

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 877 089**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01) **C07C 59/50** (2006.01)  
**A61K 31/4725** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C07C 65/05** (2006.01)  
**C07C 65/10** (2006.01)  
**C07C 55/08** (2006.01)  
**C07C 57/145** (2006.01)  
**C07C 59/245** (2006.01)  
**C07C 59/265** (2006.01)  
**C07C 59/54** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2016** **PCT/JP2016/089224**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.06.2017** **WO17111179**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2016** **E 16831645 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.05.2021** **EP 3394045**

54 Título: **Cocrystal, método de producción del mismo, y medicamento que contiene dicho cocrystal**

30 Prioridad:

**24.12.2015 JP 2015252658**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.11.2021**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**  
**(100.0%)**  
**1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku**  
**Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**KIMOTO, KOYA;**  
**YAMAMOTO, MITSUO;**  
**KITAYAMA, MASATO;**  
**SAWAI, YASUHIRO;**  
**HOHOKABE, MIYUKI y**  
**IWATA, KENTARO**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 877 089 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

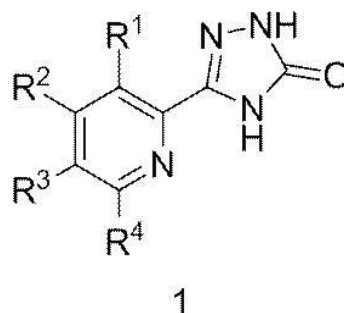
Cocrystal, método de producción del mismo, y medicamento que contiene dicho cocrystal

[Campo Técnico]

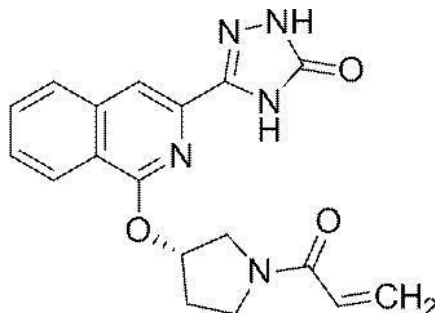
La presente invención se refiere a un cocrystal de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y un método de producción del mismo.

(Antecedentes de la invención)

El documento de patente 1 describe un compuesto representado por la fórmula 1:



en la que cada grupo se define como en el documento de patente 1 (de aquí en adelante algunas veces abreviado como "compuesto 1") como un derivado de triazolona de piridinilo o un derivado de triazolona de piridinilo fundido, que es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (de aquí en adelante algunas veces abreviado como "BTK"). También, en el Ejemplo 5 del documento de patente 1, (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona representado por la siguiente fórmula:



(de aquí en adelante algunas veces abreviado como "compuesto (A)") se produce como una realización del compuesto 1.

Además, el párrafo [0083] del documento de patente 1 describe que el compuesto 1 puede estar presente como un cocrystal. "Co-cristal" significa por lo general un cristal en el que multicomponentes que constituyen el cocrystal están unidos por un enlace o una interacción diferente de un enlace iónico (p. ej., un enlace de hidrógeno, fuerza de Van der Waals, un enlace  $\pi$ - $\pi$ , etc.), y se distingue de una sal en la que multicomponentes están unidos por un enlace iónico.

[Lista de Documentos]

[Documento de patente]

Documento de patente 1: WO 2014/164558

[SUMARIO DE LA INVENCION]

[Problemas a resolver por la invención]

Un objetivo de la presente invención es mejorar la propiedad de disolución y la capacidad de absorción oral del compuesto (A).

[Medios para Resolver los Problemas]

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos y han encontrado que un cocrystal del compuesto (A) y un ácido orgánico capaz de formar un cocrystal con el compuesto (A) seleccionado de ácido gálico, ácido salicílico,

ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico o ácido cítrico, muestra propiedades de disolución mejoradas en comparación con el compuesto (A). La presente invención basándose en este descubrimiento descrito como se describe a continuación.

- 5 [1] Un cocrystal de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y un ácido orgánico capaz de formar un cocrystal con el compuesto mencionado con anterioridad, en donde el ácido orgánico es ácido gentísico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico o ácido cítrico.
- [8] El cocrystal del punto [1] mencionado con anterioridad, en el que el ácido orgánico es ácido gentísico, ácido salicílico, ácido maleico.
- [9] El cocrystal del punto [1] mencionado con anterioridad, en el que el ácido orgánico es ácido gentísico.
- 10 [10] El cocrystal del punto [9] mencionado con anterioridad, en el que una relación molar de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y ácido gentísico ((S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona: ácido gentísico) es de 1:0,5 a 1:5.
- [11] Un medicamento que comprende el cocrystal de cualquiera de los puntos anteriores [1] y [8] - [10].
- 15 [12] Un método de producción del cocrystal del punto [1] mencionado con anterioridad, que comprende la mezcla y la agitación de una solución acuosa fuertemente básica de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona, y una solución de un ácido orgánico, cuando el método de producción comprende añadir, como un cristal siembra, un cocrystal de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y un ácido orgánico a la mezcla de la solución acuosa fuertemente básica de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y la solución del ácido orgánico, en la que el ácido orgánico es ácido gentísico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico o ácido cítrico.
- 20 [13] El método de producción del punto [12] mencionado con anterioridad, en el que el ácido orgánico en la solución mezclada de la solución acuosa fuertemente básica de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y la solución del ácido orgánico tiene una concentración de 0,298 a 0,592 mol/L.
- 25 [14] El método de producción del punto [12] mencionado con anterioridad, en el que el el ácido orgánico en la solución mezclada de la solución acuosa fuertemente básica de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y la solución del ácido orgánico tiene una concentración de 0,388 a 0,592 mol/L.
- [15] El método de producción del punto [12] mencionado con anterioridad, en el que un disolvente de la solución del ácido orgánico es
- (i) agua,
- 30 (ii) por lo menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en alcohol isopropílico, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, metanol, etanol, 1-propanol, tetrahidrofurano, acetona, 2,2,2-trifluoroetanol, acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidona, y ácido acético, o
- (iii) un disolvente mixto de por lo menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo que se describe en el punto (ii) y agua.
- 35 [18] El método de producción de cualquiera de los puntos anteriores [12] - [15], en el que el ácido orgánico es ácido gentísico, ácido salicílico o ácido maleico.
- [19] El método de producción de cualquiera de los puntos anteriores [12] - [15], en el que el ácido orgánico es ácido gentísico.
- [Efecto de la invención]
- 40 La propiedad de disolución y la capacidad de absorción oral del compuesto (A) se pueden mejorar convirtiendo el compuesto (A) en un cocrystal del compuesto (A) y un ácido orgánico capaz de formar un cocrystal con el compuesto (A).
- [Breve Descripción de las Figuras]
- 45 La Fig. 1 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo de los cocrystal del compuesto (A) y ácido gentísico, que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 2.
- La Fig. 2 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo del compuesto (A).
- La Fig. 3 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo de ácido gentísico.
- La Fig. 4 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo de los cocrystal del compuesto (A) y ácido gentísico, que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 15.

La Fig. 5 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo de los cocrisales del compuesto (A) y ácido gentísico, que se obtuvieron en el Ejemplo de Producción 16.

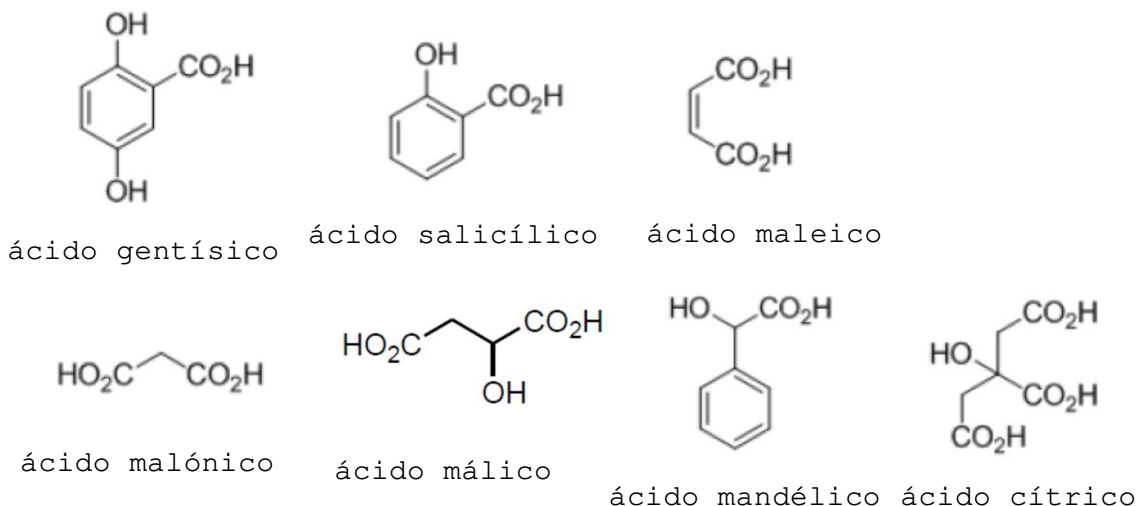
La Fig. 6 es un gráfico que muestra una curva de una concentración en plasma del compuesto (A) y el tiempo, que se obtuvo por medio de la medición en el Ejemplo Experimental 4.

La Fig. 7 es un gráfico que muestra una curva de una concentración en plasma del compuesto (A) y el tiempo, que se obtuvo por medio de la medición en el Ejemplo Experimental 5.

(Descripción Detallada de la Invención)

La presente invención proporciona un cocrystal del compuesto (A) y un ácido orgánico capaz de formar un cocrystal con el compuesto (A). El cocrystal de la presente invención es superior en la propiedad de disolución (solubilidad y velocidad de disolución) en comparación con el compuesto (A), como se muestra en los siguientes Ejemplos Experimentales. El cocrystal de la presente invención que es superior en la propiedad de disolución también es superior en la capacidad de absorción oral. El cocrystal de la presente invención puede ser un no hidrato o un hidrato.

El ácido orgánico es ácido gentísico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido malónico, ácido málico, ácido mandélico o ácido cítrico, cada uno representado por la siguiente fórmula. El ácido málico puede ser ácido L-málico, ácido D-málico o una mezcla de los mismos, preferiblemente ácido L-málico. El ácido mandélico puede ser ácido L-mandélico, ácido D-mandélico o una mezcla de los mismos, preferiblemente ácido DL-mandélico (es decir, (+/-)-ácido mandélico).



El ácido orgánico es más preferiblemente ácido gentísico, ácido salicílico o ácido maleico, aún más preferiblemente ácido gentísico. El cocrystal del compuesto (A) y el ácido gentísico puede ser un no hidrato o un hidrato. El cocrystal del compuesto (A) y el ácido gentísico es preferiblemente un no hidrato, un monohidrato o un trihidrato, más preferiblemente un no hidrato.

La relación molar del compuesto (A) y el ácido gentísico (compuesto (A):ácido gentísico) en el cocrystal de estos preferiblemente es de 1:0,5 a 1:5, más preferiblemente de 1:0,9 a 1:3,1, aún más preferiblemente de 1:1 o 1:3, particularmente preferible 1:1.

Cuando se mide la difracción de rayos X de polvo bajo las condiciones descritas en los ejemplos mencionados a continuación, un cocrystal del compuesto (A) y el ácido gentísico es preferiblemente un cocrystal que muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos en espaciamientos de red (d) de aproximadamente  $13,04 \pm 0,2$ ,  $5,96 \pm 0,2$ ,  $4,67 \pm 0,2$ ,  $3,63 \pm 0,2$  y  $3,28 \pm 0,2$  angstroms, más preferiblemente un cocrystal que muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos en espaciamientos de red (d) de aproximadamente  $13,04 \pm 0,2$ ,  $10,92 \pm 0,2$ ,  $9,97 \pm 0,2$ ,  $5,96 \pm 0,2$ ,  $4,67 \pm 0,2$ ,  $3,63 \pm 0,2$  y  $3,28 \pm 0,2$  angstroms, aún más preferiblemente un cocrystal que muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos en espaciamientos de red (d) de aproximadamente  $13,04 \pm 0,2$ ,  $10,92 \pm 0,2$ ,  $9,97 \pm 0,2$ ,  $6,14 \pm 0,2$ ,  $5,96 \pm 0,2$ ,  $5,28 \pm 0,2$ ,  $4,67 \pm 0,2$ ,  $3,63 \pm 0,2$  y  $3,28 \pm 0,2$  angstroms. La relación molar del compuesto (A) y el ácido gentísico (compuesto (A):ácido gentísico) en un cocrystal que muestra tal patrón de difracción de rayos X de polvo es de 1:1. Un cocrystal que muestra tal patrón de difracción de rayos X de polvo es un no hidrato.

Cuando la difracción de rayos X de polvo se mide bajo las condiciones descritas en los ejemplos mencionados a continuación, otro cocrystal del compuesto (A) y el ácido gentísico más preferible es un cocrystal que muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos en espaciamientos de red (d) de aproximadamente  $25,97 \pm 0,2$ ,  $13,06 \pm 0,2$ ,  $6,54 \pm 0,2$ ,  $5,24 \pm 0,2$  y  $5,02 \pm 0,2$  angstroms, más preferiblemente un cocrystal que muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos en espaciamientos

de red (d) de aproximadamente  $25,97 \pm 0,2$ ,  $13,06 \pm 0,2$ ,  $7,64 \pm 0,2$ ,  $7,08 \pm 0,2$ ,  $6,54 \pm 0,2$ ,  $5,24 \pm 0,2$  y  $5,02 \pm 0,2$  angstroms, aún más preferiblemente un cocrystal que muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos en espaciamentos de red (d) de aproximadamente  $25,97 \pm 0,2$ ,  $13,06 \pm 0,2$ ,  $7,98 \pm 0,2$ ,  $7,64 \pm 0,2$ ,  $7,08 \pm 0,2$ ,  $6,54 \pm 0,2$ ,  $6,01 \pm 0,2$ ,  $5,24 \pm 0,2$  y  $5,02 \pm 0,2$  angstroms. La relación molar del compuesto (A) y el ácido genticónico (compuesto (A): ácido genticónico) en un cocrystal que muestra tal patrón de difracción de rayos X de polvo es de 1:3. Un cocrystal que muestra tal patrón de difracción de rayos X de polvo es un trihidrato.

Cuando la difracción de rayos X de polvo se mide bajo las condiciones descritas en los ejemplos mencionados a continuación, aún otro cocrystal del compuesto (A) y el ácido genticónico es preferiblemente un cocrystal que muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos en espaciamentos de red (d) de aproximadamente  $25,08 \pm 0,2$ ,  $6,83 \pm 0,2$ ,  $6,25 \pm 0,2$ ,  $5,25 \pm 0,2$  y  $5,01 \pm 0,2$  angstroms, más preferiblemente un cocrystal que muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos en espaciamentos de red (d) de aproximadamente  $25,08 \pm 0,2$ ,  $7,20 \pm 0,2$ ,  $6,83 \pm 0,2$ ,  $6,42 \pm 0,2$ ,  $6,25 \pm 0,2$ ,  $5,25 \pm 0,2$  y  $5,01 \pm 0,2$  angstroms, aún más preferiblemente un cocrystal que muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos en espaciamentos de red (d) de aproximadamente  $25,08 \pm 0,2$ ,  $9,02 \pm 0,2$ ,  $7,20 \pm 0,2$ ,  $6,83 \pm 0,2$ ,  $6,42 \pm 0,2$ ,  $6,25 \pm 0,2$ ,  $5,98 \pm 0,2$ ,  $5,25 \pm 0,2$  y  $5,01 \pm 0,2$  angstroms. La relación molar del compuesto (A) y el ácido genticónico (compuesto (A): ácido genticónico) en un cocrystal que muestra tal patrón de difracción de rayos X de polvo es de 1:3. Un cocrystal que muestra tal patrón de difracción de rayos X de polvo es un monohidrato.

También se describe en el presente documento un método de producción de un cocrystal del compuesto (A). El cocrystal se puede producir por medio de la adición de compuesto (A) a una solución saturada de un ácido orgánico capaz de formar un cocrystal con el compuesto (A) en el que el ácido orgánico es ácido genticónico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico o ácido cítrico (referido en el presente documento como compuesto (I)) y agitando la mezcla. El método de producción de esta descripción (de aquí en adelante algunas veces abreviado como "método de producción 1") se explica a continuación por el uso de compuesto (I) como un ejemplo representativo de un ácido orgánico descrito anteriormente.

Los ejemplos del disolvente de la solución saturada del compuesto (I) incluyen acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMAc), metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano (THF), acetona, acetato de etilo, N-metilpirrolidona (NMP), ácido acético y agua. Se puede utilizar Sólo un tipo de disolvente o se puede utilizar dos o más clases de los mismos en combinación. De estos, se prefiere el acetonitrilo.

En el método de producción 1, la cantidad de la solución saturada del compuesto (I) a utilizar es preferiblemente de 1 a 1000 ml, con mayor preferencia de 10 a 100 ml, con relación a 1 g del compuesto (A). Mientras que la velocidad de agitación varía dependiendo de la escala del instrumento a ser utilizado, por ejemplo, es de 1 a 1200 rpm, con preferencia de 20 a 600 rpm. La temperatura de agitación es preferiblemente de 0 a 100 °C, más preferiblemente de 20 a 30 °C. El tiempo de agitación es preferiblemente de 2 hs a 6 días, más preferiblemente de 1 día a 6 días.

