

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 898 878**

51 Int. Cl.:

C07D 217/26 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2018 PCT/EP2018/068754**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2019 WO19042641**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2018 E 18742967 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.08.2021 EP 3679017**

54 Título: **Cocrystal de un inhibidor de la prolil-hidroxilasa de HIF disponible por vía oral**

30 Prioridad:

04.09.2017 EP 17189195

04.04.2018 EP 18165661

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

09.03.2022

73 Titular/es:

SANDOZ AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

LENGAUER, HANNES;

PICHLER, ARTHUR;

MARGREITER, RENATE y

GELBRICH, THOMAS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 898 878 T3

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

DESCRIPCIÓN

Cocrystal de un inhibidor de la prolil·hidroxilasa de HIF disponible por vía oral

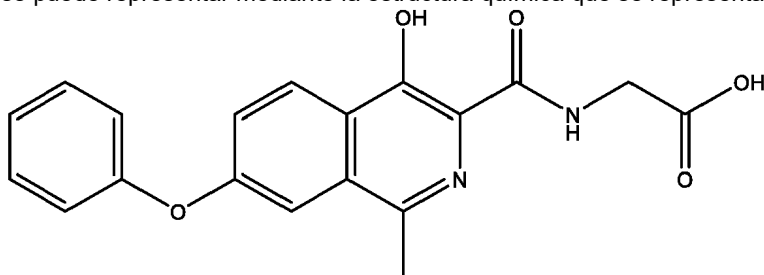
5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un cocrystal de roxadustat con L-prolina y a un proceso para su preparación. Además, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende dicho cocrystal de roxadustat y L-prolina, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un agente fotoestabilizante. La composición farmacéutica de la presente invención se puede utilizar como un medicamento, en particular para el tratamiento y/o prevención de la anemia en pacientes con insuficiencia renal terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) y/o insuficiencia renal crónica (CDK, por sus siglas en inglés).

15 Antecedentes de la invención

Roxadustat es un inhibidor de la prolil·hidroxilasa del factor inducible por hipoxia (HIF, por sus siglas en inglés) disponible por vía oral. Los inhibidores de la prolil·hidroxilasa del HIF son útiles para aumentar la estabilidad y/o actividad de HIF, y por lo tanto son útiles para tratar y prevenir los trastornos asociados con el HIF que incluyen los trastornos relacionados con la anemia, la isquemia y la hipoxia.

20 Roxadustat también se denomina químicamente ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxiisoquinolino-3-carbonil)amino]acético y se puede representar mediante la estructura química que se representa en la fórmula A:



fórmula A

25 El compuesto roxadustat se divulga en el documento WO 2004/108681 A1. El documento WO 2014/014835 A2 divulga además de roxadustat amorfo varias formas cristalinas de roxadustat tales como una forma anhidra A, una forma hemihidratada B, una forma solvatada con hexafluoropropan-2-ol C y una forma solvatada mixta con DMSO/agua D. La misma solicitud también menciona varias sales amorfas y cristalinas de roxadustat tales como sales con los metales alcalinos sodio y potasio, con los metales alcalinotérreos calcio y magnesio, con los aminoácidos L-arginina y L-lisina, con las aminas etanolamina, dietanolamina, trometamina y trietilamina y con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido metanosulfónico.

35 Diferentes formas en estado sólido de un principio activo farmacéutico (API, por sus siglas en inglés) a menudo poseen diferentes propiedades físicas y químicas tales como, sin carácter limitante, velocidad de disolución, solubilidad, estabilidad química, estabilidad física, higroscopicidad, punto de fusión, morfología, fluidez, densidad aparente y compresibilidad. Aparte de las formas en estado sólido convencionales de un API, tales como polimorfos, pseudopolimorfos (hidratos y solvatos) y sales, los cocrystal farmacéuticos ofrecen oportunidades adicionales para adaptar las propiedades fisicoquímicas de los API a un proceso o necesidad clínica. Por ejemplo, se pueden modificar para mejorar la estabilidad y biodisponibilidad del producto farmacológico y para mejorar la procesabilidad de los API durante la fabricación del producto farmacológico.

40 Los cocrystal se pueden distinguir fácilmente desde un punto de vista estructural de las sales debido a que, a diferencia de las sales, sus componentes están en un estado neutro e interaccionan de manera no iónica. Además, los cocrystal se diferencian desde un punto de vista estructural de los polimorfos, que se definen por incluir únicamente formas cristalinas monocomponente que tienen diferentes disposiciones o conformaciones de las moléculas en la red cristalina. En su lugar, los cocrystal son más similares desde un punto de vista estructural a los solvatos e hidratos, en el sentido de que ambos contienen más de un componente en la red cristalina y la interacción entre estos componentes es no iónica. Desde una perspectiva fisicoquímica, los cocrystal se pueden considerar como un caso especial de solvatos e hidratos, donde el segundo componente, el formador del cocrystal, no es volátil (Véase también «Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals», Guidance for Industry, FDA, revisión 1, agosto de 2016).

50 Los hidratos y solvatos conocidos de roxadustat, que se describen en el documento WO 2014/014835 A2 presentan ciertos inconvenientes, por ejemplo, son inestables físicamente en estrés térmico y se transforman fácilmente en la forma anhidra A del documento WO 2014/014835 A2 como lo indican las curvas de DSC en dicha aplicación. Esto es crucial

5 debido a que la aparición o desaparición repentina de una forma en estado sólido de un principio activo farmacéutico puede suponer un problema en el desarrollo del proceso. De manera similar, pueden surgir consecuencias farmacéuticas serias si la transformación ocurre en una forma farmacéutica. Además, las formas C y D contienen cantidades significativas de disolventes orgánicos tales como solvato con hexafluoropropan-2-ol (forma C) y DMSO (forma D) que se deberían eliminar en la medida de lo posible, ya que no se deriva ningún beneficio terapéutico de los disolventes orgánicos.

10 Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar una forma en estado sólido mejorada de roxadustat, en particular un cocrystal de roxadustat, que sea estable físicamente frente al estrés térmico. Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar una forma en estado sólido mejorada de roxadustat, en particular un cocrystal de roxadustat, que sea estable químicamente, por ejemplo, frente a la fotodegradación, esencialmente exento de disolventes orgánicos, caracterizado por una mejor disolución/solubilidad y/o caracterizado por mejores características en polvo tales como la fluidez, densidad aparente y compresibilidad.

15 Compendio de la invención

La invención resuelve uno o más de los objetivos definidos anteriormente al proporcionar un cocrystal farmacéutico de roxadustat con L-prolina. El cocrystal de la presente invención posee una o más propiedades fisicoquímicas mejoradas seleccionadas entre velocidad en solución, solubilidad, estabilidad química, estabilidad física, higroscopicidad, punto de fusión, morfología, fluidez, densidad aparente y compresibilidad. En particular, el cocrystal de la presente invención es más estable térmicamente en comparación con la forma hemihidratada B y las formas solvatadas C y D del documento WO 2014/014835 A2, todas las cuales se desolvatan/deshidratan al calentar y finalmente muestran al menos una transformación de fase parcial a la forma anhidra A de roxadustat.

25 Abreviaturas

PXRD	difractograma de rayos X de polvo
SXRD	difracción de rayos X individual
FTIR	infrarrojo con transformada de Fourier
ATR	reflexión total atenuada
DSC	calorimetría diferencial de barrido
TGA	análisis termogravimétrico
RMN	resonancia magnética nuclear
TA	temperatura ambiente
HR	humedad relativa
API	principio activo farmacéutico
THF	tetrahidrofurano

30 Definiciones

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «temperatura ambiente» se refiere a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C.

35 El término «roxadustat», tal como se utiliza en la presente, se refiere a ácido [(4-hidroxi-1-metil-7-fenoxiisoquinolino-3-carbonil)amino]acético de acuerdo con la estructura química mostrada en la fórmula A divulgada anteriormente en la presente.

40 El término «cocrystal», tal como se utiliza en la presente, se refiere a materiales cristalinos compuestos por dos o más compuestos moleculares y/o iónicos diferentes en la misma red cristalina que están asociados por enlaces no iónicos y no covalentes, donde al menos dos de los compuestos moleculares y/o iónicos individuales son sólidos a temperatura ambiente.

Las expresiones «cocrystal de roxadustat con L-prolina» o «cocrystal de roxadustat y L-prolina» tal como se utilizan indistintamente en la presente se refieren a un compuesto cristalino que comprende roxadustat como principio activo farmacéutico y L-prolina, preferentemente presente como zwitterión, como formador de cocrystal en la misma red cristalina, donde la interacción entre roxadustat y L-prolina es de naturaleza no iónica y no covalente.

45 El término «zwitterión», tal como se utiliza en la presente, describe una molécula neutra con cargas eléctricas positivas y negativas. A veces los zwitteriones se denominan «sales internas».

50 La expresión «forma A de roxadustat», tal como se utiliza en la presente, se refiere a la forma cristalina de roxadustat, que se divulga en el documento WO 2014/014835 A2. La forma A de roxadustat se puede caracterizar por tener un difractograma de rayos X de polvo que comprende reflexiones a ángulos 2-Theta de $(8,5 \pm 0,2)^\circ$, $(16,2 \pm 0,2)^\circ$ y $(27,4 \pm$

0,2)°, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con una radiación Kalfa_{1,2} de Cu que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.

5 Tal como se utiliza en la presente, la expresión «se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C» se refiere a una medida en condiciones estándar. Normalmente, las condiciones estándar se refieren a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C, es decir, a temperatura ambiente. Las condiciones estándar se pueden referir a una temperatura de aproximadamente 22 °C. Normalmente, las condiciones estándar pueden además referirse a una medida en un 20-50 % de humedad relativa.

10 El término «reflexión» en lo que se refiere a la difracción de rayos X de polvo, tal como se utiliza en la presente, se refiere a picos en un difractograma de rayos X, que están provocados a ciertos ángulos de difracción (ángulos de Bragg) mediante interferencia constructiva a partir de rayos X dispersados por planos paralelos de átomos en material sólido, que se distribuyen en un patrón ordenado repetitivo en un orden de posición de largo alcance. Un material sólido de este tipo se clasifica como material cristalino, mientras que el material amorfo se define como material sólido que carece de un orden de largo alcance y únicamente muestra un orden de corto alcance, que por lo tanto da como resultado una dispersión amplia. De acuerdo con la bibliografía, el orden de largo alcance, por ejemplo, se extiende a través de aproximadamente de 100 a 1000 átomos, mientras que el orden de corto alcance es sólo a través de unos pocos átomos (véase «*Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials*» por Vitalij K. Pecharsky y Peter Y. Zavalij, Kluwer Academic Publishers, 2003, página 3).

20 La expresión «esencialmente idéntico» en referencia a la difracción de rayos X de polvo se refiere a que se deben tener en cuenta variabilidades en las posiciones de reflexión e intensidades relativas de las reflexiones. Por ejemplo, una precisión típica de los valores de 2-Theta está en el intervalo de $\pm 0,2^\circ$ 2-Theta, preferentemente en el intervalo de $\pm 0,1^\circ$ 2-Theta. Por lo tanto, una reflexión que normalmente aparece a $3,6^\circ$ 2-Theta, por ejemplo, puede aparecer entre $3,4^\circ$ y $3,8^\circ$ 2-Theta, preferentemente entre $3,5^\circ$ y $3,7^\circ$ 2-Theta en la mayoría de los difractómetros de rayos X en condiciones estándar. Además, un experto en la técnica apreciará que las intensidades de reflexión relativas mostrarán variabilidad entre diferentes aparatos, así como también variabilidad debida al grado de cristalinidad, la orientación preferida, la preparación de la muestra y otros factores conocidos por los expertos en la técnica y se deben interpretar únicamente como una medida cualitativa.

30 La expresión «esencialmente idéntico» en referencia a la espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier se refiere a que se deben tener en cuenta variabilidades en las posiciones de los picos e intensidades relativas de los picos. Por ejemplo, una precisión típica de los valores del número de onda está en el intervalo de $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$. Por lo tanto, un pico a 3379 cm^{-1} , por ejemplo, puede aparecer en el intervalo de 3381 a 3377 cm^{-1} en la mayoría de los espectrómetros infrarrojos en condiciones estándar. Las diferencias en las intensidades relativas son normalmente menores en comparación con la difracción de rayos X. Sin embargo, un experto en la técnica apreciará que en la espectroscopía infrarroja también se pueden producir pequeñas diferencias en las intensidades de los picos debidas al grado de cristalinidad, preparación de la muestra y otros factores. Por lo tanto, las intensidades relativas de los picos se deben interpretar únicamente como una medida cualitativa.

40 La expresión «esencialmente idéntico» en referencia a la espectroscopía Raman se refiere a que se deben tener en cuenta variabilidades en las posiciones de los picos e intensidades relativas de los picos. Por ejemplo, una precisión típica de los valores del número de onda está en el intervalo de $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$. Por lo tanto, un pico a 1629 cm^{-1} , por ejemplo, puede aparecer en el intervalo de 1626 a 1632 cm^{-1} en la mayoría de los espectrómetros Raman en condiciones estándar. Las diferencias en las intensidades relativas son normalmente menores en comparación con la difracción de rayos X. Sin embargo, un experto en la técnica apreciará que en la espectroscopía Raman también se pueden producir pequeñas diferencias en las intensidades de los picos debidas al grado de cristalinidad, preparación de la muestra y otros factores. Por lo tanto, las intensidades relativas de los picos se deben interpretar únicamente como una medida cualitativa.

50 La expresión «forma en estado sólido», tal como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier fase cristalina y/o amorfa de un compuesto. Las fases cristalinas incluyen formas anhidras/no solvatadas de un compuesto y sus polimorfos, hidratos y solvatos de un compuesto y sus polimorfos, sales y cocristales de un compuesto y cualesquiera mezclas de estos.

