

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 094**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2014 PCT/US2014/067586**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2015 WO15081180**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2014 E 14866302 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 3073999**

54 Título: **Forma cristalina I del ibrutinib**

30 Prioridad:

27.11.2013 CN 201310616065

14.10.2014 CN 201410542609

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

01.10.2018

73 Titular/es:

**CRYSTAL PHARMATECH CO., LTD. (50.0%)
B4-101 Biobay 218 Xinghu Street, Suzhou
Industrial Park
Suzhou, Jiangsu 215123, CN y
SUZHOU PENGXU PHARMATECH CO., LTD.
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**CHEN, MINHUA;
ZHANG, YANFENG;
YANG, CHAOHUI;
ZHANG, XIAOYU;
LU, FEI;
GE, HENG;
WANG, PENG y
LI, PIXU**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 684 094 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

Forma cristalina I del ibrutinib

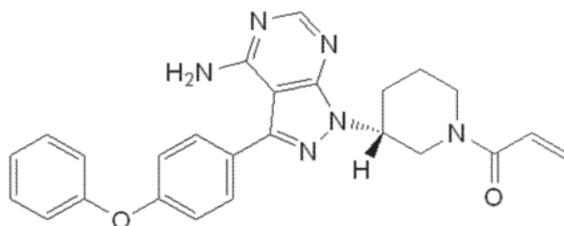
5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina del ibrutinib, y a composiciones farmacéuticas, métodos de preparación y métodos de uso de la misma.

10 Antecedentes de la invención

La tirosina cinasa de Bruton (BTK) es una enzima de señalización clave expresada en todos los tipos de células hematopoyéticas excepto en los linfocitos T y en los linfocitos citolíticos naturales, y un regulador clave en el desarrollo, activación, señalización y supervivencia de las células B. Desempeña un papel esencial en la vía de señalización de las células B que asocia la estimulación del receptor de células B (BCR) en la superficie de las células a respuestas intracelulares aguas abajo. Así, entre otros, la BTK contribuye a la proliferación y supervivencia de las células B, que son leucocitos que se transforman en células malignas en el linfoma de células del manto.

El ibrutinib es el primer inhibidor de la BTK aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos para el tratamiento del linfoma de células del manto. El ibrutinib tiene una estructura de fórmula (I), cuyo nombre químico es 1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona.



(I)

Se ha informado del polimorfismo del ibrutinib en el documento WO2013184572, el cual divulga seis formas cristalinas del ibrutinib, incluyendo 3 formas anhidras y 3 solvatos (a saber, el solvato de metil isobutil cetona, el solvato de tolueno y el solvato de metanol, respectivamente), obtenidas mediante identificación sistemática de un gran número de sistemas disolventes incluyendo mezclas de los mismos. Se comunicó que las dos formas no solvatadas del ibrutinib mejor estudiadas tenían una baja solubilidad (Forma A, 0,013 mg/ml a pH = 8, y Forma B, 0,0096 mg/ml a pH = 7,42). Asimismo, las formas solvato no son adecuadas para su uso directo en formas farmacéuticas.

Por tanto, sigue existiendo una gran necesidad de nuevas formas cristalinas del ibrutinib, en particular de polimorfos no solvatados estables con propiedades farmacológicas superiores.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una nueva forma cristalina del ibrutinib descubierta de forma inesperada que tiene propiedades farmacológicas deseadas, por ejemplo, mayor estabilidad y solubilidad y baja higroscopicidad, que la hacen más adecuada para su uso en formas farmacéuticas a fin de conseguir la biodisponibilidad y los efectos terapéuticos deseados. La forma cristalina también se puede preparar usando un proceso sencillo de bajo coste.

En un aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina del ibrutinib, designada como Forma I tal como se define en la reivindicación 1.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de la Forma I del ibrutinib.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma cristalina I del ibrutinib y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de uso de la Forma cristalina I del ibrutinib en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a las actividades de la BTK.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la Forma cristalina I del ibrutinib para su uso en el tratamiento de

una enfermedad o trastorno asociado a las actividades de la BTK., que comprende administrar a una persona que lo necesite una composición farmacéutica que comprende la Forma cristalina I del ibrutinib.

5 Otros aspectos y realizaciones de la presente invención serán ilustrados adicionalmente en la descripción y ejemplos que siguen o se podrán averiguar a partir de las reivindicaciones dependientes.

Breve descripción de las figuras

- 10 La FIG. 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) representativo de la Forma cristalina I.
- La FIG. 2 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) representativo de la Forma cristalina I.
- 15 La FIG. 3 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) representativo de la Forma cristalina I.
- La FIG. 4 muestra un diagrama isotérmico de la sorción dinámica de vapor (DVS) representativo de la Forma cristalina I.
- 20 La FIG. 5 muestra el cambio en el patrón de XRPD de la Forma I cuando se almacena a 25 °C/60 % HR durante 180 días (FIG. 5b) y a 40 °C/75 % HR durante 180 días (FIG. 5c) en comparación con el de la Forma I original (FIG. 5a).