El cocrystal del compuesto (A) se puede producir también por medio de la mezcla de una solución acuosa fuertemente básica del compuesto (A) y una solución de un ácido orgánico capaz de formar un cocrystal con el compuesto (A), en el que el ácido orgánico es ácido genticónico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico o ácido cítrico (referido en el presente documento como compuesto (I)) y agitando la mezcla. El método de producción de esta descripción (de aquí en adelante algunas veces abreviado como "método de producción 2") se explica a continuación por el uso de compuesto (I) como un ejemplo representativo de un ácido orgánico como se describe anteriormente.

Se puede utilizar sólo un tipo de base fuerte o se pueden utilizar dos o más clases de las mismas en combinación. Los ejemplos de la base fuerte incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de cesio. De estos, se prefiere el hidróxido de sodio o el hidróxido de potasio, el hidróxido de sodio se prefiere más.

La concentración del compuesto (A) en la solución acuosa fuertemente básica es preferiblemente de 0,010 a 0,200 mol/L, más preferiblemente de 0,100 a 0,200 mol/L, aún más preferiblemente 0,150 a 0,200 mol/L. La concentración de la base fuerte en la solución acuosa fuertemente básica es preferiblemente de 0,010 a 0,200 mol/L, más preferiblemente de 0,100 a 0,200 mol/L, aún más preferiblemente de 0,150 a 0,200 mol/L.

En el método de producción 2, los ejemplos del disolvente de la solución del compuesto (I) incluyen los siguientes:

(i) agua,

(ii) por lo menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en alcohol isopropílico, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, metanol, etanol, 1-propanol, tetrahidrofurano, acetona, 2,2,2-trifluoroetanol, acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidona y ácido acético, o

(iii) un disolvente mixto de por lo menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo que se describe en el punto (ii) y agua.

Como un disolvente de una solución del compuesto (I), se prefiere un disolvente mixto del disolvente orgánico del punto (iii) mencionado con anterioridad y agua, un disolvente mixto de alcohol isopropílico y agua se prefiere más. La cantidad del disolvente orgánico (en particular, alcohol isopropílico) en el disolvente mixto es preferiblemente de 1 a

99% en volumen, más preferiblemente de 30 a 70% en volumen, aún más preferiblemente de 45 a 55% en volumen.

En el método de producción 2, la concentración de compuesto (I) en una solución mixta de una solución acuosa fuertemente básica del compuesto (A) y una solución del compuesto (I) es preferiblemente de 0,298 a 0,592 mol/L, más preferiblemente de 0,388 a 0,592 mol/L, aún más preferiblemente de 0,388 a 0,479 mol/L.

5 En el método de producción 2, la cantidad de compuesto (I) a utilizar es preferiblemente de 2,3 a 5,2 mol, más preferiblemente 3,0 a 5,2 mol, aún más preferiblemente 3,0 a 4,0 mol, con relación a 1 mol del compuesto (A). Mientras que la velocidad de agitación de la solución mixta varía dependiendo de la escala del instrumento a ser utilizado, por ejemplo, es de 1 a 1200 rpm, preferiblemente 20 a 600 rpm. La temperatura de agitación es preferiblemente de 0 a 100 °C, más preferiblemente de 20 a 30 °C. El tiempo de agitación es preferiblemente de 0,1 hs a 10 días, más  
10 preferiblemente de 0,5 días a 3 días.

En el método de producción 2, mientras que un método de mezclado de la solución acuosa fuertemente básica del compuesto (A) y la solución del compuesto (I) no está en particular limitado, la solución del compuesto (I) preferiblemente se añade gota a gota a una solución acuosa fuertemente básica del compuesto (A) y la mezcla se mezcla.

15 En el método de producción 2, la mezcla de la solución acuosa fuertemente básica del compuesto (A) y la solución del compuesto (I) puede ser irradiada con ondas ultrasónicas antes, durante o después de agitar la mezcla. El tiempo de irradiación de ultrasonidos es preferiblemente de 1 min a 3 días, más preferiblemente de 1 a 3 horas.

En el método de producción 2, para promover la precipitación del cocrystal, un cocrystal del compuesto (A) y el compuesto (I) se añade preferiblemente en forma de un cristal de siembra a la mezcla de la solución acuosa fuertemente básica del compuesto (A) y la solución de compuesto (I). La cantidad del cristal de siembra (cocrystal) que se añade es preferiblemente de 0,1 a 200 mg, más preferiblemente de 0,5 a 50 mg, aún más preferiblemente de 0,5 a 10 mg, con relación a 1 g del compuesto (A). Como el cristal de siembra, se puede utilizar el cocrystal preparado de antemano en el método de producción 1 o 2. Mientras que el tiempo de adición del cristal de siembra no está limitado en particular, preferiblemente se añade después de la mezcla la solución acuosa fuertemente básica del compuesto (A) y la solución del compuesto (I) y antes de la agitación de la mezcla.  
20  
25

La presente invención también proporciona un medicamento (composición o formulación farmacéutica) que contiene el cocrystal de la presente invención. En la siguiente explicación, se utilizan las siguientes definiciones a menos que se describe en forma específica.

"Sujeto" se refiere a un mamífero, que incluye un ser humano.

30 Sustancias "farmacéuticamente aceptables" se refieren a aquellas sustancias que son adecuadas para la administración a los sujetos.

"Tratar" se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir una enfermedad, trastorno o afección al que se aplica dicho término, o a invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir uno o más síntomas de tal trastorno, enfermedad o afección.

35 "Tratamiento" se refiere al acto de "tratar", como se define inmediatamente antes.

"Fármaco", "sustancia farmacológica", "principio farmacéutico activo", se refieren a un compuesto que se puede utilizar para tratar un sujeto en necesidad de tratamiento.

"Cantidad eficaz" de un fármaco, "cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco, se refieren a la cantidad del fármaco que se puede utilizar para tratar un sujeto y puede depender del peso y edad del sujeto y la vía de administración, entre otras cosas.  
40

"Excipiente" se refiere a cualquier diluyente o vehículo para un fármaco.

"Composición farmacéutica" se refiere a la combinación de una o más principios activos y uno o más excipientes.

"Producto farmacológico", "forma de dosificación farmacéutica", "forma de dosificación", "forma de dosificación final", se refieren a una composición farmacéutica adecuada para tratar a un sujeto en necesidad de tratamiento y, en general puede estar en la forma de comprimidos, cápsulas, bolsitas que contienen polvo o gránulos, soluciones o suspensiones líquidas, parches, películas.  
45

"Afección asociada con BTK" y frases similares se refieren a una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto para el que la inhibición de BTK puede proporcionar un beneficio terapéutico o profiláctico.

Los cocrystal de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación unos con otros, o con uno o más compuestos activos para uso farmacológico que son diferentes de los cocrystal de la presente invención. Por lo general, los cocrystal de la presente invención y uno o más de estos compuestos se administran como una composición farmacéutica (formulación) en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La  
50

elección de los excipientes depende de un modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación, entre otras cosas. Las composiciones los métodos farmacéuticos útiles y para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en A.R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20 ed., 2000).

5 Los cocristales de la presente invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, en cuyo caso el compuesto (A) entra en la corriente sanguínea a través del tracto gastrointestinal. De forma alternativa o adicional, la administración oral puede implicar la administración de la mucosa (p. ej., bucal, sublingual, administración supralingual) tal que el compuesto (A) entra en el torrente sanguíneo a través de la mucosa oral.

10 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sistemas sólidos, semi-sólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen múltiples partículas o nanopartículas, líquidos, o polvos; pastillas que pueden estar llenas de líquido; masticables; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; aerosoles; y parches bucales o mucoadhesivos. Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden emplear como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, p. ej., de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y en forma típica comprenden un vehículo (p. ej., agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, un aceite adecuado) y uno o más agentes emulsionantes, agentes de suspensión o ambos. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar por medio de la reconstitución de un sólido (p. ej., de una bolsita).

15 Los cocristales de la presente invención también se pueden utilizar formas de dosificación de disolución rápida y de desintegración rápida tales como las descritas en Liang y Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* (2001) 11(6):981 a 986.

20 Para las formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, el principio farmacéuticamente activo (de aquí en adelante algunas veces abreviado como "API") puede comprender de aproximadamente 1% en peso a 80% en peso de la forma de dosificación, en forma más típica de aproximadamente 5% en peso a 60% en peso de la forma de dosificación. Además del API, los comprimidos pueden incluir uno o más desintegrantes, aglutinantes, diluyentes, tensioactivos, agentes de deslizamiento, lubricantes, antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor. Los ejemplos de desintegrantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo C<sub>1-6</sub>, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Por lo general, el desintegrantedesintegrante comprenderá de aproximadamente 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de aproximadamente 5% en peso a 20% en peso de la forma de dosificación.

25 Por lo general se utilizan aglutinantes para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato de calcio dibásico.

30 Los comprimidos también pueden incluir tensioactivos tales como lauril sulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de aproximadamente 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender de aproximadamente 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

35 Los comprimidos también pueden contener lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato de sodio, y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes pueden comprender de aproximadamente 0,25% en peso a 10% en peso, con preferencia de aproximadamente 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

40 Las mezclas de comprimido se pueden comprimir directamente o por medio de compactación por rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas en forma alternativa pueden ser granuladas húmedas, en seco o en estado fundido, congeladas en estado fundido, o extraerse antes de la formación de comprimidos. Si se desea, antes de la mezcla, uno o más de los componentes se puede dimensionar por medio de tamizado o molienda o ambos. La forma de dosificación final puede comprender una o más capas, y puede estar recubierta, no recubierta o encapsulada. Los comprimidos representativos pueden contener hasta aproximadamente 80% en peso de API, de aproximadamente 10% en peso a 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a 85% en peso de diluyente, de aproximadamente 2% en peso a 10% en peso de desintegrante, y de aproximadamente 0,25% en peso a 10% en peso de lubricante. Para una discusión sobre la mezcla, la granulación, la molienda, el cribado, la formación de comprimidos, el recubrimiento, así como también técnicas alternativas para la preparación de medicamentos, véase A. R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*; (20 ed., 2000) H. A. Lieberman et al. (Ed.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3* (Ed. 2d, 1990); y D. K. Parikh y C. K. Parikh, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81* (1997).

Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son formas de dosificación de película delgada flexibles solubles en agua o hinchables en agua que pueden ser de disolución rápida o mucoadhesivas. Además del API, una película típica incluye uno o más polímeros formadores de película, aglutinantes, humectantes, plastificantes, estabilizantes o emulsionantes, agentes modificadores de la viscosidad y disolventes. Otros componentes de la película pueden incluir antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes salivales, agentes de enfriamiento, codisolventes (que incluyen aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascaradores del sabor. Algunos componentes de la formulación pueden llevar a cabo más de una función.

Además de los requisitos de dosificación, la cantidad de API en la película puede depender de su solubilidad. Si es soluble en agua, el API en forma típica comprenderá de aproximadamente 1% en peso a 80% en peso de los componentes no disolventes (solutos) en la película, preferiblemente de aproximadamente 20% en peso a 50% en peso de los solutos en la película. Un API menos soluble puede comprender una mayor proporción de la composición, en forma típica hasta aproximadamente 88% en peso de los componentes no disolventes en la película.

El polímero formador de película se puede seleccionar de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos, y comprende en forma típica de aproximadamente 0,01% en peso a 99% en peso, preferiblemente de aproximadamente 30% en peso a 80% en peso de la película.

Las formas de dosificación de película se preparan en forma típica por medio de secado por evaporación de películas acuosas finas recubiertas sobre un soporte de respaldo pelable o de papel, que se puede llevar a cabo en un horno o túnel de secado (p. ej., en un aparato de recubrimiento de secado combinado), en el equipo de liofilización, o en un horno de vacío.

Las formulaciones sólidas útiles para la administración oral pueden incluir formulaciones de liberación inmediata y formulaciones de liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Para una descripción general de las formulaciones de liberación modificada adecuadas, véase la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.106.864. Para más detalles de otras tecnologías de liberación útiles tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas, véase Verma et al., *Pharmaceutical Technology On-line* (2001) 25(2):1 a 14.

Los cocristales de la presente invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, músculo o un órgano interno del sujeto. Las técnicas adecuadas para la administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasínovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja, que incluyen inyectores de microagujas, inyectores sin aguja, y dispositivos de infusión.

Las formulaciones parenterales en forma típica son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tampón (p. ej., con un pH de 3 a 9). Para algunas aplicaciones, sin embargo, los cocristales de la presente invención se pueden formular en forma más adecuada como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para utilizarse en conjunción con un vehículo adecuado tal como agua estéril, libre de pirógenos. La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles (p. ej., por medio de liofilización) se puede llevar a cabo con facilidad por el uso de técnicas farmacéuticas estándar.

La solubilidad de los compuestos que se utilizan en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar a través de técnicas de formulación apropiadas tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para ser de liberación inmediata o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los cocristales de la presente invención se pueden formular como una suspensión, un sólido, un semisólido o un líquido tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen stents recubiertos de fármacos, y semi-sólidos o suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(DL-láctico-coglicólico) cargado con fármaco (de aquí en adelante algunas veces abreviado como "PGLA").

Los cocristales de la presente invención también se pueden administrar por vía tópica, por vía intradérmica o por vía transdérmica a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También se pueden utilizar liposomas. Los vehículos típicos pueden incluir alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Las formulaciones tópicas también pueden incluir potenciadores de la penetración. Véase, p. ej., Finnin y Morgan, *J. Pharm. Sci.* 88(10):955 a 958 (1999).

Otros medios de administración tópica incluyen la administración por medio de electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis, microaguja o las inyecciones sin aguja (p. ej. Powderject™ y Bioject™). Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para ser de liberación inmediata o modificada de acuerdo con lo descrito con anterioridad.

Los cocristales de la presente invención también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación, en forma



- típica en forma de un polvo seco, un aerosol o gotas nasales. Un inhalador se puede utilizar para administrar el polvo seco, que comprende el API solo, una mezcla en polvo del API y un diluyente tal como lactosa, o una partícula de componente mixto que incluye el API y un fosfolípido tal como fosfatidilcolina. Para uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, p. ej., quitosano o ciclodextrina. Un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, se puede utilizar para generar la pulverización de aerosol desde una solución o suspensión que comprende el API, uno o más agentes para la dispersión, solubilización o prolongación de la liberación del API (p. ej., etanol, con o sin agua), uno o más disolventes (p. ej., 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) que sirven como un propulsor y un tensioactivo opcional tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, y un ácido oligoláctico. Un atomizador por el uso de electrohidrodinámica se puede utilizar para producir una niebla fina.
- Antes del uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el fármaco por lo general se tritura a un tamaño de partícula adecuado para la administración por medio de inhalación (en forma típica 90% de las partículas, en función del volumen, que tienen una dimensión más grande de menos de 5 micras). Esto se puede conseguir por medio de cualquier método de reducción de tamaño apropiado tal como fresado espiral de chorro, molienda de chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico, homogeneización a alta presión y secado por aspersión.
- Las cápsulas, ampollas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo del compuesto activo, una base de polvo adecuada tal como lactosa y almidón, y un modificador del rendimiento tal como L-leucina, manitol y estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o monohidratada. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.
- Una formulación de solución adecuada para su uso en un atomizador por el uso de electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 20 mg del API por actuación, y el volumen de actuación puede variar de aproximadamente 1 µl a aproximadamente 100 µl. Una formulación típica puede comprender uno o más cocristales de la presente invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y NaCl. Los disolventes alternativos, que se pueden utilizar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol, y polietilenglicol.
- Las formulaciones para administración inhalada, administración intranasal, o ambos, se pueden formular para ser de liberación inmediata o modificada por el uso de, por ejemplo, PGLA. Los sabores adecuados tales como mentol y levomentol, o edulcorantes tales como sacarina y sacarina de sodio, se pueden añadir a las formulaciones destinadas para la administración inhalada/intranasal.
- En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades se disponen en forma típica para administrar una dosis medida o "puff" que contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg del API. La dosis diaria total en forma típica estará en el intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 10 mg que se puede administrar en una sola dosis o, más habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.
- Los cocristales de la presente invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, p. ej., en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden utilizar varias alternativas de acuerdo con lo apropiado. Las formulaciones para administración rectal o vaginal se pueden formular para ser de liberación inmediata o modificada de acuerdo con lo descrito con anterioridad.
- Los cocristales de la presente invención también se pueden administrar directamente en el ojo o el oído, en forma típica en forma de gotas de una suspensión micronizada o solución en isotónica y solución salina estéril con un pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (p. ej., esponjas de gel absorbibles, colágeno), implantes no biodegradables (p. ej., silicona), obleas, lentes, en partículas, o sistemas vesiculares tales como niosomas o liposomas. La formulación puede incluir uno o más polímeros y un conservante tal como cloruro de benzalconio. Los polímeros típicos incluyen ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, polímeros de celulosa (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa) y polímeros de heteropolisacáridos (p. ej., goma gelan). Tales formulaciones también se pueden suministrar por medio de iontoforesis. Las formulaciones para administración ocular o aural se pueden formular para ser de liberación inmediata o modificada de acuerdo con lo descrito con anterioridad.
- Para mejorar la solubilidad, la velocidad de disolución, el enmascaramiento del sabor, la biodisponibilidad o la estabilidad de los cocristales de la presente invención, los cocristales de la presente invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles tales como ciclodextrina y sus derivados, y polímeros que contienen polietilenglicol. Por ejemplo, los complejos de API-ciclodextrina por lo general son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y las vías de administración. Se pueden utilizar complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el API, la ciclodextrina se puede utilizar como aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Comúnmente se utilizan alfa, beta y gamma-ciclodextrinas para estos fines. Véanse, p. ej., las Patentes WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.
- Como se señala con anterioridad, los cocristales de la presente invención se pueden combinar entre sí o con uno o más de otros compuestos activos para uso farmacéutico para tratar diversas enfermedades, trastornos o afecciones. En tales casos, los compuestos activos se pueden combinar en una sola forma de dosificación de acuerdo con lo

descrito con anterioridad o puede ser proporcionado en forma de un kit que es adecuado para la coadministración de las composiciones. El kit comprende (1) dos o más composiciones farmacéuticas, por lo menos una de las cuales contiene los cocristales de la presente invención; y (2) un dispositivo para retener separadamente las dos composiciones farmacéuticas, tal como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase blíster familiar utilizado para el envasado de comprimidos o cápsulas. El kit es adecuado para administrar diferentes tipos de formas de dosificación (p. ej., oral y parenteral) o para la administración de diferentes composiciones farmacéuticas a intervalos de dosificación separados o para valorar las distintas composiciones farmacéuticas una contra la otra. Para ayudar en el cumplimiento del paciente, el kit comprende en forma típica instrucciones para la administración y puede estar provisto de una ayuda de memoria.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los cocristales de la presente invención en forma típica está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3000 mg dependiendo de la vía de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir solamente una dosis diaria total de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 300 mg. La dosis diaria total se puede administrar en dosis únicas o divididas y, a discreción del profesional, puede caer fuera de los intervalos típicos presentados con anterioridad. Si bien estas dosificaciones se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a aproximadamente 70 kg, el profesional será capaz de determinar la dosis apropiada para un paciente (p. ej., un bebé) cuyo peso cae fuera de este intervalo de peso. Los cocristales de la presente invención pueden mostrar baja toxicidad y ser superiores en la propiedad de disolución y absorción oral, y ser útiles como un material de un medicamento (composición farmacéutica o formulación).