55 Tal como se utiliza en la presente, la expresión «esencialmente exento de cualquier otra forma en estado sólido» en referencia a la composición que comprende el cocristal de roxadustat y L-prolina de la presente invención, se refiere a que el cocristal de roxadustat y L-prolina contiene como máximo un 20 % en peso, preferentemente como máximo un 10 % en peso, más preferentemente como máximo un 5 % en peso, 4 % en peso, 3 % en peso, 2 % en peso o 1 % en peso de cualquier otra forma en estado sólido de roxadustat, en particular la forma A de roxadustat, basándose en el peso de la composición.

60 Los términos «anhidro» o «anhidrato», tal como se utilizan en la presente, se refieren a un sólido cristalino donde el agua no ha cooperado en la estructura cristalina ni esta la ha acomodado. Las formas anhidras pueden contener todavía agua residual, que no es parte de la estructura cristalina pero puede estar adsorbida en la superficie o absorbida en las regiones

desordenadas del cristal. Normalmente, una forma anhidra no contiene más de un 1,0 % en peso, preferentemente no más de un 0,5 % en peso y de la manera más preferente no más de un 0,3 % en peso, 0,2 % en peso o 0,1 % en peso de agua, basándose en el peso de la forma cristalina. El contenido de agua se puede determinar mediante coulombimetría de Karl-Fischer y/o mediante análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés), por ejemplo, determinando la pérdida de masa en el intervalo de 25 a 180 °C, 190 °C o 200 °C con una velocidad de calentamiento de 10 K/min.

La expresión «no solvatado», tal como se utiliza en la presente, cuando se habla de un sólido cristalino indica que ningún disolvente orgánico ha cooperado en la estructura cristalina ni esta los ha acomodado. Las formas no solvatadas pueden contener todavía disolventes orgánicos residuales, que no son parte de la estructura cristalina pero pueden estar adsorbidos en la superficie o absorbidos en las regiones desordenadas del cristal. Normalmente, una forma no solvatada no contiene más de un 1,0 % en peso, preferentemente no más de un 0,5 % en peso y de la manera más preferente no más de un 0,3 % en peso, 0,2 % en peso o 0,1 % en peso de disolventes orgánicos, basándose en el peso de la forma cristalina. El contenido de disolvente orgánico se puede determinar mediante análisis termogravimétrico (TGA), por ejemplo, determinando la pérdida de masa en el intervalo de 25 a 180 °C, 190 °C o 200 °C con una velocidad de calentamiento de 10 K/min o mediante ¹H-RMN.

En la presente, se puede decir que el cocrystal de roxadustat y L-prolina puede estar caracterizado por un difractograma de rayos X, un espectro infrarrojo con transformada de Fourier y/o un espectro Raman «como se muestra en» una figura. El experto en la técnica entiende que factores tales como variaciones en el tipo de instrumento, respuesta y variaciones en la direccionalidad de la muestra, concentración de la muestra, pureza de la muestra, de la muestra y preparación de la muestra pueden dar lugar a variaciones, por ejemplo, relacionadas con las posiciones e intensidades de los picos o reflexiones exactas. Sin embargo, una comparación de los datos gráficos en las figuras de la presente con los datos gráficos generados para una forma física desconocida y la confirmación de que los dos conjuntos de datos gráficos se refieren a la misma forma cristalina está sobradamente dentro de las competencias de un experto en la técnica.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «aguas madre» se refiere a la solución restante después de la cristalización de un sólido en dicha solución.

Una «cantidad predeterminada», tal como se utiliza en la presente en referencia al cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención se refiere a la cantidad inicial del cocrystal de roxadustat y L-prolina utilizada para la preparación de una composición farmacéutica que tiene una cantidad posológica deseada de roxadustat

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «cantidad eficaz» en combinación con el cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención abarca una cantidad del cocrystal de roxadustat y L-prolina que provoca el efecto terapéutico o profiláctico deseado.

Tal como se utiliza en la presente, el término «aproximadamente» significa dentro de un intervalo estadísticamente significativo de un valor. Un intervalo de este tipo puede estar dentro de un orden de magnitud, habitualmente dentro de un 10 %, más habitualmente dentro de un 5 %, aún más habitualmente dentro de un 1 % y de la manera más habitual dentro de un 0,1 % del valor o intervalo indicado. A veces, un intervalo de este tipo puede encontrarse dentro del error experimental, típico de los métodos estándar utilizados para la medida y/o determinación de un valor o intervalo dado.

La expresión «excipiente farmacéuticamente aceptable», tal como se utiliza en la presente, se refiere a sustancias, que no muestran una actividad farmacológica significativa a la dosis concreta y que se añaden a una composición farmacéutica además del principio activo farmacéutico. Los excipientes pueden tener la función de vehículo, diluyente, agente de liberación, agente desintegrante, agente modificador de la disolución, potenciador de la absorción, estabilizante o auxiliar de fabricación entre otros. Los excipientes pueden incluir rellenos (diluyentes), aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y deslizantes.

Los términos «relleno» o «diluyente», tal como se utilizan en la presente, se refieren a sustancias que se utilizan para diluir el principio activo farmacéutico antes del suministro. Los diluyentes y rellenos también pueden actuar de estabilizantes.

Tal como se utiliza en la presente, el término «aglutinante» se refiere a sustancias que unen el principio activo farmacéutico y el excipiente farmacéuticamente aceptable entre sí para mantener porciones cohesivas y discretas.

El término «desintegrante» o «agente desintegrante», tal como se utiliza en la presente, se refiere a sustancias que, tras la adición a una composición farmacéutica sólida, facilitan su ruptura o desintegración después de la administración y permiten la liberación del principio activo farmacéutico tan eficientemente como sea posible para permitir su rápida disolución.

El término «lubricante», tal como se utiliza en la presente, se refiere a sustancias que se añaden a una mezcla en polvo para prevenir que la masa en polvo compactada se adhiera al equipo durante el proceso de encapsulación o formación de comprimidos. Facilitan la expulsión del comprimido desde los dados y pueden mejorar el flujo del polvo.

5 El término «deslizante», tal como se utiliza en la presente, se refiere a sustancias que se utilizan para formulaciones de cápsulas y comprimidos con el fin de mejorar las propiedades de flujo durante la compresión en comprimidos y para producir un efecto antiapelmazante.

10 La expresión «agente fotoestabilizante», tal como se utiliza en la presente, se refiere a sustancias que previenen o reducen la fotodegradación o fotodescomposición del principio activo farmacéutico tras la exposición a la luz. En otras palabras, el agente fotoestabilizante sirve para prevenir o reducir la formación de productos de fotodegradación. Habitualmente, el agente fotoestabilizante previene o reduce la fotodegradación del principio activo farmacéutico sensible a la luz al bloquear o reducir la exposición de la molécula a la luz dentro de un intervalo de longitudes de onda.

15 Tal como se utiliza en la presente, la expresión «cantidad eficaz» en combinación con un agente fotoestabilizante engloba una cantidad del agente fotoestabilizante que es suficiente para prevenir o reducir la fotodegradación del principio activo farmacéutico, de modo que la cantidad de productos de fotodegradación que se produce se limita a un nivel máximo deseado en condiciones específicas de luz.

20 Descripción breve de las figuras

Figura 1: ilustra un PXRD representativo del cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención. El eje x muestra el ángulo de dispersión en $^{\circ}2\text{-Theta}$, y el eje y muestra la intensidad del haz de rayos X dispersado en recuento de fotones detectados.

25 **Figura 2:** ilustra un espectro FTIR representativo del cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención. El eje x muestra los números de onda en cm^{-1} , y el eje y muestra la intensidad relativa en porcentaje de transmitancia.

30 **Figura 3:** ilustra un espectro Raman representativo del cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención. El eje x muestra los números de onda en cm^{-1} , y el eje y muestra la intensidad Raman.

35 **Figura 4:** ilustra una curva de DSC representativa del cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención. El eje x muestra la temperatura en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$), el eje y muestra la tasa de flujo térmico en vatios por gramo (W/g) con picos endotérmicos que se desplazan hacia arriba.

40 **Figura 5:** ilustra una curva de TGA representativa del cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención. El eje x muestra la temperatura en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$), el eje y muestra la (pérdida de) masa de la muestra en porcentaje de peso (% peso).

Figura 6: ilustra la celda unitaria del cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención.

45 **Figura 7:** muestra las curvas de disolución del cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención (triángulos negros) y la forma A de roxadustat del documento WO 2014/014835 A2 (cuadrados blancos) en tampón fosfato con pH 6 medidas a 25°C . El eje x muestra el tiempo en minutos, el eje y la concentración de roxadustat de la solución en g/L.

50 **Figura 8:** ilustra una comparación de los PXRD del cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención antes (parte superior) y después (parte inferior) de someter el material a condiciones de estrés aceleradas de 40°C y un 75 % de HR durante 7 días. El eje x muestra el ángulo de dispersión en $^{\circ}2\text{-Theta}$, y el eje y muestra la intensidad del haz de rayos X dispersado en recuento de fotones detectados. El PXRD de la muestra inicial se desplazó a lo largo del eje y para separar los difractogramas a efectos de claridad.

55 **Figura 9:** ilustra una comparación de los PXRD del cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención antes (parte superior) y después (parte inferior) de someter el material a una presión de aproximadamente 100 kN. El eje x muestra el ángulo de dispersión en $^{\circ}2\text{-Theta}$, y el eje y muestra la intensidad del haz de rayos X dispersado en recuento de fotones detectados. El PXRD de la muestra inicial se desplazó a lo largo del eje y para separar los difractogramas a efectos de claridad.

60 **Figura 10:** ilustra una comparación de los PXRD del cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención antes (parte superior) y después (parte inferior) de la molienda. El eje x muestra el ángulo de dispersión en $^{\circ}2\text{-Theta}$, y el eje y muestra la intensidad del haz de rayos X dispersado en recuento de fotones detectados. El PXRD de la muestra inicial se desplazó a lo largo del eje y para separar los difractogramas a efectos de claridad.

Figura 11: ilustra un PXRD del solvato con 1,4-dioxano de roxadustat preparado de acuerdo con el ejemplo 11 de la presente. El eje x muestra el ángulo de dispersión en °2-Theta, y el eje y muestra la intensidad del haz de rayos X dispersado en recuento de fotones detectados.

5 **Figura 12:** ilustra un PXRD del solvato con ácido acético de roxadustat preparado de acuerdo con el ejemplo 12 de la presente. El eje x muestra el ángulo de dispersión en °2-Theta, y el eje y muestra la intensidad del haz de rayos X dispersado en recuento de fotones detectados.

10 Descripción detallada de la invención

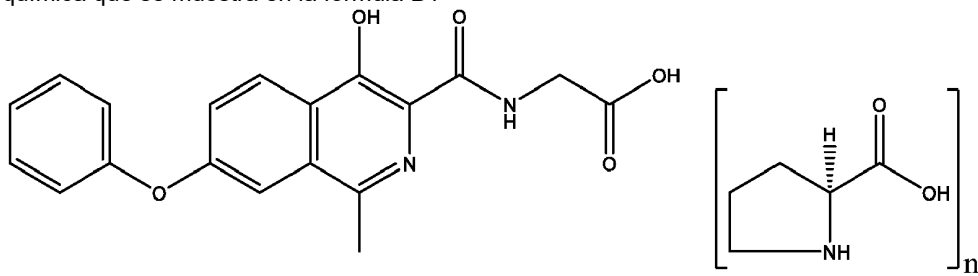
La presente invención proporciona un cocrystal farmacéutico compuesto por roxadustat como el principio activo farmacéutico y L-prolina, preferentemente presente como zwitterion, como el formador de cocrystal.

15 El cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención es estable físicamente en estrés térmico, por ejemplo, no muestra eventos térmicos en un experimento de DSC hasta que comienza a fundirse a aproximadamente 206 °C. Además, un experimento de TGA realizado con el cocrystal de la presente invención reveló que no había una pérdida de masa significativa hasta la fusión, lo que indica la presencia de una forma en estado sólido anhidra y no solvatada, lo que se probó finalmente mediante SXRD. Además, el cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención muestra un comportamiento de disolución ventajoso, buena estabilidad química, por ejemplo, frente a la fotodegradación y se caracteriza por unas propiedades en polvo excelentes tales como buena fluidez, densidad aparente elevada y una buena compresibilidad. En conjunto, estos atributos favorables permiten una formulación robusta y garantizan una seguridad y perfil de eficacia fiables de un producto farmacológico que contenga el cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención durante toda la vida útil del producto.

25 El cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención se puede caracterizar mediante métodos analíticos muy conocidos en el campo de la industria farmacéutica para caracterizar sólidos cristalinos. Tales métodos comprenden, sin carácter limitante, difracción de rayos X de polvo e individual, espectroscopía Raman y con transformada de Fourier, DSC, TGA y GMS. El cocrystal de la presente invención se puede caracterizar mediante uno de los métodos analíticos mencionados anteriormente o combinando dos o más de estos. En particular, el cocrystal de la presente invención se puede caracterizar mediante una cualquiera de las siguientes realizaciones o combinando dos o más de las siguientes realizaciones.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un cocrystal de roxadustat con L-prolina.

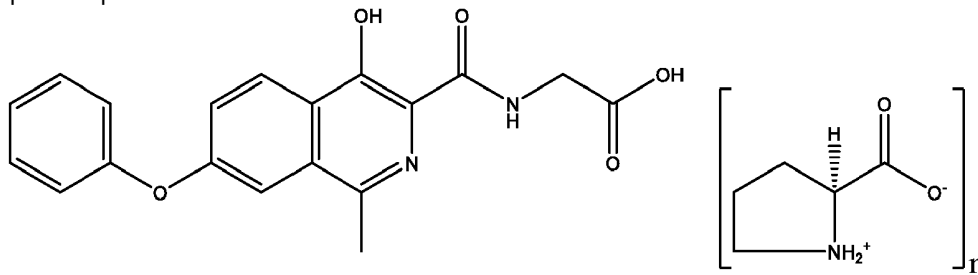
35 En una realización, la invención se refiere a un cocrystal de roxadustat con L-prolina caracterizado por tener la estructura química que se muestra en la fórmula B1



fórmula B1,

40 donde n está en el intervalo de 0,8 a 1,2, preferentemente de 0,9 a 1,1, aún más preferentemente de 0,95 a 1,05 y de la manera más preferente n es 1,0.

