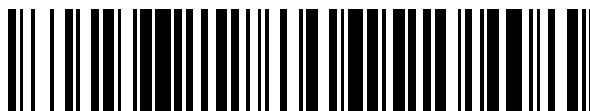


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 460**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.03.2016 PCT/EP2016/056312**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16156127**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2016 E 16714315 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 3277688**

54 Título: **Co-cristales de Ibrutinib**

30 Prioridad:

02.04.2015 EP 15000976

03.08.2015 EP 15179523

16.11.2015 EP 15020227

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

29.11.2019

73 Titular/es:

RATIOPHARM GMBH (100.0%)

Graf-Arco-Strasse 3

89079 Ulm, DE

72 Inventor/es:

ALBRECHT, WOLFGANG;

GEIER, JENS;

RABE, SEBASTIAN y

PEREZ PALACIOS, DAVID

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 733 460 T3

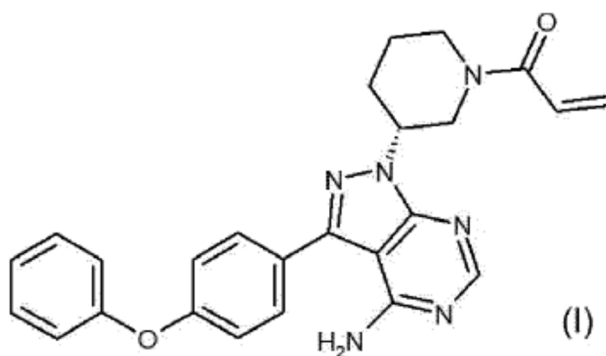
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Co-cristales de Ibrutinib

La presente invención se refiere a co-cristales de Ibrutinib, a un procedimiento de preparación del mismo así como a una composición farmacéutica que comprende los mismos.

- 5 Ibrutinib (1-[(3R)-3[4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona) tiene la siguiente estructura química (I):



Este ingrediente farmacéuticamente activo se conoce a partir del documento WO 2008/039218. Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa (BTK) de Bruton. BTK es un mediador clave de al menos tres mecanismos críticos de pro-supervivencia de células B que ocurren en la regulación paralela de la apoptosis de células B, adhesión celular y migración y localización de linfocitos. Mediante la inhibición de BTK, el Ibrutinib dirige las células B a la apoptosis y/o altera la inmigración celular y la adherencia a los microambientes protectores de tumores. Por tanto, Ibrutinib es adecuado para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL), que son linfomas no Hodgkin de células B (NHL) y el linfoma de células del manto (MCL). Se comercializa en los Estados Unidos bajo el nombre Imbruvica.

Las formas polimórficas cristalinas de Ibrutinib se divulgan en el documento WO 2013/184572.

Las formulaciones farmacéuticas que comprenden Ibrutinib se divulgan en el documento WO 2014/004707A1.

El Ibrutinib tiene una solubilidad muy baja en agua, por ejemplo, la forma A de Ibrutinib muestra de acuerdo con el documento WO 2013/184572, una solubilidad acuosa observada de solo aproximadamente 0,013 mg/ml a aproximadamente pH 8. La solubilidad depende en gran medida del pH. Esto genera problemas en la biodisponibilidad del ingrediente activo, primero debido a la baja solubilidad, y segundo, su solubilidad depende del valor de pH en el estómago del paciente. Los problemas particulares surgen de pacientes en los que el valor de pH está alterado, por ejemplo, debido a variabilidad fisiológica, las enfermedades o premedicación tales como inhibidores de la PP. Ibrutinib se ha clasificado como un fármaco clase 2 BCS y, por lo tanto, la absorción y biodisponibilidad está determinada principalmente por su disolución en condiciones fisiológicas.

El documento WO 2013/184572, divulga además la preparación de seis formas cristalinas diferentes de base Ibrutinib. La existencia de Ibrutinib amorfo también se ha mencionado, pero no se describen detalles sobre la preparación o las propiedades. Tres de las formas cristalinas, es decir, las formas A, B y C son formas anhidras, no solvatadas, mientras que las formas D, E y F contienen metil isobutil cetona, tolueno o metanol, respectivamente.

30 Para investigar el impacto de la forma cristalina en las propiedades físico-químicas, se prepararon y caracterizaron algunas formas cristalinas de la base de Ibrutinib, es decir, forma A, forma B, forma C, así como la base amorfa del Ibrutinib. La forma C y el Ibrutinib amorfo mostraron una solubilidad acuosa sustancialmente mayor en comparación con la forma A, pero mientras se agita en suspensión, se observó una conversión en la forma A menos soluble.

35 Por lo tanto, debido al polimorfismo complejo descrito de la base de Ibrutinib y al impacto significativo de la forma de estado sólido en la disolución y solubilidad, las nuevas formas farmacéuticamente aplicables de Ibrutinib podrían ser útiles como ingredientes farmacéuticos activos alternativos.

Además, las formas amorfas pueden ser muy difíciles de purificar, ya que las etapas simples del procedimiento, como filtración o recristalización, normalmente no funcionan. Además, es muy difícil garantizar la uniformidad de contenido para la sustancia activa cuando se procesa en forma amorfa en la formulación sólida final. Por lo tanto, las formas amorfas típicamente no son preferidas para la producción de formulaciones de comprimidos.

Actualmente se ha encontrado de forma sorprendente que el Ibrutinib forma co-cristales estables con ácidos orgánicos

que llevan grupos carboxilato.

La presente invención en consecuencia se refiere a co-cristales de Ibrutinib y un ácido carboxílico que es ácido fumárico.

