

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 752**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5377 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2011 PCT/IB2011/054210**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2012 WO2012038937**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2011 E 11779217 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2618828**

54 Título: **Composición y cocrystal de apreptant L-prolina**

30 Prioridad:

17.06.2011 US 201161498214 P

04.02.2011 US 201161439654 P

23.09.2010 US 385744 P

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

14.06.2017

73 Titular/es:

Nuformix Limited (100.0%)

Edinburgh House St. Johns Innovation Park

Cowley Road

Cambridge, Cambridgeshire CB4 0DS, GB

72 Inventor/es:

HOLLAND, JOANNE;

FRAMPTON, CHRISTOPHER;

CHORLTON, ALAN y

GOODING, DANIEL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 616 752 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

Composición y cocrystal de aprepitant L-prolina

Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas

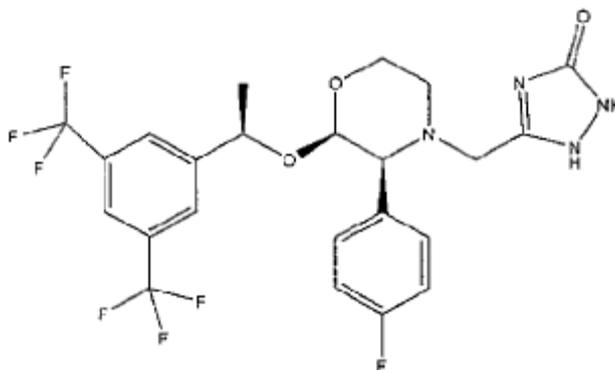
- 5 Se reivindica prioridad a la Solicitud de los Estados Unidos Ser. No. 61/385,744, presentada el 23 de septiembre de 2010; a la Solicitud de los Estados Unidos Ser. No. 61/439,654, presentada el 4 de febrero de 2011; y a la Solicitud de los Estados Unidos Ser. No. 61/498,214, presentada el 17 de junio de 2011.

Campo de la invención

- 10 La invención se refiere a una nueva composición de aprepitant y a un compuesto cristalino que contiene aprepitant, más particularmente, la invención se refiere a una composición de aprepitant L-prolina, un cocrystal de aprepitant L-prolina, a los usos terapéuticos del aprepitant L-prolina o el cocrystal de aprepitant L-prolina, y composiciones farmacéuticas que contienen un cocrystal de aprepitant.

Antecedentes

- 15 Las náuseas y vómitos son comúnmente experimentados por pacientes con cáncer en el transcurso de su enfermedad y tratamiento. Las náuseas y/o vómitos pueden ser el resultado del propio cáncer o de su tratamiento. El aprepitant, 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluoro)-fenil-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metilmorfolina, que se muestra a continuación, es una sustancia antagonista del receptor P/neuroquinina 1 (NK1) utilizado para prevenir de náusea aguda y retardada y vómitos asociados con quimioterapia moderada y altamente emetogénica y para prevenir náuseas y vómitos postoperatorios (PONV).



- 20 Los receptores de neuropéptidos para la sustancia P (neuroquinina-1: NK-1) se distribuyen a través del sistema nervioso de los mamíferos, el sistema circulatorio y los tejidos periféricos y están implicados en la regulación de una serie de procesos biológicos que incluyen la percepción sensorial de la olefacción, visión, dolor, vasodilatación, motilidad gástrica y control del movimiento. Los antagonistas de la sustancia P están siendo estudiados por su
 25 utilidad contra enfermedades neuropsiquiátricas, enfermedades inflamatorias, dolor (incluyendo migraña), enfermedades de la piel, asma y otras enfermedades respiratorias y emesis. Se sabe que la sustancia P es un mediador importante del prurito, también conocido comúnmente como picor. Los estudios han informado de que el aprepitant, como antagonista de la sustancia P, puede tener un efecto terapéutico en el tratamiento del prurito (S. Ständer. "Targeting the neurokinin Receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy" PLoS One. 2010; 5(6) e10968). Los tipos de picor o irritación de la piel incluyen, pero no se limitan a: a) prurito psoriásico, picor por hemodiálisis, prurito acuagénico y picor causado por trastornos de la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto),
 30 trastornos sistémicos, neuropatía, factores psicogénicos o una mezcla de los mismos; b) picor causado por reacciones alérgicas, picaduras de insectos, hipersensibilidad (por ejemplo, piel seca, acné, eczema, psoriasis), condiciones inflamatorias o lesiones; c) picor asociado con vestibulitis vulvar; y d) irritación de la piel o efecto inflamatorio por la administración de otro agente terapéutico tal como, por ejemplo, antibióticos, antivirales y
 35 antihistamínicos.

- Se ha demostrado que los receptores NK1 están sobreexpresados en un amplio intervalo de células tumorales y que los antagonistas del receptor NK1, tales como aprepitant, al unirse a estos receptores pueden inhibir la proliferación de células tumorales, la angiogénesis y la migración de células tumorales. Los estudios in vitro han demostrado la efectividad del aprepitant en una gama de líneas celulares de cáncer incluyendo melanoma maligno, neuroblastoma, páncreas, líneas de células de carcinoma gástrico y de colon. Estos estudios sugieren el potencial del aprepitant
 40 como un fármaco antitumoral de amplio espectro (M. Muñoz. "The NK-1 receptor antagonist aprepitant as a broad spectrum antitumor drug" Invest New Drugs. 2010 Apr; 28(2): 187-93).

La sustancia P se ha implicado en la respuesta al estrés, así como en los comportamientos relacionados con la recompensa (P. W. Mantyh, Brain Research, 1987, 307: 147-165). Actualmente se están realizando ensayos clínicos para investigar si aprepitant, como antagonista de la sustancia P, podría tener un efecto positivo en los antojos y la dependencia asociados con sustancias adictivas tales como el alcohol, la cocaína, los opioides, el cannabis y el tabaco.

El aprepitant se clasifica por el sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS) como un fármaco de Clase IV, lo que indica que es un API de baja solubilidad y baja permeabilidad. Los API con una baja solubilidad en agua suelen caracterizarse por una baja absorción y una baja biodisponibilidad. El aprepitant es un sólido cristalino de color blanco crema que es escasamente soluble en etanol y acetato de isopropilo, ligeramente soluble en acetonitrilo, pero prácticamente insoluble en agua. El aprepitant se identifica por el número de registro CAS: 170729-80-3. El aprepitant se describe en la solicitud PCT WO 95/16679 junto con un proceso para su preparación. Véanse también las Patentes de los Estados Unidos 5,719,147; 6,048,859; y 6,235,735. La Patente de los Estados Unidos 6,096,742 describe las formas polimórficas de aprepitant.

Actualmente, el aprepitant está aprobado para la prevención de náuseas y vómitos asociados con quimioterapia y también para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios. Se comercializa por Merck & Co., Inc. como cápsulas que contienen 40 mg, 80 mg y 125 mg de aprepitant para administración oral. El aprepitant se desarrolló y actualmente se comercializa como una formulación de nanopartículas para superar sus pobres características de solubilidad/permeabilidad. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos 5,145,684. Pero, incluso con una formulación de nanopartículas, la biodisponibilidad absoluta media de aprepitant es todavía sólo 60-65%.

Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar nuevas formas de aprepitant que tengan mejor disolución, solubilidad y/o mayor biodisponibilidad. La composición y cocrystal de aprepitant de esta invención responde a tales necesidades.

Aunque la eficacia terapéutica es la principal preocupación para un ingrediente farmacéutico activo (API), la forma de sal y estado sólido (esto es, la forma cristalina o amorfa) de un fármaco candidato puede ser crítica para sus propiedades farmacológicas, tales como la biodisponibilidad, y su desarrollo como API viable. Recientemente, se han utilizado formas cristalinas de API para alterar las propiedades fisicoquímicas de una API particular. Cada forma cristalina de un candidato a fármaco puede tener diferentes propiedades de estado sólido (físico y químico). Las diferencias en las propiedades físicas exhibidas por una nueva forma sólida de una API (tal como un cocrystal o polimorfo del compuesto terapéutico original) afectan parámetros farmacéuticos tales como estabilidad de almacenamiento, compresibilidad y densidad (importante en la formulación y fabricación del producto) y solubilidad y velocidades de disolución (factores importantes para determinar la biodisponibilidad). Debido a que estas propiedades físicas prácticas están influenciadas por las propiedades de estado sólido de la forma cristalina de la API, pueden afectar significativamente la selección de un compuesto como una API, la forma de dosificación farmacéutica final, la optimización de los procesos de fabricación y la absorción en el cuerpo. Además, encontrar la forma de estado sólido más apropiada para el desarrollo adicional de fármacos puede reducir el tiempo y el coste de ese desarrollo.

La obtención de formas cristalinas de una API es extremadamente útil en el desarrollo de fármacos. Permite una mejor caracterización de las propiedades químicas y físicas del candidato a fármaco. También es posible conseguir las propiedades deseadas de una API particular formando un cocrystal del API y un coformador. Las formas cristalinas tienen a menudo mejores propiedades químicas y físicas que la base libre en su estado amorfo. Tales formas cristalinas pueden, como con el cocrystal de la invención, poseer propiedades farmacéuticas y farmacológicas más favorables o ser más fáciles de procesar que las formas conocidas de la propia API. Por ejemplo, un cocrystal puede tener diferentes propiedades de disolución y solubilidad que el propio API y se puede utilizar para suministrar terapéuticamente los API. Las nuevas formulaciones de fármaco que comprenden un cocrystal de un API dado pueden tener propiedades superiores sobre sus formulaciones de fármaco existentes. También pueden tener una mejor estabilidad al almacenamiento.

Otra propiedad de estado sólido potencialmente importante de un API es su velocidad de disolución en fluido acuoso. La velocidad de disolución de un ingrediente activo en el fluido estomacal del paciente puede tener consecuencias terapéuticas ya que afecta la velocidad a la que un ingrediente activo administrado oralmente puede llegar al torrente sanguíneo del paciente.

Un cocrystal de un API es una composición química distinta del API y coformador(es) y generalmente posee propiedades cristalográficas y espectroscópicas distintas cuando se compara con las del API y coformador(es) individualmente. Las propiedades cristalográficas y espectroscópicas de las formas cristalinas se miden por lo general mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD) y cristalografía de rayos X de cristal único, entre otras técnicas. Los cocrystal a menudo también muestran comportamiento térmico distinto. El comportamiento térmico se mide en el laboratorio mediante técnicas tales como el punto de fusión capilar, el análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Resumen de la invención

5 La invención se refiere a una composición 1:1:1 de aprepitant L-prolina hidrato y a un cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O, así como composiciones farmacéuticas que lo contienen y un portador farmacéuticamente aceptable. El cocrystal tiene una mejor velocidad de disolución que el aprepitant. La composición 1:1:1 aprepitant L-prolina H₂O y el cocrystal se pueden utilizar del mismo modo que el aprepitant para tratar o prevenir trastornos relacionados con emesis, una enfermedad neuropsiquiátrica, una enfermedad inflamatoria, dolor, cáncer, una enfermedad de la piel, picor, una enfermedad respiratoria o una adicción.

Breve descripción de las figuras

- La figura 1 muestra un patrón de XRPD para el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O.
- La figura 2 muestra un dibujo de ORTEP de la molécula A del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 100 K.
- 10 La figura 3 muestra un dibujo de ORTEP de la molécula B del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 100 K.
- La figura 4 muestra un diagrama de empaquetamiento del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 100K.
- La figura 5 muestra un patrón de XRPD calculado para el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 100K.
- La figura 6 muestra un dibujo de ORTEP del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 294 K.
- La figura 7 muestra un diagrama de empaquetamiento del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 294 K.
- 15 La figura 8 muestra un patrón de XRPD calculado para el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 294 K.
- La figura 9 muestra una traza de DSC para el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O.
- La figura 10 muestra una traza de TGA para el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O.
- La figura 11 muestra el espectro de ¹H RMN de cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O.
- 20 La figura 12 muestra el espectro de ¹³C RMN en estado sólido del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O registrado utilizando el desfase dipolar.
- La figura 13 muestra los perfiles medios de disolución, durante los primeros 30 minutos, para el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O y el aprepitant cristalino en agua destilada que contiene SDS al 2.2%.
- La figura 14 muestra una superposición de los patrones de XRPD del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O en diversos puntos de tiempo durante un estudio de estabilidad acelerada de 6 meses a 40°C/75% de RH.