En otra realización, la invención se refiere a un cocrystal de roxadustat con L-prolina caracterizado por tener la estructura química que se muestra en la fórmula B2



fórmula B2,

45

donde n está en el intervalo de 0,8 a 1,2, preferentemente de 0,9 a 1,1, aún más preferentemente de 0,95 a 1,05 y de la manera más preferente n es 1,0.

5 En otra realización, la invención se refiere a un cocrystal de roxadustat con L-prolina caracterizado por tener un PXRD que comprende reflexiones a ángulos 2-Theta de:
 $(3,6 \pm 0,2)^\circ$, $(7,2 \pm 0,2)^\circ$ y $(9,6 \pm 0,2)^\circ$; o
 $(3,6 \pm 0,2)^\circ$, $(7,2 \pm 0,2)^\circ$, $(9,6 \pm 0,2)^\circ$ y $(10,8 \pm 0,2)^\circ$; o
 $(3,6 \pm 0,2)^\circ$, $(7,2 \pm 0,2)^\circ$, $(9,6 \pm 0,2)^\circ$, $(10,8 \pm 0,2)^\circ$ y $(14,4 \pm 0,2)^\circ$; o
 $(3,6 \pm 0,2)^\circ$, $(7,2 \pm 0,2)^\circ$, $(9,6 \pm 0,2)^\circ$, $(10,8 \pm 0,2)^\circ$, $(14,4 \pm 0,2)^\circ$ y $(17,3 \pm 0,2)^\circ$; o
10 $(3,6 \pm 0,2)^\circ$, $(7,2 \pm 0,2)^\circ$, $(9,6 \pm 0,2)^\circ$, $(10,8 \pm 0,2)^\circ$, $(14,4 \pm 0,2)^\circ$, $(17,3 \pm 0,2)^\circ$ y $(21,4 \pm 0,2)^\circ$; o
 $(3,6 \pm 0,2)^\circ$, $(7,2 \pm 0,2)^\circ$, $(9,6 \pm 0,2)^\circ$, $(10,8 \pm 0,2)^\circ$, $(14,4 \pm 0,2)^\circ$, $(17,3 \pm 0,2)^\circ$, $(21,4 \pm 0,2)^\circ$ y $(22,9 \pm 0,2)^\circ$; o
 $(3,6 \pm 0,2)^\circ$, $(7,2 \pm 0,2)^\circ$, $(9,6 \pm 0,2)^\circ$, $(10,8 \pm 0,2)^\circ$, $(14,4 \pm 0,2)^\circ$, $(17,3 \pm 0,2)^\circ$, $(21,4 \pm 0,2)^\circ$, $(22,9 \pm 0,2)^\circ$ y $(25,4 \pm 0,2)^\circ$;
o
15 $(3,6 \pm 0,2)^\circ$, $(7,2 \pm 0,2)^\circ$, $(9,6 \pm 0,2)^\circ$, $(10,2 \pm 0,2)^\circ$, $(10,8 \pm 0,2)^\circ$, $(14,4 \pm 0,2)^\circ$, $(17,3 \pm 0,2)^\circ$, $(21,4 \pm 0,2)^\circ$, $(22,9 \pm 0,2)^\circ$ y $(25,4 \pm 0,2)^\circ$,
cuando se mide a TA con radiación Kalfa_{1,2} de Cu que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.

En un realización adicional, la invención se refiere a un cocrystal de roxadustat con L-prolina caracterizado por tener un PXRD que comprende reflexiones a ángulos 2-Theta de:
20 $(3,6 \pm 0,1)^\circ$, $(7,2 \pm 0,1)^\circ$ y $(9,6 \pm 0,1)^\circ$; o
 $(3,6 \pm 0,1)^\circ$, $(7,2 \pm 0,1)^\circ$, $(9,6 \pm 0,1)^\circ$ y $(10,8 \pm 0,1)^\circ$; o
 $(3,6 \pm 0,1)^\circ$, $(7,2 \pm 0,1)^\circ$, $(9,6 \pm 0,1)^\circ$, $(10,8 \pm 0,1)^\circ$ y $(14,4 \pm 0,1)^\circ$; o
 $(3,6 \pm 0,1)^\circ$, $(7,2 \pm 0,1)^\circ$, $(9,6 \pm 0,1)^\circ$, $(10,8 \pm 0,1)^\circ$, $(14,4 \pm 0,1)^\circ$ y $(17,3 \pm 0,1)^\circ$; o
25 $(3,6 \pm 0,1)^\circ$, $(7,2 \pm 0,1)^\circ$, $(9,6 \pm 0,1)^\circ$, $(10,8 \pm 0,1)^\circ$, $(14,4 \pm 0,1)^\circ$, $(17,3 \pm 0,1)^\circ$ y $(21,4 \pm 0,1)^\circ$; o
 $(3,6 \pm 0,1)^\circ$, $(7,2 \pm 0,1)^\circ$, $(9,6 \pm 0,1)^\circ$, $(10,8 \pm 0,1)^\circ$, $(14,4 \pm 0,1)^\circ$, $(17,3 \pm 0,1)^\circ$, $(21,4 \pm 0,1)^\circ$ y $(22,9 \pm 0,1)^\circ$; o
 $(3,6 \pm 0,1)^\circ$, $(7,2 \pm 0,1)^\circ$, $(9,6 \pm 0,1)^\circ$, $(10,8 \pm 0,1)^\circ$, $(14,4 \pm 0,1)^\circ$, $(17,3 \pm 0,1)^\circ$, $(21,4 \pm 0,1)^\circ$, $(22,9 \pm 0,1)^\circ$ y $(25,4 \pm 0,1)^\circ$;
o
30 $(3,6 \pm 0,1)^\circ$, $(7,2 \pm 0,1)^\circ$, $(9,6 \pm 0,1)^\circ$, $(10,2 \pm 0,1)^\circ$, $(10,8 \pm 0,1)^\circ$, $(14,4 \pm 0,1)^\circ$, $(17,3 \pm 0,1)^\circ$, $(21,4 \pm 0,1)^\circ$, $(22,9 \pm 0,1)^\circ$ y $(25,4 \pm 0,1)^\circ$,
cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación Kalfa_{1,2} de Cu que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.

En otra realización más, la invención se refiere a un cocrystal de roxadustat con L-prolina, caracterizado por tener un PXRD esencialmente idéntico al mostrado en la figura 1 de la presente invención, cuando se mide a TA con una radiación Kalfa_{1,2} de Cu que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.
35

En un realización adicional, la presente invención se refiere a un cocrystal de roxadustat con L-prolina caracterizado por tener un espectro de FTIR que comprende picos a números de onda de:
40 $(3379 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3071 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1705 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$; o
 $(3379 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3071 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1705 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1624 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$; o
 $(3379 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3071 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1705 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1624 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1529 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$; o
 $(3379 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3071 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1705 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1624 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1529 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1487 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$; o
45 $(3379 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3071 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1705 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1624 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1529 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1487 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1408 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$; o
 $(3379 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3071 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1705 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1624 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1529 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1487 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1408 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1332 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$; o
 $(3379 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3071 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1705 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1624 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1529 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1487 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1408 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1332 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1244 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$; o
 $(3379 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3071 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1705 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1624 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1529 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1487 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1408 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1332 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1244 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1203 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$,
50 cuando se mide a TA con una celda de ATR de diamante.

En otra realización más, la presente invención se refiere a un cocrystal de roxadustat con L-prolina, caracterizado por tener un espectro de FTIR esencialmente idéntico al mostrado en la figura 2 de la presente invención, cuando se mide a TA en una celda de ATR de diamante.
55

En un realización adicional, la presente invención se refiere a un cocrystal de roxadustat con L-prolina caracterizado por tener un espectro Raman que comprende picos a números de onda de:
60 $(1629 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$, $(1536 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$ y $(1412 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$; o
 $(1629 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$, $(1583 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$, $(1536 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$ y $(1412 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$; o
 $(1629 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$, $(1583 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$, $(1536 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$, $(1412 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$ y $(1366 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$; o
 $(1629 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$, $(1583 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$, $(1536 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$, $(1412 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$, $(1366 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$ y $(1296 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$; o
 $(1629 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$, $(1583 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$, $(1536 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$, $(1412 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$, $(1366 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$, $(1296 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$ y $(1186 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$; o

(1629 ± 3) cm⁻¹, (1583 ± 3) cm⁻¹, (1536 ± 3) cm⁻¹, (1412 ± 3) cm⁻¹, (1366 ± 3) cm⁻¹, (1296 ± 3) cm⁻¹, (1186 ± 3) cm⁻¹ y (1003 ± 3) cm⁻¹; o
 (1629 ± 3) cm⁻¹, (1583 ± 3) cm⁻¹, (1536 ± 3) cm⁻¹, (1412 ± 3) cm⁻¹, (1366 ± 3) cm⁻¹, (1296 ± 3) cm⁻¹, (1186 ± 3) cm⁻¹, (1003 ± 3) cm⁻¹ y (821 ± 3) cm⁻¹; o
 5 (1629 ± 3) cm⁻¹, (1583 ± 3) cm⁻¹, (1536 ± 3) cm⁻¹, (1412 ± 3) cm⁻¹, (1366 ± 3) cm⁻¹, (1296 ± 3) cm⁻¹, (1186 ± 3) cm⁻¹, (1003 ± 3) cm⁻¹, (821 ± 3) cm⁻¹ y (518 ± 3) cm⁻¹,
 cuando se mide a TA y una longitud de onda de 785 nm.

10 En otra realización más, la presente invención se refiere a un cocrystal de roxadustat con L-prolina, caracterizado por tener un espectro Raman esencialmente idéntico al mostrado en la figura 3 de la presente invención, cuando se mide a TA y una longitud de onda de 785 nm.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a un cocrystal de roxadustat con L-prolina caracterizado por mostrar celdas unitarias monocíclicas que tienen un grupo espacial $P2_1$ con los siguientes parámetros:

15 a = 9,1583
 b = 4,9686
 c = 24,655
 alfa = 90°
 beta = 90,415°
 20 gamma = 90°

cuando se mide con difracción de rayos X de monocristal a (173 ± 2) K con radiación Kalfa_{1,2} de Mo que tiene una longitud de onda de 0,71073 Angstrom.

25 En una realización, la presente invención se refiere a un cocrystal de roxadustat con L-prolina caracterizado por que el cocrystal es anhidro.

En otra realización, la presente invención se refiere a un cocrystal de roxadustat con L-prolina caracterizado por que el cocrystal no está solvatado.

30 En otra realización, la presente invención se refiere a un cocrystal de roxadustat con L-prolina, caracterizado por tener una curva de DSC que comprende un pico endotérmico, preferentemente un único pico endotérmico, que tiene una temperatura de inicio de (206 ± 1)°C, cuando se mide con DSC a una velocidad de calentamiento de 10 K/min.

35 En una realización adicional, la presente invención se refiere a un cocrystal de roxadustat con L-prolina, caracterizado por tener una curva de DSC que comprende un pico endotérmico, preferentemente un único pico endotérmico, que tiene una temperatura máxima de (207 ± 1)°C, cuando se mide con DSC a una velocidad de calentamiento de 10 K/min.

40 En otra realización, la presente invención se refiere a un cocrystal de roxadustat con L-prolina, caracterizado por tener una curva de TGA que muestra una pérdida de masa de un 0,5 % en peso o inferior, preferentemente de un 0,1 % en peso o inferior, basándose en el peso del cocrystal, cuando se calienta de TA a 180 °C con una velocidad de 10 K/min.

45 En una realización adicional, la presente invención se refiere a un cocrystal de roxadustat con L-prolina, caracterizado por tener una curva de TGA que muestra una pérdida de masa de un 0,5 % en peso o inferior, preferentemente de un 0,2 % en peso o inferior, basándose en el peso del cocrystal, cuando se calienta de TA a 190 °C con una velocidad de 10 K/min.

50 En una realización adicional más, la presente invención se refiere a un cocrystal de roxadustat con L-prolina, caracterizado por tener una curva de TGA que muestra una pérdida de masa de un 0,5 % en peso o inferior, preferentemente de un 0,3 % en peso o inferior, basándose en el peso del cocrystal, cuando se calienta de TA a 200 °C con una velocidad de 10 K/min.

Los análisis térmicos tales como DSC y TGA revelaron que el cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención es muy estable térmicamente, por ejemplo, no experimenta transformaciones de fase ni descomposición hasta que se funde a aproximadamente 206 °C. Esto contrasta drásticamente con la forma hemihidratada B así como también las formas solvatadas C y D, divulgadas en el documento WO 2014/014835 A2, que muestran eventos térmicos tales como eventos de deshidratación/desolvatación y recristalización durante los experimentos de DSC, lo que indica pérdidas de disolvente/agua y transformaciones de fase. Merece la pena mencionar que todas las formas B, C y D se transforman al menos parcialmente en la forma A durante los experimentos de DSC, lo que está indicado por la endoterma de fusión final que tiene una temperatura máxima de aproximadamente 224 °C, que se puede asignar a la fusión de la forma A (véanse las figuras 4, 6 y 8 del documento WO 2014/014835 A2 y compárense con la figura 2).

Además, de acuerdo con las curvas de TGA proporcionadas en el documento WO 2014/014835 A2 las formas B, C y D pierden fácilmente sus disolventes/agua al calentar.

Así pues, la estabilidad térmica del cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención es superior en comparación con las formas hidratadas/solvatadas B, C y D del documento WO 2014/014835 A2.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende el cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención según se define en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, estando dicha composición esencialmente exenta de cualquier otra forma en estado sólido de roxadustat. Por ejemplo, una composición que comprende el cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención comprende como máximo un 20 % en peso, preferentemente como máximo un 10 % en peso, más preferentemente como máximo un 5 % en peso, 4 % en peso, 3 % en peso, 2 % en peso un 1 % en peso de cualquier otra forma en estado sólido de roxadustat, basándose en el peso de la composición. Preferentemente, la cualquier otra forma en estado sólido de roxadustat es la forma A del documento WO 2014/014835 A2. La forma A de roxadustat tiene un PXRD que comprende entre otras reflexiones características a ángulos 2-Theta de $(8,5 \pm 0,2)^\circ$ y $(16,2 \pm 0,2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con una radiación Kalfa_{1,2} de Cu que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm. Por lo tanto, la ausencia de reflexiones a ángulos 2-Theta de $(8,5 \pm 0,2)^\circ$ y $(16,2 \pm 0,2)^\circ$ en el PXRD confirma la ausencia de la forma A de roxadustat en la composición.