5 La presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar un co-cristal de Ibrutinib que comprende las etapas de a) suspender el Ibrutinib con ácido fumárico en un disolvente adecuado, preferiblemente un disolvente orgánico, b) calentar la suspensión obtenida hasta obtener una solución transparente, opcionalmente manteniendo la temperatura durante algún tiempo y/o bajo agitación, y c) posteriormente, enfriar la solución de Ibrutinib a temperatura ambiente, mientras que un sólido comenzó a precipitar o comenzó a cristalizar. El precipitado resultante o los cristales se aislar finalmente.

10 En el procedimiento de la presente invención en la etapa a) se puede usar cualquier disolvente adecuado para Ibrutinib que sea conocido por el experto. Preferiblemente, se puede usar un disolvente orgánico, más preferiblemente un disolvente orgánico polar, tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano (THF) o metanol. Más preferiblemente, el Ibrutinib se disuelve en un alcohol alifático C₁-C₆, tal como metanol.

En un aspecto adicional, se puede usar un disolvente orgánico tal como metil ter-butil éter.

15 En el procedimiento de la presente invención en la etapa a) la relación molar de ácido carboxílico a Ibrutinib es típicamente igual a o por encima 1, preferiblemente en el intervalo de 1 a 2, más preferiblemente de 1 a 1,5, aún más preferido de 1 a 1,3, en particular de 1 a 1,2, por ejemplo, aproximadamente 1.

20 El procedimiento de la presente invención sorprendentemente, permite la preparación de co-cristales de Ibrutinib preferiblemente en buena calidad cristalina con propiedades de manipulación ventajosas tal como buena capacidad de fluidez, en particular adecuada para composiciones farmacéuticas, que también tienen una solubilidad mejorada o solubilidad igual en comparación con el Ibrutinib base libre de Ibrutinib.

El procedimiento de la presente invención sorprendentemente, permite preparar co-cristales de Ibrutinib preferiblemente en una forma sólida única y estable que no experimenta cambios en las características físicas como diferentes formas sólidas.

25 Una forma de estado sólido se puede denominar en la presente como caracterizada por datos seleccionados de dos o más agrupaciones de datos diferentes, por ejemplo, por un patrón XRD en polvo que tiene un grupo de picos específicos; o por un patrón de XRD en polvo como se muestra en una figura que muestra un difractograma, o por "una combinación de los mismos (o "sus combinaciones" o "cualquier combinación de los mismos"). Estas expresiones, por ejemplo, "cualquier combinación de los mismos" contemplan que la persona experta puede
30 caracterizar una forma cristalina usando cualquier combinación de los datos analíticos característicos citados. Por ejemplo, la persona experta puede caracterizar una forma cristalina usando un grupo de tres, cuatro o cinco picos de XRD en polvo característicos, y complementar esa caracterización con uno o más características adicionales observadas en el difractograma de rayos X en polvo, por ejemplo, un pico adicional, una forma de pico característica, una intensidad de pico, o incluso la ausencia de un pico en alguna posición en el patrón de XRD en polvo.
35 Alternativamente, el experto en algunos casos caracteriza una forma de cristal utilizando un grupo de tres, cuatro o cinco picos de XRD en polvo característicos y complementan esa caracterización con una o más características adicionales observadas usando otro procedimiento analítico, por ejemplo, usando uno o más picos característicos en un espectro IR de estado sólido, o las características del termograma DSC de la forma cristalina que se está caracterizando.

40 A menos que se indique lo contrario, los picos de XRPD se registran usando radiación de cobre K α_1 /K α_2 con una longitud de onda de 1,5419 Å (media ponderada de Cu K α_1 y Cu K α_2). Además, a menos que se indique lo contrario, los picos de XRPD se informan como grados 2-theta con errores estándar de $\pm 0,2$ grados 2-theta.

45 Una forma de cristal se puede denominar en la presente como caracterizada por datos gráficos "como se muestra en" una figura particular. Tales datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X en polvo. El experto en la materia entenderá que tales representaciones gráficas de datos pueden estar sujetas a pequeñas variaciones, por ejemplo, en las intensidades relativas pico y las posiciones pico debidas a factores tales como las variaciones en la respuesta del instrumento y las variaciones en la concentración y pureza de la muestra, que son bien conocidas por los expertos en la técnica. No obstante, el experto en la materia sería fácilmente capaz de comparar los datos gráficos en las figuras de la presente con datos gráficos generados para una forma de cristal desconocida y confirmar si los dos conjuntos
50 de datos gráficos están caracterizando la misma forma de cristal o dos formas de cristal diferentes.

En una realización, la presente invención se refiere a un co-cristal de Ibrutinib y ácido fumárico (Ibrutinib: ácido fumárico). Ibrutinib: ácido fumárico se caracteriza por un espectro de ¹H-RMN que muestra las siguientes señales (* = señales de ácido fumárico): 1,57 (br. s., 1 H); 1,75 - 2,01 (m, 1 H); 2,11 (br. s., 1 H); 2,18 - 2,46 (m, 1 H); 2,65 (s, 1 H); 3,01 (d, J=9,78 Hz, 1 H); 3,20 (br. s., 1 H); 3,68 (br. s., 1 H); 4,06 (d, J=12,12 Hz, 1 H); 4,19 (br. s., 1 H); 4,52 (br. s., 1 H); 4,69 (br. s., 1 H); 5,57 (d, J=10,17 Hz, 1 H); 5,69 (d, J=11,34 Hz, 1 H); 5,99 - 6,19 (m, 1 H); 6,52 - 6,63 (m, 1 H*);
55

ES 2 733 460 T3

6,64 - 6,77 (m, 1 H); 6,78 - 6,98 (m, 1 H); 7,09 - 7,19 (m, 4 H); 7,31 - 7,53 (m, 2 H); 7,64 (d, J=7,82 Hz, 2 H); 8,24 (s, 1 H); 13,10 (br. s., 1H*). Un espectro ¹H-RMN de lbrutinib: ácido fumárico se muestra en la figura 1.