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención proporciona una nueva forma cristalina del ibrutinib que tiene una solubilidad mayor en condiciones fisiológicas que la Forma A del documento WO2013184572 y proporciona, por tanto, una serie de ventajas tales como una mejor biodisponibilidad y una menor carga de fármaco. La nueva forma cristalina es estable físicamente y químicamente, no es higroscópica y no llega a ser a delicuescente a alta humedad y, por tanto, es conveniente para un almacenamiento a largo plazo. Asimismo, la nueva forma cristalina se puede preparar usando un proceso sencillo de bajo coste, lo que la hace muy valiosa para una optimización y un desarrollo adicionales del fármaco en el futuro.

En un aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina del ibrutinib, designada como Forma I.

35 La Forma cristalina I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2θ medidos usando la radiación $\text{CuK}\alpha$: $5,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, y $22,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

40 En otra realización, la Forma cristalina I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende adicionalmente los siguientes valores 2θ medidos usando la radiación $\text{CuK}\alpha$: $19,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,8^\circ \pm 0,2^\circ$, y $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

45 En otra realización, la Forma cristalina I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende adicionalmente los siguientes valores 2θ medidos usando la radiación $\text{CuK}\alpha$: $16,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,2^\circ$, y $23,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

La Forma cristalina I tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como el mostrado en la FIG. 1.

50 La Forma cristalina I tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como el mostrado en la FIG. 2, el cual muestra un pico endotérmico a aproximadamente $135,1^\circ\text{C}$.

La Forma cristalina I tiene un termograma de análisis termogravimétrico sustancialmente como el mostrado en la FIG. 3, el cual muestra una pérdida de peso de aproximadamente un 0,5 % a 120°C , lo que sugiere que la forma cristalina es sustancialmente no solvatada y anhidra.

55 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de la Forma I del ibrutinib que comprende: disolver el ibrutinib en un alcohol, un éter o una cetona, o una mezcla, o un alcohol, un éter o una cetona con un alcano; y cristalizar dicha Forma I en la solución, mediante equilibración en condiciones ambientales o mediante enfriamiento controlado.

60 En algunas realizaciones, dicha disolución se lleva a cabo en un sistema disolvente mixto que comprende un alcohol y un alcano.

En algunas realizaciones, dicho sistema disolvente mixto comprende 2-propanol y n-heptano.

65 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden la Forma I

del ibrutinib.

La Forma I del ibrutinib junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables de la presente invención se puede formular como: formas farmacéuticas orales sólidas tales como, si bien no se limitan a los mismos, polvos, 5 gránulos, microgránulos, comprimidos y cápsulas; formas farmacéuticas orales líquidas tales como, si bien no se limitan a los mismos, jarabes, suspensiones, dispersiones y emulsiones; y preparaciones inyectables tales como, si bien no se limitan a las mismas, soluciones, dispersiones y composiciones liofilizadas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la Forma cristalina I del ibrutinib para su uso en el tratamiento del 10 cáncer en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma I del ibrutinib. En algunas realizaciones, el cáncer es un trastorno maligno de las células B. En algunas realizaciones, el cáncer es un trastorno maligno de las células B seleccionado entre leucemia linfocítica crónica (CLL) / linfoma de linfocitos pequeños (SLL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), y mieloma múltiple.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de la Forma I del ibrutinib en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a las actividades de la BTK. En una 15 realización, la enfermedad o trastorno es un trastorno maligno de las células B seleccionado entre el grupo que consiste en leucemia linfocítica crónica (CLL) / linfoma de linfocitos pequeños (SLL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), y mieloma múltiple.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran adicionalmente determinados aspectos de la presente invención.

25 Ejemplos

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

Instrumento analítico: Empyrean de Panalytical. La difracción de rayos X en polvo se llevó a cabo montando una muestra del material cristalino sobre un portamuestras de monocristal de Si con bajo ruido de fondo y extendiendo la 30 muestra como una capa fina con ayuda de un portaobjetos de microscopio. La posición 2θ se calibró frente a un patrón de polvo de Si 640 de Panalytical. La muestra se irradió con rayos X generados mediante un tubo de foco fino alargado de cobre operado a 45 kV y 40 mA con una longitud de onda de $K\alpha_1 = 1,540589$ angstroms y $K\alpha_2 = 1,544426$ angstroms (la relación de intensidades $K\alpha_2 / K\alpha_1$ es 0,50). La fuente de rayos X colimada se pasó a través de una ranura de divergencia programada ajustada a 10 mm y la radiación reflejada se dirigió a través de una 35 ranura antidispersión de 5,5 mm. La muestra fue expuesta durante 16,3 segundos por incremento 2θ de $0,013^\circ$ (modo de exploración continua) a lo largo del intervalo de 3 grados 2θ en modo θ - θ . El tiempo de ejecución fue de 3 minutos y 57 segundos. El instrumento se equipó con un detector RTMS (X'Celerator). El control y la captura de datos fueron mediante un dispositivo Dell Optiplex 780 XP que funcionaba con un software de recogida de datos.

