

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 972 010**

(51) Int. Cl.:

C07D 498/18 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2016 E 20202336 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2023 EP 3798222**

(54) Título: **Forma cristalina de base libre de lorlatinib**

(30) Prioridad:

31.07.2015 US 201562199418 P
20.06.2016 US 201662352349 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.06.2024

(73) Titular/es:

PFIZER INC. (100.0%)
66 Hudson Boulevard East
New York, NY 10001-2192, US

(72) Inventor/es:

BIRCH, MELISSA J.;
PENCHEVA, KLIMENTINA DIMITROVA;
MCALLISTER, STEPHEN MARK;
ROWLAND, MARTIN GREGORY y
SMALES, IAN LEONARD

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

ES 2 972 010 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

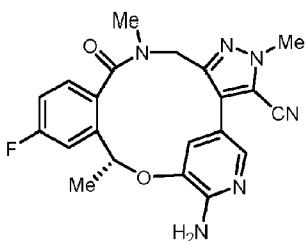
DESCRIPCIÓN

Forma cristalina de base libre de lorlatinib

Campo de la Invención

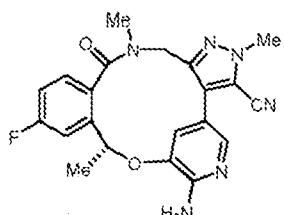
- 5 Esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende nueva forma cristalina de (10*R*)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-8,4-(metano)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaciclotetradecina-3-carbonitrilo (lorlatinib) base libre (Forma 7) y a esta composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en mamíferos.

Antecedentes de la Invención



(I)

- 10 Al compuesto (10*R*)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-8,4-(meteno) pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaciclotetradecina-3-carbonitrilo (PF-06463922), representado por la fórmula (II):



(II)

- 15 se le ha asignado la International Nonproprietary Name (INN) lorlatinib, como se describe en la WHO Drug Information, Vol. 29, No. 4, página 541 (2015). El lorlatinib es un inhibidor macrocíclico potente de las formas mutantes de resistencia y de tipo salvaje de la quinasa del linfoma anaplásico (KLA) y del receptor de tirosina quinasa del oncogén c-ros 1 (ROS1).

La preparación de la base libre de lorlatinib como un sólido amorfo se describe en la Publicación de Patente Internacional No. WO 2013/132376 y en la Patente Estadounidense No. 8,680,111. Las formas solvatadas de la base libre de lorlatinib se describen en la Publicación de Patente Internacional No. WO 2014/207606.

- 20 Los cánceres humanos comprenden una gama diversa de enfermedades que, en conjunto, son una de las principales causas de muerte en los países desarrollados de todo el mundo (American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta: American Cancer Society; 2005). La progresión de los cánceres es causada por una serie compleja de múltiples eventos genéticos y moleculares que incluyen mutaciones genéticas, translocaciones cromosómicas y anomalías cariotípicas (Hanahan & Weinberg, The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57-70). Aunque las causas 25 genéticas subyacentes del cáncer son diversas y complejas, se ha observado que cada tipo de cáncer exhibe rasgos comunes y capacidades adquiridas que facilitan su progresión. Estas capacidades adquiridas incluyen el crecimiento celular desregulado, la capacidad sostenida para reclutar vasos sanguíneos (es decir, angiogénesis) y la capacidad de las células tumorales para diseminarse localmente y hacer metástasis en sitios de órganos secundarios (Hanahan y Weinberg 2000). Por lo tanto, la capacidad de identificar nuevos agentes terapéuticos que inhiben dianas 30 moleculares que se alteran durante la progresión del cáncer o se dirigen a múltiples procesos que son comunes a la progresión del cáncer en una variedad de tumores presenta una necesidad insatisfecha significativa.

- Los receptores de tirosina quinasas (RTQ) desempeñan funciones fundamentales en los procesos celulares, incluida la proliferación, migración, metabolismo, diferenciación y supervivencia celular. La actividad de RTQ está estrictamente controlada en células normales. Las actividades de RTQ constitutivamente mejoradas a partir de la mutación puntual, 35 la amplificación y el reordenamiento de los genes correspondientes se han implicado en el desarrollo y progresión de muchos tipos de cáncer. (Gschwind et al., The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. Nat. Rev. Cancer 2004; 4, 361-370; Krause & Van Etten, Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 172-187).

La quinasa del linfoma anaplásico (ALK) es un receptor de tirosina quinasa, agrupado junto con la tirosina quinasa de leucocitos (LTK) en una subfamilia dentro de la superfamilia de receptores de insulina (IR). ALK se descubrió por primera vez como una proteína de fusión con nucleofosmina (NPM) en líneas celulares de linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) en 1994. (Morris et al., Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 1994; 263:1281-1284). NPM-ALK, que resulta de una translocación cromosómica, está implicada en la patogenia del linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) humano (Pulford et al., Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer. *J. Cell Physiol.*, 2004; 199: 330-58). Se han definido las funciones de la expresión aberrante de las proteínas químéricas ALK constitutivamente activas en la patogénesis del ALCL (Wan et. al., Anaplastic lymphoma kinase activity is essential for the proliferation and survival of anaplastic large cell lymphoma cells. *Blood*, 2006; 107:1617-1623). Posteriormente se han detectado otros reordenamientos cromosómicos que dan lugar a fusiones de ALK en ALCL (50-60 %), tumores miofibroblásticos inflamatorios (27 %) y cáncer de pulmón de células-no-pequeñas (NSCLC) (2-7 %). (Palmer et al., Anaplastic lymphoma kinase: signaling in development and disease. *Biochem. J.* 2009; 420:345-361).

El gen de fusión EML4-ALK, que comprende partes del gen de tipo proteína 4 (EML4) asociado a microtúbulos de equinodermo y el gen ALK, se descubrió por primera vez en muestras clínicas y líneas celulares archivadas de NSCLC. (Soda et al., Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer. *Nature* 2007; 448:561-566; Rikova et al., Cell 2007; 131:1190-1203). Se demostró que las variantes de fusión EML4-ALK transforman los fibroblastos NIH-3T3 y causan adenocarcinoma de pulmón cuando se expresan en ratones transgénicos, lo que confirma la potente actividad oncogénica de la quinasa de fusión EML4-ALK. (Soda et al., Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer. *Nature* 2007; 448:561-566; Rikova et al., Cell 2007; 131:1190-1203). También se han reportado mutaciones oncogénicas de ALK en casos familiares y esporádicos de neuroblastoma. (Caren et al., High incidence of DNA mutations and gene amplifications of the ALK gene in advanced sporadic neuroblastoma tumors. *Biochem. J.* 2008; 416:153-159).

ROS1 es un receptor de tirosina quinasa protooncogénico que pertenece a la subfamilia de receptores de insulina y está involucrado en los procesos de proliferación y diferenciación celular. (Nagarajan et al. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 83:6568-6572). ROS1 se expresa, en humanos, en células epiteliales de una variedad de tejidos diferentes. Se han encontrado defectos en la expresión y/o activación de ROS1 en glioblastoma, así como en tumores del sistema nervioso central (Charest et al., *Genes Chromos. Can.* 2003; 37(1): 58-71). Se han descrito alteraciones genéticas que involucran a ROS1 que dan como resultado proteínas de fusión aberrantes de la quinasa ROS1, incluida la translocación por eliminación de FIG-ROS1 en el glioblastoma ((Charest et al. (2003); Birchmeier et al. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84:9270-9274; y NSCLC (Rimkunas et al., Analysis of Receptor Tyrosine Kinase ROS1-Positive Tumors in Non-Small Cell Lung Cancer: Identification of FIG-ROS1 Fusion, *Clin Cancer Res* 2012; 18:4449-4457), la translocación de CD74-ROS1 en NSCLC (Rikova et al. (2007)) y colangiocarcinoma (Gu et al. *PLoS ONE* 2011; 6(1): e15640), y una forma activa truncada de ROS1 conocida por impulsar el crecimiento tumoral en ratones (Birchmeier et al. *Mol. Cell. Bio.* 1986; 6(9):3109-3115). Se han reportado fusiones adicionales, incluyendo TPM3-ROS1, SDC4-ROS1, EZR-ROS1 y LRIG3-ROS1, en muestras de tumores de pacientes con cáncer de pulmón (Takeuchi et al., RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer, *Nature Medicine* 2012; 18(3):378-381).

El inhibidor de ALK/ROS1/c-MET crizotinib fue aprobado en 2011 para el tratamiento de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico que es ALK positivo detectado por una prueba aprobada por la FDA. El crizotinib también ha demostrado eficacia en el tratamiento del NSCLC con translocaciones de ROS1. (Shaw et al. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. Presented at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, June 1-5, 2012). Clínicamente para otros inhibidores de tirosina quinasa, se han descrito mutaciones en ALK y ROS1 que confieren resistencia a los inhibidores de ALK (Choi et al., EML4-ALK Mutations in Lung Cancer that Confer Resistance to ALK Inhibitors, *N Engl J Med* 2010; 363:1734-1739; Awad et al., Acquired Resistance to Crizotinib from a Mutation in CD74-ROS1, *N Engl J Med* 2013; 368:2395-2401).

Por tanto, ALK y ROS1 son dianas moleculares atractivas para la intervención terapéutica del cáncer. Sigue existiendo la necesidad de identificar compuestos que tengan perfiles de actividad novedosos contra formas mutantes y de tipo salvaje de ALK y ROS1.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una nueva forma cristalina de base libre de lorlatinib (Forma 7) que tiene propiedades deseables, tales como alta cristalinidad, alta pureza, baja higroscopidad y disolución y propiedades mecánicas favorables. En particular, la Forma 7 proporciona una estabilidad física mejorada en la formulación del producto farmacéutico con respecto al solvato de ácido acético descrito en la Publicación de Patente Internacional No. WO 2014/207606. Tales formas solvatadas pueden presentar desafíos para el desarrollo de fármacos, en particular con respecto a la estabilidad física. Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de proporcionar composiciones farmacéuticas que comprendan formas nuevas que tengan propiedades fisicoquímicas deseables.