El co-cristal de lbrutinib:ácido fumárico se caracteriza por los siguientes picos de difracción XRPD: 9,9, 17,4, 18,7, 20,5 y 21,7 o 17,4, 18,2, 20,5, 21,7 y 23,9 grados 2-theta ± 0,2 grados 2-theta.

- 5 En una realización preferida de la presente invención lbrutinib:ácido fumárico se caracteriza también por los siguientes picos de difracción XRPD: 6,5, 13,0, 18,2, 22,4 y 23,9 o 6,5, 9,9, 25,7, 28,1 y 29,3 grados 2-theta ± 0,2 grados 2-theta.

En una realización preferida adicional de la presente invención lbrutinib: ácido fumárico se caracteriza por los siguientes picos de difracción XRPD: 9,9, 17,4, 18,7, 20,5 y 21,7 grados 2-theta ± 0,2 grados 2-theta y también se caracteriza por uno o más picos a 6,5, 10,1, 10,5, 10,8, 11,9, 12,6, 12,8, 13,0, 14,7, 15,2, 18,2, 19,8, 21,0, 22,4, 25,7, 26,8, 28,1, y 29,3 grados 2-theta ± 0,2 grados 2-theta.

Un patrón de difracción XRPD de lbrutinib: ácido fumárico se muestra en la Figura 2.

La presente invención además, se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un co-cristal de lbrutinib de acuerdo con la presente invención, en particular un co-cristal de lbrutinib como se definió anteriormente. La preparación farmacéutica de la presente invención es preferiblemente una preparación oral sólida, tal como una cápsula o comprimido.

La preparación farmacéutica puede contener adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como cargas, aglutinantes, deslizantes, desintegrantes, agentes reguladores del flujo y agentes de liberación. Los excipientes adecuados se describen, por ejemplo, en "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", publicado por H.P. Fielder, 4th Edition y "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 3rd Edition, publicado por A.H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, USA, y Pharmaceutical Press, London.

Las cargas adecuadas son, por ejemplo, lactosa e hidrógeno fosfato de calcio. Las cargas pueden estar presentes en una cantidad de 0 a 80% en peso, preferiblemente en una cantidad de 10 a 60% en peso del peso total de la composición.

Los aglutinantes adecuados son, por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietil celulosa, azúcares, dextrano, almidón de maíz. Los aglutinantes pueden estar presentes en una cantidad de 0 a 80% en peso, preferiblemente en una cantidad de 10 a 60% en peso del peso total de la composición.

Los deslizantes adecuados son, por ejemplo, sales de metales alcalinotérreos de ácidos grasos, como el ácido esteárico. El deslizante puede estar presente, por ejemplo, en una cantidad de 0 a 2% en peso, preferiblemente en una cantidad de 0,5 a 1,5% en peso del peso total de la composición.

Los desintegrantes adecuados son, por ejemplo, croscarmelosa sódica, carboximetil almidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetilglicolato sódico (tal como Explotab) y bicarbonato de sodio. El desintegrante puede estar presente en una cantidad de 0 - 20% en peso, preferiblemente en una cantidad de 1 - 15% en peso del peso total de la composición.

Un agente regulador de flujo adecuado es, por ejemplo, sílice coloidal. El agente regulador de flujo puede estar presente

en una cantidad de 0 - 8% en peso, preferiblemente en una cantidad de 0,1 - 3% en peso del peso total de esta composición.

Un agente de liberación adecuado es por ejemplo, talco. El agente de liberación adecuado puede estar presente en una cantidad de 0 - 5% en peso, preferiblemente en una cantidad de 0,5 - 3% en peso del peso total de la composición.

La preparación sólida, preferiblemente un comprimido o cápsula, puede estar recubierta, preferiblemente recubierta con película.

Un agente de revestimiento adecuado son, por ejemplo, derivados de celulosa, poli(met)acrilato, polivinil pirrolidona, acetato ftalato de polivinilo, y/o goma laca o cauchos naturales tal como carragenina.

La preparación farmacéutica de la presente invención se puede preparar por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

La presente invención se refiere además a un co-cristal de lbrutinib para su uso en el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL) y leucemia linfocítica crónica (CLL).

50 La Figura 1 adjunta muestra el espectro ¹H-RMN del co-cristal de lbrutinib:ácido fumárico (2: 1) (¹H-RMN en DMSO-

d₆, 400 MHz).

La Figura 2 muestra el difractograma de XRPD de co-cristal de Ibrutinib:ácido fumárico (2:1).

La Figura 3 muestra un análisis de UHPLC/UV del co-cristal de Ibrutinib:ácido fumárico (2:1). La señal a Rt=1,67 min corresponde al ácido fumárico.

- 5 La Figura 4 muestra la posición del ácido fumárico unido a través de enlaces de hidrógeno a la base de Ibrutinib como se observa en el análisis de la estructura cristalina tridimensional de cristal único en el co-cristal de Ibrutinib:ácido fumárico (2:1).

La Figura 5 muestra el difractograma de XRPD de co-cristal de Ibrutinib:ácido fumárico después de la prueba de estrés.

- 10 La Figura 6 muestra el difractograma de XRPD de co-cristales de Ibrutinib en comparación con la forma E de Ibrutinib, cada uno antes y después del almacenamiento durante 12 semanas.