Los expertos en la técnica de la difracción de rayos X en polvo se darán cuenta de que la intensidad relativa de los 40 picos puede verse afectada, por ejemplo, por granos con un tamaño superior a 30 micrómetros y por relaciones de aspecto no unitarias que pueden influir en el análisis de las muestras. El experto comprenderá también que la posición de las reflexiones puede verse afectada por la altura precisa a la que la muestra se sitúa en el difractor y la calibración cero del difractor. La planaridad superficial de la muestra también puede tener un pequeño efecto. Así pues, los datos del patrón de difracción presentados no deben tomarse como valores absolutos.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

50 Instrumento analítico: Q2000 DSC de TA Instruments.

Velocidad de calentamiento: 10 °C por minuto.

Gas de purga: nitrógeno

55 Análisis termogravimétrico (TGA)

Instrumento analítico: Q5000 TGA de TA Instruments.

60 Velocidad de calentamiento: 10 °C por minuto.

Gas de purga: nitrógeno.

65

Sorción dinámica de vapor (DVS)

La sorción dinámica de vapor (DVS) se midió mediante un dispositivo DVS Intrinsic de SMS (Surface Measurement Systems). La humedad relativa a 25 °C se calibró frente al punto de deliquesencia de LiCl, Mg(NO₃)₂ y KCl. Los parámetros normales para el ensayo DVS se enumeran a continuación.

Parámetros para el ensayo DVS

Parámetros	Ajustes/valores
Temperatura	25 °C
Tamaño de muestra	10 ~ 20 mg
Gas y caudal	N ₂ , 200 ml/min
dm/dt	0,002 %/min
Duración de la estabilidad dm/dt mín.	10 min
Tiempo de equilibrio máx.	180 min
Intervalo de HR	0 % HR a 95 % de HR
Magnitud del incremento de HR	10 % HR de 0 % HR a 90 % HR 5 % HR de 90 % HR a 95 % HR

Ejemplo 1. Preparación de la Forma cristalina I del ibrutinib

Se disolvieron 513 mg de ibrutinib en 15 ml de 2-propanol/n-heptano (2:3, v/v). La solución se equilibró en condiciones ambientales durante 24 h y se obtuvo la Forma I, que se analizó mediante XRPD, DSC y TGA. El patrón de XRPD de la Forma I se muestra en la FIG. 1. Los datos de XRPD de la Forma I producida en este ejemplo se enumeran en la Tabla 1.

El patrón de XRPD de la Forma I obtenida en este Ejemplo se muestra en la FIG. 1, el termograma de DSC de la Forma I obtenida en este Ejemplo se muestra en la FIG. 2; y el termograma de TGA de la Forma I obtenida en este Ejemplo se muestra en la FIG. 3.

Tabla 1

2-theta	distancia interplanar	intensidad %
5,23	16,89	100,00
11,27	7,85	7,82
16,23	5,46	8,22
17,67	5,02	25,59
18,09	4,90	8,37
18,89	4,70	13,25
19,32	4,59	23,58
20,80	4,27	17,62
22,11	4,02	24,90
22,50	3,95	20,49
23,02	3,86	11,68
25,06	3,55	3,66
25,94	3,44	7,06
27,96	3,19	2,75
30,37	2,94	3,57

Ejemplo 2. Preparación de la Forma cristalina I del ibrutinib

Se disolvieron 48,2 mg de ibrutinib en 1,6 ml de 2-propanol/n-heptano (1:5, v/v) para obtener una solución saturada de ibrutinib a una temperatura inferior a 50 °C. La solución se enfrió de 50 °C a 5 °C a una velocidad de enfriamiento de 0,1 °C/min y se obtuvo la Forma I. Los datos de XRPD de la Forma I producida en este ejemplo se enumeran en la Tabla 2.