25 Descripción detallada

La invención se refiere a mejoras de las propiedades fisicoquímicas y/o farmacéuticas del aprepitant. En este documento se describe una nueva composición de aprepitant, 1:1:1 de aprepitant L-prolina hidratada y un cocrystal de aprepitant, un cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O. El cocrystal tiene una velocidad de disolución mejorada sobre el propio aprepitant cristalino y no requiere formulación como nanopartículas. A continuación, se describen los usos terapéuticos de este cocrystal de aprepitant, así como composiciones terapéuticas que contienen el cocrystal. A continuación, se describe el cocrystal y los métodos utilizados para caracterizarlo.

30

Usos terapéuticos de la composición y cocrystal de aprepitant

La invención se refiere además al uso terapéutico de la composición y cocrystal de aprepitant de la invención, cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O, para tratar o prevenir emesis, por ejemplo, vómitos y/o náuseas como se ha discutido anteriormente. La composición o cocrystal de aprepitant de la invención se puede utilizar también para tratar enfermedades neuropsiquiátricas, enfermedades inflamatorias, dolor (incluyendo migraña), cánceres, enfermedades de la piel, picor, asma y otras enfermedades respiratorias, trastornos de adicción tales como alcoholismo, también discutidos anteriormente. De acuerdo con lo anterior, la invención se refiere a un método para tratar dicho trastorno que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de aprepitant L-prolina H₂O 1:1:1 o de administrar a un paciente que lo necesite una composición terapéutica que contiene la composición o cocrystal de aprepitant de la invención. Además, la invención se refiere al cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O o un aprepitant L-prolina hidrato 1:1:1 para el uso en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con la emesis, una enfermedad neuropsiquiátrica, una enfermedad inflamatoria, dolor, cáncer, una enfermedad de la piel, picor, una enfermedad respiratoria o una adicción.

35

40

45

El término "tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una afección o trastorno en un mamífero, incluyendo: prevenir o proteger contra la afección o trastorno, es decir, hacer que los síntomas clínicos no se desarrollen; inhibir la afección o trastorno, es decir, detener o suprimir el desarrollo de síntomas clínicos; y/o aliviar la afección o trastorno (incluyendo el alivio del malestar asociado con la afección o trastorno), es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos. Los expertos en la técnica entenderán que en la medicina humana no siempre es posible distinguir entre "prevenir" y "suprimir" ya que el evento o eventos inductivos finales pueden ser desconocidos, latentes o el paciente no se ha determinado hasta bien después de la ocurrencia del evento o eventos. Por consiguiente, como se utiliza en este documento, el término "profilaxis" se entiende como un elemento de "tratamiento" para abarcar tanto "prevenir" como "suprimir" la afección o trastorno. El término "protección" pretende incluir la "profilaxis".

Composiciones farmacéuticas que contienen la composición y cocrystal de aprepitant

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O de acuerdo con la invención y un portador farmacéuticamente aceptable (también conocido como un excipiente farmacéuticamente aceptable). Como se ha mencionado anteriormente, estas composiciones farmacéuticas son terapéuticamente útiles para tratar o prevenir trastornos, tales como los discutidos anteriormente, relacionados con emesis, una enfermedad neuropsiquiátrica, una enfermedad inflamatoria, dolor, cáncer, una enfermedad de la piel, picor, una enfermedad respiratoria, o una adicción. Además, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas como las descritas que comprenden aprepitant L-prolina H₂O cocrystal 1:1:1 o aprepitant L-prolina hidrato 1:1:1 para el uso en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con emesis, una enfermedad neuropsiquiátrica, una enfermedad inflamatoria, dolor, cáncer, una enfermedad de la piel, picor, una enfermedad respiratoria o una adicción.

Una composición farmacéutica de la invención puede estar en cualquier forma farmacéutica que contenga la composición o cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O de acuerdo con la invención. La composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión líquida, inyectable, tópica o transdérmica. Se pueden preparar composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden el aprepitant L-prolina hidrato 1:1:1 de la invención. Las composiciones farmacéuticas contienen generalmente, por ejemplo, aproximadamente 1% a aproximadamente 99% en peso de la composición o cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O de la invención y, por ejemplo, de 99% a 1% en peso de al menos un excipiente farmacéutico apropiado. En una realización, la composición puede estar entre aproximadamente 5% y aproximadamente 75% en peso de la composición o cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O de la invención con el resto siendo al menos un excipiente farmacéutico apropiado o al menos un otro adyuvante, como se describe a continuación.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz de la composición o cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O de acuerdo con la invención" es la que se correlaciona con aproximadamente 25 - aproximadamente 250 mg del propio aprepitant. Como se comentó anteriormente, el aprepitant se comercializa como cápsulas de 40 mg, 80 mg y 125 mg o un inyectable de 115 mg por Merck & Co., Inc. bajo la marca comercial Emend®. El producto Emend® se prescribe para prevenir las náuseas y vómitos del primer día relacionados con la quimioterapia y continúa previniendo las náuseas tardías que pueden ocurrir hasta 5 días después del tratamiento. Las dosis típicas son aproximadamente 125 mg 1 hora antes de la quimioterapia el día 1, a continuación, 80 mg 1 hora antes de la quimioterapia los días 2 y 3. Ficha técnica de EMEND®.

La cantidad real requerida para el tratamiento de cualquier afección o trastorno particular o cualquier paciente particular puede depender de una variedad de factores incluyendo, por ejemplo, el estado patológico que se está tratando y su gravedad; la composición farmacéutica específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo de administración; el tiempo de administración; la ruta de administración; y la velocidad de excreción de aprepitant; la duración del tratamiento; cualquier fármaco utilizado en combinación o coincidiendo con el compuesto específico empleado; y otros factores de este tipo bien conocidos en las artes médicas. Estos factores se discuten en Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Tenth Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001.

Dependiendo del tipo de composición farmacéutica, el portador farmacéuticamente aceptable puede ser elegido entre uno cualquiera o una combinación de portadores conocidos en la técnica. La elección del portador farmacéuticamente aceptable depende de la forma farmacéutica y del método de administración deseado que se vaya a utilizar. Para una composición farmacéutica de la invención, es decir una que tiene el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O de la invención, se debe elegir un portador que mantenga la forma cristalina. En otras palabras, el portador no debe alterar sustancialmente el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O. Tampoco debe ser de otro modo incompatible el portador con el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O utilizado, tal como produciendo cualquier efecto biológico indeseable o de otra manera interactuando de manera deletérea con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéutica. Debido a que, como se muestra en el estudio de disolución que sigue, una vez disuelto el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O permanece en solución sin reprecipitación de aprepitant, composición 1:1:1 de aprepitant L-prolina hidrato de la invención se puede utilizar para preparar formulaciones líquidas de aprepitant.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por métodos conocidos en la formulación farmacéutica, por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). En una forma de dosificación sólida, el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O se puede mezclar con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, citrato de sodio o fosfato dicálcico o (a) agentes de carga o extendedores, tales como, Por ejemplo almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, derivados de celulosa, almidón, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica; (c) humectantes, tales como, por ejemplo, glicerol, (d) agentes desintegrantes tales como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, croscarmelosa de sodio, silicatos complejos y carbonato de sodio, (e) retardantes de la solución, tales como, por ejemplo, parafina, (f) aceleradores de la absorción, tales como, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, estearato de magnesio y similares, (h) adsorbentes tales como, por ejemplo, caolín y bentonita, y (i) lubricantes, tales como, por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores. Otras formulaciones apropiadas para la administración oral pueden estar en forma de unidades discretas como cápsulas, sobres o comprimidos para deshacer en la boca, en forma de un

polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o líquido no acuoso, tal como etanol o glicerol; o en forma de una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. Un bolo, electuario o pasta también puede ser relevante. Los aceites apropiados pueden ser aceites comestibles, tales como, por ejemplo, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete. Los agentes de dispersión o suspensión apropiados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas o naturales tales como tragacanto, alginato, acacia, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, gelatina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómeros y polivinilpirrolidona.

Adyuvantes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica de formulación farmacéutica también se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas de la invención. Estos incluyen, pero no se limitan a, agentes conservantes, humectantes, de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, perfumantes, emulsionantes y dispensadores. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. Si se desea, una composición farmacéutica de la invención también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes reguladores de pH, antioxidantes y similares, tales como, por ejemplo, ácido cítrico, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilado, etc.

Las formas de dosificación sólidas como las descritas anteriormente se pueden preparar con revestimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden contener agentes pacificantes, y también pueden ser de tal composición que liberan el compuesto o compuestos activos en una cierta parte del tracto intestinal de una manera retardada. Ejemplos no limitativos de composiciones embebidas que se pueden utilizar son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilado, ésteres de polioxietileno sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias, y similares. Las formas de dosificación líquidas pueden ser acuosas, pueden contener un solvente farmacéuticamente aceptable, así como excipientes de forma de dosificación líquida tradicionales conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, agentes reguladores, aromatizantes, edulcorantes, conservantes y agentes estabilizantes.

Las composiciones para administraciones rectales son, por ejemplo, supositorios que se pueden preparar mezclando el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O, por ejemplo, con excipientes o portadores no irritantes apropiados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o un supositorio que puede ser sólido a temperaturas ordinarias pero puede ser líquido a temperatura corporal y, por consiguiente, fundirse mientras está en una cavidad corporal apropiada y liberar el componente activo en la misma.

Las composiciones apropiadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas tales como linimentos, lociones, geles, aplicantes, emulsiones de aceite en agua o agua en aceite tales como cremas, ungüentos, pastas o espumas; o soluciones o suspensiones tales como gotas, como es conocido en la técnica. La composición de la invención destinada a la administración tópica, en cuyo caso el portador puede comprender adecuadamente una solución, emulsión, ungüento o base de gel. El portador o base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: petrolato, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol y emulsionantes y estabilizantes. Los agentes espesantes pueden estar presentes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si se destina a administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de la invención de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% p/v (peso por unidad de volumen).

Debido a que el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O se puede mantener durante la preparación, se prefieren las formas de dosificación sólidas para la composición farmacéutica de la invención. Se pueden utilizar formas de dosificación sólidas para administración oral, que incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un excipiente inerte, farmacéuticamente aceptable (también conocido como un portador farmacéuticamente aceptable). La composición y cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O de acuerdo con la invención se puede utilizar también para formular composiciones farmacéuticas líquidas o inyectables. La administración del compuesto o cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada se puede llevar a cabo a través de cualquiera de los modos de administración aceptados o agentes para servir a utilidades similares. Por lo tanto, la administración puede ser, por ejemplo, por vía oral, bucal, nasal, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), tópica, transdérmica, intravaginal, intravesical, intrasistémica o rectal, en forma de polvo sólido, semisólido, liofilizado, o formas de dosificación líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, pastillas, cápsulas de gelatina elástica blanda y dura, polvos, soluciones, suspensiones o aerosoles, o similares, tales como por ejemplo en formas de dosificación unitarias apropiadas para administración sencilla de dosificaciones precisas. Una ruta de administración puede ser la administración oral, utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente que se puede ajustar de acuerdo con el grado de gravedad de la afección que se va a tratar.

Ejemplos

Se utilizaron los siguientes métodos analíticos para caracterizar el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina N₂O de la invención:

20 Caracterización de la difracción de rayos X en polvo: Se adquirieron patrones de difracción de rayos X en polvo para las muestras en un difractorómetro Bruker D8 utilizando radiación CuK α (40kV, 40mA), goniómetro θ -2 θ , ranuras de recepción V4, un monocromador Ge y un detector de Lynxeye. El instrumento se verifica con un patrón Corundum certificado (NIST 1976). Los datos se recopilaron a temperatura ambiente en un intervalo angular de 2° a 42° 20 utilizando un tamaño de paso de 0.05°2 θ y un tiempo de paso de 0.5 segundos. Se prepararon muestras en condiciones ambientales como muestras de placas planas utilizando polvo como se recibió sin molienda. Aproximadamente, 35 mg de la muestra se empaquetaron suavemente en un corte de cavidad en una oblea de silicio pulida de fondo cero (510). Todas las muestras se analizaron utilizando Difracc Plus EVA v11.0.0.2 o v13.0.0.2.

30 Difracción de rayos X de un cristal único (SCXRD): Los datos se recopilaron sobre una fuente de difracción de Oxford SuperNova Dual, Cu a cero, difractorómetro Atlas CCD equipado con un dispositivo de refrigeración Oxford Cryosystems Cryostream. Las estructuras se resolvieron utilizando el programa Bruker SHELXTL y se afinaron con el programa SHELXTL como parte de la suite Bruker SHELXTL. A menos que se indique lo contrario, los átomos de hidrógeno unidos al carbono se colocaron geoméricamente y se permitió afinar con un parámetro de desplazamiento isotrópico de montaje. Los átomos de hidrógeno unidos a un heteroátomo se localizaron en una diferencia de síntesis de Fourier y se les permitió afinar libremente con un parámetro de desplazamiento isotrópico.