Como se señala con anterioridad, los cocristales de la presente invención se pueden utilizar para tratar enfermedades, trastornos o afecciones para las que está indicada la inhibición de BTK. Tales enfermedades, trastornos o afecciones se refieren en general a cualquier estado poco saludable o anormal en un sujeto para el que la inhibición de BTK proporciona un beneficio terapéutico. Más en particular, tales enfermedades, trastornos o afecciones pueden implicar el sistema inmune y la inflamación, que incluyen reacciones de hipersensibilidad de Tipo I (alérgicas) (rinitis alérgica, asma alérgica y dermatitis atópica); enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, lupus nefritis, púrpura trombocitopénica inmune, síndrome de Sjögren, espondiloartritis anquilopoyética y enfermedad de Behçet); enfermedad inflamatoria intestinal; inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), aterosclerosis, trombosis e infarto de miocardio. Los cocristales de la presente invención también se pueden utilizar para tratar enfermedades, trastornos o afecciones relacionadas con proliferación celular anormal, que incluyen tumores malignos hematológicos tales como leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica de células B, linfoma de células B (p. ej., linfoma de células del manto), linfoma de células T (p. ej., linfoma periférico de células T) y mieloma múltiple, así como también los cánceres epiteliales (es decir, carcinomas), tales como cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas y cáncer colorrectal.

Además de las neoplasias hematológicas y cánceres epiteliales señalados con anterioridad, los cocristales de la presente invención también se pueden utilizar para tratar otros tipos de cáncer, que incluyen leucemia (leucemia mieloide crónica y leucemia linfocítica crónica); cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de piel, cáncer de hueso, cáncer de próstata y cáncer de hígado; Cáncer de cerebro; cáncer de la laringe, la vesícula biliar, el recto, la paratiroides, la tiroides, suprarrenal, el tejido neural, la vejiga, la cabeza, el cuello, el estómago, los bronquios y los riñones; carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, carcinoma de piel metastásico, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células reticulares y sarcoma de Kaposi; mieloma, tumor de células gigantes, tumor de células de los islotes, tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos, tumores de células pilosas, adenoma, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas de la mucosa, ganglioneuromas intestinales, tumor del nervio corneal hiperplásico, tumor del hábito marfanoide, tumor de Wilms, seminoma, tumor de ovario, tumor de leiomioma, displasia cervical, neuroblastoma, retinoblastoma, síndrome mielodisplásico, rabdomiosarcoma, astrocitoma, linfoma no de Hodgkin, hipercalcemia maligna, policitemia vera, cáncer glandular, glioblastoma multiforme, glioma, linfomas y melanomas malignos, entre otros.

Además del cáncer, los cocristales de la presente invención también se pueden utilizar para tratar otras enfermedades, trastornos o afecciones relacionadas con proliferación celular anormal, que incluyen enfermedades proliferativas no malignas tales como hipertrofia prostática benigna, restenosis, hiperplasia, trastorno de proliferación sinovial, linfadenopatía plasmacítica idiopática, retinopatía u otros trastornos neovasculares del ojo, entre otros.

Los cocristales de la presente invención también se pueden utilizar para tratar enfermedades, trastornos o afecciones autoinmunes, además de los mencionados con anterioridad. Tales enfermedades, trastornos o afecciones incluyen la enfermedad de Crohn, la dermatomiositis, la diabetes mellitus tipo 1, el síndrome de Goodpasture, la enfermedad de Graves, el síndrome de Guillain-Barré, la enfermedad de Hashimoto, el daño mixto del tejido conectivo, la miastenia gravis, la narcolepsia, el pérfigo vulgar, la anemia perniciosa, la polimiositis, la cirrosis biliar primaria, la arteritis temporal, la colitis ulcerosa, la vasculitis y la granulomatosis de Wegener, entre otros.

Los cocristales de la presente invención se pueden utilizar para tratar enfermedades inflamatorias, trastornos o afecciones que incluyen el asma, la inflamación crónica, la prostatitis crónica, la glomerulonefritis, las hipersensibilidades, las enfermedades inflamatorias del intestino (colitis ulcerosa, además de la enfermedad de Crohn),

la enfermedad pélvica inflamatoria, la lesión por reperfusión, el rechazo de trasplantes, la vasculitis y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Los cocristales de la presente invención también se pueden utilizar para tratar enfermedades o afecciones específicas que pueden caer dentro de uno o más trastornos generales descritos con anterioridad, que incluyen la artritis. Además de la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico, la SLE en niños y adolescentes, los cocristales de la presente invención también se pueden utilizar para tratar otras enfermedades de la artritis, que incluyen la espondiloartritis anquilopoyética, la necrosis avascular, la enfermedad de Behcet, la bursitis, la enfermedad por depósito de cristales de dihidrato pirofosfato de calcio (pseudo gota), el síndrome del túnel carpiano, el síndrome de fibromialgia, la quinta enfermedad, la arteritis de células gigantes, la gota, la dermatomiositis juvenil, la artritis reumatoide juvenil, la espondiloartropatía juvenil, la enfermedad de Lyme, el síndrome de Marfan, la miositis, la osteoartritis, la osteogénesis imperfecta de Ehlers-Danlos, la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la artritis psoriásica, el fenómeno de Raynaud, la artritis reactiva, el síndrome de distrofia simpática reflejo, la esclerodermia, la estenosis espinal, la enfermedad de Still y la tendinitis, entre otros.

Los cocristales de la presente invención se pueden combinar con uno o más de otros compuestos o terapias farmacológicamente activas para el tratamiento de una o más enfermedades, trastornos o afecciones para las que está indicado BTK, que incluyen las que involucran el sistema inmune, la inflamación y proliferación celular anormal. Por ejemplo, los cocristales de la presente invención se pueden administrar en forma simultánea, secuencialmente o por separado en combinación con uno o más compuestos o terapias para el tratamiento de la artritis, que incluyen la artritis reumatoide y la osteoartritis, o para el tratamiento de cáncer, que incluyen tumores malignos hematológicos tales como leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica de células B, linfoma de células B, linfoma de células T y mieloma múltiple y carcinomas tales como cáncer de pulmón, cáncer de páncreas y cáncer colorrectal. Estas combinaciones pueden ofrecer ventajas terapéuticas significativas, que incluyen un menor número de efectos secundarios, una capacidad mejorada para tratar a poblaciones de pacientes desatendidos o actividad sinérgica.

Por ejemplo, cuando se utiliza para tratar la artritis, los cocristales de la presente invención se pueden combinar con uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID, por su sigla en inglés), analgésicos, corticosteroides, modificadores de la respuesta biológica, y terapia de inmunoadsorción de proteína A. En forma alternativa o adicional, en el tratamiento de la artritis reumatoide, los cocristales de la presente invención se pueden combinar con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por su sigla en inglés), y cuando se trata la osteoartritis, los cocristales de la presente invención se pueden combinar con uno o más agentes para la osteoporosis.

Los NSAID representativos incluyen apazona, aspirina, celecoxib, diclofenaco (con y sin misoprostol), diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, meclofenamato de sodio, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, colina y salicilatos de magnesio, salsalato y sulindac. Los analgésicos representativos incluyen acetaminofeno y sulfato de morfina, así como también codeína, hidrocodona, oxicodona, propoxifeno y tramadol, todos con o sin acetaminofeno. Los corticosteroides representativos incluyen betametasona, acetato de cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona y prednisona. Los modificadores de respuesta biológica representativos incluyen inhibidores de TNF- $\alpha$  tales como adalimumab, etanercept e infliximab; inhibidores de células B selectivos tales como rituximab; inhibidores de IL-1 tales como anakinra; y moduladores selectivos de coestimulación, tales como abatacept.

Los DMARD representativos incluyen auranofina (oro oral), azatioprina, clorambucilo, ciclofosamida, ciclosporina, aurotiomato de sodio (oro inyectable), hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato, minociclina, micofenolato mofetil, penicilamina, sulfasalazina y los inhibidores de JAK3 (p. ej., tofacitinib). Los agentes contra la osteoporosis representativos incluyen los bisfosfonatos tal como alendronato, ibandronato, risedronato y ácido zoledrónico; los moduladores selectivos del receptor de estrógenos tales como droloxifeno, lasofoxifeno y raloxifeno; las hormonas, tales como calcitonina, estrógenos y hormona paratiroidea; y los agentes inmunosupresores tales como azatioprina, ciclosporina y rapamicina.

Las combinaciones en particular útiles para el tratamiento de la artritis reumatoide incluyen una combinación de los cocristales de la presente invención y metotrexato; una combinación de los cocristales de la presente invención y uno o más modificadores de la respuesta biológica tales como leflunomida, etanercept, adalimumab e infliximab; y una combinación de los cocristales de la presente invención, metotrexato y uno o más modificadores de la respuesta biológica tales como leflunomida, etanercept, adalimumab e infliximab.

Para el tratamiento de trombos y restenosis, los cocristales de la presente invención se pueden combinar con uno o más agentes cardiovasculares tales como bloqueadores de los canales de calcio, estatinas, fibratos, beta-bloqueantes, inhibidores de la ECA e inhibidores de la agregación de plaquetas.

Los cocristales de la presente invención también se pueden combinar con uno o más compuestos o terapias para el tratamiento del cáncer. Estos incluyen agentes quimioterapéuticos (es decir, agentes citotóxicos o antineoplásicos), tales como agentes alquilantes, antibióticos, agentes antimetabólicos, agentes derivados de plantas y los inhibidores de la topoisomerasa, así como también fármacos molecularmente dirigidos que bloquean el crecimiento y la propagación del cáncer al interferir con las moléculas específicas implicadas en el crecimiento y la progresión del tumor. Los fármacos molecularmente dirigidos incluyen tanto pequeñas moléculas como productos biológicos.

Los gentes alquilantes representativos incluyen bicloroetilaminas (mostazas de nitrógeno, p. ej., clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalán y mostaza de uracilo); aziridinas (p. ej., tiotepa); alquil sulfonatos de alcano (p. ej., busulfán); nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomustina y estreptozocina); agentes alquilantes no clásicos (p. ej., altretamina, dacarbazina y procarbazina); y compuestos de platino (p. ej., carboplatino, cisplatino, nedaplatino, oxaliplatino, satraplatino y tetranitrato de triplatino).

Los agentes antibióticos representativos incluyen antraciclinas (p. ej., aclarrubicina, amrubicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, pirarubicina, valrubicin y zorubicina); antracenedionas (p. ej., mitoxantrona y Pixantrone); y estreptomicinas (p. ej., actinomicina, bleomicina, dactinomicina, mitomicina C y plicamicina).

Los agentes antimetabólicos representativos incluyen inhibidores de la dihidrofolato reductasa (p. ej., aminopterina, metotrexato y pemetrexed); inhibidores de la timidilato sintasa (p. ej., raltitrexed y pemetrexed); ácidos folínicos (p. ej., leucovorina); inhibidores de la adenosina deaminasa (p. ej., pentostatina); inhibidores de la ribonucleótido reductasa/halogenados (p. ej., cladribina, clofarabina y fludarabina); tiopurinas (p. ej., tioguanina y mercaptopurina); inhibidores de la timidilato sintasa (p. ej., fluorouracilo, capecitabina, tegafur, carmofur y floxuridina); inhibidores de la ADN polimerasa (p. ej., citarabina); inhibidores de la ribonucleótido reductasa (p. ej., gemcitabina); hipometilantes agentes (p. ej., azacitidina y decitabina); inhibidores de la ribonucleótido reductasa (p. ej., hidroxiurea); y agotadores asparagina (p. ej., asparaginasa).

Los agentes derivados de plantas representativos incluyen alcaloides de la vinca (p. ej., vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y vinzolidina), podofilotoxinas (p. ej., etopósido y tenipósido), y taxanos (p. ej., docetaxel, larotaxel, ortataxel, paclitaxel y tesetaxel).

Los inhibidores de la topoisomerasa de tipo I representativos incluyen camptotecinas tales como belotecan, irinotecan, rubitecan y topotecan. Los inhibidores de la topoisomerasa de tipo II representativis incluyen amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y tenipósido, que son derivados de epipodofilotoxinas.

Los fármacos dirigidos moleculares incluyen agentes biológicos tales como citocinas y otros agentes reguladores inmunes. Las citocinas útiles incluyen interleucina-2 (IL-2, aldesleucina), interleucina 4 (IL-4), interleucina 12 (IL-12) e interferón, que incluye más de 23 subtipos relacionados. Otras citocinas incluyen factores estimulantes de colonias de granulocitos (CSF, por su sigla en inglés) (p. ej., filgrastim) y factores estimulantes de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF o CSF2) (p. ej., sargramostim, namilumab). Otros agentes inmunomoduladores incluyen bacilo de Calmette-Guerin, levamisol y octreotida; anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales, tales como trastuzumab y rituximab; y vacunas contra el cáncer, que inducen una respuesta inmune a los tumores.

Además, los fármacos molecularmente dirigidos que interfieren con moléculas específicas que participan en el crecimiento del tumor y la progresión incluyen inhibidores de factor de crecimiento epidérmico (EGF, por su sigla en inglés), factor de crecimiento transformante alfa ( $TGF\alpha$ ),  $TGF\beta$ , heregulina, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF, por su sigla en inglés), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por su sigla en inglés), factor de crecimiento de queratinocitos (KGF, por su sigla en inglés), factor estimulante de colonias (CSF, por su sigla en inglés), eritropoyetina (EPO), interleucina-2 (IL-2), factor de crecimiento nervioso (NGF, por su sigla en inglés), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por su sigla en inglés), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, por su sigla en inglés), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, por su sigla en inglés), angiopoyetina, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por su sigla en inglés), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, por su sigla en inglés), HER4, receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF1R, por su sigla en inglés), IGF2R, receptor del factor de crecimiento fibroblástico 1 (FGF1R, por su sigla en inglés), FGF2R, FGF3R, FGF4R, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR, por su sigla en inglés), tirosina quinasa con dominios de tipo factor de tipo inmunoglobulina y de crecimiento epidérmico 2 (Tie-2, por su sigla en inglés), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR, por su sigla en inglés), Abl, Bcr-Abl, Raf, FMS tirosina quinasa 3 (FLT3, por su sigla en inglés), c-Kit, Src, proteína quinasa C (PKC, por su sigla en inglés), receptor de tropomiosina quinasa (Trk, por su sigla en inglés), Ret, mamíferos que son diana de rapamicina (mTOR, por su sigla en inglés), Aurora quinasa, quinasa similar a polo (PLK, por su sigla en inglés), proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK, por su sigla en inglés), factor de transición mesenquimal-epitelial (c-MET, por su sigla en inglés), quinasa dependiente de ciclina (CDK, por su sigla en inglés), Akt, quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK, por su sigla en inglés), poli(ADP) ribosa polimerasa (PARP, por su sigla en inglés), y similares.

Los fármacos específicos molecularmente dirigidos incluyen moduladores de receptores de estrógenos selectivos tales como tamoxifeno, toremifeno, fulvestrant y raloxifeno; antiandrógenos tales como bicalutamida, nilutamida, flutamida y megestrol; e inhibidores de la aromatasa tales como exemestano, anastrozol y letrozol. Otros fármacos molecularmente dirigidos específicos incluyen agentes que inhiben la transducción de señales, tales como imatinib, dasatinib, nilotinib, trastuzumab, gefitinib, erlotinib, cetuximab, lapatinib, panitumumab y temsirolimus; agentes que inducen la apoptosis, tales como bortezomib; agentes que bloquean la angiogénesis, como el bevacizumab, sorafenib y sunitinib; agentes que ayudan al sistema inmunológico a destruir las células cancerosas, tales como rituximab y alemtuzumab; y los anticuerpos monoclonales que administran moléculas tóxicas para las células cancerosas, tales como gemtuzumab ozogamicina, tositumomab, 131I-tositumomab y ibritumomab tiuxetan.