ES 2 684 094 T3

Tabla 2

2-theta	distancia interplanar	intensidad %
5,15	17,16	57,06
8,43	10,49	5,45
9,56	9,25	7,08
11,20	7,90	15,39
13,06	6,78	1,74
16,15	5,49	35,51
16,36	5,42	19,08
16,94	5,23	7,01
17,31	5,12	17,28
17,57	5,05	28,02
17,96	4,93	27,91
18,03	4,92	34,36
18,82	4,72	31,86
19,25	4,61	66,12
20,73	4,28	35,16
22,03	4,04	100,00
22,40	3,97	26,54
22,94	3,88	42,42
23,84	3,73	11,05
24,46	3,64	3,60
25,00	3,56	12,43
25,84	3,45	13,98
26,27	3,39	3,22
27,80	3,21	4,80
28,43	3,14	1,75
28,87	3,09	9,22
29,37	3,04	2,72
30,28	2,95	7,21
30,97	2,89	9,78
32,14	2,78	4,45
32,76	2,73	5,35
33,27	2,69	1,69
33,83	2,65	4,33
35,30	2,54	1,30
35,63	2,52	2,31
36,49	2,46	1,39
38,93	2,31	1,48

Ejemplo 3. Preparación de la Forma cristalina I del ibrutinib

Se disolvieron 12,7 mg de ibrutinib en 0,5 ml de acetona, seguido de la adición lenta de 2,0 ml de n-heptano. La suspensión se agitó a una velocidad de 1000 r.p.m. durante un día y se obtuvo la Forma I. Los datos de XRPD de la Forma I producida en este ejemplo se enumeran en la Tabla 3.

Tabla 3

2-theta	distancia interplanar	intensidad %
5,22	16,94	100,00
7,02	12,59	2,89
8,50	10,41	5,28
9,63	9,18	7,07
10,42	8,49	3,05
11,25	7,86	15,50
13,10	6,76	1,63
16,21	5,47	30,87
16,42	5,40	15,63
17,00	5,22	5,53
17,35	5,11	11,19
17,64	5,03	31,15
18,07	4,91	22,18
18,87	4,70	29,94
19,29	4,60	53,00
20,54	4,32	8,00
20,77	4,28	28,83
22,08	4,03	58,55
22,46	3,96	24,62
23,01	3,87	23,53
23,90	3,72	6,55
24,53	3,63	3,39
25,06	3,55	7,48
25,89	3,44	11,71
27,96	3,19	4,60
28,94	3,09	4,30
30,34	2,95	5,67
31,02	2,88	4,58
32,18	2,78	1,93
32,80	2,73	2,82
33,87	2,65	1,92
35,68	2,52	1,48
36,55	2,46	0,94
37,93	2,37	0,46

Ejemplo 4. Comparación de la solubilidad cinética entre la Forma cristalina I y la Forma cristalina A (WO2013184572A1) del ibrutinib

Se midió la solubilidad cinética del ibrutinib en la Forma cristalina I y en la Forma cristalina A (WO2013184572A1) en fluido gástrico simulado (SGF) y en fluido intestinal simulado en estado alimentado (FeSSIF) usando los procedimientos siguientes:

1. Se pesaron aproximadamente 30 mg de Forma cristalina A o Forma cristalina I del ibrutinib en un vial de plástico de 4 ml tarado y se registró el peso real del compuesto.
2. Se añadieron 3 ml de medio biorrelevante a cada vial.
3. Se taparon los viales y todas las muestras en suspensión se mantuvieron con agitación a TA (temperatura ambiente) usando una incubadora rotatoria a una velocidad de 25 r.p.m.
4. Se tomaron muestras al cabo de 1 h, 4 h y 24 h, respectivamente. Se transfirió una alícuota de aproximadamente 0,6 ml de la suspensión por tiempo del vial de solubilidad a un tubo de filtración centrífuga (tamaño de poro de 0,45 µm).
5. Los tubos de filtración centrífuga, a una velocidad de 8500 r.p.m. durante 3 minutos a TA, recogieron 0,2 ml de sobrenadante para su determinación cuantitativa mediante HPLC y el resto de solución para la determinación del pH, y el sólido se separó para su caracterización mediante XRPD.

Los resultados mostrados en la Tabla 4 sugieren que la Forma cristalina I tiene mayor solubilidad en comparación con la Forma cristalina A (WO2013184572A1).

Tabla 4

	Tiempo (h)	FeSSIF		SGF	
		Forma I	Forma A de WO2013184572A1	Forma I	Forma A de WO2013184572A1
Solubilidad (mg/ml)	1	0,15	0,10	0,50	0,36
	4	0,16	0,11	0,50	0,39
	24	0,16	0,13	0,48	0,38

Ejemplo 5. Evaluación de la higroscopicidad de la Forma I

Se investigó la higroscopicidad de la Forma I del ibrutinib usando la sorción dinámica de vapor (DVS). El diagrama isotérmico de DVS de la Forma I mostrado en la FIG. 4 y los datos detallados enumerados en la Tabla 5 demuestran que la muestra tiene una captación de agua del 0,19 % a un 80 % HR, 25 °C, lo que sugiere que la Forma I es no higroscópica.

