

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 829**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2013 PCT/IB2013/054832**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013 WO13186726**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2013 E 13804937 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2861589**

54 Título: **Cristales multicomponentes que comprenden dasatinib y agentes de formación de cocristales seleccionados**

30 Prioridad:

15.06.2012 US 201261659997 P

15.06.2012 EP 12172172

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

17.10.2017

73 Titular/es:

BASF SE (100.0%)

Carl-Bosch-Strasse 38

67056 Ludwigshafen am Rhein, DE

72 Inventor/es:

CHIDO, TIZIANA;

HAFNER, ANDREAS;

HINTERMANN, TOBIAS;

SALVADOR, BEATE;

SZELAGIEWICZ, MARTIN;

BLATTER, FRITZ;

SIEBENHAAR, BERND y

VOSEN, MARCUS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

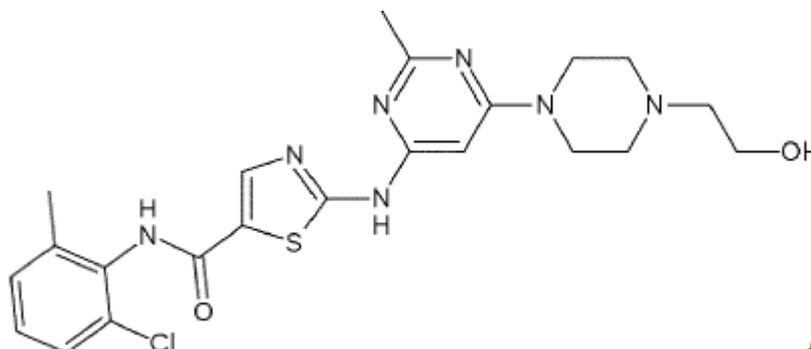
ES 2 637 829 T3

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

Cristales multicomponentes que comprenden dasatinib y agentes de formación de cocrystal seleccionados

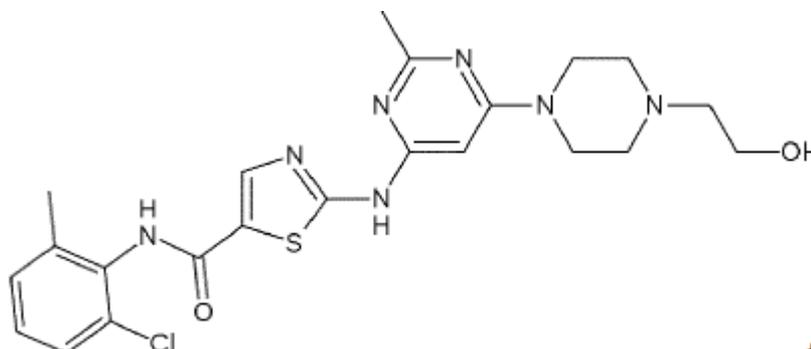
5 El Dasatinib que también se conoce como BMS-354825 se describió en la Publicación de Patente WO No. 00/62778 y en la Patente de los Estados Unidos No. 6,596,746. El Dasatinib, químicamente N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida, se representa por la siguiente estructura:



fórmula 1

10 El Dasatinib es un fármaco producido por Bristol-Myers Squibb y vendido bajo el nombre comercial Sprycel® (que contiene Dasatinib monohidrato como ingrediente activo). El Dasatinib es un inhibidor doble de la tirosina quinasa de la familia BCR/ABL y Src aprobado para uso en pacientes con leucemia mielógena crónica (CML) después del tratamiento con imatinib y leucemia linfoblástica aguda positiva con cromosomas Philadelphia (Ph+ALL).

La presente invención se refiere a un sistema cristalino multicomponente (cocrystal) que comprende un compuesto de fórmula 1 (INN: Dasatinib)



fórmula 1

15 y un segundo compuesto seleccionado de metil-4-hidroxi-benzoato, o nicotinamida, o galato de etilo, o galato de metilo, o galato de propilo, o etil maltol o vanilina, o mentol, o (1R,2S,5R)-(-)-mentol.

El Dastinib es un compuesto aquiral, puesto que no contiene un centro quiral. El segundo compuesto también se denomina agente de formación de cocrystal.

20 En el contexto de la presente invención metil-4-hidroxi-benzoato, nicotinamida, galato de etilo, galato de metilo, galato de propilo, etil maltol vanilina, (1R,2S,5R)-(-)-mentol y mentol son agentes de formación de cocrystal que son sólidos a temperatura ambiente (en contraste con un solvato en el que el segundo componente sería líquido a temperatura ambiente). De este modo, el sistema cristalino multicomponente de la presente invención se puede considerar como un cocrystal. En este documento, el término cristal multicomponente o fase cristalina multicomponente o composición cristalina es sinónimo del término cocrystal tal como se define en Viertelhaus et. al., Cryst. Growth & Design, 2009, 9 (5), 2220-2228. Sin embargo, los cocrystal de esta invención pueden existir en relaciones molares variables de Dasatinib a agente de formación de cocrystal.

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

Preferiblemente, en el contexto de la presente invención, el mentol es preferiblemente (1R,2S,5R)-(-)-mentol o su enantiómero (1S,2R,5S)-(+)-mentol.

- 5 Una realización de la invención es un sistema cristalino multicomponente de Dasatinib con metil-4-hidroxibenzoato, o nicotinamida, o galato de etilo, o galato de metilo, o galato de propilo, o etil maltol o vanillina, o mentol, o (1R,2S,5R)-(-)-mentol que está formando una fase única cristalina. La invención está relacionada además con preparaciones farmacéuticas que comprenden dicho sistema. Además, la invención también se refiere a procedimientos de preparación de dicho sistema multicomponente y/o fases cristalinas. La invención también se refiere a composiciones que comprenden dicho sistema multicomponente y/o fase cristalina y un portador farmacéuticamente aceptable, y a métodos de uso de dicho sistema multicomponente o fase cristalina para tratar una enfermedad.
- 10 Se sabe que Dasatinib existe en cerca de 60 formas de estado sólido: un monohidrato, cuatro formas anhidras y no solvatadas que se describen en los documentos US7491725B2, US2006/0004067A1, US7973045B2, y WO2010/067374, y en lo que se denomina como formas N-6, T1H1-7, B, e I. Además, se conocen una forma amorfa y 52 solvatos a partir de los documentos WO2007/035874, US2006/0004067A, WO2009/053854A2, US8067423B, WO2010/062715, y CN102030745. En particular, la Solicitud de Patente WO 2010/062715 incluye los solventes
- 15 dimetil éter isosorbida, N,N'-dimetiletileno urea y N,N'-dimetil-N,N'-propileno urea. El dimetil éter isosorbida se utiliza en formulaciones cosméticas y farmacéuticas.

En la solicitud de patente WO 2010/081443 se menciona la formación de cocrystal con fructosa y lactosa (cocristales 1:1 y 1:2), pero no se da información específica sobre la formación, ni se presentan datos característicos que confirmarían su existencia. Todos los intentos de reproducir dichos cocristales fallaron.

- 20 El descubrimiento de nuevas formas cristalinas de un compuesto farmacéuticamente útil ofrece una oportunidad para mejorar el perfil de rendimiento de un producto farmacéutico. Amplía el depósito de materiales que un científico de formulación tiene disponible para diseñar una nueva forma de dosificación de un fármaco con características mejoradas. Una de las características más importantes de un ingrediente farmacéutico activo tal como Dasatinib es la biodisponibilidad que se determina a menudo por la solubilidad acuosa.
- 25 Un compuesto como Dasatinib, puede dar lugar a una variedad de formas cristalinas que tienen estructuras cristalinas distintas y características físicas como punto de fusión, patrón de difracción de rayos X, espectro de infrarrojos, espectro Raman y espectro de RMN de estado sólido. Una forma cristalina puede dar lugar a un comportamiento térmico diferente del de otra forma cristalina. El comportamiento térmico se puede medir en el laboratorio mediante tales técnicas como el punto de fusión capilar, el análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría diferencial de barrido (DSC), así como el contenido de solvente en forma cristalina, que se han utilizado para distinguir las formas polimórficas.
- 30

- Las formas sólidas existentes de Dasatinib todavía dejan espacio para mejorar las características físicas, así como biológicas, porque la solubilidad acuosa de Dasatinib monohidrato es muy pobre. Existe la necesidad de proporcionar otras formas sólidas, especialmente formas cristalinas, N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida. Otro objeto es proporcionar material para optimizar la fabricación, formulación, estabilidad, y eficacia biológica.
- 35

Una razón es el paisaje polimorfo altamente complejo de dicho compuesto y las dificultades relacionadas con el mismo para producir una forma cristalina anhidra única y pura que comprende Dasatinib que está esencialmente libre de solvente residual.

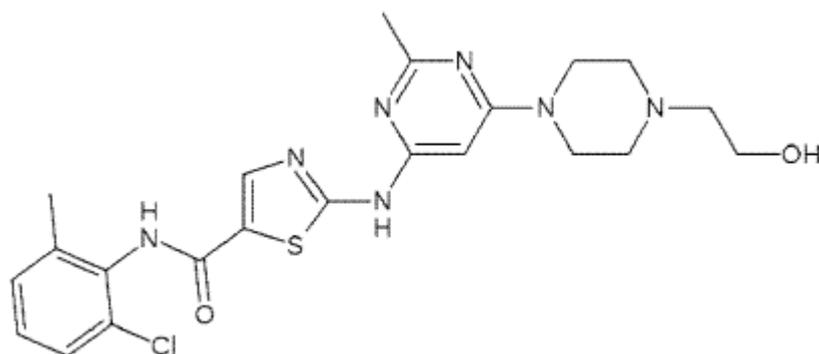
- 40 Resumen de la invención:

- La invención proporciona nuevos sistemas cristalinos multicomponentes (cocristales) de Dasatinib que comprenden metil- 4-hidroxibenzoato, o nicotinamida, o galato de etilo, o galato de metilo, o galato de propilo, o etil maltol, o mentol, o (1R,2S,5R)-(-)-mentol, o vanillina y, en consecuencia, nuevas formulaciones farmacéuticas que contienen estos cocristales. La invención proporciona además procedimientos para su fabricación e incorpora métodos de uso de dicho sistema multicomponente o fase cristalina para tratar una enfermedad.
- 45

La relación molar de Dasatinib y el correspondiente agente de formación de cocrystal que se selecciona del grupo que consiste en metil-4-hidroxibenzoato, nicotinamida, galato de etilo, galato de metilo, galato de propilo, etil maltol, mentol, (1R,2S,5R)-(-)-mentol o vanillina está generalmente en el intervalo desde 7:1 a 1:1.

