

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 980 121**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/62** (2006.01)

**A61K 31/515** (2006.01)

**A61P 7/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2018 PCT/CN2018/078766**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2019 WO19052133**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2018 E 18857375 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2024 EP 3682884**

54 Título: **Formas cristalinas de Daprodustat (GSK1278863), un inhibidor peroral de prolil hidroxilasa de factor inducible por hipoxia (HIF-PHI) para el tratamiento de la anemia, y sus métodos de preparación**

30 Prioridad:

**15.09.2017 CN 201710835313**

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

**30.09.2024**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY  
(NO. 2) LIMITED (100.0%)  
GSK Medicines Research Centre Gunnels Wood  
Road  
Stevenage SG1 2NY, GB**

72 Inventor/es:

**CHEN, MINHUA;  
ZHANG, YANFENG;  
WANG, JINQIU y  
ZHANG, XIAOYU**

74 Agente/Representante:

**ARIZTI ACHA, Monica**

ES 2 980 121 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**

Formas cristalinas de Daprodustat (GSK1278863), un inhibidor peroral de prolil hidroxilasa de factor inducible por hipoxia (HIF-PHI) para el tratamiento de la anemia, y sus métodos de preparación

Campo técnico

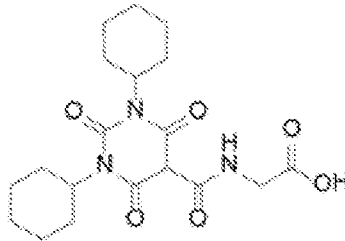
5 La presente divulgación se refiere al campo de la química farmacéutica, en particular se refiere a formas cristalinas novedosas de un inhibidor de prolil hidroxilasa de factor inducible por hipoxia, procesos para su preparación y uso de los mismos.

Antecedentes

10 GSK1278863 (Daprodustat) es un inhibidor oral de prolil hidroxilasa de factor inducible por hipoxia desarrollado por GlaxoSmithKline para el tratamiento de anemias, tal como anemia relacionada con enfermedad renal crónica.

15 Actualmente, el tratamiento estándar para la anemia crónica relacionada con la enfermedad renal es la inyección de eritropoyetina humana recombinante. Sin embargo, la inyección de eritropoyetina humana recombinante macromolecular a menudo se asocia con problemas de seguridad cardiovascular. GSK1278863 es un inhibidor oral de prolil hidroxilasa de factor inducible por hipoxia molecular pequeño. La inhibición de las enzimas prolil hidroxilasas promueve la producción de glóbulos rojos. Los glóbulos rojos pueden transportar oxígeno a donde el cuerpo lo necesita, a fin de lograr el propósito de aliviar la anemia. El mecanismo de GSK1278863 es similar a los efectos fisiológicos que se presentan en el cuerpo a gran altura. En clínica, GSK1278863 muestra una buena eficacia y seguridad en el alivio de la anemia. En comparación a la eritropoyetina humana recombinante, GSK1278863 puede lograr la misma eficacia y una mayor seguridad. Además, la forma de dosificación oral de GSK1278863 hace que sea más conveniente para los pacientes en comparación con la inyección de eritropoyetina humana recombinante macromolecular.

20 El nombre químico de GSK1278863 es N-[(1,3-diciclohexilhexahidro-2,4,6-trioxo-5-pirimidinil)carbonil]-glicina (en lo sucesivo conocido como "Compuesto (I)"), y la estructura se muestra como sigue:



Compuesto (I)

25 En el campo de la investigación farmacéutica, las diferentes formas cristalinas de sustancias de fármaco tienen diferentes colores, puntos de fusión, solubilidad, perfiles de disolución, estabilidades químicas, estabilidades mecánicas, etc. Estas propiedades pueden afectar la calidad, seguridad y eficacia de los productos de fármaco, lo que conduce a diferencias en la eficacia clínica. Por lo tanto, la investigación y el control de formas cristalinas de sustancias farmacológicas se han convertido en una parte importante en el desarrollo de fármacos.

30 Hasta el momento, no se ha divulgado ninguna forma cristalina de GSK1278863. CN101505752B describió la estructura química y el método de preparación de GSK1278863. Los inventores de la presente divulgación repitieron el método y obtuvieron un sólido de GSK1278863. El sólido obtenido tiene una baja pureza, un contenido de impurezas extremadamente alto y una alta higroscopicidad, lo que no es adecuado para la medicina. Los inventores de la presente divulgación descubrieron la forma cristalina CS1 y la forma CS9 de GSK1278863 que muestran excelentes rendimientos.

35 En comparación al sólido de técnica anterior, la forma cristalina CS1 y la forma CS9 de GSK1278863 de la presente divulgación tienen mayor pureza y menor higroscopicidad. Además, la forma cristalina CS1 y la forma CS9 proporcionadas por la presente divulgación tienen ventajas en estabilidad, degradabilidad, solubilidad, fluidez y disolución in vitro en formulaciones, lo que proporciona una mejor elección para la preparación de productos de fármaco que contienen GSK1278863 y es de gran importancia para el desarrollo de fármacos.

40

# ES 2 980 121 T3

## Breve descripción

El objetivo principal de la presente divulgación es proporcionar formas cristalinas novedosas de GSK1278863, procesos para la preparación y uso de las mismas.

De acuerdo con el objetivo de la presente divulgación, se proporciona la forma cristalina de CS1 del Compuesto (I) (en lo sucesivo denominada Forma de CS1).

- 5 El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma de CS1 muestra picos característicos en valores  $2\theta$  de  $6,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $7,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  y  $7,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  usando radiación de  $\text{CuK}\alpha$ .

Además, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma CS1 muestra uno o más picos característicos en valores  $2\theta$  de  $17,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $21,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $24,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  y  $19,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ . Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma CS1 muestra picos característicos en valores  $2\theta$  de  $17,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $21,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $24,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  y  $19,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ .

- 10 En una realización preferida, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma CS1 muestra picos característicos en valores  $2\theta$  de  $6,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $7,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $7,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,

$17,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $21,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $24,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  y  $19,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  usando radiación de  $\text{CuK}\alpha$ .

Sin que se implique ninguna limitación, en un ejemplo específico de la presente divulgación, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma de CS1 es sustancialmente como se representa en la figura 1.

- 15 De acuerdo con el objetivo de la presente divulgación, también se proporciona un proceso para preparar la forma CS1. El proceso comprende:

(1) Disolver GSK1278863 en un solvente seleccionado del grupo que consta de éteres cíclicos y cetonas, evaporar la solución obtenida a  $10\text{-}50^{\circ}\text{C}$  para la cristalización; o

- 20 (2) Disolver GSK1278863 en un solvente de éteres cíclicos, agregar un anti-solvente para cristalización, separar y secar para obtener la forma CS1.

Además, en el método (1), este éter cíclico es preferentemente tetrahidrofurano; esta cetona es preferentemente acetona, metil isobutil cetona o mezclas de las mismas; esta temperatura de evaporación es preferentemente temperatura ambiente de  $50^{\circ}\text{C}$ .

Además, en el método (1), esta cetona es más preferentemente acetona o metil isobutil cetona.

- 25 Además, en el método (2), este éter cíclico es preferentemente 1,4-dioxano; este anti-solvente es preferentemente agua; este tiempo de cristalización es de  $0,5\text{-}24$  h.

Además, en el método (2), este tiempo de cristalización es preferentemente de 2 h.

De acuerdo con el objetivo de la presente divulgación, se proporciona la forma cristalina de CS9 del Compuesto (I) (en lo sucesivo denominada Forma de CS9).

- 30 El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma de CS9 muestra picos característicos en valores  $2\theta$  de  $4,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $6,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  y  $21,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  usando radiación de  $\text{CuK}\alpha$ .

Además, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma CS9 muestra uno o más picos característicos en valores  $2\theta$  de  $9,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $20,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  y  $24,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ . Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma CS9 muestra picos característicos en valores  $2\theta$  de  $9,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $20,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  y  $24,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ .

- 35 En una realización preferida, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma CS9 muestra picos característicos en valores  $2\theta$  de  $4,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $6,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $21,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $9,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $20,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  y  $24,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  usando radiación de  $\text{CuK}\alpha$ .

Sin que se implique ninguna limitación, en un ejemplo específico de la presente divulgación, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma de CS9 es sustancialmente como se representa en la figura 6.

De acuerdo con el objetivo de la presente divulgación, también se proporciona un proceso para preparar la forma CS9.

- 40 El proceso comprende:

## ES 2 980 121 T3

(1) Disolver GSK1278863 en un solvente de éteres y adicionar polímero, evaporar la solución a 10-70 °C para la cristalización; o

(2) Disolver GSK1278863 en una mezcla de solventes de ésteres y alcoholes, y evaporar la solución a 10-70 °C para la cristalización.

5 Además, en el método (1), estos éteres son preferentemente metil ter-butil éter; este polímero se compone preferentemente de policaprolactona, polioxietileno, polimetil metacrilato, hidroxietil celulosa y alginato de sodio de masa igual; esta temperatura de evaporación es preferentemente de 50 °C;

Además, en el método (2), este éster es preferentemente acetato de etilo; este alcohol es preferentemente etanol; esta relación en volumen de éster y alcohol es 1:10-10:1; esta temperatura de evaporación es preferentemente de 50 °C.

10 Además, en el método (2), esta relación de volumen de éster y alcohol es preferentemente de 1:1.

En el proceso para preparar la forma CS1 y la forma CS9 de la presente divulgación:

Esta "temperatura ambiente" no es un valor específico y se refiere a 10-30 °C.

De acuerdo con la presente divulgación, GSK1278863 como materia prima es sólido (cristalino y amorfo), semisólido, cera o aceite. Preferentemente, este compuesto (I) como una materia prima es un polvo sólido.

15 En la presente divulgación, "cristal" o "forma cristalina" se refiere al sólido que se identifica por el patrón de difracción de rayos X mostrada en la presente. Los expertos en la técnica son capaces de entender que las propiedades fisicoquímicas analizadas en la presente se pueden caracterizar. Los errores experimentales dependen de las condiciones de instrumento, los procesos de muestreo y la pureza de las muestras. En particular, aquellos expertos en la técnica en general saben que el patrón de difracción de rayos X varía habitualmente con las condiciones experimentales. Es necesario señalar que, la intensidad relativa de los picos de difracción en el patrón de difracción de rayos X también puede variar con las condiciones experimentales; por lo tanto, el orden de las intensidades de picos de difracción no se puede considerar como el factor único o decisivo. De hecho, la intensidad relativa de los picos de difracción en el patrón de difracción de rayos X en polvo está con relación a la orientación preferida de los cristales, y las intensidades de los picos de difracción mostradas en la presente son ilustrativas y no se requieren intensidades de picos de difracción idénticas. Es necesario señalar que, la intensidad relativa de los picos de difracción en el patrón de difracción de rayos X también puede variar con las condiciones experimentales; por lo tanto, el orden de las intensidades de picos de difracción no se puede considerar como el factor único o decisivo. De hecho, la intensidad relativa de los picos de difracción en el patrón de difracción de rayos X en polvo está con relación a la orientación preferida de los cristales, y las intensidades de los picos de difracción mostradas en la presente son ilustrativas y no se requieren intensidades de picos de difracción idénticas. Además, el error experimental de la posición del pico de difracción usualmente es del 5% o menos, y también se debe tener en cuenta el error de estas posiciones. Usualmente, se permite un error de  $\pm 0,2^\circ$ . Además, debido a factores experimentales como el espesor de la muestra, se provoca el desplazamiento general del pico de difracción y, usualmente se permite un cierto desplazamiento. Por lo tanto, se entenderá por aquellos expertos en la técnica que una forma cristalina de la presente divulgación no necesariamente tiene el mismo patrón de difracción de rayos X del ejemplo mostrado en la presente. Como se utiliza en la presente, "el mismo patrón de XRPD" no significa absolutamente el mismo, las mismas posiciones de pico pueden diferir en  $\pm 0,2^\circ$  y la intensidad de pico permite alguna variabilidad. Cualquier forma cristalina cuyos patrones de difracción de rayos X tengan picos característicos iguales o similares debe estar dentro del alcance de la presente divulgación. Los expertos en la técnica pueden comparar los patrones mostrados en la presente divulgación con los de una forma cristalina desconocida para identificar si estos dos grupos de patrones reflejan formas cristalinas iguales o diferentes.