Tabla 5

Forma sólida	Captación de agua a 80 % HR	Captación de agua a 95 % HR
Forma I del ibrutinib	0,19 %	0,48 %

Los criterios de higroscopicidad aplicados en este ejemplo se refieren a la norma de la Farmacopea europea:

- deliquescente: absorbe suficiente agua para formar un líquido;
- muy higroscópico: el aumento de masa es igual o superior al 15 por ciento;
- higroscópico: el aumento de masa es inferior al 15 por ciento e igual o superior al 2 por ciento;
- ligeramente higroscópico: el aumento de masa es inferior al 2 por ciento e igual o superior al 0,2 por ciento.

Ejemplo 6. Evaluación de la estabilidad de la Forma I en condiciones de estrés.

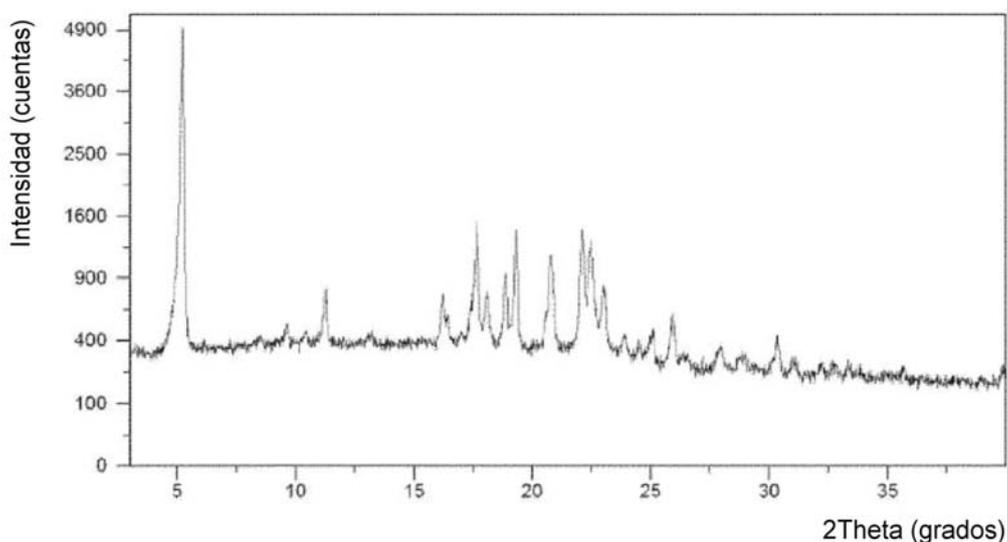
Se almacenaron dos muestras de la Forma I del ibrutinib a 25 °C/60 % HR y 40 °C/75 % HR, respectivamente, con placa abierta durante 180 días. Se evaluaron las estabilidades física y química de las muestras mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y XRPD. Los patrones de XRPD de la Forma I en condiciones de estrés se muestran en la FIG. 5. Los resultados de la evaluación de la estabilidad recogidos en la Tabla 6 indican que la Forma I es estable físicamente y químicamente en las condiciones de estrés.

Tabla 6

Forma inicial	condiciones	Tiempo de almacenamiento	Pureza química	Forma final
Forma I (FIG. 5a)	25 °C/60 % HR	180 días	98,98 %	Forma I (FIG. 5b)
Forma I (FIG. 5a)	40 °C/75 % HR	180 días	98,98 %	Forma I (FIG. 5c)

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del ibrutinib, designada como Forma I, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2θ medidos usando la radiación $\text{CuK}\alpha$: $5,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, y $22,1^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 5 2. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende adicionalmente los siguientes valores 2θ medidos usando la radiación $\text{CuK}\alpha$: $19,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,8^\circ \pm 0,2^\circ$, y $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 10 3. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende adicionalmente los siguientes valores 2θ medidos usando la radiación $\text{CuK}\alpha$: $16,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,2^\circ$ y $23,0^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 15 4. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el patrón de difracción de rayos X en polvo es sustancialmente el mismo que el mostrado en la FIG. 1:



5. Un proceso para la preparación de la Forma I del ibrutinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende: disolver el ibrutinib en un sistema disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en un alcohol, un éter o una cetona, una mezcla de un alcohol con un alcano, una mezcla de un éter con un alcano, y una mezcla de una cetona con un alcano, para formar una solución; y cristalizar dicha Forma I enfriando la solución en condiciones ambientales o de una forma controlada.
- 20 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho sistema disolvente es una mezcla de un alcohol o una cetona y un alcano.
- 25 7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho alcano es un alcano C4-C10.
- 30 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el sistema disolvente es una mezcla de 2-propanol y n-heptano.
- 35 9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicha cetona es una cetona C3-C6, y dicho alcano es un alcano C4-C10.
- 40 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el sistema disolvente es una mezcla de acetona y n-heptano.
- 45 11. Una composición farmacéutica que comprende una Forma cristalina I del ibrutinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
12. Una Forma cristalina I del ibrutinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como producto farmacéutico.
13. Una Forma cristalina I del ibrutinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en leucemia linfocítica crónica (CLL) / linfoma de linfocitos pequeños (SLL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma difuso de

células B grandes (DLBCL), y mieloma múltiple.