Así pues, en una realización preferida, la presente invención se refiere a una composición que comprende el cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención según se define en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, teniendo dicha composición un PXRD que no comprende reflexiones a ángulos 2-Theta de $(8,5 \pm 0,2)^\circ$ y $(16,2 \pm 0,2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación Kalfa_{1,2} de Cu que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación del cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención o la composición que comprende el cocrystal de roxadustat y L-prolina como se define en uno cualquiera de los aspectos y sus realizaciones correspondientes descritos anteriormente que comprende:

- (a) disolver roxadustat junto con L-prolina en una mezcla de disolventes que comprende metanol y al menos un éter cíclico;
- (b) añadir al menos un éter alifático a la solución proporcionada en (a);
- (c) opcionalmente, sembrar la mezcla obtenida en (c) con cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención;
- (d) opcionalmente, separar al menos una parte de los cristales obtenidos en (b) o (c) de las aguas madres;
- (e) opcionalmente, lavar los cristales aislados obtenidos en (d); y
- (f) opcionalmente, secar los cristales obtenidos en uno cualquiera de los pasos (b) a (e).

35 Por ejemplo, roxadustat se puede preparar de acuerdo con el procedimiento que se proporciona en el ejemplo 10 del documento WO 2014/014835 A2. Se puede aplicar roxadustat como un material cristalino y/o amorfo en el paso (a) del procedimiento descrito anteriormente. Se puede preparar roxadustat amorfo de acuerdo con los procedimientos divulgados en el ejemplo 6 del documento WO 2014/014835 A2. Las formas cristalinas adecuadas que se pueden utilizar son, por ejemplo, las formas A, B, C y D del documento WO 2014/014835 A2 (para la preparación de las formas véanse los ejemplos de 1 a 4 del documento 2014/014835 A2), el solvato con dioxano descrito en la presente (para su preparación véase el ejemplo 11 de la presente) o el solvato con ácido acético descrito en la presente (para su preparación véase el ejemplo 12 de la presente). Preferentemente, el solvato con dioxano descrito en la presente se utiliza como material de partida para la producción del cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención.

45 Roxadustat se disuelve en la mezcla de disolventes a una concentración en el intervalo de aproximadamente 20 a 30 g/L, de la manera más preferente la concentración de roxadustat de la solución proporcionada en (a) es de 25 g/L. La relación molar de roxadustat y L-prolina aplicada está en el intervalo de 1,0 : 0,8 a 1,0 a 1,2, preferentemente de 1,0 : 0,9 a 1,0 a 1,1, aún más preferentemente de 1,0 a 0,95 a 1,0 a 1,05 y de la manera más preferente la relación molar es de 1,0 : 1,0. La mezcla de disolventes está compuesta preferentemente por metanol y al menos un éter cíclico en una relación volumétrica de 1:1. Preferentemente, el al menos un éter cíclico se selecciona entre THF y/o 1,4-dioxano. La solución se puede preparar a TA o a una temperatura elevada, preferentemente, la solución se prepara a TA.

Con el fin de iniciar la cristalización del cocrystal de roxadustat y L-prolina, se añade un antidisolvente seleccionado entre al menos un éter alifático en el paso (b) del procedimiento descrito anteriormente. El éter alifático se puede seleccionar del grupo que consiste en éter diisopropílico, éter *tert*-butil metílico y éter dietílico o cualesquiera mezclas de estos. Preferentemente, se utilizan éter diisopropílico y/o éter *tert*-butil metílico. La relación volumétrica de la mezcla de disolventes proporcionada en el paso (a) y el antidisolvente añadido en el paso (b) está en el intervalo de 1,0 : 0,5 a 1,0 a 1,5, preferentemente de 1,0 : 0,5 a 1,0 a 1,0.

60 Opcionalmente, se pueden añadir cocrystal de roxadustat y L-prolina como semillas de cristalización con el fin de fomentar la cristalización y/o controlar la distribución del tamaño de partícula. La cantidad de cristales seminales empleados puede variar de aproximadamente un 1 a un 20 % en peso, preferentemente de aproximadamente un 1 a un 10 % en peso y de la manera más preferente de aproximadamente un 1 a un 5 % en peso, basándose en el peso de

material de partida de tipo roxadustat aplicado. Se pueden preparar cristales seminales de acuerdo con los pasos (a) a (b) del procedimiento descrito anteriormente, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento divulgado en el ejemplo 2 de la presente invención.

5 Con la suspensión obtenida se puede preparar opcionalmente una suspensión espesa, preferentemente a temperatura ambiente, pero también se puede llevar a cabo la preparación de la suspensión espesa a una temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 a 50 °C. La preparación de la suspensión espesa engloba cualquier tipo de movimiento del material sólido suspendido en agua provocado por, sin carácter limitante, por ejemplo, agitación, revolución, mezcla, zarandeo, vibración, sonicación, molienda húmeda y similares.

10 La preparación de la suspensión espesa se puede llevar a cabo durante un tiempo suficiente para que al menos una parte sustancial, preferentemente todo el material de partida de tipo roxadustat se haya convertido en el cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención. Preferentemente, la preparación de la suspensión espesa se realiza durante un periodo en el intervalo de varias horas a varios días. La preparación de la suspensión espesa se puede realizar, por ejemplo, durante un periodo en el intervalo de 2 horas a 7 días. El experto podrá controlar la conversión de roxadustat en el cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención retirando muestras de la suspensión espesa y analizando las muestras, por ejemplo, mediante difracción de rayos X de polvo.

20 Una vez que el cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención se obtiene o se obtiene preferentemente en una forma esencialmente pura, se puede separar opcionalmente al menos una parte de los cristales de las aguas madre. Preferentemente, los cristales se separan de sus aguas madre mediante cualquier método convencional tal como filtración, centrifugación, evaporación del disolvente o decantación, más preferentemente mediante filtración o centrifugación y de la manera más preferente mediante filtración.

25 Opcionalmente, en un paso adicional los cristales aislados se lavan con al menos un éter alifático seleccionado del grupo que consiste en éter diisopropílico, éter *tert*-butil metílico y éter dietílico o cualesquiera mezclas de estos. Preferentemente, se utilizan éter diisopropílico y/o éter *tert*-butil metílico.

30 Los cristales obtenidos se pueden secar opcionalmente a continuación. El secado se puede realizar a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 a 80 °C, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 20 a 40 °C y de la manera más preferente el secado se lleva a cabo a TA. El secado se puede realizar durante un periodo en el intervalo de aproximadamente 1 a 72 horas, preferentemente de aproximadamente 2 a 48 horas, más preferentemente de aproximadamente 4 a 24 horas y de la manera más preferente de aproximadamente 6 a 18 horas. El secado se puede realizar a presión atmosférica y/o a presión reducida. Preferentemente, el secado se lleva a cabo a una presión de aproximadamente 100 mbar o inferior, más preferentemente de aproximadamente 50 mbar o inferior y de la manera más preferente de aproximadamente 30 mbar o inferior, por ejemplo, se aplica un vacío de aproximadamente 25 mbar para el secado.

40 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso del cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención o la composición que comprende el cocrystal de roxadustat y L-prolina como se define en uno cualquiera de los aspectos y sus realizaciones correspondientes descritos anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica.

45 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención o la composición que comprende el cocrystal de roxadustat y L-prolina como se define en uno cualquiera de los aspectos y sus correspondientes realizaciones correspondientes descritos anteriormente, preferentemente en una cantidad eficaz y/o predeterminada, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Opcionalmente, la composición farmacéutica comprende además al menos un agente fotoestabilizante, preferentemente en una cantidad eficaz y/o predeterminada.

50 Preferentemente, la cantidad predeterminada y/o eficaz del cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención está en el intervalo de 20 a 200 mg calculada como roxadustat. Por ejemplo, la cantidad predeterminada y/o eficaz del cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención es de 20 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg o 200 mg, preferentemente 20 mg, 50 mg o 100 mg y de la manera más preferente 20 o 50 mg calculada como roxadustat.

55 El al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, que está comprendido en la composición farmacéutica de la presente invención, se selecciona preferentemente del grupo que consiste en rellenos, diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes y combinaciones de estos. Preferentemente, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio y combinaciones de estos. Aún más preferentemente, todos estos excipientes farmacéuticamente aceptables están comprendidos en la composición farmacéutica de la presente invención.

60

En otra realización preferida, el al menos un agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio y al menos un tinte adicional.

5 En una realización, el al menos un tinte adicional bloquea o reduce la luz a un intervalo de longitudes de onda de 100 a 800 nm, preferentemente de 150 a 700 nm, más preferentemente de 200 a 550 y de la manera más preferente de 360 a 440 nm. En una realización adicional, el al menos un tinte adicional se selecciona del grupo que consiste en un tinte negro, un tinte azul, un tinte verde, un tinte rojo, un tinte naranja, un tinte morado, un tinte violeta, un tinte amarillo y combinaciones de estos, preferentemente de un tinte rojo, un tinte naranja, un tinte amarillo y combinaciones de estos.
10 En una realización adicional más, el al menos un tinte adicional se selecciona del grupo que consiste en Caramelo, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, Rojo Allura AC, laca de aluminio de Rojo Allura AC, Carmín, Eritrosina, beta-caroteno o mezclas de carotenos, Curcumina, Amarillo Crespúsculo FCF, laca de aluminio de Amarillo Crespúsculo FCF, Tartrazina, clorofilas y clorofilinas o complejos de Cu de estas, Verde Rápido FCF, Azul Brillante FCF, Indigotina, laca de aluminio de Indigotina y combinaciones de estos. Preferentemente, el al menos un tinte adicional se
15 selecciona del grupo que consiste en Rojo Allura AC, laca de aluminio de Rojo Allura AC, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, Amarillo Crespúsculo FCF, laca de aluminio de Amarillo Crespúsculo FCF, Indigotina, laca de aluminio de Indigotina y combinaciones de estos.

En una realización particular, el al menos un agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio y laca de aluminio de Rojo Allura AC. En otra realización, el al menos un agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio y óxido de hierro rojo. En otra realización, el al menos un agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio, Rojo Allura AC y óxido de hierro amarillo. En otra realización, el al menos un agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, Rojo Allura AC y óxido de hierro amarillo. En otra realización, el al menos un agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo. En otra realización, el al menos un agente fotoestabilizante
20 comprende dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

25 Preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención como se ha descrito anteriormente es una forma farmacéutica sólida oral.

30 En una realización particular, la composición farmacéutica de la presente invención como se ha descrito anteriormente es un comprimido, preferentemente un comprimido recubierto con película que comprende un núcleo del comprimido y un recubrimiento.

35 El comprimido o núcleo del comprimido se puede preparar mezclando el cocrystal de roxadustat y L-prolina con al menos un excipiente tal como rellenos, diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes o combinaciones de estos y opcionalmente con al menos un agente fotoestabilizante y a continuación comprimiendo la mezcla. Opcionalmente, se realiza un paso de granulación in seco antes de la compresión. Preferentemente, el núcleo del comprimido se recubre posteriormente con un recubrimiento de película, con lo que los ejemplos no limitantes de recubrimientos incluyen recubrimientos a base de alcohol polivinílico, de hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa polietilenglicol sódico 400 y acetato-ftalato de celulosa. Los métodos para preparar tales comprimidos, núcleos de comprimidos y comprimidos recubiertos con película son muy conocidos en las técnicas farmacéuticas.
40

El al menos un agente fotoestabilizante de un comprimido recubierto con película puede estar presente en el núcleo del comprimido y/o en el recubrimiento.

45 En otra realización particular, la composición farmacéutica de la presente invención como se ha descrito anteriormente es una cápsula. En una realización adicional, la envoltura de la cápsula es una envoltura de gelatina o una envoltura de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

50 El al menos un agente fotoestabilizante de la cápsula puede estar presente en el relleno de la cápsula y/o en la envoltura de la cápsula.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al cocrystal de roxadustat y L-prolina, la composición que comprende el cocrystal de roxadustat y L-prolina o la composición farmacéutica que comprende el cocrystal de roxadustat y L-prolina como se ha definido en uno cualquiera de los aspectos y sus realizaciones correspondientes descritos anteriormente para su uso como un medicamento.
55

60 En otro aspecto más, la presente invención se refiere al cocrystal de roxadustat y L-prolina, la composición que comprende el cocrystal de roxadustat y L-prolina o la composición farmacéutica que comprende el cocrystal de roxadustat y L-prolina como se ha definido en uno cualquiera de los aspectos y sus realizaciones correspondientes descritos anteriormente para su uso en el tratamiento y/o prevención de la anemia. Por ejemplo, la anemia se selecciona del grupo que consiste en anemia ferropénica, anemia drepanocítica, anemia aplásica constitucional, anemia aplásica inespecífica, anemia hematólítica no autoinmunitaria, anemia como complicación del embarazo, parto o puerperio, anemia perniciosa, anemia nutricional, anemia hemolítica autoinmunitaria y anemia debida a una deficiencia enzimática, insuficiencia cardíaca

5 congestiva (CHF, por sus siglas en inglés), insuficiencia renal crónica (CKD), síndrome mielodisplásico, embarazo, enfermedad de Crohn, enteritis regional, enfermedad intestinal inflamatoria (IBS, por sus siglas en inglés), colitis ulcerosa, proctitis ulcerosa, proctocolitis idiopática, infarto de miocardio (MI, por sus siglas en inglés), ataque cardíaco, lupus eritematoso sistémico (SLE, por sus siglas en inglés), agranulocitosis, cáncer, insuficiencia renal terminal (ESRD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés), artritis reumatoide (RA, por sus siglas en inglés), insuficiencia renal aguda (ARF, por sus siglas en inglés), neumonía e hipertensión arterial pulmonar.