Los cocristales de la presente invención también se pueden utilizar para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica,

uveítis, blefaritis, queratitis, neuritis óptica, oftalmopatía de Graves, escleritis, síndrome de histoplasmosis ocular, penfigoide cicatricial ocular, retinopatía diabética o retinopatía autoinmune relacionada con el cáncer.

[Ejemplos]

5 La "temperatura ambiente" que se describe a continuación por lo general significa de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C.

Las relaciones y porcentajes indicados para disolventes mixtos significan relación en volumen y % en volumen, a menos que se especifique lo contrario.

Los porcentajes que se muestran como el rendimiento son % en moles.

A menos que se especifique lo contrario, los porcentajes distintos para el disolvente y el rendimiento son % en peso.

10 Las abreviaturas utilizadas en los Ejemplos de Producción y similares significan lo siguiente.

DMSO: dimetilsulfóxido

TGA: análisis termogravimétrico

DSC: calorimetría diferencial de barrido

UPLC: cromatografía líquida de ultra alto rendimiento

15 LC: cromatografía líquida

MS/MS: espectrometría de masas en tándem

20 Los puntos de fusión se midieron bajo las siguientes condiciones. El punto de fusión aquí es la temperatura en la intersección con la línea tangente del punto de inflexión (punto de máxima pendiente) de la curva de DSC que se muestra hasta el proceso de fusión desde el valor de referencia en el lado de inicio de fusión hasta la parte superior de pico en los resultados de las mediciones, a saber, la temperatura del punto de partida de reacción de fusión (temperatura de inicio). Aparato de medición: METTLER TOLEDO (TGA/DSC1 y DSC1) Condiciones de medición

tasa de aumento de la temperatura: 5 °C/min

ambiente: N<sub>2</sub>

La medición de la difracción de rayos X de polvo se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

25 aparato de medición: RIGAKU Ultima IV

condiciones de medición

voltaje del tubo: 40 kV

corriente del tubo: 50 mA

velocidad de barrido: 6 °/min

30 ángulo de barrido (2θ): de 2 a 35°

Ejemplo de Producción 1: Producción de cocristales del compuesto (A) y ácido gentísico

35 Al compuesto (A) (700 mg) en un matraz con forma de berenjena (100 ml) se le añadió una solución de acetonitrilo saturado (35 ml) de ácido gentísico, el matraz con forma de berenjena se selló con un tapón de vidrio en atmósfera de aire, y la suspensión se agitó con un agitador magnético a 450 rpm a temperatura ambiente durante 5 días. Los cristales en la suspensión se recolectaron por medio de filtración, se lavaron 3 veces con acetonitrilo y se secaron por medio de succión para dar los cocristales diana (965 mg, rendimiento del 96,0%) como un polvo blanquecino. El punto de fusión de los cocristales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad fue de 226 °C. Los valores de 2θ y d de los picos de difracción de rayos X de polvo de los cocristales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad se muestran en la Tabla 1.

40

[Tabla 1]

Picos de difracción de rayos X de polvo de cocristales del compuesto (A) y ácido gentísico	
2 $\theta$ (°)	Valor d (Å)
6,680	13,2212
8,020	11,0149
8,800	10,0403
14,380	6,1544
14,860	5,9566
16,740	5,2917
18,900	4,6915
24,460	3,6362
27,100	3,2877

El contenido de ácido gentísico en el cocrystal medido por medio de UPLC bajo las siguientes condiciones fue de 1,007 moles por 1 mol del compuesto (A).

- 5 sistema: Aquity UPLC H-Class (Waters)  
 detector: 214 nm  
 columna de separación: YMC Triart-C18 1,9  $\mu$ m, 2,0 x 75 mm (YMC Co., Ltd.)  
 temperatura de la columna: 40 °C  
 fase móvil A: 20 mmol/L de tampón de hidrogenocarbonato de sodio (pH 2,5)
- 10 fase móvil B: acetonitrilo  
 flujo: 0,4 ml/min  
 tiempo de análisis: 20,0 min  
 volumen de inyección: 2,5  $\mu$ l  
 disolvente: agua/acetonitrilo (1:1)

[Tabla 2]

Gradiente	
tiempo (min)	concentración (%) de la fase móvil B
0	1
1,5	1
6,5	75
10	75
10,01	1
20	1

La pKa de base del compuesto (A) y la pKa de ácido del ácido gentísico se midieron por el uso de un titulador Sirius



T3 fabricado por Sirius. La pKa de base significa una constante de disociación ácida del estado protonado, y la pKa de ácido significa la constante de disociación ácida del propio ácido.

Como resultado, la pKa de base del compuesto (A) no era más de 2 (fuera del intervalo de medición del titulador mencionado con anterioridad), y un no se pudo medir valor exacto. La pKa de ácido del ácido gentísico fue de 3,23. La "pKa de base del compuesto (A) - pKa de ácido de ácido gentísico" fue de menos de 0, y la transferencia de protones es imposible entre el compuesto (A) y el ácido gentísico. Del mismo modo, ya que la pKa de ácido de otros ácidos carboxílicos utilizados en otros Ejemplos de Producción se considera que se encuentra en el intervalo de 3 a 5, la transferencia de protones entre el compuesto (A) y otro ácido carboxílico también se considera que es imposible en otros Ejemplos de Producción.

Además, se confirmó por medio del espectro de IR de los cocristales obtenidos en el Ejemplo de Producción 1 que el pico de grupo carboxi del ácido gentísico se mantuvo en el cocrystal. A partir de este resultado, también se confirmó que el protón no fue transferido entre el compuesto (A) y el ácido gentísico en el cocrystal.

Además, dado que no se observó pérdida de peso en el análisis térmico, se confirmó que el cocrystal obtenido en el Ejemplo de Producción 1 era un no hidrato.

#### Ejemplo de Producción 2: Producción de cocristales del compuesto (A) y ácido gentísico

Se suspendió ácido gentísico (aproximadamente 4,5 g) en acetonitrilo (60 ml) y la suspensión se agitó con un agitador magnético a temperatura ambiente durante menos de 1 hs. Los cristales no disueltos se filtraron y se preparó una solución saturada. El compuesto (A) (1,0 g) se suspendió en la solución saturada (50 ml), y la suspensión se agitó con un agitador magnético a temperatura ambiente durante 5 días, y se sometió a ultrasonidos durante 3 minutos. Los cristales se recolectaron por medio de filtración a temperatura ambiente, y los cristales húmedos obtenidos se secaron bajo presión reducida para dar los cocristales diana (0,71 g, rendimiento del 49,3%, relación molar del compuesto (A):ácido gentísico = 1:1) como un polvo blanquecino. El punto de fusión de los cocristales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad fue de 224 °C. Se considera que la diferencia en los puntos de fusión de los cocristales de los Ejemplos de Producción 1 y 2 es atribuible a un error de medición. La difracción de rayos X de polvo de los cocristales obtenidos se midió bajo las condiciones mencionadas con anterioridad para encontrar un patrón de difracción de rayos X de polvo que tenía picos característicos en espaciamentos de red (d) de aproximadamente 12,92, 10,86, 9,87, 6,11, 5,94, 5,26, 4,66, 3,62 y 3,26 angstroms. Los valores de  $2\theta$  y d de los picos de difracción de rayos X de polvo de los cocristales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad se muestran en la Tabla 3. Además, un diagrama de difracción de rayos X de polvo de los cocristales obtenidos por medio de la medición bajo las condiciones mencionadas con anterioridad se muestra en la Fig. 1, un diagrama de difracción de rayos X de polvo del compuesto (A) se muestra en la Fig. 2, y un gráfico de difracción de rayos X de polvo de ácido gentísico se muestra en la Fig. 3. Dado que no se observó pérdida de peso en el análisis térmico, se confirmó que el cocrystal era un no hidrato.

[Tabla 3]

Picos de difracción de rayos X de polvo de cocristales del compuesto (A) y ácido gentísico	
$2\theta$ (°)	Valor d (Å)
6,84	12,92
8,13	10,86
8,95	9,87
14,49	6,11
14,90	5,94
16,85	5,26
19,04	4,66
24,59	3,62
27,32	3,26

#### Ejemplo de Producción 3 Producción de cocristales del compuesto (A) y ácido gentísico

Una solución de ácido gentísico (2,28 g) en un disolvente mixto (9 ml, cantidad de alcohol isopropílico: 50%) de alcohol

isopropílico y agua (concentración de ácido gentísico: 1,64 mol/L) se añadió gota a gota a una solución de 0,25 mol/L de hidróxido de sodio acuoso del compuesto (A) (1,0 g) (15 ml, concentración del compuesto (A): 0,190 mol/L) a temperatura ambiente. La concentración de ácido gentísico en la solución mezclada después de la adición gota a gota fue de 0,592 mol/L. Se añadieron los cocrisales (1 mg) obtenidos en el Ejemplo de Producción 2 como cristales de siembra, y la mezcla se agitó con un agitador magnético a temperatura ambiente durante 4 hs. Los cristales se recolectaron por medio de filtración, y se lavaron dos veces con acetona (5 ml) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron bajo presión reducida para dar los cocrisales diana (1,42 g, rendimiento del 98,7%, relación molar del compuesto (A):ácido gentísico = 1:1) como un polvo blanquecino. La difracción de rayos X de polvo de los cocrisales obtenidos se midió bajo las condiciones mencionadas con anterioridad para encontrar un patrón de difracción de rayos X de polvo que tenía picos característicos en espaciamentos de red (d) de aproximadamente 13,13, 11,01, 10,05, 6,17, 5,98, 5,31, 4,68, 3,62 y 3,28 angstroms. Los valores de  $2\theta$  y d de los picos de difracción de rayos X de polvo de los cocrisales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad se muestran en la Tabla 4. Dado que no se observó pérdida de peso en el análisis térmico, se confirmó que el cocrystal era un no hidrato.

[Tabla 4]

Picos de difracción de rayos X de polvo de cocrisales del compuesto (A) y ácido gentísico	
$2\theta$ (°)	Valor d (Å)
6,73	13,13
8,02	11,01
8,80	10,05
14,34	6,17
14,80	5,98
16,69	5,31
18,95	4,68
24,58	3,62
27,13	3,28

#### Ejemplo de Producción 4 Producción de cocrisales del compuesto (A) y ácido gentísico

Una solución de ácido gentísico (40,35 g) en un disolvente mixto (161 ml, cantidad de alcohol isopropílico: 50%) de alcohol isopropílico y agua se filtró para eliminar el polvo y, a continuación, el recipiente utilizado se lavó con un disolvente mixto de alcohol isopropílico y agua (9 ml, cantidad de alcohol isopropílico: 50%), y el líquido de lavado se filtró. El filtrado y el líquido de lavado se combinaron para dar una solución de ácido gentísico. Una solución (345 ml) del compuesto (A) (23,0 g) en 0,25 mol/L de hidróxido de sodio acuoso se filtró para eliminar el polvo, el recipiente utilizado se lavó con un disolvente mixto (23 ml, cantidad de alcohol isopropílico: 50%) de alcohol isopropílico y agua, y el lavado se filtró. El filtrado y el lavado se combinaron para dar una solución del compuesto (A). Se añadió la solución de ácido gentísico obtenida de acuerdo con lo mencionado con anterioridad, gota a gota a la solución del compuesto (A). Se añadió gota a gota la solución de ácido gentísico, se lavó el recipiente utilizado con una mezcla de disolvente (9 mL, cantidad de alcohol isopropílico al 50%) de alcohol isopropílico y agua, y se añadió gota a gota el líquido de lavado. La concentración de ácido gentísico en la solución mixta después de la adición gota a gota fue de 0,479 mol/L. Se añadieron los cocrisales (23 mg) obtenidos en el Ejemplo de Producción 3 como cristales de siembra, y la mezcla se agitó por el uso de un impulsor (motor de tres en uno) a 300 rpm a temperatura ambiente durante 2 días. Los cristales se recolectaron por medio de filtración, y se lavaron con un disolvente mixto (115 ml, cantidad de alcohol isopropílico: 20%) de alcohol isopropílico y agua para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron bajo presión reducida para dar los cocrisales diana (31,9 g, rendimiento del 96,4%, relación molar del compuesto (A):ácido gentísico = 1:1) como un polvo blanquecino. La difracción de rayos X de polvo de los cocrisales obtenidos se midió bajo las condiciones mencionadas con anterioridad para encontrar un patrón de difracción de rayos X de polvo que tenía picos característicos en espaciamentos de red (d) de aproximadamente 13,09, 10,95, 9,98, 6,15, 5,98, 5,29, 4,68, 3,63 y 3,27 angstroms. Los valores de  $2\theta$  y d de los picos de difracción de rayos X de polvo de los cocrisales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad se muestran en la Tabla 5. Dado que no se observó pérdida de peso en el análisis térmico, se confirmó que el cocrystal era un no hidrato.



[Tabla 5]

Picos de difracción de rayos X de polvo de cocristales del compuesto (A) y ácido gentísico	
2 $\theta$ (°)	Valor d (Å)
6,75	13,09
8,07	10,95
8,86	9,98
14,39	6,15
14,81	5,98
16,75	5,29
18,97	4,68
24,48	3,63
27,22	3,27

## Ejemplo de Producción 5: Producción de cocristales del compuesto (A) y ácido gentísico

5 Se añadió una solución de ácido gentísico (2,28 g) en un disolvente mixto de alcohol isopropílico y agua (9 ml, cantidad de alcohol isopropílico: 50%) (concentración de ácido gentísico: 1,64 mol/L) gota a gota a una solución del compuesto (A) (1,0 g) en 0,25 mol/L de hidróxido de sodio acuoso (15 ml, concentración del compuesto (A): 0,190 mol/L) a temperatura ambiente. La concentración de ácido gentísico en la solución mezclada después de la adición gota a gota fue de 0,592 mol/L. Se añadieron los cocristales (1 mg) obtenidos en el Ejemplo de Producción 3 como cristales de siembra, y la mezcla se agitó por el uso de un agitador magnético a temperatura ambiente durante 2 hs. Los cristales se recolectaron por medio de filtración, y se lavaron con un disolvente mixto (5 ml, cantidad de alcohol isopropílico: 10 20%) de alcohol isopropílico y agua y después con acetona (5 ml) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron bajo presión reducida para dar los cocristales diana (1,41 g, rendimiento del 98,0%, relación molar del compuesto (A):ácido gentísico = 1:1) como un polvo blanquecino. La difracción de rayos X de polvo de los cocristales obtenidos se midió bajo las condiciones mencionadas con anterioridad para encontrar un patrón de difracción de rayos X de polvo que tenía picos característicos en espaciamientos de red (d) de aproximadamente 15 13,05, 10,92, 9,98, 6,16, 5,96, 5,29, 4,67, 3,64 y 3,28 angstroms. Los valores de 2 $\theta$  y d de los picos de difracción de rayos X de polvo de los cocristales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad se muestran en la Tabla 6. Dado que no se observó pérdida de peso en el análisis térmico, se confirmó que el cocrystal era un no hidrato.

[Tabla 6]

Picos de difracción de rayos X de polvo de cocristales del compuesto (A) y ácido gentísico	
2 $\theta$ (°)	Valor d (Å)
6,67	13,05
8,09	10,92
8,85	9,98
14,37	6,16
14,85	5,96
16,74	5,29
19,01	4,67
24,47	3,64
27,19	3,28

## Ejemplo de Producción 6 Producción de cocristales del compuesto (A) y ácido gentísico

Se añadió una solución de ácido gentísico (1,75 g) en un disolvente mixto (7 ml, cantidad de alcohol isopropílico: 50%) de alcohol isopropílico y agua (concentración de ácido gentísico: 1,63 mol/L) gota a gota a una solución del compuesto (A) (1,0 g) en 0,25 mol/L de hidróxido de sodio acuoso (15 ml, concentración del compuesto (A): 0,190 mol/L) a temperatura ambiente. La concentración de ácido gentísico en la solución mezclada después de la adición gota a gota fue de 0,495 mol/L. Se añadieron los cocristales (1 mg) obtenidos en el Ejemplo de Producción 3 como cristales de siembra, y la mezcla se agitó con un agitador magnético a temperatura ambiente durante 2,5 hs. Los cristales se recolectaron por medio de filtración, y se lavaron con un disolvente mixto (5 ml, cantidad de alcohol isopropílico: 20%) de alcohol isopropílico y agua para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron bajo presión reducida para dar los cocristales diana (1,42 g, rendimiento del 98,7%, relación molar del compuesto (A):ácido gentísico = 1:1) como un polvo blanquecino. La difracción de rayos X de polvo de los cocristales obtenidos se midió bajo las condiciones mencionadas con anterioridad para encontrar un patrón de difracción de rayos X de polvo que tenía picos característicos en espaciamentos de red (d) de aproximadamente 13,09, 10,95, 10,01, 6,14, 5,98, 5,29, 4,67, 3,65 y 3,28 angstroms. Los valores de  $2\theta$  y d de los picos de difracción de rayos X de polvo de los cocristales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad se muestran en la Tabla 7. Dado que no se observó pérdida de peso en el análisis térmico, se confirmó que el cocrystal era un no hidrato.

