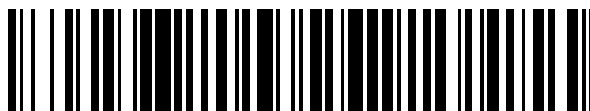


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 168**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2013 PCT/EP2013/066360**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14023682**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2013 E 13750525 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2880019**

54 Título: **Sistema cristalino de múltiples componentes que comprende deferasirox e isonicotinamida y procedimiento para la preparación del mismo**

30 Prioridad:

06.08.2012 US 201261679800 P
06.08.2012 EP 12179346

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.01.2017

73 Titular/es:

BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE

72 Inventor/es:

HAFNER, ANDREAS;
BLATTER, FRITZ;
RÖDEL, EVA;
SZELAGIEWICZ, MARTIN;
CHiodo, TIZIANA;
HINTERMANN, TOBIAS;
SALVADOR, BEATE y
VOSEN, MARCUS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 598 168 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

Sistema cristalino de múltiples componentes que comprende deferasirox e isonicotinamida y procedimiento para la preparación del mismo.

5 Deferasirox (ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzoico) es un quelante de hierro activo por vía oral que está indicado en el tratamiento de sobrecarga de hierro en anemias dependientes de transfusión, en particular talasemia mayor, talasemia intermedia y en anemia de células falciformes para reducir la morbilidad y mortalidad en relación con hierro. Deferasirox también puede usarse en el tratamiento de hemocromatosis.

El componente activo deferasirox se vende con la marca comercial EXJADE® como comprimido dispersable para administración oral y comprende un principio activo libre deferasirox como componente activo.

10 Según la autorización de comercialización EXJADE® está indicado para el tratamiento de sobrecarga de hierro crónica debido a frecuentes transfusiones de sangre (7 ml/kg/mes de glóbulos rojos empaquetados) en pacientes con beta talasemia mayor de 6 años de edad y mayores.

15 EXJADE® también está indicado para el tratamiento de sobrecarga de hierro crónica debido a transfusiones de sangre cuando la terapia con deferoxamina está contraindicada o es inadecuada en los siguientes grupos de pacientes:

– en pacientes con beta talasemia mayor con sobrecarga de hierro debido a frecuentes transfusiones de sangre (≥ 7 ml/kg/mes de glóbulos rojos empaquetados) de 2 a 5 años de edad,

– en pacientes con beta talasemia mayor con sobrecarga de hierro debido a transfusiones de sangre poco frecuentes (< 7 ml/kg/mes de glóbulos rojos empaquetados) de 2 años de edad y mayores,

20 – en pacientes con otras anemias de 2 años de edad y mayores.

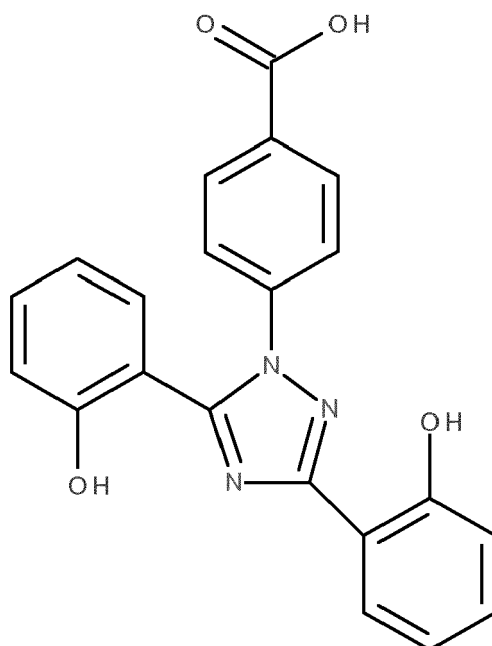
EXJADE® se dispersa mediante agitación en un vaso de agua o zumo de naranja o manzana (de 100 a 200 ml) hasta que se obtiene una suspensión fina. Tras haberse tragado la suspensión, cualquier residuo debe resuspenderse en un pequeño volumen de agua o zumo y tragarse.

25 Por tanto, es importante que deferasirox como componente activo tenga una muy buena solubilidad en agua, lo que no es el caso. Cuando se dispersa el comprimido dispersable en agua se forma una suspensión. Por tanto, es posible que un paciente que necesite deferasirox no absorba todo el componente activo que está presente en el comprimido dispersable. Puede ser posible que quede un residuo sin administrar al paciente.

30 El documento WO 2008/065123 se refiere a varias formas cristalinas de deferasirox. Varias formas y en particular la forma A se caracterizan mediante XRPD. La solubilidad en agua de las formas cristalinas de deferasirox dadas a conocer es escasa.

Por tanto, surge un problema técnico al modificar la técnica anterior con el fin de encontrar una forma de administración de deferasirox que tenga una solubilidad en agua mejorada. Sin embargo, dicha forma de administración debe ser estable en un entorno que tiene una humedad relativa potenciada como los países tropicales.