Sumario de la invención

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una nueva forma cristalina de base libre de lorlatinib (Forma 7). La Forma 7 de la base libre de lorlatinib se caracteriza por uno o más de los siguientes

procedimientos: (1) difracción de rayos X en polvo (DRXP) ($\theta\theta$); (2) espectroscopía Raman (cm^{-1}); (3) espectroscopía de RMN en estado sólido de ^{13}C (ppm); o (4) espectroscopía de RMN en estado sólido de ^{19}F (ppm).

En un primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina anhidra, no solvatada de (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaclotetradecin-3-carbonitrilo (lorlatinib) en base libre (Forma 7), que se caracteriza por tener un espectro de RMN en estado sólido de ^{19}F que comprende valores de resonancia (ppm) de -108,2 y -115,2 ppm \pm 0,2 ppm, con respecto a un patrón externo de 50/50 volumen/volumen de ácido trifluoroacético y agua, estableciendo sus resonancias en -76,54 ppm, y un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico.

La forma anhidra, no solvatada de la base libre de lorlatinib (Forma 7) comprendida en la composición farmacéutica de la invención también se caracteriza por tener:

- (1) un patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) ($\theta\theta$) que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco picos seleccionados del grupo que consta de los picos en la Tabla 1 en $^{\circ}\theta\theta \pm 0,2^{\circ}$ $\theta\theta$; b) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco picos seleccionados del grupo que consta de los picos característicos de la Tabla 1 en $^{\circ}\theta\theta \pm 0,2^{\circ}$ $\theta\theta$; o (c) picos a valores $\theta\theta$ esencialmente iguales a los mostrados en la Figura 1; o
- (2) un espectro Raman que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de número de onda (cm^{-1}) seleccionados del grupo que consta de los valores de la Tabla 2 en $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; (b) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de número de onda (cm^{-1}) seleccionados del grupo que consiste en los valores característicos de la Tabla 2 en $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; o (c) los valores del número de onda (cm^{-1}) son esencialmente los mismos que se muestran en la Figura 2; o
- (3) un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido (ppm) que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consta de los valores de la Tabla 3 en ppm $\pm 0,2$ ppm; (b) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consiste en los valores característicos de la Tabla 3 en ppm $\pm 0,2$ ppm; o (c) valores de resonancia (ppm) esencialmente iguales a los mostrados en la Figura 3;

o una combinación de cualquiera, dos o tres de las realizaciones anteriores (1)(a)-(c), (2)(a)-(c), o (3)(a)-(c), con el espectro de RMN en estado sólido de ^{19}F como se describe en este documento, siempre que no sean incompatibles entre sí.

En otro aspecto, la invención proporciona una base libre de lorlatinib (Forma 7), de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, incluido un humano.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la base libre de lorlatinib (Forma 7), de acuerdo con cualquiera de los aspectos o realizaciones descritos en el presente documento, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero.

En realizaciones frecuentes, el crecimiento celular anormal es cáncer. En una realización, el crecimiento celular anormal es cáncer mediado por ALK o ROS1. En algunas de tales realizaciones, el crecimiento celular anormal es cáncer mediado por ALK. En otras de tales realizaciones, el crecimiento celular anormal es cáncer mediado por ROS1. En realizaciones adicionales, el crecimiento celular anormal es cáncer mediado por al menos una tirosina quinasa alterada genéticamente, tal como una ALK alterada genéticamente o una quinasa ROS1 alterada genéticamente.

En algunas de estas realizaciones, el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer, cáncer de colon, cáncer de mama, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia aguda o crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma de tronco encefálico, o adenoma pituitario, y combinaciones de los mismos.

En otras de tales realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata refractario a hormonas, carcinoma papilar de células renales, adenocarcinoma colorrectal, neuroblastoma, linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) y cáncer gástrico. En realizaciones específicas, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). En realizaciones particulares, el cáncer es NSCLC mediado por ALK o ROS1, y más particularmente, NSCLC mediado por una ALK genéticamente alterada o una ROS1 alterada genéticamente.

Breve Descripción de los Dibujos

Figura 1. Patrón DRXP de base libre de lorlatinib (Forma 7).

Figura 2. Espectro FT-Raman de la base libre de lorlatinib (Forma 7).

Figura 3. Espectro de carbono CPMAS de la base libre de lorlatinib (Forma 7).

Figura 4. Espectro MAS de flúor de base libre de lorlatinib (Forma 7).

Figura 5. Patrón DRXP de comprimido de lactosa de base libre de lorlatinib (Forma 7).

5 Figura 6. Patrón DRXP del comprimido de fosfato de calcio dibásico (DCP) de base libre de lorlatinib (Forma 7).

Figura 7. Espectro FT-Raman del comprimido de lactosa de base libre de lorlatinib (Forma 7).

Figura 8. Espectro FT-Raman del comprimido DCP de base libre de lorlatinib (Forma 7).

Descripción detallada de la invención

10 La presente invención puede entenderse más fácilmente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada de las realizaciones de la invención y los Ejemplos incluidos en este documento. Debe entenderse que la terminología usada en este documento tiene el propósito de describir realizaciones específicas solamente y no pretende ser limitante. Además, debe entenderse que, a menos que se defina específicamente en el presente documento, la terminología utilizada en el presente documento debe recibir su significado tradicional como se conoce en la técnica relevante.

15 El término "aproximadamente" significa que tiene un valor que cae dentro de un estándar aceptado de error de la media, cuando lo considera un experto en la técnica.

Como se usa aquí, el término "esencialmente el mismo" significa que se tiene en cuenta la variabilidad típica de un procedimiento particular. Por ejemplo, con referencia a las posiciones de los picos de difracción de rayos X, el término "esencialmente el mismo" significa que se tiene en cuenta la variabilidad típica en la posición y la intensidad de los picos. Un experto en la técnica apreciará que las posiciones de los picos (20) mostrarán alguna variabilidad, típicamente hasta $\pm 0,2^\circ$. Además, un experto en la técnica apreciará que las intensidades relativas de los picos mostrarán variabilidad entre aparatos así como variabilidad debido al grado de cristalinidad, orientación preferida, superficie de la muestra preparada y otros factores conocidos por los expertos en la técnica, y deberían ser tomadas únicamente como medidas cualitativas. De manera similar, los valores del número de onda del espectro Raman (cm^{-1}) muestran variabilidad, típicamente hasta $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$, mientras que el espectro de RMN en estado sólido (ppm) de ^{13}C y ^{19}F muestra variabilidad, típicamente hasta $\pm 0,2 \text{ ppm}$.

El término "cristalino", como se usa en este documento, significa que tiene una disposición de moléculas o planos de caras externas que se repiten regularmente. Las formas cristalinas pueden diferir con respecto a la estabilidad termodinámica, los parámetros físicos, la estructura de rayos x y los procesos de preparación.

30 El término "amorfo" se refiere a un estado sólido desordenado.

El término "solvato", como se usa en este documento, significa que tiene en una superficie, en una red o en una superficie y en una red, una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente tal como agua, ácido acético, metanol, etc., o mezclas de los mismos, unidos por fuerzas intermoleculares no covalentes. El término "hidrato" puede usarse específicamente para describir un solvato que comprende agua.

35 El término "anhidro", como se usa en este documento, significa una forma cristalina que contiene menos de aproximadamente 1 % (p/p) de humedad adsorbida de acuerdo con se determina mediante procedimientos estándar, tales como un análisis de Karl Fisher.

La invención descrita en el presente documento se puede poner en práctica de manera adecuada en ausencia de cualquier elemento o elementos no descritos específicamente en el presente documento. Así, por ejemplo, en cada 40 caso de la presente memoria, cualquiera de los términos "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" puede reemplazarse con cualquiera de los otros dos términos.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende base libre de lorlatinib (Forma 7) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Como se describe en este documento, la Forma 7 es una forma cristalina anhidra, no solvatada de base libre de lorlatinib que tiene estabilidad física, capacidad de fabricación y propiedades mecánicas que son favorables para su uso en formulaciones farmacéuticas. Los procedimientos descritos en el presente documento proporcionan una base libre de lorlatinib (Forma 7) que es sustancialmente pura y está libre de formas alternativas, incluidas las formas solvatadas descritas anteriormente.

Como se describe en el presente documento, la Forma 7 se caracterizó por DRXP, espectroscopía Raman y espectroscopía de RMN en estado sólido ^{13}C y ^{19}F . Dichas formas cristalinas se pueden caracterizar adicionalmente mediante técnicas adicionales, tales como Espectroscopía Infrarroja con Transformadas de Fourier (IRTF), Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB), Análisis Termogravimétrico (ATG) o Análisis Térmico Diferencial (ATD).

