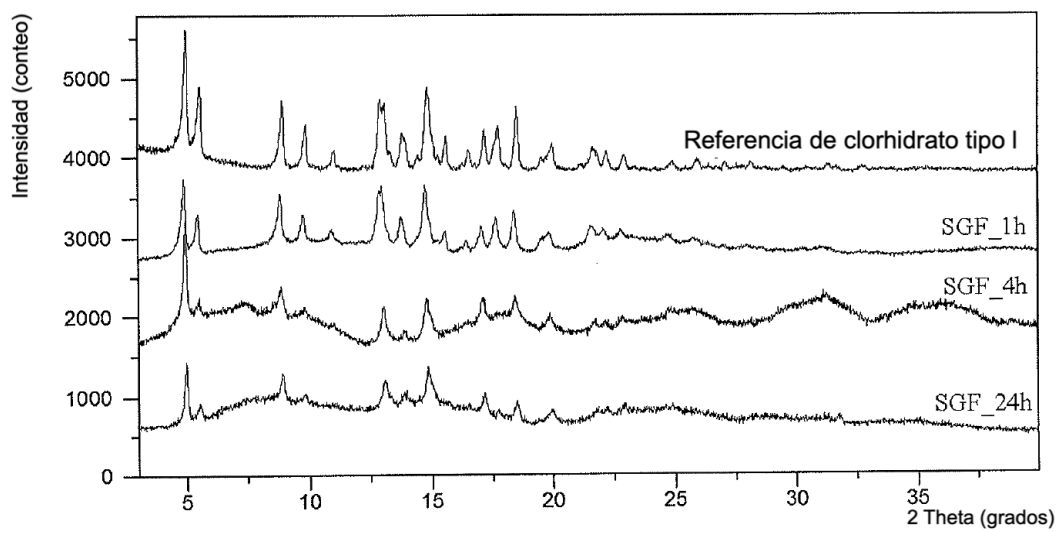
Superposición de XRPD del trifluoroacetato tipo A en SGF

Figura 101



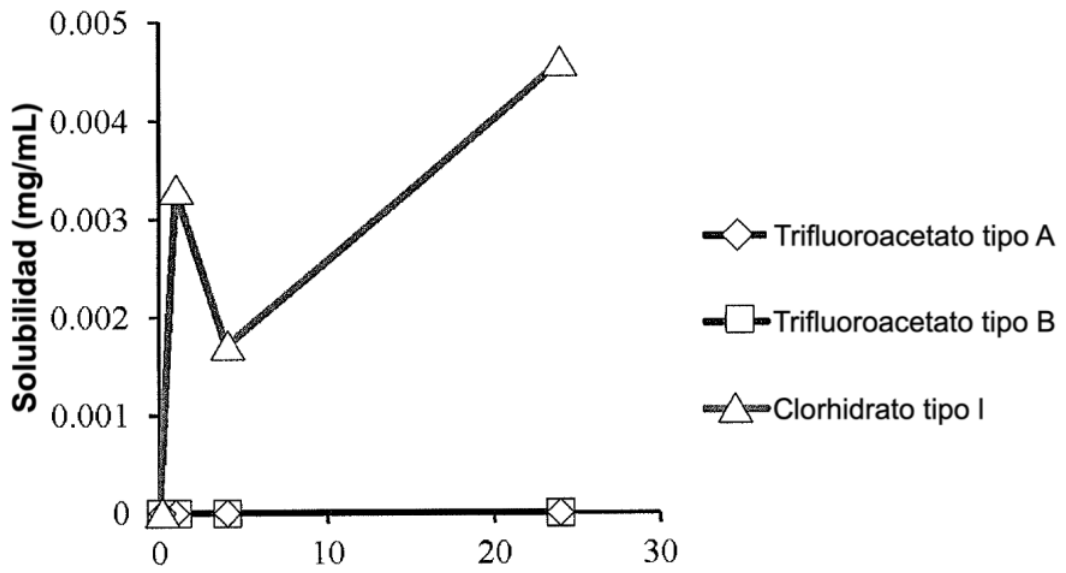
Superposición de XRPD del trifluoroacetato tipo B en SGF

Figura 102



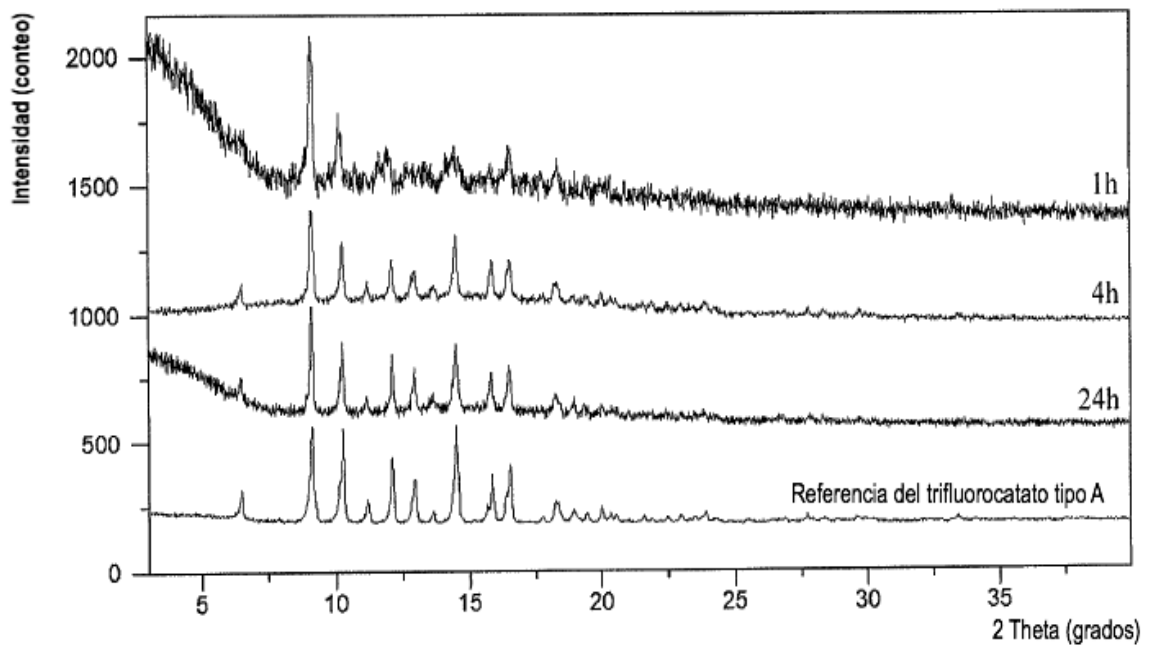
Superposición de XRPD del clorhidrato tipo I en SGF