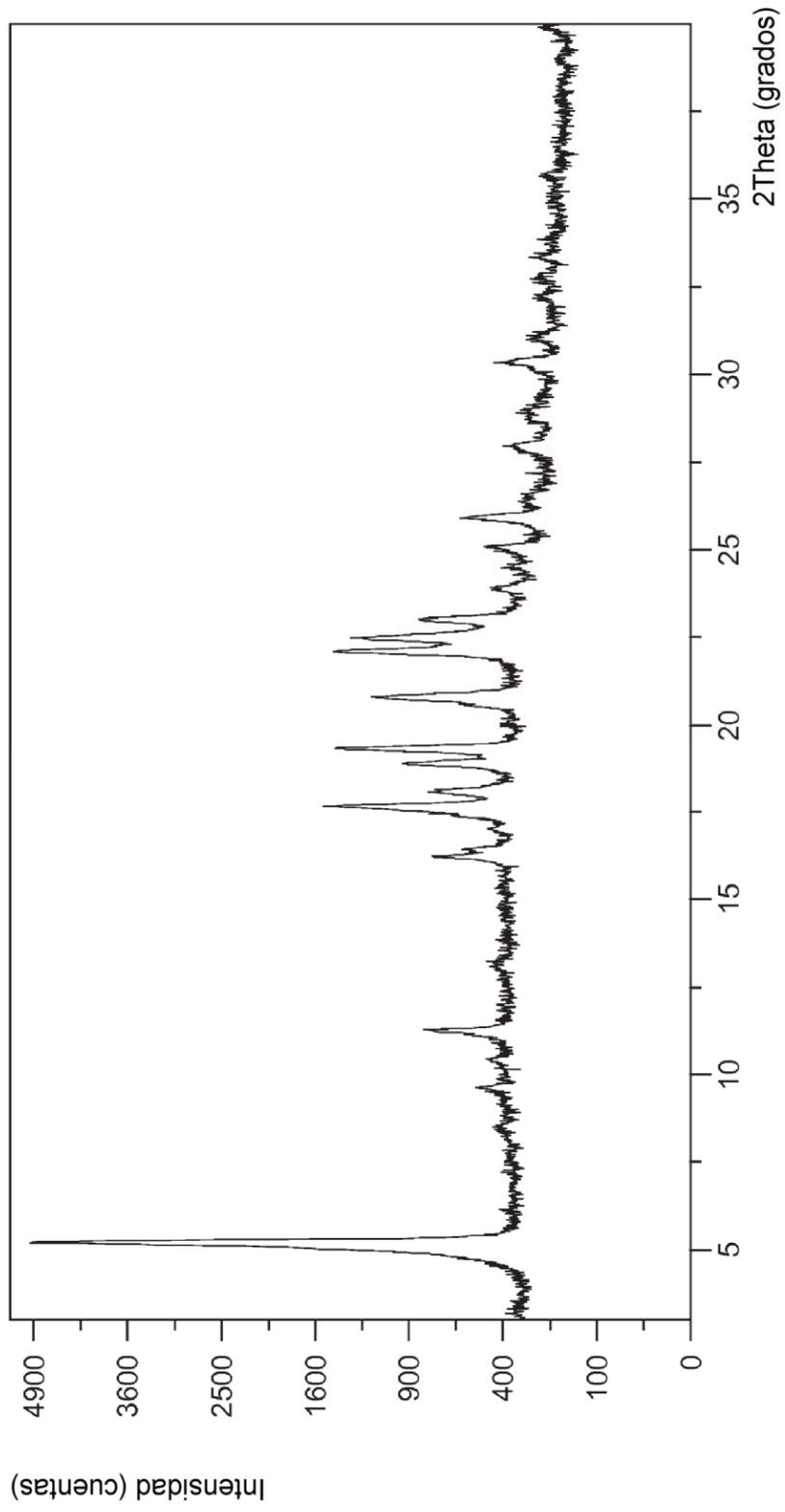


FIG. 1

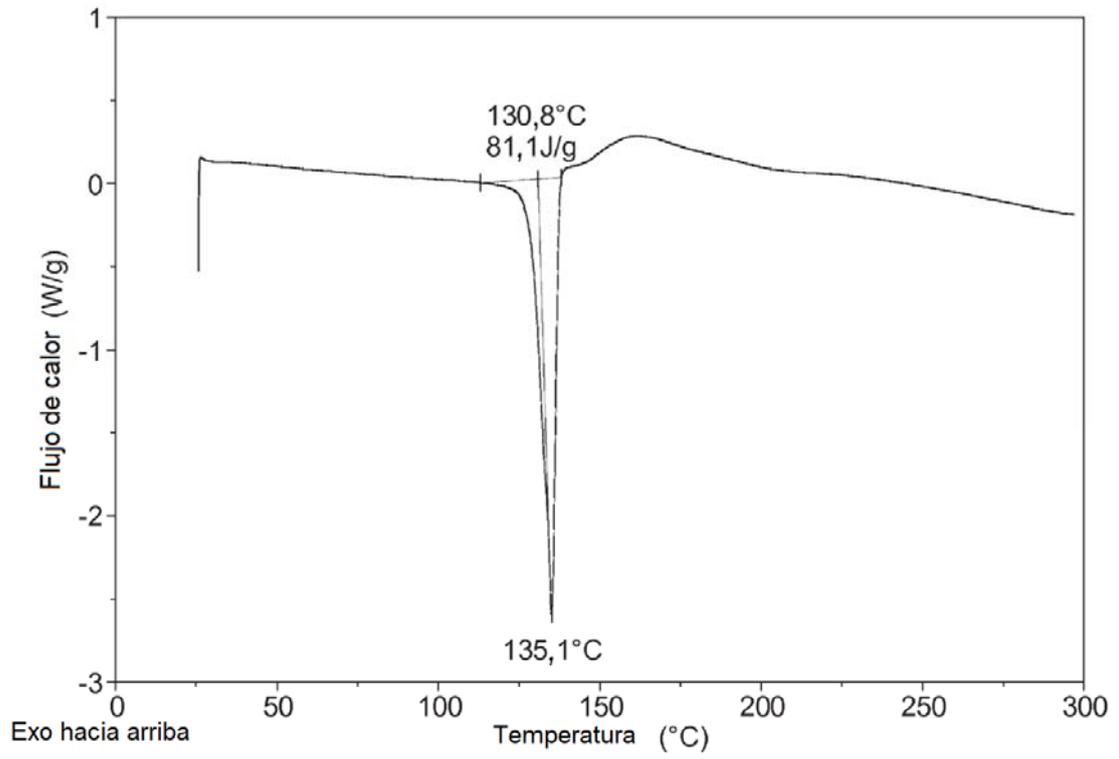