40 Análisis térmico - Calorimetría diferencial de barrido (DSC): Los datos de DSC se recopilaron en un instrumento TA Q2000 equipado con un muestreador automático de 50 posiciones. La calibración para la capacidad térmica se realizó utilizando zafiro y la calibración para la energía y la temperatura se realizó utilizando indio certificado. Por lo general se calentaron 0.8-1.2 mg de cada muestra, en una bandeja de aluminio perforada con pasador, a 10°C/min de 25°C a 350°C. Se mantuvo una purga de nitrógeno seco a 50 mL/min sobre la muestra. El software de control de instrumentos fue Advantage for Q series v2.8.0.392 y Thermal Advantage v4.8.3. Todos los análisis de datos se realizaron utilizando el software Universal Analysis v4.3A.

45 Análisis Termo-Gravimétrico (TGA): Los datos de TGA se recopilaron en un TA Instruments Q500 TGA, equipado con un muestreador automático de 16 posiciones. La temperatura del instrumento fue calibrada con Alumel certificado. Por lo general se cargaron 5-30 mg de cada muestra en una bandeja de platino previamente tarada y una bandeja DSC de aluminio, y se calentó a 10°C/min desde la temperatura ambiente hasta 350°C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 60 mL/min sobre la muestra. El software de control de instrumentos fue Advantage para Q Series v2.8.0.392 y Thermal Advantage v4.8.3

50 Solución RMN del protón: Los espectros de ¹H-RMN se registraron en un espectrómetro Bruker de 400 MHz equipado con un muestreador automático y controlado por una consola DRX400. Las muestras se disolvieron en d₆-DMSO para análisis. Los datos se adquirieron utilizando ICON-RMN v4.0.4 (compilación 1) que funcionaba con Topspin v1.3 (nivel de ajuste 8) utilizando los experimentos cargados con Bruker estándar.

55 Determinación del agua por titulación de Karl Fischer (KF): Se midió el contenido de agua de cada muestra en un coulombímetro Mettler Toledo DL39 utilizando el reactivo Hydranal Coulomat AG y una purga de argón. Las muestras sólidas pesadas se introdujeron en el recipiente sobre una bandeja de TGA de platino que estaba conectada a un subbaseal para evitar la penetración de agua. Se utilizaron aproximadamente 10 mg de muestra por titulación y se hicieron tres determinaciones por triplicado.

5 ^{13}C RMN de estado sólido: Los espectros de ^{13}C RMN se obtuvieron a temperatura ambiente utilizando un espectrómetro Varian VNMRS que funcionaba a 100.56 MHz para ^{13}C y una sonda giratoria de ángulo mágico de 6 mm (rotor o.d.). Los espectros se adquirieron a temperatura ambiente utilizando un experimento de hilatura de ángulo mágico de polarización cruzada desacoplado de protón y bajo las condiciones de adquisición de reciclo 3.5 s, tiempo de contacto 5 ms y a una velocidad de centrifugación de 6.8 KHz. Los espectros se registraron utilizando la edición espectral de "desfase dipolar" con un retardo de desfase de 50 μs . La referencia espectral fue con respecto al tetrametilsilano externo puro (ajustando la línea de alta frecuencia de adamantano a 38.5 ppm).

10 Estudio de estabilidad caracterización de la difracción de rayos X en polvo: Se recolectaron los patrones de difracción de rayos X en polvo en los puntos de tiempo requeridos en un difractómetro PANalytical utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$ (45kV, 40mA), goniómetro θ - θ , espejo de enfoque, ranura de divergencia (1/2"), las ranuras de soler en el haz tanto incidente como divergente (4 mm) y un detector PIXcel. El software utilizado para la recopilación de datos fue X'Pert Data Collector, versión 2.2f y los datos se presentaron utilizando X'Pert Data Viewer, versión 1.2d. La verificación de los instrumentos se realizó utilizando un estándar de silicio y ácido benzoico, realizado con el mismo programa de lotes que se enumeran a continuación para el análisis de muestras. Las muestras se realizaron bajo condiciones ambientales y se analizaron mediante XRPD de lámina de transmisión, utilizando el polvo tal como se recibió. Aproximadamente 2-5 mg de la muestra se montaron en una placa de muestra de 96 posiciones soportada sobre una película de poliimida (Kapton, 12.7 μm de espesor) La altura de la placa (Z) se ajustó a 9 mm. Los datos se recopilaron en el intervalo de 3-40° 2 θ con una exploración continua (velocidad de 0.2.2 θ /s).

Ejemplo 1: cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O

20 1.1 Preparación de un cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O

El lote del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O utilizado para la caracterización se preparó de la siguiente manera:

25 Se pesaron aprepitant (300 mg) y L-prolina (64.6 mg) en un vial de vidrio. Se adicionó nitrometano (1.5 mL) al vial. La suspensión resultante se colocó en un agitador y se maduró durante 5 días (RT a 50°C en un ciclo de 8 horas, calentando a 50°C durante 4 horas y a continuación, enfriando a RT durante 4 horas más). El producto se filtró después bajo vacío y los cristales resultantes se secaron en una estufa de vacío a 40°C, durante una noche.

1.2 Caracterización XRPD de un cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O

30 El patrón XRPD experimental del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O se muestra en la figura 1. La Tabla 1 enumera los ángulos, $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ y la separación d de los picos identificados en el patrón XRPD experimental de la figura 1. La lista completa de picos, o un subconjunto de los mismos, puede ser suficiente para caracterizar el cocrystal. Por ejemplo, el cocrystal puede estar caracterizado por al menos tres picos seleccionados de los picos a 6.4, 9.4, 11.9, 12.9, 4.6 y 18.8 $^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ así como por un patrón de XRPD sustancialmente similar al de la figura 1.

Tabla 1

Ángulo $^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$	Valor d Angstrom	% de intensidad
6.4	13.80	27.90
7.6	11.65	9.80
9.4	9.37	28.30
10.0	8.83	6.20
11.9	7.45	96.80
12.2	7.22	10.10
12.9	6.88	37.30
13.5	6.55	23.70
13.8	6.42	12.90
14.6	6.05	70.90

ES 2 616 752 T3

15.3	5.80	22.60
16.1	5.50	6.70
16.8	5.27	6.40
17.5	5.06	40.50
18.0	4.91	47.50
18.8	4.70	31.60
19.4	4.58	96.50
20.0	4.43	62.10
20.6	4.32	82.60
21.2	4.18	100.00
21.5	4.12	18.90
21.7	4.10	15.70
22.8	3.90	17.10
23.1	3.85	16.30
23.4	3.81	22.50
23.7	3.75	10.00
24.0	3.70	9.00
24.3	3.66	20.90
24.7	3.60	17.40
24.9	3.57	10.00
25.7	3.46	6.20
25.9	3.43	12.20
26.4	3.38	13.00
26.9	3.31	16.00
27.2	3.28	6.00
27.7	3.22	9.50
28.1	3.17	6.40
28.4	3.14	5.80
29.2	3.05	6.00
29.5	3.03	12.60
30.1	2.97	8.60
30.8	2.90	7.30
31.7	2.82	11.70

32.2	2.77	5.50
32.4	2.76	6.40
33.3	2.69	5.60
34.0	2.64	8.60
34.8	2.58	9.00
35.5	2.52	8.50
36.0	2.49	5.50
36.7	2.45	5.10
37.3	2.41	9.50
38.7	2.33	4.30
38.9	2.31	5.70
39.9	2.26	4.80

1.3 Caracterización SCXRD de un cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O

El cristal utilizado para la determinación de la estructura monocristal se preparó de la siguiente manera:

- 5 Aproximadamente 20 mg (estimado a ojo) del lote del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O preparado como se ha descrito previamente se colocó en un vial de HPLC de vidrio y se adicionó 1 mL de nitrometano. La muestra se colocó en un agitador a 50°C durante aprox. 30 minutos antes de retirar y filtrar rápidamente en un vial de vidrio limpio. El vial se cubrió con una película que después se perforó para permitir la evaporación lenta y la formación de cristales. Se aisló un cristal único apropiado a partir de los cristales formados por este método.
- 10 Los datos de cristal único y los parámetros de refinamiento de estructura para la estructura medida a 100 K se presentan en la Tabla 2, a continuación. En la unidad asimétrica de la estructura cristalina, etiquetada como molécula A y molécula B, hay dos moléculas de cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O. Los diagramas de ORTEP del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O para ambas moléculas A y B se muestran en las figuras 2 y 3 respectivamente. La figura 2 es una vista de la molécula A del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 100 K mostrando el esquema de numeración empleado. La figura 3 es una vista de la molécula B del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 100 K mostrando el esquema de numeración empleado. En las figuras 2 y 3, los elipsoides de desplazamiento atómico anisotrópico para los átomos que no son de hidrógeno se muestran al nivel de probabilidad del 50%. Los átomos de hidrógeno se muestran con un radio arbitrariamente pequeño. En la figura 4 se muestra un diagrama de empaquetamiento para el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 100 K, con enlaces de hidrógeno mostrados en forma de líneas discontinuas, observados en el eje a de la celda unitaria.
- 15
- 20 El diagrama de XRPD calculado basado en los datos y estructura de cristal único para el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 100 K se muestra en la figura 5. También se observa que hay algunos pequeños cambios de temperatura en algunos de los picos debido al hecho de que el patrón de XRPD experimental se recogió a temperatura ambiente y el patrón de XRPD calculado se deriva de datos recogidos a 100 K. También hay pequeñas diferencias de intensidad debido a los efectos de orientación preferidos, presentes en el patrón experimental.
- 25 Se pueden observar ligeras diferencias entre el XRPD experimental de temperatura ambiente (figura 1) y el patrón de XRPD calculado obtenido a partir de los datos de cristal único a 100 K (figura 5). Se recogió un segundo conjunto de datos de SCXRD sobre el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente 294 K.
- 30 Los datos de cristal único y los parámetros de refinamiento de estructura para la estructura medida a 294 K se presentan en la Tabla 3, a continuación. Hay una sola molécula de cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O en la unidad asimétrica de la estructura cristalina. Un diagrama ORTEP del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O se muestra en la figura 6. La figura 6 es una vista de la molécula A del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 294 K que muestra el esquema de numeración empleado. Los elipsoides de desplazamiento atómico anisotrópico para los átomos que no son de hidrógeno se muestran al nivel de probabilidad del 30%. Los átomos de hidrógeno se muestran con un radio arbitrariamente pequeño. En la figura 7 se muestra un diagrama de empaquetamiento para el
- 35

cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 294 K, con enlaces de hidrógeno mostrados en forma de líneas discontinuas, vistos hacia abajo en el eje α de la celda unitaria.

5 Los datos de cristal presentados en las Tablas 2 y 3 también se pueden utilizar para caracterizar el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O de la invención. El cocrystal puede estar caracterizado por parámetros tales como su grupo espacial o sus dimensiones de celdas unitarias, por ejemplo, por un grupo espacial $P2_12_1$ a una temperatura de aproximadamente 294 K; o dimensiones de celdas unitarias de $a = 9.1963(4)$ Å, $b = 12.8332(9)$ Å, $c = 27.4289(19)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, y $\gamma = 90^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 294 K.

10 El patrón de XRPD calculado basado en los datos y estructura de cristal único para el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 294 K se muestra en la figura 8. Se puede observar que en este caso existe un buen acuerdo entre el patrón de XRPD experimental recogido a temperatura ambiente y el patrón de XRPD calculado se deriva de datos recogidos a 294 K. Existen pequeñas diferencias de intensidad debido a los efectos de orientación preferidos presentes en el patrón experimental.