Figura 103



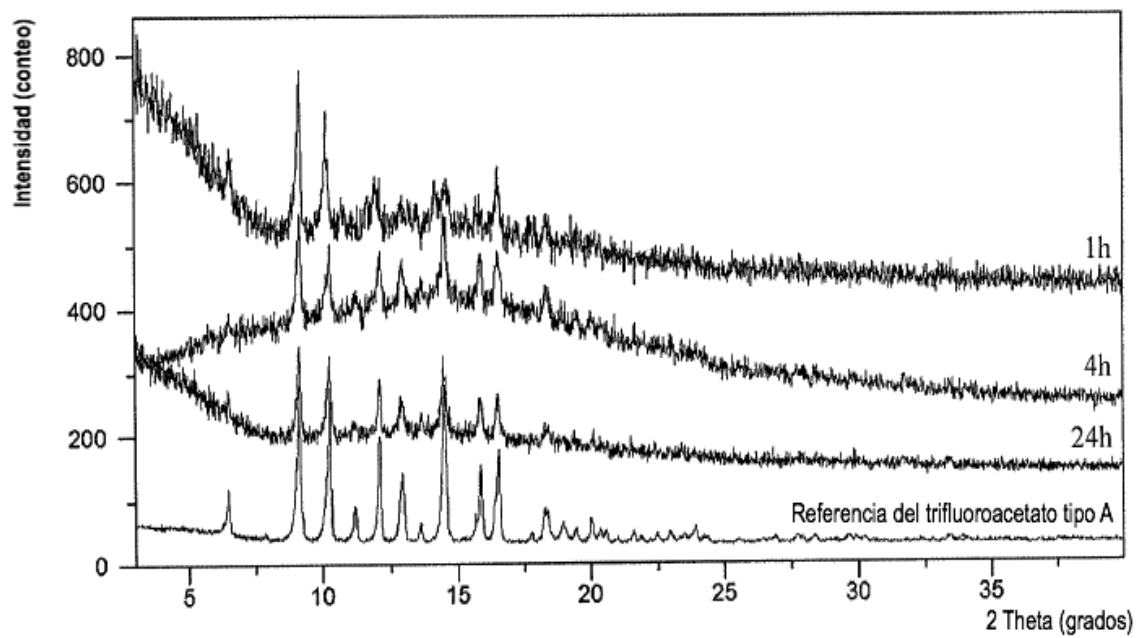
Curvas de solubilidad del trifluoroacetato y el clorhidrato del Ejemplo 59

Figura 104



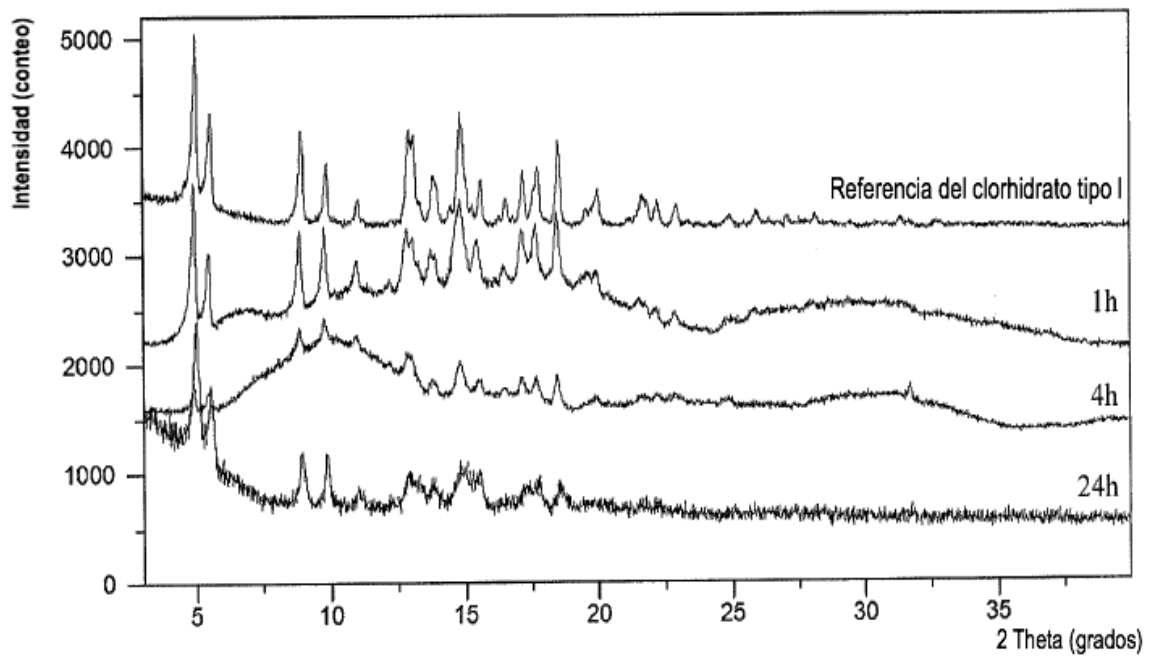
Superposición de XRPD del trifluoroacetato tipo A del Ejemplo 59

Figura 105



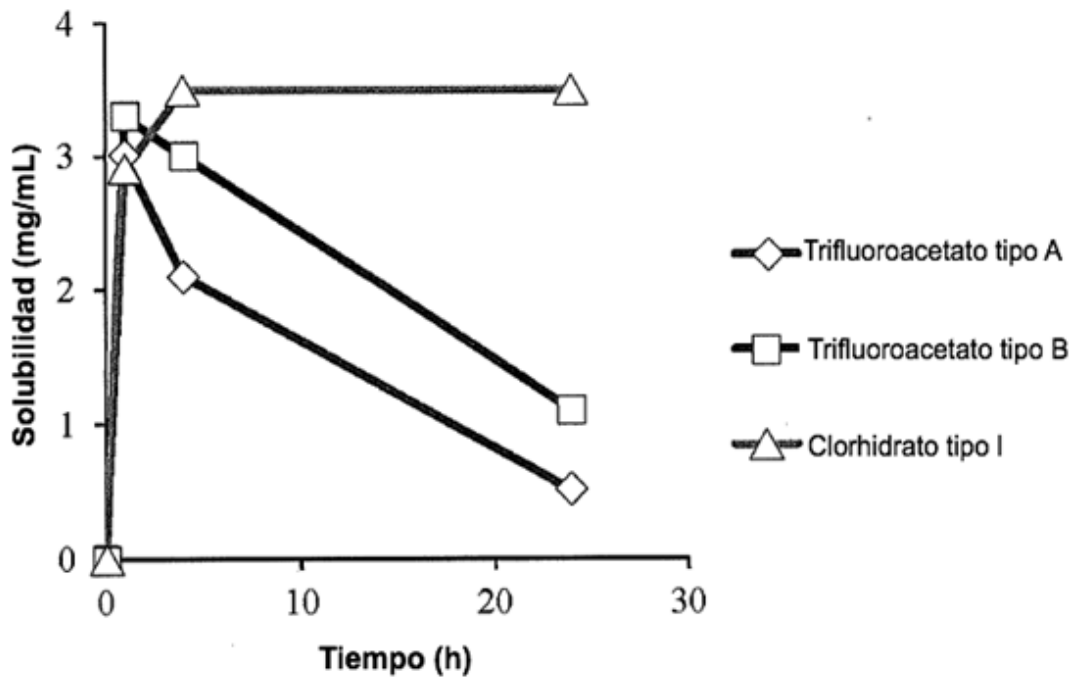
Superposición de XRPD del trifluoroacetato tipo B del Ejemplo 59