35 El problema técnico que subyace a la presente invención se resuelve mediante un cocrystal que comprende un compuesto de fórmula 1 (ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzoico; INN: deferasirox)



fórmula 1

y un compuesto de fórmula 2 (isonicotinamida; piridina-4-carboxamida) fórmula 2.

Deferasirox es un compuesto aquiral, ya que no porta un centro quiral. Además, el segundo compuesto isonicotinamida también se denomina formador de cocristales.

- 5 En el contexto de la presente invención, isonicotinamida es un formador de cocristales que es sólido a temperatura ambiental (en contraposición a un solvato en el que el segundo componente sería líquido a temperatura ambiental).

En el contexto de la presente invención, temperatura ambiental es temperatura ambiente, que es preferiblemente de 20 a 30°C y lo más preferiblemente de 20 a 25°C.

- 10 Preferiblemente, el presente cocrystal presenta una razón molar del compuesto de fórmula 1 y el compuesto de fórmula 2 que está en el intervalo de desde 1:0,75 hasta 1:1,25. Se prefiere incluso más que la razón molar del compuesto de fórmula 1 y el compuesto de fórmula 2 esté en el intervalo de desde 1:0,8 hasta 1:1,2, preferiblemente de desde 1:0,9 hasta 1:1,1 y lo más preferido aproximadamente 1:1.

- 15 Preferiblemente, el cocrystal según la presente invención tiene un patrón de XRPD con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ (radiación $\text{CuK}\alpha$) a 9,6, 14,6, 15,6 y/o 24,4°, preferiblemente mostrando todos estos picos. Se prefiere incluso más que el cocrystal tenga un patrón de XRPD con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ (radiación $\text{CuK}\alpha$) a 4,9, 9,6, 13,7, 14,6, 15,6, 24,4, 26,1 y/o 26,2°, preferiblemente mostrando todos estos picos. En la figura 1 se muestra un patrón de XRPD respectivo.

- 20 Sin embargo, la ventaja más importante de los cocristales de esta invención es la solubilidad acuosa drásticamente potenciada. Se determinó la solubilidad acuosa del deferasirox en las mismas condiciones y según el mismo protocolo que la solubilidad de los cocristales.

- 25 Se determinó la solubilidad acuosa del principio activo libre deferasirox y el sistema de cocristales de la presente invención (cocrystal de deferasirox - isonicotinamida) en agua a temperatura ambiental después de aproximadamente tres días de equilibración de suspensión usando HPLC para la determinación de la concentración en la disolución filtrada. Se encontró que la solubilidad de principio activo libre deferasirox estaba por debajo del límite de detección que se estimó en aproximadamente 1 microgramo por ml, mientras que se encontró que la solubilidad del cocrystal de deferasirox - isonicotinamida era de aproximadamente 32 microgramos por ml.

Sorprendentemente, la solubilidad en agua del cocrystal de la presente invención es significativamente mayor que la solubilidad de principio activo libre deferasirox. La mayor solubilidad del cocrystal es ventajosa cuando se formula como comprimido de disgregación.

- 30 Se conoce que la forma anhidra A de deferasirox se convierte en una forma hidratada tras la exposición a una

humedad relativa elevada, por tanto deferasirox anhidro es higroscópico. El cocrystal descrito en el presente documento se caracteriza porque tiene buenas propiedades higroscópicas, es decir, absorbe poca agua a una humedad relativa elevada. Esto es evidente a partir de la tabla 1 a continuación, que compara los contenidos en agua del cocrystal y el principio activo libre deferasirox a una humedad relativa del 50% y del 95%. Los datos se originan a partir de mediciones de adsorción dinámica de vapor de agua. La medición de sorción de vapor de agua es un método adecuado para investigar las propiedades higroscópicas de sustancias sólidas. Las mediciones de sorción de vapor de agua pueden llevarse a cabo de diferentes modos. En general, con respecto a esto, se introduce una pequeña muestra de aproximadamente 10-30 mg en una microbalanza en un portamuestras adecuado. Entonces se expone la muestra a diferentes humedades relativas según un programa definido, registrándose el cambio en la masa de muestra simultáneamente a lo largo del tiempo. Como resultado, pueden obtenerse conocimientos acerca del comportamiento higroscópico de una sustancia. Tanto el cocrystal de la presente invención como también el principio activo libre deferasirox se investigaron usando este método y se estableció que el principio activo libre deferasirox adsorbe significativamente más agua en condiciones de medición idénticas y es por tanto más higroscópico. Se ha encontrado que por ejemplo el cocrystal de la presente invención a una humedad relativa del 50% contiene solo aproximadamente el 0,1% de agua, y tras cuatro horas a una humedad relativa del 95% absorbe apenas aproximadamente el 0,2% más de agua que a una humedad relativa del 50%, correspondiendo este último valor aproximadamente a las condiciones de humedad habituales en Europa central. La figura 2 ilustra que, cuando se mide en condiciones idénticas, el cocrystal de deferasirox - isonicotinamida muestra propiedades sustancialmente mejoradas con respecto a su higroscopividad, dado que es mucho menos propenso a la captación de agua que la forma A de deferasirox cuando se expone a condiciones de humedad relativa elevadas.