Tabla 2

Fórmula molecular	C ₂₈ H ₃₂ N ₅ O ₆ F ₇
Peso molecular	667.59
Sistema de Cristal	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1$
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 9.1229(2)$ Å
	$b = 26.7988(5)$ Å
	$c = 12.6369(2)$ Å
	$\alpha = 90^\circ$
	$\beta = 92.82612^\circ$
	$\gamma = 90^\circ$
Volumen de la celda	$V = 3085.75(10)$ Å ³
Z	4
Temperatura	100(1)K
Longitud de onda de radiación/tipo	1.54178/CuK α
Número de reflexiones recopiladas	28161
Número de reflexiones observadas, ($I > 2\sigma(I)$)	26157
Resolución, máx. 2θ , Completitud	0.80Å, 150.0°, 98.9%
wR^2 (todos los datos)	0.1176
R_1 ($I > 2\sigma(I)$)	0.0421
Bondad de Ajuste	1.007
Parámetro Flack	-0.06(6)
Densidad residual (Max. Mín.), eÅ ⁻³	0.450, -0.367
Morfología	Varilla incolora

Tabla 3

Fórmula molecular	C ₂₈ H ₃₂ N ₅ O ₆ F ₇
Peso molecular	667.59
Sistema de Cristal	Ortorómbico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensiones de la celda unitaria	<i>a</i> = 9.1963(4) Å
	<i>b</i> = 12.8332(9) Å
	<i>c</i> = 27.4289(19) Å
	α = 90°
	β = 90°
	γ = 90°
Volumen de la celda	<i>V</i> = 3237.1(3) Å ³
Z	4
Temperatura	294(1) K
Longitud de onda de radiación/tipo	1.54178/CuK α
Número de reflexiones recopiladas	30624
Número de reflexiones únicas	6588
R _{int}	0.0427
Número de reflexiones observadas, (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>))	5218
Resolución, máx. 2 θ , Completitud	0.80Å, 150.0°, 99.4%
wR ² (todos los datos)	0.1875
R ₁ (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>))	0.0568
Bondad de Ajuste	1.005
Parámetro Flack	0.1(2)
Densidad residual (Max. Mín.), eÅ ⁻³	0.182, -0.169
Morfología	Varilla incolora

1.4 DSC del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O

5 La curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC) obtenida para el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O se muestra en la figura 9. Se observa una endotermia amplia en el intervalo de temperaturas de 125-170°C seguido por una endotermia con una temperatura de inicio de 220.9°C y un máximo de pico de 224.0°C.

1.5 TGA del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O

En la curva del análisis gravimétrico térmico (TGA), figura 10, se puede observar que hay una pérdida de peso del 2.7% en el intervalo de temperatura de 100-190°C que corresponde a una mol de agua.

ES 2 616 752 T3

1.6 Espectro de ¹H RMN del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O

5 El espectro de ¹H RMN del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O, mostrado en la figura 11, muestra los siguientes picos: ¹H RMN (400MHz, *d*6-DMSO) δ : 11.30 (1H), 7.86 (1H), 7.51 (2H), 7.37 (2H), 7.08 (2H), 4.94 (1H), 4.34 (1H), 4.12 (1H), 3.64 (1H), 3.49 (1H), 3.35 (1H), 3.21 (1H), 3.01 (1H), 2.83 (1H), 2.75 (1H), 2.39 (1H), 1.97 (2H), 1.73 (2H) y 1.36 (3H). El pico a 1.97 ppm en el espectro de ¹H H RMN corresponde a dos protones en el anillo de pirrolidina de L-prolina. La comparación de la integración de este pico con la de 7.86 ppm, que corresponde a uno de los protones aromáticos del aprepitant, indica que el cocrystal tiene una estequiometría de aprepitant: L-prolina de 1:1.

1.7 Titulación Karl Fischer de cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O

10 El análisis de Karl Fischer del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O indicó que la muestra contenía 2.9% de agua, lo que equivale a 1.1 mol de agua, de acuerdo con la estructura de SCXRD que muestra que hay una molécula de agua por molécula de API en el cocrystal.

1.8 Caracterización ¹³C RMN en estado sólido de un cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O

15 El espectro de ¹³C RMN en estado sólido del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O, utilizando desfase dipolar, se muestra en la figura 12. La medición de "desfase dipolar" deja solamente señales de carbonos cuaternarios y metilo, junto con cualquier banda lateral giratoria asociada. La Tabla 4 enumera los cambios característicos, ppm +/- 0.5 ppm, observados en el espectro de ¹³C RMN experimental de la figura 12.

Tabla 4

Desplazamiento químico ppm \pm 0.500 ppm
175.7
161.2
158.2
148.0
145.7
133.2
132.2
131.5
123.8
24.3

1.9 Estudio de Disolución

20 El comportamiento de disolución in vitro del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O en comparación con el de aprepitant cristalino puro se examinó en agua destilada que contenía SDS al 2.2% utilizando el Aparato 2 de la Farmacopea de los Estados Unidos. La Tabla 5 contiene los detalles del método utilizado. Material que proporciona 125 mg de aprepitant se utilizó en cada experimento de disolución y en cada experimento la muestra de ensayo se adicionó directamente al medio de disolución como un polvo suelto.

25 Tabla 5

Aparato	USP Tipo II (paleta)
Medio de disolución	2.2% de SDS en agua purificada
Volumen de medio (ml)	900
Temperatura del medio	37.0 °C \pm 0.5 °C

Aparato	USP Tipo II (paleta)
Velocidad de la paleta (rpm)	100
Tiempos de muestreo (minutos)	1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60
Punto de tiempo infinito (min.)	180
Cantidad de muestreo	5 ml por punto de tiempo

5 El análisis se llevó a cabo mediante HPLC/UV utilizando un sistema HPLC de la serie Agilent 1100/1200 con detección de longitud de onda variable UV. Los detalles del método de HPLC utilizado se muestran en la Tabla 6. Se prepararon patrones en acetonitrilo a 0.14 mg/mL. Todas las soluciones estándar y de muestra se filtraron a través de filtros de 0.45 μ m.

Tabla 6

Fase móvil A	TFA al 0.1% en agua purificada		
Fase móvil B	TFA al 0.085% en acetonitrilo		
Columna	Phenomenex Luna C18 (2) 50 x 4.6 mm, 3 μ m		
Temperatura de la columna	25°C		
Velocidad de flujo	2.0 mL/min		
Volumen de inyección	5 μ L		
Longitud de onda	260 nm		
Tiempo de análisis	4.4 minutos		
Programa de gradiente	Tiempo (min)	% A	% B
	0	95	5
	1	80	20
	2.3	5	95
	3.3	5	95
	3.5	95	5
	4.4	95	5

10 El experimento de disolución se llevó a cabo por triplicado tanto en el cocristal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O como en el aprepitant puro. Los valores medios de disolución obtenidos en los diversos puntos de tiempo se muestran en la Tabla 6. Fig. La figura 13 ilustra los perfiles de disolución medios observados tanto para el cocristal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O como para el aprepitant puro durante los primeros 30 minutos. En la Tabla 7 se puede ver que bajo estas condiciones de ensayo más del 93% del cocristal se había disuelto en un minuto, ya que sólo después de este tiempo se había disuelto 18.5% del API puro. Se encontró que hasta casi el final del experimento de disolución (180 minutos) se tardó en obtener el aprepitant cristalino puro para alcanzar el mismo nivel de disolución que el cocristal logrado en el primer minuto del estudio. Este estudio de disolución demostró que 15 no sólo el cocristal 1:1:1 de aprepitant L-prolina demuestra una velocidad de disolución rápida en estas condiciones, sino también que una vez disuelto el cocristal permaneció en solución sin re-precipitación del API bajo estas condiciones, lo cual indica que se puede utilizar el cocristal 1:1:1 de aprepitant L-prolina-H₂O para preparar formulaciones farmacéuticas líquidas.

20

Tabla 7

Tiempo (minutos)	cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina (156 mg)	Aprepitant cristalino (125 mg)
0	0.0	0.0
1	93.4	18.5
2	95.7	34.4
3	95.6	44.2
4	95.8	52.2
5	95.1	57.6
10	95.5	70.1
15	95.9	77.2
20	96.0	80.4
30	96.2	85.4
45	96.8	87.3
60	97.0	89.3
180	99.2	94.6

1.10: Estudio de estabilidad

Se llevó a cabo un estudio de estabilidad con el fin de examinar la estabilidad física del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O con respecto a la disociación en sus componentes de partida a lo largo del tiempo bajo condiciones aceleradas. Una cantidad igual de cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O se colocó en siete viales de vidrio transparente. Los viales de vidrio se sellaron de forma suelta con tapas de rosca de plástico para proporcionar una barrera a la transferencia de sólidos, pero para permitir aún el equilibrio de la humedad con el entorno exterior. Se estimó que el espacio de la cabeza del vial por encima de la muestra era >95% del volumen total del vial. A continuación, las siete muestras se colocaron en una bandeja y se almacenaron en un armario de estabilidad ajustado a 40°C/75% de RH. Las muestras individuales se extrajeron en puntos de tiempo predeterminados como se muestra en la Tabla 8 y se examinaron mediante XRPD. En cada punto de tiempo examinado, el patrón de XRPD obtenido fue característico del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O sin evidencia de ninguno de los materiales de partida. La figura 14 ilustra los patrones de XRPD obtenidos en los momentos 0, tres y seis meses. La figura 14 es una superposición de los patrones de XRPD del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O en esos puntos de tiempo durante un estudio de estabilidad acelerada de 6 meses a 40°C/75% RH. Se puede observar que no hay ningún cambio evidente dentro de la muestra durante el periodo de seis meses y que no hay evidencia de disociación en ninguno de los materiales de partida indicando que el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O es estable bajo estas condiciones.

Tabla 8

Punto de tiempo	Caracterización de XRPD
0	cocrystal
1 semana	cocrystal
2 semanas	cocrystal
3 semanas	cocrystal
1 mes	cocrystal

Punto de tiempo	Caracterización de XRPD
2 meses	cocrystal
3 meses	cocrystal
6 meses	cocrystal

Ejemplo 2: Preparación alterna del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O

El cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O se preparó también de la siguiente manera:

- 5 Se pesaron aprepitant (500 mg) y L-prolina (107.7 mg) en un vial de vidrio. Se añadieron acetonitrilo (2.5 mL) y agua (0.5 mL) al vial. La suspensión resultante se colocó en un agitador y se maduró durante 3 días (RT a 50°C en un ciclo de 8 horas, calentando a 50°C, durante 4 horas y después enfriando a RT, durante 4 horas más). El producto se filtró a continuación al vacío y se dejó secar en condiciones ambientales durante la noche. El análisis de XRPD confirmó que el producto era el mismo cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O.

REIVINDICACIONES

1. Un cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O.
2. Un cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O de la reivindicación 1, caracterizado por al menos uno de:
 - 5 un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos tres picos seleccionados de los picos a 6.4, 9.4, 11.9, 12.9, 14.6, y 18.8 °2θ ± 0.2°2θ;
 - un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar a la figura 1;
 - un grupo espacial $P2_12_12_1$ a una temperatura de aproximadamente 294 K; o
 - las dimensiones de las celdas unitarias de $a = 9.1963(4)$ Å, $b = 12.8332(9)$ Å, $c = 27.4289(19)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, y $\gamma = 90^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 294 K.
- 10 3. Un cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O de la reivindicación 1 o 2, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos tres picos seleccionados de los picos a 6.4, 9.4, 11.9, 12.9, 14.6, y 18.8 °2θ ± 0.2°2θ.
4. Un cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O de una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente similar a la figura 1.
- 15 5. Un cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O de una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por un grupo espacial $P2_12_12_1$ a una temperatura de aproximadamente 294 K.
6. Un cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O de una de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado por dimensiones de celdas unitarias de $a = 9.1963(4)$ Å, $b = 12.8332(9)$ Å, $c = 27.4289(19)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, y $\gamma = 90^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 294 K.
- 20 7. Una composición farmacéutica que comprende un cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O de una de las reivindicaciones 1 a 6 y un portador farmacéuticamente aceptable.
8. Un cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O de una de las reivindicaciones 1 a 6 para el uso en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con emesis, una enfermedad neuropsiquiátrica, una enfermedad inflamatoria, dolor, cáncer, una enfermedad de la piel, picor, una enfermedad respiratoria o una adicción.
- 25 9. Una composición farmacéutica de la reivindicación 7 para el uso en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con emesis, una enfermedad neuropsiquiátrica, una enfermedad inflamatoria, dolor, cáncer, una enfermedad de la piel, picor, una enfermedad respiratoria o una adicción.
10. Un aprepitant L-prolina hidrato 1: 1: 1.
- 30 11. Una composición farmacéutica que comprende aprepitant L-prolina hidrato 1:1:1 de la reivindicación 10 y un portador farmacéuticamente aceptable.
12. Un aprepitant L-prolina hidrato 1:1:1 de la reivindicación 10 para el uso en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con emesis, una enfermedad neuropsiquiátrica, una enfermedad inflamatoria, dolor, cáncer, una enfermedad de la piel, picor, una enfermedad respiratoria o una adicción.
- 35 13. Una composición farmacéutica de la reivindicación 11 para el uso en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con emesis, una enfermedad neuropsiquiátrica, una enfermedad inflamatoria, dolor, cáncer, una enfermedad de la piel, picor, una enfermedad respiratoria o una adicción.