Figura 106



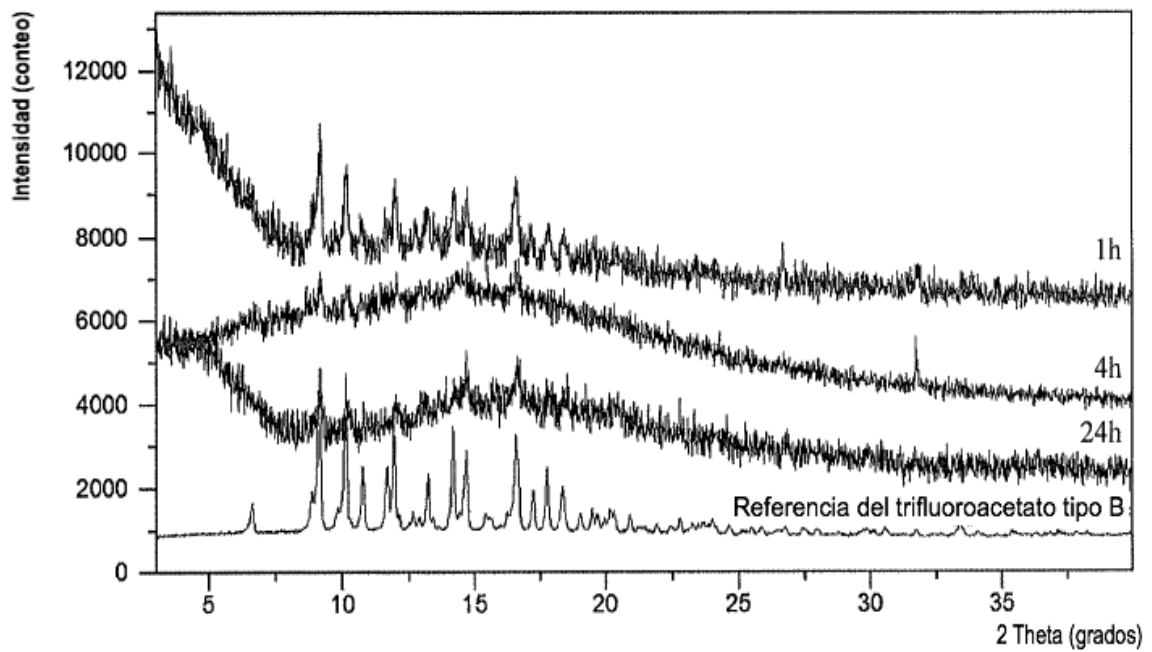
Superposición de XRPD del clorhidrato tipo I del Ejemplo 59

Figura 107



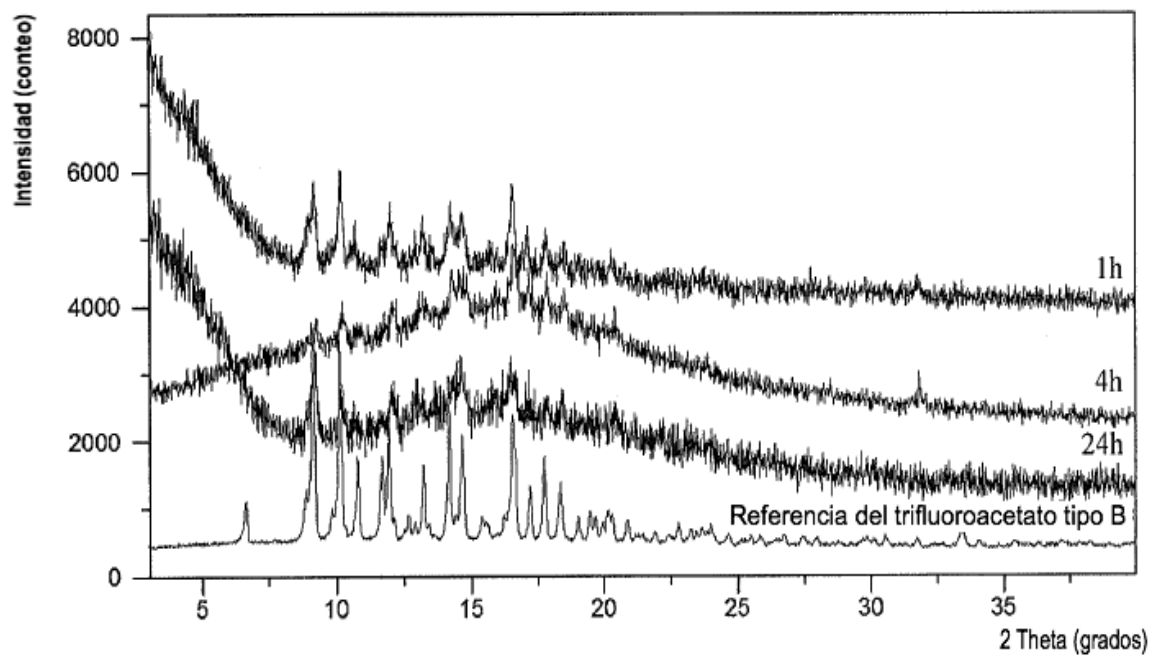
Curvas de solubilidad de trifluoroacetato y clorhidrato del Ejemplo 60

Figura 108



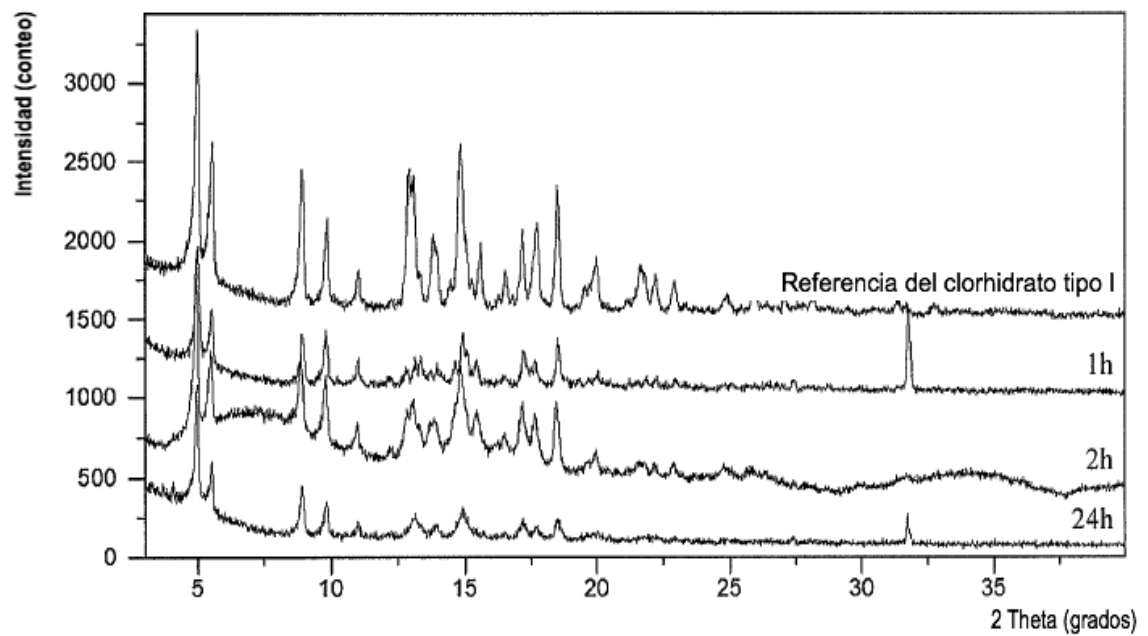
Superposición de XRPD del trifluoroacetato tipo A del Ejemplo 60