Tabla 1: Resultados de las mediciones de sorción de vapor de agua

	contenido de H ₂ O a una h.r. del 50%	contenido de H ₂ O a una h.r. del 95%
sistema cristalino de múltiples componentes de la presente invención	0,1%	0,3%
principio activo libre deferasirox	0,5%	3,6%

Este resultado, en particular la combinación de solubilidad mejorada y mejores propiedades higroscópicas, es inesperado para el experto en la técnica y no puede deducirse de la técnica anterior. Por consiguiente, el cocrystal de la presente invención ofrece un perfil de propiedades que es ventajoso para su uso en medicamentos y preferiblemente en comprimidos de disgregación.

Un aspecto adicional de la presente invención es el cocrystal y la composición farmacéutica respectiva para su uso en el tratamiento de sobrecarga de hierro en anemias dependientes de transfusión, en particular talasemia mayor, talasemia intermedia y/o en anemia de células falciformes para reducir la morbilidad y mortalidad en relación con hierro y/o en el tratamiento de hemocromatosis.

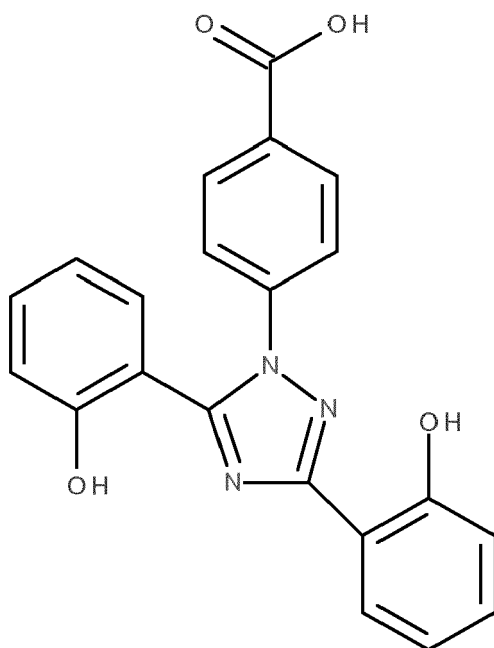
Preferiblemente, el cocrystal y la composición farmacéutica respectiva pueden usarse para el tratamiento de sobrecarga de hierro crónica debido a frecuentes transfusiones de sangre en pacientes con beta talasemia que tienen preferiblemente más de 6 años de edad y mayores.

El cocrystal de la presente invención y la composición farmacéutica respectiva también pueden usarse para el tratamiento de sobrecarga de hierro crónica debido a transfusiones de sangre cuando la terapia con deferoxamina está contraindicada o es inadecuada, preferiblemente en los siguientes grupos de pacientes:

- en pacientes con beta talasemia mayor con sobrecarga de hierro debido a frecuentes transfusiones de sangre (≥ 7 ml/kg/mes de glóbulos rojos empaquetados) de 2 a 5 años de edad,
- en pacientes con beta talasemia mayor con sobrecarga de hierro debido a transfusiones de sangre poco frecuentes (< 7 ml/kg/mes de glóbulos rojos empaquetados) de 2 años de edad y mayores,
- en pacientes con otras anemias de 2 años de edad y mayores.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para obtener el cocrystal de la presente invención que comprende las etapas de:

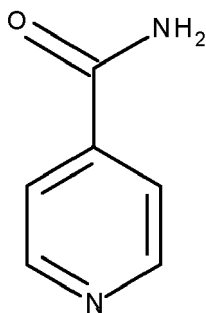
- a) proporcionar un compuesto de fórmula 1 (INN: deferasirox)



fórmula 1

en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes;

b) añadir un compuesto de fórmula 2 (isonicotinamida)



fórmula 2

5 a la mezcla de la etapa a);

c) opcionalmente concentrar la composición de la etapa b);

d) cristalizar;

e) opcionalmente equilibrar la suspensión obtenida de la etapa d); y

f) aislar el precipitado obtenido.

10 Preferiblemente, la razón molar del compuesto de fórmula 1 en la etapa a) y el compuesto de fórmula 2 en la etapa b) está en el intervalo de desde 1:0,75 hasta 1:5.

Preferiblemente, en la etapa b) el compuesto de fórmula 1 se proporciona en forma sólida, o como una disolución en un éter, un alcohol, una cetona, un acetato, de mezcla de disolventes que contiene opcionalmente agua. Preferiblemente, el disolvente usado en la etapa a) es un disolvente orgánico tal como un alcohol, éter o cetona (por ejemplo tetrahidrofurano, acetona, metanol, etanol, propanol, butanol). Preferiblemente, el disolvente es una mezcla de tetrahidrofurano, etanol, metanol y/o acetona.