10 En una realización preferida particular, la invención se refiere al cocrystal de roxadustat y L-prolina, la composición que comprende el cocrystal de roxadustat y L-prolina o la composición farmacéutica que comprende el cocrystal de roxadustat y L-prolina como se ha definido en uno cualquiera de los aspectos y sus realizaciones correspondientes descritos anteriormente para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la anemia en pacientes con insuficiencia renal terminal (ESRD) y/o insuficiencia renal crónica (CKD). Aún más preferentemente, los pacientes incluyen tanto pacientes que dependen de la diálisis como los que no dependen de la diálisis.

15 En otra realización preferida, la invención trata sobre un cocrystal como se ha definido en las reivindicaciones para su uso en un método de tratamiento y/o prevención de la anemia, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz del cocrystal de roxadustat y L-prolina como se ha definido en los aspectos y sus realizaciones correspondientes descritos anteriormente a un paciente que necesite un tratamiento de este tipo.

20 En otra realización preferida más, la invención trata sobre un cocrystal como se ha definido en las reivindicaciones para su uso en un método de tratamiento y/o prevención de la anemia en pacientes con insuficiencia renal terminal (ESRD) y/o insuficiencia renal crónica (CKD), comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz del cocrystal de roxadustat y L-prolina como se ha definido en los aspectos y sus realizaciones correspondientes descritos anteriormente a un paciente que necesite un tratamiento de este tipo.

25 En otra realización preferida adicional, la invención trata sobre un cocrystal como se ha definido en las reivindicaciones para su uso en un método de tratamiento y/o prevención de la anemia en pacientes con insuficiencia renal terminal (ESRD) y/o insuficiencia renal crónica (CKD) incluidos tanto pacientes que dependen de la diálisis como los que no dependen de la diálisis, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz del cocrystal de roxadustat y L-prolina como se ha definido en los aspectos y sus realizaciones correspondientes descritos anteriormente a un paciente que necesite un tratamiento de este tipo.

30 En otro aspecto más la presente invención se refiere a un recipiente que comprende una composición farmacéutica que comprende el cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención como se ha definido en uno cualquiera de los aspectos y sus realizaciones correspondientes descritos anteriormente, preferentemente una composición farmacéutica donde el cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención está presente en una cantidad eficaz y/o predeterminada. Preferentemente, la composición farmacéutica que comprende el cocrystal de roxadustat y L-prolina que se envasa en dicho recipiente es un comprimido o una cápsula.

35 El recipiente puede ser un envase para el envío a granel, tal como tambores de fibra con forros de plástico, cajas para productos a granel u otros recipientes de envío. Sin embargo, preferentemente el recipiente es un envase útil para envasar composiciones farmacéuticas destinadas al paciente, tal como un envase alveolado o una botella de vidrio o una botella de plástico. Se prefiere que el envase comprenda un material de envasado, donde dicho material de envasado es capaz de bloquear, absorber y/o reflejar la luz en un intervalo de longitudes de onda de 100 a 550 nm, y preferentemente de 360 a 440 nm, con el fin de proporcionar una protección frente a la luz adicional durante el envío y almacenamiento. Por ejemplo, el material de envasado puede consistir en papel de aluminio (envase alveolado Alu/Alu) o puede ser un envase alveolado que comprende papel de aluminio y/o cloruro de polivinilo (PVC) o cloruro de polivinilideno (PVDC) seleccionado correspondientemente para bloquear, absorber y/o reflejar la exposición UV hasta una longitud de onda de 450 nm, o como otro ejemplo, puede estar hecho de un papel de aluminio/polímero combinado.

40 Ejemplos (Los Ejemplos 11 y 12 no son según la invención)

45 Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la divulgación y no se debe considerar que limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

50 Ejemplo 1: Preparación del cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención

55 Se disolvieron roxadustat (2,0 g, por ejemplo, preparado de acuerdo con el método divulgado en el ejemplo 10 del documento WO 2014/014835 A2) y L-prolina (690 mg, muestra comercializada de Sigma Aldrich) a temperatura ambiente en una mezcla de metanol (40 mL) y THF (40 mL). Se añadieron éter diisopropílico (40 mL) y cristales seminales (20 mg, cocrystal de roxadustat y L-prolina preparados de acuerdo con el ejemplo 2 de la presente) a la solución de manera consecutiva con el fin de iniciar la cristalización. La suspensión obtenida se agitó durante 2 horas antes de que los cristales

obtenidos se recogieran por filtración y se secan a temperatura ambiente al vacío (25 mbar) para obtener 1,8 g (rendimiento: 67 % del teórico) del cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 2: Preparación de cristales seminales del cocrystal de roxadustat y L-prolina

5 Se disolvieron roxadustat (100 mg, por ejemplo, preparado de acuerdo con el método divulgado en el ejemplo 10 del documento WO 2014/014835 A2) y L-prolina (34,5 mg, muestra comercializada de Sigma Aldrich) a temperatura ambiente en una mezcla de metanol (2 mL) y 1,4-dioxano (2 mL). Se añadió éter diisopropílico (5 mL) y se permitió que la solución reposara en la nevera a aproximadamente 2-8 °C durante 16 horas con el fin de iniciar la cristalización. Los cristales
10 obtenidos se recogieron por filtración y se secaron a temperatura ambiente al vacío (25 mbar) para obtener el cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 3: Difracción de rayos X de polvo

15 Se estudió el cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención mediante difracción de rayos X de polvo, que se realizó con un difractómetro X'Pert PRO de PANalytical dotado de un goniómetro acoplado theta/theta en geometría de transmisión, radiación $K\alpha_{1,2}$ de Cu (longitud de onda 0,15419 nm) con un espejo de enfoque y un detector PIXcel de estado sólido. Los difractogramas se registraon con un voltaje de tubo de 45 kV y una corriente de tubo de 40 mA, aplicando un tamaño de paso de 0,013° 2-theta con 40 s por paso (255 canales) en el intervalo angular de 2°
20 a 40° 2-Theta en condiciones ambientales. Una precisión típica de los valores de 2-Theta está en el intervalo de $\pm 0,2^\circ$ 2-Theta, preferentemente de $\pm 0,1^\circ$ 2-Theta. Por lo tanto, el pico de difracción del cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención a 3,6° 2-Theta puede aparecer en el intervalo de 3,4 a 3,8° 2-Theta, preferentemente en el intervalo de 3,5 a 3,7° 2-Theta en la mayoría de difractómetros de rayos X en condiciones estándar.

25 Se muestra un difractograma representativo del cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención en la figura 1 y se proporciona la lista de reflexión (lista de picos) correspondiente de 2 a 30° 2-Theta en la tabla 1 a continuación.

Posición de reflexión [° 2-Theta]	Posición de reflexión [° 2-Theta]	Posición de reflexión [° 2-Theta]	Posición de reflexión [° 2-Theta]
3,6	14,4	20,5	25,4
7,2	17,3	20,8	26,2
9,6	17,5	21,4	26,5
10,2	18,0	22,0	27,1
10,3	19,1	22,9	27,3
10,8	19,3	24,0	28,1
11,9	19,6	24,3	29,1
12,1	20,1	24,9	29,7

30 Tabla 1: Posiciones de (los picos de) reflexión del cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención en el intervalo de 2 a 30° 2-Theta; Una precisión típica de los valores de 2-Theta está en el intervalo de $\pm 0,2^\circ$ 2-Theta, preferentemente $\pm 0,1^\circ$ 2-Theta.

Ejemplo 4: Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier

35 Se estudió el cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención mediante espectroscopía FTIR. Se registró (obtuvo) el espectro de FTIR en una celda de ATR de diamante de reflexión única MKII Golden Gate™ con un espectrómetro Tensor 27 FTIR de Bruker con una resolución de 4 cm^{-1} a TA. Para registrar un espectro, se aplicó una punta de espátula de la muestra a la superficie del diamante en forma de polvo. A continuación, la muestra se comprimió
40 contra el diamante con un yunque de zafiro y se registró el espectro. Como espectro de fondo se utilizó un espectro del diamante puro. Una precisión típica de los valores del número de onda está en el intervalo de aproximadamente $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$. Por lo tanto, el pico infrarrojo del cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención a 3379 cm^{-1} puede aparecer entre 3377 y 3381 cm^{-1} en la mayoría de los espectrómetros de infrarrojos en condiciones estándar.

45 Se muestra un espectro de FTIR representativo del cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención en la figura 2 y se proporciona la lista de picos correspondiente en la tabla 2 a continuación.

Número de onda [cm^{-1}]	Número de onda [cm^{-1}]	Número de onda [cm^{-1}]
3379	1408	801

3071	1332	770
1705	1244	719
1624	1203	689
1529	941	651
1487	889	

Tabla 2: Lista de picos de FTIR del cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención; una precisión típica de los números de onda está en el intervalo de $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

5 Ejemplo 5: Espectroscopía Raman

Se estudió el cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención mediante espectroscopía Raman. El espectro Raman se registró en un microscopio espectrómetro Raman Senterra de BRUKER a temperatura ambiente utilizando un láser a 785 nm. La muestra se enfocó con un objetivo de larga distancia de trabajo 20x. Los espectros se recopilaban a una resolución de 9 a 12 cm^{-1} . Una precisión típica de los valores del número de onda está en el intervalo de ± 1 a $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$. Por lo tanto, el pico del cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención a 1629 cm^{-1} puede aparecer entre 1626 y 1632 cm^{-1} , preferentemente entre 1628 y 1630 cm^{-1} en la mayoría de los espectrómetros Raman en condiciones estándar.

15 Se muestra un espectro Raman representativo del cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención en la figura 3 y se proporciona la lista de picos correspondiente en la tabla 3 a continuación.

Número de onda [cm^{-1}]	Número de onda [cm^{-1}]
1629	1003
1583	963
1536	908
1506	821
1455	721
1412	621
1366	518
1341	486
1296	346
1186	285
1100	227

20 Tabla 3: Lista de picos de Raman del cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención; una precisión típica de los números de onda está en el intervalo de ± 1 a $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$.

Ejemplo 6: Difracción de rayos X de monocristal

25 Se recopilaron los datos de intensidad para la estructura cristalina del cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención con radiación de Mo ($\lambda = 0,71073 \text{ Angstrom}$) en un difractor Gemini-R Ultra de Oxford Diffraction a 173 K. La estructura se resolvió utilizando el procedimiento de métodos directos en SHELXT y se refinó mediante mínimos cuadrados con matriz completa en F^2 utilizando SHELXL-2014. Todos los átomos de H se ubicaron en mapas de diferencias. Los átomos de H unidos a átomos de O o N se refinaron con distancias restringidas [O-H = 0,84 Å; N-H = 0,88 Å] y sus parámetros U_{iso} se refinaron libremente. Los átomos de H unidos a átomos de C se refinaron utilizando un modelo *riding* fijado a $1,2U_{eq}$ o $1,5U_{eq}$ del átomo de C original.

Ejemplo 7: Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

35 El cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención se estudió mediante DSC, que se realizó en un instrumento Polymer DSC R de Mettler. La muestra (2,72 mg) se calentó en un crisol de aluminio de 40 microlitros con una tapa de aluminio perforada de 25 a $250 \text{ }^\circ\text{C}$ con una velocidad de 10 K/min . Se utilizó nitrógeno (velocidad de purgado de 50 mL/min) como gas de purgado.

40 La curva de DSC muestra un único pico endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente $206 \text{ }^\circ\text{C}$ y una temperatura máxima de aproximadamente $207 \text{ }^\circ\text{C}$, que se debe a la fusión de la muestra. El hecho de que no se detecten cambios de fase ni eventos de desolvatación hasta que la muestra se funde pone en evidencia la naturaleza anhidra y no solvatada del cocrystal y su excelente estabilidad térmica.

Ejemplo 8: Análisis termogravimétrico (TGA)

El cocrystal de roxadustat y L-prolina de acuerdo con la presente invención se estudió mediante TGA, que se realizó en un instrumento TGA/DSC 1 de Mettler. La muestra (16,28 mg) se calentó en un crisol de aluminio de 100 microlitros cerrado con una tapa de aluminio. Las tapa se perforó automáticamente al inicio de la medida. La muestra se calentó de 25 a 250 °C con una velocidad de 10 K/min. Se utilizó nitrógeno (velocidad de purgado de 50 mL/min) como gas de purgado.

La curva de TGA no muestra una pérdida másica significativa hasta que la muestra se funde. Por ejemplo, se observaron pérdidas másicas de solo aproximadamente un 0,1 % en peso hasta una temperatura de aproximadamente 180 °C, aproximadamente un 0,2 % en peso hasta una temperatura de aproximadamente 190 °C y aproximadamente un 0,3 % en peso hasta una temperatura de aproximadamente 200 °C, lo que prueba adicionalmente la presencia de un cocrystal anhidro y no solvatado.

Ejemplo 9: Estabilidad física del cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invenciónEjemplo 9.1: Estabilidad frente a la temperatura y la humedad

El cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención se sometió a una atmósfera que tenía una temperatura de 40 °C y una humedad relativa de un 75 % durante 7 días. De acuerdo con la difracción de rayos X no se produjeron cambios de fase durante este periodo (véase la figura 8 de la presente).

Ejemplo 9.2: Estabilidad frente a la presión

El cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención se comprimió hasta formar una pastilla utilizando una prensa de IR a una presión de aproximadamente 100 kN. La pastilla se molió de nuevo con el fin de obtener un polvo, que se estudió a continuación mediante PXRD. De acuerdo con la difracción de rayos X de polvo no se produjeron cambios de fase (véase la figura 9 de la presente).

Ejemplo 9.3: Estabilidad frente al estrés mecánico

El cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención se molió en seco utilizando un molino mezclador MM 301 de Retsch. En un bote de molienda de 1,5 mL con una bola (diámetro de 5 mm), hechos ambos de acero inoxidable, se introdujo una muestra de aproximadamente 70 mg y se molió durante 20 minutos a una frecuencia de 25 vibraciones por segundo. De acuerdo con la difracción de rayos X de polvo no se produjeron cambios de fase (véase la figura 10 de la presente).