Fig.1: Patrón de XRPD para el cocristal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O

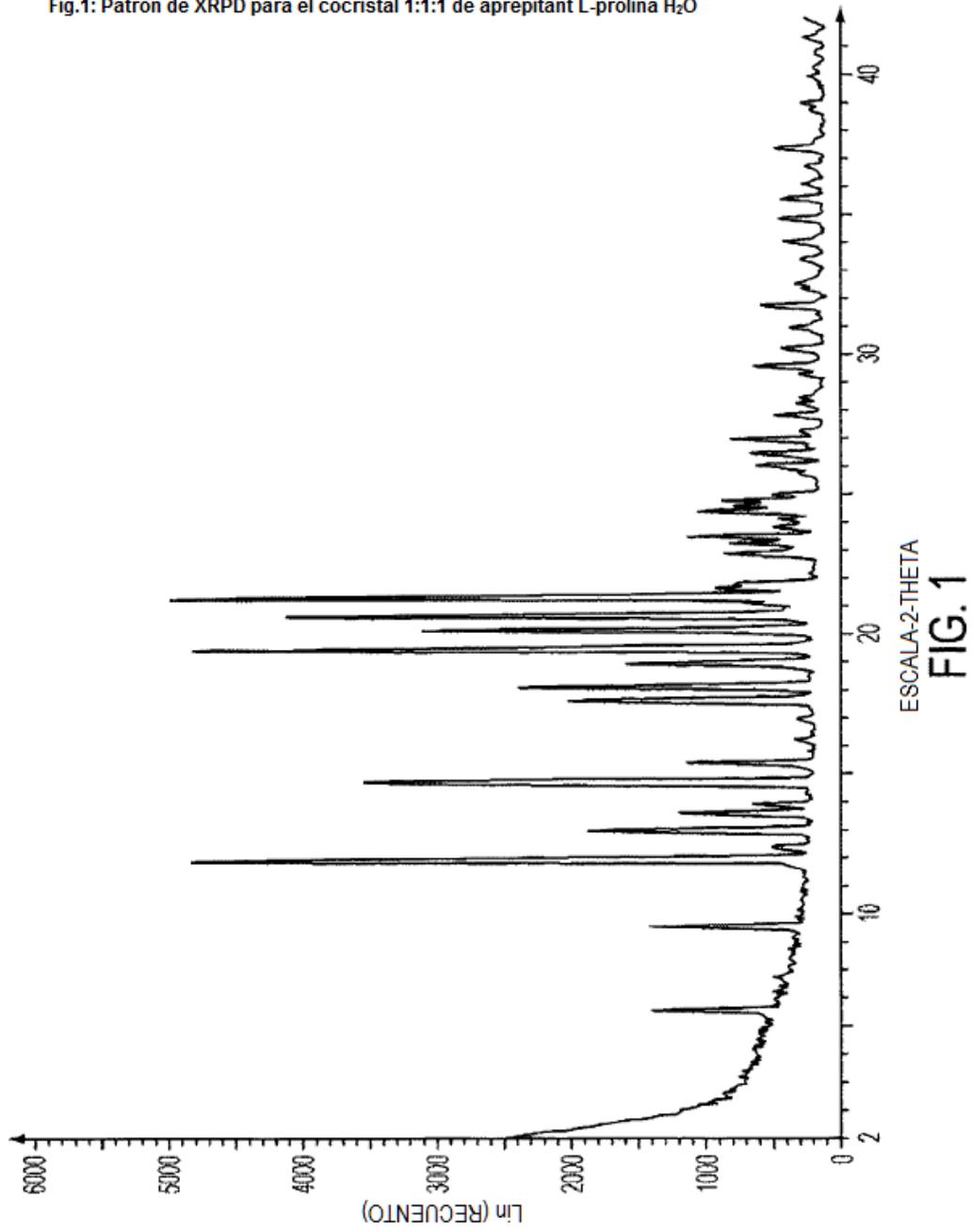


Fig.3: Una vista de la molécula B del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 100 K

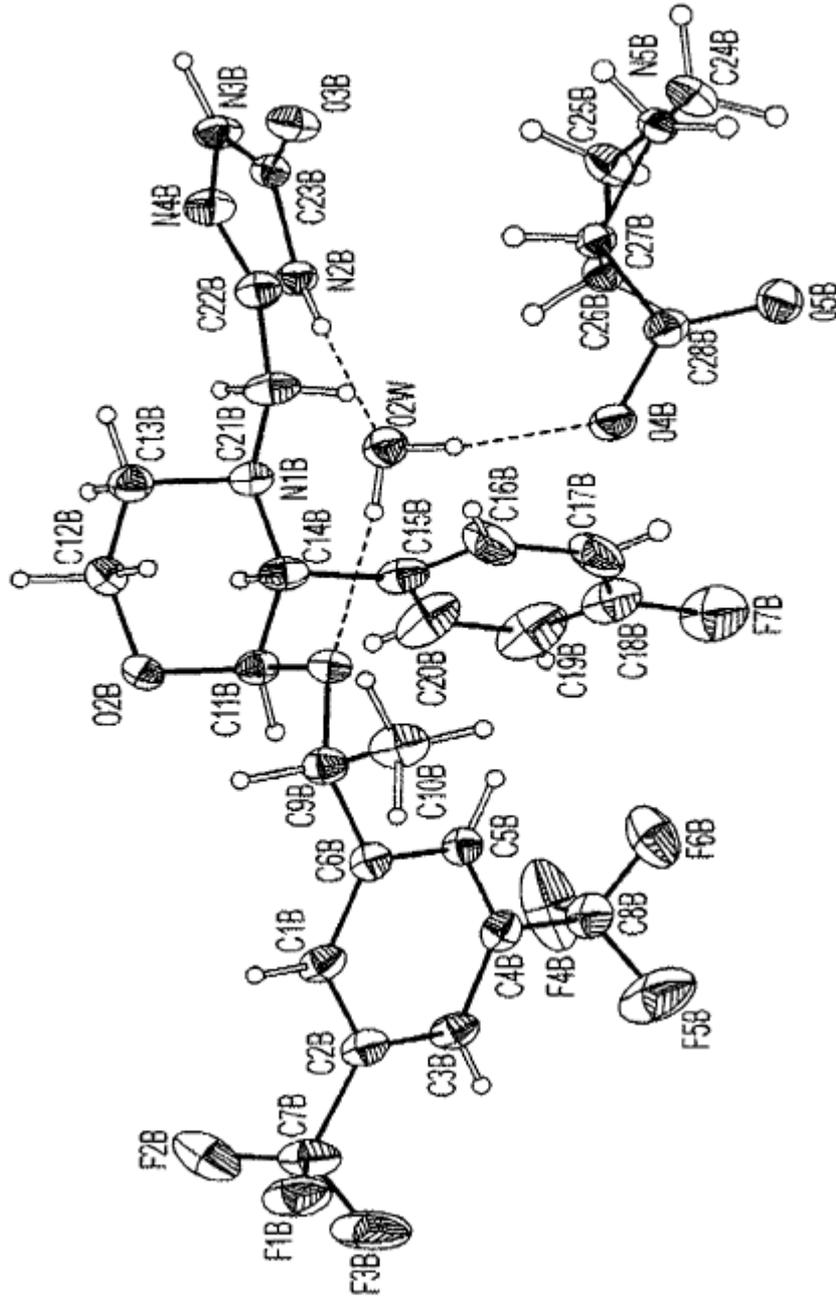


FIG. 3

Fig. 4: Una vista del empaquetamiento del cristal del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 100K hacia abajo del eje- α de la celda unitaria.

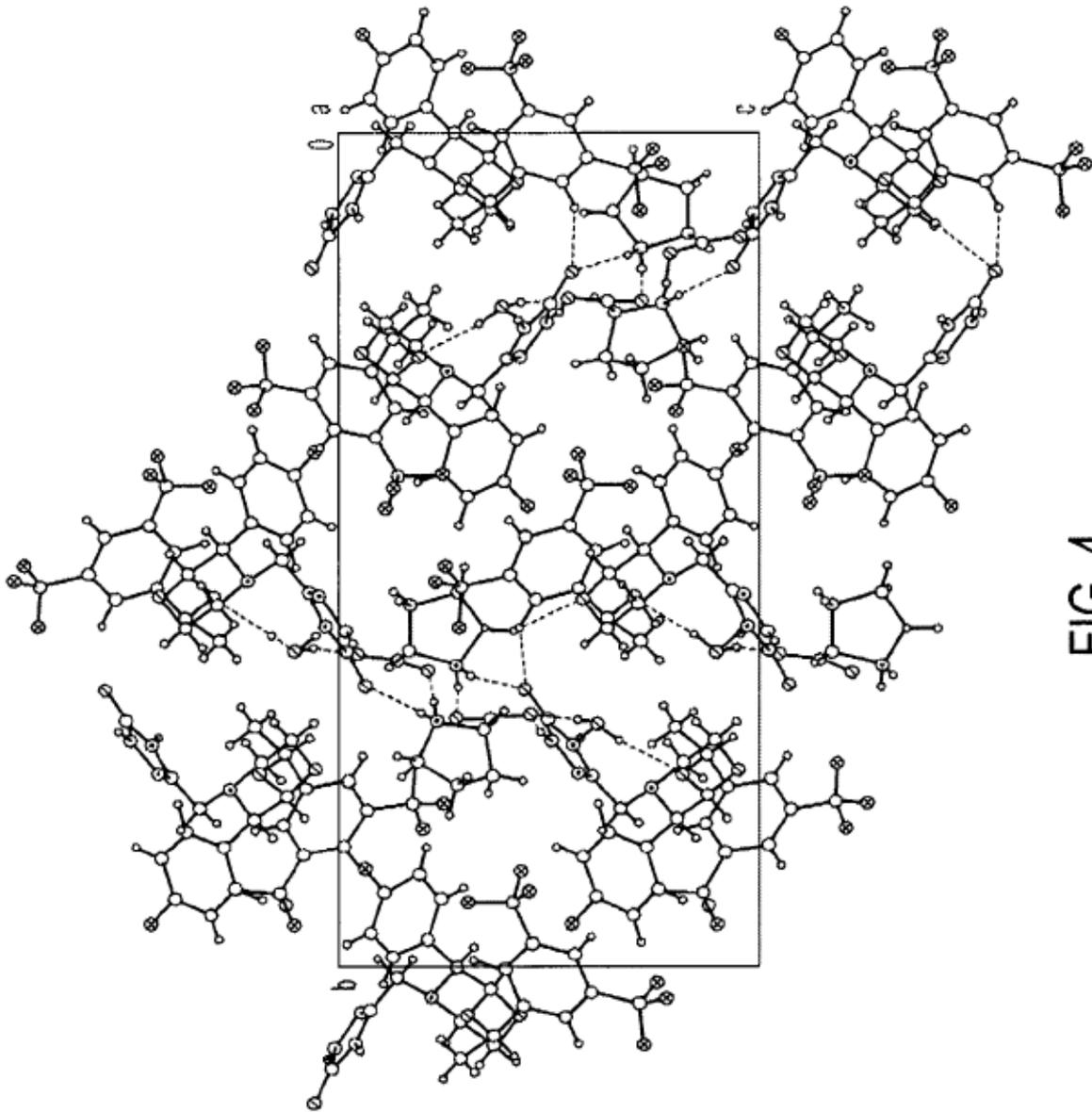


FIG. 4

Fig. 5: Patrón de XRPD calculado para el cocrystal 1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 100K.