En algunas realizaciones, la forma CS1 y la forma CS9 de la presente divulgación son puras y están sustancialmente libres de cualquier otra forma cristalina. En la presente divulgación, el término "sustancialmente libre" cuando se usa para describir una nueva forma cristalina, significa que el contenido de otras formas cristalinas en la nueva forma cristalina es menor que 20% (p/p), específicamente menor que 10% (p/p), más específicamente menor que 5% (p/p) y aún más específicamente menor que 1% (p/p).

Se debe observar que el número y el intervalo de números no se deben entender como el número o el intervalo de números solamente. Se debe entender por aquellos expertos en la técnica que el número específico se puede cambiar en un entorno técnico específico sin desviarse del espíritu y principio de la presente divulgación. En la presente divulgación, la cantidad de intervalos de desplazamiento esperados por un experto en la técnica se representa por el término "aproximadamente".

Las formas cristalinas de la presente divulgación también tienen las siguientes ventajas:

(1) En comparación con la técnica anterior, las formas cristalinas de la presente divulgación tienen menor higroscopicidad. El aumento de peso del sólido de la técnica anterior a 80% de HR es de 1,14%. Las ganancias de peso de la forma CS1 y la forma CS9 a 80% de HR son 0,53% y 0,22%, respectivamente, lo que indica que la forma CS1 y la forma CS9 apenas pueden absorber agua y ganar peso. La forma CS1 y la forma CS9 son estables en condiciones de alta humedad, lo que

es propicio para el almacenamiento a largo plazo de sustancias farmacéuticas y la preparación de productos de fármaco;

5 (2) En comparación con la técnica anterior, las formas cristalinas de la presente divulgación tienen mayor pureza. La pureza del sólido de la técnica anterior es 81,06%, y el contenido de impurezas es alto. En una realización específica, la pureza de las formas cristalinas de la presente divulgación es más alta que 99%. En otra realización específica, la pureza de las formas cristalinas de la presente divulgación es más alta que 99,5%;

10 (3) La forma CS1 y la forma CS9 de la presente divulgación tienen buena estabilidad. El principio activo cristalino de la forma CS1 y la forma CS9 no cambia durante al menos 3 meses cuando se almacena en las condiciones de 25 °C/60% de HR, 40 °C/75% de HR y 60 °C/75% de HR. La pureza química permanece sustancialmente sin cambios durante el almacenamiento. Después de que la forma CS1 y la forma CS9 se mezclan con los excipientes para formar productos de fármaco, y se almacenan bajo la condición de 40 °C/75% de HR, la forma cristalina de la forma CS1 y la forma CS9 en los productos de fármaco no cambia durante al menos 1 mes. Las formas cristalinas de la presente divulgación tienen buena estabilidad, lo que garantiza una calidad consistente y controlable de la sustancia de fármaco y los productos de fármaco, lo que es de gran importancia para garantizar la eficacia y seguridad de los fármacos, evitar la toxicidad provocada por impurezas e impedir la presentación de reacciones adversas al fármaco;

15 (4) Las formas cristalinas de la presente divulgación tienen buena solubilidad en medios biológicos simulados y agua pura, asegurando buena disolución de la sustancia de fármaco cristalina en productos de fármaco. Una mayor solubilidad es beneficiosa para la absorción efectiva de los ingredientes activos en los productos de fármaco en el cuerpo humano, a fin de lograr la biodisponibilidad y eficacia ideales de fármaco.

20 (5) Después de convertirse en una formulación de tableta, las formas cristalinas de la presente invención tienen una buena disolución y tasa de disolución. En solución de amortiguador de fosfato de pH = 6,8, la disolución promedio a los 10 minutos es de hasta 67,7%, y la disolución promedio a los 60 minutos es de hasta 95,2%. Una buena disolución in vitro es propicia para incrementar el grado de absorción del fármaco y garantizar una mejor exposición in vivo, mejorando de esta manera la biodisponibilidad y eficacia del fármaco. Una alta tasa de disolución es beneficiosa para que el fármaco alcance la concentración pico en plasma rápidamente después de la administración, asegurando de esta manera una rápida acción de fármaco.

Además, se proporciona una composición farmacéutica, esta composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma CS1 o forma CS9 o combinaciones de las mismas y portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 Además, forma CS1 o forma CS9 o combinaciones de las mismas para el uso en la preparación de fármacos inhibidores de prolil hidroxilasa de factor inducible por hipoxia.

Además, la forma CS1 o la forma CS9 o combinaciones de las mismas se pueden utilizar para preparar fármacos para tratar la anemia.

#### Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra un patrón de XRPD de la forma CS1 de acuerdo con el ejemplo 1.

35 La figura 2 muestra un espectro de RMN <sup>1</sup>H de la forma CS1 de acuerdo con el ejemplo 1.

La figura 3 muestra una curva de DSC de la forma CS1 de acuerdo con el ejemplo 1.

La figura 4 muestra una curva de TGA de la forma CS1 de acuerdo con el ejemplo 1.

La figura 5 muestra un patrón de XRPD de la forma CS1 de acuerdo con el ejemplo 2.

La figura 6 muestra un patrón de XRPD de la forma CS9 de acuerdo con el ejemplo 5.

40 La figura 7 muestra un espectro de RMN <sup>1</sup>H de la forma CS9 de acuerdo con el ejemplo 5.

La figura 8 muestra una curva de DSC de la forma CS9.

La figura 9 muestra una curva de TGA de la forma CS9.

La figura 10 muestra una gráfica de DVS de la forma CS1.

La figura 11 muestra una gráfica de DVS de la forma CS9.

La figura 12 muestra una gráfica de DVS del sólido de la técnica anterior.

5 La figura 13 muestra una superposición de patrón de XRPD de la forma CS1 de la presente divulgación antes y después de almacenarse a 25 °C/60% de HR durante 3 meses (de arriba a abajo: Patrón de XRPD antes del almacenamiento, patrón de XRPD después del almacenamiento).

La figura 14 muestra una superposición de patrón de XRPD de la forma CS1 de la presente divulgación antes y después de almacenarse a 40 °C/75% de HR durante 3 meses (de arriba a abajo: Patrón de XRPD antes del almacenamiento, patrón de XRPD después del almacenamiento).

10 La figura 15 muestra una superposición de patrón de XRPD de la forma CS1 de la presente divulgación antes y después de almacenarse a 60 °C/75% de HR durante 3 meses (de arriba a abajo: Patrón de XRPD antes del almacenamiento, patrón de XRPD después del almacenamiento).

La figura 16 muestra una superposición de patrón de XRPD de la forma CS9 de la presente divulgación antes y después de almacenarse a 25 °C/60% de HR durante 3 meses (de arriba a abajo: Patrón de XRPD antes del almacenamiento, patrón de XRPD después del almacenamiento).

15 La figura 17 muestra una superposición de patrón de XRPD de la forma CS9 de la presente divulgación antes y después de almacenarse a 40 °C/75% de HR durante 3 meses (de arriba a abajo: Patrón de XRPD antes del almacenamiento, patrón de XRPD después del almacenamiento).

20 La figura 18 muestra una superposición de patrón de XRPD de la forma CS9 de la presente divulgación antes y después de almacenarse a 60 °C/75% de HR durante 3 meses (de arriba a abajo: Patrón de XRPD antes del almacenamiento, patrón de XRPD después del almacenamiento).

La figura 19 muestra un perfil de disolución de una formulación de tableta que contiene la forma CS1 de la presente divulgación en solución de agente amortiguador de fosfato de pH = 6,8.

#### Descripción detallada

25 La presente divulgación se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos que describen la preparación y el uso de las formas cristalinas de la presente divulgación en detalle. Es obvio para aquellos expertos en la técnica que se pueden lograr muchos cambios en los materiales y métodos sin desviarse del alcance de la presente divulgación.

Las abreviaturas utilizadas en la presente divulgación se explican como sigue:

XRPD: Difracción de rayos X en polvo

DSC: Calorimetría Diferencial de Barrido

30 TGA: Análisis termogravimétrico

RMN <sup>1</sup>H: Resonancia magnética nuclear de protones

DMSO: Sulfóxido de dimetilo

#### Instrumentos y métodos utilizados para la recopilación de datos

35 Los patrones de difracción de rayos X en polvo en la presente divulgación se adquirieron por un difractómetro de rayos X en polvo Panalytical Empyrean. Los parámetros del método de difracción de rayos X en polvo de la presente divulgación fueron como sigue:

Reflexión de rayos X: Cu, K $\alpha$

K $\alpha$ 1 (Å): 1,540598; K $\alpha$ 2 (Å): 1,544426

Relación de intensidad de K $\alpha$ 2/K $\alpha$ 1: 0,50

## ES 2 980 121 T3

Voltaje: 45 (kV)

Corriente: 40 (mA)

Intervalo de escaneo: de 3,0 grados a 40,0 grados

- 5 Los datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) en la presente divulgación se adquirieron por un TA Q2000. Los parámetros del método de DSC de la presente divulgación fueron los siguientes:

Tasa de calentamiento: 10 °C/min

Gas de purga: nitrógeno

Los datos de análisis gravimétrico térmico (TGA) en la presente divulgación se adquirieron por un TA Q500. Los parámetros del método de TGA de la presente divulgación fueron los siguientes:

- 10 Tasa de calentamiento: 10 °C/ min

Gas de purga: nitrógeno

Los datos de espectro de resonancia magnética nuclear de protones (RMN <sup>1</sup>H) se recopilaron de un espectrómetro de RMN Bruker Avance IIDMX 400M HZ. Se pesaron 1-5 mg de muestra y se disolvieron en 0,5 mL de dimetilsulfóxido deuterado para obtener una solución con una concentración de 2-10 mg/mL.

- 15 Los datos de la prueba de pureza de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en la presente divulgación se recopilaron de un Agilent 1260 con detector de longitud de onda variable UV (VWD). Los parámetros del método de HPLC para la prueba de pureza en la presente divulgación son como sigue:

Columna: Waters XBridge C8, 150x4,6mm, 3,5 µm

Fase móvil: A: TFA al 0,1% en H<sub>2</sub>O

- 20 B: TFA al 0,1% en acetonitrilo

Gradiente:

Tiempo (min)	% de B
0,0	20
5,0	50
30,0	80
35,0	80
35,1	20
40,0	20

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: Volumen de inyección: 3 µL

- 25 Temperatura de columna: 40°C

Diluyente: MeOH

Los datos de la prueba de solubilidad de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en la presente divulgación se

## ES 2 980 121 T3

recopilaron de un Agilent 1260 con detector de longitud de onda variable UV (VWD). Los parámetros del método de HPLC son como sigue:

Los parámetros del método de HPLC para la prueba de solubilidad en la presente divulgación son los siguientes:

Columna: Waters XBridge C8 150x4,6mm, 5 µm

5 Fase móvil: A: TFA al 0,1% en H<sub>2</sub>O

B: TFA al 0,1% en acetonitrilo

Gradiente:

Tiempo (min)	% de B
0,0	65
10,0	80
12,0	80
12,1	65
16,0	65

Velocidad de flujo: 1,1 mL/min

10 Volumen de inyección: Volumen de inyección: 5 µL

Temperatura de columna: 40°C

Diluyente: MeOH

Salvo que se especifique lo contrario, los siguientes ejemplos se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

15 Las materias primas de GSK1278863 utilizadas en los siguientes ejemplos se prepararon por métodos conocidos en la técnica anterior, por ejemplo, el método divulgado en CN101505752B. El sólido de la técnica anterior en los siguientes ejemplos se refiere al sólido de GSK1278863 obtenido al repetir el método de preparación divulgado en CN101505752B.