Figura 109



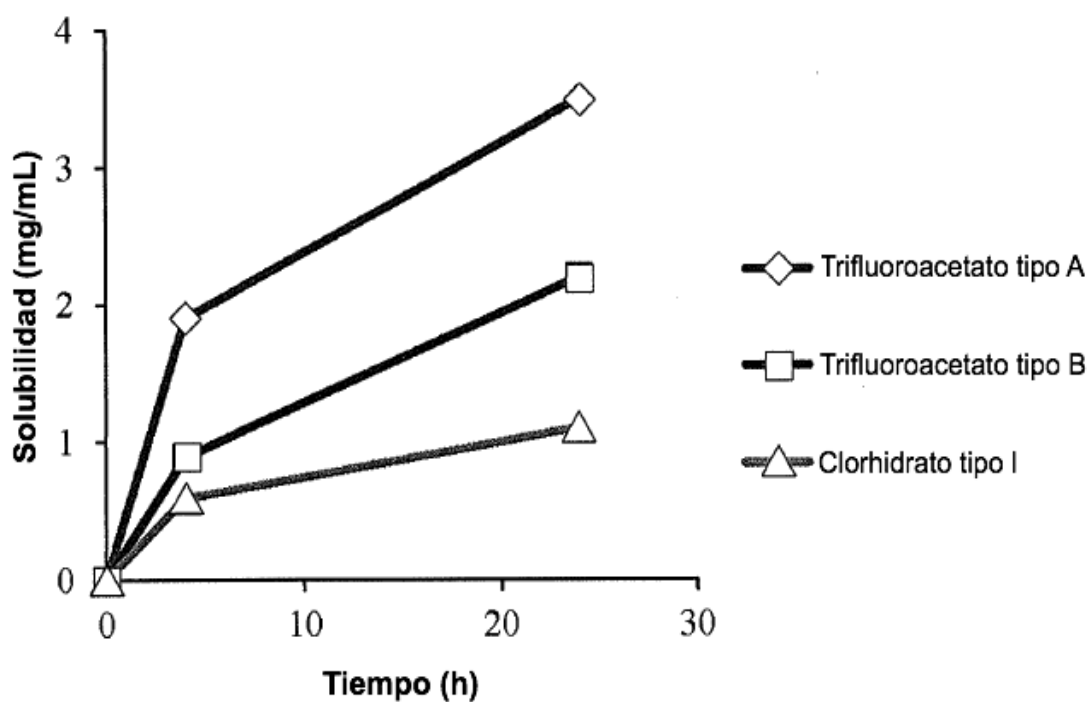
Superposición de XRPD del trifluoroacetato tipo B del Ejemplo 60

Figura 110



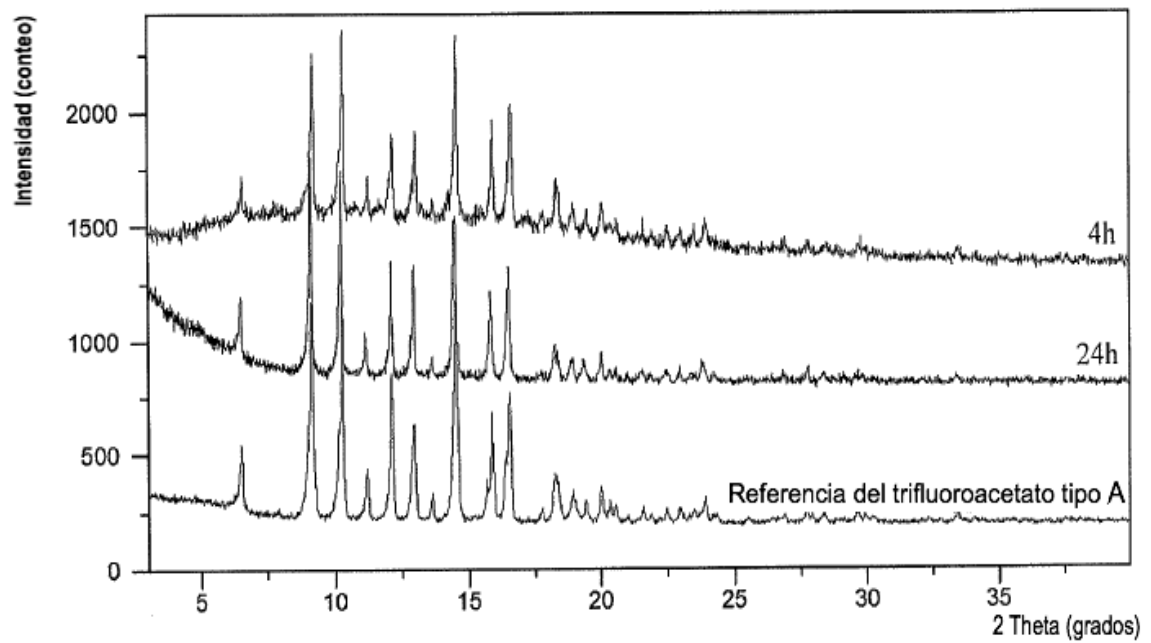
Superposición de XRPD del clorhidrato tipo I del Ejemplo 60

Figura 111



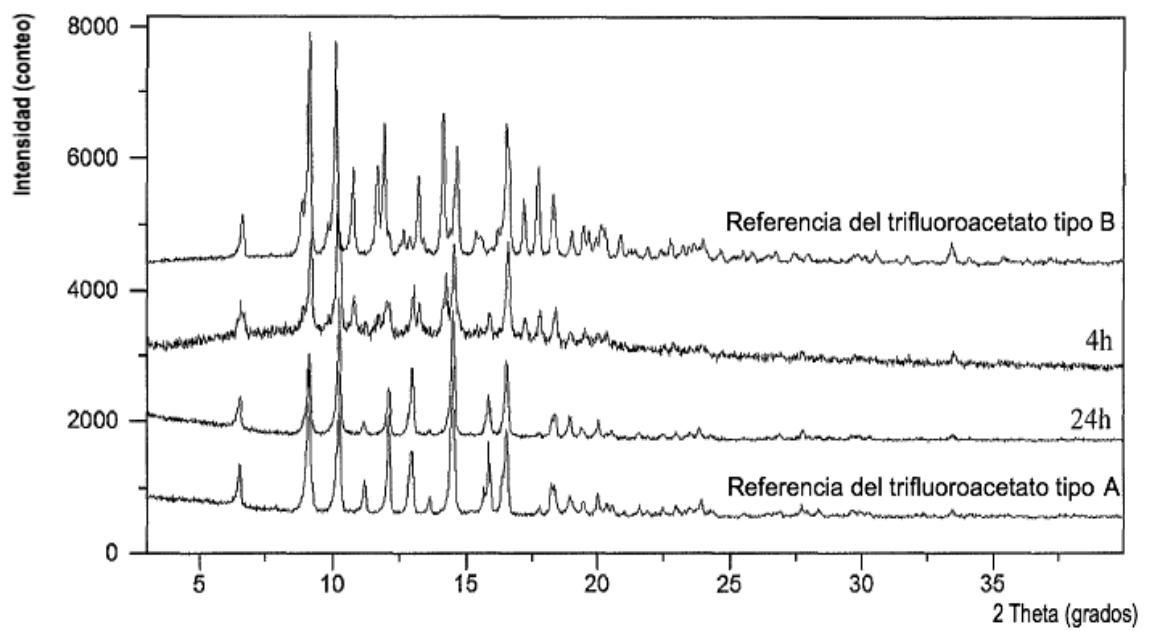
Curvas de solubilidad del trifluoroacetato y clorhidrato del Ejemplo 61

Figura 112



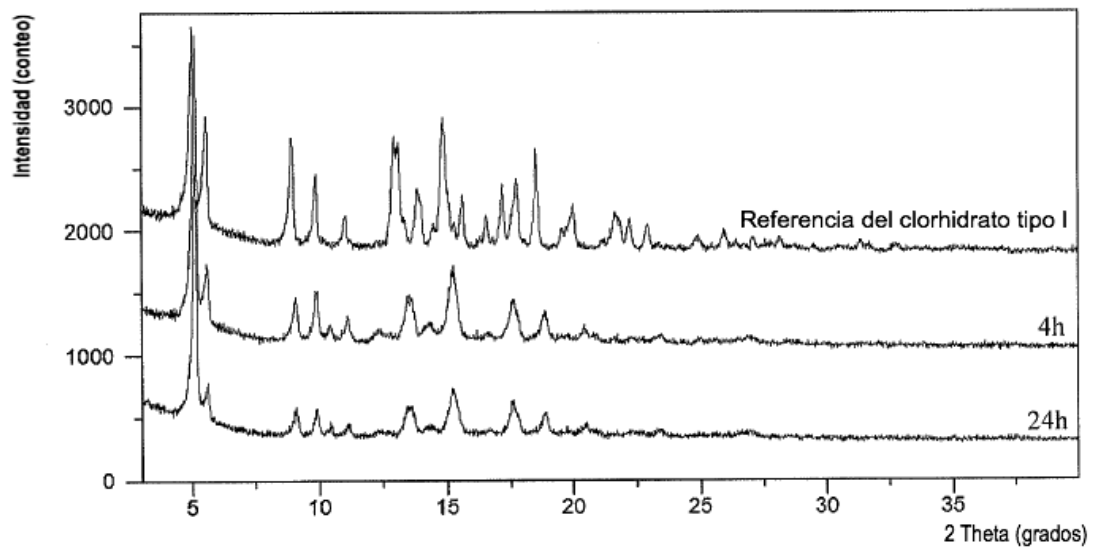
Superposición de XRPD del trifluoroacetato tipo A del Ejemplo 61