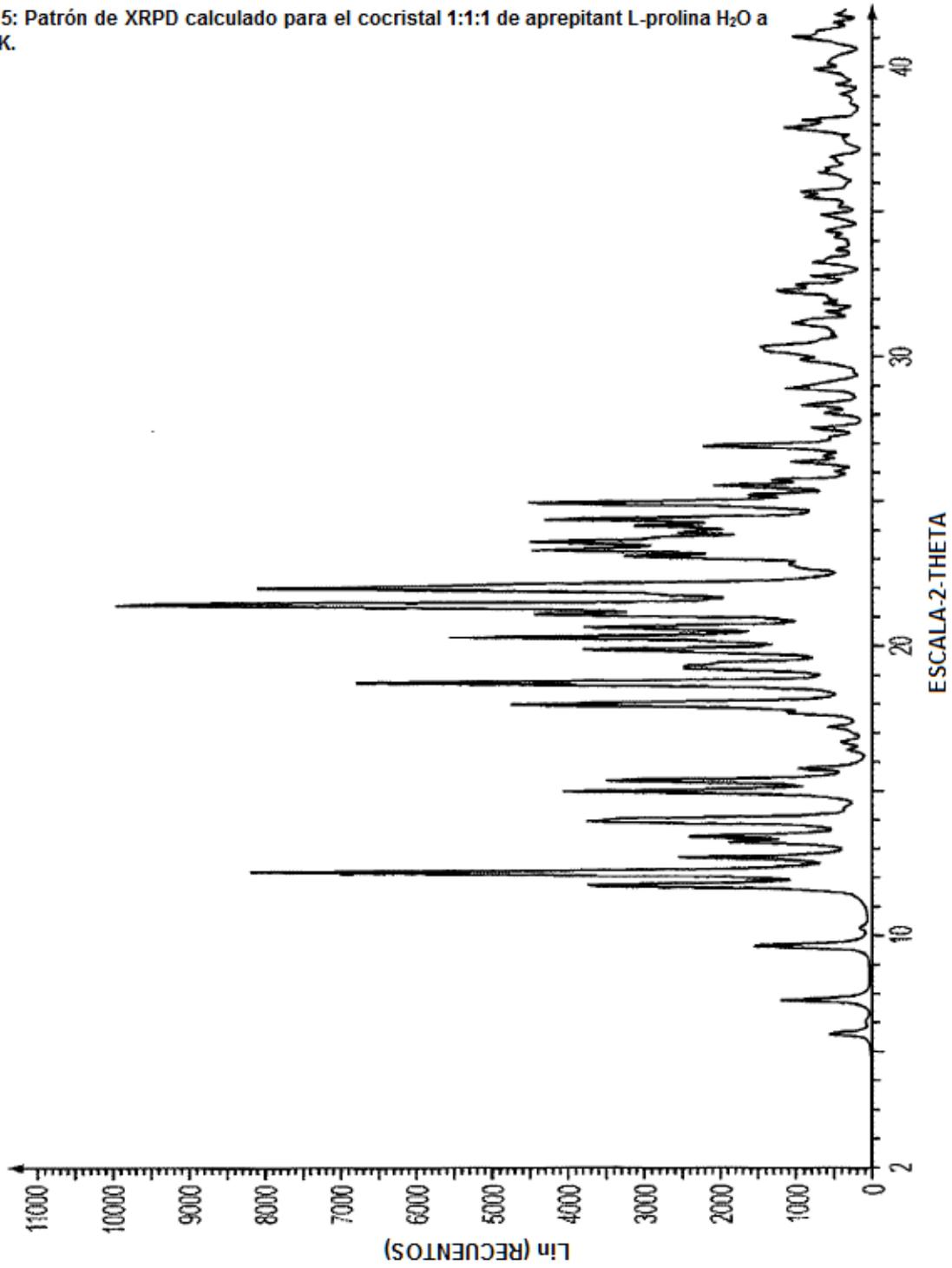


FIG. 5

Fig. 6: Una vista del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 294 K.

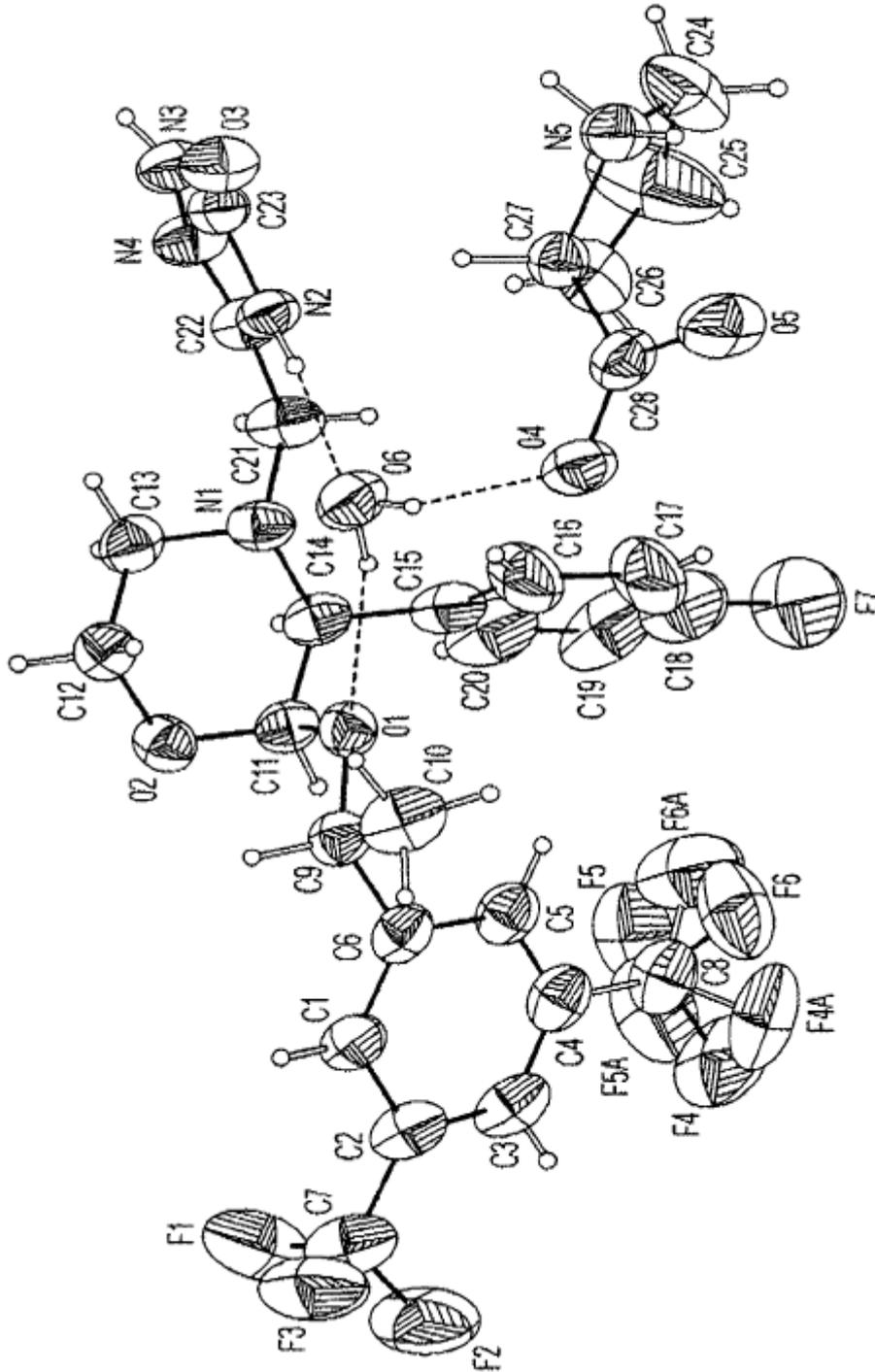


FIG. 6

Fig. 7: Una vista del empaquetamiento del cristal del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 294 K hacia abajo del eje- α de la celda unitaria.

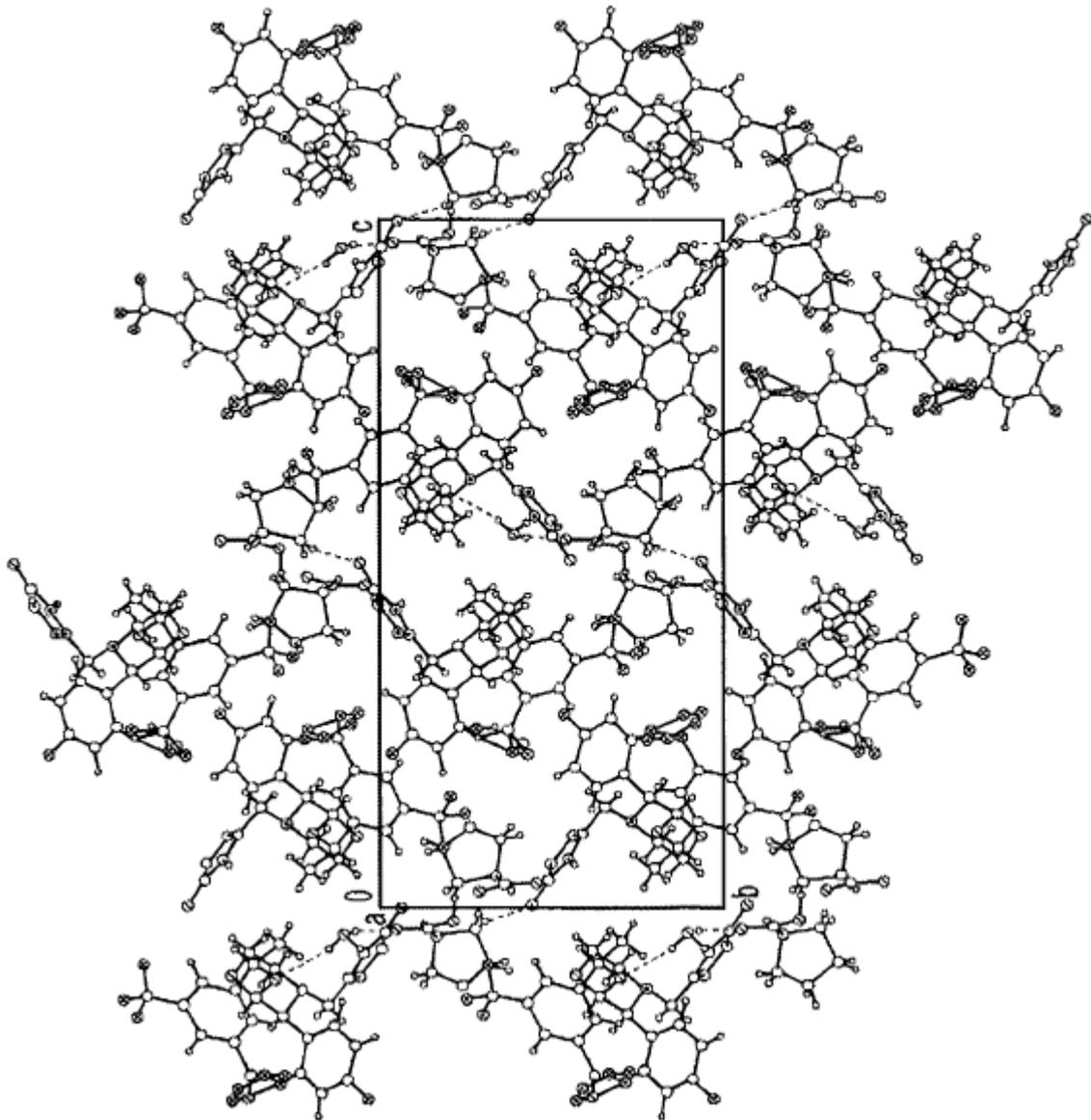


FIG. 7

Fig. 8: Patrón de XRPD calculado para el cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O a 294 K.