[Tabla 7]

Picos de difracción de rayos X de polvo de cocristales del compuesto (A) y ácido gentísico	
$2\theta$ (°)	Valor d (Å)
6,75	13,09
8,07	10,95
8,83	10,01
14,41	6,14
14,81	5,98
16,73	5,29
18,98	4,67
24,40	3,65
27,18	3,28

## Ejemplo de Producción 7: Producción de cocristales del compuesto (A) y ácido gentísico

Se añadió una solución de ácido gentísico (1,32 g) en un disolvente mixto (5 ml, cantidad de alcohol isopropílico: 50%) de alcohol isopropílico y agua (concentración de ácido gentísico: 1,71 mol/L) gota a gota a una solución del compuesto (A) (1,0 g) en 0,25 mol/L de hidróxido de sodio acuoso (15 ml) y un disolvente mezclado (1 ml) de alcohol isopropílico y agua (cantidad de alcohol isopropílico: 50%) a temperatura ambiente. Después de la adición gota a gota, el recipiente utilizado para la adición gota a gota se lavó con un disolvente mixto (1 ml) de alcohol isopropílico y agua (cantidad de alcohol isopropílico: 50%), y el líquido de lavado se añadió gota a gota. La concentración de ácido gentísico en la solución mezclada después de la adición gota a gota fue de 0,388 mol/L. A continuación, el cocrystal (1 mg) obtenido en el Ejemplo de Producción 3, se añadió como cristales de siembra, y la mezcla se agitó por el uso de un impulsor (motor de tres en uno) a temperatura ambiente durante un día. Los cristales se recolectaron por medio de filtración, y se lavaron con un disolvente mixto (5 ml) de alcohol isopropílico y agua (cantidad de alcohol isopropílico: 20%) para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron bajo presión reducida para dar los cocristales diana (1,39 g, rendimiento del 96,9%, relación molar del compuesto (A):ácido gentísico = 1:1) como un polvo blanquecino. La difracción de rayos X de polvo de los cocristales obtenidos se midió bajo las condiciones mencionadas con anterioridad para encontrar un patrón de difracción de rayos X de polvo que tenía picos característicos en espaciamentos de red (d) de aproximadamente 12,94, 10,85, 9,90, 6,12, 5,94, 5,28, 4,66, 3,63 y 3,28 angstroms. Los valores de  $2\theta$  y d de los picos de difracción de rayos X de polvo de los cocristales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad se muestran en la Tabla 8. Dado que no se observó pérdida de peso en el análisis térmico, se confirmó que el cocrystal era un no hidrato.

[Tabla 8]

picos de difracción de rayos X de polvo de cocristales del compuesto (A) y ácido gentísico	
2 $\theta$ (°)	Valor d (Å)
6,83	12,94
8,14	10,85
8,92	9,90
14,46	6,12
14,90	5,94
16,78	5,28
19,04	4,66
24,51	3,63
27,20	3,28

## Ejemplo de Producción 8 Producción de cocristales del compuesto (A) y ácido gentísico (producto pulverizado)

Una solución de ácido gentísico (52,64 g) en un disolvente mixto (200 ml) de alcohol isopropílico y agua (cantidad de alcohol isopropílico: 50%) se filtró para eliminar el polvo, el recipiente utilizado se lavó con un disolvente mixto (16 ml) de alcohol isopropílico y agua (cantidad de alcohol isopropílico: 50%), y el lavado se filtró. El filtrado y el lavado se combinaron para dar una solución de ácido gentísico. Una solución (600 ml) del compuesto (A) (40,0 g) en 0,25 mol/L de hidróxido de sodio acuoso se filtró para eliminar el polvo, y el recipiente utilizado se lavó con un disolvente mixto (40 ml) de alcohol isopropílico y agua (cantidad de alcohol isopropílico: 50%), y el lavado se filtró. El filtrado y el lavado se combinaron para dar una solución del compuesto (A). Se añadió la solución de ácido gentísico obtenida de acuerdo con lo mencionado con anterioridad, gota a gota a la solución del compuesto (A). Después se añadió gota a gota la solución de ácido gentísico, el recipiente utilizado se lavó con un disolvente mixto (16 ml, cantidad de alcohol isopropílico: 50%) de alcohol isopropílico y agua, y el líquido de lavado se añadió gota a gota. La concentración de ácido gentísico en la solución mezclada después de la adición gota a gota fue de 0,392 mol/L. Se añadieron los cocristales (40 mg) obtenidos en el Ejemplo de Producción 3 como cristales de siembra, y la mezcla se agitó por el uso de un motor de tres en uno a 300 rpm a temperatura ambiente durante un día. Los cristales se recolectaron por medio de filtración, y se lavaron con un disolvente mixto (200 ml, cantidad de alcohol isopropílico: 20%) de alcohol isopropílico y agua para dar cristales húmedos. Los cristales húmedos obtenidos se secaron bajo presión reducida para dar los cocristales diana (56,35 g, rendimiento del 97,9%, relación molar del compuesto (A):ácido gentísico = 1:1) como un polvo blanquecino. El polvo obtenido (50 g) se pulverizó en un molino de chorro para dar un producto pulverizado (43,26 g, rendimiento del 86,5%). La difracción de rayos X de polvo de los cocristales obtenidos (producto pulverizado) se midió bajo las condiciones mencionadas con anterioridad para encontrar un patrón de difracción de rayos X de polvo que tenía picos característicos en espaciamentos de red (d) de aproximadamente 12,86, 10,82, 9,89, 6,10, 5,92, 5,26, 4,64, 3,63 y 3,27 angstroms. Los valores de 2 $\theta$  y d de los picos de difracción de rayos X de polvo de los cocristales (producto pulverizado) medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad se muestran en la Tabla 9. Dado que no se observó pérdida de peso en el análisis térmico, se confirmó que el cocrystal era un no hidrato.

[Tabla 9]

Picos de difracción de rayos X de polvo de cocristales del compuesto (A) y ácido gentísico	
2 $\theta$ (°)	Valor d (Å)
6,87	12,86
8,17	10,82
8,93	9,89
14,51	6,10
14,94	5,92

16,84	5,26
19,10	4,64
24,51	3,63
27,28	3,27

## Ejemplo de Producción 9: Producción de cocristales del compuesto (A) y ácido salicílico

Al compuesto (A) (620 mg) en un matraz con forma de berenjena (100 ml) se le añadió una solución de acetonitrilo saturado (30 ml) de ácido salicílico, el matraz con forma de berenjena se selló con un tapón de vidrio en atmósfera de aire, y la suspensión se agitó con un agitador magnético a aproximadamente 450 rpm a temperatura ambiente durante 5 días. Los cristales en la suspensión se recolectaron por medio de filtración, se lavaron dos veces con acetonitrilo y se secaron al vacío para dar los cocristales diana (735 mg, rendimiento del 85,2%) como un polvo blanco. El punto de fusión de los cocristales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad fue de 176 °C. Los valores de  $2\theta$  y d de los picos de difracción de rayos X de polvo de los cocristales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad se muestran en la Tabla 10.

[Tabla 10]

Picos de difracción de rayos X de polvo de cocristales del compuesto (A) y ácido salicílico	
$2\theta$ (°)	Valor d (Å)
6,720	13,1426
7,880	11,2103
8,640	10,2259
13,520	6,5438
14,660	6,0374
16,600	5,3360
19,360	4,5810
19,860	4,4668
24,620	3,6129
27,200	3,2758

El contenido de ácido salicílico en el cocrystal de acuerdo con lo medido por medio de UPLC bajo las siguientes condiciones fue de 1,035 moles por 1 mol del compuesto (A).

sistema: Aquity UPLC H-Class (Waters)

detector: 214 nm

columna de separación: YMC Triart-C18 1,9  $\mu\text{m}$ , 2,0 x 75 mm (YMC Co., Ltd.)

temperatura de la columna: 40 °C

fase móvil A: 20 mmol/L de tampón de hidrogenocarbonato de sodio (pH 2,5)

fase móvil B: acetonitrilo

flujo: 0,4 ml/min

tiempo de análisis: 20,0 min

volumen de inyección: 2,5  $\mu\text{l}$

disolvente: agua/acetonitrilo (1:1)

[Tabla 11]

Gradiente	
tiempo (min)	concentración (%) de la fase móvil B
0	1
1,5	1
6,5	75
10	75
10,01	1
20	1

Ejemplo de Producción 10 Producción de cocrisales del compuesto (A) y ácido maleico

- 5 Al compuesto (A) (680 mg) en un matraz con forma de berenjena (100 ml) se le añadió una solución de acetonitrilo saturado (35 ml) de ácido maleico, el matraz con forma de berenjena se selló con un tapón de vidrio en atmósfera de aire, y la suspensión se agitó con un agitador magnético a aproximadamente 450 rpm a temperatura ambiente durante 2 hs, una solución de acetonitrilo saturado (7 ml) de ácido salicílico se añadió en forma adicional, y la mezcla se agitó con un agitador magnético a aproximadamente 700 rpm a temperatura ambiente durante 5 días. Los cristales en la
- 10 suspensión se recolectaron por medio de filtración, se lavaron dos veces con acetonitrilo y se secaron por medio de succión para dar los cocrisales diana (753 mg, rendimiento del 83,0%) como un polvo blanco. El punto de fusión de los cocrisales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad fue de 188 °C. Los valores de  $2\theta$  y d de los picos de difracción de rayos X de polvo de los cocrisales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad se muestran en la Tabla 12.

[Tabla 12]

Picos de difracción de rayos X de polvo de cocrisales del compuesto (A) y ácido maleico	
$2\theta$ (°)	Valor d (Å)
6,100	14,4770
12,120	7,2964
16,780	5,2791
18,380	4,8230
19,520	4,5439
20,660	4,2956
22,060	4,0261

El contenido de ácido maleico en el cocrystal medido por medio de cromatografía de iones bajo las siguientes condiciones fue de 1,076 moles por 1 mol del compuesto (A).

sistema: ICS-1000 (Thermo Fisher Scientific K.K.)

- 20 supresor: ASRS (modo de reciclado/valor de corriente 22 mA)

detector: detector de conductividad eléctrica

columna de separación: IonPac AS12A (4 × 200 mm, Thermo Fisher Scientific K.K.)

columna de seguridad: IonPac AG12A (4 × 50 mm, Thermo Fisher Scientific K.K.)

temperatura de la columna: 30 °C

fase móvil: 2,7 mmol/L de solución acuosa de carbonato de sodio/0,3 mmol/L de solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso

flujo: 1,5 ml/min

5 volumen de inyección: 25 µl

disolvente: agua/DMSO (1:1)

Ejemplo de Producción 11 Producción de cocristales del compuesto (A) y ácido cítrico

10 El compuesto (A) (20 mg) en un tubo de vidrio se disolvió en trifluoroetanol (2,5 ml), y el disolvente se eliminó con nitrógeno. Después de la eliminación del disolvente, se añadió una solución de acetonitrilo saturado (5 ml) de ácido cítrico, y el tubo de vidrio se selló con un tapón de plástico bajo una atmósfera de aire, y la suspensión se agitó con un agitador magnético a aproximadamente 450 rpm a temperatura ambiente durante 7 días. Los cristales en la suspensión se recolectaron por medio de filtración para dar los cocristales diana como un polvo blanco. El punto de fusión de los cocristales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad fue de 159 °C. Los valores de 2θ y d de los picos de difracción de rayos X de polvo de los cocristales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad se muestran en la Tabla 13.

[Tabla 13]

Picos de difracción de rayos X de polvo de cocristales del compuesto (A) y ácido cítrico	
2θ (°)	Valor d (Å)
5,260	16,7868
8,940	9,8834
15,880	5,5763
16,400	5,4006
18,660	4,7513
22,780	3,9004
23,520	3,7794
26,000	3,4242
28,160	3,1663

El contenido de ácido cítrico en el cocrystal medido por medio de cromatografía de iones bajo las siguientes condiciones fue de 0,976 moles por 1 mol del compuesto (A).

20 sistema: ICS-1000 (Thermo Fisher Scientific K.K.)

supresor: ASRS (modo de reciclado/valor de corriente 22 mA)

detector: detector de conductividad eléctrica

columna de separación: IonPac AS14A (4 × 200 mm, Thermo Fisher Scientific K.K.)

columna de seguridad: IonPac AG14A (4 × 50 mm, Thermo Fisher Scientific K.K.)

25 temperatura de la columna: 30 °C

fase móvil: 8 mmol/L de solución acuosa de carbonato de sodio/1 mmol/L de solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso

flujo: 0,8 ml/min

volumen de inyección: 25 µl

disolvente: agua/DMSO (1:1)

#### Ejemplo de Producción 12 Producción de cocristales del compuesto (A) y ácido malónico

El compuesto (A) (20 mg) en un tubo de vidrio se disolvió en trifluoroetanol (2,5 ml), y el disolvente se eliminó con nitrógeno. Después de la eliminación del disolvente, se añadió una solución de acetonitrilo saturado (5 ml) de ácido malónico, y el tubo de vidrio se selló con un tapón de plástico bajo una atmósfera de aire, y la suspensión se agitó con un agitador magnético a 450 rpm a temperatura ambiente durante 7 días. Los cristales en la suspensión se recolectaron por medio de filtración para dar los cocristales diana como un polvo blanco. El punto de fusión de los cocristales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad fue de 165 °C. Los valores de  $2\theta$  y  $d$  de los picos de difracción de rayos X de polvo de los cocristales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad se muestran en la Tabla 14.

[Tabla 14]

Picos de difracción de rayos X de polvo de cocristales del compuesto (A) y ácido malónico	
$2\theta$ (°)	Valor $d$ (Å)
6,340	13,9295
16,760	5,2854
17,520	5,0578
18,740	4,7312
23,800	3,7355
25,140	3,5394
25,780	3,4529

El contenido de ácido malónico en el cocrystal medido por medio de cromatografía de iones bajo las siguientes condiciones fue de 1,521 moles por 1 mol del compuesto (A).

sistema: ICS-1000 (Thermo Fisher Scientific K.K.)

supresor: ASRS (modo de reciclado/valor de corriente 22 mA)

detector: detector de conductividad eléctrica

columna de separación: IonPac AS12A (4 × 200 mm, Thermo Fisher Scientific K.K.)

columna de seguridad: IonPac AG12A (4 × 50 mm, Thermo Fisher Scientific K.K.)

temperatura de la columna: 30 °C

fase móvil: 2,7 mmol/L de solución acuosa de carbonato de sodio/0,3 mmol/L de solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso

flujo: 1,5 ml/min

volumen de inyección: 25 µl

disolvente: DMSO/agua (1:1)

#### Ejemplo de Producción 13 Producción de cocristales del compuesto (A) y ácido málico

El compuesto (A) (20 mg) en un tubo de vidrio se disolvió en trifluoroetanol (2,5 ml), y el disolvente se eliminó con nitrógeno. Después de la eliminación del disolvente, se añadió una solución de acetonitrilo saturado (5 ml) de ácido L-málico, y el tubo de vidrio se selló con un tapón de plástico bajo una atmósfera de aire, y la suspensión se agitó con un agitador magnético a aproximadamente 450 rpm a temperatura ambiente durante 7 días. Los cristales en la suspensión se recolectaron por medio de filtración para dar los cocristales diana como un polvo blanco. El punto de fusión de los cocristales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad fue de 161 °C. Los valores de  $2\theta$  y  $d$  de los picos de difracción de rayos X de polvo de los cocristales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad se muestran en la Tabla 15.

[Tabla 15]

Picos de difracción de rayos X de polvo de cocristales del compuesto (A) y ácido málico	
$2\theta$ (°)	Valor d (Å)
5,800	15,2251
6,540	13,5039
16,680	5,3106
16,820	5,2667
16,980	5,2174
20,340	4,3625
26,420	3,3707
26,620	3,3459

El contenido de ácido málico en el cocrystal medido por medio de cromatografía de iones bajo las siguientes condiciones fue de 0,993 moles por 1 mol del compuesto (A).

- 5 sistema: ICS-1000 (Thermo Fisher Scientific K.K.)  
supresor: ASRS (modo de reciclado/valor de corriente 22 mA)  
detector: detector de conductividad eléctrica  
columna de separación: IonPac AS12A (4 × 200 mm, Thermo Fisher Scientific K.K.)  
columna de seguridad: IonPac AG12A (4 × 50 mm, Thermo Fisher Scientific K.K.)
- 10 temperatura de la columna: 30 °C  
fase móvil: 2,7 mmol/L de solución acuosa de carbonato de sodio/0,3 mmol/L de solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso  
flujo: 1,5 ml/min  
volumen de inyección: 25 l
- 15 disolvente: DMSO/agua (1:1)

#### Ejemplo de Producción 14 Producción de cocristales del compuesto (A) y ácido mandélico

- 20 El compuesto (A) (20 mg) en un tubo de vidrio se disolvió en trifluoroetanol (2,5 ml), y el disolvente se eliminó con nitrógeno. Después de la eliminación del disolvente, se añadió una solución de acetonitrilo saturado (5 ml) de (+/-)-ácido mandélico, y el tubo de vidrio se selló con un tapón de plástico bajo una atmósfera de aire, y la suspensión se agitó con un agitador magnético a aproximadamente 450 rpm a temperatura ambiente durante 7 días. Los cristales en la suspensión se recolectaron por medio de filtración para dar los cocristales diana como un polvo blanco. Los puntos de fusión de los cocristales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad fueron de 107 °C y 136 °C. Los valores de  $2\theta$  y d de los picos de difracción de rayos X de polvo de los cocristales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad se muestran en la Tabla 16.

[Tabla 16]

Picos de difracción de rayos X de polvo de cocristales del compuesto (A) y ácido mandélico	
$2\theta$ (°)	Valor d (Å)
5,380	16,4127
10,900	8,1102



12,980	6,8148
16,840	5,2605
20,080	4,4184
21,960	4,0442
25,420	3,5010
26,300	3,3858
28,000	3,1840

El contenido de ácido mandélico en el cocrystal medido por medio de cromatografía de iones bajo las siguientes condiciones fue de 1,531 moles por 1 mol del compuesto (A).

sistema: ICS-1000 (Thermo Fisher Scientific K.K.)