Figura 113



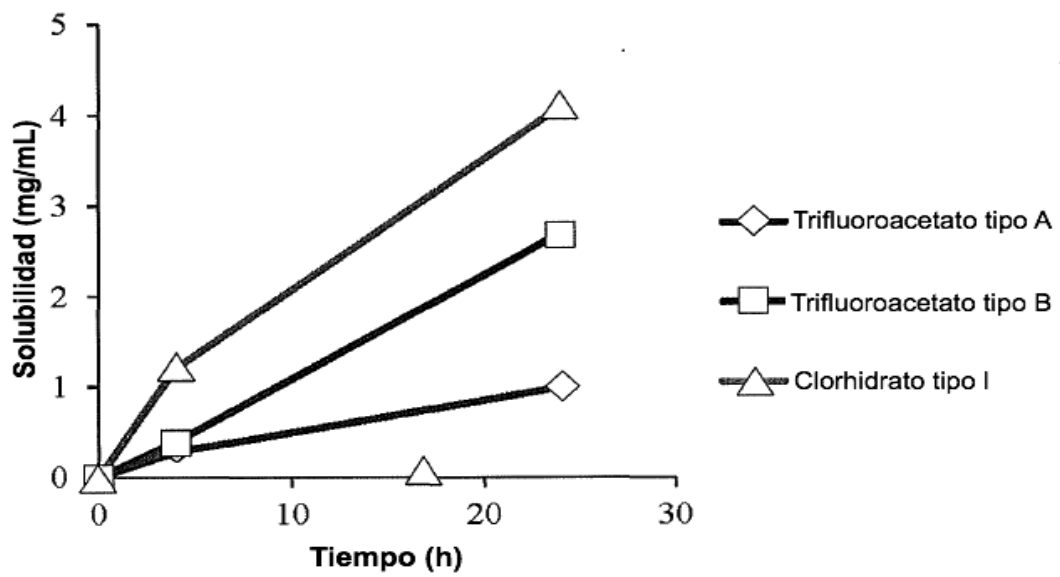
Superposición de XRPD del trifluoroacetato tipo B del Ejemplo 61

Figura 114



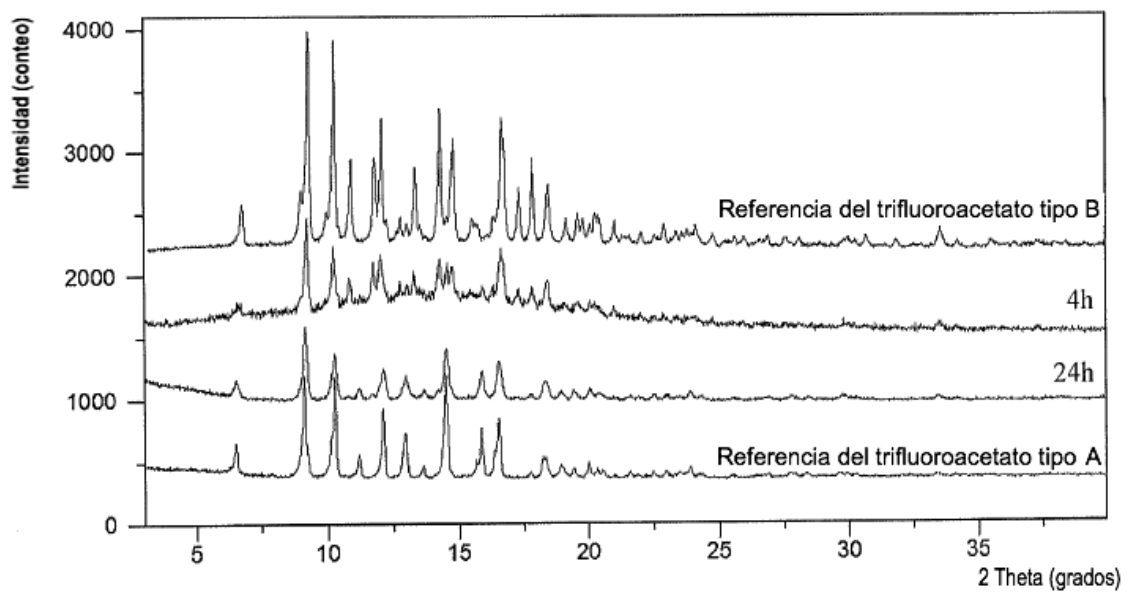
Superposición de XRPD del clorhidrato tipo I del Ejemplo 61

Figura 115



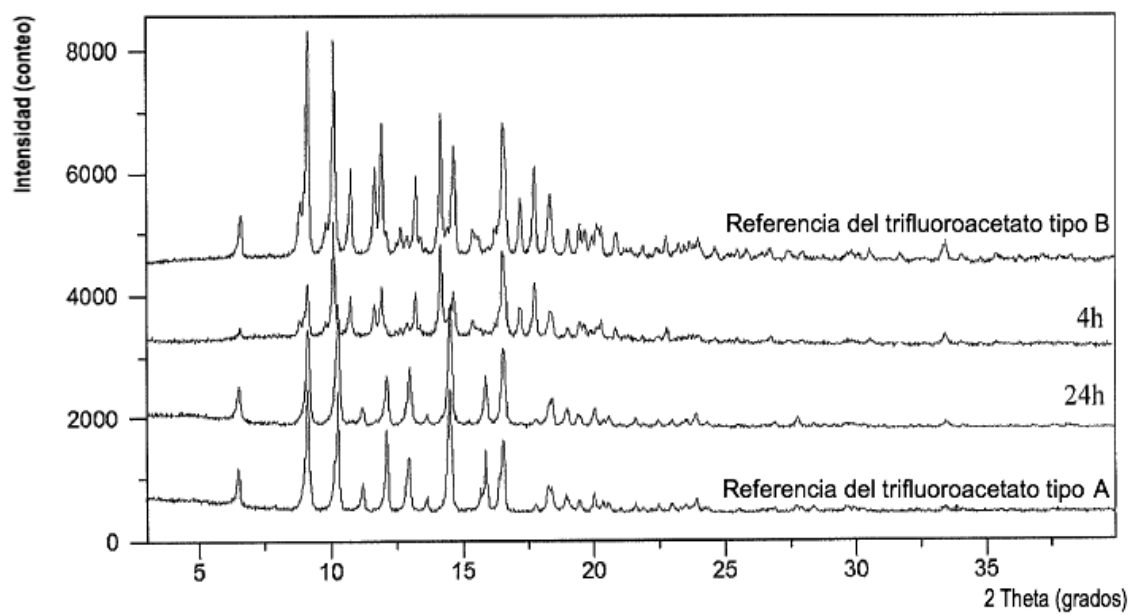
Curvas de solubilidad del trifluoroacetato y clorhidrato del Ejemplo 62