### **Ejemplos 1-4: Preparación de la forma CS1**

#### **Ejemplo 1:**

20 Se pesaron 6,4 mg de GSK1278863 y se disolvieron en 0,5 mL de tetrahidrofurano. La solución obtenida se evaporó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 días para precipitar sólido. Se confirmó que el sólido obtenido era la forma CS1. El patrón de XRPD es sustancialmente como se representa en la figura 1, y los datos de XRPD se listan en la tabla 1.

25 El espectro de RMN <sup>1</sup>H de la forma CS1 es sustancialmente como se representa en la figura 2, y los datos correspondientes son: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,11 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,26 (d, J = 10,9 Hz, 4H), 1,78 (d, J = 12,6 Hz, 4H), 1,60 (t, J = 11,8 Hz, 6H), 1,27 (d, J = 12,9 Hz, 4H), 1,13 (s, 2H).

La curva de DSC de la forma CS1 es sustancialmente como se representa en la figura 3, El pico endotérmico a alrededor de 242 °C corresponde al pico endotérmico de fusión de la forma CS1.

La curva de TGA de la forma CS1 muestra una pérdida de peso de aproximadamente 0,6% cuando se calienta a 150 °C, que es sustancialmente como se representa en la figura 4.

30

## ES 2 980 121 T3

Tabla 1

Ángulo de difracción 2θ	Separación de d	% de intensidad
3,94	22,44	7,43
5,53	15,98	3,05
6,41	13,80	41,18
7,51	11,77	100,00
7,94	11,14	52,84
10,16	8,71	1,90
12,80	6,91	2,00
13,47	6,57	2,08
15,20	5,83	5,68
15,89	5,58	2,92
17,15	5,17	15,13
18,52	4,79	3,88
19,25	4,61	13,52
19,92	4,46	7,60
20,41	4,35	11,08
20,99	4,23	24,54
22,60	3,93	2,29
24,04	3,70	10,32
26,08	3,42	2,46
27,19	3,28	2,23
32,89	2,72	0,61

### **Ejemplos 2-3:**

5 Como se muestra en la tabla 2, se pesó cierta cantidad de GSK1278863 y se disolvió en los solventes correspondientes. La solución obtenida se evaporó a 50 °C para obtener un sólido. El sólido obtenido en el ejemplo 2 y el ejemplo 3 se recolectó y se marcó como muestra 2 y muestra 3, Se confirmó que la muestra 2 y la muestra 3 eran la forma CS1. Se seleccionó la muestra 2 para las pruebas. El patrón de XRPD es sustancialmente como se representa en la figura 5, y los datos de XRPD se listan en la tabla 3.

Tabla 2

Ejemplo	Cantidad (mg)	Solvente	Volumen (mL)	Etiqueta
2	6,7	Metilisobutilcetona	0,7	2
3	6,6	Acetona	0,7	3

Tabla 3

Ángulo de difracción 2θ	Separación de d	% de intensidad
3,93	22,47	5,30
6,35	13,93	37,90
7,53	11,75	100,00
7,92	11,17	41,23
10,12	8,74	1,65
12,80	6,92	2,37
13,44	6,59	2,83
15,19	5,83	6,22
15,92	5,57	0,81
17,13	5,18	8,90
18,60	4,77	1,07
19,27	4,61	14,44
19,75	4,50	7,17
20,00	4,44	5,18
20,41	4,35	5,27
21,00	4,23	28,87
22,64	3,93	1,35
24,02	3,71	7,91
25,04	3,56	1,66
26,11	3,41	2,34
27,24	3,27	1,55
28,18	3,17	0,69
28,83	3,10	0,58
32,76	2,73	0,86
36,60	2,46	0,50

**Ejemplo 4:**

5 Se pesaron 10,1 mg de GSK1278863 y se disolvieron en 0,5 mL de 1,4-dioxano. Entonces, se adicionaron 2,0 mL de agua gota a gota como anti-solvente. La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se centrifugó y se secó

bajo vacío para obtener un sólido cristalino. Se confirmó que el sólido obtenido era la forma CS1.

#### **Ejemplos comparativos 5~6: Preparación de la forma CS9**

##### **Ejemplo comparativo 5:**

5 Se pesaron 4,6 mg de GSK1278863 y se disolvieron en 0,7 mL de solvente de metil ter-butil éter, seguido por la adición de polímero. El polímero se componía de policaprolactona, polioxietileno, polimetil metacrilato, hidroxietil celulosa, y alginato de sodio de masas iguales. La solución se evaporó a 50 °C durante aproximadamente 1 día para precipitar sólido. Se confirmó que el sólido obtenido era la forma CS9. El patrón de XRPD es sustancialmente como se representa en la figura 6, y los datos de XRPD se listan en la tabla 4.

10 El espectro de RMN <sup>1</sup>H de la forma CS9 es sustancialmente como se representa en la figura 7, y los datos correspondientes son: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,10 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,36 - 2,17 (m, 4H), 1,78 (d, J = 12,4 Hz, 4H), 1,60 (s, 6H), 1,34 - 1,21 (m, 4H), 1,11 (d, J= 13,1 Hz, 2H).

Tabla 4

Ángulo de difracción 2θ	Separación de d	% de intensidad
4,58	19,29	19,65
6,56	13,47	100,00
9,37	9,44	13,93
10,50	8,43	4,37
13,34	6,64	2,86
15,10	5,87	1,57
17,13	5,18	4,23
18,51	4,79	1,99
19,54	4,54	4,14
20,18	4,40	17,65
21,14	4,20	15,46
24,23	3,67	7,74
30,20	2,96	0,63

##### **Ejemplo comparativo 6:**

15 Se pesaron 6,9 mg de materias primas GSK1278863 y se disolvieron en 0,7 mL de acetato de etilo: etanol (V/V, 1:1). La solución obtenida se evaporó a 50 °C durante aproximadamente 4 días para precipitar sólido. Se confirmó que el sólido obtenido era la forma CS9.

20 La curva de DSC de la forma CS9 es sustancialmente como se representa en la figura 8, El primer pico endotérmico aparece cuando se calienta a alrededor de 145 °C y el segundo pico endotérmico aparece cuando se calienta a alrededor de 237 °C.

La curva de TGA de la forma CS9 muestra una pérdida de peso de aproximadamente 0,2% cuando se calienta a 150 °C, que es sustancialmente como se representa en la figura 9.

**Ejemplo 7: Comparación de higroscopicidad de la forma CS1, la forma comparativa CS9 y el sólido de técnica anterior**

5 Se aplicó sorción dinámica de vapor (DVS) para probar la higroscopicidad de la forma CS1, la forma CS9 y el sólido de la técnica anterior con aproximadamente 10 mg de muestras a menos de 25 °C. Los resultados se listan en la tabla 5. Las gráficas de DVS de la forma CS1, la forma CS9 y el sólido de la técnica anterior son sustancialmente como se representa en la figura 10, la figura 11 y la figura 12.

Tabla 5 Comparación de higroscopicidad

Forma	Aumento de peso por debajo de 80% de humedad relativa
Forma CS1	0,53%
Forma comparativa CS9	0,22%
El sólido de técnica anterior	1,14%

10 El resultado indica que a menos de 25 °C/80% de HR, la forma CS1 y la forma CS9 apenas pueden absorber agua y ganar peso. La forma CS1 y la forma CS9 son muy estables en condiciones de alta humedad y no son higroscópicas. En comparación, el sólido de técnica anterior muestra un mayor aumento de peso y una mayor higroscopicidad en las mismas condiciones.

15 La forma cristalina con baja higroscopicidad no requiere condiciones especiales de secado durante el proceso de preparación, lo que simplifica el proceso de preparación y postratamiento del fármaco y es fácil para la producción industrial. La forma CS1 y la forma CS9 de la presente divulgación tienen menor higroscopicidad que el sólido de técnica anterior, lo que reduce los requisitos del entorno de almacenamiento. Por ejemplo, no requiere una humedad de almacenamiento especial, lo que reduce el costo y es beneficioso para el almacenamiento a largo plazo de la sustancia de fármaco y los productos de fármaco.

**Ejemplo 8: Comparación de pureza de la forma CS1, la forma comparativa CS9 y el sólido de técnica anterior**

20 Se aplicó HPLC para probar la pureza química de la forma CS1, la forma CS9 y el sólido de la técnica anterior. Los resultados se listan en la tabla 6.

Tabla 6

Forma	Forma CS1	Forma comparativa CS9	El sólido de técnica anterior
Pureza	99,88%	99,86%	81,06%
Contenido de impurezas	0,12%	0,14%	18,94%

La pureza de la sustancia de fármaco es importante para garantizar la eficacia y seguridad

25 de los productos de fármaco y prevenir las reacciones adversas a los medicamentos. El contenido de impurezas del sólido de la técnica anterior es extremadamente alto, hasta 18,94%, lo que conducirá a un contenido de ingrediente activo significativamente reducido o una actividad reducida del fármaco. Un alto contenido de impurezas también conducirá a una toxicidad incrementada significativamente y los efectos secundarios de los productos de fármaco. Por lo tanto, el sólido de técnica anterior no se puede utilizar directamente en la preparación de productos de fármaco.

30 Las formas cristalinas de la presente divulgación tienen alta pureza, que cumple con los estrictos requisitos para la pureza de la sustancia de fármaco en las formulaciones, y es adecuada para la preparación de formulación posterior y la producción de fármaco.

**Ejemplo 9: Evaluación de estabilidad de la forma CS1**

La forma CS1 se almacenó en diferentes condiciones de 25 °C/60% de HR, 40 °C/75% de HR y 60 °C/75% de HR. La superposición del patrón de XRPD antes y después de almacenarse es sustancialmente como se representa en la figura 13, la figura 14 y la figura 15. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Forma sólida inicial	Condición	Tiempo	Forma sólida después del almacenamiento
Forma CS1 (Parte superior de la figura 13)	25°C/60% de HR	3 meses	Forma CS1 (Parte inferior de la figura 13)
Forma CS1 (Parte superior de la figura 14)	40 °C/75% de HR	3 meses	Forma CS1 (Parte inferior de la figura 14)
Forma CS1 (Parte superior de la figura 15)	60 °C/75% de HR	3 meses	Forma CS1 (Parte inferior de la figura 15)

5

Además, los inventores también estudiaron el cambio de pureza de la forma CS1 antes y después de almacenarse en las condiciones de 25 °C/60% de HR, 40 °C/75% de HR y 60 °C/75% de HR durante 3 meses, y los resultados se muestran en la tabla 8.

Tabla 8

Condición	Pureza inicial	Pureza después de 3 meses	Cambio de pureza
25°C/60% de HR	99,88%	99,78%	0,10%
40 °C/75% de HR		99,81%	0,07%
60 °C/75% de HR		99,81%	0,07%

10

La forma CS1 de la presente divulgación no cambia durante al menos 3 meses cuando se almacena en la condición de 25 °C/60% de HR, 40 °C/75% de HR y 60 °C/75% de HR, lo que indica que la forma CS1 tiene una buena estabilidad física. La pureza química permanece sustancialmente sin cambios durante el almacenamiento, lo que indica que la forma CS 1 no se degrada fácilmente y tiene una buena estabilidad química.

15 Como el ingrediente farmacéutico activo desempeña una parte importante en los productos de fármaco, es vital que el ingrediente farmacéutico activo cristalino tenga una buena estabilidad física y química. La buena estabilidad física de la forma CS1 evita la transformación de cristales durante los procesos de almacenamiento y formulación, lo que garantiza una calidad consistente y controlable de la sustancia de fármaco y los productos de fármaco.

20 Durante el almacenamiento de los productos de fármaco, la disminución de la pureza dará por resultado un contenido de sustancia de fármaco significativamente menor y una actividad de fármaco reducida. La disminución de la pureza también aumenta significativamente la toxicidad y los efectos secundarios, lo que afecta la eficacia y seguridad de los productos de fármaco. Una buena estabilidad química de la forma CS1 hace que la pureza se mantenga básicamente sin cambios durante el almacenamiento, lo que es de gran importancia para garantizar la eficacia y seguridad de los fármacos e impedir la presentación de efectos adversos del fármaco. Además, la forma cristalina estable es más controlable en el proceso de  
 25 cristalización y menos propensa a impurezas y cristales mixtos, lo que es propicio para la producción industrial.