15

Las disoluciones o suspensión según las etapas a) y/o b) preferiblemente son disoluciones concentradas. Preferiblemente, el disolvente es un disolvente orgánico tal como un alcohol, éter o cetona (por ejemplo,

tetrahidrofurano, acetona, metanol, etanol, propanol, butanol). Preferiblemente, el disolvente es una mezcla de tetrahidrofurano, etanol, metanol y/o acetona.

En una realización adicional preferida, en la etapa d) y/o e) se añaden cristales de siembra.

El cocrystal descrito en el presente documento muestra buena estabilidad cinética y termodinámica.

5 El cocrystal generalmente se obtiene como un polvo fino con distribuciones de tamaño de partícula típicas con el tamaño mediano de entre 1 y 50 μm , preferiblemente de entre 1 y 10 μm . Este intervalo de tamaño de partícula garantiza un perfil de disolución rápido, mientras que conserva las propiedades de manejo favorables en el procedimiento de formulación.

10 Sin embargo, la ventaja más importante del cocrystal de la presente invención es la solubilidad acuosa drásticamente potenciada.

Un aspecto adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende el cocrystal de la presente invención y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las formulaciones orales pueden ser formulaciones sólidas tales como cápsulas, comprimidos, píldoras y trociscos, o una formulación de suspensión líquida.

15 La composición cristalina según la invención puede usarse directamente como polvos (partículas micronizadas), gránulos, suspensiones, o pueden combinarse junto con otros componentes farmacéuticamente aceptable mezclando los componentes y opcionalmente dividiéndolos finamente, y después llenando las cápsulas, compuestas por ejemplo de gelatina dura o blanda, comprimiendo para dar comprimidos, píldoras o trociscos, o suspendiendo en suspensiones. Pueden aplicarse recubrimientos tras la compresión para formar píldoras.

20 Se conocen bien los componentes farmacéuticamente aceptables para los diversos tipos de formulación y pueden ser por ejemplo aglutinantes tales como polímeros naturales o sintéticos, excipientes, disgregantes, lubricantes, tensioactivos, edulcorantes y otros agentes aromatizantes, materiales de recubrimiento, conservantes, colorantes, espesantes, adyuvantes, agentes antimicrobianos y portadores para los diversos tipos de formulación.

25 Ejemplos de aglutinantes son goma tragacanto, goma arábica, almidón, gelatina, y polímeros biodegradables tales como homo- o co-poliésteres de ácidos dicarboxílicos, alquilenglicoles, polialquilenglicoles y/o ácidos hidroxycarboxílicos alifáticos; homo- o co-poliámidas de ácidos dicarboxílicos, alquilendiaminas y/o ácidos aminocarboxílicos alifáticos; correspondientes copolímeros de poliéster-poliámidas, polianhídridos, poliortoésteres, polifosfaceno y policarbonatos. Los polímeros biodegradables pueden ser lineales, ramificados o reticulados. Ejemplos específicos son poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico) y poli-D,L-lactida/glicolida. Otros ejemplos de
30 polímeros son polímeros solubles en agua tales como polioxaalquilenos (polioxaetileno, polioxapropileno y polímeros mixtos de los mismos, poliácridamidas y poliácridamidas hidroxialquiladas, poli(ácido maleico) y ésteres o amidas del mismo, poli(ácido acrílico) y ésteres o amidas del mismo, poli(alcohol vinílico) y ésteres o éteres del mismo, polivinilimidazol, polivinilpirrolidona, y polímeros naturales como quitosano, carragenano o ácido hialurónico.

Ejemplos de excipientes son fosfatos tales como fosfato de dicalcio.

35 Ejemplos de disgregantes son croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa con baja sustitución, glicolato sódico de almidón o ácido algínico.

Los tensioactivos pueden ser aniónicos, catiónicos, anfóteros o neutros. Ejemplos de tensioactivos son lecitina, fosfolípidos, sulfato de octilo, sulfato de decilo, sulfato de dodecilo, sulfato de tetradecilo, sulfato de hexadecilo y sulfato de octadecilo, oleato de Na o caprato de Na, ácidos 1-acilaminoetano-2-sulfónicos, tales como ácido 1-
40 octanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-decanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-dodecanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-tetradecanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-hexadecanoilaminoetano-2-sulfónico y ácido 1-octadecanoilaminoetano-2-sulfónico, y ácido taurocólico y ácido taurodeoxicólico, ácidos biliares y sus sales, tales como ácido cólico, ácido deoxicólico y glicocolatos de sodio, caprato de sodio o laurato de sodio, oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, cetilsulfato de sodio, aceite de ricino sulfatado y dioctilsulfosuccinato de sodio,
45 cocamidopropilbetaína y laurilbetaína, alcoholes grasos, colesterolos, mono- o -diestearato de glicerol, mono- o -dioleato de glicerol y mono- o -dipalmitato de glicerol, y estearato de polioxietileno.