Figura 116



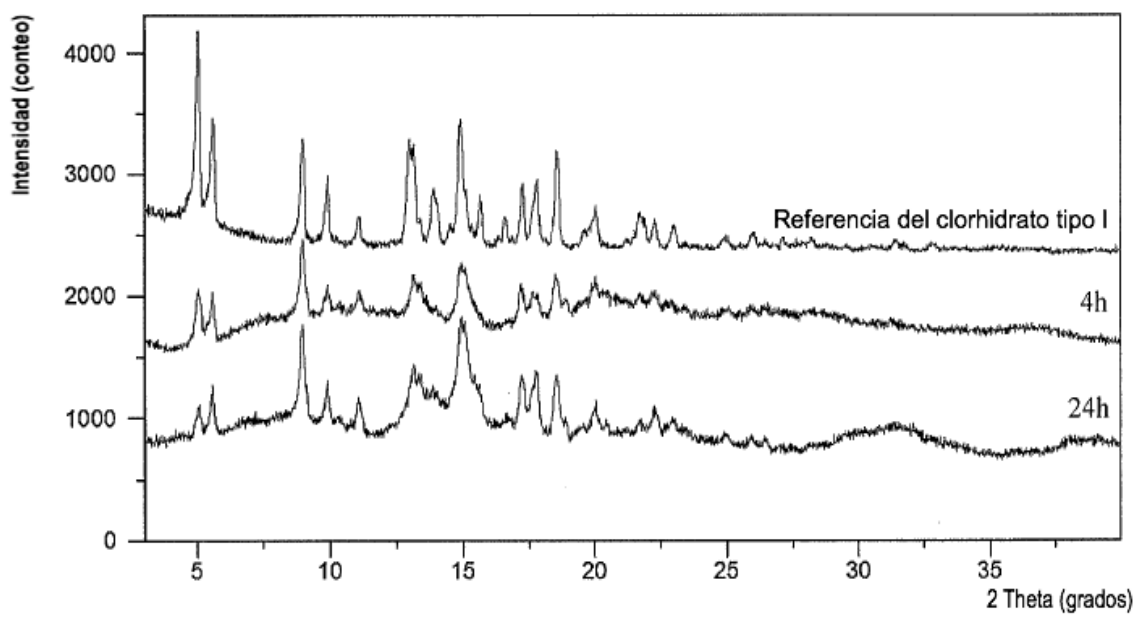
Superposición de XRPD del trifluoroacetato tipo A del Ejemplo 62

Figura 117



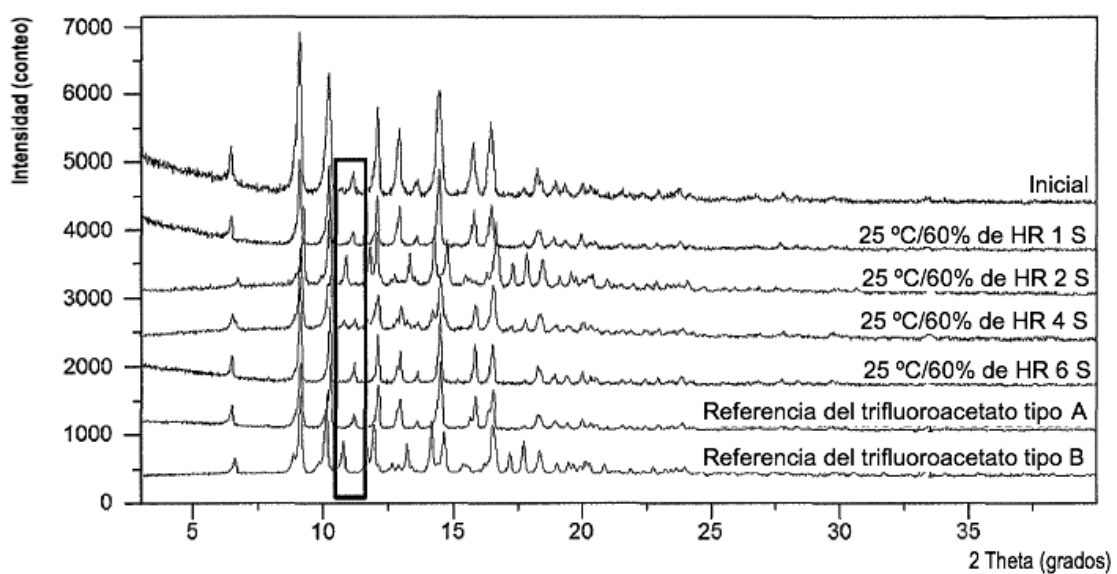
Superposición de XRPD del trifluoroacetato tipo B del Ejemplo 62

Figura 118



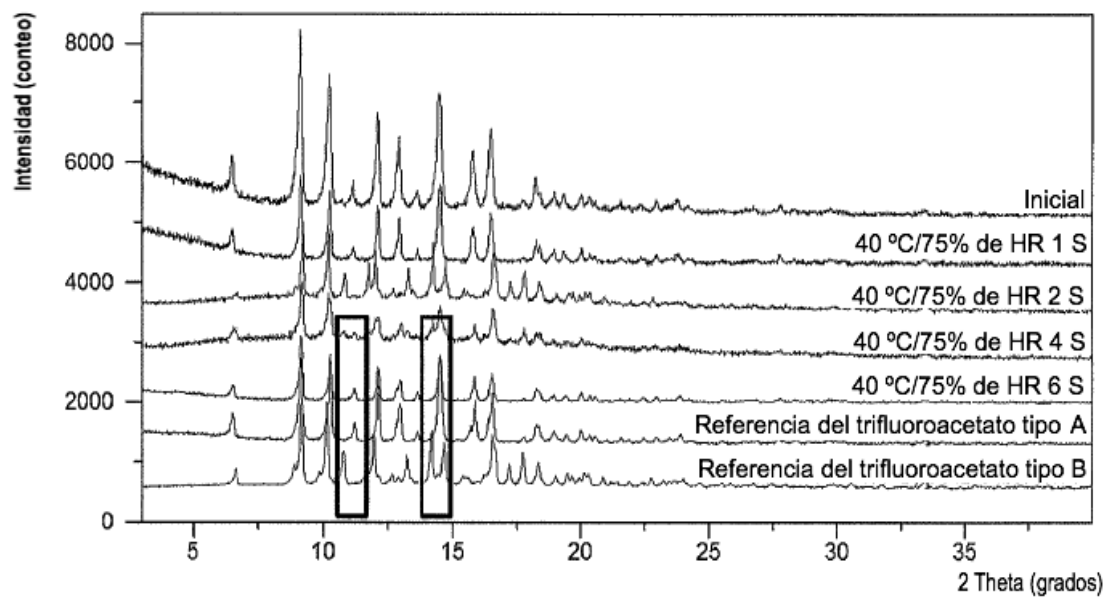
Superposición de XRPD del clorhidrato tipo I del Ejemplo 62