Procedimientos analíticos

Espectroscopia ¹H-RMN

Instrumento: Espectrómetro Varian Mercury 400 Plus RMN, Oxford AS, 400 MHz.

15 UHPLC/UV

Instrumento:	Agilent 1290 Infinity
Longitud de onda	258 nm
Columna:	Kinetex C18 150 X 4,6 mm, 6 μm
Temp de columna.:	40 °C
Volumen de inyección:	1 μl
Disolvente A:	acetonitrilo
Disolvente B:	ácido fórmico 0,2% + ácido heptafluorobutírico 0,1 %
Flujo:	0,8 ml/min

Tiempo [min]	disolvente B [%]
0,00	55
10,00	10
12,00	10
12,50	55

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

Primer procedimiento:

- 20 Las muestras se midieron en un difractor de rayos X en polvo D8 Advance (Bruker AXS, Karlsruhe, Alemania) en un soporte giratorio de muestras PMMA (diámetro: 25 mm; profundidad: 1 mm) en modo de reflexión (geometría Bragg-Brentano). Las condiciones de las mediciones se resumen en la siguiente tabla. Los datos sin procesar se analizaron con el programa EVA (Bruker AXS, Karlsruhe, Alemania).

radiación	Cu $K_{\alpha 1/\alpha 2}$
fuelle	34 kV/40 mA
detector	Vantec-1 (ventana electrónica: 3°)
Filtro $K\beta$	Ni (rayo difractado)
Diámetro del círculo de medición	435 mm
ranura de la ventana del detector	12 mm
ranura anti-dispersión (haz difractado)	8 mm
ranura divergente	v6,00 (variable)
Ranura de Soller (haz incidente /difractado)	2,5°
Intervalo 2θ	$2^\circ \leq 2\theta \leq 55^\circ$
Tamaño de paso	0,016
Tiempo de paso	0,2 s

Segundo procedimiento (para prueba de estrés):

El análisis se realizó en el difractor de rayos X ARL (SCINTAG) modelo X'TRA equipado con un detector de placa sólida. Se utilizó radiación de cobre de 1,5418 Å. Parámetros de escaneo: intervalo: 2-40 grados dos theta;

- 5 modo de barrido: barrido continuo; tamaño de paso: 0,05 °, y una velocidad de 3 grados/min.

Difracción de cristales de rayos X (XRD)

El cristal se midió en un difractor XCALIBUR de Difracción Oxford con detector de área a 180 K con una longitud de onda de 1,54180 Å.

- 10 Para los siguientes experimentos y ejemplos, el compuesto de partida Ibrutinib forma A se obtuvo como se describe en el documento WO 2013/184572.

Ejemplo 1: Preparación de co-cristal de Ibrutinib: ácido fumárico (2: 1)

Experimento 1:

- 15 3 g (6,8 mmol) Ibrutinib forma A se suspendió junto con 0,8 g (6,8 mmol) de ácido fumárico en 27 ml de MeOH a temperatura ambiente (TA). La suspensión se calentó a 70 °C. Se obtuvo una solución transparente. La solución se dejó enfriar lentamente a RT, mientras que un sólido blanco comenzó a precipitar. El precipitado se aisló por filtración y se secó a 40 °C/10 mbar durante 72 horas (Rendimiento: 70%).

La muestra se analizó por medio de espectroscopia XRPD y ¹H-RMN.

Experimento 2:

- 20 De forma análoga al Experimento 1, el procedimiento se realizó con 800 mg (1,8 mmol) Ibrutinib forma A y 210 mg (1,8 mmol) de ácido fumárico con un rendimiento 43%.

La muestra se analizó por medio de Espectroscopia XRPD y ¹H-RMN.

Experimento 3:

- 25 El reactor de 1 l se cargó con Ibrutinib (50 g), ácido fumárico (26,35 g) y metanol (350 ml), la mezcla se calentó a 68 °C hasta la disolución. La solución se enfrió a 45 °C durante 1 hora y se sembró con co-cristales de Ibrutinib: ácido fumárico. La mezcla se enfrió a 35 °C durante 1 hora y se agitó a 35 °C durante 2 horas hasta que se obtuvo el precipitado. La suspensión se enfrió a 0 °C durante 6 horas y se agitó a 0 °C durante la noche.

ES 2 733 460 T3

La suspensión se filtró a vacío, se lavó con metanol enfriado (100 ml) y se secó a 50 °C durante 72 horas a vacío para dar 49,46 g de un sólido blanco (Rendimiento: 87,5%).

Los resultados de los Experimentos 1 a 3:

Espectroscopia ¹H-RMN

- 5 La muestra se analizó en un espectrómetro 400 MHz-RMN, Como disolvente, se usó DMSO-d6. El espectro ¹H-RMN se muestra en la Figura 1. Las señales se resumen a continuación (*= señales de ácido fumárico): 1,57 (br. s., 1 H); 1,75 - 2,01 (m, 1 H); 2,11 (br. s., 1 H); 2,18 - 2,46 (m, 1 H); 2,65 (s, 1 H); 3,01 (d, J=9,78 Hz, 1 H); 3,20 (br. s., 1 H); 3,68 (br. s., 1 H); 4,06 (d, J=12,12 Hz, 1 H); 4,19 (br. s., 1 H); 4,52 (br. s., 1 H); 4,69 (br. s., 1 H); 5,57 (d, J=10,17 Hz, 1 H); 5,69 (d, J=11,34 Hz, 1 H); 5,99 - 6,19 (m, 1 H); 6,52 - 6,63 (m, 1 H*); 6,64 - 6,77 (m, 1 H); 6,78 - 6,98 (m, 1 H); 7,09 - 7,19 (m, 4 H); 7,31 - 7,53 (m, 2 H); 7,64 (d, J=7,82 Hz, 2 H); 8,24 (s, 1 H); 13,10 (br. s., 1 H*).