La estabilidad de los productos de fármaco que contienen la forma CS1 se puede pronosticar a partir de los resultados de estabilidad de la sustancia de fármaco de la forma CS1, lo que proporciona una garantía para la preparación de productos de fármaco estables.

**Ejemplo 10: Evaluación de estabilidad de la forma comparativa CS9**

5 La forma CS9 se almacenó en diferentes condiciones de 25 °C/60% de HR, 40 °C/75% de HR y 60 °C/75% de HR. La superposición del patrón de XRPD antes y después de almacenarse es sustancialmente como se representa en la figura 16, la figura 17 y la figura 18. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9

Forma sólida inicial	Condición	Tiempo	Forma sólida después del almacenamiento
Forma comparativa CS9 (Parte superior de la figura 16)	25°C/60% de HR	3 meses	Forma CS9 (Parte inferior de la figura 16)
Forma comparativa CS9 (Parte superior de la figura 17)	40 °C/75% de HR	3 meses	Forma CS9 (Parte inferior de la figura 17)
Forma comparativa CS9 (Parte superior de la figura 18)	60 °C/75% de HR	3 meses	Forma CS9 (Parte inferior de la figura 18)

10 Además, los inventores también estudiaron el cambio de pureza de la forma CS9 antes y después de almacenarse en las condiciones de 25 °C/60% de HR, 40 °C/75% de HR y 60 °C/75% de HR durante 1 mes, y los resultados se muestran en la tabla 10.

Tabla comparativa 10

Condición	Pureza inicial	Pureza después de 1 mes	Cambio de pureza
25°C/60% de HR	99,88%	99,72%	0,16%
40°C/75% de HR		99,78%	0,10%
60°C/75% de HR		99,76%	0,12%

15 La forma cristalina de la forma CS9 de la presente divulgación no cambia durante al menos 3 meses y la pureza química permanece durante al menos 1 mes cuando se almacena en la condición de 25 °C/60% de HR, 40 °C/75% de HR y 60 °C/75% de HR, lo que indica que la forma CS9 tiene una buena estabilidad física. El cristalino de la forma CS9 permanece sustancialmente sin cambios durante el almacenamiento, lo que indica que la forma CS9 no se degrada fácilmente, lo que proporciona una garantía para la preparación de productos de fármaco estables.

**Ejemplo 11: Solubilidad cinética de la forma CS1 y la forma comparativa CS9**

20 Se utilizó el método de prueba de solubilidad de acuerdo con la Farmacopea China y se consideraron diferentes pH de diferentes órganos en el cuerpo humano. De acuerdo con las dos referencias anteriores, se diseñó un conjunto de medios solventes con cuatro valores de pH en el intervalo de 1,2 a 7,5 en la presente divulgación. En concreto: Se utilizaron SGF (fluidos gástricos simulados, pH=1,8), FeSSIF (fluidos intestinales simulados en estado alimentado, pH=5,0), FaSSIF (fluidos intestinales simulados en estado en ayunas, pH=6,5) y agua pura.

25 La forma CS1 y la forma CS9 de la presente divulgación se suspendieron en SGF, FeSSIF, FaSSIF y H<sub>2</sub>O para obtener soluciones saturadas. Las soluciones se muestrearon en puntos de tiempo fijos. Las concentraciones de las soluciones saturadas se midieron por HPLC para medir la solubilidad cinética de la forma CS1 y la forma CS9. Los resultados se listan en la tabla 11 y 12.

Tabla 11 Solubilidad cinética de la forma CS1

Solubilidad (mg/mL)	1 h	4h	24 h
Medios solventes			
SGF	0,0031	0,0031	0,0030
FeSSIF	0,19	0,19	0,16
FaSSIF	0,063	0,050	0,027
H <sub>2</sub> O	0,014	0,026	0,016

Tabla 12 Solubilidad cinética de la forma comparativa CS9

Solubilidad (mg/mL)	1 h	4h	24 h
Medios solventes			
SGF	0,0039	0,0042	0,0093
FeSSIF	0,15	0,17	0,14
FaSSIF	0,058	0,081	0,081
H <sub>2</sub> O	0,020	0,038	0,060

- 5 La solubilidad es una de las propiedades clave de la sustancia de fármaco, que afecta directamente a la absorción de fármacos en el cuerpo humano. La solubilidad de diferentes formas cristalinas puede ser notablemente diferente, y la dinámica de absorción in vivo también puede cambiar, lo que da por resultado una biodisponibilidad diferente y, en última instancia, afecta la seguridad clínica y la eficacia de los fármacos.
- 10 El compuesto (I) es un fármaco poco soluble en agua. Para un fármaco poco soluble en agua, la solubilidad incrementada es aún más importante. El incremento de la solubilidad es propicio para incrementar la biodisponibilidad de los fármacos, incrementando de esta manera la posibilidad de un producto de fármaco exitoso. Además, la reducción de dosis de fármaco sin afectar la eficacia es posible debido a una mayor solubilidad, reduciendo de esta manera los efectos secundarios y mejorando la seguridad de los fármacos.
- 15 La forma CS1 y la forma CS9 de la presente divulgación tienen buena solubilidad en SGF, FeSSIF, FaSSIF y agua pura, proporcionando garantía para la buena disolución de la sustancia farmacológica cristalina en los productos de fármaco, que es beneficiosa para la absorción in vivo de ingredientes activos en fármacos, logrando biodisponibilidad y eficacia ideales.

#### **Ejemplo 12: Fluidez de la forma CS1 y la forma comparativa CS9**

- 20 De acuerdo con la Farmacopea de Estados Unidos (USP) 1174, la fluidez de la forma CS1 y la forma CS9 de la presente divulgación se evaluaron mediante el índice de compresibilidad. Se probaron la densidad aparente, la densidad compactada de la forma CS1 y la forma CS9, y se calculó el índice de compresibilidad. Los resultados se listan en la tabla 13.

1. Método de prueba:

Muestras: Forma CS1 y forma CS9

- 25 Instrumento: Probador de densidad compactada

## ES 2 980 121 T3

Utensilio: Cilindro de medición de 5 ml

Número de derivación: 500 veces

Densidad aparente =  $m/vQ$  (masa / volumen antes de derivación)

Densidad compactada =  $m/V_t$  (masa / volumen después de la derivación)

5 2. Fórmula de cálculo: índice de compresibilidad (%) =  $(\text{densidad compactada} - \text{densidad aparente}) / \text{densidad compactada} \times 100\%$

3. Resultados de prueba:

Tabla 13

Forma	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	Índice de compresibilidad (%)	Fluidez
CS1	0,15	0,19	21	Pasable
Comparativo CS9	0,11	0,14	21	Pasable

10 \* Escala de fluidez (según la Farmacopea de los Estados Unidos de América 1174): índice de compresibilidad  $\leq 10\%$ . fluidez excelente; 11% ~ 15%, buena fluidez; 16% -20%, fluidez razonable; 21% -25%, fluidez pasable; 26% ~ 31%, fluidez deficiente; 32% ~ 37%, fluidez muy deficiente; > 38%, fluidez extremadamente deficiente.

15 Los resultados muestran que la fluidez de la forma CS1 y la forma CS9 de la presente divulgación cumple con los requisitos para el desarrollo de la formulación, asegura la uniformidad de la mezcla y la uniformidad del contenido de los productos de fármaco, reduce la variación de peso de los productos de fármaco y mejora la calidad del producto, que es adecuado para uso medicinal.

### **Ejemplo 13: Estudio de la forma CS1 y la forma comparativa CS9 en productos de fármaco**

1. Preparación de tabletas de GSK1278863:

20 La forma CS1 o forma CS9 de GSK1278863, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio se pesaron de acuerdo con la formulación en la tabla 14 y se mezclaron durante 2 minutos. Las tabletas se prepararon utilizando una prensa manual de tabletas a una presión de  $5KN \pm 1 KN$  con una herramienta redonda de  $\phi 7mm$ . El peso de la tableta es de  $100 mg \pm 1 mg$ . Las tabletas obtenidas se envasaron en botellas de HDPE de 35 cc (una tableta por botella) con 1 g de desecante. Las botellas se sellaron con un sellador. La forma cristalina de la sustancia de fármaco de la forma CS1 y la forma CS9 no cambia antes y después del proceso de formulación.

Tabla 14

Componente	Cantidad (mg/unidad)	Relación de masa (%)
Forma CS1 o forma comparativa CS9	12,50	12,50
Celulosa microcristalina	81,50	81,50

## ES 2 980 121 T3

Croscarmelosa sódica	5,00	5,00
Estearato de magnesio	1,00	1,00
Total	100	100

### 2. Perfil de disolución in vitro:

La prueba de disolución in vitro se realizó en las tabletas obtenidas y se utilizó el método de disolución de acuerdo con la Farmacopea China 2015<0931>. Las condiciones son como sigue:

- 5 Medio: solución de amortiguador de fosfato de pH =6,8 + solución acuosa de dodecilsulfato de sodio al 1%

Método: Paleta

Volumen: 900 mL

Velocidad: 75 rpm

Temperatura: 37°C

- 10 Los resultados de disolución de la forma CS1 se presentan en la tabla 15 y la figura 19. Los resultados muestran que la disolución promedio de los productos de fármaco de forma CS1 alcanza el 67,7% a los 10 minutos, y la disolución promedio alcanza el 95,2% a los 60 minutos, lo que indica que los productos de fármaco de la forma CS1 poseen una disolución favorable y una tasa de disolución rápida.

- 15 La disolución es un prerequisite para la absorción. Una buena disolución in vitro permite que los fármacos tengan una mayor área bajo la curva (AUC) en el cuerpo, es decir, una más alta absorción in vivo y una mejor exposición in vivo, mejorando de esta manera la biodisponibilidad y eficacia del fármaco. Una alta tasa de disolución hace que el fármaco tenga un tiempo pico más corto (T<sub>max</sub>) y una mayor concentración pico (C<sub>max</sub>) en el cuerpo, lo que es beneficioso para que el fármaco alcance la concentración pico en plasma rápidamente después de la administración, asegurando de esta manera una rápida acción de fármaco.

20

Tabla 15

Liberación acumulada de fármacos (%)	Forma CS1
Tiempo (min)	
5	0,0
10	67,7
20	75,8
30	84,8
45	90,1
60	95,2
90	98,3
120	102,5

3. Estabilidad de la forma CS1 y la forma comparativa CS9 en productos de fármaco:

Las tabletas obtenidas anteriormente se almacenaron a 40 °C/675% de HR durante 1 mes. Después de la prueba, la forma cristalina de la sustancia de fármaco de la forma CS1 y la forma CS9 en los productos de fármaco no cambia. Los resultados se muestran en la tabla 16, que indica que la forma CS1 y la forma CS9 tienen buena estabilidad en los productos de fármaco.

5 Tabla 16 Estabilidad de la forma CS1 y la forma comparativa CS9 en productos de fármaco

Muestra	Condición	Tiempo	Formas cristalinas de API después del almacenamiento
Tabletas con forma CS1	40°C/75% de HR	1 mes	Forma CS1
Tabletas con forma comparativa CS9	40°C/75% de HR	1 mes	Forma CS9

La forma CS1 y la forma CS9 de la presente divulgación tienen buena estabilidad en los productos de fármaco. La forma CS1 y la forma CS9 no se convierten fácilmente en otras formas cristalinas durante el proceso de formulación y almacenamiento, lo que garantiza la calidad consistente y controlable de los productos de fármaco.