Ejemplos de agentes edulcorantes son sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo.

Ejemplos de agentes aromatizantes son menta piperita, aceite de gaulteria o aromas frutales como aroma de cereza o naranja.

Ejemplos de materiales de recubrimiento son gelatina, cera, goma laca, azúcar o polímeros biodegradables.

Ejemplos de conservantes son metil- o propilparabenos, ácido sórbico, clorobutanol, fenol y timerosal.

Ejemplos de adyuvantes son fragancias.

5 Ejemplos de espesantes son polímeros sintéticos, ácidos grasos y sales de ácidos grasos y ésteres y alcoholes grasos.

Ejemplos de portadores sólidos son talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares.

La formulación según la invención también puede contener agentes isotónicos, tales como azúcares, tampones o cloruro de sodio.

10 Preferiblemente, la composición farmacéutica que comprende el cocrystal es un comprimido dispersable. El cocrystal de la presente invención también puede formularse como comprimido o polvo efervescente, que puede disgregarse en un entorno acuoso para proporcionar una disolución para beber.

15 La vía más preferida es la administración oral. Las dosificaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Las dosificaciones en cápsula, por supuesto, contendrán la composición sólida dentro de una cápsula que puede estar compuesta por gelatina u otro material de encapsulación convencional. Los comprimidos y polvos pueden recubrirse. Los comprimidos y polvos pueden recubrirse con un recubrimiento entérico. Las formas en polvo con recubrimiento entérico pueden tener recubrimientos que comprenden ácido ftálico-acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de alcohol polivinílico, carboximetiletilcelulosa, un copolímero de estireno y ácido maleico, un copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, y materiales similares, y si se desea, pueden emplearse con plastificantes y/o agentes de extensión adecuados. Un comprimido recubierto puede tener un recubrimiento sobre la superficie del comprimido o puede ser un comprimido que comprende un polvo o gránulos con un recubrimiento entérico.

25 El cocrystal de la presente invención y sus formulaciones, respectivamente, también pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos que son eficaces para tratar un estado dado y/o para proporcionar una terapia de combinación.

Abreviaturas:

HPLC cromatografía líquida de alta presión

RMN resonancia magnética nuclear

TGA análisis termogravimétrico

h.r. humedad relativa (aire, si no se indica otra cosa)

v/v volumen por volumen

XRPD difracción de rayos x de polvo

DVS sorción dinámica de vapor

Parte instrumental

Difracción de rayos x de polvo:

30 Las mediciones se llevaron a cabo con un dispositivo Stoe Stadi P con un detector Mythen 1K y radiación Cu-K α 1. Condiciones de medición: transmisión; 40 kV y 40 mA de potencia de tubo; monocromador de Ge curvo; 0,02°2 θ de amplitud de paso, 12 s de tiempo de paso, 1,5-50,5° en un intervalo de exploración de 2 θ ; modo de detector: exploración de paso; 1°2 θ de etapa de detector; preparación de muestra patrón: se colocaron de 10 a 20 mg de muestra entre dos láminas de acetato; soporte de muestra: soporte de muestra de transmisión Stoe; se giró la muestra durante la medición.

35 Generalmente, los valores de 2 θ son precisos dentro de un error de $\pm 0,1-0,2^\circ$. Las intensidades de pico relativas

pueden variar considerablemente para diferentes muestras de la misma forma cristalina debido a diferentes orientaciones preferidas de los cristales.

Análisis termogravimétrico (TGA):

5 Se realizó el TGA con un instrumento TA Instruments TGA Q5000 a una velocidad de calentamiento de 10° por minuto desde 25 hasta 300°C.

1 H-RMN:

Se registraron los espectros de 1 H-RMN en un espectrómetro Bruker DPX 300. Disolvente: D6-DMSO

Determinaciones de solubilidad:

10 Se llevaron a cabo las determinaciones de solubilidad en agua pura a 25±2°C. Se prepararon suspensiones con aproximadamente 50 mg de la forma sólida, o bien el cocrystal de la presente invención o bien principio activo libre de deferasirox en 7 ml de agua y se equilibraron durante tres días antes de que se separara por filtración la fase de disolución y se sometiera a prueba mediante HPLC.

HPLC:

15 Se llevó a cabo la HPLC en un cromatógrafo de HPLC Agilent 1100 equipado con una unidad de detección de UV-vis. El tipo de columna usada fue una Waters XTerra MS C18, 100 x 4,6 mm, 5 µm (FK-CC01 F). El método de gradiente aplicado con eluyente A (agua que contiene el 1% de ácido trifluoroacético) y eluyente B (acetonitrilo) fue tal como sigue: A t = 0 minutos: 95% de A, 5% de B, 20 minutos: 5% de A, 95% de B, 20,5 minutos: 95% de A y 5% de B, 25 minutos: 95% de A, 5% de B. La velocidad de flujo aplicada fue de 1,0 ml por minuto, el volumen de inyección fue de 10 microlitros y la longitud de onda de detección fue de 254 nm.