Los valores de integración de la señal de 1,93 ppm (1 H) de lbrutinib y la señal de 6,60 ppm (2H) del ácido fumárico fueron 1 y 1 resp. Corresponde a una relación molar de lbrutinib: ácido fumárico = 2: 1.

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

El producto se caracterizó por medio de Difracción de rayos X en polvo. Se muestra en la Figura 2.

- 15 El difractograma de polvo de rayos x en polvo de co-cristal de lbrutinib:ácido fumárico se caracteriza por las siguientes señales:

muestra	Picos más característicos [$^{\circ} 2\theta$] $\pm 0,2^{\circ} 2\theta$									
	Picos característicos primarios					Picos característicos secundarios				
lbrutinib:ácido fumárico	9,9	17,4	18,7	20,5	21,7	6,5	13,0	18,2	22,4	23,9

La lista completa de picos de difracción de XRPD del co-cristal de lbrutinib ácido fumárico(2:1) :

Ángulo	Intensidad relativa	Ángulo	Intensidad relativa
$^{\circ} (2\theta)$	%	$^{\circ} (2\theta)$	%
6,5	3,8%	25,7	13,7%
9,9	14,0%	26,8	12,4%
10,1	4,3%	28,1	17,7%
10,5	3,1%	29,3	15,4%
10,8	6,8%	30,6	8,3%
11,9	5,4%	31,5	5,4%
12,6	4,6%	32,0	2,9%
12,8	4,4%	33,1	3,7%
13,0	6,9%	33,4	4,7%
14,7	2,7%	34,4	2,3%
15,2	2,2%	35,8	8,8%
17,4	32,8%	36,5	4,6%
18,2	100,0%	38,8	3,7%
18,7	14,6%	40,4	3,9%

19,8	15,0%	41,6	5,4%
20,5	72,4%	43,4	4,1%
21,0	8,5%	45,6	4,4%
21,7	95,9%	46,8	4,6%
22,4	17,6%	49,1	2,5%
23,6	20,2%	50,2	3,6%
23,9	29,5%	52,6	1,7%
24,4	18,4%	53,5	3,3%
25,2	4,4%		

UHPLC/UV

El cromatograma del análisis UHPLC/UV se muestra en la Figura 3. No se detectaron impurezas (Rt=1,671 min: ácido fumárico, Rt=3,728 min: Ibrutinib).

5 Estabilidad de almacenamiento de Ibrutinib: ácido fumárico

Un lote de co-cristal de Ibrutinib:ácido fumárico (lote de estabilidad) se almacenó en recipientes abiertos y cerrados en condiciones aceleradas. Después del almacenamiento durante 4, 8 y 12 semanas, las muestras se analizaron por UHPLC/UV (pureza química), así como por XRPD (estabilidad en estado sólido). Los resultados del análisis UHPLC/UV, que se resumen en la siguiente tabla, demuestran que la pureza química del co-cristal de Ibrutinib: ácido fumárico se mantuvo sin cambios.

10

Condiciones (40 °C/75% RH)	Abierto	Cerrado
4 semanas	99,85%	99,93%
8 semanas	99,91%	99,93%
12 semanas	99,83%	99,90%

Los resultados del análisis de XRPD confirmaron que el estado sólido del co-cristal de Ibrutinib: ácido fumárico se mantuvo sin cambios durante el almacenamiento en condiciones aceleradas.

Estudio de cristal único de rayos X del co-cristal de Ibrutinib: ácido fumárico (2:1)

Temperatura	180 K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristal	triclínico
Grupo espacial	P1
Dimensiones de la celda unitaria	
<i>a</i> [Å]	9,8994 (5)
<i>b</i> [Å]	9,9979 (5)
<i>c</i> [Å]	13,9063 (7)
α [°]	93,268 (2)
β [°]	99,856 (2)

γ [°]	115,655 (2)
Volumen [Å ³]	1208,96 (6)

5 Como se muestra en la Figura 4, el empacamiento del co-cristal de Ibrutinib:ácido fumárico consiste en dos moléculas de Ibrutinib en formación dimérica y una molécula de ácido fumárico, es decir, una relación molar de 2: 1 con una simetría triclinica. El dímero se forma a través de enlaces de hidrógeno entre N4-H2 y N35 y N34-H4 y N5 de las respectivas moléculas de Ibrutinib. El grupo amida del Ibrutinib establece enlaces H con el grupo ácido del ácido fumárico (ambos grupos carboxílicos del ácido fumárico están conectados con los enlaces H al Ibrutinib: O61-H5 a O31 y O63-H6 a O6 de las moléculas respectivas. Además, el dímero de Ibrutinib está unido al siguiente dímero en la red cristalina con dos enlaces H por molécula: N4-H1 a O31 y N34-H3 a O1. La geometría del ácido fumárico muestra claramente las distancias típicas de C = O y C-OH, que son C61-O61 1,329 (3) Å, C61-O62 1,197 (3) Å, C64-O63 1,312 (3) Å y C64-O64 1,207 (3) Å.

Si el ácido fumárico está desprotonado, las distancias de C-O serían aproximadamente la misma distancia, lo que refleja la resonancia de electrones del posible anión.