Ejemplo 10: Velocidad de disolución en tampón fosfato, pH 6 a 25 °C

Se llevaron a cabo experimentos de disolución del polvo en tampón fosfato, pH 6 a 25 °C para la forma A de roxadustat y el cocrystal de L-prolina de la presente invención. Se determinaron las respectivas concentraciones mediante HPLC a una longitud de onda de 254 nm. Como se puede observar en la tabla 4 y la figura 7 de la presente, el cocrystal de roxadustat y L-prolina mostró un aumento de aproximadamente 20 veces en la solubilidad acuosa después de 1 minuto en comparación con la forma A. El complejo formado entre la L-prolina y roxadustat se desintegra en solución acuosa para generar sus componentes puros después de tan solo aproximadamente 5 minutos.

tiempo [min]	Concentración de la forma A de roxadustat	Concentración del cocrystal de roxadustat y L-prolina
1 min	0,03 g/L	0,66 g/L
5 min	0,05 g/L	0,03 g/L
15 min	0,06 g/L	0,02 g/L
30 min	0,05 g/L	0,04 g/L
60 min	0,06 g/L	0,10 g/L
180 min	0,07 g/L	0,09 g/L

Tabla 4: Perfil de disolución de la forma A de roxadustat del documento WO 2014/014835 A2 y el cocrystal de roxadustat y L-prolina de la presente invención en tampón fosfato, pH 6. Los gráficos correspondientes se muestran en la figura 7 de la presente.

Ejemplo 11: Preparación del solvato de roxadustat con dioxano

Se disolvió roxadustat (1,0 g, por ejemplo, preparado de acuerdo con el método divulgado en el ejemplo 10 del documento WO 2014/014835 A2) en 1,4-dioxano (7 mL) tras calentar. La solución transparente obtenida se enfrió hasta TA y se

almacenó en una nevera a aproximadamente 2-8 °C durante 68 horas con el fin de iniciar la cristalización. Los cristales obtenidos se recogieron por filtración y se secaron por succión en el filtro con el fin de obtener 0,75 g del solvato de roxadustat con dioxano.

- 5 Se estudió el solvato de roxadustat con dioxano mediante difracción de rayos X de polvo aplicando las condiciones experimentales que se resumen en el ejemplo 3 de la presente. Se muestra un difractograma representativo del solvato de roxadustat con dioxano en la figura 11 y se proporciona la lista de reflexiones (lista de picos) correspondiente de 2 a 30° 2-Theta en la tabla 5 a continuación.

Posición de reflexión [° 2-Theta]	Posición de reflexión [° 2-Theta]	Posición de reflexión [° 2-Theta]	Posición de reflexión [° 2-Theta]
4,1	15,7	20,9	25,8
8,3	16,6	21,2	26,6
9,8	17,4	21,8	27,6
10,4	18,6	22,6	28,4
11,4	18,9	22,9	29,1
12,7	19,3	23,8	
14,1	20,7	25,0	

10

Tabla 5: Posiciones de (los picos de) reflexión del solvato de roxadustat con dioxano en el intervalo de 2 a 30° 2-Theta; Una precisión típica de los valores de 2-Theta está en el intervalo de $\pm 0,2^\circ$ 2-Theta, preferentemente $\pm 0,1^\circ$ 2-Theta.

Ejemplo 12: Preparación del solvato de roxadustat con ácido acético

15

Se disolvió roxadustat (1,0 g, por ejemplo, preparado de acuerdo con el método divulgado en el ejemplo 10 del documento WO 2014/014835 A2) en ácido acético glacial (20 mL) tras calentar. La solución transparente obtenida se almacenó en una nevera a aproximadamente 2-8 °C durante 68 horas con el fin de iniciar la cristalización. Después de calentar la suspensión hasta TA, se recogieron los cristales por filtración y se secaron a temperatura ambiente al vacío (25 mbar) para obtener 0,8 g del solvato con ácido acético.

20

Se estudió el solvato de roxadustat con ácido acético mediante difracción de rayos X de polvo aplicando las condiciones experimentales que se resumen en el ejemplo 3 de la presente. Se muestra un difractograma representativo del solvato de roxadustat con ácido acético en la figura 12 y se proporciona la lista de reflexiones (lista de picos) correspondiente de 2 a 30° 2-Theta en la tabla 6 a continuación.

25

Posición de reflexión [° 2-Theta]	Posición de reflexión [° 2-Theta]	Posición de reflexión [° 2-Theta]	Posición de reflexión [° 2-Theta]
5,3	13,7	19,5	25,8
7,3	14,4	19,8	26,5
7,7	14,6	20,4	26,6
8,2	15,1	20,7	26,9
8,5	15,5	22,1	27,8
10,6	15,9	22,6	28,6
11,6	16,8	23,3	28,9
12,4	18,0	24,0	29,4
12,9	18,7	24,9	
13,4	19,2	25,2	

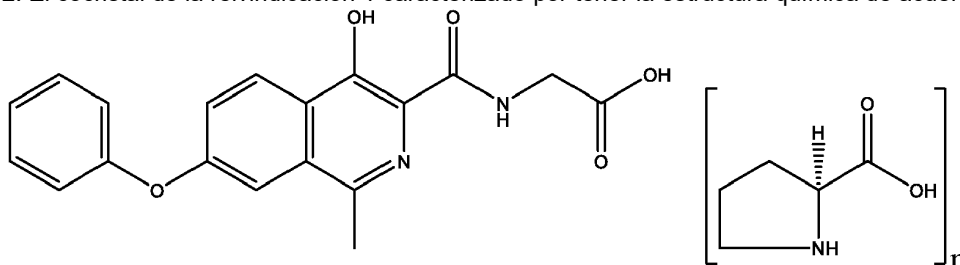
Tabla 6: Posiciones de (los picos de) reflexión del solvato de roxadustat con ácido acético en el intervalo de 2 a 30° 2-Theta; Una precisión típica de los valores de 2-Theta está en el intervalo de $\pm 0,2^\circ$ 2-Theta, preferentemente $\pm 0,1^\circ$ 2-Theta.

30

REIVINDICACIONES

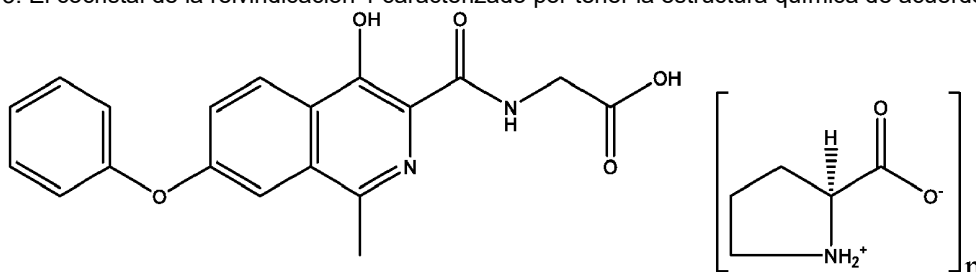
1. Un cocrystal de roxadustat con L-prolina.

5 2. El cocrystal de la reivindicación 1 caracterizado por tener la estructura química de acuerdo con la fórmula B1



fórmula B1,
donde n está en el intervalo de 0,9 a 1,1.

10 3. El cocrystal de la reivindicación 1 caracterizado por tener la estructura química de acuerdo con la fórmula B2



fórmula B2,
donde n está en el intervalo de 0,9 a 1,1.

15 4. El cocrystal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por tener un difractograma de rayos X de polvo que comprende reflexiones a ángulos 2-Theta de $(3,6 \pm 0,2)^\circ$, $(7,2 \pm 0,2)^\circ$ y $(9,6 \pm 0,2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con una radiación Kalfa_{1,2} de Cu que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.

20 5. El cocrystal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por tener un espectro infrarrojo con transformada de Fourier que comprende picos a números de onda de $(3379 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3071 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ y $(1705 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con una celda de reflexión total atenuada de diamante.

25 6. El cocrystal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por tener un espectro Raman que comprende picos a números de onda de $(1629 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$, $(1536 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$ y $(1412 \pm 3) \text{ cm}^{-1}$, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C y una longitud de onda de 785 nm.

30 7. Una composición que comprende el cocrystal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por tener un difractograma de rayos X de polvo que no comprende reflexiones a ángulos 2-Theta de $(8,5 \pm 0,2)^\circ$ y $(16,2 \pm 0,2)^\circ$, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con una radiación Kalfa_{1,2} de Cu que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.

35 8. Uso del cocrystal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 o la composición como se ha definido en la reivindicación 7 para la preparación de una composición farmacéutica.

9. Una composición farmacéutica que comprende el cocrystal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 o la composición como se ha definido en la reivindicación 7 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende además al menos un agente fotoestabilizante.

45 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, donde el al menos un agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio y al menos un tinte adicional.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 9 a 11, donde la composición farmacéutica es una forma farmacéutica sólida oral.

5 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, donde la forma farmacéutica sólida oral es un comprimido o una cápsula.

10 14. El cocrystal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, la composición como se ha definido en la reivindicación 7 o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 9 a 13 para su uso como un medicamento.

15 15. El cocrystal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, la composición como se ha definido en la reivindicación 7 o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 9 a 13 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la anemia en pacientes con insuficiencia renal terminal (ESRD) y/o insuficiencia renal crónica (CKD).