5 supresor: ASRS (modo de reciclado/valor de corriente 22 mA)

detector: detector de conductividad eléctrica

columna de separación: IonPac AS12A (4 × 200 mm, Thermo Fisher Scientific K.K.)

columna de seguridad: IonPac AG12A (4 × 50 mm, Thermo Fisher Scientific K.K.)

temperatura de la columna: 30 °C

10 fase móvil: 2,7 mmol/L de solución acuosa de carbonato de sodio/0,3 mmol/L de solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso

flujo: 1,5 ml/min

volumen de inyección: 25 l

disolvente: DMSO/agua (1:1)

15 Ejemplo de Producción 15 Producción de cocrisales del compuesto (A) y ácido genticico

Se añadió agua destilada (aproximadamente 10 ml) al ácido genticico (aproximadamente 1 g), y la mezcla se suspendió y se agitó con un agitador magnético a temperatura ambiente durante 24 hs. El ácido genticico no disuelto se eliminó por medio de filtración para preparar una solución acuosa saturada de ácido genticico. A la solución acuosa saturada (10 ml) se añadió el compuesto (A) (aproximadamente 50 mg), y la mezcla se agitó con un agitador magnético y la suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente durante un día. Los cristales se recolectaron por medio de filtración y los cristales húmedos obtenidos se secaron al aire para dar los cocrisales diana.

El contenido de agua de los cocrisales obtenidos por medio de la medición de la humedad de Karl Fischer (aparato de medición: "AQ-7" fabricado por Hiranuma Sangyo Co., Ltd., solución: Aqualyte RS-A, temperatura ambiente: aproximadamente 26 °C, humedad relativa: aproximadamente 33%) fue de 6,2%. A partir de este contenido de agua, se confirmó que el cocrystal obtenido era un trihidrato. En TGA y DSC de los cocrisales obtenidos, una pérdida de peso de aproximadamente 2,2% o más se observó entre 25 °C y aproximadamente 80 °C, seguido por una pérdida de peso de aproximadamente 1,8% entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 140 °C, junto con los cuales se fundieron los cocrisales. La difracción de rayos X de polvo de los cocrisales obtenidos se midió bajo las condiciones mencionadas con anterioridad para encontrar un patrón de difracción de rayos X de polvo que tenía picos característicos en espaciamientos de red (d) de aproximadamente 25,97, 13,06, 7,98, 7,64, 7,08, 6,54, 6,01, 5,24 y 5,02 angstroms. Los valores de 2θ y d de los picos de difracción de rayos X de polvo de los cocrisales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad se muestran en la Tabla 17. La difracción de rayos X de polvo de los cocrisales obtenidos por medio de medición bajo las condiciones mencionadas con anterioridad se muestra en la Fig. 4.

[Tabla 17]

Picos de difracción de rayos X de polvo de cocristales del compuesto (A) y ácido gentísico	
2 $\theta$ (°)	Valor d (Å)
3,40	25,97
6,76	13,06
11,08	7,98
11,58	7,64
12,50	7,08
13,52	6,54
14,72	6,01
16,92	5,24
17,64	5,02

El contenido de ácido gentísico en el cocrystal medido por medio de UPLC bajo las siguientes condiciones fue de 3,07 moles por 1 mol del compuesto (A).

- 5 sistema: Aquity UPLC H-Class (Waters)  
 detector: 214 nm  
 columna de separación: YMC Triart-C18 1,9  $\mu$ m, 2,0 x 75 mm (YMC Co., Ltd.)  
 temperatura de la columna: 40 °C  
 fase móvil A: 20 mmol/L de tampón de hidrogenocarbonato de sodio (pH 2,5)
- 10 fase móvil B: acetonitrilo  
 flujo: 0,4 ml/min  
 tiempo de análisis: 20,0 min  
 volumen de inyección: 2,5  $\mu$ l  
 disolvente: agua/acetonitrilo (1:1)

[Tabla 18]

Gradiente	
tiempo (min)	concentración (%) de la fase móvil B
0	1
1,5	1
6,5	75
10	75
10,01	1
20	1

## Ejemplo de Producción 16 Producción de cocristales del compuesto (A) y ácido gentísico

Se añadió agua destilada (aproximadamente 10 ml) al ácido gentísico (aproximadamente 1 g), y la mezcla se suspendió y se agitó con un agitador magnético a temperatura ambiente durante 24 hs. Luego, el ácido gentísico no disuelto se eliminó por medio de filtración para preparar una solución acuosa saturada de ácido gentísico. A la solución acuosa saturada (10 ml) se añadió el compuesto (A) (aproximadamente 50 mg), y la mezcla se agitó con un agitador magnético y la suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente durante un día. Los cristales se recolectaron por medio de filtración y los cristales húmedos obtenidos se secaron al aire y se secaron bajo presión reducida a aproximadamente 25 °C durante 3 horas para dar los cocristales diana.

El contenido de agua de los cocristales obtenidos por medio de la medición de la humedad de Karl Fischer bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo de Producción 15 fue de 2,5%. A partir de este contenido de agua, se confirmó que el cocrystal obtenido era un monohidrato. En TGA y DSC de los cocristales obtenidos, se observó una pérdida de peso de aproximadamente 2,4% entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 140 °C, junto con los cuales se fundieron los cocristales. La difracción de rayos X de polvo de los cocristales obtenidos se midió bajo las condiciones mencionadas con anterioridad para encontrar un patrón de difracción de rayos X de polvo que tenía picos característicos en espaciamentos de red (d) de aproximadamente 25,08, 9,02, 7,20, 6,83, 6,42, 6,25, 5,98, 5,25 y 5,01 angstroms. Los valores de  $2\theta$  y d de los picos de difracción de rayos X de polvo de los cocristales medidos bajo las condiciones mencionadas con anterioridad se muestran en la Tabla 19. La difracción de rayos X de polvo de los cocristales obtenidos por medio de medición bajo las condiciones mencionadas con anterioridad se muestra en la Fig. 5.

[Tabla 19]

Picos de difracción de rayos X de polvo de cocristales del compuesto (A) y ácido gentísico	
$2\theta$ (°)	Valor d (Å)
3,52	25,08
9,80	9,02
12,28	7,20
12,96	6,83
13,78	6,42
14,16	6,25
14,80	5,98
16,86	5,25
17,68	5,01

El contenido de ácido gentísico en el cocrystal medido por medio de UPLC bajo las siguientes condiciones fue de 3,05 moles por 1 mol del compuesto (A).

sistema: Aquity UPLC H-Class (Waters)

detector: 214 nm

columna de separación: YMC Triart-C18 1,9 m, 2,0 x 75 mm (YMC Co., Ltd.)

temperatura de la columna: 40 °C

fase móvil A: 20 mmol/L de tampón de hidrogenocarbonato de sodio (pH 2,5)

fase móvil B: acetonitrilo

flujo: 0,4 ml/min

tiempo de análisis: 20,0 min

volumen de inyección: 2,5 l

disolvente: agua/acetonitrilo (1:1)

[Tabla 20]

gradiente	
tiempo (min)	concentración (%) de la fase móvil B
0	1
1,5	1
6,5	75
10	75
10,01	1
20	1

#### Ejemplo Experimental 1: Medición de la solubilidad

- 5 De acuerdo con el método descrito en "Thermodynamic Solubility Measurement by the Shake-Flask Method" en la página 1229 de Nakashima S., Chem. Pharm. Bull., 61(12):1228 a 1238 (2013), se midió la solubilidad de los cristales y cocristales del compuesto (A). Para ser específicos, se añadieron el primer fluido (JP1), el segundo fluido (JP2) y el
- 10 segundo fluido que contenía 20 mM de glicoquenodeoxicolato de sodio (JP2/GCDC) de la prueba de desintegración de la Farmacopea Japonesa en 400 µl cada uno a los cristales o cocristales (0,4 mg) del compuesto (A), y la mezcla se calentó a 37 °C en atmósfera de aire, y se agitó con un mezclador de vórtice durante 2 horas a 500 rpm. Después de agitar, la mezcla se pasó a través de un filtro de PVDF de 0,45 µm, y el filtrado se analizó por medio de HPLC. A partir de una comparación de cromatograma con la solución estándar (0,1 mg/ml), se calculó la solubilidad de los cristales del compuesto individual y los cocristales. Los resultados se muestran en la Tabla 21.

[Tabla 21]

	ácido orgánico en cocrystal	solubilidad (µg/ml)		
		JP1	JP2	JP2/GCDC
cristal del compuesto (A)	-	1,5	1,5	35,6
cocrystal del Ejemplo de Producción 1	ácido genticónico	14	3,6	302,3
cocrystal del Ejemplo de Producción 9	ácido salicílico	8,7	8,5	302,2
cocrystal del Ejemplo de Producción 10	ácido maleico	6,1	7,5	253,5
cocrystal del Ejemplo de Producción 11	ácido cítrico	1,9	2	357,7
cocrystal del Ejemplo de Producción 12	ácido malónico	4,8	12	611,6
cocrystal del Ejemplo de Producción 13	ácido málico	3,1	3,7	452,4
cocrystal del Ejemplo de Producción 14	ácido mandélico	2,2	3,8	422
cocrystal del Ejemplo de Producción 15	ácido genticónico	2,4	2,9	71
cocrystal del Ejemplo de Producción 16	ácido genticónico	2,1	2,5	110

#### Ejemplo Experimental 2: Medición de la velocidad de disolución

De acuerdo con el método descrito en "2.6. Intrinsic dissolution test" en la página 231 de S. Tsutsumi, Int. J. Pharm., 421(2011): 230 a 236, se midió la velocidad de disolución de los cristales y cocristales del compuesto (A). Para ser más específicos, los cristales o cocristales del compuesto (A) (20 mg) se presurizaron por medio de una máquina de formación de comprimidos de prensado a mano a 20 MPa durante 10 min para dar un disco 7 mm de diámetro. El disco preparado se adhirió al interior de un eje de rotación de la prueba de disolución de la Farmacopea de los Estados

Unidos 1 (cesta), y se insertó, mientras que giraba a 200 rpm, en el segundo fluido (250 ml) de la prueba de desintegración de la Farmacopea Japonesa que contenía ácido cólico calentado a 37 °C. El segundo fluido que contenía los cristales o cocristales se recolectó en 0,5 ml a intervalos de 1 min, y se analizó por medio de HPLC. A partir de una comparación de cromatograma con la solución estándar (0,05 mg/ml), se calculó la concentración de los cristales o los cocristales, y se calculó la velocidad de disolución de los mismos. Los resultados de la velocidad de disolución se muestran en la Tabla 22.

[Tabla 22]

	ácido orgánico en cocrystal	velocidad de disolución (µg/mm <sup>2</sup> /min)
cristal del compuesto (A)	-	0,2
cocrystal del Ejemplo de Producción 1	ácido gentísico	7,7
cocrystal del Ejemplo de Producción 9	ácido salicílico	8,2
cocrystal del Ejemplo de Producción 10	ácido maleico	7
cocrystal del Ejemplo de Producción 11	ácido cítrico	2,3
cocrystal del Ejemplo de Producción 12	ácido malónico	3,0
cocrystal del Ejemplo de Producción 13	ácido málico	1,4
cocrystal del Ejemplo de Producción 14	ácido mandélico	1,2

Ejemplo de Producción 17 Producción de la formulación 1 que contiene cocristales del compuesto (A)

Los cocristales obtenidos en el Ejemplo de Producción 8 (producto pulverizado, 86,4 mg), D-manitol (1917,6 mg, PEARLITOL 100SD, fabricado por ROQUETTE), celulosa microcristalina (240 mg, CEOLUS PH-102, fabricada por Asahi Kasei Corporation), croscarmelosa de sodio (120 mg, Ac-Di-Sol, fabricado por FMC Corporation), y ácido silícico anhidro ligero (12 mg, AEROSIL 200 Pharma, fabricado por NIPPON AEROSIL CO., LTD.) se pesaron en un mortero, y se mezclaron con una mano de mortero. Se añadió estearato de magnesio (24 mg, fabricado por TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.) y se mezcló con los mismos para dar un polvo mezclado. Por el uso de una prensa de comprimidos de escritorio (HANDTAB-200, fabricada por Ichihashi SEIKI CO., LTD.), y el polvo mezclado se comprimió a una fuerza de compresión de 10 kN para dar la formulación 1 (comprimido) (diámetro 8 mm, 200 mg por comprimido). La composición por comprimido de la formulación 1 se muestra en la Tabla 23.

[Tabla 23]

Composición por comprimido de la formulación 1	
componente	cantidad (mg)
cocrystal del Ejemplo de Producción 8 (Producto pulverizado) (como el compuesto (A))	7,2 (5)
D-manitol (PEARITOL 100SD)	159,8
celulosa microcristalina (CEOLUS PH-102)	20
croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol)	10
ácido silícico anhidro ligero (AEROSIL 200 Pharma)	1
estearato de magnesio	2
total	200

Ejemplo de Producción 18 Producción de la formulación 2 que contiene cocristales del compuesto (A)

Los cocristales obtenidos en el Ejemplo de Producción 8 (producto pulverizado, 86,4 mg), D-manitol (1845,6 mg, PEARLITOL 100SD, fabricado por ROQUETTE), celulosa microcristalina (240 mg, CEOLUS PH-102, fabricada por

Asahi Kasei Corporation), hidroxipropilcelulosa (72 mg, grado L, fabricada por Nippon Soda Co., Ltd.), croscarmelosa de sodio (120 mg, Ac-Di-Sol, fabricado por FMC Corporation), y ácido silícico anhidro ligero (12 mg, AEROSIL 200 Pharma, fabricado por NIPPON AEROSIL CO., LTD.) se pesaron en un mortero, y se mezclaron con una mano de mortero. Se añadió estearato de magnesio (24 mg, fabricado por TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.) y se mezcló con los mismos para dar un polvo mezclado. Por el uso de una prensa de comprimidos de escritorio (HANDTAB-200, fabricada por Ichihashi SEIKI CO., LTD.), y el polvo mezclado se comprimió a una fuerza de compresión de 10 kN para dar la formulación 2 (comprimido) (diámetro 8 mm, 200 mg por comprimido). La composición por comprimido de la formulación 2 se muestra en la Tabla 24.

[Tabla 24]

Composición por comprimido de la formulación 2	
componente	cantidad (mg)
cocrystal del Ejemplo de Producción 8 (Producto pulverizado) (como el compuesto (A))	7,2 (5)
D-manitol (PEARITOL 100SD)	153,8
celulosa microcristalina (CEOLUS PH-102)	20
hidroxipropilcelulosa (HPC-L)	6
croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol)	10
ácido silícico anhidro ligero (AEROSIL 200 Pharma)	1
estearato de magnesio	2
total	200

Ejemplo de Producción 19 Producción de la formulación 3 que contiene cocrisales del compuesto (A)

Los cocrisales obtenidos en el Ejemplo de Producción 8 (producto pulverizado, 86,4 mg), D-manitol (1821,6 mg, PEARLITOL 200SD, fabricado por ROQUETTE), celulosa microcristalina (240 mg, CEOLUS PH-102, fabricada por Asahi Kasei Corporation), hidroxipropilcelulosa (72 mg, grado L, fabricada por Nippon Soda Co., Ltd.), croscarmelosa de sodio (120 mg, Ac-Di-Sol, fabricado por FMC Corporation), y ácido silícico anhidro ligero (12 mg, AEROSIL 200 Pharma, fabricado por NIPPON AEROSIL CO., LTD.) se pesaron en un mortero, y se mezclaron con una mano de mortero. Se añadió estearato de magnesio (48 mg, fabricado por TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.) y se mezcló con los mismos para dar un polvo mezclado. Por el uso de una prensa de comprimidos de escritorio (HANDTAB-200, fabricada por Ichihashi SEIKI CO., LTD.), y el polvo mezclado se comprimió a una fuerza de compresión de 9 kN para dar la formulación 3 (comprimido) (diámetro 8 mm, 200 mg por comprimido). La composición por comprimido de la formulación 3 se muestra en la Tabla 25.

[Tabla 25]

Composición por comprimido de la formulación 3	
componente	cantidad (mg)
cocrystal del Ejemplo de Producción 8 (Producto pulverizado) (como el compuesto (A))	7,2 (5)
D-manitol (PEARITOL 200SD)	151,8
celulosa microcristalina (CEOLUS PH-102)	20
hidroxipropilcelulosa (HPC-L)	6
croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol)	10
ácido silícico anhidro ligero (AEROSIL 200 Pharma)	1
estearato de magnesio	4
total	200

## Ejemplo de Producción 20 Producción de la formulación 4 que contiene cocristales del compuesto (A)

Los cocristales obtenidos en el Ejemplo de Producción 8 (producto pulverizado, 86,4 mg), D-manitol (1581,6 mg, PEARLITOL 200SD, fabricado por ROQUETTE), celulosa microcristalina (480 mg, CEOLUS PH-102, fabricada por Asahi Kasei Corporation), hidroxipropilcelulosa (72 mg, grado L, fabricada por Nippon Soda Co., Ltd.), croscarmelosa de sodio (120 mg, Ac-Di-Sol, fabricado por FMC Corporation), y ácido silícico anhidro ligero (12 mg, AEROSIL 200 Pharma, fabricado por NIPPON AEROSIL CO., LTD.) se pesaron en un mortero, y se mezclaron con una mano de mortero. Se añadió estearato de magnesio (48 mg, fabricado por TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.) y se mezcló con los mismos para dar un polvo mezclado. Por el uso de una prensa de comprimidos de escritorio (HANDTAB-200, fabricada por Ichihashi SEIKI CO., LTD.), y el polvo mezclado se comprimió a una fuerza de compresión de 9 kN para dar la formulación 4 (comprimido) (diámetro 8 mm, 200 mg por comprimido). La composición por comprimido de la formulación 4 se muestra en la Tabla 26.