- En algunas realizaciones de cada uno de los aspectos de la invención, la base libre de lorlatinib (Forma 7) se caracteriza por su patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP). En otras realizaciones de cada uno de los aspectos de la invención, la base libre de lorlatinib (Forma 7) se caracteriza por su espectro Raman. En otras realizaciones de cada uno de los aspectos de la invención, la base libre de lorlatinib (Forma 7) se caracteriza por su espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido. En otras realizaciones más de cada uno de los aspectos de la invención, la base libre de lorlatinib (Forma 7) se caracteriza por su espectro de RMN en estado sólido ^{19}F .
- 5 En realizaciones adicionales, la base libre de lorlatinib (Forma 7) se caracteriza por una combinación de dos, tres o cuatro de estos procedimientos. Aquí se proporcionan combinaciones ejemplares que incluyen dos o más de las siguientes: patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) (20); valores del número de onda del espectro Raman (cm^{-1}); espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C (ppm); o espectro de RMN en estado sólido de ^{19}F (ppm). Se entenderá que pueden usarse otras combinaciones de dos, tres o cuatro técnicas para caracterizar de forma única la base libre de lorlatinib (Forma 7) descrita en el presente documento.
- 10 En una realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un patrón DRXP que comprende uno o más picos a valores 2θ seleccionados del grupo que consta de: 9,6, 10,1, 14,3, 16,2 y $17,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un patrón DRXP que comprende dos o más picos a valores 2θ seleccionados del grupo que consta de: 9,6, 10,1, 14,3, 16,2 y $17,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un patrón DRXP que comprende tres o más picos a valores 2θ seleccionados del grupo que consiste en: 9,6, 10,1, 14,3, 16,2 y $17,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.
- 15 En otra realización, la Forma 7 tiene un patrón DRXP que comprende picos a valores 2θ de: 9,6, 10,1 y $16,2^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. En algunas de tales realizaciones, la Forma 7 tiene un patrón DRXP que comprende además un pico en el valor 2θ de: $17,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. En otras de tales realizaciones, la Forma 7 tiene un patrón DRXP que comprende además un pico en el valor 2θ de: $14,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.
- 20 En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un patrón de DRXP que comprende un pico a un valor 2θ de: $9,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$. En otra realización, la Forma 7 tiene un patrón de DRXP que comprende un pico a un valor 2θ de: $10,1^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. En otra realización, la Forma 7 tiene un patrón de DRXP que comprende un pico a un valor 2θ de: $16,2^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. En otra realización, la Forma 7 tiene un patrón de DRXP que comprende un pico a valores 2θ de: $17,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. En otra realización, la Forma 7 tiene un patrón de DRXP que comprende un pico a valores 2θ de: 9,6 y $10,1^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.
- 25 En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un patrón de DRXP que comprende picos a valores 2θ de: 9,6, 10,1, 16,2 y $17,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un patrón de DRXP que comprende picos a valores 2θ de: 9,6, 10,1, 14,3 y $16,2^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. En aún otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un patrón de DRXP que comprende picos a valores 2θ de: 9,6, 10,1, 14,3, 16,2 y $17,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. En algunas de tales realizaciones, el patrón de DRXP además comprende uno o más picos adicionales a valores 2θ seleccionados del grupo que consiste en los picos de la Tabla 1.
- 30 35 En realizaciones específicas, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un patrón de DRXP que comprende: picos a valores 2θ esencialmente los mismos que se muestran en la Figura 1.
- 40 En una realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un espectro Raman que comprende dos o más valores de número de onda (cm^{-1}) seleccionados del grupo que consta de: 774, 1553, 1619, 2229 y $2240\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un espectro Raman que comprende dos o más valores de número de onda (cm^{-1}) seleccionados del grupo que consta de: 774, 1553, 1619, 2229 y $2240\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un espectro Raman que comprende tres o más valores de número de onda (cm^{-1}) seleccionados del grupo que consta de: 774, 1553, 1619, 2229 y $2240\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$.
- 45 50 En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un espectro Raman que comprende valores de número de onda (cm^{-1}) de: 2229 y $2240\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un espectro Raman que comprende un valor de número de onda (cm^{-1}) de: $2229\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un espectro Raman que comprende un valor de número de onda (cm^{-1}) de: $2240\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$. En algunas de tales realizaciones, la Forma 7 tiene un espectro Raman que comprende además el valor del número de onda (cm^{-1}) de: $1619\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$. En otras de tales realizaciones, la Forma 7 tiene un espectro Raman que comprende además el valor del número de onda (cm^{-1}) de: $1553\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$. En todavía otras de tales realizaciones, la Forma 7 tiene un espectro Raman que comprende además el valor del número de onda (cm^{-1}) de: $774\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$.
- 55 En otra realización, la Forma 7 tiene un espectro Raman que comprende valores de número de onda (cm^{-1}) de 1619, 2229 y $2240\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la Forma 7 tiene un espectro Raman que comprende valores de número de onda (cm^{-1}) de: 1553, 2229 y $2240\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$. En otra realización más, la Forma 7 tiene un espectro Raman que comprende valores de número de onda (cm^{-1}) de: 774, 2229 y $2240\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$. En una realización adicional, la Forma 7 tiene un espectro Raman que comprende valores de número de onda (cm^{-1}) de: 774, 1619, 2229 y $2240\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$. En otra realización, la Forma 7 tiene un espectro Raman que comprende valores de número de onda (cm^{-1})

¹⁾ de: 774, 1553, 2229 y 2240 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹. En otra realización más, la Forma 7 tiene un espectro Raman que comprende valores de número de onda (cm⁻¹) de: 774, 1553, 1619, 2229 y 2240 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹.

En realizaciones específicas, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un espectro Raman que comprende valores de número de onda (cm⁻¹) esencialmente los mismos que se muestran en la Figura 2.

- 5 En una realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un espectro de RMN en estado sólido de ¹³C que comprende uno o más valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consta de: 25,8, 39,1, 112,3, 117,7 y 142,1 ppm ± 0,2 ppm. En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un espectro de RMN en estado sólido de ¹³C que comprende dos o más valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consiste en: 25,8, 39,1, 112,3, 117,7 y 142,1 ppm ± 0,2 ppm. En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un espectro de RMN en estado sólido de ¹³C que comprende tres o más valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consta en 25,8, 39,1, 112,3, 117,7 y 142,1 ppm ± 0,2 ppm.
- 10

En algunas realizaciones, la Forma 7 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ¹³C que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 39,1 y 142,1 ppm ± 0,2 ppm. En algunas de tales realizaciones, la Forma 7 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ¹³C que comprende además el valor de resonancia (ppm) de: 112,3 ppm ± 0,2 ppm. En otras de tales realizaciones, la Forma 7 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ¹³C que comprende además el valor de resonancia (ppm) de: 25,8 ppm ± 0,2 ppm. En aún otras de tales realizaciones, la Forma 7 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ¹³C que comprende además el valor de resonancia (ppm) de: 117,7 ppm ± 0,2 ppm.

15 En otra realización, la Forma 7 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ¹³C que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 39,1, 112,3 y 142,1 ppm ± 0,2 ppm. En otra realización, la Forma 7 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ¹³C que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 25,8, 39,1 y 142,1 ppm ± 0,2 ppm. En otra realización, la Forma 7 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ¹³C que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 39,1, 117,7 y 142,1 ppm ± 0,2 ppm. En otra realización, la Forma 7 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ¹³C que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 25,8, 39,1, 112,3, 117,7 y 142,1 ppm ± 0,2 ppm.

20 25 En realizaciones específicas, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un espectro de RMN en estado sólido de ¹³C (ppm) que comprende valores de resonancia (ppm) esencialmente iguales a los mostrados en la Figura 3.

En una realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un espectro de RMN en estado sólido ¹⁹F que comprende uno o más valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consta en: -108,2 y -115,2 ppm ± 0,2 ppm.

30 35 En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un espectro de RMN en estado sólido ¹⁹F que comprende un valor de resonancia (ppm) de: -115,2 ppm ± 0,2 ppm. En otra realización, la Forma 7 tiene un espectro de RMN en estado sólido ¹⁹F (ppm) que comprende un valor de resonancia (ppm) de: -108,2 ppm ± 0,2 ppm. En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un espectro de RMN en estado sólido ¹⁹F que comprende valores de resonancia (ppm) de: -108,2 y -115,2 ppm ± 0,2 ppm.

En otra realización, la Forma 7 tiene un espectro de RMN en estado sólido de ¹⁹F (ppm) que comprende valores de resonancia (ppm) esencialmente los mismos que se muestran en la Figura 4.

40 En realizaciones adicionales, la base libre de lorlatinib (Forma 7) se caracteriza por una combinación del espectro de RMN en estado sólido de ¹⁹F como se describe en este documento con una, dos o tres de las realizaciones descritas anteriormente que no son incompatibles entre sí. Más adelante se proporcionan realizaciones ejemplares que pueden usarse para caracterizar de forma única la Forma 7 de la base libre de lorlatinib.

En una realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un espectro de RMN en estado sólido de ¹⁹F que comprende valores de resonancia (ppm) de -115,2 y -108,2 ppm ± 0,2 ppm.

45 En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene adicionalmente un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores 2 of de: 9,6, 10,1 y 16,2 °2θ ± 0,2 °2θ.

En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene adicionalmente un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores 2θ de: 9,6, 10,1, 16,2 y 17,3°2θ ± 0,2 °2θ.

50 En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene adicionalmente un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en un valor 2θ de: 9,6, 10,1, 16,2, 14,3 y 17,3°2θ ± 0,2 °2θ.

En una realización adicional, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene además: (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a un valor 2θ de: 9,6, 10,1, 16,2 °2θ ± 0,2 °2θ; y (b) un espectro Raman que comprende valores de número de onda (cm⁻¹) de: 2229 y 2240 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹.

En otra realización más, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene además: (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores 2θ de: 9,6, 10,1 y $16,2^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; y (b) un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende valores de resonancia (ppm) de: 39,1 y $142,1\text{ ppm} \pm 0,2\text{ ppm}$.

En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene adicionalmente un espectro a Raman que comprende 5 valores de número de onda (cm^{-1}) de: 2229 y $2240\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$.

En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene adicionalmente un espectro Raman que comprende valores de número de onda (cm^{-1}) de: 1619 , 2229 y $2240\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$.

En otra realización más, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene adicionalmente un espectro Raman que comprende valores de número de onda (cm^{-1}) de: 1553 , 1619 , 2229 y $2240\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$.

10 En otra realización más, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene adicionalmente un espectro Raman que comprende valores de número de onda (cm^{-1}) de: 774 , 1553 , 1619 , 2229 y $2240\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$.

En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene además: (a) un espectro Raman que comprende valores de número de onda (cm^{-1}) de: 2229 y $2240\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$; y (b) un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende valores de resonancia (ppm) de: 39,1 y $142,1\text{ ppm} \pm 0,2\text{ ppm}$.

15 En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene además un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido que comprende valores de resonancia (ppm) de: 39,1 y $142,1\text{ ppm} \pm 0,2\text{ ppm}$.

En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene adicionalmente un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende valores de resonancia (ppm) de: 39,1, $112,3$ y $142,1\text{ ppm} \pm 0,2\text{ ppm}$.

20 En otra realización, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene además un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido que comprende valores de resonancia (ppm) de: $25,8$, $39,1$, $112,3$ y $142,1\text{ ppm} \pm 0,2\text{ ppm}$.

En otra realización más, la base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene adicionalmente un espectro de RMN en estado sólido de ^{13}C que comprende valores de resonancia (ppm) de: $25,8$, $39,1$, $112,3$, $117,7$ y $142,1\text{ ppm} \pm 0,2\text{ ppm}$.