Figura 1

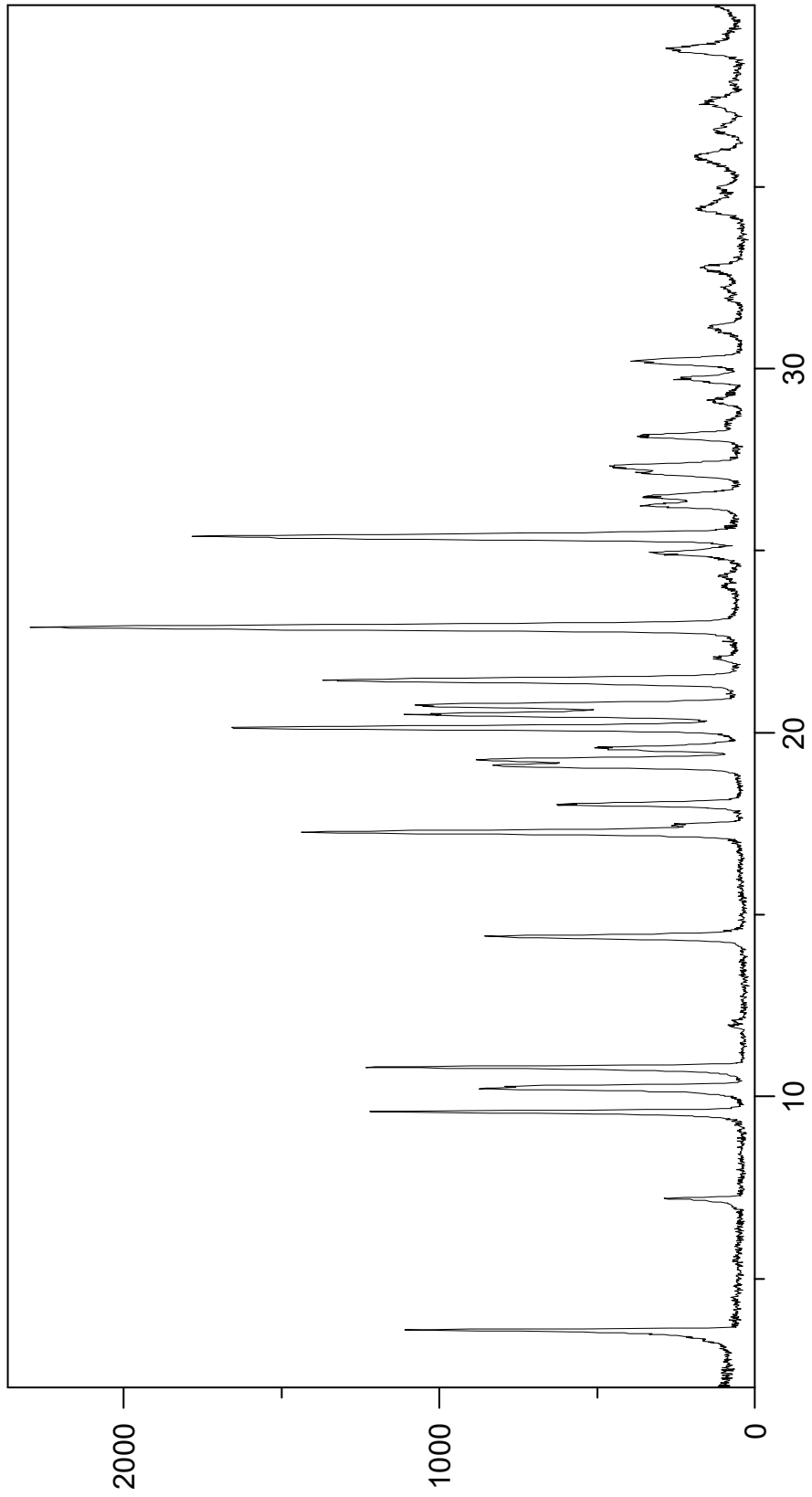


Figura 2

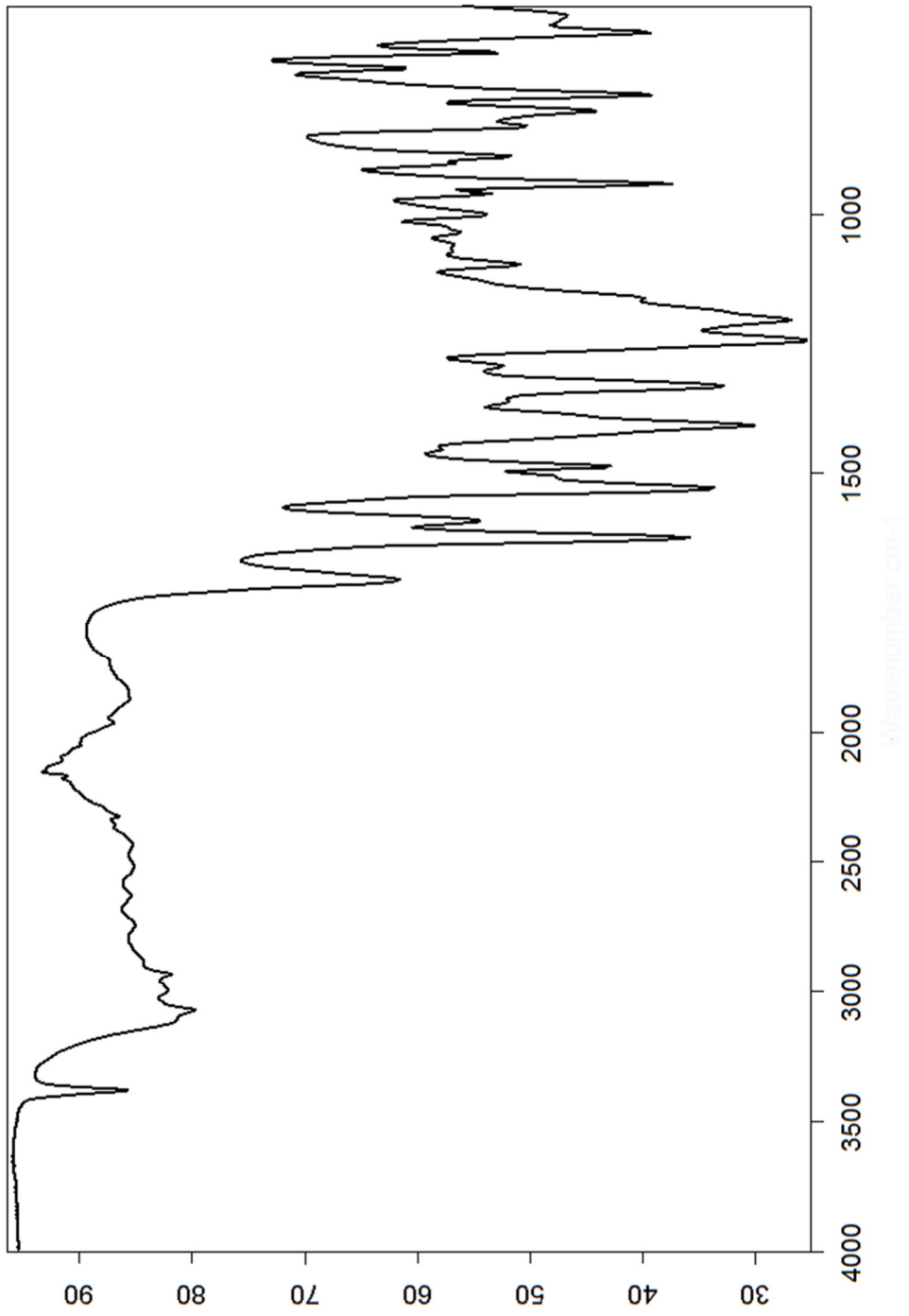


Figura 3

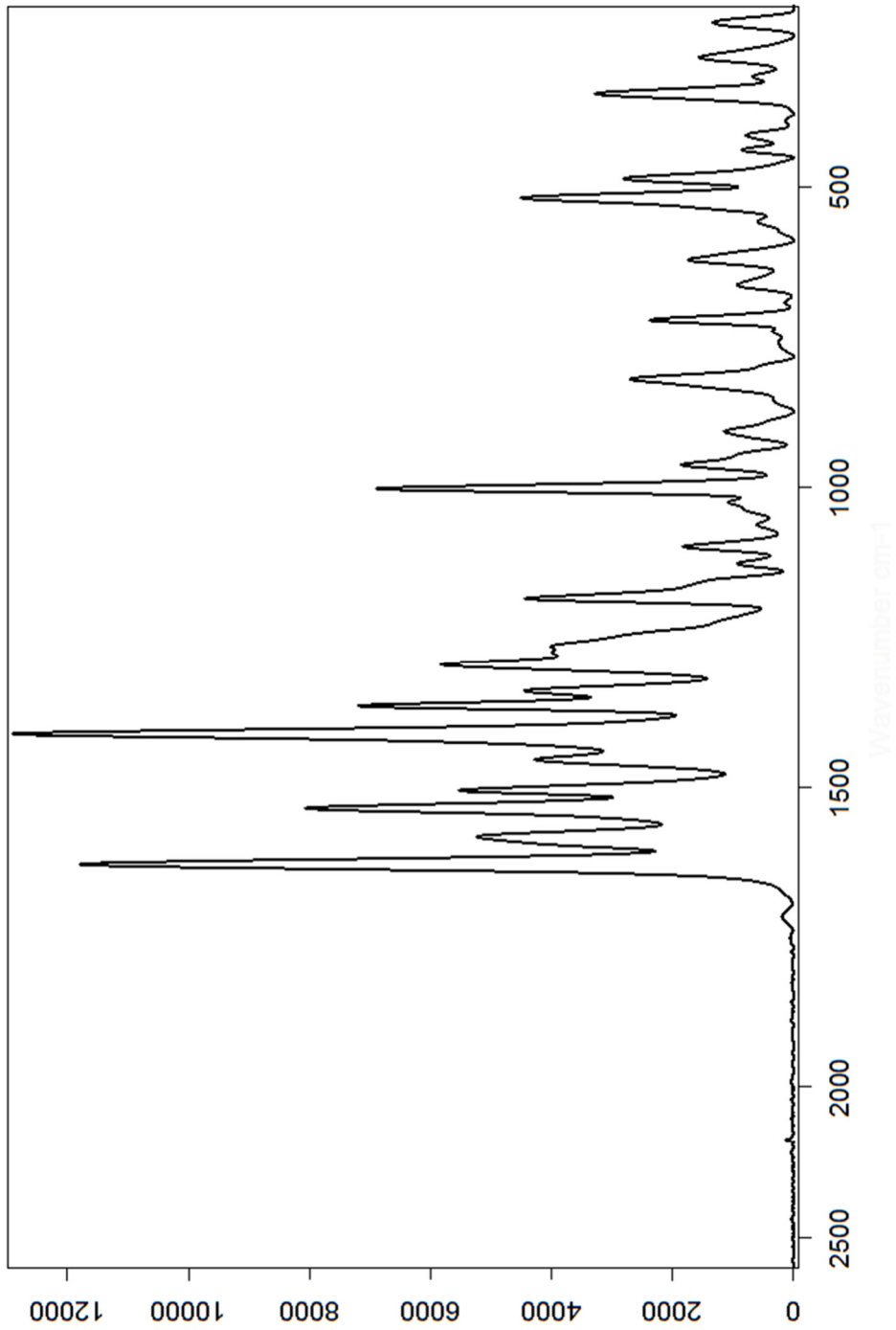


Figura 4

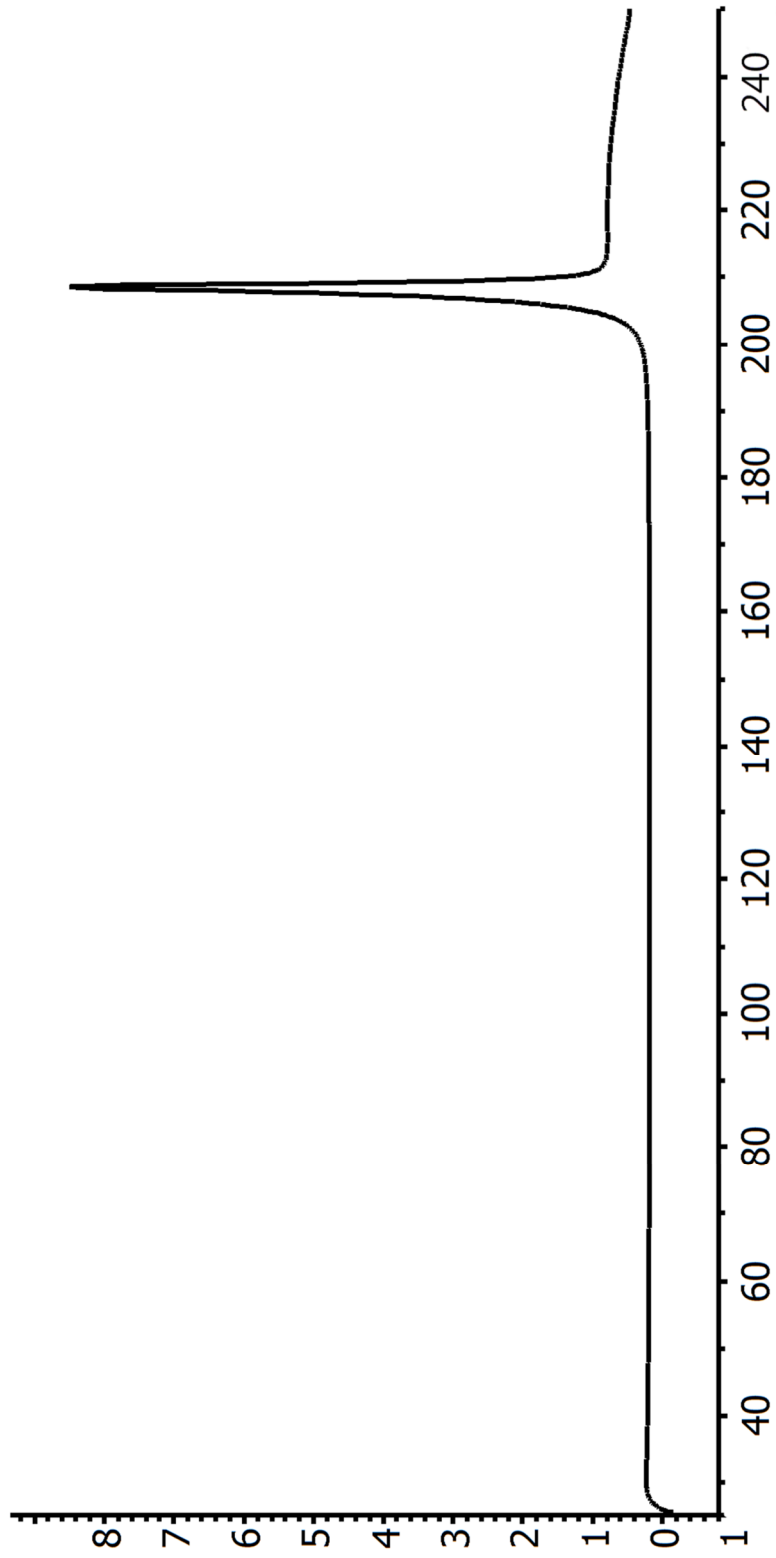


Figura 5

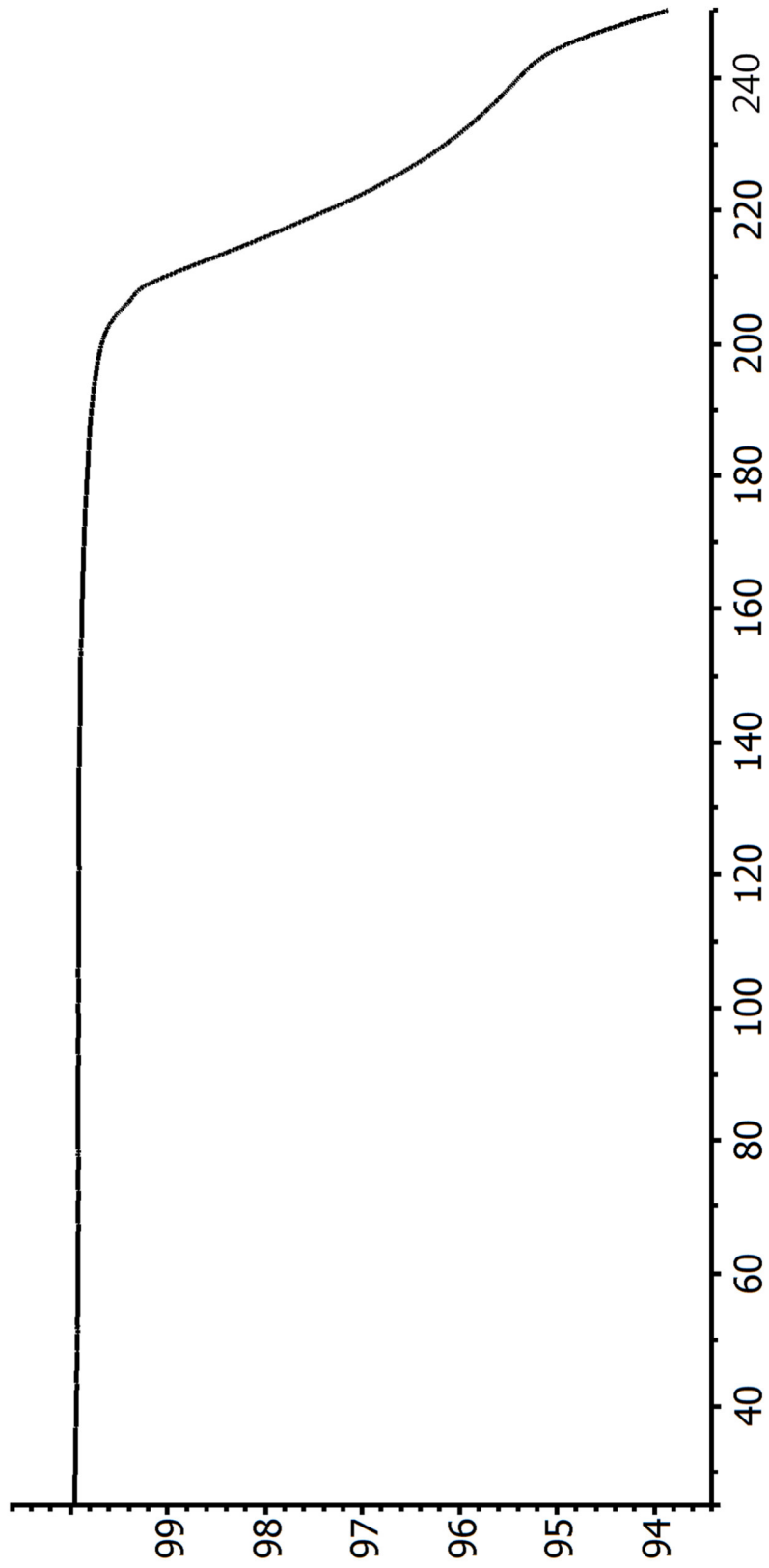