Las distancias de los átomos calculadas y los ángulos de los enlaces H son los siguientes

	D-H...A	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D-H...A(°)
H-enlace 1	N4-H2...N35	0,899	2,159	3,056(5)	175,28(7)
H-enlace 2	N34-H4...N5	0,887	2,000	2,885(5)	175,89(8)
H-enlace 3	O61-H5...O31	0,897	1,818	2,714(5)	178,22(9)
H-enlace 4	O63-H6...O1	0,907	2,043	2,737(5)	132,32(8)
H-enlace 5	N4-H1...O31	0,878	2,359	3,052(5)	135,92(7)
H-enlace 6	N34-H3...O1	0,873	2,524	3,193(5)	133,98(7)

15 Prueba de estrés del co-cristal de Ibrutinib con ácido fumárico

Se analizó una muestra del co-cristal de Ibrutinib-ácido fumárico para determinar su estabilidad polimórfica en condiciones extremas. Las siguientes condiciones se aplicaron a pequeñas muestras (aproximadamente 0,1 g cada una) del co-cristal en polvo:

- 20 1. 1 minuto de 3 toneladas de presión, utilizando la prensa de presión T25 ATLAS (por Specac).
2. Aproximadamente 1 minuto de molienda fuerte usando mano y mortero.
3. Aproximadamente 1 minuto de molienda fuerte usando mano y mortero después de la adición de agua al polvo.
4. Aproximadamente 1 minuto de molienda fuerte usando mano y mortero después de la adición de etanol al polvo.
- 25 5. Aproximadamente 1 minuto de molienda fuerte usando mano y mortero después de la adición de isopropanol al polvo.
6. calentamiento a 100 °C durante 30 minutos.
7. 1 semana de almacenamiento bajo 100% de humedad relativa a temperatura ambiente.

Todas las muestras se analizaron en XRPD después de las pruebas de estrés. No se observó ningún cambio en el patrón de XRPD, como se muestra en la figura 5.

30 **Ejemplo 2: Formulaciones farmacéuticas de co-cristales de Ibrutinib**

Experimento 1: Cápsulas

Co-cristal de Ibrutinib:ácido fumárico	158,5 mg (corresponde a 140 mg de Ibrutinib base libre)
Aerosil® 200 (dióxido de silicio)	5 mg
Prosolv SMCC90 (celulosa microcristalina silicificada)	197 mg
Ac-di-sol (croscramelosa sódica)	40 mg
Estearato de magnesio	3 mg

Se premezclaron el ingrediente activo y Aerosil, posteriormente, todos los demás ingredientes, excepto el estearato de magnesio, se mezclaron en un mezclador de caída libre para 15 min. Posteriormente se añadió estearato de magnesio tamizado y la mezcla se mezcló durante 5 min adicionales. La mezcla final se cargó en las cápsulas.

5

Experimento 2: Comprimidos

Co-cristal de Ibrutinib:ácido fumárico	158,5 mg (corresponde a 140 mg de Ibrutinib base libre)
Aerosil® 200 (dióxido de silicio)	5 mg
Prosolv SMCC90 (celulosa microcristalina silicificada)	197 mg
Ac-di-sol (croscramelosa sódica)	40 mg
Estearato de magnesio	3 mg

Se premezclaron el ingrediente activo y Aerosil, posteriormente, todos los demás ingredientes, excepto el estearato de magnesio, se mezclaron en un mezclador de caída libre para 15 min. Posteriormente se añadió estearato de magnesio tamizado y la mezcla se mezcló durante 5 min adicionales. La mezcla final se comprimió en comprimidos.

10

Ejemplo comparativo 1: estabilidad de almacenamiento de Ibrutinib Forma E de acuerdo con el documento WO 2013/184572

La Forma A de Ibrutinib base libre (1 g) se suspendió en tolueno (12 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 3,5 días a temperatura ambiente. El producto se separó por filtración y se secó a presión reducida durante 22 h para proporcionar la Forma E de Ibrutinib base libre.

15

La Forma E de Ibrutinib se almacenó durante doce semanas a una temperatura de 40 ° C y una humedad relativa del 75 %. La Forma E de Ibrutinib transformada en Forma A de Ibrutinib, como se muestra en la Figura 6 en comparación con los co-cristales de Ibrutinib de acuerdo con la invención, que permanecieron estables durante el almacenamiento. Este experimento demuestra la estabilidad sorprendentemente mejorada de los co-cristales de la invención respecto de la forma de cristal de la técnica anterior.

20

Ejemplo comparativo 2: humectabilidad

La humectabilidad de los siguientes compuestos se determinó mediante la medición del ángulo de contacto. Para este propósito, las sustancias se prensaron ($2 \text{ t} \cdot \text{cm}^{-2}$) en un sedimento. En cada sedimento se colocaron tres gotas de agua ($2 \mu\text{L}$) en tres puntos de medición individuales y se midió el ángulo de contacto con el aparato OCA40 (DataPhysics Instruments) en dos lados de la gota. Los valores determinados se dan en la tabla siguiente.

25

Forma de API	Ángulo de contacto θ	
Ibrutinib base libre forma A	67,9°	± 2,1
Ibrutinib ácido fumárico	56,8°	± 2,4

5 Un ángulo de contacto inferior corresponde a un aumento en la humectabilidad de la sustancia. Una mayor humectabilidad facilita la granulación, en particular la granulación húmeda de la sustancia. Por lo tanto, como los co-cristales de la presente invención tienen un ángulo de contacto más bajo y, por lo tanto, una mayor capacidad de humectación en comparación con la lbrutinib base libre, los co-cristales tienen propiedades ventajosas con respecto al procesamiento adicional del compuesto en preparaciones farmacéuticas.