Descripción detallada de la invención:

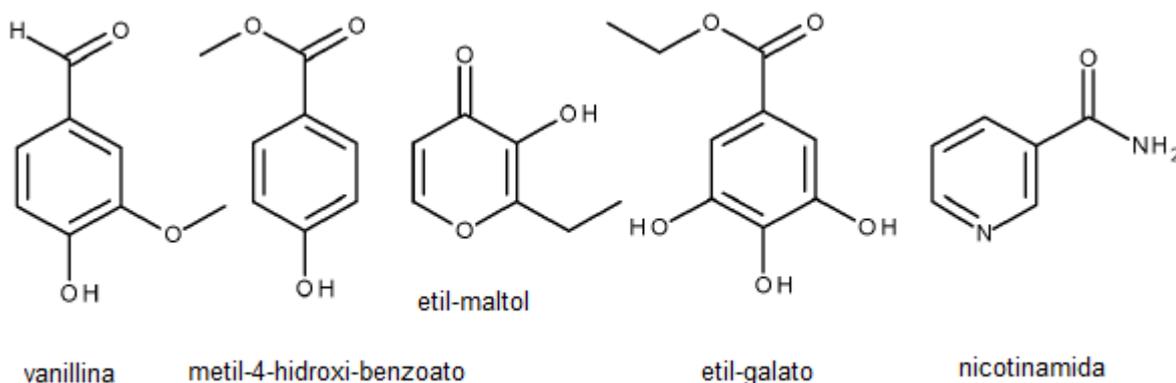
- 50 La presente invención se refiere a un sistema cristalino multicomponente (cocrystal) que comprende un compuesto de fórmula 1 (INN: Dasatinib)



fórmula 1

y un segundo compuesto seleccionado de metil-4-hidroxibenzoato, o nicotinamida, o galato de etilo, o galato de metilo, o galato de propilo, o etil-maltol o vanillina, o mentol, o (1R,2S,5R)-(-)-mentol.

- 5 El segundo compuesto metil-4-hidroxibenzoato, o nicotinamida, o galato de etilo, o galato de metilo, o galato de propilo, o etil-maltol o vanillina, o mentol, o (1R,2S,5R)-(-)-mentol también se denominan como agente de formación de cocrystal.



- 10 Ha sido el hallazgo de la presente invención que el Dasatinib es capaz de formar fases únicas cristalinas (es decir, formar cocrystal) junto con metil-4-hidroxibenzoato, o nicotinamida, o galato de etilo, o galato de metilo, o galato de propilo, o etil maltol, o mentol, o (1R,2S,5R)-(-)-mentol, o vanillina.

- 15 Preferiblemente, la relación molar del compuesto de fórmula 1 y metil-4-hidroxibenzoato, o nicotinamida, o galato de etilo, o galato de metilo, o galato de propilo, o etil maltol, mentol, o (1R,2S,5R)-(-)-mentol, o vanillina está en el intervalo desde 7:1 a 1:1. Más preferiblemente la relación molar del compuesto de fórmula 1 con el agente de formación de cocrystal es 4:1 a 2:1, e incluso la relación más preferida es de 3.5:1 a 2.5:1. En una realización preferida adicional la relación molar es 3:1.

El sistema cristalino multicomponente de la invención, de este modo, preferiblemente consiste esencialmente de Dasatinib (esto es, el compuesto de fórmula 1) y metil-4-hidroxibenzoato, o nicotinamida, o galato de etilo, o galato de propilo, o galato de metilo, o etil maltol, o mentol, o (1R,2S,5R)-(-)-mentol, o vanillina.

- 20 En una realización preferida adicional, el sistema cristalino multicomponente (cocrystal) se caracteriza porque el agente de formación de cocrystal es metil-4-hidroxibenzoato. Este cocrystal muestra un patrón PXRD distinto con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) seleccionado de los siguientes picos localizados a 6.0, 6.9, 12.0, 12.4, 13.2, 24.3; por lo general mostrando todos estos picos. Un patrón PXRD respectivo se muestra en la figura 1.

- 25 Incluso en una realización preferida adicional, el sistema cristalino multicomponente (cocrystal) se caracteriza porque el agente de formación de cocrystal es metil-4-hidroxibenzoato. Este cocrystal muestra un patrón PXRD distinto con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) seleccionado de los siguientes picos situados a 6.0, 6.9, 12.0, 12.4, 13.2, 13.8, 15.3, 16.8, 21.0, 24.3, 24.8, 26.7; por lo general mostrando todos estos picos. Un patrón PXRD respectivo se muestra en la figura 1.

- 5 En una realización preferida adicional, el sistema cristalino multicomponente (cocrystal) se caracteriza porque el agente de formación de cocrystal es nicotinamida. Este cocrystal muestra un patrón PXRD distinto con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) seleccionado de los siguientes picos situados a 5.4, 5.9, 6.9, 12.4, 13.2, 24.4; por lo general mostrando todos estos picos. Un patrón PXRD respectivo se muestra en la figura 2.
- 10 En una realización preferida adicional, el sistema cristalino multicomponente (cocrystal) se caracteriza porque el agente de formación de cocrystal es nicotinamida. Este cocrystal muestra un patrón PXRD distinto con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) seleccionado de los siguientes picos situados a 5.4, 5.9, 6.9, 11.8, 12.4, 13.2, 13.8, 15.1, 16.8, 17.7, 21.2, 24.4, 24.9; por lo general mostrando todos estos picos. Un patrón PXRD respectivo se muestra en la figura 2.
- 15 En una realización preferida adicional, el sistema cristalino multicomponente (cocrystal) se caracteriza porque el agente de formación de cocrystal es galato de etilo. Este cocrystal muestra un patrón PXRD distinto con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) seleccionado de los siguientes picos situados a 5.9, 6.9, 12.4, 13.2, 16.7, 21.1, 24.4; por lo general mostrando todos estos picos. Un patrón PXRD respectivo se muestra en la figura 3.
- 20 En una realización preferida adicional, el sistema cristalino multicomponente (cocrystal) se caracteriza porque el agente de formación de cocrystal es galato de etilo. Este cocrystal muestra un patrón PXRD distinto con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) seleccionado de los siguientes picos situados a 5.9, 6.9, 12.4, 13.2, 13.8, 16.7, 17.2, 21.1, 21.8, 24.4, 24.9, 27.8; por lo general mostrando todos estos picos. Un patrón PXRD respectivo se muestra en la figura 3.
- 25 En una realización preferida adicional, el sistema cristalino multicomponente (cocrystal) se caracteriza porque el agente de formación de cocrystal es etil maltol. Este cocrystal muestra un patrón PXRD distinto con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) seleccionado de los siguientes picos situados a 5.9, 6.9, 11.8, 12.4, 13.2, 16.8; por lo general mostrando todos estos picos. Un patrón PXRD respectivo se muestra en la figura 4.
- 30 En una realización preferida adicional, el sistema cristalino multicomponente (cocrystal) se caracteriza porque el agente de formación de cocrystal es etil maltol. Este cocrystal muestra un patrón PXRD distinto con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) seleccionado de los siguientes picos situados a 5.9, 6.9, 11.8, 12.4, 13.2, 13.8, 14.9, 16.8, 24.3, 24.9; por lo general mostrando todos estos picos. Un patrón PXRD respectivo se muestra en la figura 4.
- 35 En una realización preferida adicional, el sistema cristalino multicomponente (cocrystal) se caracteriza porque el agente de formación de cocrystal es vanillina. Este cocrystal muestra un patrón PXRD distinto con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) seleccionado de los siguientes picos situados a 5.9, 6.9, 12.4, 13.2, 16.7, 24.4; por lo general mostrando todos estos picos. Un patrón PXRD se muestra en la figura 5.
- 40 En una realización preferida adicional, el sistema cristalino multicomponente (cocrystal) se caracteriza porque el agente de formación de cocrystal es galato de metilo. Este cocrystal muestra un patrón PXRD distinto con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) seleccionado de los siguientes picos situados a 6.0, 6.8, 12.0, 13.1, 15.5, 24.9; por lo general mostrando todos estos picos. Un patrón PXRD respectivo se muestra en la figura 6.
- 45 En una realización preferida adicional, el sistema cristalino multicomponente (cocrystal) se caracteriza porque el agente de formación de cocrystal es galato de metilo. Este cocrystal muestra un patrón PXRD distinto con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) seleccionado de los siguientes picos situados a 6.0, 6.8, 12.0, 12.3, 13.1, 13.7, 15.5, 16.7, 18.0, 21.8, 24.3, 24.9; por lo general mostrando todos estos picos. Un patrón PXRD respectivo se muestra en la figura 6.
- 50 En una realización preferida adicional, el sistema cristalino multicomponente (cocrystal) se caracteriza porque el agente de formación de cocrystal es mentol y preferiblemente (1R,2S,5R)-(-)-mentol. Este cocrystal muestra un patrón PXRD distinto con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) seleccionado de los siguientes picos situados a 5.8, 6.8, 11.7, 13.7, 14.9; por lo general mostrando todos estos picos. Un patrón PXRD respectivo se muestra en la figura 7.

5 En una realización preferida adicional, el sistema cristalino multicomponente (cocrystal) se caracteriza porque el agente de formación de cocrystal es mentol y preferiblemente (1R,2S,5R)-(-)-mentol. Este cocrystal muestra un patrón PXRD distinto con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) seleccionado de los siguientes picos situados a 5.8, 6.8, 11.7, 12.3, 13.1, 13.7, 14.9, 16.5, 16.7, 17.6, 21.3, 23.9; por lo general mostrando todos estos picos. Un patrón PXRD respectivo se muestra en la figura 7.

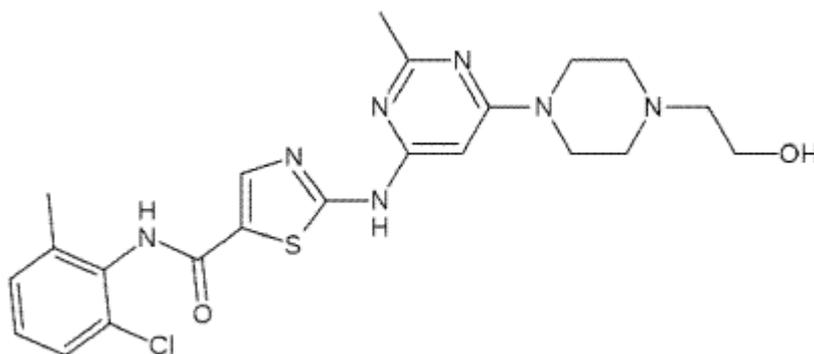
El Dasatinib y metil-4-hidroxibenzoato, o nicotinamida, o galato de etilo, o galato de metilo, o galato de propilo, o etil maltol, o mentol, o (1R,2S,5R)-(-)-mentol, o vanillina están presentes en la misma fase sólida en las cantidades como se indica anteriormente, como una fase sólida homogénea, esto es formando un cocrystal.