**REIVINDICACIONES**

1. Una forma cristalina CS1 de N-[(1,3-diciclohexilhexahidro-2,4,6-trioxo-5-pirimidinil)carbonil]-glicina, en donde el patrón de difracción de rayos X en polvo muestra picos característicos en valores 2theta de  $6,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $7,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  y  $7,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  usando radiación de CuK $\alpha$ .
- 5 2. La forma cristalina CS1 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el patrón de difracción de rayos X en polvo muestra uno o más picos característicos en valores 2theta de  $17,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $21,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ ,  $24,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  y  $19,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  usando radiación de CuK $\alpha$ .
- 10 3. La forma cristalina CS1 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma CS1 tiene un pico endotérmico a alrededor de 242 °C como se mide por calorimetría diferencial de barrido usando una tasa de calentamiento de 10 °C/min y un gas de purga de nitrógeno.
4. La forma cristalina CS1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el contenido de otras formas cristalinas de N-[(1,3-diciclohexilhexahidro-2,4,6-trioxo-5-pirimidinil)carbonil]-glicina es menor que 10% (p/p).
5. La forma cristalina CS1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la pureza química de la forma CS1 es más alta que 99%.
- 15 6. La forma cristalina CS1 de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la pureza química de la forma CS1 es más alta que 99,5%.
7. La forma cristalina CS1 de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en donde la pureza se mide por HPLC usando un Agilent 1260 con detector de longitud de onda variable UV usando los siguientes parámetros de HPLC:

(I) Columna: Waters XBridge C8, 150 x 4,6 mm, 3,5  $\mu$ m;

20 (II) Fase móvil: A: TFA al 0,1% en H<sub>2</sub>O;

B: TFA al 0,1% en acetonitrilo;

(i) Columna: Waters XBridge C8, 150 x 4,6 mm, 3,5  $\mu$ m;

(ii) Fase móvil: A: TFA al 0,1% en H<sub>2</sub>O; B: TFA al 0,1% en acetonitrilo;

(iii) Gradiente:

Tiempo (min)	% de B
0,0	20
5,0	50
30,0	80
35,0	80
35,1	20
40,0	20

25

(iv) Velocidad de flujo: 0,1 mL/min;

(v) Volumen de inyección: 3  $\mu$ L;

(vi) Temperatura de columna: 40°C; y

(vii) Diluyente: MeOH

8. La forma cristalina CS1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde la pureza química permanece sin cambios cuando la composición se almacena en condiciones de 60 ° C / 75% de HR durante 3 meses.
9. Un proceso para preparar la forma cristalina CS1 de N-[(1,3-diciclohexilhexahidro-2,4,6-trioxo-5-pirimidinil)carbonil]-glicina como se define en la reivindicación 1, en donde el proceso comprende:
- 5 (1) disolver N-[(1,3-diciclohexilhexahidro-2,4,6-trioxo-5-pirimidinil)carbonil]-glicina en un solvente seleccionado del grupo que consta de éteres cíclicos y cetonas, evaporar la solución obtenida a 10-50 °C para la cristalización para obtener la forma cristalina CS1; o
- (2) disolver N-[(1,3-diciclohexilhexahidro-2,4,6-trioxo-5-pirimidinil)carbonil]-glicina en un solvente de éteres cíclicos, adicionar un antisolvente para la cristalización, separar y secar para obtener la forma cristalina CS1.
- 10 10. El proceso para preparar la forma cristalina CS1 de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque en el método (1), este éter cíclico es tetrahidrofurano, esta cetona es acetona, metil isobutil cetona o mezclas de las mismas; esta temperatura de evaporación es temperatura ambiente de 50 °C; en el método (2), este éter cíclico es 1,4-dioxano; y el anti-solvente es agua; este tiempo de cristalización es de 0,5 a 24 h.
- 15 11. El proceso para preparar la forma cristalina CS1 de acuerdo con la reivindicación 10, en donde en el método (1), esta cetona es acetona o metil isobutil cetona; en el método (2), este tiempo de cristalización es de 2 h.
12. Una composición farmacéutica, en donde esta composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina CS1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, y portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20 13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la forma cristalina no cambia después de un mes de almacenamiento a 40°C/75% de HR.
14. La forma cristalina CS1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para usarse en el tratamiento de anemia.