Figura 119



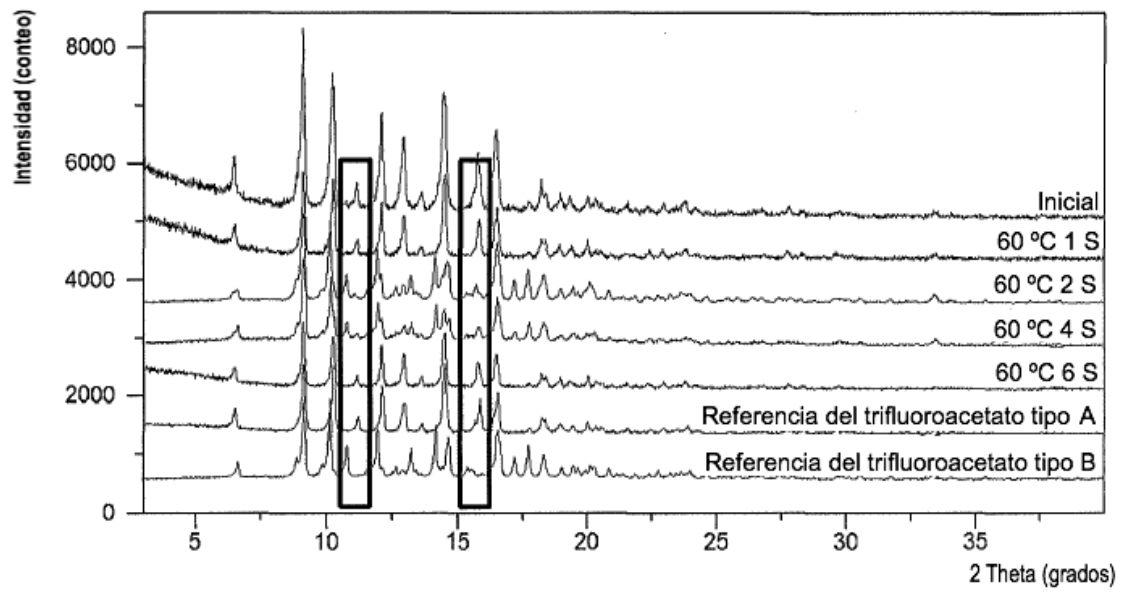
Superposición de XRPD del trifluoroacetato tipo A bajo una condición de 25 °C/60 % de HR

Figura 120



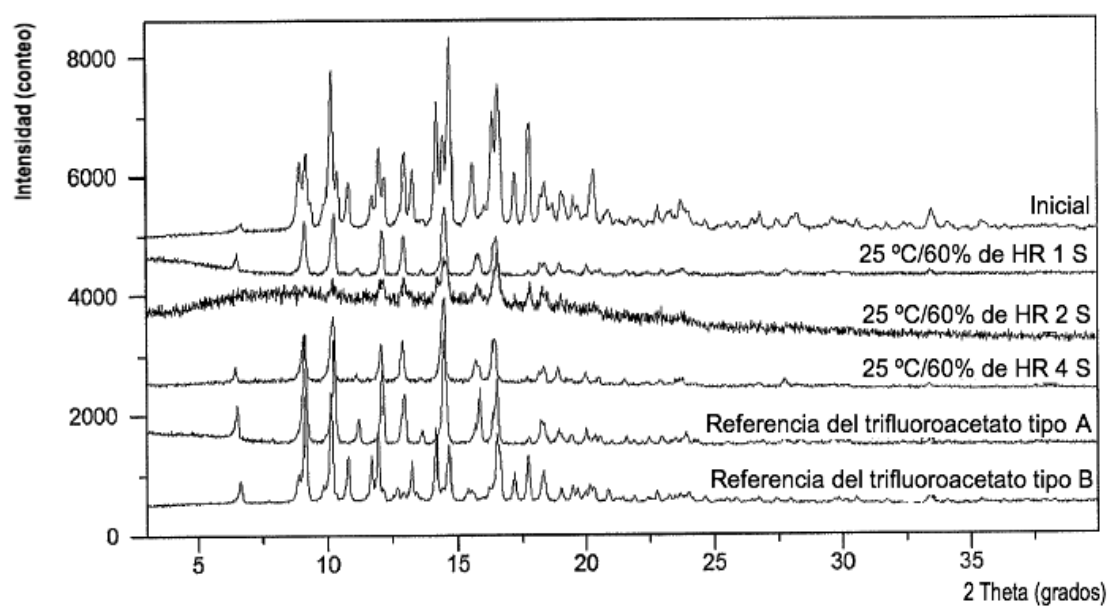
Superposición de XRPD del trifluoroacetato tipo A bajo una condición de 40 °C/75 % de HR

Figura 121



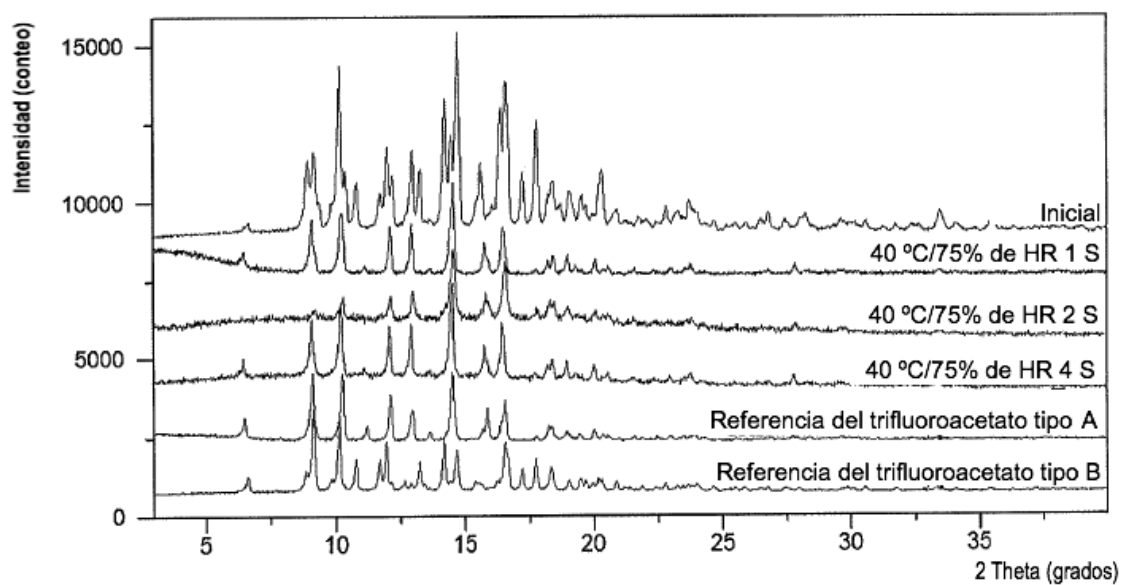
Superposición de XRPD del trifluoroacetato tipo A bajo una condición de 60 °C

Figura 122



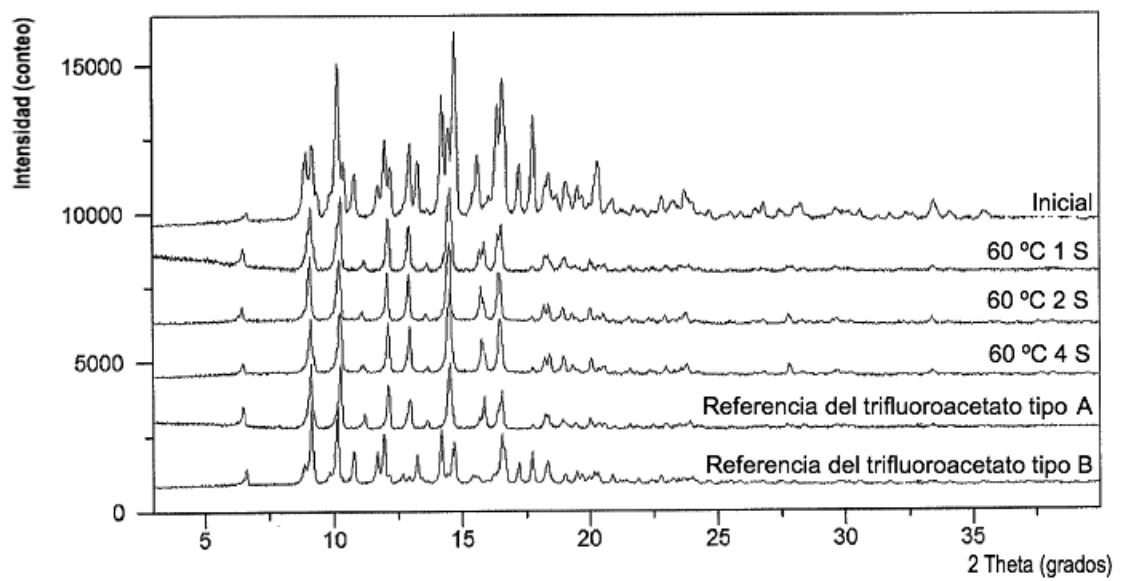
Superposición de XRPD del trifluoroacetato tipo A bajo una condición de 25 °C/60 % de HR