10 Una forma cristalina nueva preferida muestra generalmente un patrón de difracción de rayos X en polvo característico.

El sistema cristalino multicomponente de acuerdo con la presente invención se puede utilizar en el tratamiento de leucemia mielógena crónica (CML), preferiblemente después del tratamiento con imatinib y/o leucemia linfoblástica aguda positiva con cromosomas Philadelphia (Ph+ ALL).

15 Otro objeto de la invención es un procedimiento para obtener la composición cristalina que comprende las etapas de:

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



formula 1

en un solvente apropiado o una mezcla de solventes

20 b) adicionar metil- 4-hidroxibenzoato, o nicotinamida, o galato de etilo, o galato de metilo, o galato de propilo, o mentol, o (1R,2S,5R)-(-)-mentol, o etil maltol o vanillina a la mezcla de la etapa a);

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

d) cristalización;

e) opcionalmente evaporar a sequedad o

equilibrar la suspensión obtenida de la etapa d); y

25 f) aislar el precipitado obtenido.

Preferiblemente, la relación molar del compuesto de fórmula 1 en la etapa a) y metil- 4-hidroxibenzoato, o nicotinamida, o galato de etilo, o galato de metilo, o galato de propilo, o etil maltol, o mentol, o (1R,2S,5R)-(-)-mentol, o vanillina de la etapa b) es en el intervalo desde 7:1 a 1:1.

30 La etapa b) comprende a menudo proporcionar metil- 4-hidroxibenzoato, o nicotinamida, o galato de etilo, o galato de metilo, o galato de propilo, o etil maltol, o mentol, o (1R,2S,5R)-(-)-mentol, o vanillina en forma sólida, o como una solución en metanol, o como una solución en un alcohol, una cetona, un acetato, de una mezcla de solventes que opcionalmente contienen agua.

35 Preferiblemente, el solvente usado en la etapa a) es un solvente orgánico miscible en agua tal como un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol) o un solvente orgánico polar aprótico tal como DMSO, DMF, o NMP, o mezclas de los mismos.

Las soluciones o suspensiones de acuerdo con las etapas a) y/o b) preferiblemente son soluciones concentradas. Preferiblemente, el solvente es un solvente orgánico miscible en agua tal como un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol) y/o un solvente orgánico polar aprótico tal como DMSO, DMF, o NMP, o una mezcla de los mismos. Preferiblemente el solvente utilizado en la etapa a) y/o la etapa b) es metanol.

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

La concentración de Dasatinib en la etapa a) puede variar de 0.1 a aproximadamente 300 mg/ml de solventes, preferiblemente desde 5 a 200 mg/ml. La concentración de agente de formación de cocrystal en la etapa b) puede variar desde 0.1 a aproximadamente 300 mg/ml de solventes, preferiblemente desde 5 a 200 mg/ml.

10 El procedimiento se lleva a cabo preferiblemente en el intervalo de temperatura de 15-90°C. En un procedimiento preferido, las etapas a), b) y/o c) se llevan a cabo a una temperatura en el intervalo de 50-70°C. Preferiblemente, la suspensión se atempera y después se enfría antes de que la etapa f) se lleve a cabo. En un procedimiento preferido, las etapas d) y/o e) se acompañan de siembra con cristales de la forma deseada de cocrystal de Dasatinib (por ejemplo 1-10% en peso) a una temperatura de aproximadamente 20-60°C. En un procedimiento adicional preferido, el solvente de la suspensión de la etapa e) se evapora completamente.

15 Opcionalmente, la composición cristalina se aísla por filtración de los cristales y secado, por ejemplo, en vacío, un flujo de gas inerte o ambos a temperatura ambiente, o temperaturas elevadas hasta aproximadamente 90°C.

Los cristales multicomponentes descritos en este documento muestran una buena estabilidad cinética y termodinámica. Además, los cristales multicomponentes (cocrystal) de la presente invención no son propensos a la formación de solvatos o hidratos.

20 El sistema cristalino multicomponente se obtiene generalmente como un polvo fino con distribuciones de tamaño de partícula típicas con el tamaño medio entre 1 y 50 µm, preferiblemente entre 1 a 10 µm. Este intervalo de tamaños de partícula asegura un perfil de disolución rápido, conservando al mismo tiempo las buenas propiedades de manipulación en el procedimiento de formulación.

25 Sin embargo, la ventaja más importante de los sistemas cocrystalinos de esta invención es la solubilidad acuosa mejorada dramáticamente. La solubilidad acuosa del monohidrato de Dasatinib se determinó en las mismas condiciones y de acuerdo con el mismo protocolo que la solubilidad de los cristales multicomponentes (cocrystal).

30 La determinación de la solubilidad acuosa del monohidrato de Dasatinib (base libre) dio como resultado una solubilidad acuosa de 0.36 microgramos por mililitro (0.36 µg/mL). Este valor es consistente con los resultados de Fish et. al. in Journal of Pharmaceutical Innovation, 2009 (4) 165-173. Sin embargo, los cristales multicomponentes de la invención muestran solubilidades acuosas que son al menos factor de cinco mayores que la solubilidad de la forma monohidratada de Dasatinib

35 (tabla 1). Roy et. al. in Cryst. Growth & Design, 2012 (12), 2122-2126 han estimado que la relación de la solubilidad de equilibrio de la base libre de Dasatinib anhidra con la base libre de monohidrato de Dasatinib es aproximadamente 2.4; esto es; el Dasatinib anhidro parece ser 2.4 veces más soluble que el monohidrato. Por lo tanto, el cristal multicomponente (cocrystal) menos soluble de la invención es al menos un factor de dos más soluble que el Dasatinib anhidro (tabla 1).

Tabla 1: Solubilidad acuosa de monohidrato de Dasatinib en comparación con las solubilidades de los nuevos sistemas cristalinos multicomponentes (corregidos a la solubilidad efectiva de la sustancia farmacéutica libre).

Forma de estado sólido/cocrystal	Solubilidad acuosa a 25°C
Base libre de dasatinib monohidrato	0.36 µg/mL
Base libre de Dasatinib, forma anhidra*	~0.9 µg/mL
Cocrystal de Dasatinib-metil-4-hidroxibenzoato	2.1 µg/mL
Cocrystal de Dasatinib-nicotinamida	11 µg/mL
Cocrystal de Dasatinib-galato de etilo	13 µg/mL
Cocrystal de Dasatinib - etil maltol	9.4 µg/mL
Cocrystal de Dasatinib-de vainillina	11 µg/mL

Cocrystal de Dasatinib - galato de metilo	42 µg/mL
Cocrystal de Dasatinib-(1R,2S,5R)-(-)-mentol	2.3 µg/mL
Medido después de dos horas de tiempo de equilibrio.	
* Valor estimado basado en Roy et. al. in Cryst. Growth & Design, 2012 (12), 2122-2126.	

Un inconveniente de la base libre de Dasatinib es la formación de más de 60 formas cristalinas diferentes que incluyen un hidrato, varios polimorfos y muchas formas solvatadas con esencialmente todos los solventes orgánicos que son relevantes para las condiciones del procedimiento de producción en la industria farmacéutica.

- 5 Los cocrystalos de la presente invención se pueden usar en composiciones farmacéuticas de la misma manera que otras formas de Dasatinib previamente conocidas. Adicionalmente, los presentes sistemas cocrystalinos se pueden emplear como productos intermedios o materiales de partida para producir el ingrediente activo puro.

- 10 Un aspecto adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende el sistema cristalino multicomponente de la presente invención y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, la composición farmacéutica puede comprender además Imatinib como ingrediente activo.

La cantidad del sistema cristalino multicomponente sólido de la presente invención (cocrystal) de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida depende del tipo de formulación y del régimen de dosificación deseado durante los períodos de tiempo de administración. La cantidad en cada formulación oral puede ser desde 0.1 a 200 mg, preferiblemente desde 20 a 100 mg.

- 15 Las formulaciones orales pueden ser formulaciones sólidas tales como cápsulas, comprimidos, pastillas y trociscos, o una formulación en suspensión líquida.

- 20 La composición cristalina de acuerdo con la invención se puede usar directamente como polvos (partículas micronizadas), gránulos, suspensiones, o se pueden combinar junto con otros ingredientes farmacéuticamente aceptables en la mezcla de los componentes y opcionalmente dividirlos finamente, y luego llenar cápsulas, compuestos, por ejemplo, de gelatina dura o blanda, comprimidos por compresión, pastillas o trociscos, o suspendidos en suspensiones. Los recubrimientos se pueden aplicar después de la compresión para formar las pastillas.

- 25 Los ingredientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos para los diversos tipos de formulación y pueden ser, por ejemplo, aglutinantes tales como polímeros naturales o sintéticos, excipientes, desintegrantes, lubricantes, surfactantes, edulcorantes y otros agentes aromatizantes, materiales de recubrimiento, conservantes, colorantes, espesantes, adyuvantes, agentes antimicrobianos y portadores para los diversos tipos de formulaciones.

- 30 Ejemplos de aglutinantes son goma tragacanto, goma arábiga, almidón, gelatina y polímeros biológicos biodegradables tales como homo o copoliésteres de ácidos dicarboxílicos, alquilenglicoles, polialquilenglicoles y/o ácidos hidroxilcarboxílicos alifáticos; homo o copoliamidas de ácidos dicarboxílicos, alquilen diaminas, y/o ácidos amino carboxílicos alifáticos; copolímeros de poliéster-poliámidas correspondientes, polianhídridos, poliortoésteres, polifosfazeno y policarbonatos. Los polímeros biológicos biodegradables pueden ser lineales, ramificados o reticulados. Ejemplos específicos son ácido poliglicólico, ácido poliláctico, y poli-D, L-lactido/glicólido. Otros ejemplos de polímeros son polímeros solubles en agua tales como polioxialquilenos (polioxietileno, polioxipropileno y polímeros mixtos de los mismos, poliacrilamidas y poliacrilamidas hidroxialquiladas, ácido polimaleico y ésteres o amidas de los mismos, ácido poliacrílico y ésteres o amidas de los mismos, polivinilalcohol y ésteres o éteres de los mismos, polivinilimidazol, polivinilpirrolidona y polímeros naturales tales como quitosano, carragenano o ácido hialurónico.

Ejemplos de excipientes son fosfatos tales como fosfato dicálcico.

- 40 Ejemplos de desintegrantes son croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropil celulosa poco sustituida, glicolato de almidón de sodio o ácido algínico.

- 45 Los surfactantes pueden ser aniónicos, catiónicos, anfóteros o neutros. Ejemplos de surfactantes 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-acilamino-etano-2-sulfónicos tales como ácido 1-octanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-decanoil-aminoetano-2-sulfónico, ácido 1-dodecanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-tetra-decanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-hexadecanoilaminoetano-2-sulfónico, y ácido 1-octadecanoilaminoetano-2-sulfónico, y ácido taurocólico y ácido taurodesoxicólico, ácidos biliares y sus sales, tales como ácido cólico, ácido desoxicólico y glicocolatos sódicos, caprato sódico o laurato de sodio, oleato sódico, lauril

sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, aceite de ricino sulfatado y dioctil-sulfosuccinato de sodio, cocamidopropilbetaína y laurilbetaína, alcoholes grasos, colesterol, mono o diestearato de glicerol, mono o dioleato de glicerol y mono-ordinipalmitato de glicerol y estearato de polioxietileno.