REIVINDICACIONES

- 5
1. Co-cristal de Ibrutinib que es Ibrutinib ácido fumárico, que tiene picos de difracción de rayos X en polvo característicos en 9,9, 17,4, 18,7, 20,5 y 21,7 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta, preferiblemente que tiene picos de difracción de rayos X en polvo característicos en 6,5, 13,0, 18,2, 22,4 y 23,9 grados 2-theta \pm 0,2 grados 2-theta.
 2. Preparación farmacéutica que comprende co-cristal de Ibrutinib de acuerdo con la reivindicación 1.
 3. Uso de un co-cristal de Ibrutinib de acuerdo con la reivindicación 1 en una preparación farmacéutica.
 4. Co-cristal de Ibrutinib de acuerdo con la reivindicación 1 o una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para su uso en un procedimiento para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL), que son linfomas no Hodgkin de células B (NHL) y linfoma de células del manto (MCL).
 5. Procedimiento de preparación de un co-cristal de Ibrutinib de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de
 - a) suspender Ibrutinib con ácido fumárico en un disolvente adecuado,
 - 15 b) calentar la suspensión obtenida hasta obtener una solución transparente, donde opcionalmente la solución se mantiene durante algún tiempo y/o con agitación y
 - c) posteriormente enfriar la solución a temperatura ambiente.
 6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el disolvente es un disolvente orgánico polar, preferiblemente alcohol alifático C₁-C₆.
- 20