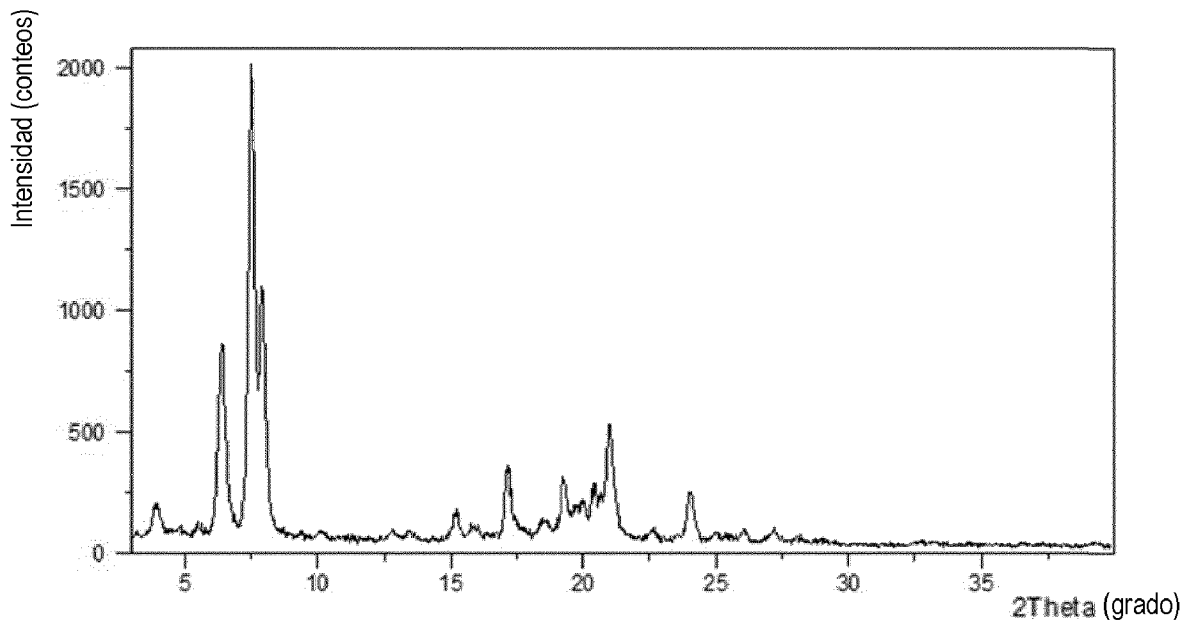


FIGURA 1

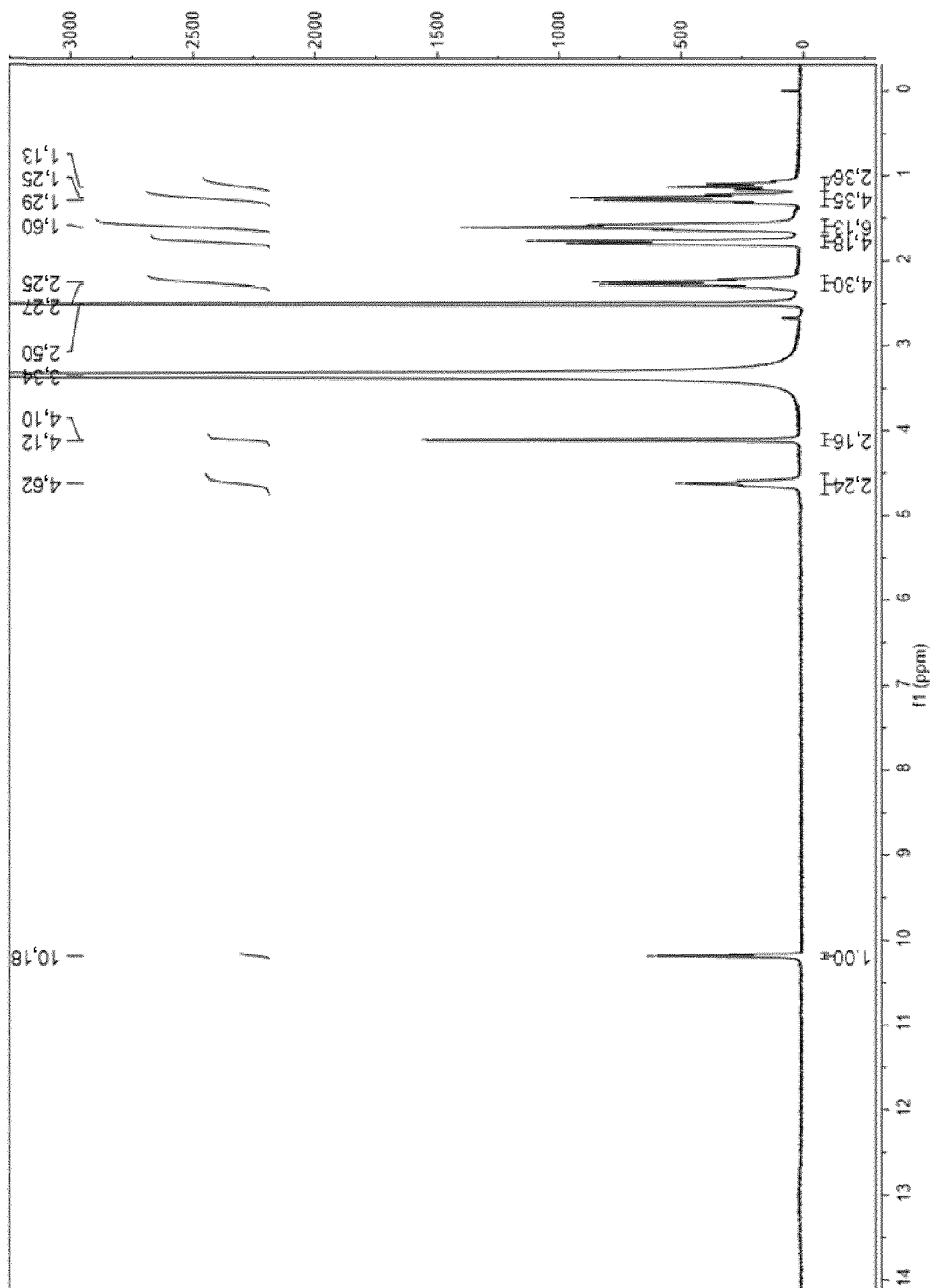


FIGURA 2

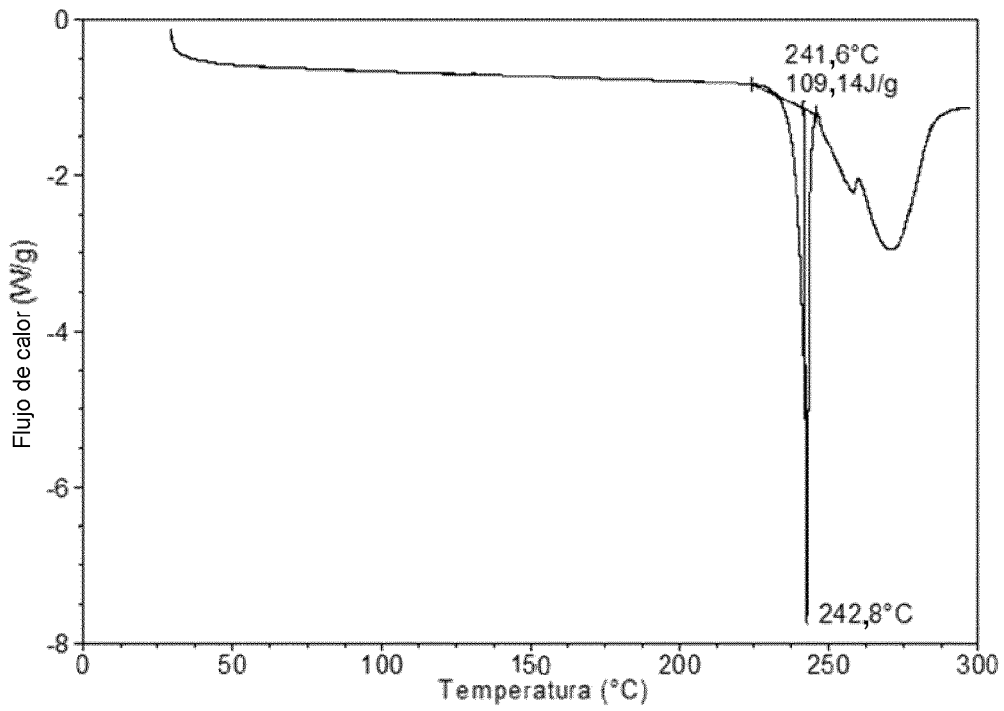


FIGURA 3

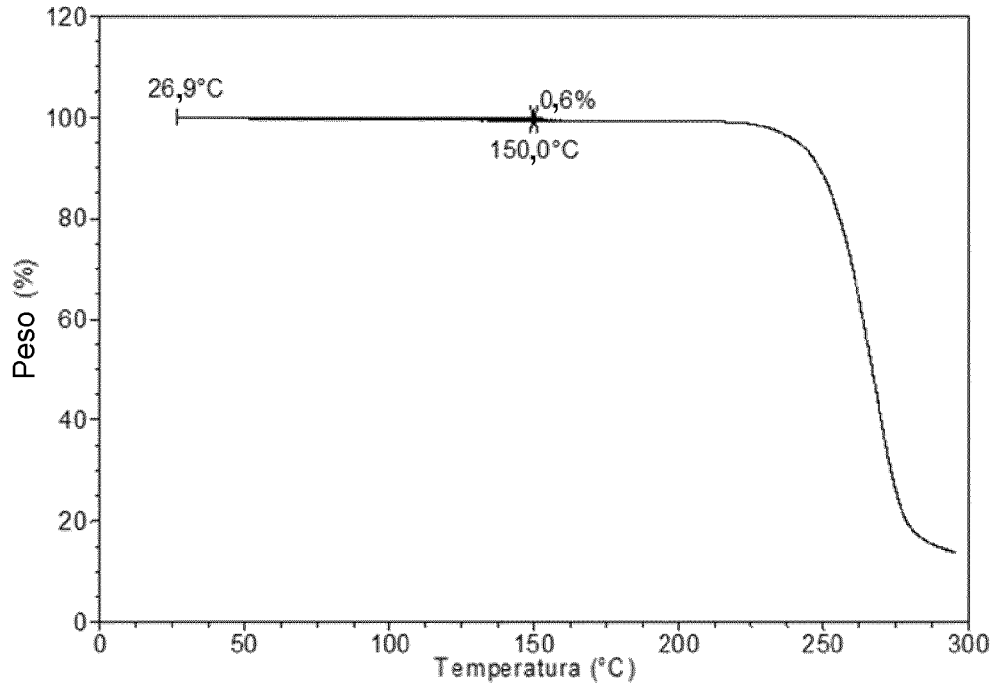


FIGURA 4

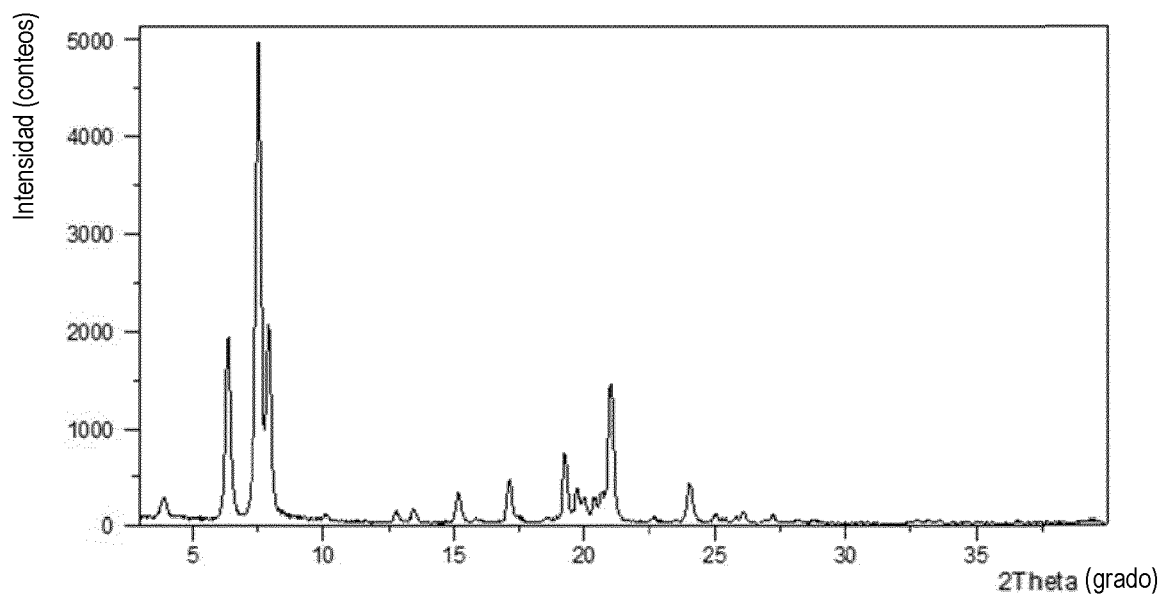


FIGURA 5

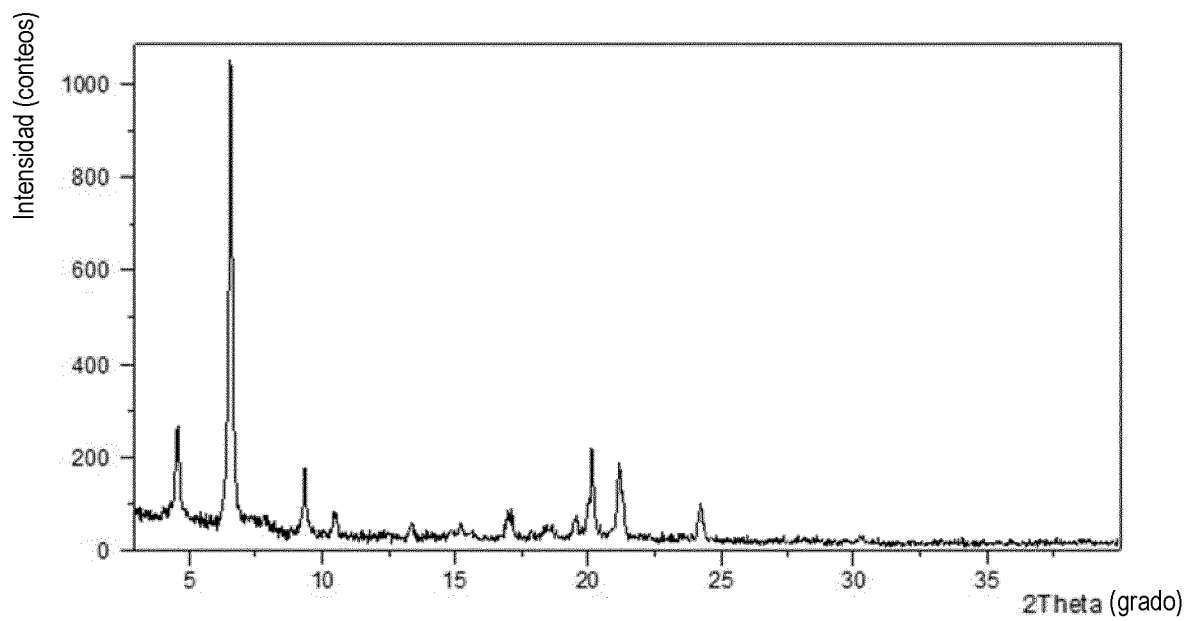


FIGURA 6