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

- 5 Ejemplos de agentes aromatizantes son la hierbabuena, aceite de gaulteria o sabores de fruta como el sabor a 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.

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

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

La formulación de acuerdo con la invención puede contener también agentes isotónicos, tales como azúcares, soluciones reguladoras o cloruro de sodio.

- 15 El sistema cristalino multicomponente de la presente invención también se puede formular como comprimido o polvo efervescente, que se puede desintegrar en un entorno acuoso para proporcionar una solución para beber.

La vía más preferida es la administración oral. Las dosificaciones se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

- 20 Las dosificaciones de cápsulas, por supuesto, contendrán la composición sólida dentro de una cápsula que puede estar hecha de gelatina u otro material encapsulante convencional. Los comprimidos y los polvos pueden estar recubiertos. Los comprimidos y polvos pueden recubrirse con un recubrimiento entérico. Las formas de polvo con recubrimiento entérico pueden tener recubrimientos que comprenden acetato de celulosa de ácido ftálico, 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 necesita, se pueden emplear con plastificantes y/o agentes extensores apropiados. 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.

- 30 El sistema cristalino multicomponente de la presente invención y sus formulaciones, respectivamente, se pueden administrar también en combinación con otros agentes terapéuticos que son eficaces para tratar una condición dada y/o para proporcionar una terapia de combinación. Preferiblemente, el sistema cristalino multicomponente de la presente invención comprende además Imatinib como ingrediente activo.

- 35 El sistema cristalino multicomponente de la presente invención y la composición farmacéutica de acuerdo con la invención son útiles para el tratamiento eficaz de trastornos en relación con la necesidad de inhibir las tirosina quinasas de la familia BCR/ABL y Src. El sistema cristalino multicomponente de la presente invención y las respectivas composiciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica, pero también en el cáncer de próstata avanzado.

- 40 El sistema cristalino multicomponente de la presente invención y las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también se pueden usar en un método terapéutico para producir un efecto inhibidor de Abl tirosina quinasa en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que necesita tal terapia.

El sistema cristalino multicomponente de la presente invención de la invención se puede usar como componente único o como mezclas con otras formas sólidas, que pueden ser cristalinas o amorfas.

Siempre que se indique, la temperatura ambiente representa una temperatura del intervalo de 18-23°C; los porcentajes se dan en peso, si no se indica lo contrario.

- 45 Abreviaturas:

DMSO dimetilsulfóxido

HPLC cromatografía líquida de alta resolución

	RMN	resonancia magnética nuclear
	TG-FTIR	termogravimetría acoplada con espectrometría infrarroja por transformación de Fourier
	r.h.	humedad relativa (aire, si no se indica lo contrario)
	TGA	termogravimetría
5	v/v	volumen por volumen
	PXRD	difracción de rayos X en polvo

Instrumental

Difracción de rayos X en polvo:

10 Las mediciones se llevaron a cabo con un difractómetro de rayos X de polvo Bruker D8 Advance usando radiación $\text{CuK}\alpha$ en la geometría de reflexión Bragg-Brentano. Generalmente, los valores de 2θ son precisos dentro de un error de ± 0.1 - 0.2° . Las intensidades de los picos relativos pueden variar considerablemente para diferentes muestras de la misma forma cristalina debido a diferentes orientaciones preferidas de los cristales. Las muestras se prepararon sin ningún tratamiento especial que no sea la aplicación de una ligera presión para obtener una superficie plana.

15 Generalmente, se utilizaron soportes de muestra de cristal único de silicio de 0.1 mm de profundidad. El voltaje y la corriente del tubo eran 40 kV y 40 mA, respectivamente. El difractómetro de rayos X está equipado con un detector LynxEye. Se utilizó una divergencia variable ligera con una ventana de 3° . El tamaño del paso era $0.02^\circ 2\theta$ con un tiempo de paso de 37 segundos. Las muestras se giraron a 0.5 rps durante la medición.

Termogravimetría acoplada a espectroscopia infrarroja (TG-FTIR):

20 La termogravimetría acoplada con la espectroscopia infrarroja FT es un método bien conocido que permite monitorear la pérdida de masa de una muestra dada durante el calentamiento mientras se identifican las sustancias volátiles por espectroscopia infrarroja. Por lo tanto, TG-FTIR es un método apropiado para identificar solvatos o hidratos.

25 La TG-FTIR se realizó en una Netzsch Thermo-Microbalance TG 209, que se acopla a un espectrómetro Bruker FT-IR Vector 22 o IFS 28. Las mediciones se llevaron a cabo con crisoles de aluminio con un microespino bajo una atmósfera de nitrógeno y a una velocidad de calentamiento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ en el intervalo de 25 - 250°C .

^1H -RMN:

Los espectros de ^1H -RMN se registraron en un espectrómetro Bruker DPX 300. Solvente: DMSO deuterado

Determinaciones de solubilidad:

30 Las determinaciones de solubilidad se llevaron a cabo en agua pura a $25\pm 2^\circ\text{C}$. Se prepararon suspensiones con aproximadamente 10 mg de cocrystal en 0.5 mL de agua y se equilibraron durante dos horas antes de separar por filtración la fase de solución y se ensayaron por HPLC.

HPLC:

35 La HPLC se llevó a cabo en un cromatógrafo de HPLC Agilent 1100 equipado con una unidad de detección UV-vis. El método está descrito por Mhaske, D.V. y Dhaneshwar, S.R. en *Chromatographia* 2007, 66(1/2), 95-102. El tipo de columna utilizado fue una Waters XTerra MS C18, 250 x 4.6 mm, 5 μm (FK-CC14). El método como se denomina anteriormente es un método isocrático que utiliza un acetato de amonio acuoso/ácido acético y metanol con una relación de 55/45. La velocidad de flujo aplicada fue de 1.0 mL por minuto, el volumen de inyección fue de 20 microlitros y la longitud de onda de detección fue de 321 nm.

Solventes: Para todos los experimentos, se usan solventes de calidad estándar.

40 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación del cocrystal con metil-4-hidroxibenzoato (relación molar 3:1).

Se disuelven 127.0 mg de dasatinib (forma monohidrato) y 12.8 mg de metil-4-hidroxibenzoato (Sigma-Aldrich No. 54750) en 10 mL de metanol a 60°C y se agita durante 0.5 horas a 60°C . El solvente se evapora utilizando un flujo

5 de nitrógeno seco a 60°C en aproximadamente 1.5 horas y la muestra seca se mantiene a 60°C, durante 1 hora. La muestra se enfría y se almacena durante la noche a temperatura ambiente. Rendimiento: aproximadamente 112 mg. La espectroscopia de H-RMN indica una relación molar de dasatinib a metil-4-hidroxibenzoato de 3:1. El material sólido se caracteriza además por PXRD y TG-FTIR. La termogravimetría acoplada con espectroscopía infrarroja FT muestra que el material obtenido no es ni un solvato, ni un hidrato. Este resultado muestra que el cocrystal obtenido es una forma sólida anhidra, no solvatada que muestra un patrón de PXRD como en la figura 1 con las ubicaciones de los picos como se indica en la tabla 2.

Tabla 2: Valores de espaciado D para cocrystal de Dasatinib-metil-4-hidroxibenzoato (P013)

Ángulo 2θ	espaciado d Å	Intensidad cualitativa
6.0	14.7	s
6.9	12.8	vs
12.0	7.4	vs
12.4	7.1	vs
13.2	6.7	s
13.8	6.4	s
14.8	5.99	w
15.3	5.79	m
16.8	5.28	s
17.2	5.14	m
18.0	4.93	w
18.6	4.77	w
19.9	4.47	w
21.0	4.22	s
21.8	4.06	m
22.6	3.92	w
23.2	3.83	w
24.3	3.66	vs
24.8	3.58	s
26.0	3.42	w
26.7	3.33	s
27.9	3.20	w
vs = muy fuerte, s = fuerte, m = mediano, w = débil		

10 **Ejemplo 2:** Preparación del cocrystal con nicotinamida (relación molar 3:1)

Se disuelven 127.2 mg de dasatinib (forma monohidratada) y 10.1 mg de nicotinamida (Fluka No. 72345) en 10 mL de metanol a 60°C y se agita durante 0.25 horas a 60°C. El solvente se evapora utilizando un flujo de nitrógeno seco a 60°C en aproximadamente 2 horas y la muestra seca se mantiene a 60°C, durante 1 hora. La muestra se enfría y

5 se almacena durante la noche a temperatura ambiente. Rendimiento: aproximadamente 107 mg. La espectroscopia de H-RMN indica una relación molar de dasatinib a nicotinamida de 3:1. El material sólido se caracteriza además por PXRD y TG-FTIR. La termogravimetría acoplada con espectroscopía infrarroja FT muestra que el material obtenido no es ni un solvato, ni un hidrato. Este resultado muestra que el cocrystal obtenido es una forma sólida no solvatada que muestra un patrón PXRD como en la figura 2 con las ubicaciones de los picos como se indica en la tabla 3.

Tabla 3: valores de espaciado D para cocrystal de Dasatinib-nicotinamida (P026)

Ángulo 2θ	espaciado d Å	Intensidad cualitativa
5.4	16.4	m
5.9	14.9	vs
6.9	12.8	vs
10.7	8.2	w
11.5	7.7	w
11.8	7.5	s
12.4	7.1	s
13.2	6.7	s
13.8	6.4	s
15.1	5.88	m
15.9	5.56	w
16.8	5.28	s
17.7	5.02	w
18.6	4.78	w
19.3	4.60	w
21.2	4.19	m
21.8	4.07	w
22.1	4.02	w
24.4	3.64	s
24.9	3.57	m
25.4	3.50	w
26.1	3.41	w
27.8	3.20	w

Ejemplo 3: Preparación del cocrystal con galato de etilo (relación molar 3:1)

10 Se disuelven 127.3 mg de dasatinib (forma monohidratada) y 16.7 mg de galato de etilo (Aldrich No. 48640) en 10 mL de metanol a 60°C y se agita durante 0.5 horas a 60°C. El solvente se evapora utilizando un flujo de nitrógeno seco a 60°C en aproximadamente 1.5 horas y la muestra seca se mantiene a 60°C, durante 1 hora. La muestra se enfría y se almacena durante la noche a temperatura ambiente. Rendimiento: aproximadamente 124 mg. La espectroscopia de H-RMN indica una relación molar de dasatinib a galato de etilo de 3:1. El material sólido se

caracteriza además por PXRD y TG-FTIR. La termogravimetría acoplada con espectroscopía infrarroja FT muestra que el material obtenido no es ni un solvato, ni un hidrato. Este resultado muestra que el cocrystal obtenido es una forma sólida no solvatada que muestra un patrón PXRD como en la figura 3 con las ubicaciones de los picos como se indica en la tabla 4.