25 La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una base libre de lorlatinib (Forma 7) caracterizada de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica de la invención para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, preferiblemente un humano.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en este documento, se refiere a la cantidad de un compuesto que se administra y que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. En referencia al tratamiento del cáncer, una cantidad terapéuticamente efectiva se refiere a aquella cantidad que tiene el efecto de (1) reducir el tamaño del tumor, (2) inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto, preferiblemente detener) la metástasis del tumor, (3) inhibir hasta cierto punto (es decir, ralentizar hasta cierto punto, preferiblemente detener) el crecimiento del tumor o la invasividad del tumor, y/o (4) aliviar en cierto grado (o, preferiblemente, eliminar) uno o más signos o síntomas asociados con el cáncer.

35 Como se usa en este documento, "mamífero" se refiere a un sujeto humano o animal. En determinadas realizaciones preferidas, el mamífero es un humano.

El término "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección a los que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa aquí, a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar en el sentido de "tratar" como se define inmediatamente más arriba. El término "tratar" también incluye el tratamiento adyuvante y neoadyuvante de un sujeto.

40 "Crecimiento celular anormal", como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto). El crecimiento celular anormal puede ser benigno (no canceroso) o maligno (canceroso). En realizaciones frecuentes de los procedimientos proporcionados en este documento, el crecimiento celular anormal es cáncer.

45 Como se usa en este documento, "cáncer" se refiere a cualquier crecimiento o tumor maligno y/o invasivo causado por un crecimiento celular anormal. El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, un cáncer primario que se origina en un sitio específico del cuerpo, un cáncer metastásico que se ha diseminado desde el lugar donde comenzó a otras partes del cuerpo, una recurrencia del cáncer primario original después de la remisión, y un segundo cáncer primario que es un nuevo cáncer primario en una persona con antecedentes de cáncer previo de tipo diferente al anterior.

En algunas realizaciones, el crecimiento celular anormal es cáncer mediado por una quinasa de linfoma anaplásico (ALK). En algunas de tales realizaciones, la ALK es una ALK alterada genéticamente. En otras realizaciones, el crecimiento celular anormal es cáncer mediado por la quinasa ROS1. En algunas de tales realizaciones, la quinasa ROS1 es una quinasa ROS1 alterada genéticamente. En realizaciones frecuentes, el crecimiento celular anormal es cáncer, en particular NSCLC. En algunas de tales realizaciones, el NSCLC está mediado por ALK o ROS1. En realizaciones específicas, el cáncer de NSCLC está mediado por ALK alterado genéticamente o ROS1 alterado genéticamente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral tal como comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como pomada o crema o para administración rectal como supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración única de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

Formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Tales formas de dosificación pueden tamponarse adecuadamente, si se desea.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o agentes de relleno inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, para la administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con diversos desintegrantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, los agentes lubricantes como el estearato de magnesio, el lauril sulfato de sodio y el talco son a menudo útiles para la formación de comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina llenas blandas y duras. Los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones o elíxires acuosos para la administración oral, el compuesto activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilen glicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

Los procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos o serán evidentes para los expertos en esta técnica. Para buscar ejemplos, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

Ejemplos

Los ejemplos y preparaciones proporcionados más adelante ilustran y ejemplifican adicionalmente aspectos y realizaciones particulares de la invención.

Procedimiento General 1. Difracción de rayos X en polvo (DRXP)

Los datos de DRXP en la Figura 1 se recopilaron de acuerdo con el siguiente protocolo general.

Procedimiento instrumental:

Los patrones de DRXP se recolectaron en un difractómetro de rayos X en polvo Bruker-AXS Ltd. D4 equipado con un cambiador automático de muestras, un goniómetro theta-theta, una rendija de divergencia automática del haz y un detector PSD Vantec-1. El voltaje y el amperaje del tubo de rayos X se establecieron en 40 kV y 40 mA respectivamente. El difractómetro se alineó y se realizó una verificación de calibración utilizando un material de referencia de corindón el día de la recolección de datos. Los datos se recolectaron en la longitud de onda de Cu usando un tamaño de paso de 0,018 grados y un tiempo de exploración de 11,3 horas de exploración de 2,0 a 65,0 grados 2-theta. Los polvos de muestra se prepararon colocando el polvo en un soporte de fondo bajo ligeramente engrasado. El polvo de la muestra se prensó con un portaobjetos de vidrio para garantizar que se lograra una altura de muestra adecuada y se girara durante la recolección. Los datos se recopilaron utilizando el software Bruker DIFFRAC y el análisis se realizó con el software DIFFRAC EVA (Versión 3,1).

Los patrones de DRXP recopilados se importaron al software Bruker DIFFRAC EVA. El patrón de DRXP medido para la Forma 7 del ingrediente farmacéutico activo (API) se alineó con el patrón simulado de los datos de monocristales antes de seleccionar las posiciones de los picos. Se realizó una búsqueda de picos utilizando el software Bruker. La selección de picos se verificó cuidadosamente para asegurar que todos los picos habían sido capturados y todas las posiciones de los picos se habían asignado con precisión.

Procedimiento de recolección de picos:

La selección de picos se logró utilizando el algoritmo de búsqueda de picos en el software EVA (Versión 3,1). Se utilizó un valor de umbral de 1 y un valor de anchura de 0,27 (máximo 0,55, mínimo 0,02) para realizar asignaciones de picos preliminares. El resultado de las asignaciones automatizadas se verificó visualmente para asegurar su validez y los ajustes se hicieron manualmente si era necesario. Las intensidades de los picos se normalizaron en relación con el

- 5 pico de intensidad más alta que equivale al 100 %. Generalmente se eligieron picos con una intensidad relativa de \geq 2 %. Se aplica a estos datos un error típico de $\pm 0,2^\circ$ 2-theta en la posición máxima. El error menor asociado con esta medición puede ocurrir como resultado de una variedad de factores que incluyen: (a) preparación de la muestra (por ejemplo, altura de la muestra), (b) instrumento, (c) calibración, (d) operador (incluidos los errores presentes) al determinar las ubicaciones de los picos), y (e) la naturaleza del material (por ejemplo, orientación preferida y errores de transparencia). Por lo tanto, se considera que los picos tienen un error asociado típico de $\pm 0,2^\circ$ 2-theta. Cuando se considera que dos picos de la lista se superponen ($\pm 0,2^\circ$ 2-theta), el pico menos intenso se ha eliminado de la lista. Los picos que existen como hombros, en un pico adyacente de mayor intensidad, también se han eliminado de la lista de picos.

- 10 15 Idealmente, el patrón en polvo debe alinearse con una referencia. Este podría ser el patrón en polvo simulado de la estructura cristalina de la misma forma, o un patrón interno, por ejemplo sílice. El patrón DRXP medido para la Forma 7 de la API usado para generar el listado de picos en la Tabla 1 se alineó con el patrón simulado de la estructura monocrystalina.

Procedimiento General 2. Espectroscopía Raman

Los datos espectrales Raman de la Figura 2 se recopilaron de acuerdo con el siguiente protocolo general.

20 Procedimiento instrumental:

Los espectros Raman se recolectaron usando un módulo RAM II FT Raman conectado a un espectrómetro Vertex 70 IRTF (Bruker, Reino Unido). El instrumento está equipado con un láser Nd:YAG de 1064 nm y un detector de germanio enfriado con nitrógeno líquido. Antes de la adquisición de datos, se realizaron verificaciones de rendimiento y calibración del instrumento utilizando una fuente de luz blanca y referencias de poliestireno y naftaleno.

- 25 Las muestras se analizaron en tubos de RMN truncados (5 mm de diámetro) que se centrifugaron durante la recolección espectral. La señal Raman retrodispersada de la muestra en el rotador se optimizó y los espectros de cada muestra se adquirieron utilizando los siguientes parámetros:

Potencia del láser:	500 mW
Resolución espectral:	2 cm ⁻¹
Rango de colección:	4000 - 50 cm ⁻¹
Número de escaneos:	512
Función de apodización:	Blackman-Harris 4 períodos

La variabilidad en las posiciones de los picos en esta configuración experimental está dentro de ± 2 cm⁻¹.

Procedimiento de recolección de picos

- 30 Antes de la selección de picos, la escala de intensidad de la señal Raman dispersa de Stokes se normalizó a 1,00. Más adelante, se identificaron las posiciones de los picos utilizando la función de selección de picos en el software GRAMS/AI v,9,1 (Thermo Fisher Scientific) con el umbral establecido en 0,007.

Los picos con intensidades relativas entre 1,00 y 0,75, 0,74 y 0,30 e inferiores a 0,29 se etiquetaron como fuerte, medio y débil, respectivamente.

- 35 Se espera que, dado que FT-Raman y Raman dispersivo son técnicas similares, las posiciones de los picos informadas aquí para los espectros FT-Raman serían consistentes con las que se observarían usando una medición Raman dispersiva, asumiendo una calibración apropiada del instrumento.

Procedimiento General 3. Espectroscopía de RMN en estado sólido (ssRMN):

- 40 Los datos de carbono CPMAS y flúor MAS ssRMN en las Figuras 3 y 4 se recolectaron de acuerdo con el siguiente protocolo general.

Procedimiento instrumental:

- 45 El análisis de RMN en estado sólido (ssRMN) se realizó a temperatura y presión ambiente en una sonda CPMAS Bruker-BioSpin colocada en un espectrómetro de RMN Bruker-BioSpin Avance III 500 MHz (frecuencia ¹H). El rotor empaquetado se orientó en el ángulo mágico y se hizo girar a 14,5 kHz. El espectro de carbono ssRNM se recogió usando un experimento de giro de ángulo mágico de polarización cruzada desacoplado de protones. Se aplicó un campo de desacoplamiento de protones modulado en fase de 80-90 kHz durante la adquisición espectral. El tiempo

de contacto de polarización cruzada se estableció en 2 ms y el retardo de reciclado en 5 segundos. Se ajustó el número de exploraciones para obtener una relación señal/ruido adecuada. Se hizo referencia al espectro de carbono usando un estándar externo de adamantano cristalino, estableciendo su resonancia de campo ascendente en 29,5 ppm (de acuerdo con se determina a partir de TMS puro). El espectro de ssRMN de flúor se recolectó usando un experimento de giro de ángulo mágico de polarización directa desacoplado de protones. Se aplicó un campo de desacoplamiento de protones modulado en fase de 80-90 kHz durante la adquisición espectral. La demora de reciclaje se estableció en 60 segundos. Se ajustó el número de exploraciones para obtener una relación señal/ruido adecuada. Se hizo referencia a la escala de desplazamiento químico del flúor usando un experimento de polarización directa en un patrón externo de 50/50 volumen/volumen de ácido trifluoroacético y agua, estableciendo sus resonancias en -76,54 ppm.