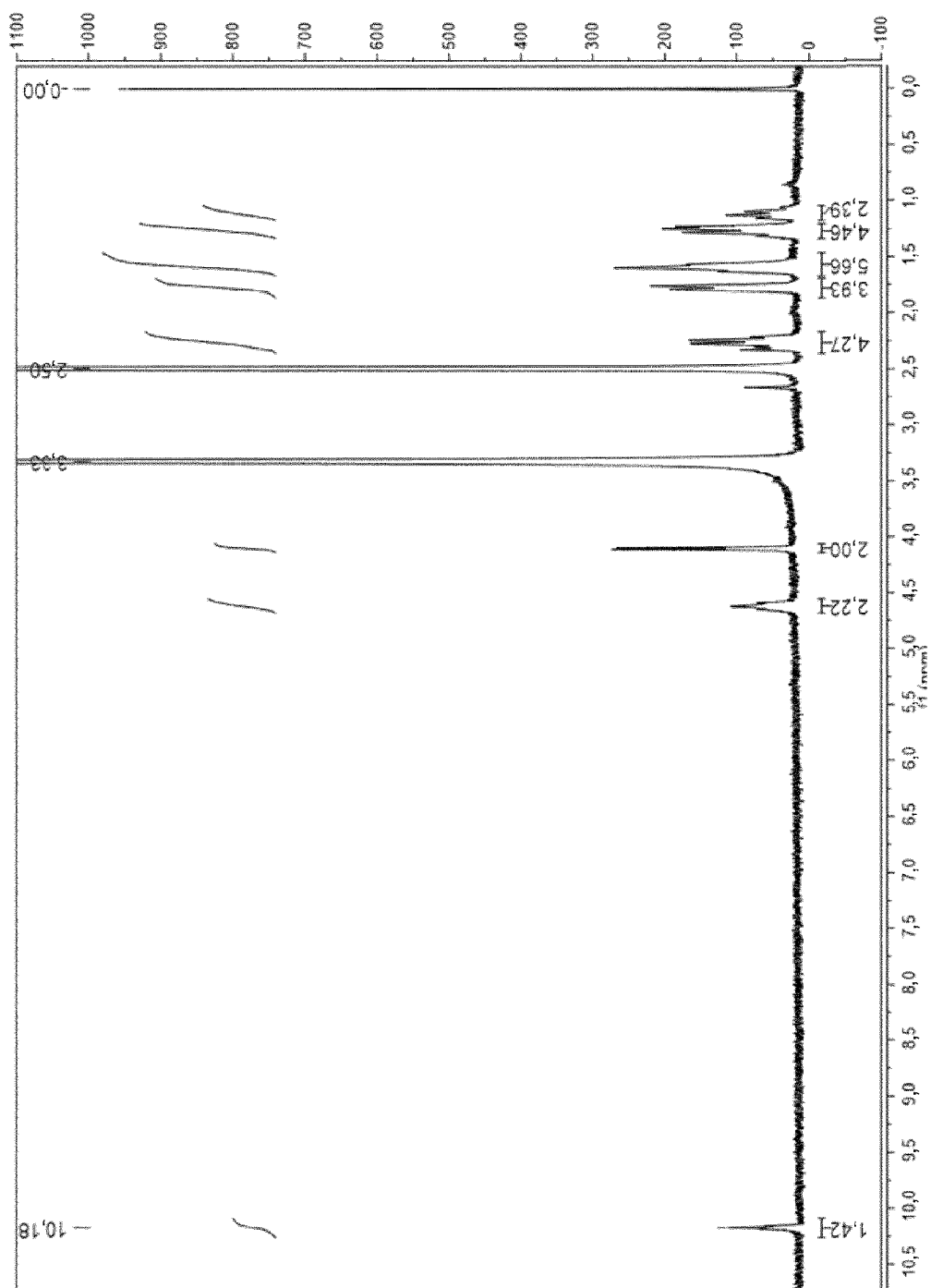


FIGURA 7

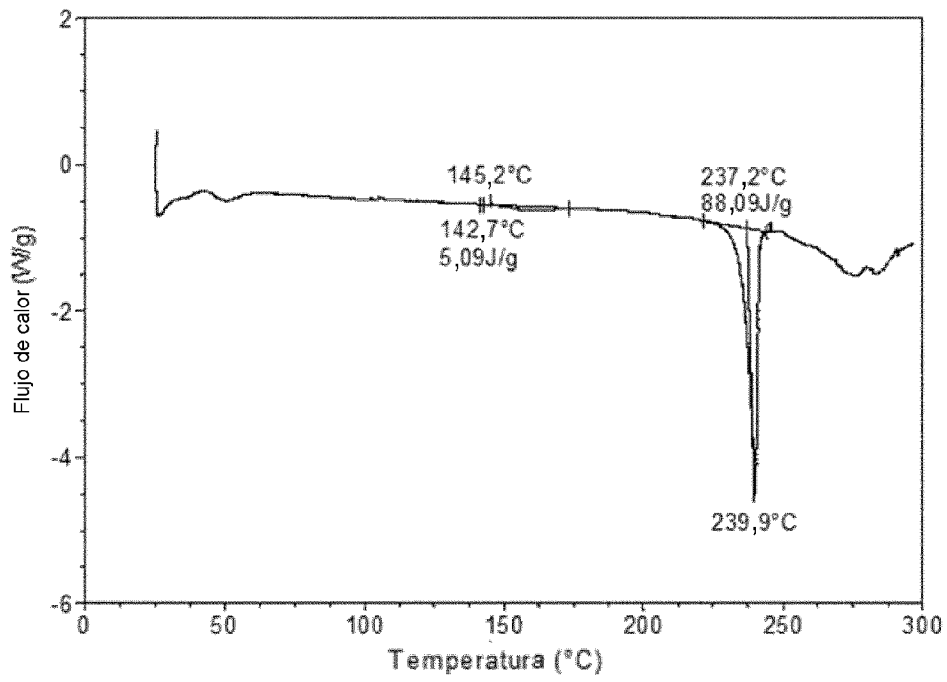


FIGURA 8

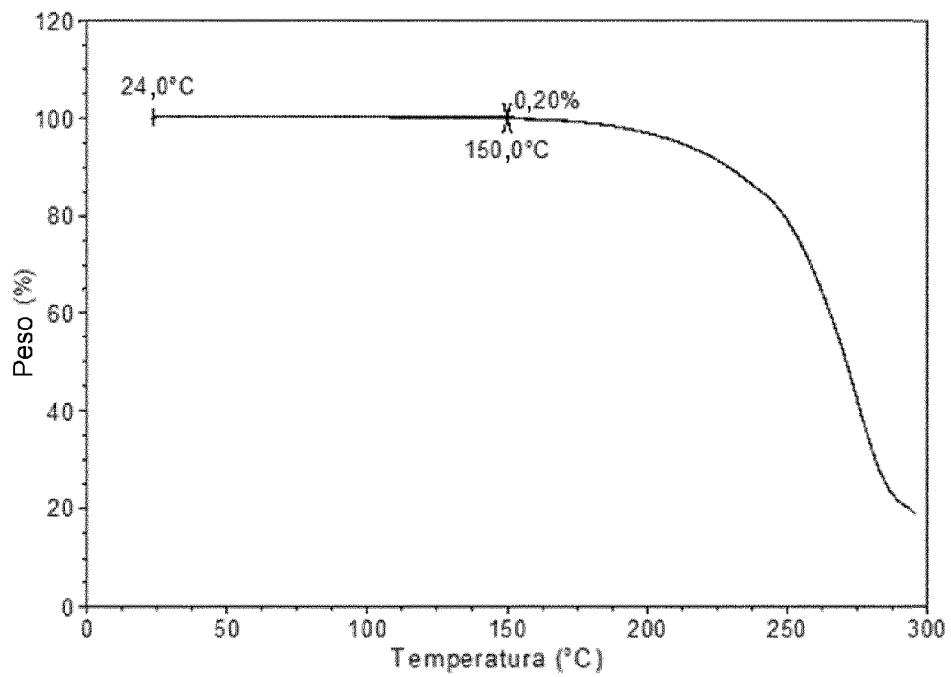


FIGURA 9

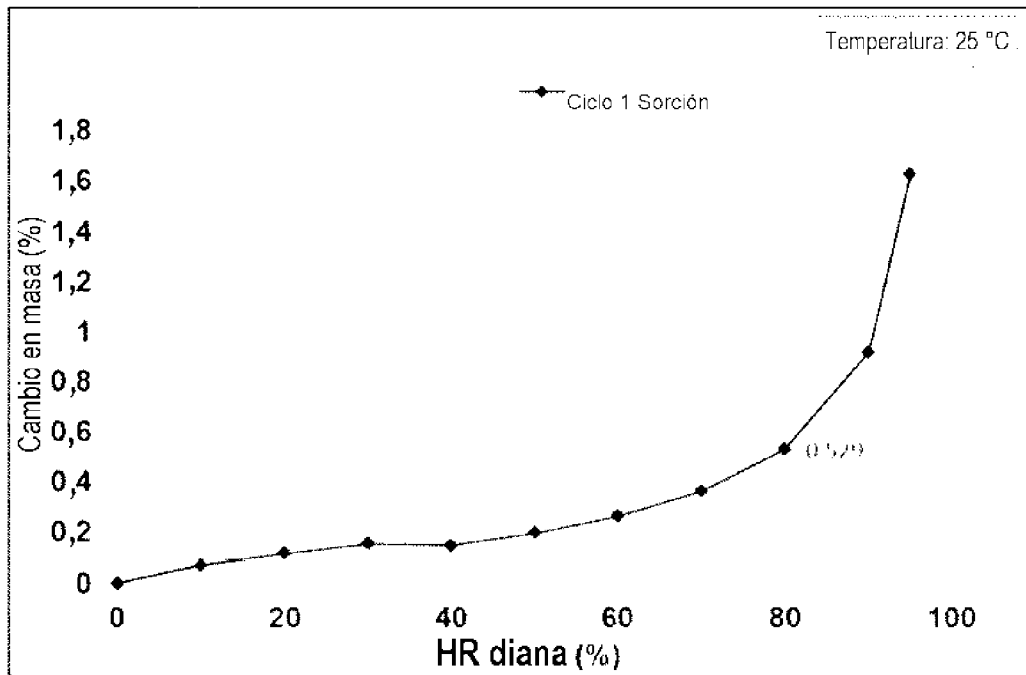


FIGURA 10

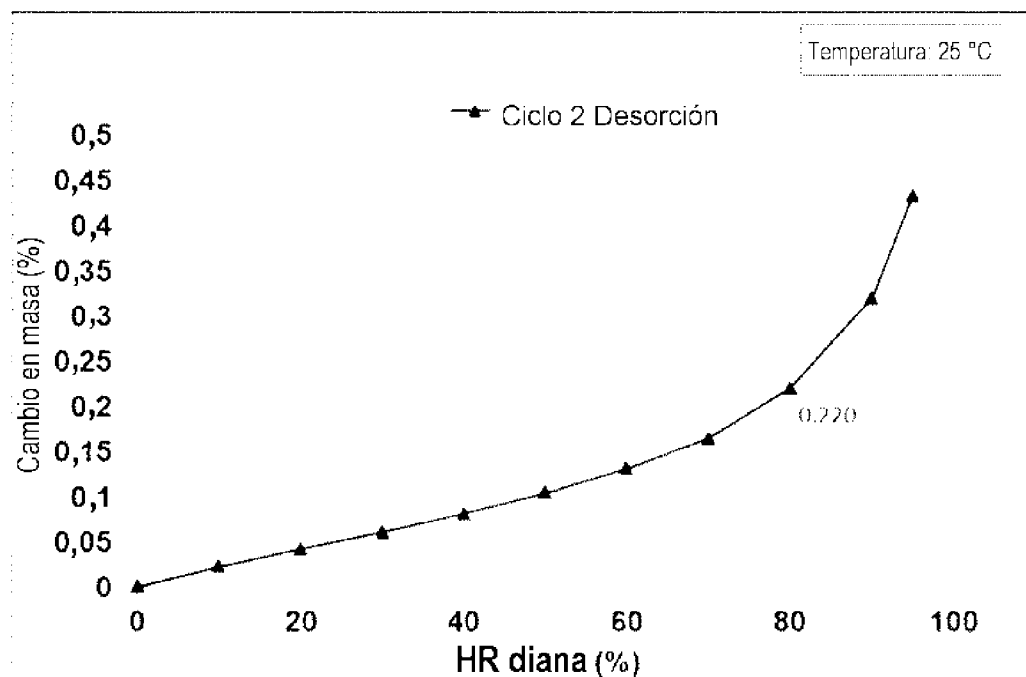


FIGURA 11

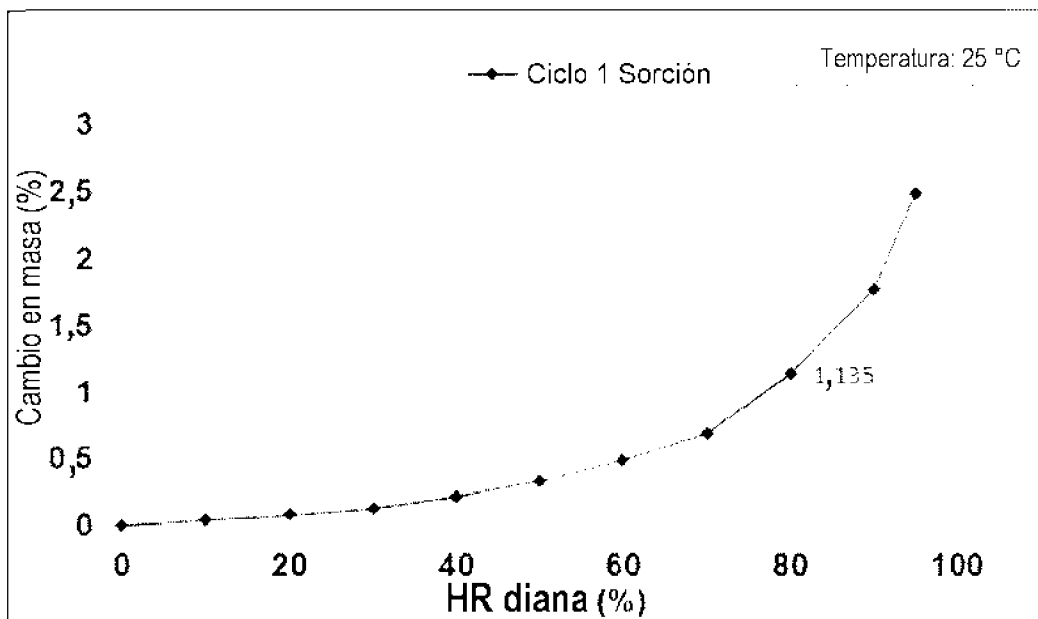


FIGURA 12

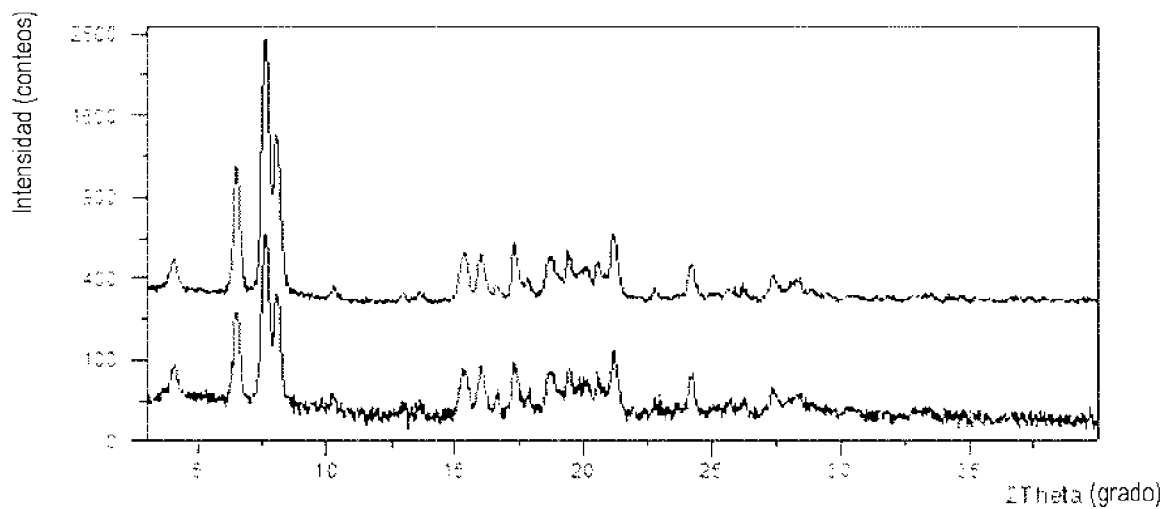