5

Tabla 4: Valores de espaciado D para cocrystal de Dasatinib-galato de etilo (P169)

Ángulo 2 θ	espaciado d Å	Intensidad cualitativa
5.9	14.9	m
6.9	12.9	vs
11.1	8.0	vw
12.0	7.4	m
12.4	7.2	vs
13.2	6.7	vs
13.8	6.4	s
15.2	5.81	w
15.6	5.66	w
16.7	5.29	vs
17.2	5.15	m
17.8	4.98	w
18.5	4.78	w
19.3	4.60	w
20.3	4.38	w
21.1	4.21	s
21.8	4.07	m
22.1	4.02	m
23.2	3.83	vw
24.4	3.65	vs
24.9	3.58	s
26.0	3.42	w
27.8	3.20	m

Ejemplo 4: Preparación del cocrystal con etil maltol (relación molar 4: 1)

10

Se disuelven 126.9 mg de dasatinib (forma monohidratada) y 12.4 mg de etil maltol (SAFC No. W348708) en 10 mL de metanol a 60°C y se agita durante 0.5 horas a 60°C. El solvente se evapora utilizando un flujo de nitrógeno seco a 60°C en aproximadamente 1.5 horas y la muestra seca se mantiene a 60°C, durante 1 hora. La muestra se enfría y se almacena durante la noche a temperatura ambiente. Rendimiento: aproximadamente 119 mg. La espectroscopia de H-RMN indica una relación molar de dasatinib a etil maltol de 4:1. El material sólido se caracteriza además por PXRD y TG-FTIR. La termogravimetría acoplada con espectroscopía infrarroja FT muestra que el material obtenido

no es ni un solvato, ni un hidrato. Este resultado muestra que el cocrystal obtenido es una forma sólida no solvatada que muestra un patrón de PXRD como en la figura 4 con las ubicaciones de los picos como se indica en la tabla 5.

Tabla 5: Valores de espaciado D para cocrystal de Dasatinib-etil maltol (P171)

Ángulo 2θ	espaciado d Å	Intensidad cualitativa
5.9	15.0	vs
6.9	12.8	vs
11.8	7.5	s
12.4	7.1	s
13.2	6.7	s
13.8	6.4	s
14.9	5.93	m
16.8	5.28	s
17.3	5.12	w
18.6	4.76	vw
19.3	4.60	w
20.3	4.37	vw
21.0	4.23	w
21.5	4.12	w
23.0	3.86	w
24.3	3.66	m
24.9	3.58	m
25.5	3.49	w
26.0	3.42	vw
27.9	3.19	w

5 **Ejemplo 5:** Preparación del cocrystal con vainillina (relación molar 3:1)

10 Se disuelven 126.9 mg de dasatinib (forma monohidratada) y 13.0 mg de vainillina (Fluka No. 94752) en 10 mL de metanol a 60°C y se agita durante 1 hora a 60°C. El solvente se evapora utilizando un flujo de nitrógeno seco a 60°C en aproximadamente 2.5 horas y la muestra seca se mantiene a 60°C, durante 1 hora. La muestra se enfría y se almacena durante la noche a temperatura ambiente. Rendimiento: aproximadamente 120 mg. La espectroscopia de H-RMN indica una relación molar de dasatinib a vainillina de 3:1. El material sólido se caracteriza además por PXRD y TG-FTIR. La termogravimetría acoplada con espectroscopía infrarroja FT muestra que el material obtenido no es ni un solvato, ni un hidrato. Este resultado muestra que el cocrystal obtenido es una forma sólida no solvatada que muestra un patrón PXRD como en la figura 5 con las ubicaciones de los picos como se indica en la tabla 6.

Tabla 6: valores de espaciado D para el cocrystal de Dasatinib-vainillina (P173)

Ángulo 2θ	espaciado d Å	Intensidad cualitativa
5.9	15.0	m
6.9	12.8	vs
11.2	7.9	w
12.4	7.1	vs
13.2	6.7	vs
13.8	6.4	s
15.6	5.66	w
16.0	5.52	w
16.7	5.29	s
17.2	5.14	m
17.7	5.01	w
17.9	4.94	w
18.6	4.77	w
19.3	4.59	w
19.9	4.46	vw
20.3	4.38	w
21.1	4.21	s
21.9	4.06	m
22.5	3.95	w
23.2	3.83	w
24.1	3.69	s
24.4	3.65	s
24.9	3.57	s
25.4	3.50	w
26.3	3.38	w
27.9	3.20	w
28.4	3.14	vw

Ejemplo 6: Preparación del cocrystal con galato de metilo (relación molar 3:1)

5 Se disuelven 127.3 mg de dasatinib (forma monohidratada) y 15.5 mg de galato de metilo (Aldrich No. 274194) en 10 mL de metanol a 60°C y se agita durante 0.5 horas a 60°C. El solvente se evapora utilizando un flujo de nitrógeno seco a 60°C en aproximadamente 1.5 horas y la muestra seca se mantiene a 60°C, durante 1 hora. La muestra se

- 5 enfría y se almacena durante la noche a temperatura ambiente. Rendimiento: aproximadamente 123 mg. La espectroscopia de H-RMN indica una relación molar de dasatinib a galato de metilo de 3:1. El material sólido se caracteriza además por PXRD y TG-FTIR. La termogravimetría acoplada con espectroscopía infrarroja FT muestra que el material obtenido no es ni un solvato, ni un hidrato. Este resultado muestra que el cocrystal obtenido es una forma sólida no solvatada que muestra un patrón PXRD como en la figura 6 con las ubicaciones de los picos como se indica en la tabla 7.

Tabla 7: Valores de espaciado D para cocrystal de dasatinib-galato de metilo (P288)

Ángulo 2θ	espaciado d Å	Intensidad cualitativa
6.0	14.8	vs
6.8	12.9	vs
12.0	7.4	s
12.3	7.2	s
13.1	6.7	s
13.7	6.5	s
15.0	5.90	w
15.5	5.71	s
16.4	5.41	vw
16.7	5.30	m
17.2	5.16	w
18.0	4.92	m
18.4	4.83	vw
18.7	4.74	w
19.2	4.62	vw
20.2	4.40	vw
21.1	4.21	w
21.8	4.07	m
23.5	3.79	w
24.3	3.67	m
24.9	3.58	s
26.2	3.40	w
27.8	3.21	w

Ejemplo 7: Preparación del cocrystal con (1R,2S,5R)-(-)-mentol (relación molar 3:1)

- 10 Se disuelven 127.0 mg de dasatinib (forma monohidrato) y 19.7 mg de (1R, 2S, 5R)-(-)-mentol (Sigma-Aldrich No. M278-0) en 10 mL de metanol a 60°C y se agitó durante 0.5 horas a 60°C. El solvente se evapora utilizando un flujo de nitrógeno seco a 60°C en aproximadamente dos horas y la muestra seca se mantiene a 60°C, durante 1 hora. La muestra se enfría y se almacena durante la noche a temperatura ambiente. Rendimiento: aproximadamente 120 mg.

La espectroscopia de H-RMN indica una relación molar de Dasatinib a mentol de 3:1. El material sólido se caracteriza además por PXRD y TG-FTIR. La termogravimetría acoplada con espectroscopía infrarroja FT muestra que el material obtenido no es ni un solvato, ni un hidrato. Este resultado muestra que el cocrystal obtenido es una forma sólida no solvatada que muestra un patrón de PXRD como en la figura 7 con las ubicaciones de los picos como se indica en la tabla 8.

5

Tabla 8: Valores de espaciado D para cocrystal de dasatinib-(1R, 2S, 5R)-(-)-mentol (P292)

Ángulo 2 θ	espaciado d Å	Intensidad cualitativa
5.8	15.2	vs
6.8	13.0	s
10.4	8.5	vw
11.7	7.5	s
12.3	7.2	w
12.7	7.0	vw
13.1	6.8	w
13.7	6.5	m
14.7	6.03	vw
14.9	5.92	s
15.7	5.65	w
16.1	5.51	vw
16.5	5.38	vw
16.7	5.32	vw
17.2	5.16	vw
17.6	5.03	w
18.2	4.87	w
18.4	4.83	vw
18.7	4.75	vw
19.2	4.63	vw
21.1	4.21	w
21.3	4.17	m
21.8	4.08	w
22.0	4.03	vw
22.8	3.90	w
23.9	3.72	m
24.4	3.64	w

24.8	3.58	w
25.9	3.44	vw
27.3	3.26	w
28.0	3.19	w
29.7	3.01	vw

Breve descripción de las figuras:

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X en polvo del cocrystal de dasatinib-metil-4-hidroxibenzoato.

Figura 2: Patrón de difracción de rayos X en polvo del cocrystal de dasatinib-nicotinamida.

5 Figura 3: Patrón de difracción de rayos X en polvo del cocrystal de dasatinib-galato de etilo.

Figura 4: Patrón de difracción de rayos X en polvo del cocrystal de dasatinib-etil maltol.

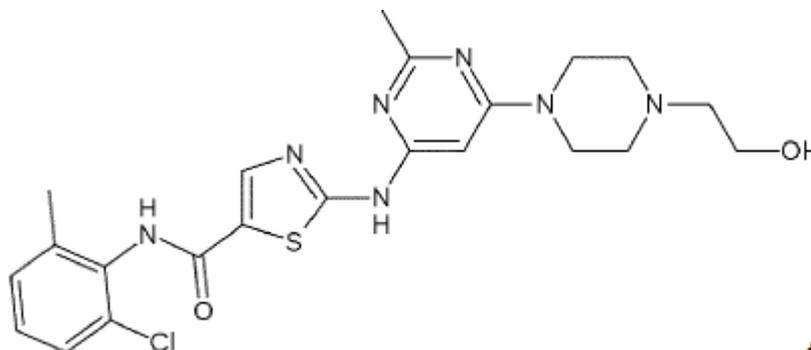
Figura 5: Patrón de difracción de rayos X en polvo del cocrystal de dasatinib-vanillina.

Figura 6: Patrón de difracción de rayos X en polvo del cocrystal de dasatinib-galato de metilo.

Figura 7: Patrón de difracción de rayos X en polvo del cocrystal de dasatinib-(1R,2S,5R)-(-)-mentol.