20 Mediciones de adsorción de vapor de agua (DVS)

25 Se llevaron a cabo mediciones de adsorción dinámica de vapor de agua usando un instrumento SPS11 100n, fabricado por "Projekt Messtechnik" en Ulm, Alemania. Para esto, se pesaron aproximadamente 20 mg de la muestra en un soporte de aluminio y se insertó esto en la cámara de medición del instrumento. Entonces se sometió la muestra a humedades relativas preseleccionadas según un programa definido, determinándose el cambio en la masa a lo largo del tiempo. Se usó el siguiente programa de medición: una h.r. del 50% constante durante dos horas, después se cambia la humedad relativa a una h.r. del 0%, después se cambia la humedad relativa a una h.r. del 96%, constante a una h.r. del 96% durante cuatro horas y después se cambia la humedad relativa a una h.r. del 50% y entonces constante a una h.r. del 50% durante una hora. El conjunto de velocidades de cambio fueron en cada caso del 5% por hora.

30 Disolventes: Para todos los experimentos se usan disolventes de calidad Fluka o Sigma Aldrich. Se secan los disolventes seleccionados usando tamices moleculares de 3 ó 4 Å.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

35 A 51 mg de isonicotinamida y 150 mg de deferasirox se añadieron 100 µl de metanol. Esta mezcla se molió vigorosamente hasta sequedad en un mortero de ágata. Entonces se añadieron otros 100 µl de metanol y se llevó a cabo la molienda. La investigación del material sólido mediante XRPD muestra que se obtiene una nueva forma sólida, es decir, que todavía contiene algo de forma A de deferasirox. Se procesó adicionalmente la mezcla del sistema cristalino de múltiples componentes con forma A de deferasirox mediante la adición de 4 ml de acetona. Se calentó la suspensión resultante brevemente hasta temperatura de reflujo y entonces se agitó a t.a. en un vial abierto permitiendo que aproximadamente 3 ml del disolvente se evaporaran antes de que se separara el sólido mediante filtración. La investigación del material cristalino resultante mediante XRPD muestra un patrón de polvo tal como se muestra en la figura 1 con ubicaciones de pico tal como se proporciona en la tabla 2. Un análisis adicional mediante H-RMN revela una razón molar de aproximadamente 1:1 de deferasirox e isonicotinamida.

Ejemplo 2

45 Se disuelven 882 mg de deferasirox y 290 mg de isonicotinamida en una mezcla de 15 ml de acetona y 3 ml de THF calentando brevemente hasta temperatura de reflujo. Se deja que la disolución se enfríe hasta temperatura ambiente y que se evaporen los disolventes bajo un flujo de nitrógeno con una velocidad de flujo de aproximadamente 50 ml

5 por minuto. Al residuo seco se le añaden 5 ml de acetona y se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante dos horas antes de separar por filtración el sólido. Se investiga el material cristalino obtenido mediante XRPD, TGA, H-RMN y análisis de sorción dinámica de vapor. La espectroscopía de H-RMN del material sólido indica una razón molar de deferasirox con respecto a isonicotinamida de aproximadamente 1:1. El análisis termogravimétrico no muestra pérdida de masa significativa por debajo de 150°C y por tanto se concluye que el cocrystal no es ni un solvato ni un hidrato. La difracción de rayos x de polvo muestra un patrón de XRPD que es característico para el cocrystal de deferasirox - isonicotinamida tal como representa la figura 1 y con ubicaciones de pico tal como se expone en la tabla 2. Se somete a prueba la solubilidad acuosa a temperatura ambiente equilibrando una suspensión de aproximadamente 50 mg del producto sólido en 7 ml de agua purificada a lo largo de tres días. Entonces se filtra la suspensión y se determina la concentración en la disolución mediante HPLC. La solubilidad en agua a 25±2°C es de aproximadamente 32 microgramos por ml. El diagrama de sorción dinámica de vapor de agua se ejemplifica en la figura 2 y se da el contenido en agua a una humedad relativa del 50% y del 95% en la tabla 1.