FIG. 2

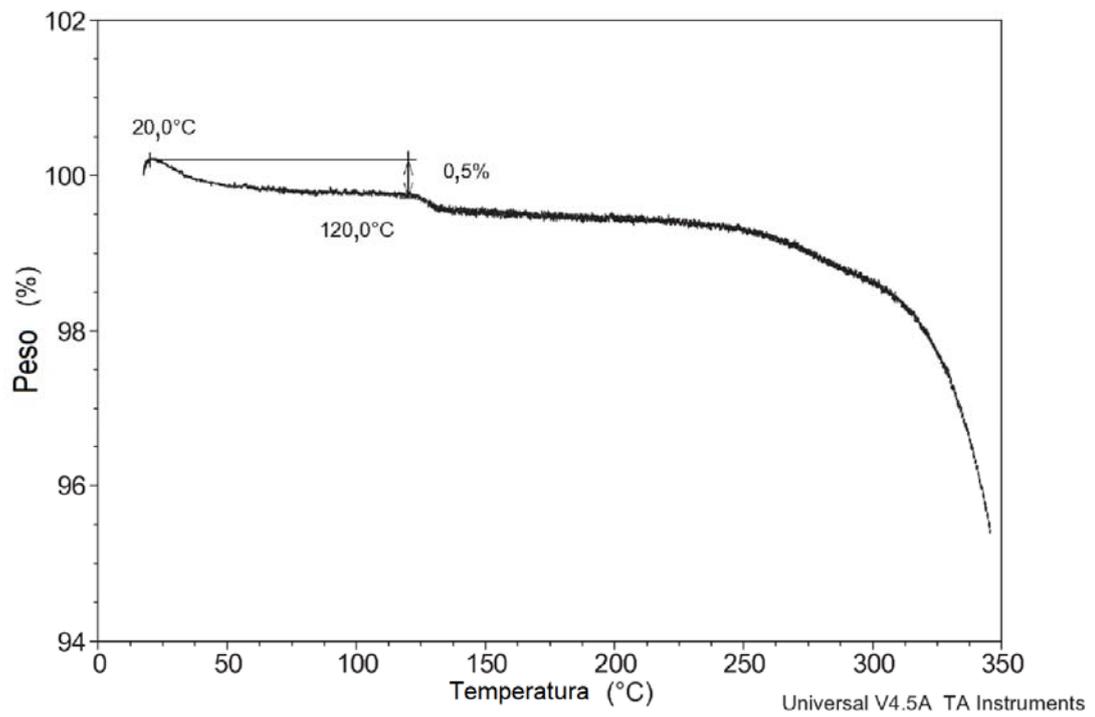


FIG. 3