10 Procedimiento de recolección de picos:

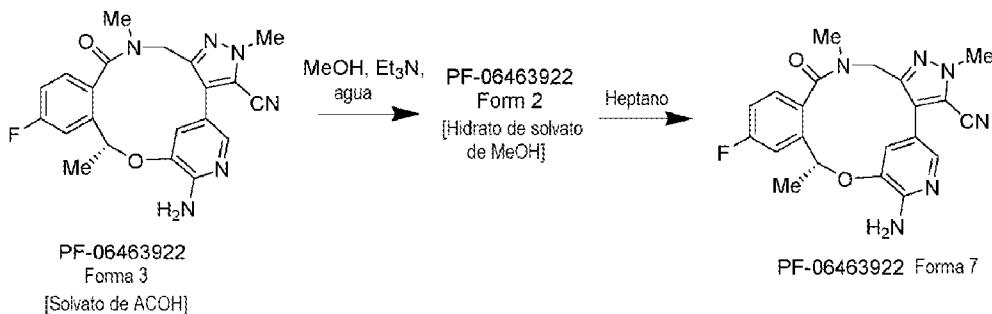
La selección automática de picos se realizó utilizando el software Bruker-BioSpin TopSpin versión 3,2. Generalmente, se utilizó un valor umbral del 5 % de intensidad relativa para seleccionar picos de forma preliminar. La salida de la selección automática de picos se verificó visualmente para garantizar la validez y se realizaron ajustes manualmente si era necesario.

15 Aunque en este documento se informan valores máximos de RMN en estado sólido de ^{13}C y ^{19}F específicos, existe un rango para estos valores máximos debido a diferencias en los instrumentos, las muestras y la preparación de las muestras. Esta es una práctica común en la técnica de la RMN en estado sólido debido a la variación inherente a los valores máximos. Una variabilidad típica para un valor del eje x de desplazamiento químico de ^{13}C y ^{19}F es del orden de más o menos 0,2 ppm para un sólido cristalino. Las alturas de los picos de RMN en estado sólido indicadas en el 20 presente documento son intensidades relativas. Las intensidades de RMN en estado sólido pueden variar de acuerdo con la configuración real de los parámetros experimentales y el historial térmico de la muestra.

Ejemplo 1

Preparación a Escala de Laboratorio de la Forma 7 de (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaciclotradecina-3-carbonitrilo (Iorlatinib) Base libre

25



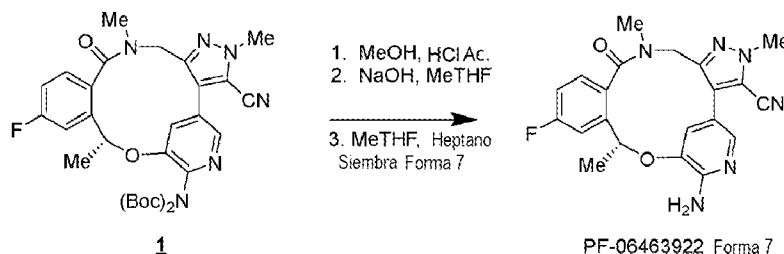
La Forma 7 de la base libre de Iorlatinib se preparó por desolvatación del solvato de ácido acético de Iorlatinib (Forma 3), preparado como se describe en la Publicación de Patente Internacional No. WO 2014/207606, a través de una forma intermedia solvato de metanol hidrato de Iorlatinib (Forma 2).

30 El solvato de ácido acético de Iorlatinib (Forma 3) (5 g, 10,72 mmol) se suspendió en metanol (10 mL/g, 1235,9 mmol) a temperatura ambiente en un matraz Easymax con agitación magnética al que se le añadió trietilamina (1,2 equiv., 12,86 mmol) se añadió durante 10 minutos. La solución resultante se calentó a 60°C y se añadió agua (12,5 mL/g, 3469,3 mmol) durante 10 minutos, mientras se mantenía una temperatura de 60°C. La cristalización se inició raspando el interior del recipiente de vidrio para formar una suspensión de rápida precipitación que se trituró para hacer móvil el sistema. Despues, la suspensión se enfrió a 25°C durante 1 hora, luego se enfrió a 5°C y se granuló durante 4 horas. La suspensión blanca se filtró y se lavó con 1 mL/g de agua helada/metanol (1:1) y despues se secó al vacío a 50°C durante la noche para proporcionar la Forma 2 de solvato hidrato de metanol de Iorlatinib.

Más adelante, se preparó la Forma 7 mediante una nueva suspensión de la Forma 2 hidrato de solvato de metanol de Iorlatinib en heptano. Se pesaron 100 mg de Iorlatinib Forma 2 en un vial de 7,088 g y se añadieron 3 mL de heptano. 40 La mezcla se suspendió a temperatura ambiente en un mezclador de rodillo durante 2 horas. La conversión de forma se confirmó mediante DRXP que reveló un cambio de forma completo a la Forma 7 de la base libre de Iorlatinib.

Ejemplo 2

Preparación Alternativa de la Forma 7 de (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaciclotradecina-3-carbonitrilo(lorlatinib) Base Libre



En un reactor Easymax de 100 mL equipado con un agitador superior, se añadió el macrociclo 1 protegido con bis-Boc (preparado como se describe en la Publicación de Patente Internacional No. WO 2014/207606 en el Ejemplo 4) (7 g, 10 mmol) y metanol (28 mL; 4 mL/g de PF-06668559). La suspensión se calentó a 60°C y se trató con ácido clorhídrico 6N (9 mL, 54 mmol) y se mantuvo durante 3 horas. Una vez que se determinó que la reacción se había completado, la mezcla se enfrió a 40°C y se trató con hidróxido de sodio 1N (39mL, 39 mmol) para neutralizar parcialmente la mezcla. La mezcla se trató con 2-metiltetrahidrofurano (53 mL), seguido de neutralización a pH 7 con hidróxido de sodio 1 N (13,5 mL, 13,5 mmol). La mezcla se trató con cloruro de sodio (10,1 g, 173 mmol) y se calentó a 60°C. La capa acuosa del fondo se eliminó usando un embudo de decantación. La fase orgánica se lavó con agua (50 mL) a 60°C. El lavado con agua se eliminó mediante un embudo de decantación. La capa orgánica se filtró sin manchas en un reactor limpio de 125 mL equipado con un agitador superior y un cabezal de destilación. Se añadió más 2-metiltetrahidrofurano (70 mL) a la mezcla orgánica y la mezcla se concentró por destilación atmosférica hasta un volumen de aproximadamente 30 mL. La solución se trató con 2-metiltetrahidrofurano (12 mL) y se ajustó a 60°C.

20 Caracterización de la base libre de lorlatinib (Formulario 7)

Datos de DRXP

La Figura 1 muestra los datos de DRXP para la base libre de lorlatinib (Forma 7), recopilados de acuerdo con el Procedimiento General 1. Se proporciona en la Tabla 1 una lista de picos de DRXP en ángulos de difracción 2-Theta ° ($^{\circ}2\theta$) $\pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$ y sus intensidades relativas. Los picos característicos de DRXP que distinguen la Forma 7 se indican con un asterisco (*).

Tabla 1: Lista de picos de DRXP para la Forma 7 (2-Theta °)

Ángulo ° $2\theta \pm 0,2$ ° 2θ	Intensidad %
7,5	2,6
9,6*	12,9
10,1*	13,0
11,0	1,3
11,8	6,0
12,6*	19,9
14,3*	22,1
15,0	13,9
16,2*	100,0
17,3*	72,1
18,3	14,0
19,3*	31,4
19,9	20,3

(continuación)

Ángulo °2θ ± 0,2 °2θ	Intensidad %
20,3	7,6
21,2	60,7
22,1	3,2
22,5	13,7
23,3	25,2
24,0	17,2
24,6	9,8

Datos FT-Raman

- 5 La Figura 2 muestra el espectro FT-Raman de la base libre de lorlatinib (Forma 7), recopilado de acuerdo con el Procedimiento General 2. En la Tabla 2 se proporciona una lista de picos FT-Raman (cm^{-1}) e intensidades cualitativas en $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. Los picos característicos de FT-Raman (cm^{-1}) que distinguen la Forma 7 se indican con un asterisco (*). Las intensidades de pico normalizadas se indican como sigue: W= débil; M= medio; S= fuerte.

Tabla 2: Lista de picos FT Raman para la Forma 7 (cm^{-1})

Número de onda $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$	Intensidad de pico normalizada
3064	w
3012	w
2983	w
2937	w
2917	w
2871	w
2240*	m
2229*	m
1645	w
1619*	s
1572	w
1553*	s
1440	m
1422	m
1396	w
1367	w
1347	w
1335	w
1315	m
1301	w
1260	w
1232	w

(continuación)

Número de onda cm ⁻¹ ± 2 cm ⁻¹	Intensidad de pico normalizada
1220	w
1203	w
1155	w
1143	w
1085	w
1068	w
1035	w
972	w
949	w
937	w
908	w
903	w
889	w
862	w
807	w
774*	w
733	w
702	w
693	w
663	w
641	w
633	w
623	w
601	w
590	w
570	w
559	w
492	w
472	w
460	w
442	w
426	w
383	w
321	w
287	w
263	w

(continuación)

Número de onda cm ⁻¹ ± 2 cm ⁻¹	Intensidad de pico normalizada
256	w
234	w

Datos ssRMN

La Figura 3 muestra el espectro CPMAS de carbono de la base libre de lorlatinib (Forma 7), que se recogió de acuerdo con el Procedimiento General 3. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) y se refieren a una muestra externa de adamantano en fase sólida a 29,5 ppm. En la Tabla 3 se proporciona una lista de cambios químicos ssRMN ¹³C (ppm) para la Forma 7 en ppm ± 0,2 ppm. Los desplazamientos químicos (ppm) característicos de ssRMN ¹³C que distinguen a la Forma 7 se indican con un asterisco (*).