Figura 1

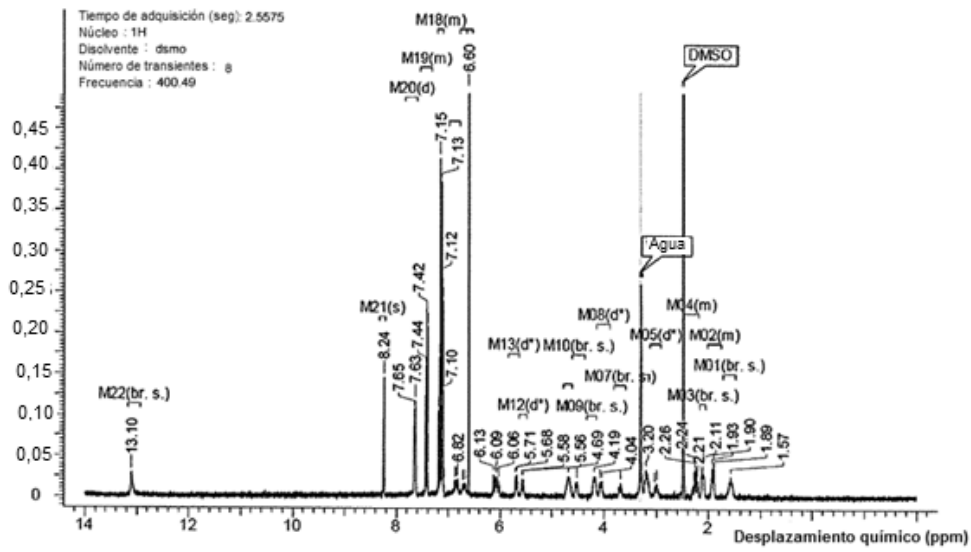


Figura 2

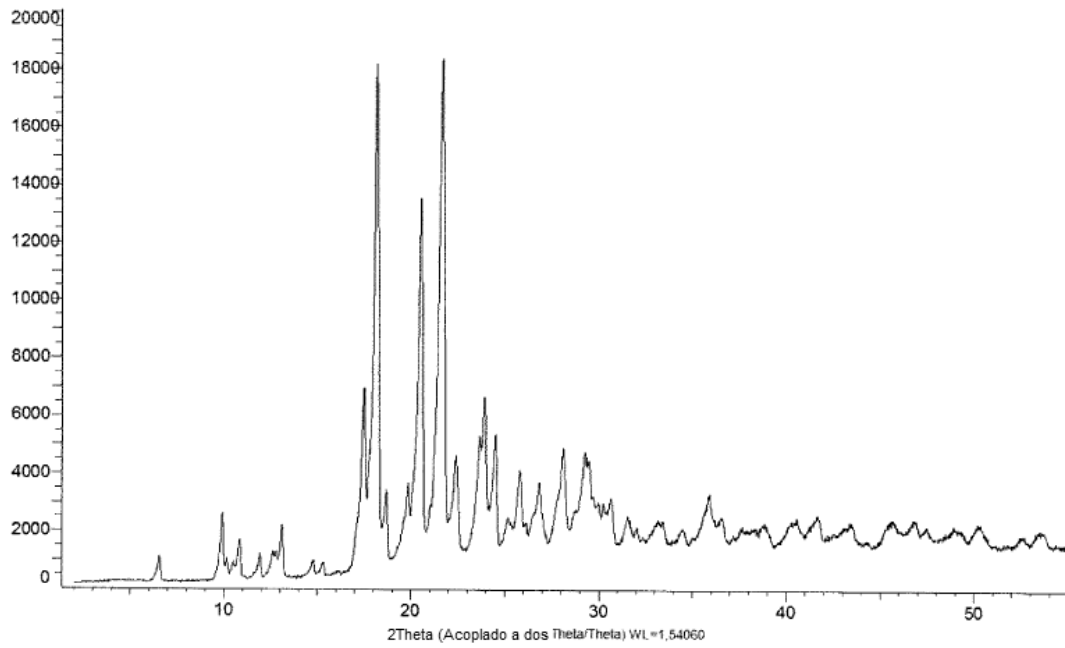


Figura 3

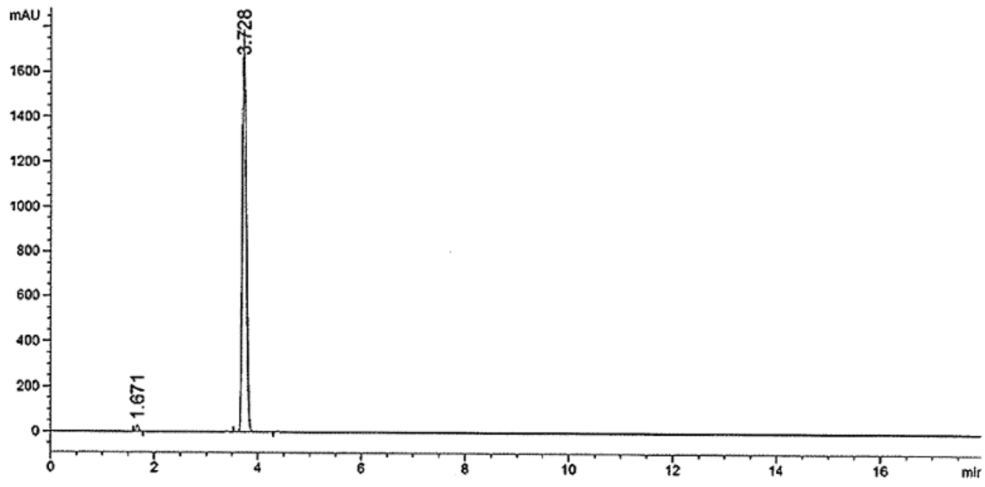


Figura 4

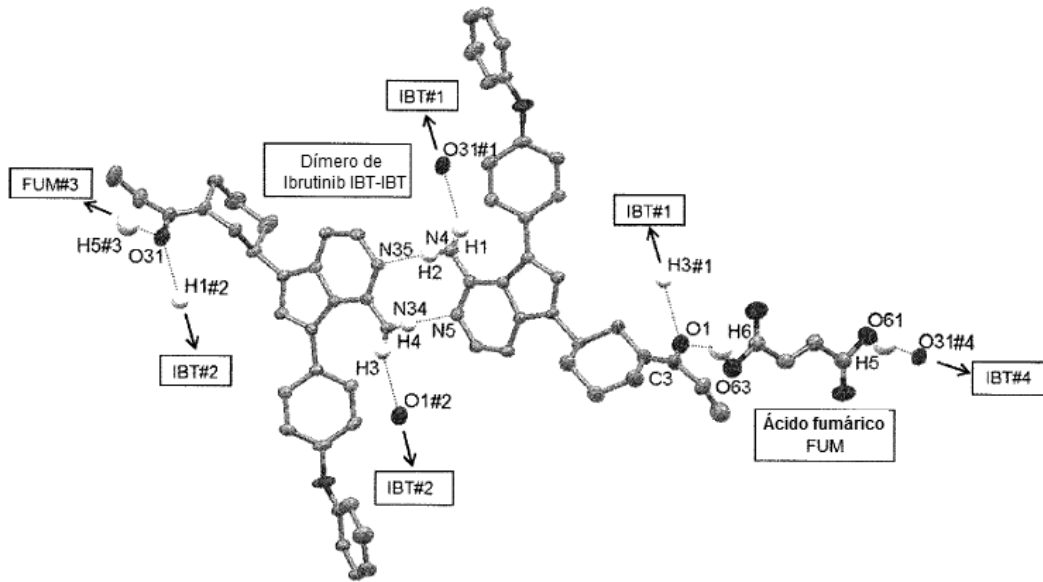


Figura 5

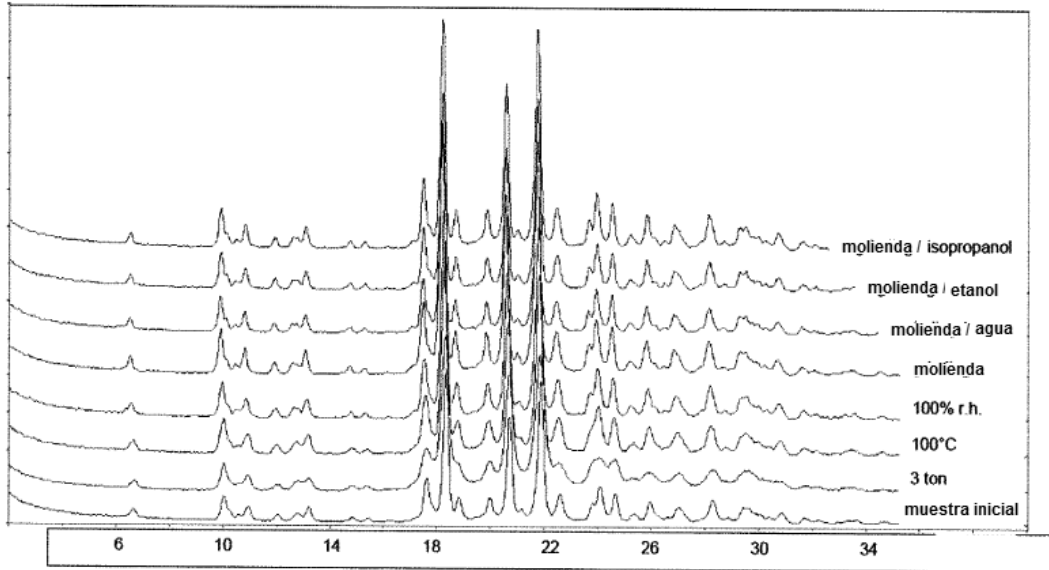


Figura 6