[Tabla 26]

Composición por comprimido de la formulación 4	
componente	cantidad (mg)
cocrystal del Ejemplo de Producción 8 (Producto pulverizado) (como el compuesto (A))	7,2 (5)
D-manitol (PEARITOL 200SD)	131,8
celulosa microcristalina (CEOLUS PH-102)	40
hidroxipropilcelulosa (HPC-L)	6
croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol)	10
ácido silícico anhidro ligero (AEROSIL 200 Pharma)	1
estearato de magnesio	4
total	200

## Ejemplo de Producción 21 Producción de la formulación 5 que contiene cocristales del compuesto (A)

Los cocristales (71,96 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 4, D-manitol (312,04 g, PEARLITOL 200SD, fabricado por ROQUETTE), celulosa microcristalina (60 g, CEOLUS UF-702, fabricada por Asahi Kasei Corporation), hidroxipropilcelulosa (24 g, grado L, fabricada por Nippon Soda Co., Ltd.), hidroxipropilcelulosa poco sustituida (60 g, grado LH-B1, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), y ácido silícico anhidro ligero (3 g, AEROSIL 200 Pharma, fabricado por NIPPON AEROSIL CO., LTD.) se pesaron y se mezclaron para dar un polvo mezclado primario. El polvo mezclado primario se pesó por 398,3 g, se añadieron celulosa microcristalina (45 g, CEOLUS KG-802, fabricada por Asahi Kasei Corporation) y estearato de magnesio (6,75 g, fabricado por TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.), y se mezclaron para dar un polvo mezclado secundario. El polvo mezclado secundario obtenido se comprimió por medio de una prensa de comprimidos rotativa (Correct 19K, fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) a una fuerza de compresión de 6 kN para dar un comprimido no recubierto (diámetro 9 mm, 300 mg por comprimido). Una dispersión acuosa de OPADRY (fabricado por Colorcon Japón LLC) se pulverizó sobre los comprimidos no recubiertos (150 g) en DRIACOATER (DRC-200, fabricado por Powrex Corporation) tal que la cantidad de recubrimiento de película por comprimido fuera de 12 mg para dar la formulación 5 (comprimido). La composición por comprimido de la formulación 5 se muestra en la Tabla 27.

[Tabla 27]

Composición por comprimido de la formulación 5	
componente	cantidad (mg)
cocrystal del Ejemplo de Producción 4 (Como el compuesto (A))	35,98 (25)
D-manitol (PEARITOL 200SD)	156,02
celulosa microcristalina (CEOLUS UF-702)	30
hidroxipropilcelulosa (HPC-L)	12

hidroxipropilcelulosa poco sustituida (LH-B1)	30
ácido silícico anhidro ligero (AEROSIL 200 Pharma)	1,5
celulosa microcristalina (CEOLUS KG-802)	30
estearato de magnesio	4,5
OPADRY	12
total	312

#### Ejemplo de Producción 22 Producción de la formulación 6 que contiene cocrisales del compuesto (A)

Los cocrisales (79,16 g) obtenidos en el Ejemplo de Producción 4, D-manitol (154,48 g, PEARLITOL 50C, fabricado por ROQUETTE), celulosa microcristalina (33 g, CEOLUS PH-101, fabricada por Asahi Kasei Corporation), y hidroxipropilcelulosa poco sustituida (24,75 g, grado LH-B1, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) se pesaron y se colocaron en un granulador de lecho fluido (LAB-1, fabricado por Powrex Corporation), se granularon por medio de la pulverización de una solución acuosa de 6 (p/p)% hidroxipropilcelulosa (calidad L, fabricado por Nippon Soda Co., Ltd.) (165 g), y se secó para dar gránulos. Los gránulos se tamizaron, y los gránulos tamizados obtenidos se pesaron (219,1 g). Se añadieron hidroxipropilcelulosa poco sustituida (18 g, grado LH-B1, fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y estearato de magnesio (2,88 g, fabricado por TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.) y se mezclaron para dar una mezcla de gránulos. Los gránulos mezclados obtenidos se comprimieron con una prensa de comprimidos rotativa (Correct 19K, fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) a una fuerza de compresión de 6 kN para dar un comprimido no recubierto (diámetro 7 mm, 150 mg por comprimido). Una dispersión acuosa de OPADRY (fabricado por Colorcon Japón LLC) se pulverizó sobre los comprimidos no recubiertos (150 g) en DRIACOATER (DRC-200, fabricado por Powrex Corporation) tal que la cantidad de recubrimiento de película por comprimido fuera de 6 mg para dar la formulación 6 (comprimido). La composición por comprimido de la formulación 6 se muestra en la Tabla 28.

[Tabla 28]

Composición por comprimido de la formulación 6	
componente	cantidad mg)
cocrystal del Ejemplo de Producción 4 (Como el compuesto (A))	35,98 (25)
D-manitol (PEARITOL 50C)	70,22
celulosa microcristalina (CEOLUS PH-101)	15
hidroxipropilcelulosa poco sustituida (LH-B1)	22,5
hidroxipropilcelulosa (HPC-L)	4,5
estearato de magnesio	1,8
OPADRY	6
total	156

#### Ejemplo Experimental 3: Medición del espesor, la dureza y el tiempo de desintegración de la formulación

Se midieron el espesor, la dureza y el tiempo de desintegración de las formulaciones 1 a 4 obtenidas en los Ejemplos de Producción 17 a 20. La prueba de desintegración se llevó a cabo de acuerdo con el método de prueba de desintegración de la Farmacopea Japonesa (solución de prueba: agua, 37 °C, sin disco). Los resultados se muestran en la Tabla 29.



[Tabla 29]

	formulación 1	formulación 2	formulación 3	formulación 4
espesor (mm)	4,15	4,17	4,19	4,14
dureza (N)	165,1	149,5	98,6	109,0
tiempo de desintegración (seg)	35	44	74	87

## Ejemplo Experimental 4: Prueba farmacocinética 1

Utilizando los cocristales obtenidos en los Ejemplos de Producción 1, 9 y 10, se realizó una prueba farmacocinética del compuesto (A) por medio de la administración oral a un perro de raza beagle.

La dosis se estableció en 10 mg como el compuesto (A), los cocristales (14,4 mg) obtenidos en el Ejemplo de Producción 1, los cocristales (14,1 mg) obtenidos en el Ejemplo de Producción 9 o los cocristales (13,6 mg) obtenidos en el Ejemplo de Producción 10 (cada uno 10 mg como el compuesto (A)) se llenaron en cápsulas de gelatina para dar formulaciones 7 a 9 (cápsula). Una cápsula de cada una de las formulaciones obtenidas 7 a 9 se administró por vía oral a un perro de raza beagle de acuerdo con lo descrito a continuación.

Cada una de las formulaciones obtenidas se administró por vía oral a un perro de raza beagle (macho, 5 ejemplares) en un estado de ayuno. Cada formulación se administró a un mismo grupo de 5 perros beagle. En cada administración, se llevó a cabo un tratamiento de preadministración con una solución de pentagastrina 15 minutos antes de la administración. Las muestras de sangre se recolectaron 15 y 30 min, y 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la administración, y se centrifugaron para dar plasma. La concentración en plasma del compuesto (A) se midió por el uso de LC y MS/MS bajo las siguientes condiciones.

## Condiciones de LC

Columna analítica: Cinatex C18, 50 mm x 2,0 mm DI, 2,6 µm

(Phenomenex)

Temperatura del horno de la columna: 40 °C

Fase móvil: agua purificada/acetonitrilo/ácido fórmico (600:200:0,1, v/v/v)

Caudal: 0,2 ml/min

Volumen de inyección: 20 µl

Temperatura del inyector automático: 10 °C

Solución de lavado: Acetonitrilo/agua purificada/ácido fórmico (600:400:0,1, v/v/v)

Tiempo de ejecución: 5,0 minutos

El efluente de 2,0 a 5,0 minutos fue transferido a la MS/MS por medio de la operación de la válvula.

## Condiciones de MS/MS

Modo de ionización: pulverización de iones turbo

Polaridad: Positiva

Tipo de barrido: Monitoreo de reacciones seleccionado

Tensión del Spray de iones: 5500 V

Temperatura de la sonda turbo: 600 °C

Calentador de la interfase: ON

Presión de gas de la cortina: 0,28 MPa (40 psi, N<sub>2</sub>)

Presión del gas de fuente de iones 1: 0,28 MPa (40 psi, Aire)

Presión del gas de fuente de iones 2: 0,28 MPa (40 psi, Aire)

Presión de gas de colisión: 8 Bit (N<sub>2</sub>)

Tiempo de espera: 0,8 segundos (para el compuesto (A)) y 0,2 segundos (para el estándar interno (Compuesto (A)-d<sub>3</sub> que es el compuesto (A) en el que están deuterados 3 átomos de hidrógeno))

Tiempo de duración: 5,0 minutos

5

[Tabla 30]

Iones de monitoreo y parámetros:							
	ión precursor (m/z)	→	Producción(m/z)	DP <sup>*1</sup> (V)	EP <sup>*2</sup> (V)	CE <sup>*3</sup> (V)	CXP <sup>*4</sup> (V)
compuesto (A)	352,3	→	124,1	131	10	23	20
estándar interno (Compuesto (A)-d <sub>3</sub> <sup>*5</sup> )	355,0	→	127,2	106	10	23	18
*1: Potencial de Desagrupación							
*2: Potencial de Entrada							
*3: Energía de Colisión							
*4: Potencial de Salida de la Célula de Colisión							
*5: Compuesto (A) en el que están deuterados 3 átomos de hidrógeno							

La máxima concentración en sangre (C<sub>máx</sub>) y el tiempo para alcanzar la máxima concentración en sangre (T<sub>máx</sub>) del fármaco (compuesto (A)) se calcularon a partir de la concentración plasmática y la curva de tiempo del compuesto (A). Además, el área bajo la curva de concentración sanguínea-tiempo (AUC<sub>0-24hs</sub>) de 0 a 24 horas se calculó por medio del método trapezoidal lineal. Los resultados se muestran en la Tabla 31 y la Fig. 6. Los valores tales como T<sub>máx</sub> y similares en la Tabla 31 son valores promedio, y los valores numéricos entre paréntesis indican la desviación estándar (S.D., por su sigla en inglés).

10

[Tabla 31]

Formulación	cocrystal en la formulación	ácido orgánico en el cocrystal	dosis <sup>*1</sup> (mg/ejemplar)	T <sub>máx</sub> (hs)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	AUC <sub>0-24</sub> <sup>hs</sup> (Ng·hs/ml)
formulación 7	cocrystal del Ejemplo de Producción 1	ácido gentísico	10	1,1(0,5)	18,8(7,7)	63,8(22,5)
formulación 8	cocrystal del Ejemplo de Producción 9	ácido salicílico	10	1,4(0,5)	14,7(6,2)	52,7(14,7)
formulación 9	cocrystal del Ejemplo de Producción 10	ácido maleico	10	1,5(0,7)	14,5(15,3)	45,8(27,7)
*1 dosis como el compuesto (A)						

15

#### Ejemplo Experimental 5: Prueba de farmacocinética 2

Utilizando los siguientes dos tipos de formulaciones, se realizó una prueba farmacocinética del compuesto (A) por medio de la administración oral a un perro de raza beagle.

##### (1) Formulación 10 (comprimido IR)

20

Se añadió agua al compuesto (A), D-manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y carboximetilalmidón de sodio, y la mezcla se granuló en un mortero y se secaron para dar gránulos. El estearato de magnesio se añadió a los gránulos para dar gránulos mezclados. Por el uso de una prensa de comprimidos de escritorio (HANDTAB-200, Ichihashi SEIKI CO., LTD.), un comprimido que contenía 300 mg de compuesto (A) por comprimido (comprimido total: 400 mg, eje mayor: 12 mm x eje menor: 7 mm) se produjo a una fuerza de compresión de 10 kN. La dosis se fijó a 300 mg, y un comprimido se administró por vía oral a un perro de raza beagle. La composición por comprimido de la formulación 10 se muestra en la Tabla 32.

25

[Tabla 32]

Composición por comprimido de la formulación 10	
componente	cantidad (mg)
compuesto (A)	300
D-manitol	43
celulosa microcristalina	30
hidroxipropilcelulosa	9
carboximetilalmidón de sodio	15
estearato de magnesio	3
total	400

## (2) Formulación 11 (cápsula)

La dosis se estableció en 100 mg como el compuesto (A), el cocrystal (144 mg) obtenido en el Ejemplo de Producción 1 (100 mg como el compuesto (A)) se rellenaron en una cápsula de gelatina para dar la formulación 11 (cápsula) y una cápsula cada se administró por vía oral a un perro de raza beagle.

Cada una de las formulaciones obtenidas se administró por vía oral a un perro de raza beagle (macho, 5 ejemplares) en un estado de ayuno. Cada formulación se administró a un mismo grupo de 5 perros beagle. En cada administración, se llevó a cabo un tratamiento de preadministración con una solución de pentagastrina 15 minutos antes de la administración. Las muestras de sangre se recolectaron 15 y 30 min, y 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la administración, y se centrifugaron para dar plasma. La concentración en plasma del compuesto (A) se midió por el uso de LC y MS/MS bajo las condiciones indicadas en el Ejemplo Experimental 4.

La máxima concentración en sangre ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el tiempo para alcanzar la máxima concentración en sangre ( $T_{m\acute{a}x}$ ) del fármaco (compuesto (A)) se calcularon a partir de la concentración plasmática y la curva de tiempo del compuesto (A). Además, el área bajo la curva de concentración sanguínea-tiempo ( $AUC_{0-24hs}$ ) de 0 a 24 horas se calculó por medio del método trapezoidal lineal. Los resultados se muestran en la Tabla 33 y Fig. 7. Los valores tales como  $T_{m\acute{a}x}$  y similares en la Tabla 33 son valores promedio, y los valores numéricos entre paréntesis indican la desviación estándar (S.D.).

[Tabla 33]

formulación	componente activo en la formulación	Dosis (mg/ejemplar) <sup>*1</sup>	$T_{m\acute{a}x}$ (hs)	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	$AUC_{0-24hs}$ (ng·hs/ml)
formulación 10	compuesto (A)	300	1,6 (0,5)	4,7 (1,0)	30,2 (14,5)
formulación 11	cocrystal del Ejemplo de Producción 1	100	1,3 (0,7)	229,0 (106,5)	585,5 (231,6)
<sup>*1</sup> dosis como el compuesto (A)					

## [Aplicabilidad industrial]

El cocrystal de la presente invención es superior en la propiedad de disolución y absorción oral, y es útil como un material de un medicamento (composición farmacéutica o formulación).

## REIVINDICACIONES

1. Un cocrystal de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y un ácido orgánico capaz de formar un cocrystal con el compuesto mencionado con anterioridad, en donde el ácido orgánico es ácido gentísico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido malónico, ácido málico, ácido mandélico o ácido cítrico.
- 5 2. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ácido orgánico es ácido gentísico, ácido salicílico o ácido maleico.
3. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 1, el que el ácido orgánico es ácido gentísico.
4. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque una relación molar de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y ácido gentísico ((S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona:ácido gentísico) es de 1:0,5 a 1:5.
- 10 5. Un medicamento que comprende el cocrystal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
6. Un método de producción del cocrystal de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende mezclar y agitar de una solución acuosa fuertemente básica de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona, y una solución de un ácido orgánico, en el que el método de producción comprende añadir, como un cristal de siembra, un cocrystal de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y un ácido orgánico a la mezcla de la solución acuosa fuertemente básica de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y la solución del ácido orgánico, en la que el ácido orgánico es ácido gentísico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido malónico, ácido málico, ácido mandélico o ácido cítrico.
- 15 7. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el ácido orgánico en la solución mezclada de la solución acuosa fuertemente básica de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y la solución de ácido orgánico tiene una concentración de 0,298 a 0,592 mol/L.
- 20 8. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el ácido orgánico en la solución mezclada de la solución acuosa fuertemente básica de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y la solución del ácido orgánico tiene una concentración de 0,388 a 0,592 mol/L.
- 25 9. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 6, en el que un disolvente de la solución del ácido orgánico es
  - (i) agua,
  - (ii) por lo menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en alcohol isopropílico, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, metanol, etanol, 1-propanol, tetrahidrofurano, acetona, 2,2,2-trifluoroetanol, acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidona, y ácido acético, o
  - (iii) un disolvente mixto de por lo menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo que se describe en el punto (ii) y agua.
- 30