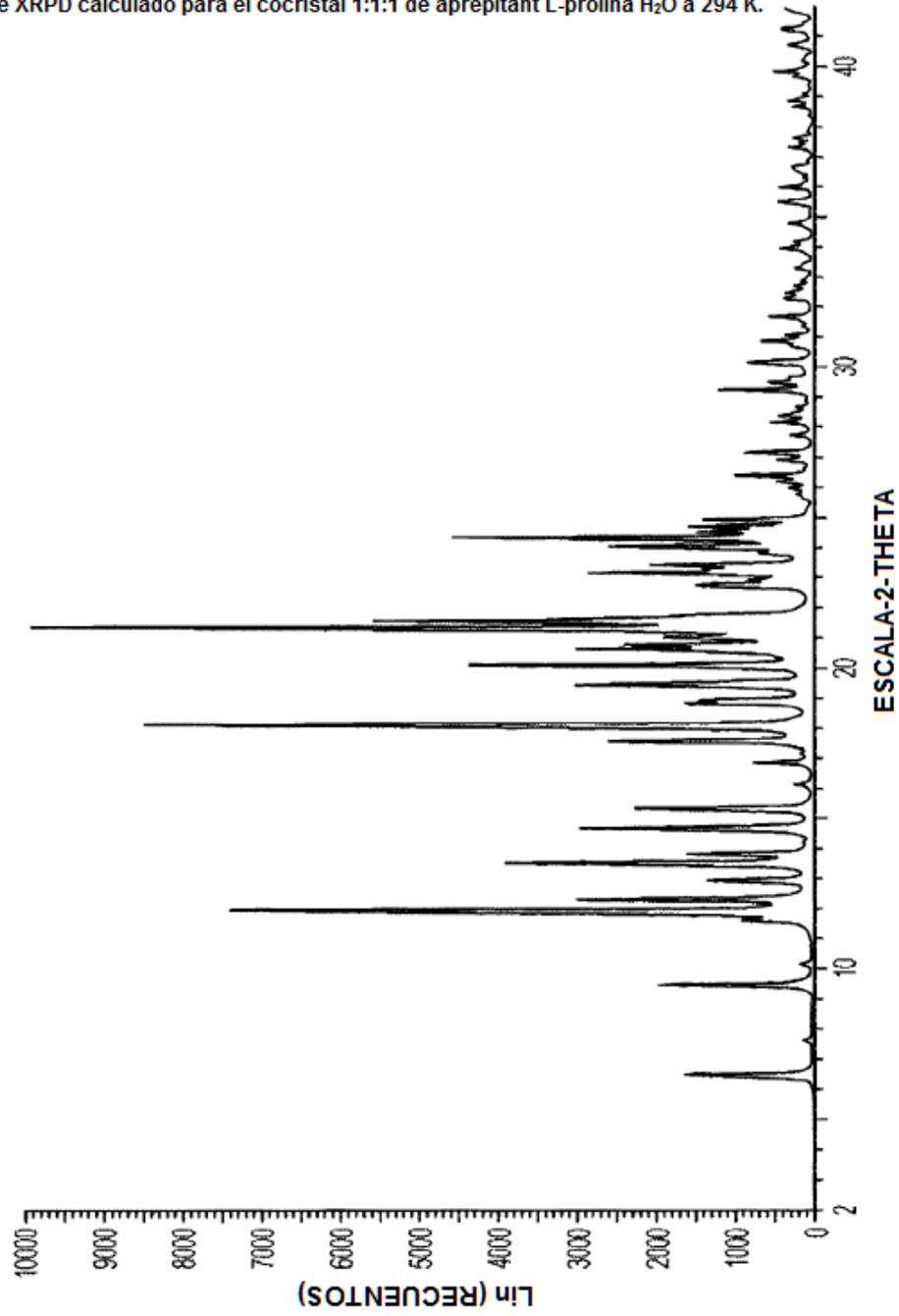


FIG. 8

Fig. 9: Trazo de DSC para el cocristal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H₂O.

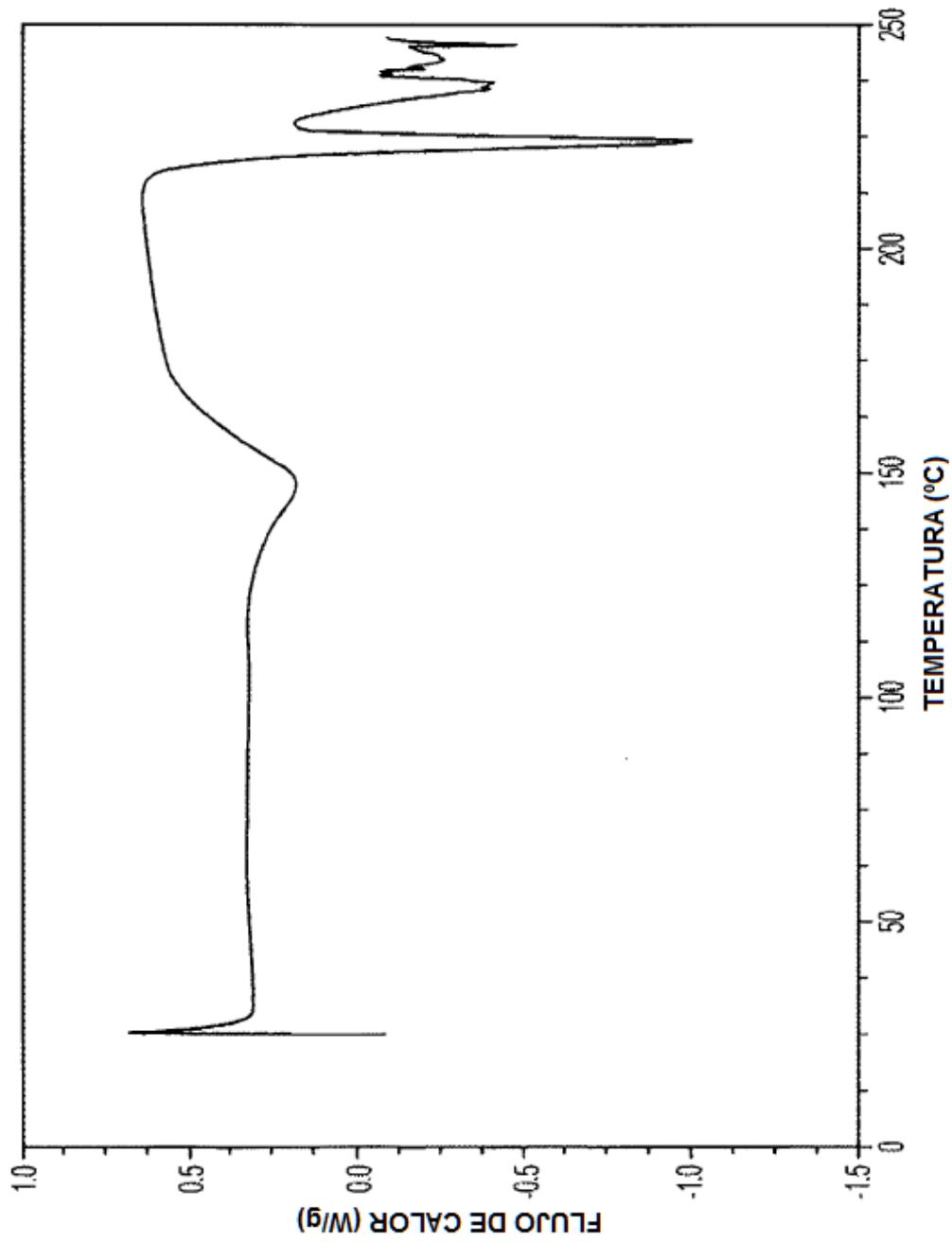


FIG. 9

Fig. 10: Traza de TGA para un cocristal 1:1:1 de apreptitant L-prolina H₂O.

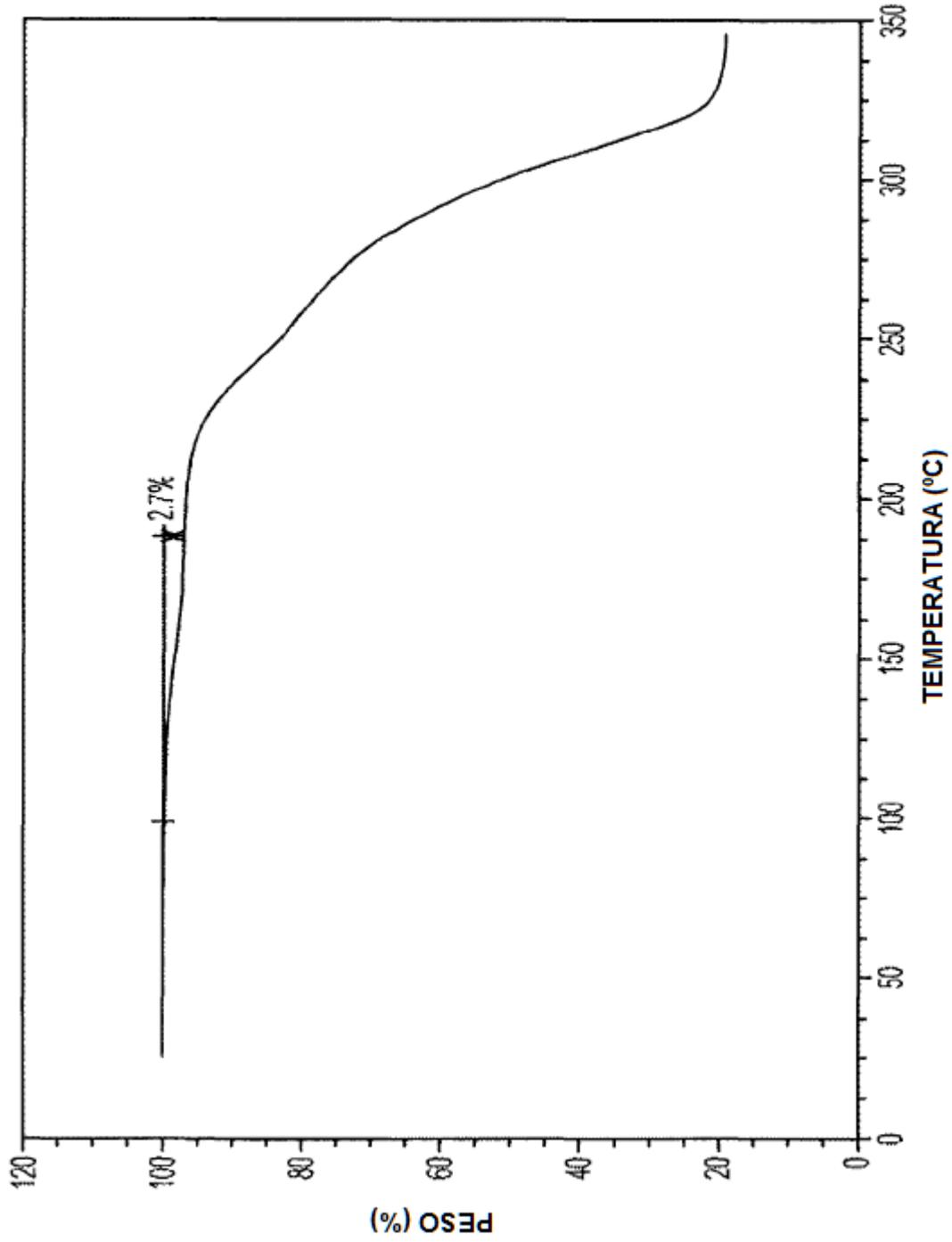


FIG. 10

Fig. 11: Espectro de ^1H RMN de cocristal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H_2O .

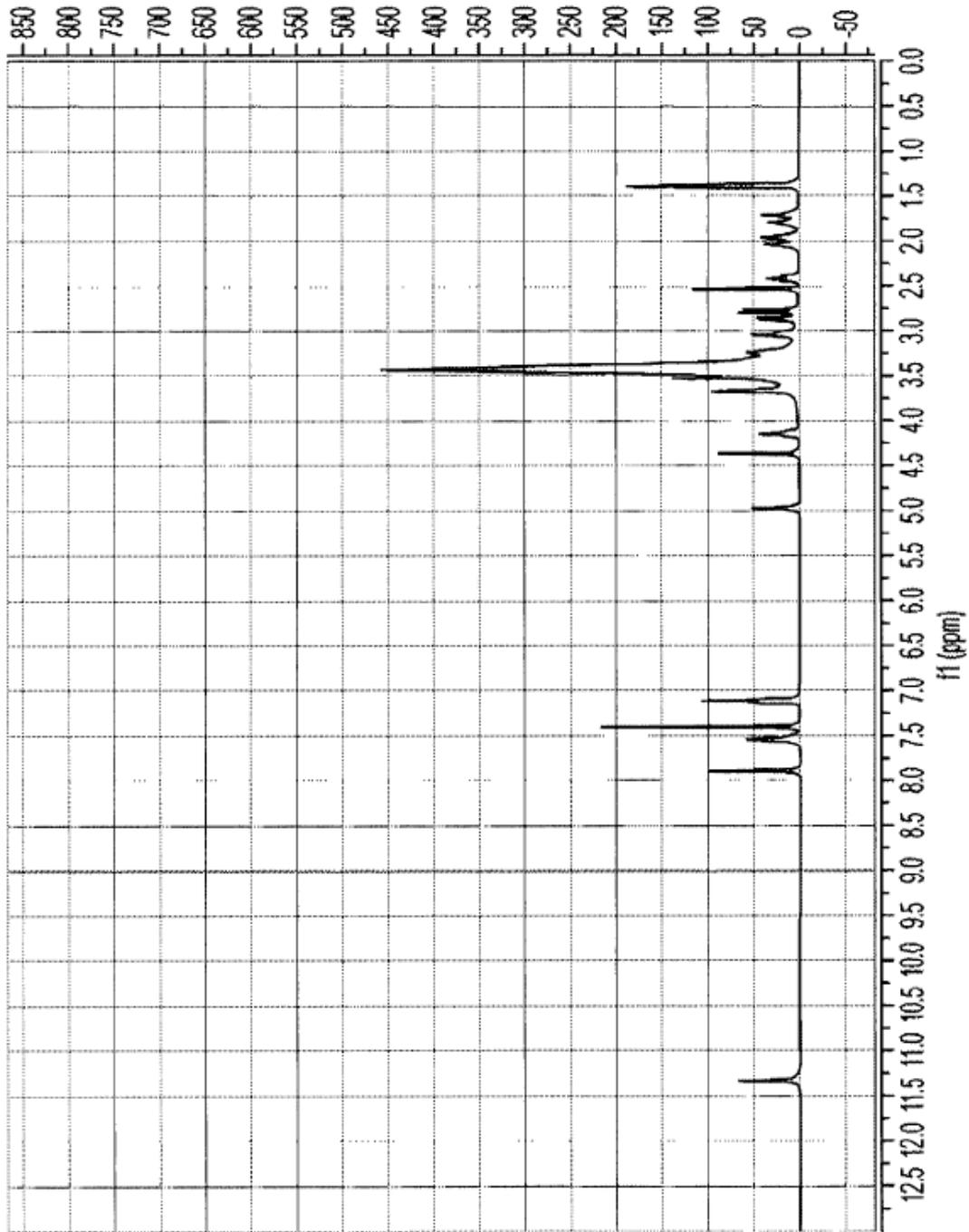


FIG. 11

Fig. 12: Espectro de ^{13}C RMN en estado sólido del cocrystal 1:1:1 de aprepitant L-prolina H_2O utilizando el desfase dipolar.