Tabla 3: Desplazamientos químicos ssRMN ¹³C para la Forma 7 (ppm)

Desplazamientos Químicos ¹³ C [ppm ± 0,2 ppm]	Intensidad
21,6	88
25,8*	85
27,3	68
34,7	70
38,2	73
39,1*	77
46,7	51
48,2	50
71,3	68
73,2	68
110,9	12
112,3*	75
114,1	78
114,5	64
116,3	37
117,7*	84
120,1	51
125,5	33
127,6	76
129,8	48
131,8	60
132,1	62
134,1	42
137,2	33
139,5	62
139,9	68
142,1*	100

(continuación)

Desplazamientos Químicos ^{13}C [ppm \pm 0,2 ppm]	Intensidad
143,8	55
144,9	50
150,8	39
151,8	38
162,8	27
163,8	29
164,9	17
165,9	16
168,1	37
170,3	41

La Figura 4 muestra el espectro MAS de flúor (ssRMN) de la base libre de lorlatinib (Forma 7), recogido de acuerdo con el Procedimiento General 3. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) con referencia a una muestra externa de ácido trifluoroacético (50 % V/V en H_2O) a -76,54 ppm.

El desplazamiento químico de ssRMN ^{19}F (ppm) para la Forma 7 se proporciona en la Tabla 4 en ppm \pm 0,2 ppm. Los desplazamientos químicos (ppm) característicos de ssRMN ^{19}F que distinguen a la Forma 7 se indican con un asterisco (*).

Tabla 4: Desplazamientos Químicos ssRMN ^{19}F para la Forma 7 (ppm)

Desplazamientos Químicos ^{19}F [ppm \pm 0,2 ppm]	Intensidad
-115,2*	100
-108,2*	76

10

Ejemplo de Referencia 3

Formulaciones Representativas de Productos Farmacéuticos de Base Libre de Lorlatinib (Forma 7)

Los comprimidos de liberación inmediata (IR) que comprenden una base libre de lorlatinib (Forma 7) se pueden preparar usando excipientes convencionales comúnmente usados en formulaciones en comprimidos.

15 Los comprimidos contienen típicamente de 1 a 30 % de lorlatinib p/p. Se pueden utilizar celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro (DCP) y lactosa monohidrato como agentes de relleno de comprimidos, y se puede utilizar almidón glicolato de sodio como desintegrante. Se puede utilizar estearato de magnesio como lubricante.

En la Tabla 5 se proporciona una formulación de comprimido IR típica de la Forma 7 que contiene fosfato de calcio dibásico anhidro (DCP) como relleno de comprimido (comprimido DCP).

20 Tabla 5. Composición Típica del comprimido IR que usa fosfato de calcio dibásico anhidro (DCP) como relleno de comprimido

		% de composición
Forma 7	Ingrediente activo	1-30
Celulosa microcristalina	Relleno	35-60
Fosfato de calcio dibásico anhidro	Relleno	10-35
Glicolato de almidón de sodio	Desintegrante	2-5

(continuación)

		% de composición
Esterato de magnesio	Lubricante	0,5-1,5
Peso total del comprimido		100,0

En la Tabla 6 se proporciona una formulación de IR típica de la Forma 7 que contiene lactosa como relleno del comprimido (comprimido de lactosa).

5 Tabla 6. Composición Típica del comprimido IR usando lactosa como relleno de comprimido

		% de composición
Forma 7	Ingrediente Activo	1-30
Celulosa microcristalina	Relleno	35-60
Lactosa monohidrato	Relleno	10-35
Glicolato de almidón de sodio	Desintegrante	2-5
Esterato de magnesio	Lubricante	0,5-1,5
Peso total del comprimido		100,0

Los comprimidos de IR de base libre de lorlatinib (Forma 7) pueden fabricarse mediante un proceso de granulación en seco antes de la compresión. En este proceso, el material cristalino se mezcla con alguna proporción de los excipientes que se encuentran dentro de los rangos descritos anteriormente y la mezcla se granula en seco usando un compactador de rodillo. El gránulo se muele como parte de este proceso. Los gránulos se mezclan con el resto de cualquiera de los excipientes (por ejemplo, estearato de magnesio) antes de la compresión.

10 Las Figuras 5 y 6 muestran los patrones de DRXP de un comprimido de lactosa prototípico y un comprimido de DCP, respectivamente, que comprenden 10 % p/p de base libre de lorlatinib (Forma 7). Las Figuras 7 y 8 muestran el espectro FT-Raman de un comprimido de lactosa prototípico y un comprimido de DCP, respectivamente, que comprenden 10 % p/p de base libre de lorlatinib (Forma 7).

Ejemplo 4

Estabilidad Termodinámica de la Base Libre de Lorlatinib (Forma 7)

Se evaluó la estabilidad termodinámica de la base libre de lorlatinib anhidro (Forma 7) empleando experimentos de suspensión en un rango de condiciones de actividad en agua y temperatura. Las suspensiones de la Forma 7 se equilibraron durante dos semanas en diversos sistemas de disolventes a tres temperaturas diferentes: 5°C, temperatura ambiente y 40°C y actividades de agua de 0,25 a 1,00. Después de 2 semanas, se aislaron los sólidos en equilibrio y se evaluó la forma sólida mediante DRXP.

15 Los resultados resumidos en la Tabla 7 demuestran que la Forma 7 API anhidra podría formar formas solvatadas en varios sistemas de disolventes y un hidrato en agua pura, pero no se convierte en un estado sólido anhidro diferente en las condiciones exploradas.

20 Tabla 7. Rendimiento de suspensión para lorlatinib anhidro Forma 7. Las Formas 5, 13, 16 y 20 son formas solvatadas de la base libre de lorlatinib y la Forma 18 es un hidrato.

Solvente	Actividad acuática	5 °C	RT	40 °C
nBuOH	0	Forma 7	Forma 20	Forma 7
iProAc	0	Forma 7	Forma 7	Forma 7
MiBK	0	Forma 7	Forma 7	Forma 7
TBME	0	Forma 7	Forma 7	Forma 7
Tolueno	0	Forma 7	Forma 7	Forma 7

(continuación)

Disolvente	Actividad acuática	5 °C	RT	40 °C
IPA	0.25	Forma 16	Forma 7	Forma 7
IPA	0.50	Forma 13	Forma 13	Forma 5
IPA	0.70	Forma 13	Forma 13	Forma 5
IPA	0.90	Forma 13	Forma 13	Forma 13
Agua	1.00	Forma 7+Forma 18	Forma 18	Forma 7

Ejemplo 5**Estabilidad Física en estado sólido de la base libre de lorlatinib anhidro (Forma 7) y producto farmacéutico**

- 5 Se investigó la estabilidad física de la API base libre de lorlatinib anhidro (Forma 7) a humedades relativas elevadas (%HR) durante un período de tiempo prolongado y en condiciones de estabilidad acelerada durante un período más corto. La Forma 7 almacenada a temperatura ambiente y niveles de humedad de 75 % de RH y 90 % de RH durante 12 meses y a 70°C/75 % de RH y 80°C/75 % de RH durante 1 semana no sufrió ningún cambio físico. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

10

Tabla 8. Estabilidad a largo plazo de la API Forma 7

Condiciones	Tiempo	Forma Sólida
75 % RH, temperatura ambiente	12 meses	Forma 7
90 % RH, temperatura ambiente	12 meses	Forma 7
70°C/75 % de RH		Forma 7
80°C/40 % de RH		Forma 7

Una formulación de producto farmacéutico representativa de la Forma 7 demostró una estabilidad física superior con respecto al solvato de ácido acético de la base libre de lorlatinib descrito en el documento WO 2014/207606.

- 15 Se investigaron las estabilidades físicas de la Forma 7 de lorlatinib y el solvato de ácido acético en el producto farmacológico en una variedad de condiciones usando FT-Raman y espectroscopía de RMN en estado sólido. Los resultados se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9. Estabilidad física del producto farmacéutico Forma 7 frente al solvato de ácido acético comparando la cantidad de impureza física

Condiciones	Tiempo	solvato de ácido acético de lorlatinib	Base libre de lorlatinib Forma 7
70°C/75 % de RH	1 semana	impureza >50 %	Ningún cambio detectado
50°C/75 % de RH	2 semanas	>10 % de impurezas<50 %	Ningún cambio detectado
70°C/40 % de RH	2 semanas	impureza >50 %	Ningún cambio detectado
70°C/10 % de RH	3 semanas	impureza >50 %	Ningún cambio detectado
25°C/60 % de RH	12 meses	>10 % de impurezas <50 %	Ningún cambio detectado
30°C/65 % de RH	12 meses	>10 % de impurezas<50 %	Ningún cambio detectado

- 20 Tabla 10. Resumen de estudios de estabilidad física para Lorlatinib Forma base libre 7 para varias formulaciones de producto farmacéutico

Condiciones	Excipientes	Tiempo	Rendimiento de forma sólida
50°C/75 % de RH	comprimido con lactosa, estearato de magnesio, Polyplasdone XL	2 semanas	Forma 7

(continuación)

Condiciones	Excipientes	Tiempo	Rendimiento de forma sólida
50°C/75 % de RH	comprimido con DCP, ácido esteárico, Explotab	2 semanas	Forma 7
50°C/75 % de RH	comprimido con manitol, estearato de magnesio, Explotab	2 semanas	Forma 7
50°C/75 % de RH	comprimido con DCP, ácido esteárico, Polyplasdone XL	2 semanas	Forma 7
50°C/75 % de RH	comprimido con lactosa, ácido esteárico, Explotab	2 semanas	Forma 7
50°C/75 % de RH	comprimido con DCP, estearato de magnesio, Polyplasdone XL	2 semanas	Forma 7
50°C/75 % de RH	comprimido con manitol, ácido esteárico, Polyplasdone XL	2 semanas	Forma 7
50°C/75 % de RH	comprimido con DCP, estearato de magnesio, Explotab	2 semanas	Forma 7

Ejemplo de Referencia 6**Formulaciones Representativas de Comprimidos**

Se prepararon comprimidos recubiertos con película de liberación inmediata en dosis inmediatas de 25 mg, 50 mg y 100 mg utilizando un proceso de fabricación de granulación en seco. Las composiciones de los comprimidos se proporcionan en la Tabla 11.