FIG. 1

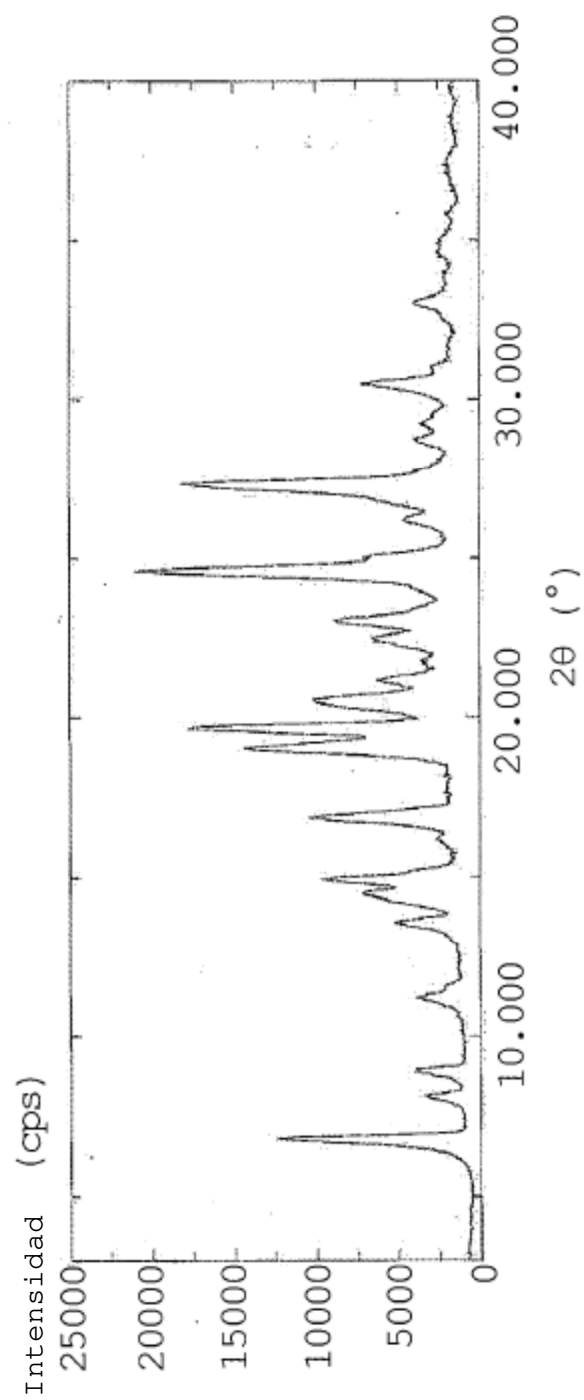


FIG. 2

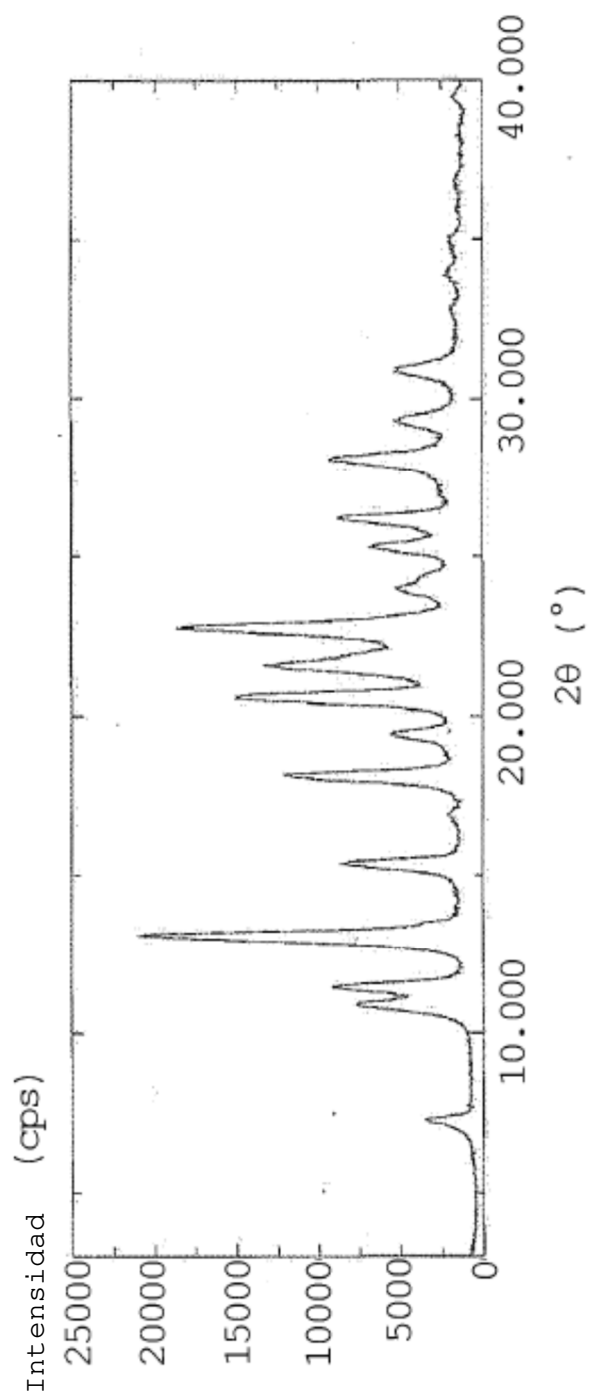


FIG. 3

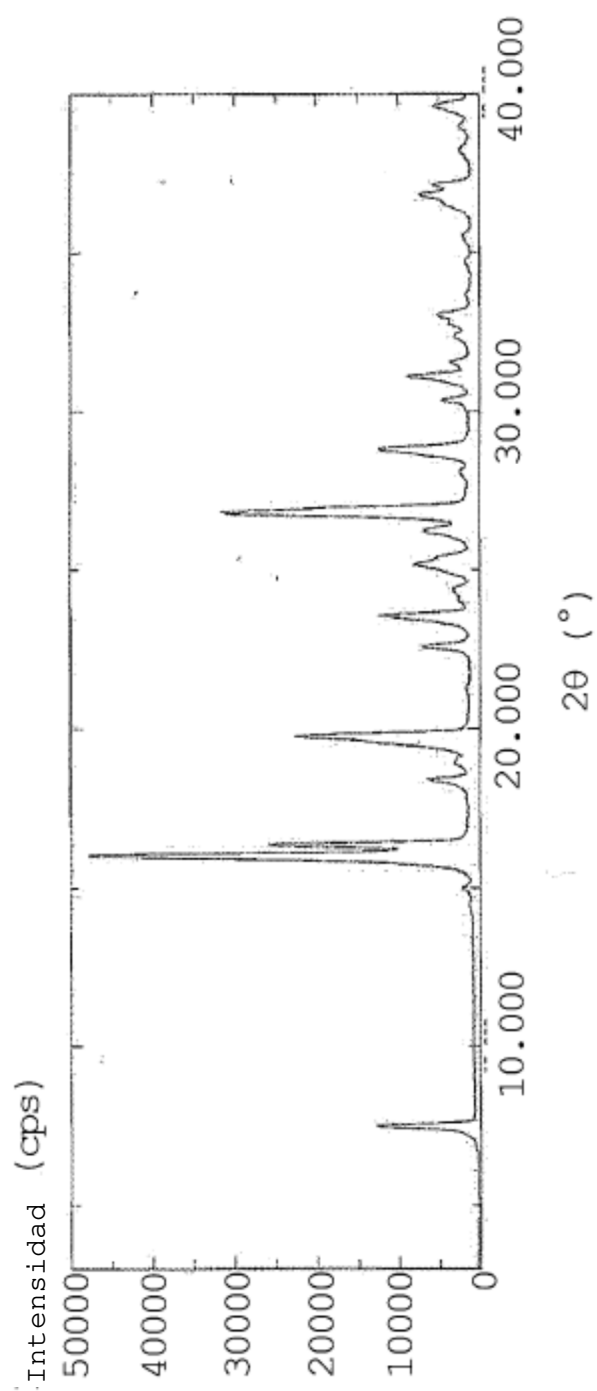


FIG. 4

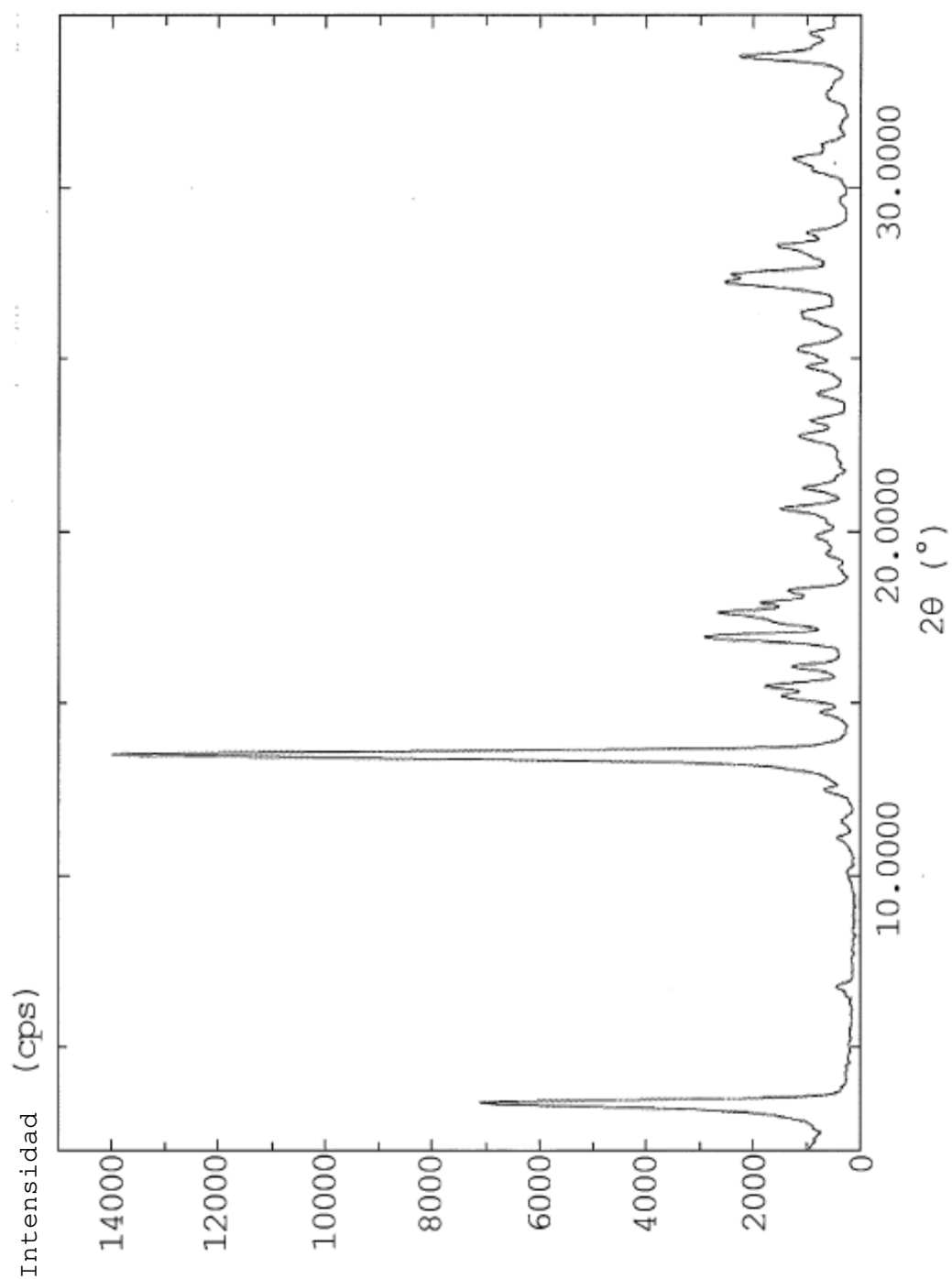




FIG. 5

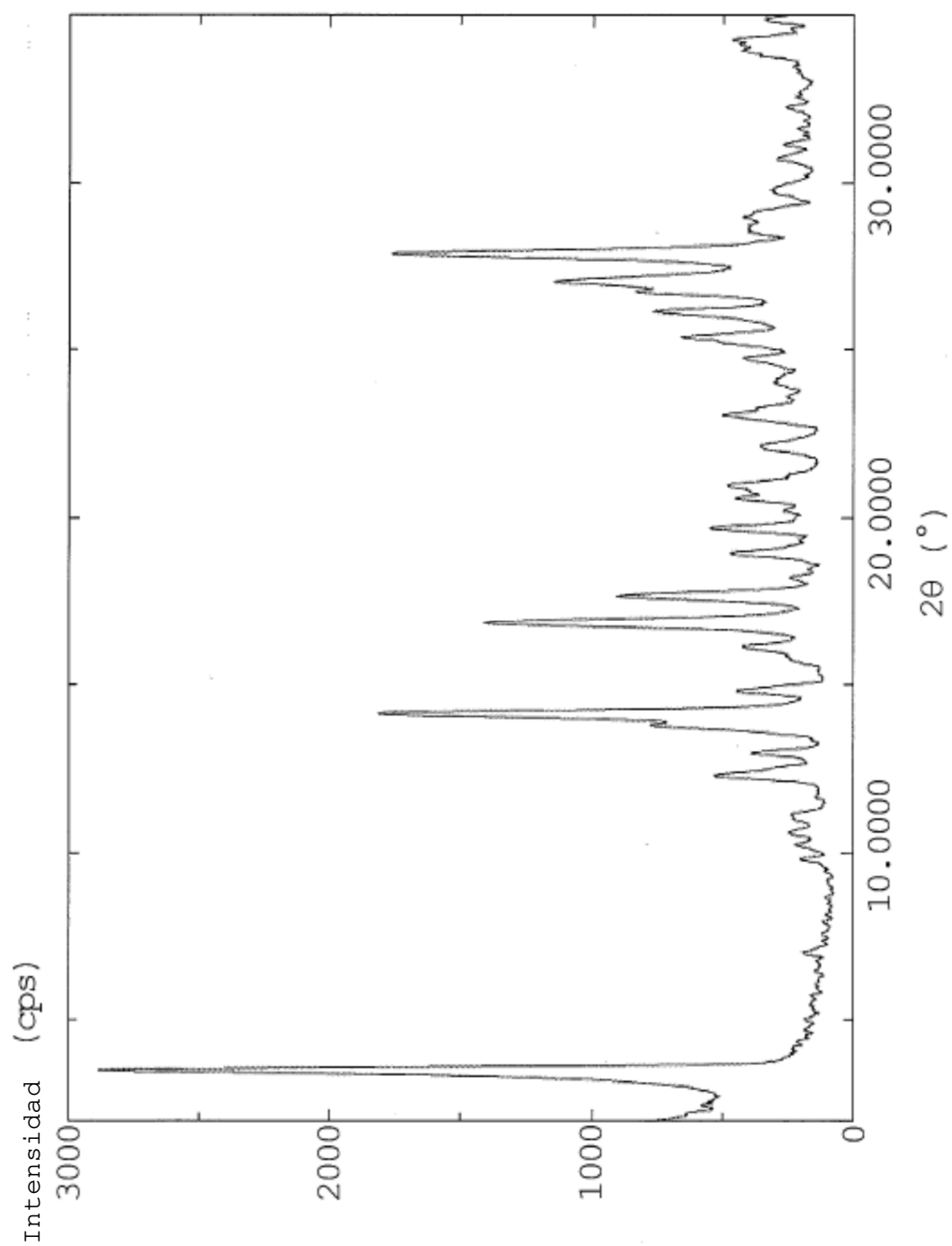


FIG. 6

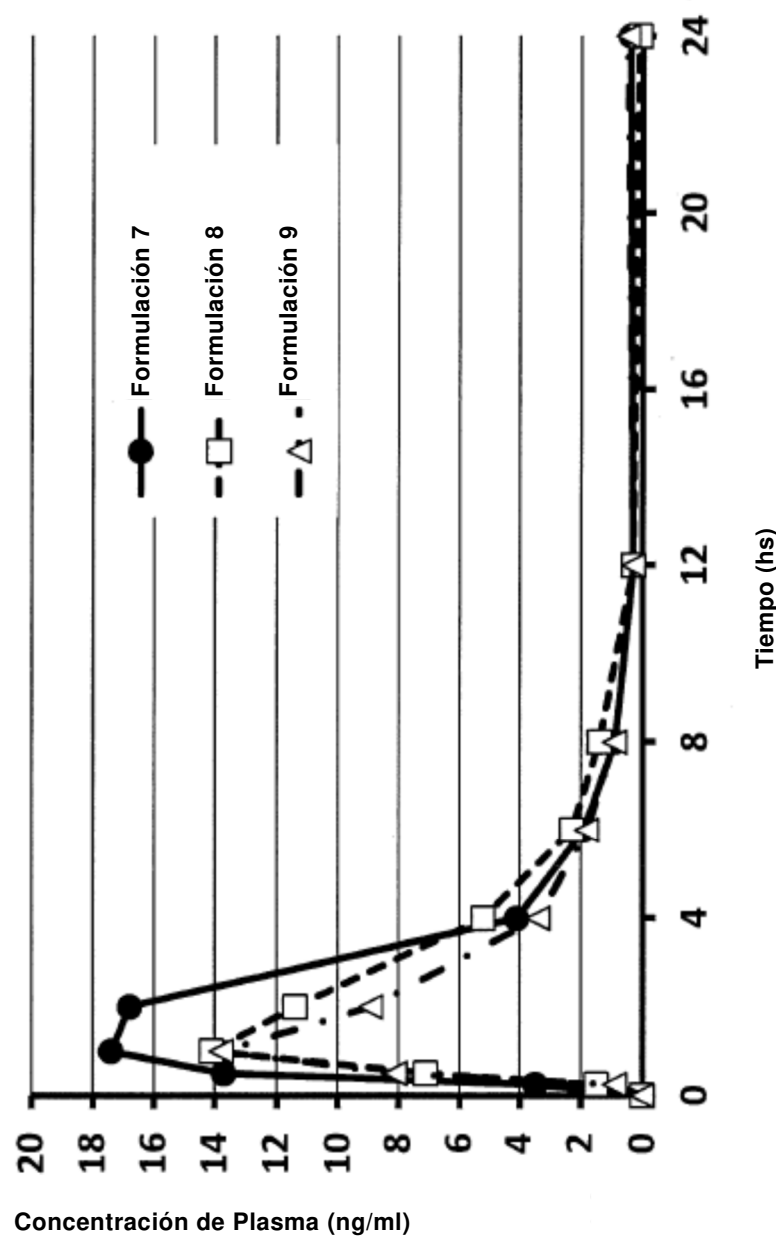


FIG. 7