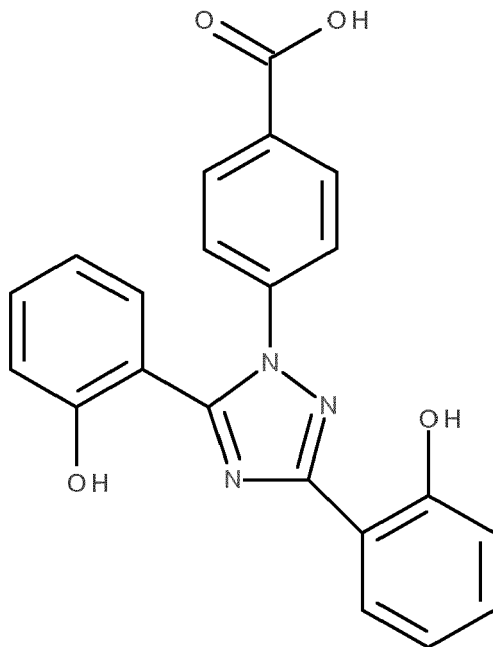
Tabla 2: Ubicaciones de pico de XRPD para el cocrystal de deferasirox - isonicotinamida

ángulo 2θ	espaciado-d, Å	Intensidad cualitativa
4,9	18,2	d
9,6	9,2	f
10,8	8,2	d
12,1	7,3	md
12,8	6,9	md
13,7	6,4	d
14,6	6,0	m
15,6	5,69	mf
16,0	5,53	m
16,2	5,45	m
17,5	5,05	m
17,9	4,95	m
19,4	4,58	d
19,8	4,47	d
21,2	4,19	d
21,7	4,09	d
22,7	3,91	d
24,4	3,65	f
25,5	3,49	m
25,9	3,44	m
26,1	3,41	f
26,2	3,40	f
26,6	3,35	md
26,9	3,31	m
28,2	3,16	m
29,0	3,07	d
30,8	2,90	d
32,3	2,77	d
33,9	2,64	md
35,4	2,53	d
38,1	2,36	md
mf= muy fuerte, f= fuerte, m= media, d= débil, md= muy débil		

15

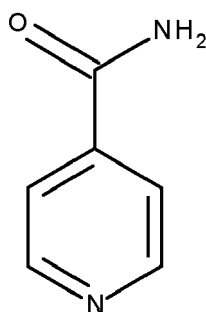
REIVINDICACIONES

1. Cocrystal que comprende un compuesto de fórmula 1 (ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzoico; INN: deferasirox)



fórmula 1

5 y un compuesto de fórmula 2 (isonicotinamida; piridina-4-carboxamida)



fórmula 2.

2. Cocrystal según la reivindicación 1, caracterizado porque la razón molar del compuesto de fórmula 1 y el compuesto de fórmula 2 está en el intervalo de desde 1:0,75 hasta 1:1,25.

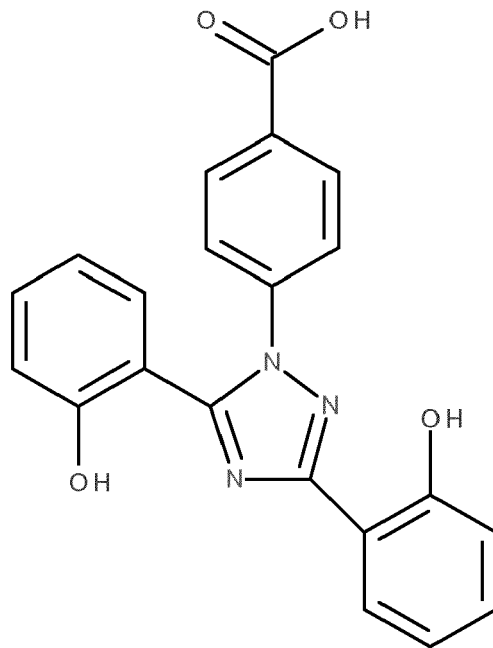
10 3. Cocrystal según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque tiene un patrón de XRPD con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) a 9,6, 14,6, 15,6 y/o 24,4°.

4. Cocrystal según la reivindicación 3, caracterizado porque tiene un patrón de XRPD con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) a 4,9, 9,6, 13,7, 14,6, 15,6, 24,4, 26,1 y/o 26,2°.

15 5. Cocrystal según al menos una de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de sobrecarga de hierro en anemias dependientes de transfusión, en particular talasemia mayor, talasemia intermedia y/o en anemia de células falciformes para reducir la morbilidad y mortalidad en relación con hierro y/o en el tratamiento de hemocromatosis.

6. Procedimiento para obtener el cocrystal según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende las etapas de:

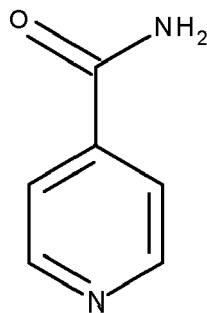
a) proporcionar un compuesto de fórmula 1 (INN: deferasirox)



fórmula 1

en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes;

b) añadir un compuesto de fórmula 2 (isonicotinamida)



fórmula 2

- 5 a la mezcla de la etapa a);
- c) opcionalmente concentrar la composición de la etapa b);
- d) cristalizar;
- e) opcionalmente equilibrar la suspensión obtenida de la etapa d); y
- f) aislar el precipitado obtenido.
- 10 7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque la razón molar del compuesto de fórmula 1 en la etapa a) y el compuesto de fórmula 2 en la etapa b) está en el intervalo de desde 1:0,75 hasta 1:5.
8. Procedimiento según la reivindicación 6 ó 7, caracterizado porque en la etapa b) el compuesto de fórmula 1 se proporciona en forma sólida, o como una disolución en un éter, un alcohol, una cetona, un acetato, de mezcla de disolventes que contiene opcionalmente agua.
- 15 9. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado porque en la etapa d) y/o e) se añaden cristales de siembra.
10. Composición farmacéutica que comprende el cocrystal según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 y

opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Figura 1: XRPD de cocristal de deferasirox - isonicotinamida