Tabla 11. Composiciones de comprimidos IR de tres concentraciones diferentes

Componente	Rol del componente	Comprimido de 25 mg (mg/comprimido)	Comprimido de 50 mg (mg/comprimido)	Comprimido de 100 mg(mg/comprimido)
base libre de lorlatinib (Forma 7)	Ingrediente activo	25,000	50,000	100,00
Celulosa Microcristalina	Relleno	143,325	286,650	355,540
Fosfato de calcio dibásico anhidro	Relleno	71,675	143,350	177,800
Glicolato de almidón de sodio	Desintegrante	7,500	15,000	20,000
Esterato de magnesio	Lubricante	2,500	5,000	13,330
Peso del núcleo del comprimido		250,00	500,00	666,670
Opadry II Bronce o Lavanda	Agente de recubrimiento	7,500	15,000	20,000
Agua esterilizada para irrigación*		(42,500)	(85,000)	(113,330)

(continuación)

Componente	Rol del componente	Comprimido de 25 mg (mg/comprimido)	Comprimido de 50 mg (mg/comprimido)	Comprimido de 100 mg(mg/comprimido)
Peso total (mg)		257,500	515,000	686,670

*eliminada durante el procesamiento. No aparece en producto final

Ejemplo 7**Estabilidad química de la formulación de comprimidos representativa**

- 5 Los datos de estabilidad química se generaron a 25°C/60 % de RH y 30°C/75 % de RH durante 12 meses y a 40°C/75 % de RH durante 6 meses para los comprimidos de 25 mg preparados de acuerdo con el Ejemplo 6. Se monitorizaron tres productos de degradación principales (amida, dímero de formaldehído y fotodegradante oxidativo) para evaluar la estabilidad química de la formulación de prueba. Los datos de estabilidad química para estas impurezas químicas se proporcionan en la Tabla 12.
- 10 Tabla 12. Resumen de los datos de estabilidad química para el comprimido recubierto con película IR de 25 mg de lorlatinib Forma 7

Impureza	12 meses	12 meses	6 meses
	25°C/60 % de RH	30°C/75 % de RH	40°C/75 % de RH
amida	NMT 0,05	0,08	0,15
dímero	0,09	0,16	0,19
fotodegradante	NMT 0,05	NMT 0,05	NMT 0,05

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina anhidra, no solvatada de (10*R*)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*]
[2,5,11]benzoxadiazaciclotradecin-3-carbonitrilo (lorlatinib) en base libre (Forma 7), que tiene un espectro de RMN en estado sólido ^{19}F que comprende valores de resonancia (ppm) de: -108,2 y -115,2 ppm \pm 0,2 ppm, en relación con un estándar externo de 50/50 volumen/volumen de ácido trifluoroacético y agua, estableciendo sus resonancias en -76,54 ppm, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha forma cristalina anhidra no solvatada de base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) medido usando radiación de longitud de onda de cobre que comprende dos o más picos a valores 2θ seleccionados del grupo que consiste en: 9,6, 10,1, 14,3, 16,2 y 17,3° 2θ \pm 0,2 ° 2θ .
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicha forma cristalina anhidra no solvatada de base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un patrón de DRXP que comprende picos al valor 2θ de: 9,6, 10,1 y 16,2 ° 2θ \pm 0,2 ° 2θ .
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicha forma cristalina anhidra no solvatada de base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un patrón de DRXP que además comprende un pico al valor 2θ de: 17,3 ° 2θ \pm 0,2 ° 2θ .
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en la que dicha forma cristalina anhidra no solvatada de base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un patrón de DRXP que además comprende un pico al valor 2θ de: 14,3 ° 2θ \pm 0,2 ° 2θ .
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en la que dicha forma cristalina anhidra no solvatada de base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un espectro Raman que comprende valores de número de onda (cm^{-1}) de: 2229 y 2240 cm^{-1} \pm 2 cm^{-1} .
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en la que dicha forma cristalina anhidra no solvatada de base libre de lorlatinib (Forma 7) tiene un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido que comprende valores de resonancia (ppm) de: 39,1 y 142,1 ppm \pm 0,2 ppm, en relación con un estándar externo de adamantano cristalino, estableciendo su resonancia de campo ascendente a 29,5 ppm.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que está en una forma de dosificación unitaria.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 en la que la forma de dosificación unitaria es un comprimido.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 que comprende 1-30% de dicha base libre de lorlatinib (Forma 7) en una base p/p.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que dicho vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona de diluyentes inertes, materiales de relleno, agua y disolventes orgánicos.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que es un comprimido que comprende además desintegrandes, agentes aglutinantes y/o agentes lubricantes.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende materiales de relleno seleccionados de celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro y lactosa monohidrato.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende glicolato de almidón sódico como un desintegrande.
15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende estearato de magnesio como un lubricante.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición es un comprimido que comprende del 1 % al 30 % en peso de dicha base libre de lorlatinib (Forma 7), del 35 % al 60 % en peso de celulosa microcristalina, del 10 % al 35 % en peso de fosfato cálcico dibásico anhidro, del 2% a 5% en peso de glicolato de almidón sódico y del 0,5% al 1,5% en peso de estearato de magnesio.
17. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición es un comprimido que comprende del 1 % al 30 % en peso de dicha base libre de lorlatinib (Forma 7), del 35 % al 60 % en peso de celulosa microcristalina, del 10 % al 35 % en peso de lactosa monohidrato, del 2% al 5% en peso de glicolato de almidón sódico y del 0,5% al 1,5% en peso de estearato de magnesio.

18. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero.
19. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en la que el crecimiento celular anormal es cáncer.
- 5 20. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en la que el cáncer está mediado por la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) o la tirosina quinasa del receptor del oncogén 1 c-ros (ROS1).
21. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 19 o 20, en la que el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