Figura 123



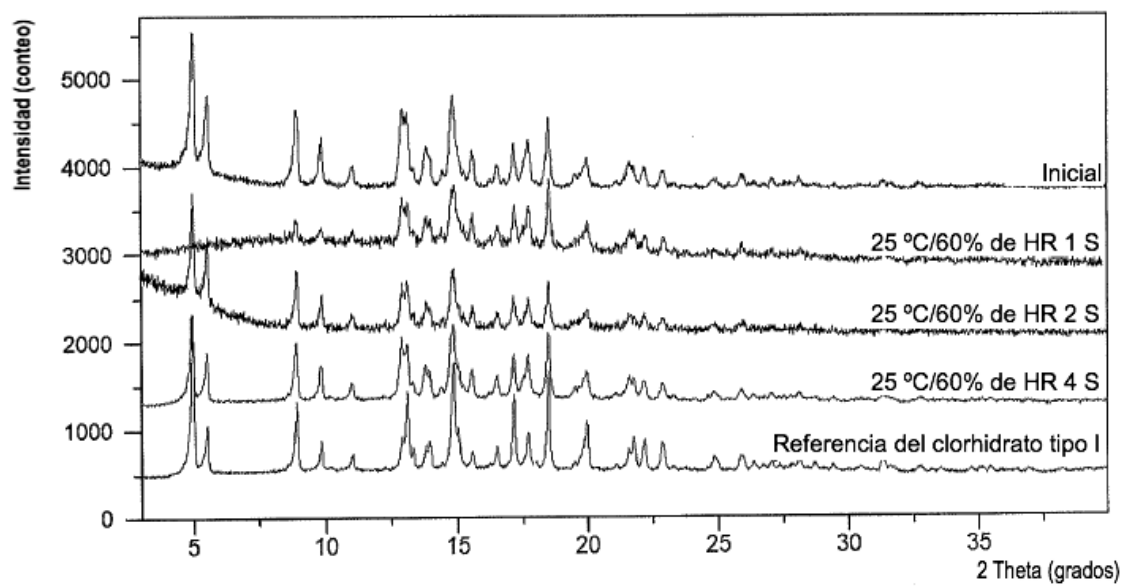
Superposición de XRPD del trifluoroacetato tipo B bajo una condición de 40 °C/75 % de HR

Figura 124



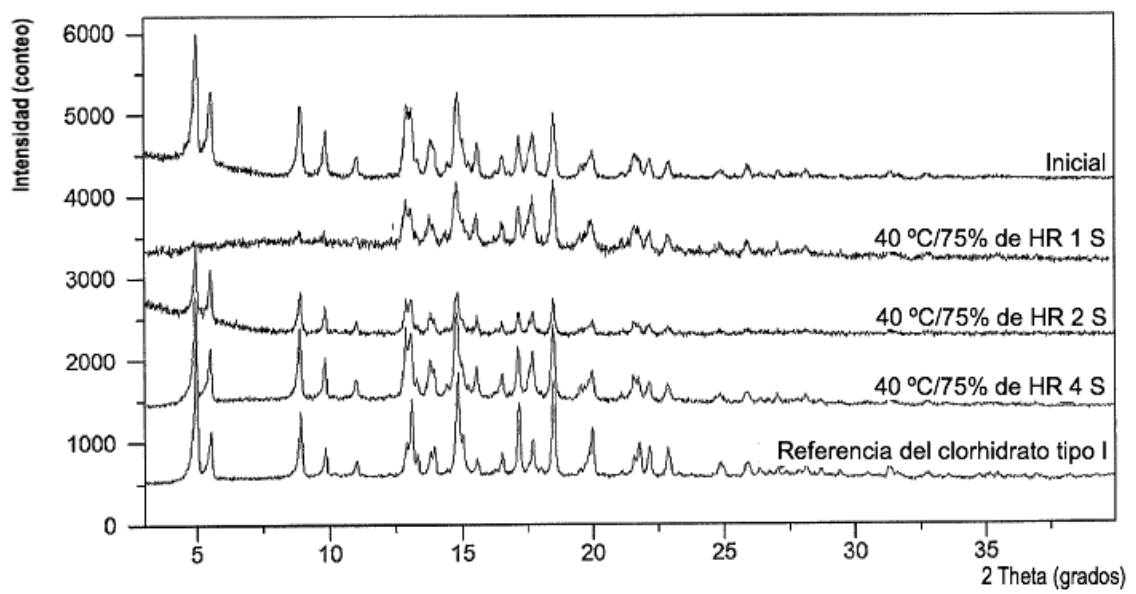
Superposición de XRPD del trifluoroacetato tipo B bajo una condición de 60 °C

Figura 125



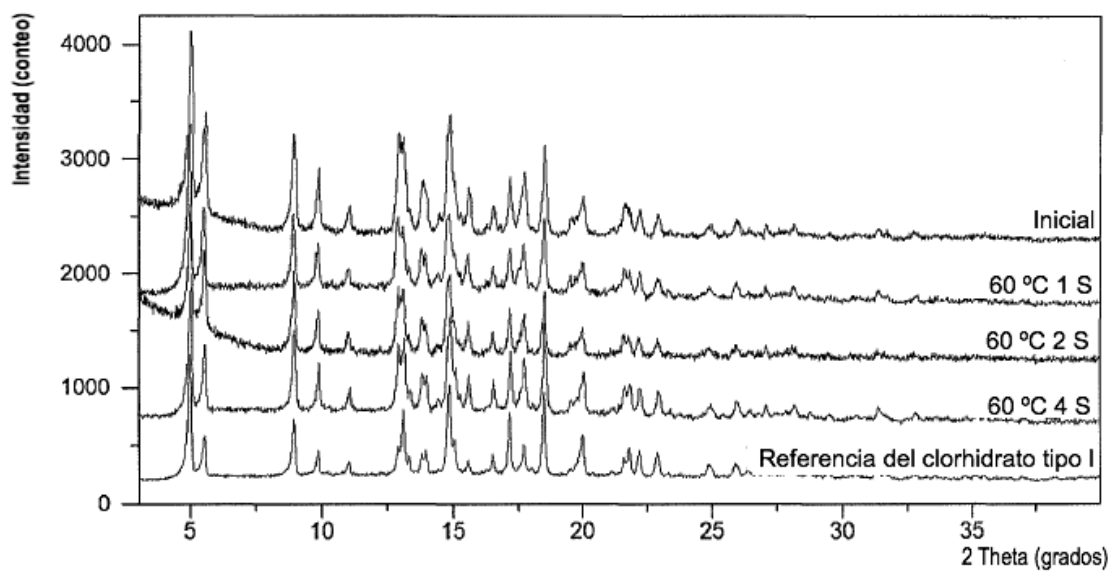
Superposición de XRPD del clorhidrato tipo I bajo una condición de 25 °C/60 % de HR

Figura 126



Superposición de XRPD del clorhidrato tipo I bajo una condición de 40 °C/75 % de HR

Figura 127



Superposición de XRPD del clorhidrato tipo I bajo una condición de 60 °C

Figura 128