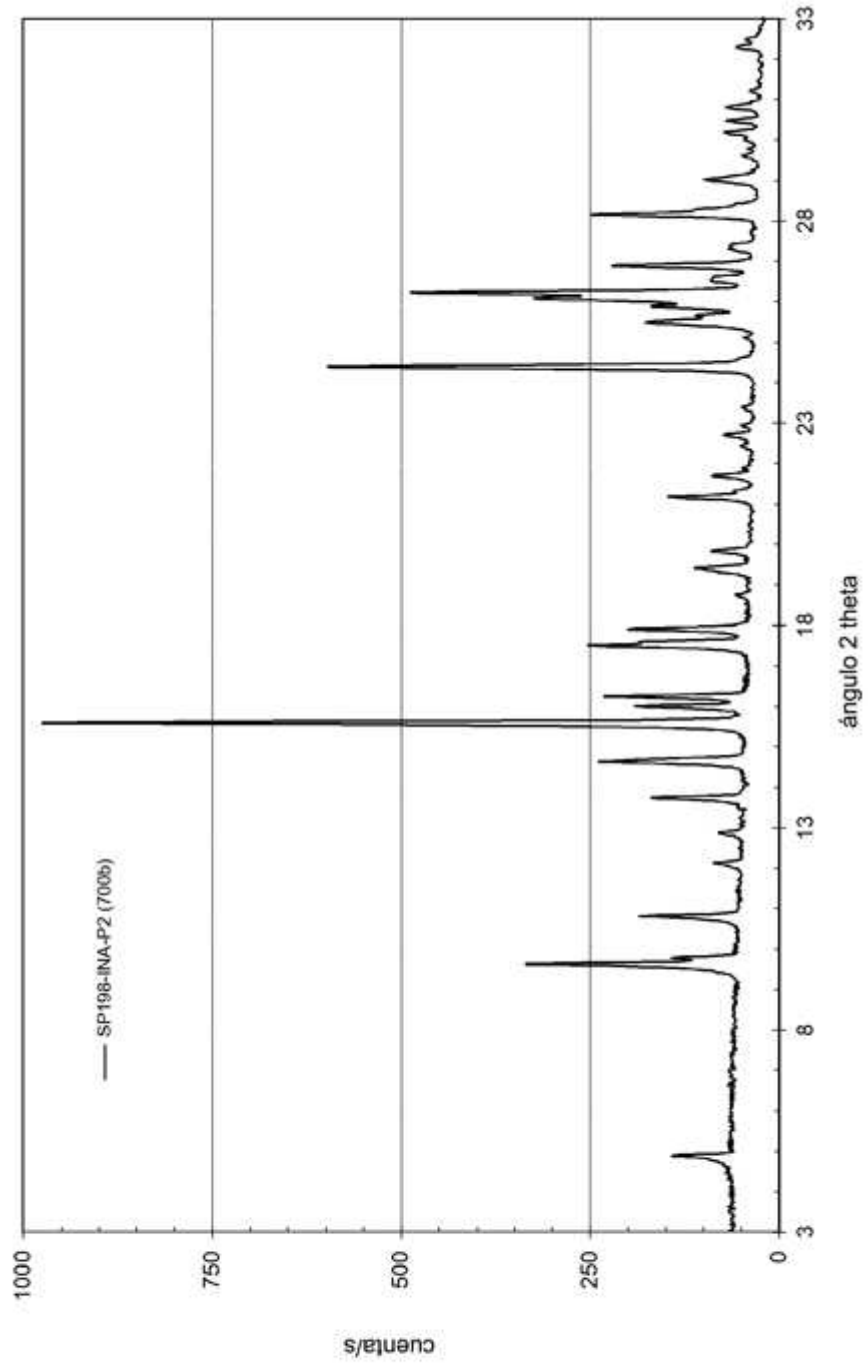


Figura 2: Comportamiento de sorción dinámica de vapor del cocrystal de deferasirox - isonicotinamida y la forma A de deferasirox. La línea discontinua refleja el programa de medición aplicado que implica una velocidad de cambio de humedad relativa del 5% por hora y fases de humedad constante. La línea discontinua de guiones y puntos es el resultado obtenido para la forma A de deferasirox y la línea continua es el resultado para el cocrystal de deferasirox - isonicotinamida ambos medidos en condiciones idénticas.