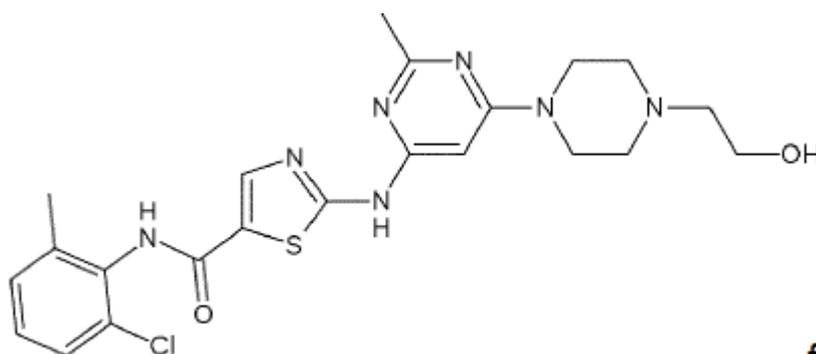
REIVINDICACIONES

1. Un sistema cristalino multicomponente (cocrystal) que comprende un compuesto de fórmula 1 (INN: Dasatinib)



fórmula 1

- 5 y un segundo compuesto seleccionado de metil-4-hidroxibenzoato, o nicotinamida, o galato de etilo, o galato de metilo, o galato de propilo, o etil maltol, o vanillina, o mentol, o (1R,2S,5R)-(-)-mentol.
2. El sistema cristalino multicomponente según la reivindicación 1, caracterizado porque la relación molar del compuesto de fórmula 1 y el segundo compuesto está en el intervalo desde 7:1 a 1:1.
3. El sistema cristalino multicomponente según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el segundo compuesto es metil-4-hidroxibenzoato y tiene un patrón PXRD con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) a 6.0, 6.9, 12.0, 12.4, 13.2, 13.8, 15.3, 16.8, 21.0, 24.3, 24.8, 26.7°.
- 10 4. El sistema cristalino multicomponente según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el segundo compuesto es nicotinamida y tiene un patrón PXRD con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) a 5.4, 5.9, 6.9, 11.8, 12.4, 13.2, 13.8, 15.1, 16.8, 17.7, 21.2, 24.4, 24.9°.
- 15 5. El sistema cristalino multicomponente según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el segundo compuesto es galato de etilo y tiene un patrón PXRD con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) a 5.9, 6.9, 12.4, 13.2, 13.8, 16.7, 17.2, 21.1, 21.8, 24.4, 24.9, 27.8°.
6. El sistema cristalino multicomponente según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el segundo compuesto es etil maltol y tiene un patrón PXRD con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) a 5.9, 6.9, 11.8, 12.4, 13.2, 13.8, 14.9, 16.8, 24.3, 24.9°.
- 20 7. El sistema cristalino multicomponente según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el segundo compuesto es vanillina y tiene un patrón PXRD con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) a 5.9, 6.9, 11.2, 12.4, 13.2, 13.8, 16.7, 17.2, 17.7, 24.1, 24.4, 24.9, 27.8°.
- 25 8. El sistema cristalino multicomponente según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el segundo compuesto es galato de metilo y tiene un patrón PXRD con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) a 6.0, 6.8, 12.0, 12.3, 13.1, 13.7, 15.5, 16.7, 18.0, 21.8, 24.3, 24.9°.
9. El sistema cristalino multicomponente según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el segundo compuesto es (1R,2S,5R)-(-)-mentol.
- 30 10. El sistema cristalino multicomponente según las reivindicaciones 1, 2 o 9, caracterizado porque el segundo compuesto es (1R,2S,5R)-(-)-mentol y tiene un patrón PXRD con al menos un pico característico (expresado en $2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ (radiación $\text{CuK}\alpha$)) a 5.8, 6.8, 11.7, 12.3, 13.1, 13.7, 14.9, 16.5, 16.7, 17.6, 21.3, 23.9°.
11. El sistema cristalino multicomponente según al menos una de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de leucemia mielógena crónica (CML), preferiblemente después del tratamiento con imatinib y/o leucemia linfoblástica aguda positiva con cromosomas Philadelphia (Ph+ ALL).
- 35 12. Un procedimiento para obtener la composición cristalina según al menos una de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende las etapas de:
- a) proporcionar un compuesto de fórmula 1 (INN: Dasatinib)



fórmula 1

en un solvente apropiado o una mezcla de solventes

b) adicionar metil- 4-hidroxibenzoato, o nicotinamida, o galato de etilo, o galato de metilo, o galato de propilo, o mentol, o (1R,2S,5R)-(-)-mentol, o etil maltol, o vanillina

5 a la mezcla de la etapa a);

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

d) cristalización;

e) opcionalmente evaporar a sequedad o equilibrar la suspensión obtenida de la etapa d); y

f) aislar el precipitado obtenido.

10 13. El procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque la relación molar del compuesto de fórmula 1 en la etapa a) y metil- 4-hidroxibenzoato, o nicotinamida, o galato de etilo, o galato de metilo, o galato de propilo, o etil maltol, o mentol, o (1R,2S,5R)-(-)-mentol, o vanillina de la etapa b) es en el intervalo desde 7:1 a 1:1.

15 14. El procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 12 a 13, caracterizado porque en la etapa b) metil-4-hidroxibenzoato, o nicotinamida, o galato de etilo, o galato de metilo, o galato de propilo, o etil maltol, o mentol, o (1R,2S,5R)-(-)-mentol, o vanillina se proporcionan en forma sólida, o como una solución en metanol, o como una solución en un alcohol, una cetona, un acetato, de mezcla de solventes que opcionalmente contienen agua.

15. El procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizado porque en la etapa b) se adiciona (1R,2S,5R)-(-)-mentol.

20 16. El procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 12 a 15, caracterizado porque el solvente utilizado en la etapa a) es un solvente orgánico miscible en agua, que es preferiblemente un alcohol y/o un solvente orgánico polar aprótico.

17. El procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 12 a 16, caracterizado porque en la etapa d) y/o e) cristales de siembra se adicionan.

25 18. Una composición farmacéutica que comprende el sistema cristalino multicomponente según al menos una de las reivindicaciones 1 a 11 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