FIG. 1

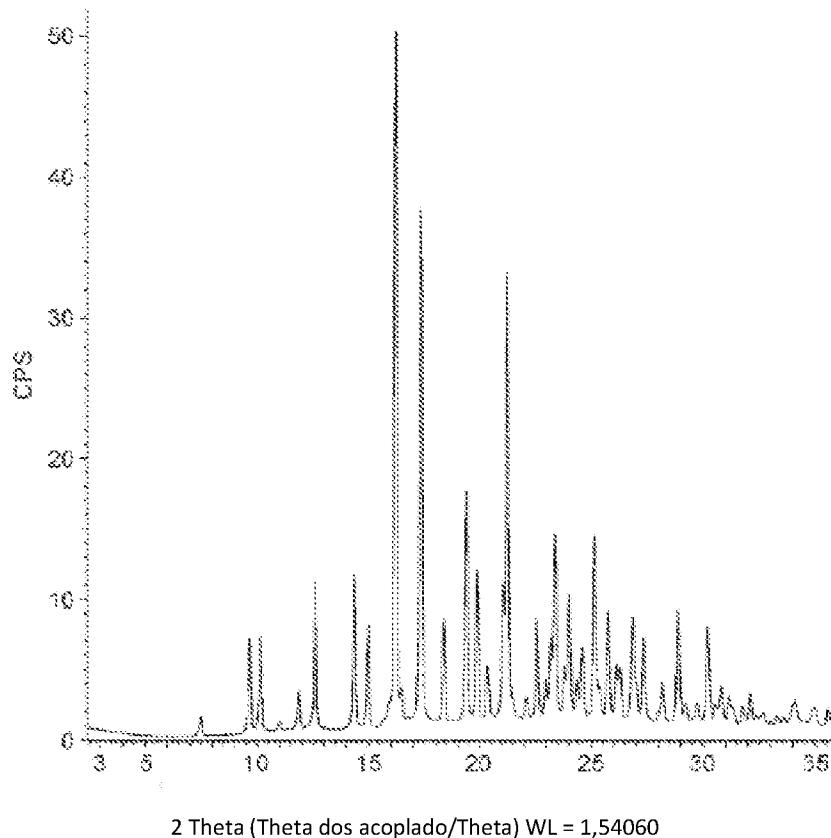


FIG. 2

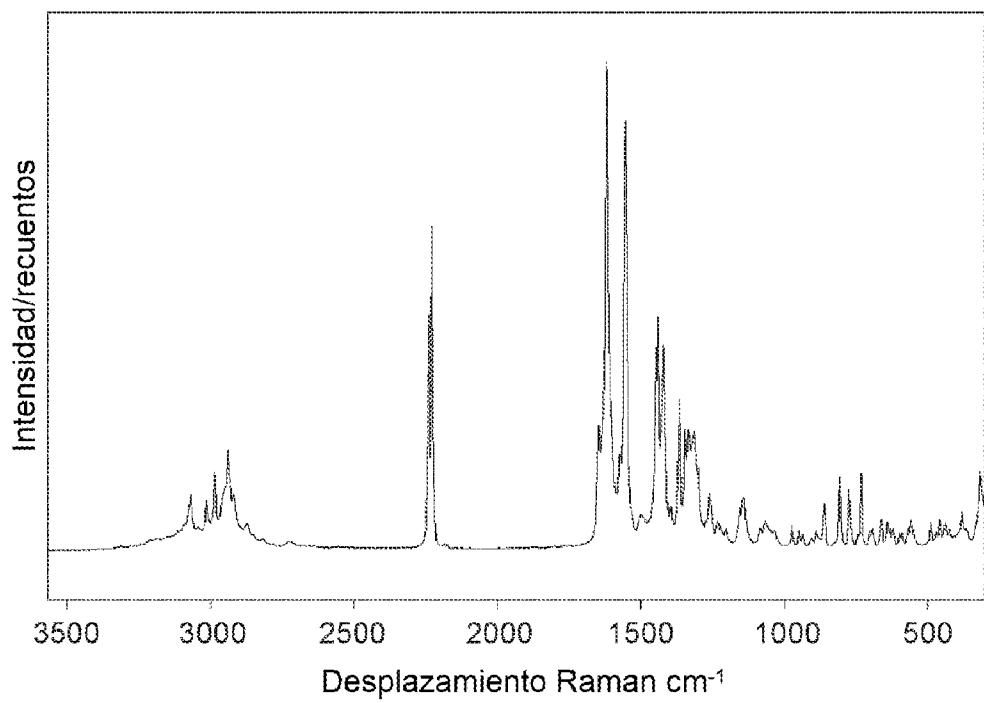


FIG. 3

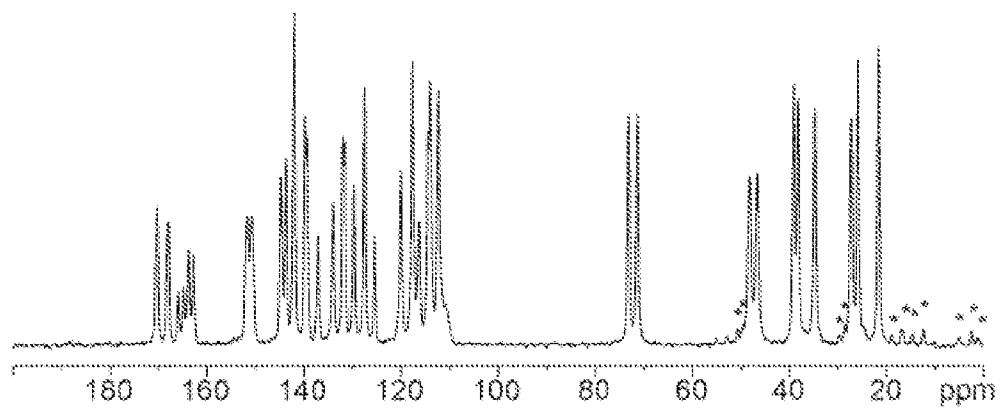


FIG. 4

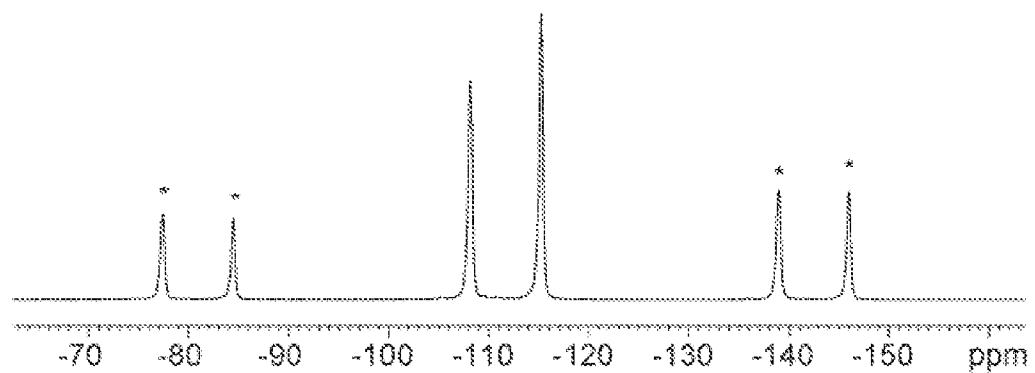


FIG. 5

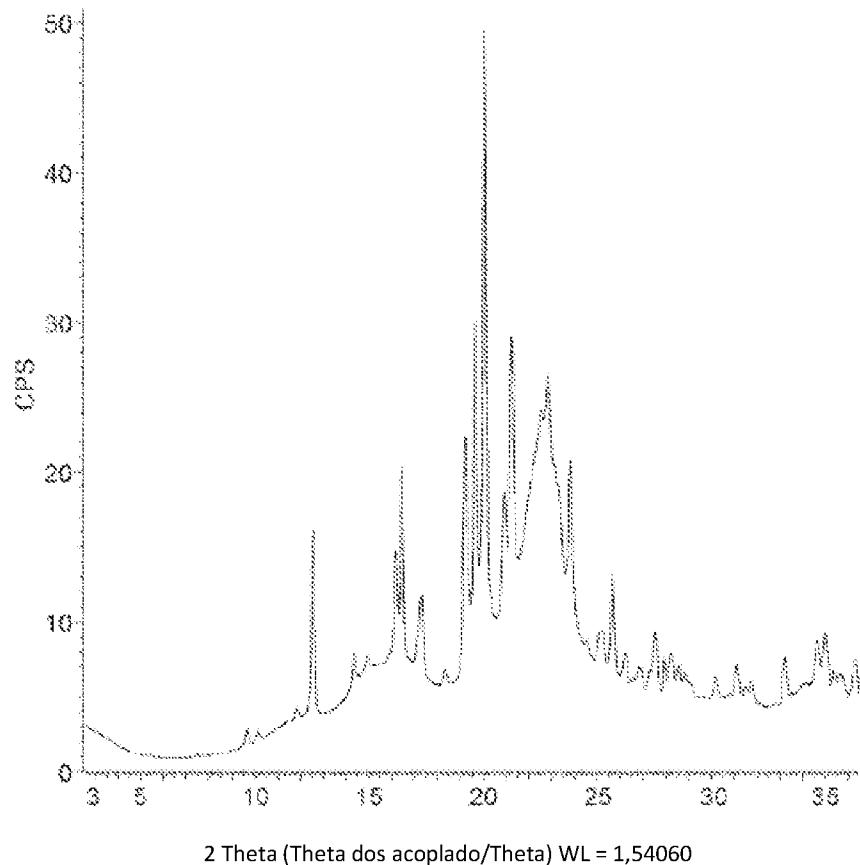


FIG. 6

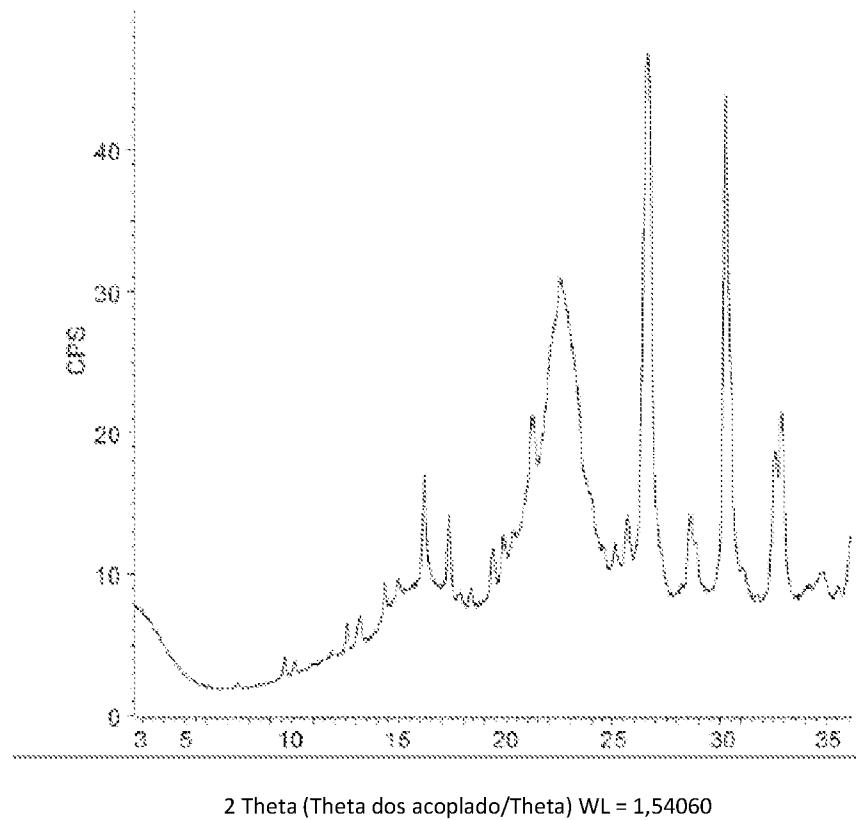


FIG. 7

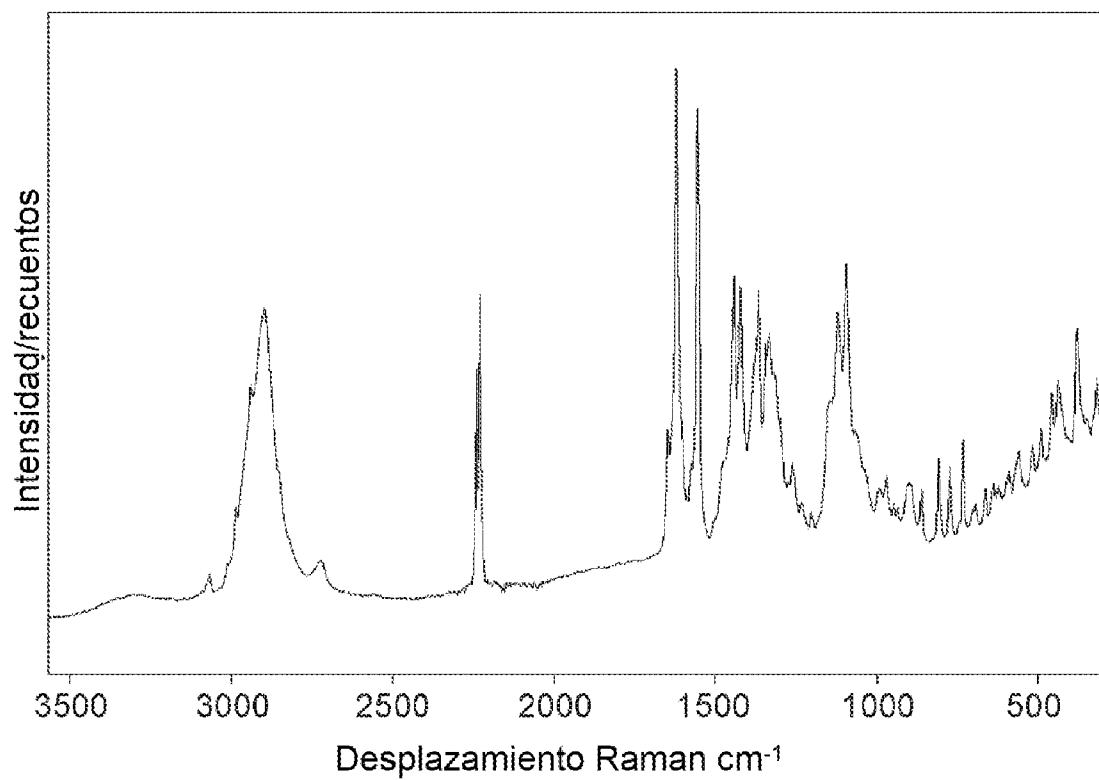


FIG. 8