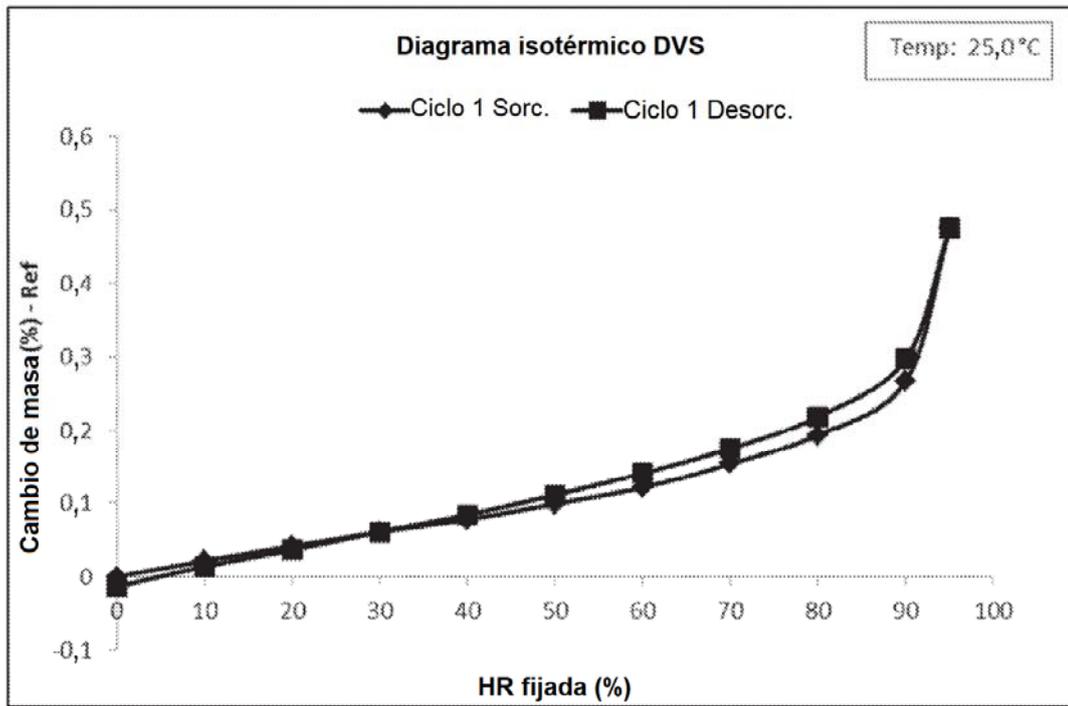


FIG. 4

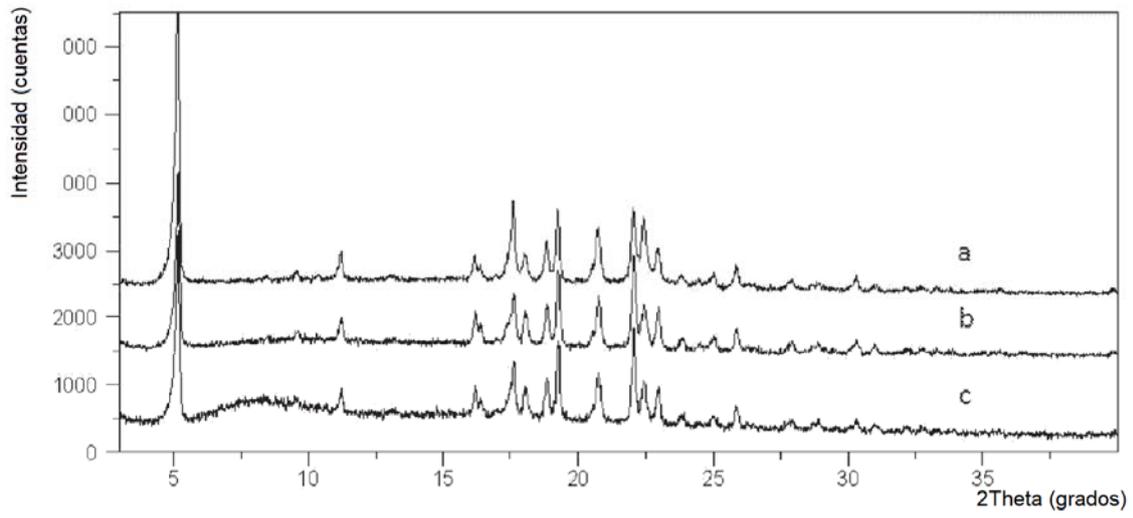


FIG. 5