19. La composición farmacéutica según la reivindicación 18, que comprende además Imatinib como ingrediente activo.

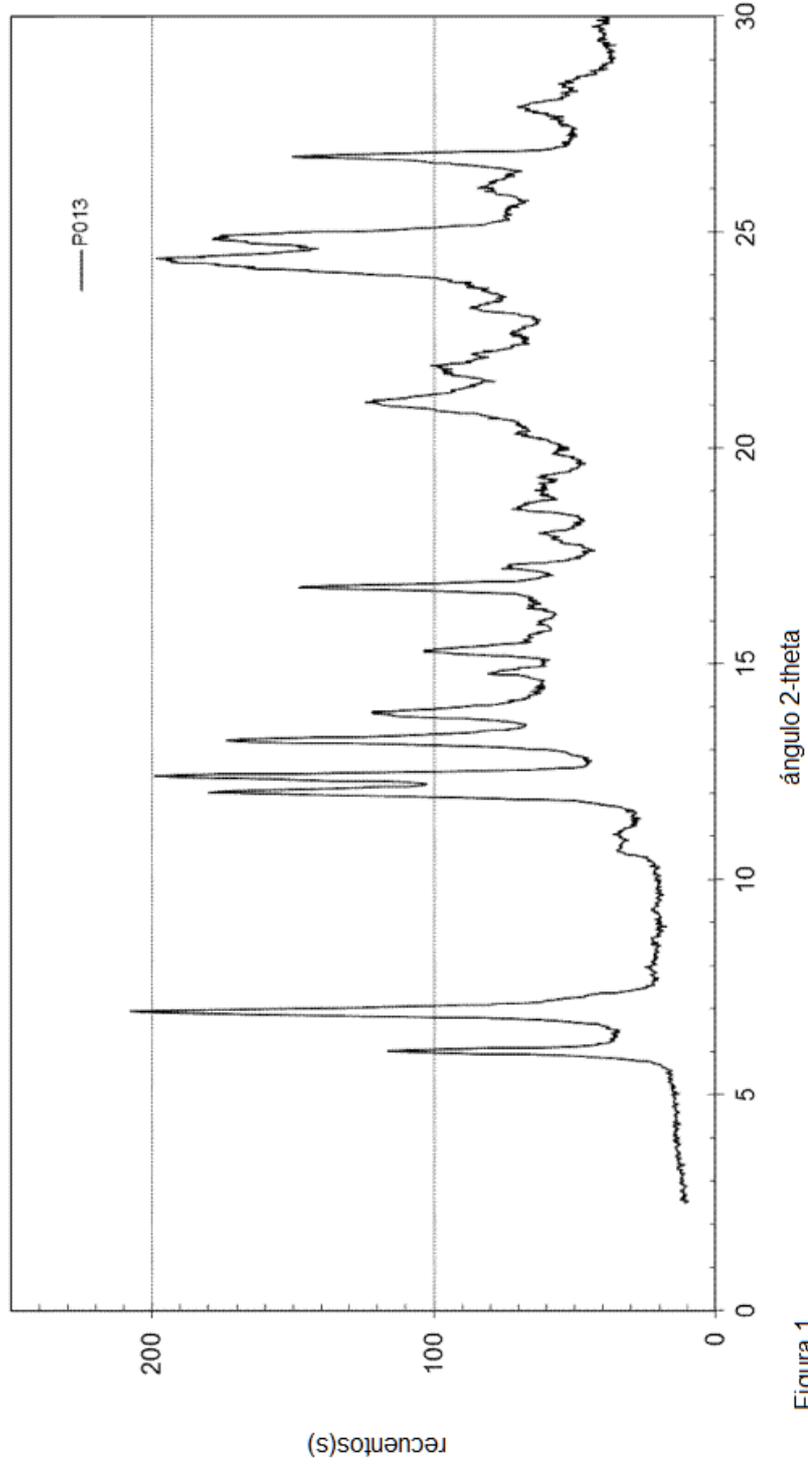


Figura 1

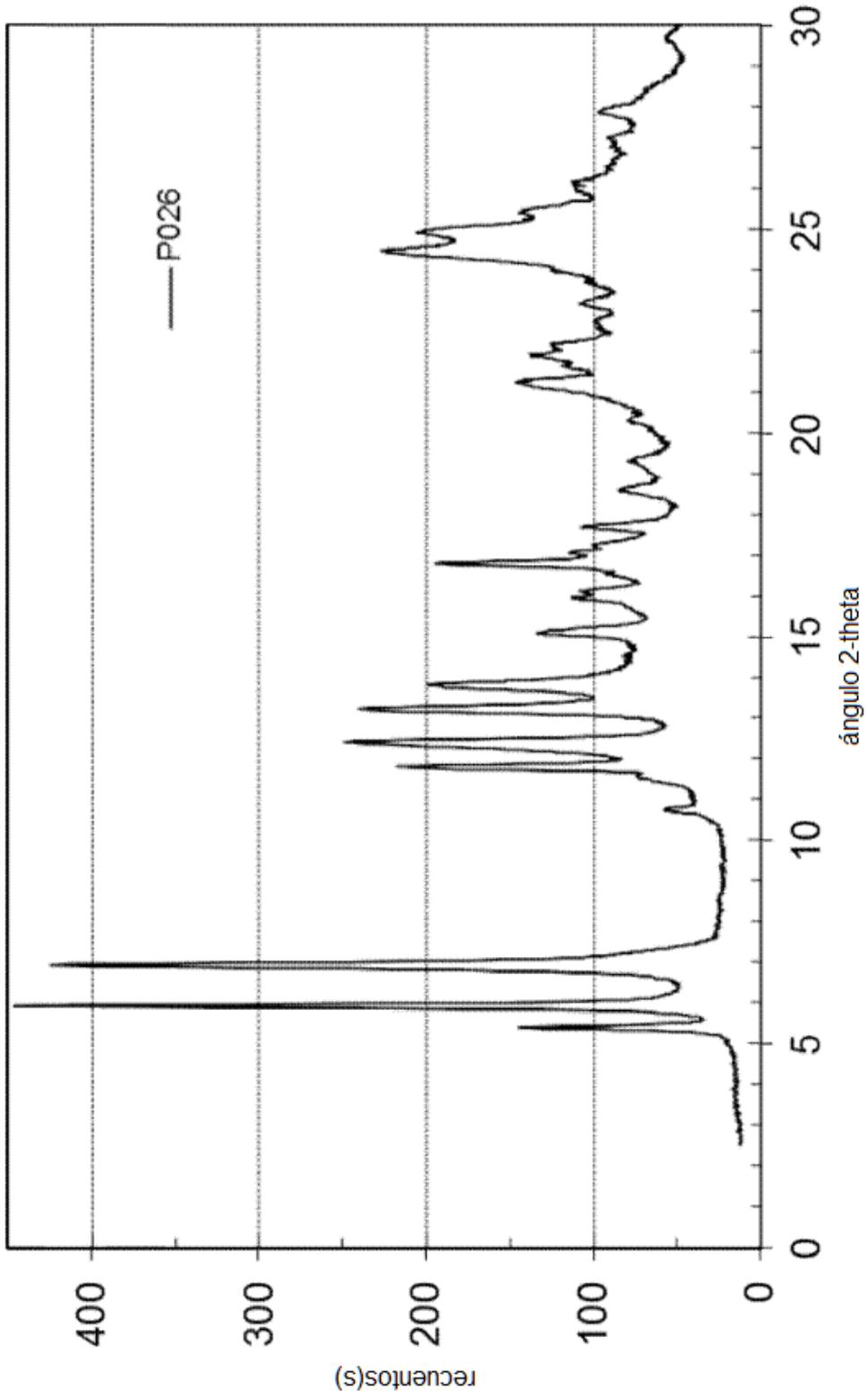


Figura 2