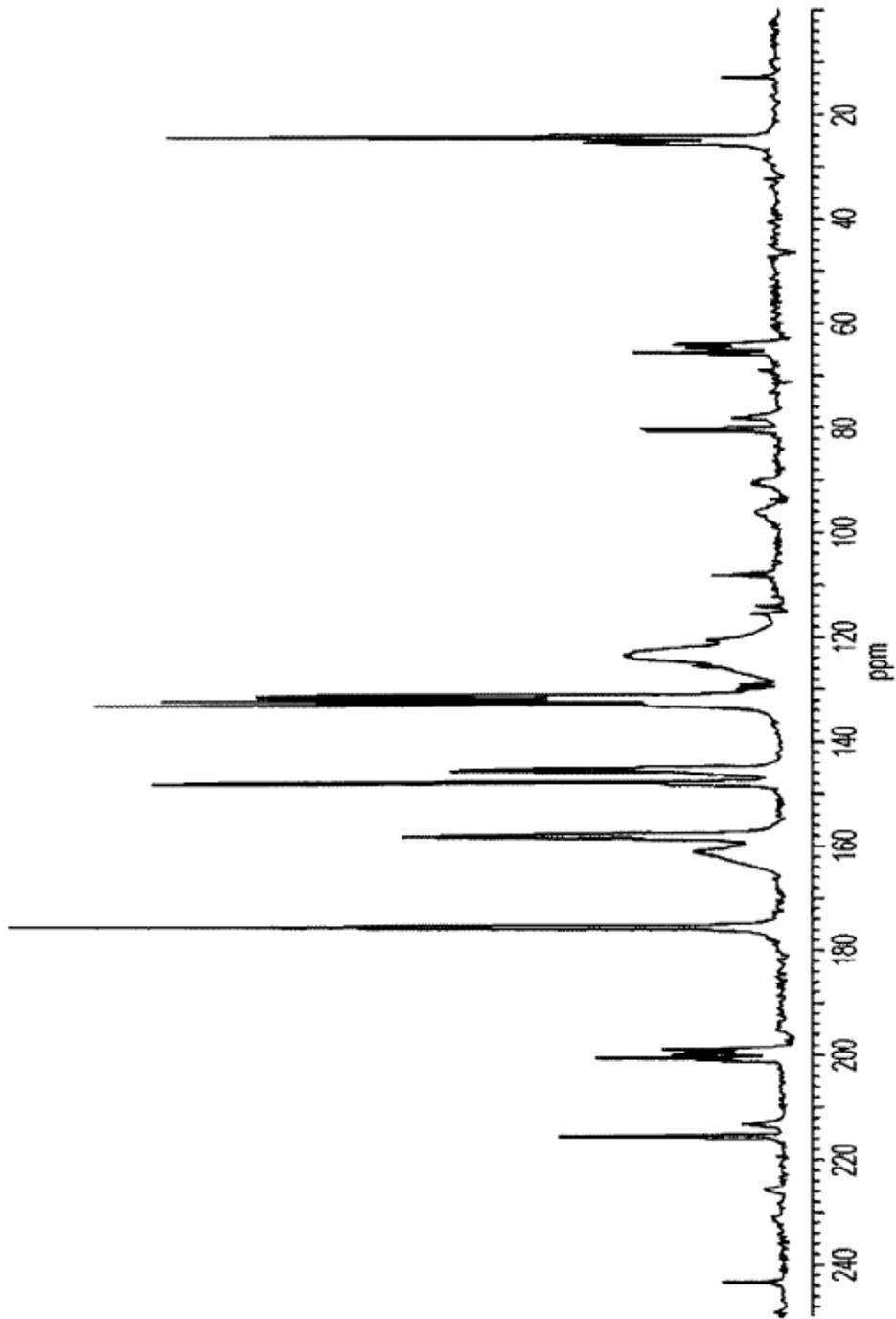


FIG. 12

Fig. 13: Perfiles medios de disolución para el cocrystal 1:1 de aprepitant L-prolina H₂O y el aprepitant puro en agua destilada que contiene SDS al 2.2%.

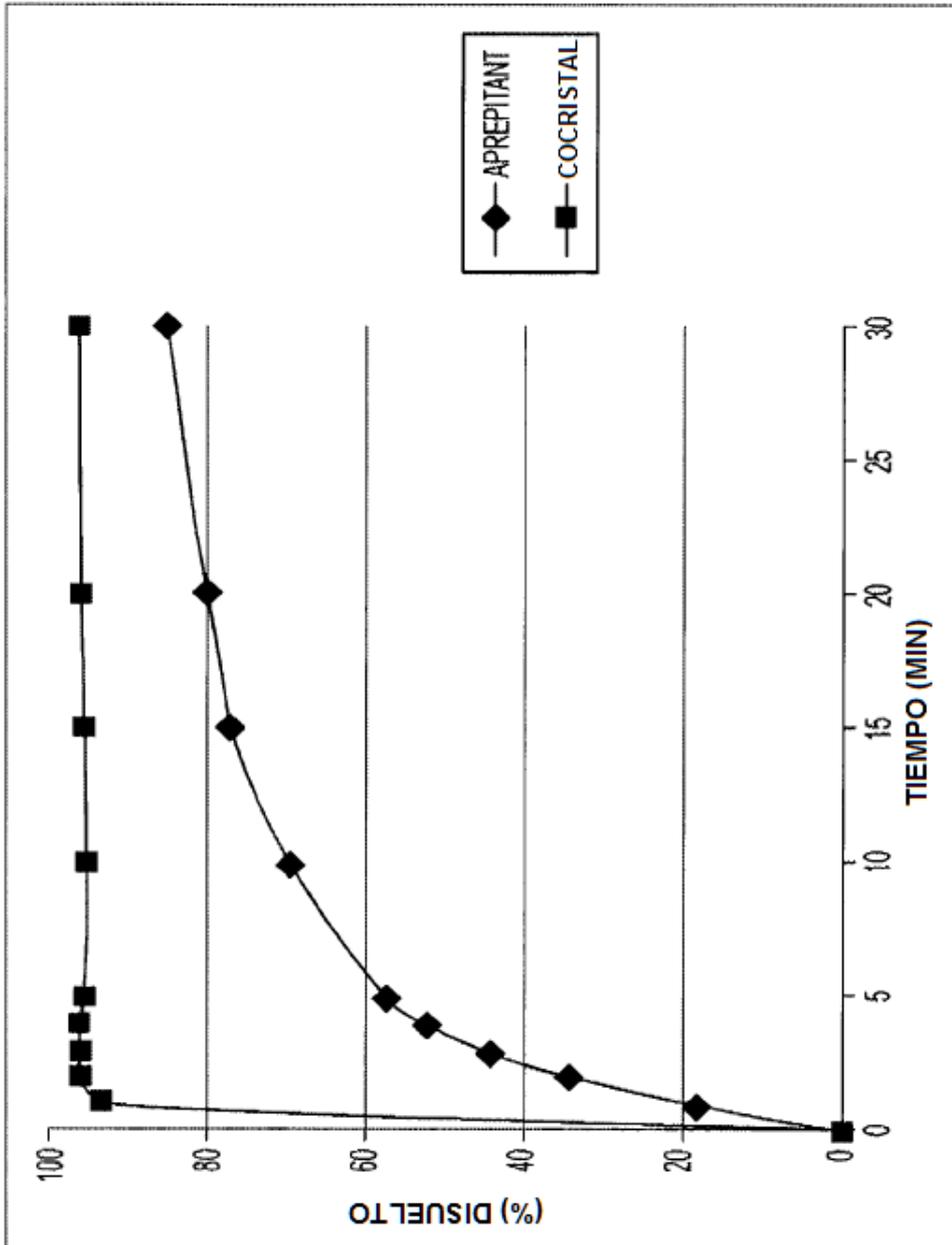


FIG. 13

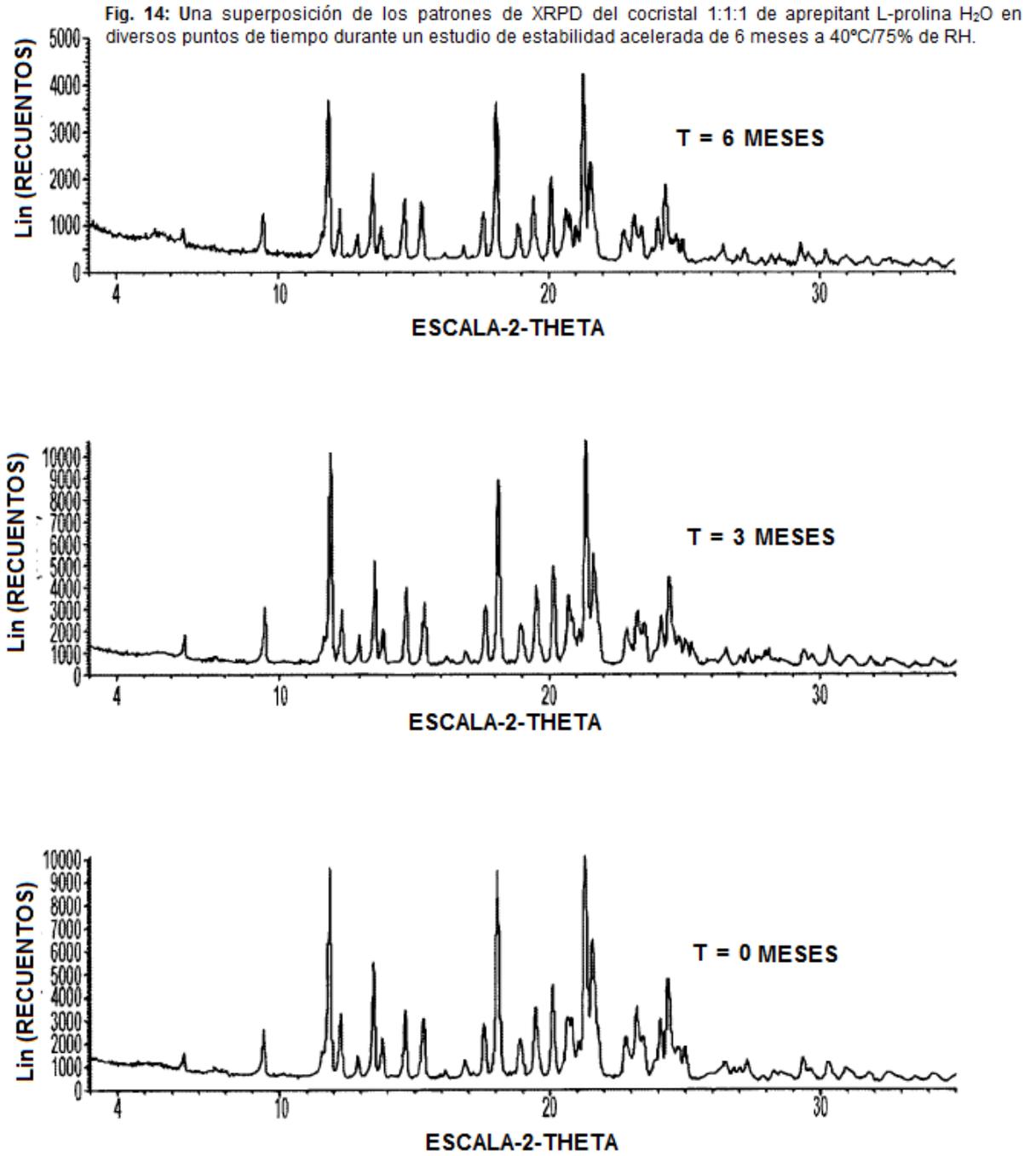


FIG. 14