FIGURA 13

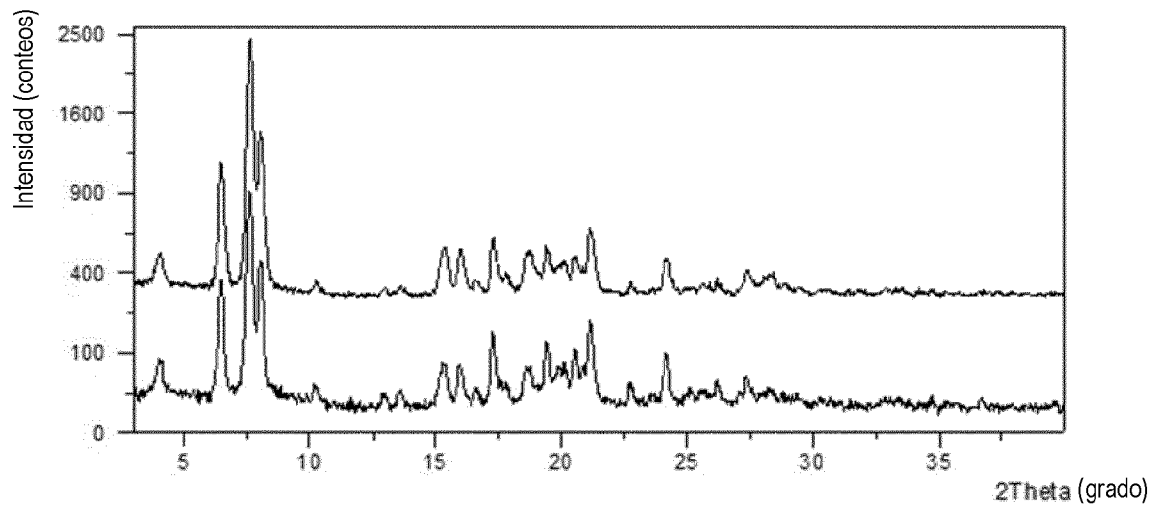


FIGURA 14

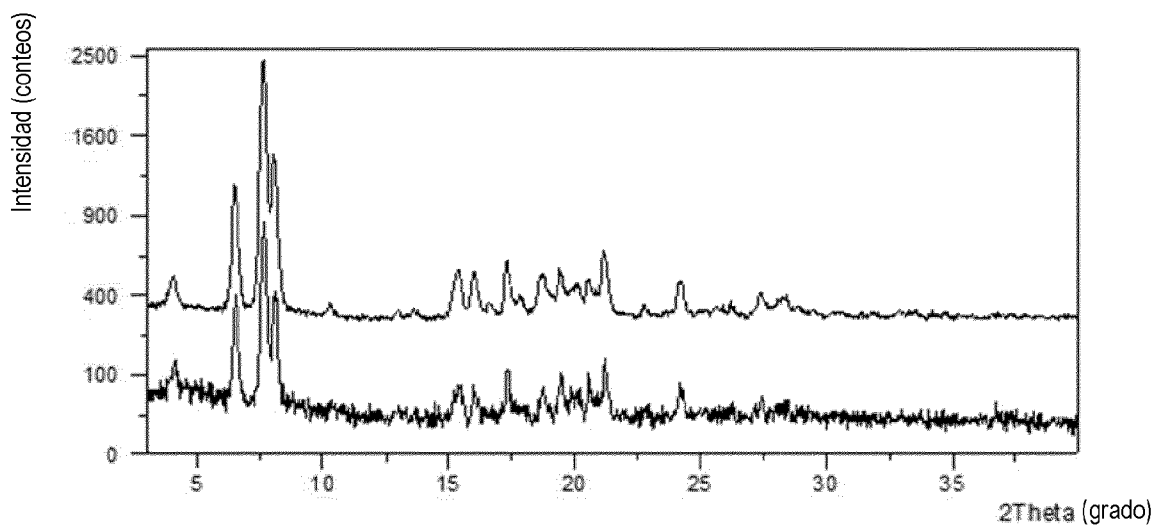


FIGURA 15

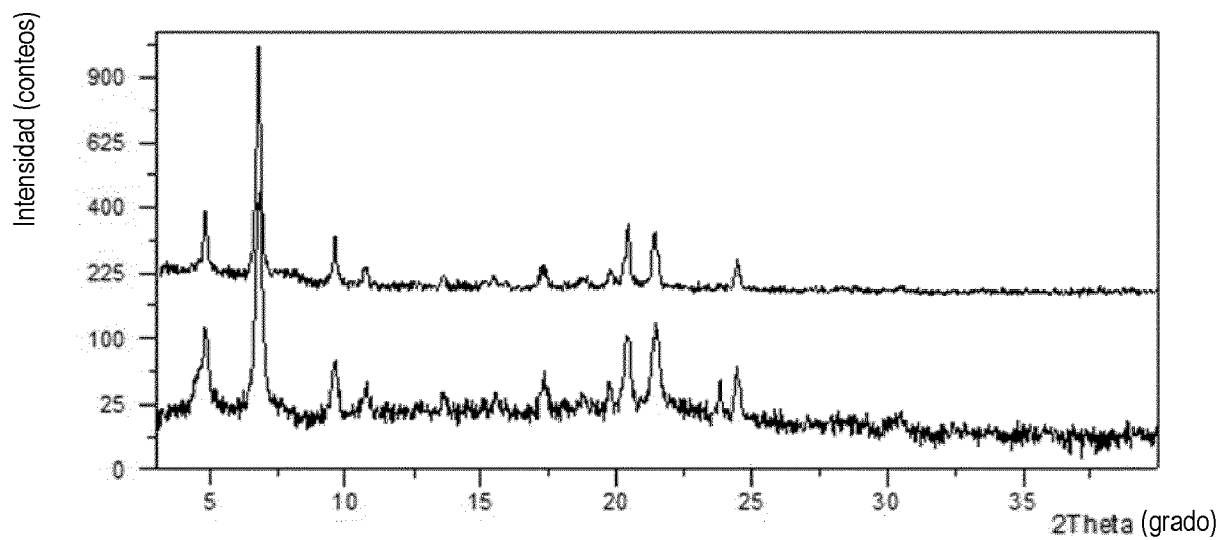


FIGURA 16

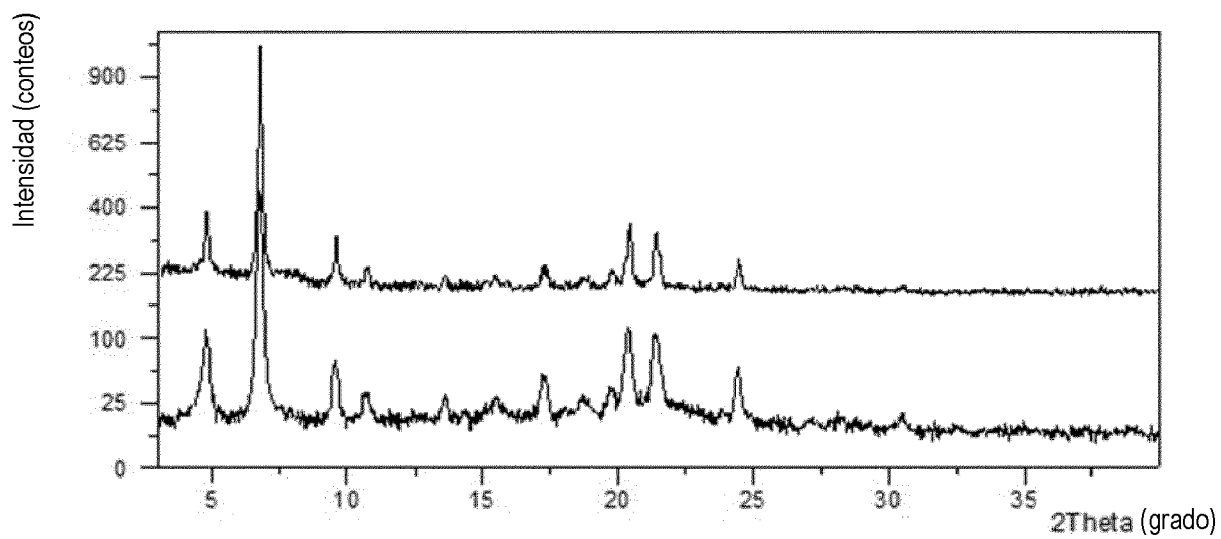


FIGURA 17

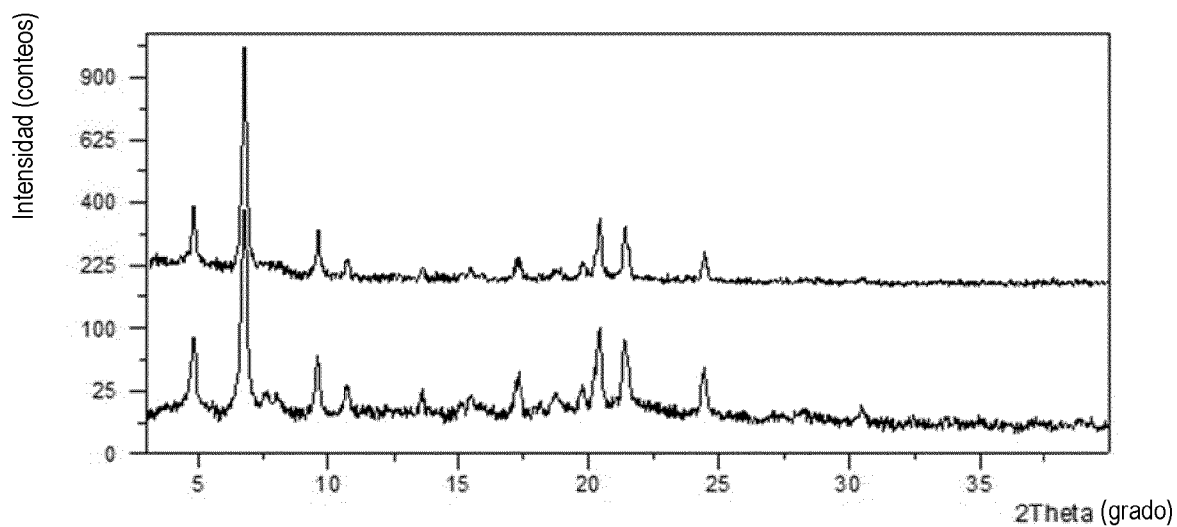


FIGURA 18

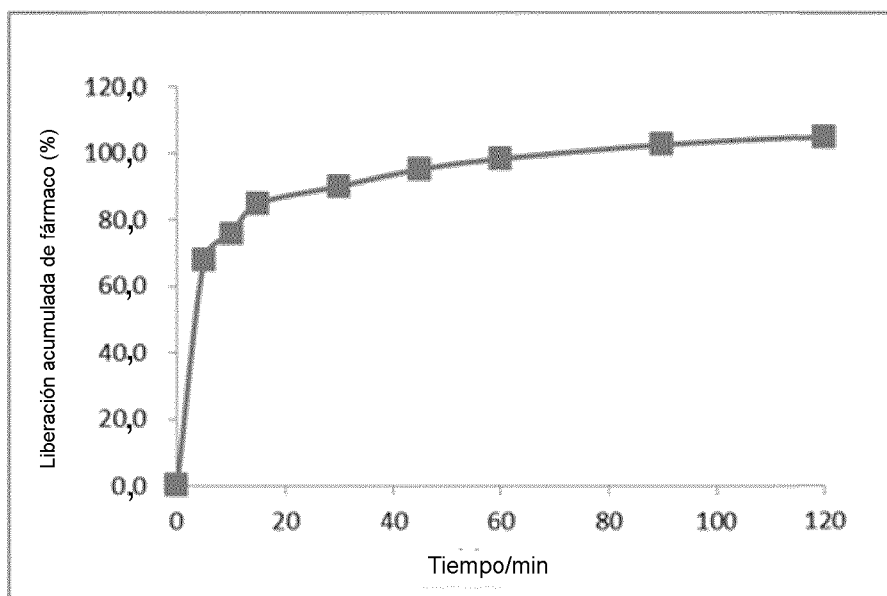


FIGURA 19