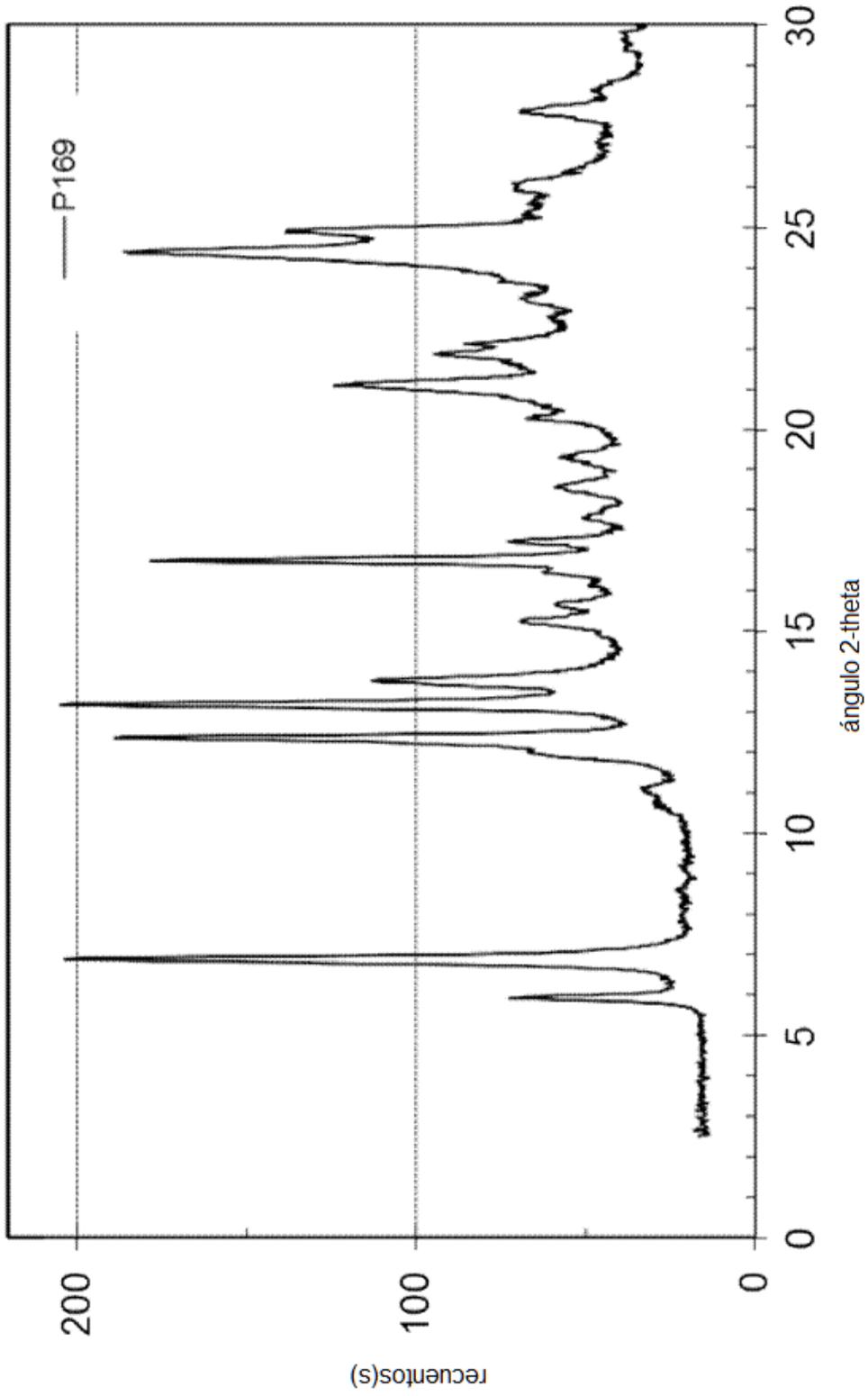


Figura 3

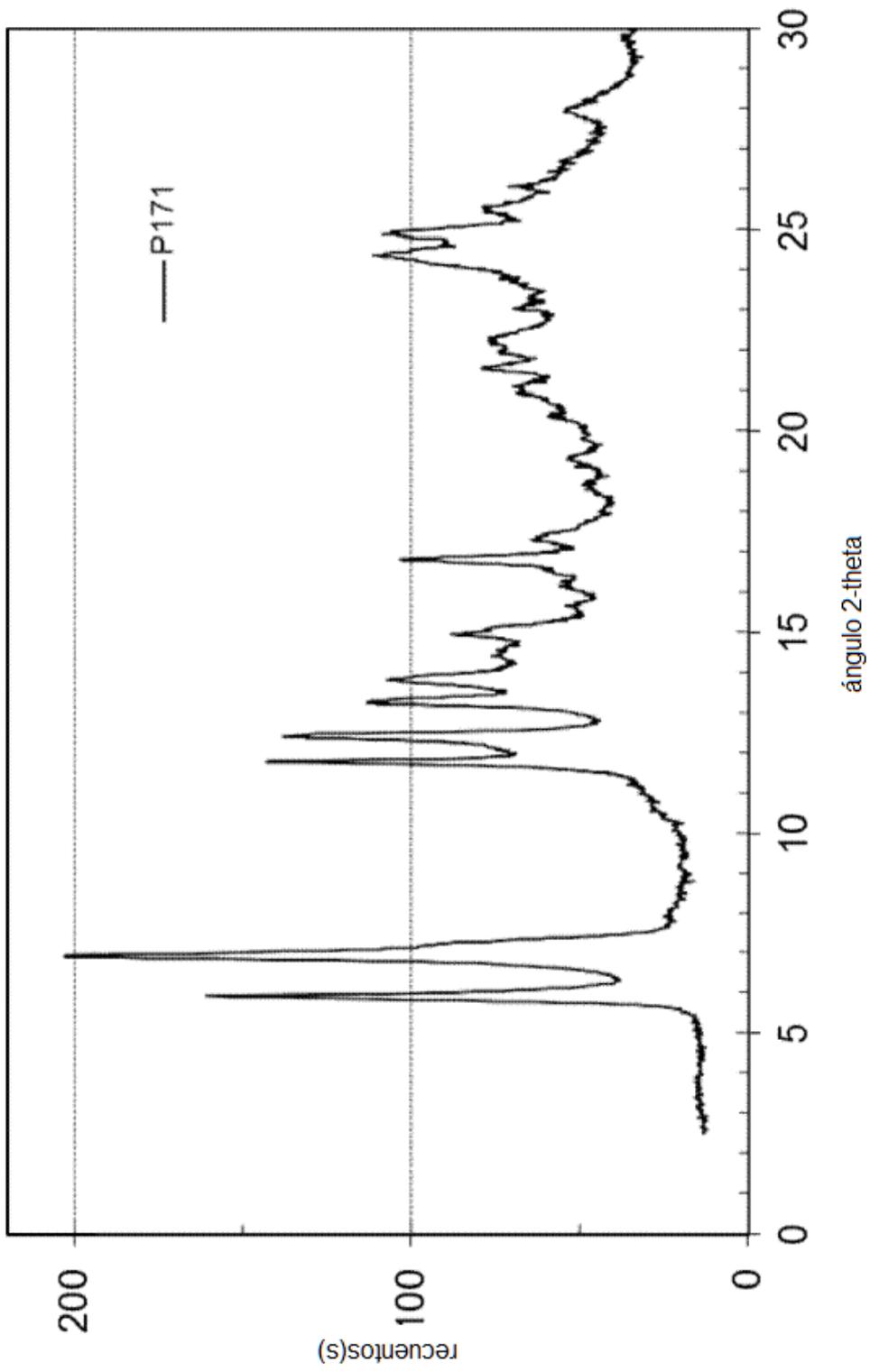


Figura 4

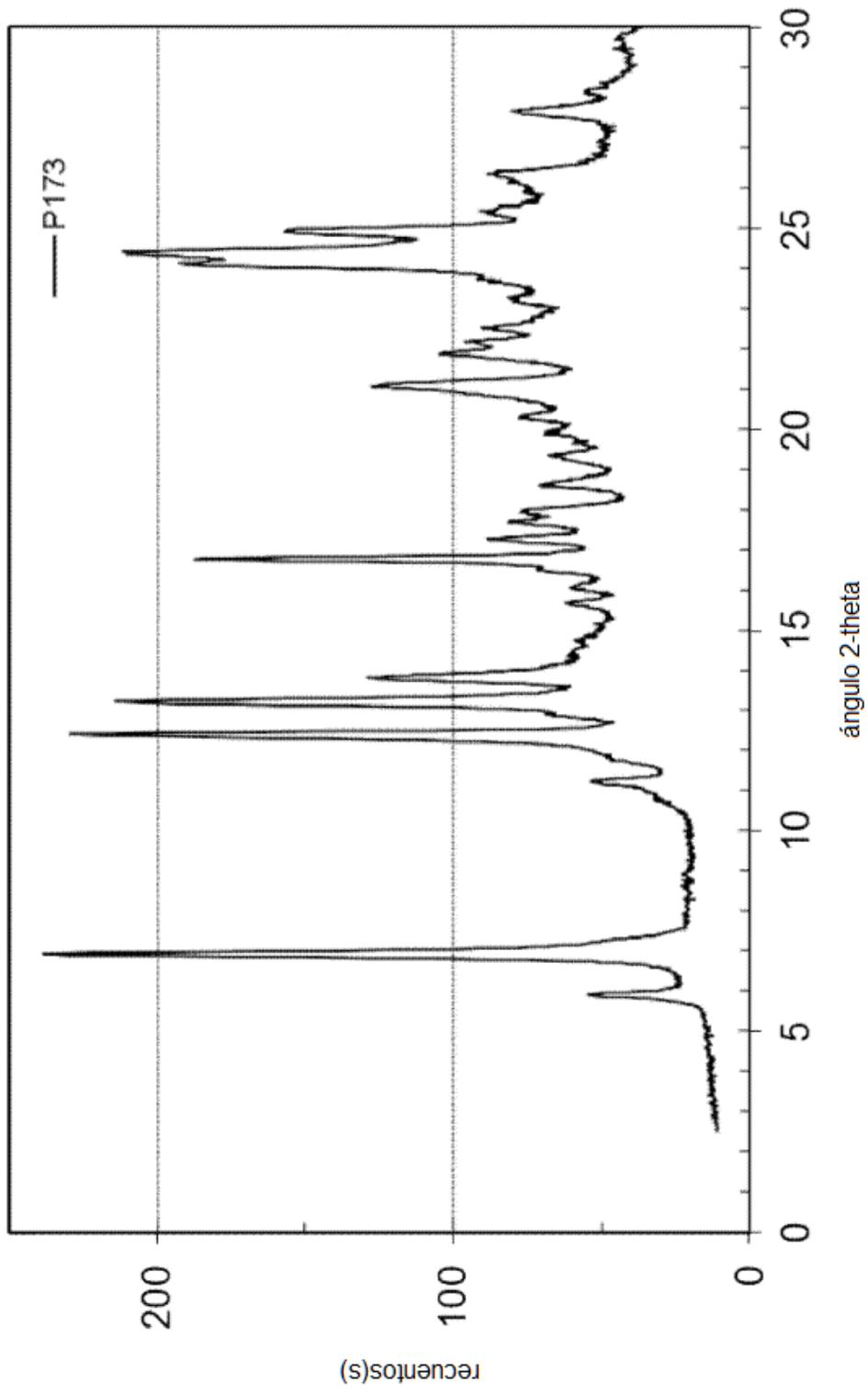


Figura 5

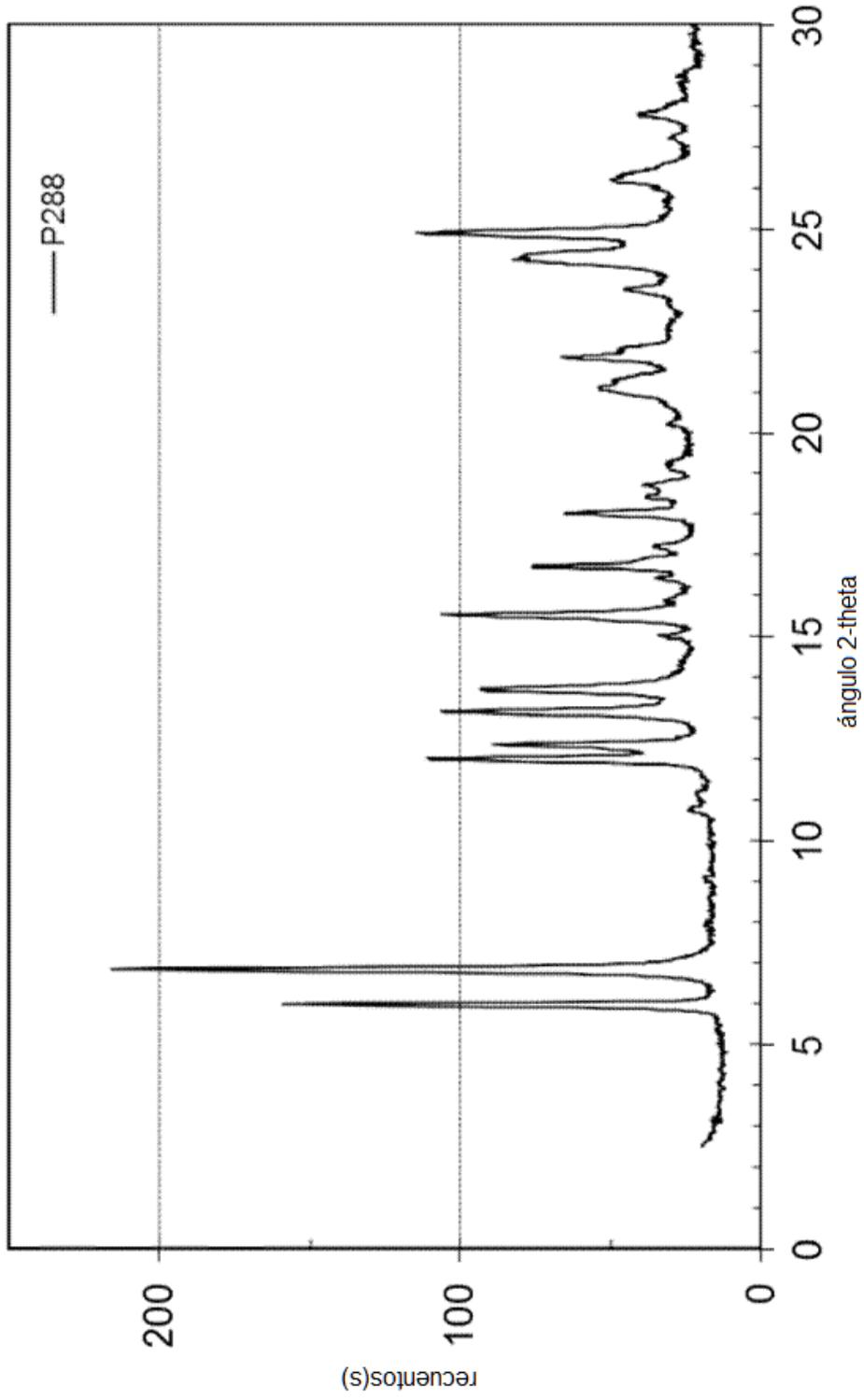


Figura 6

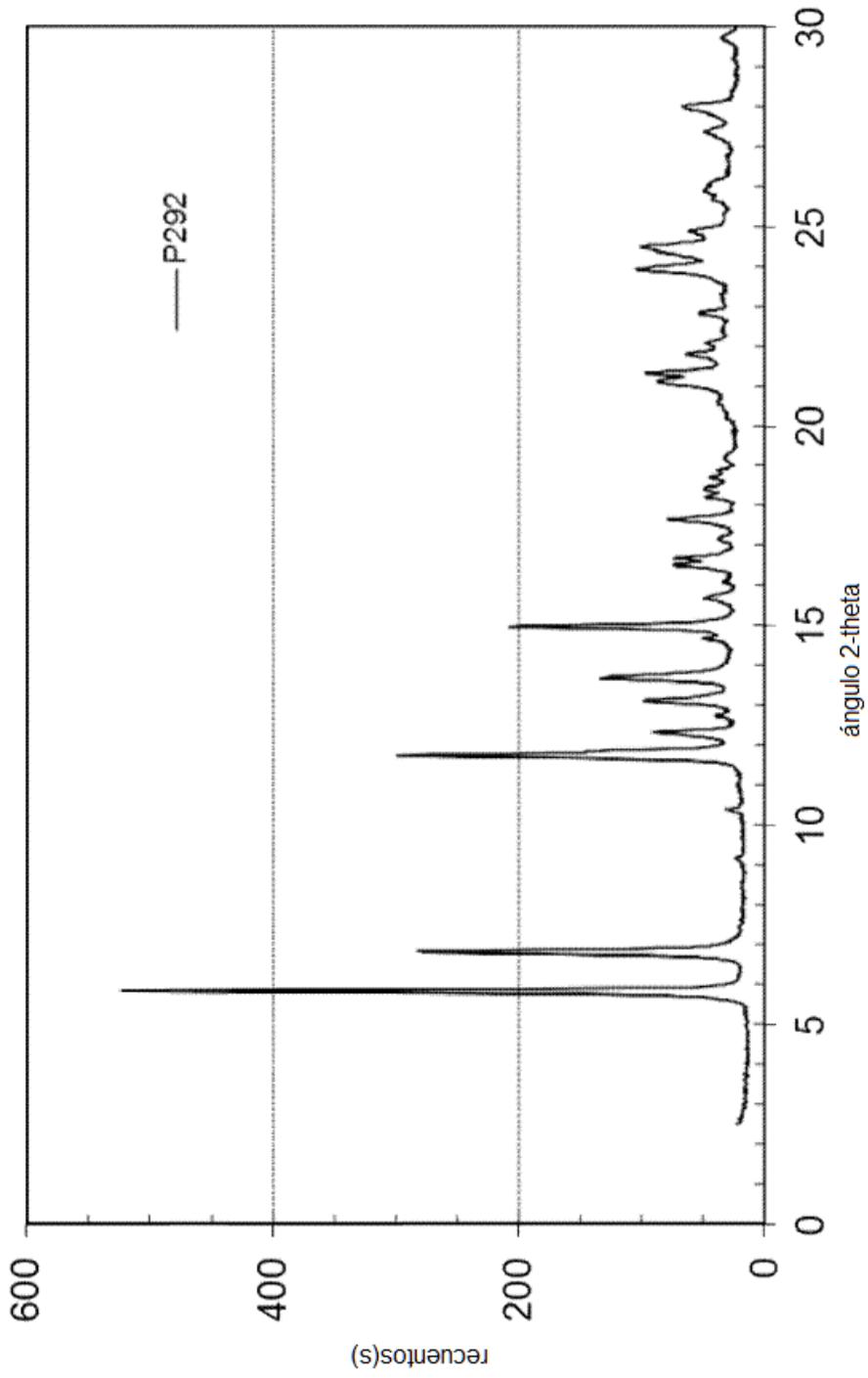


Figura 7