Figura 6

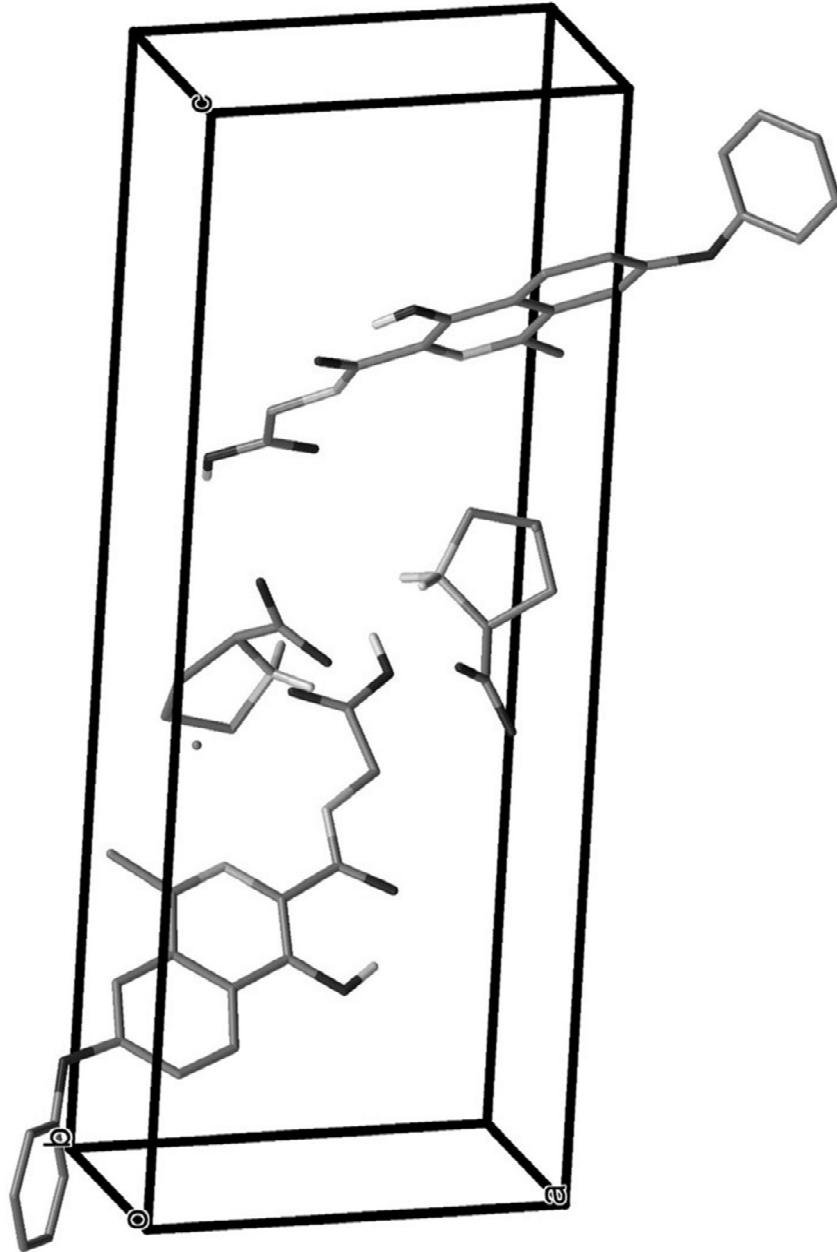


Figura 7

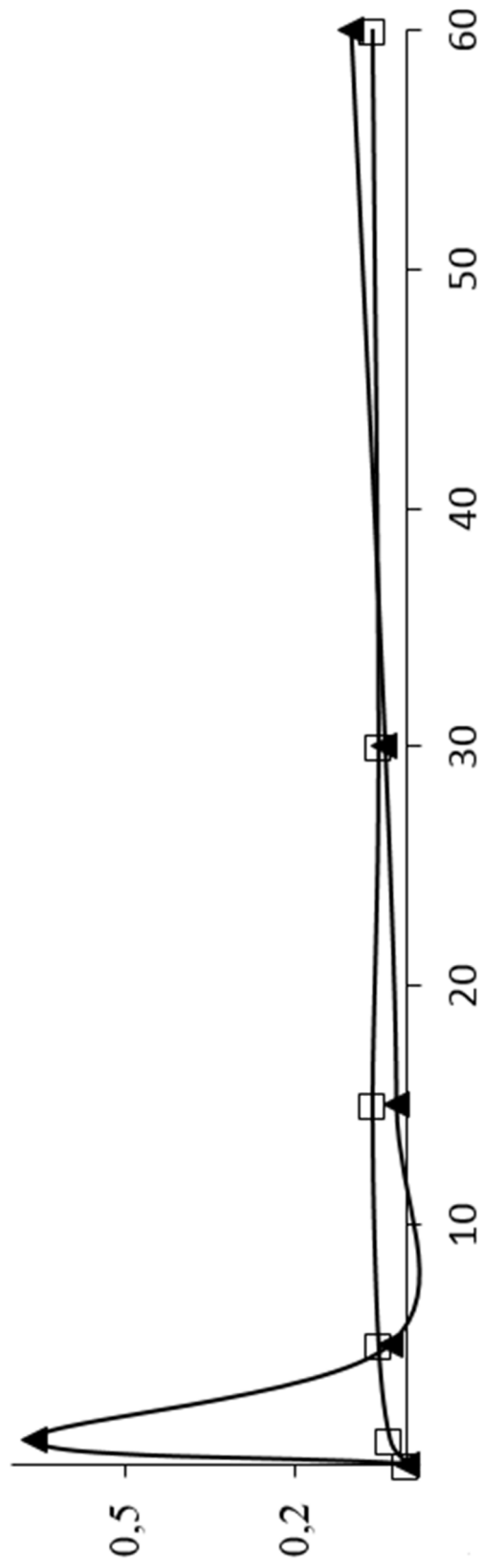


Figura 8

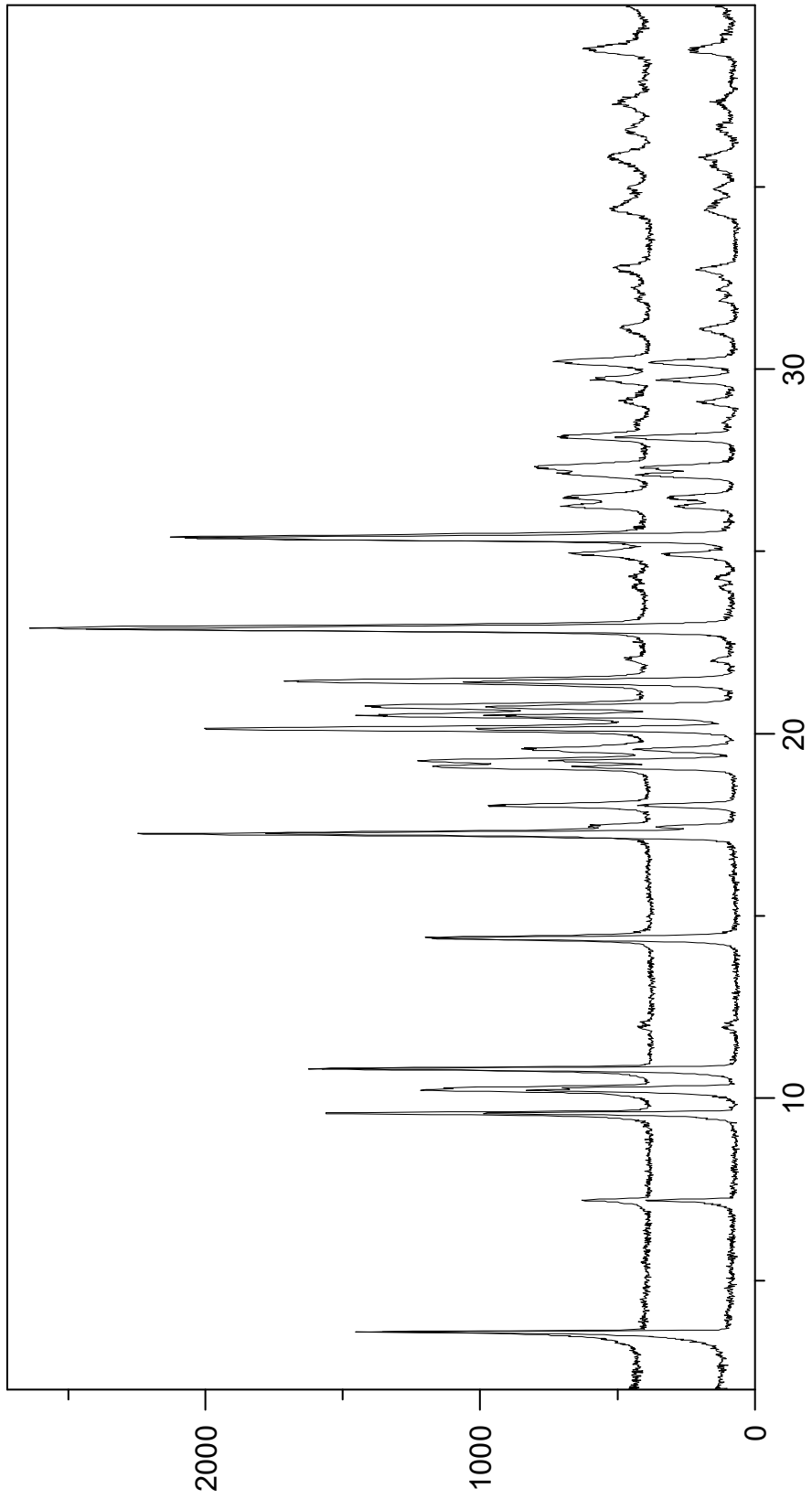


Figura 9

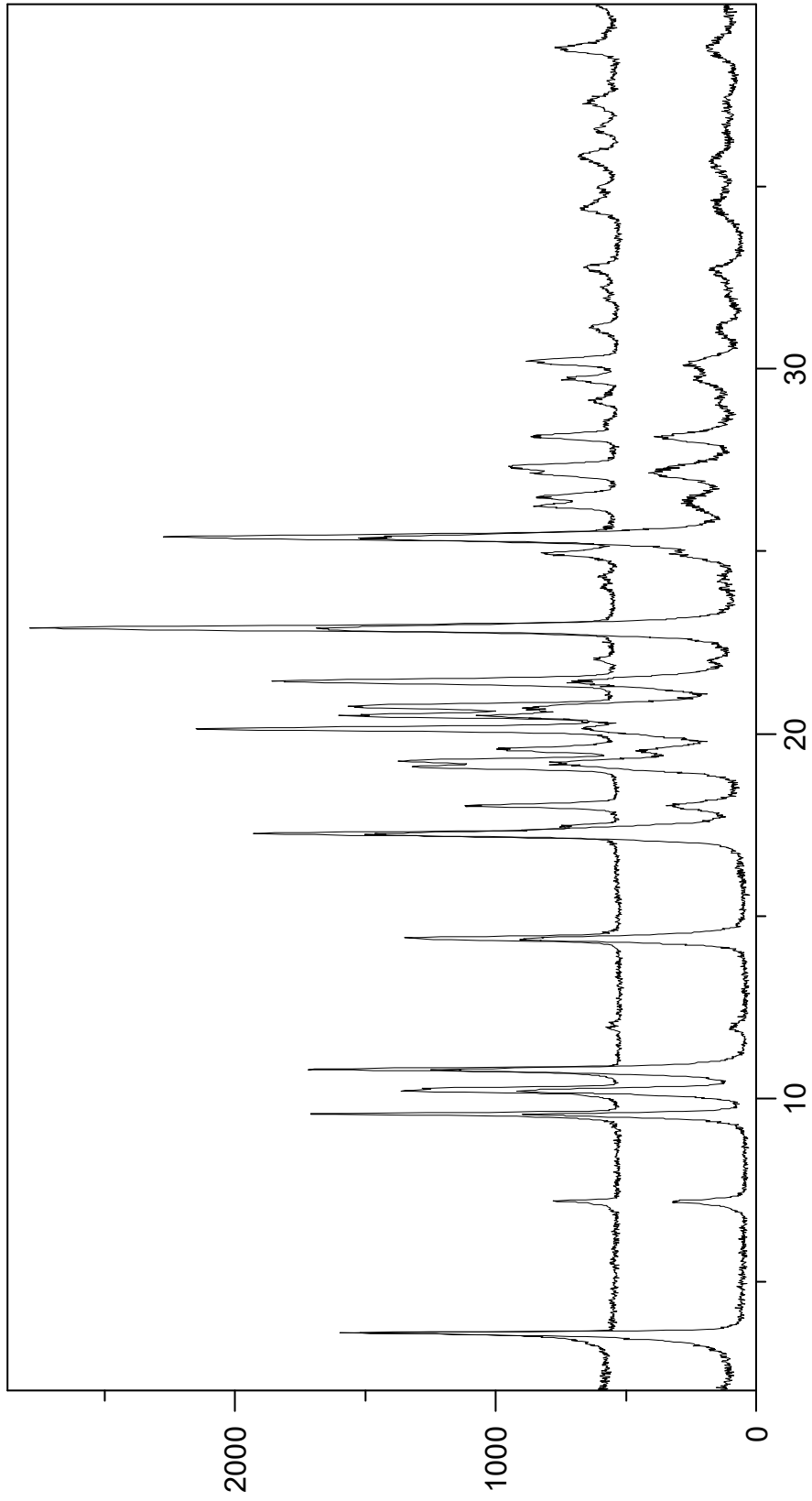


Figura 10

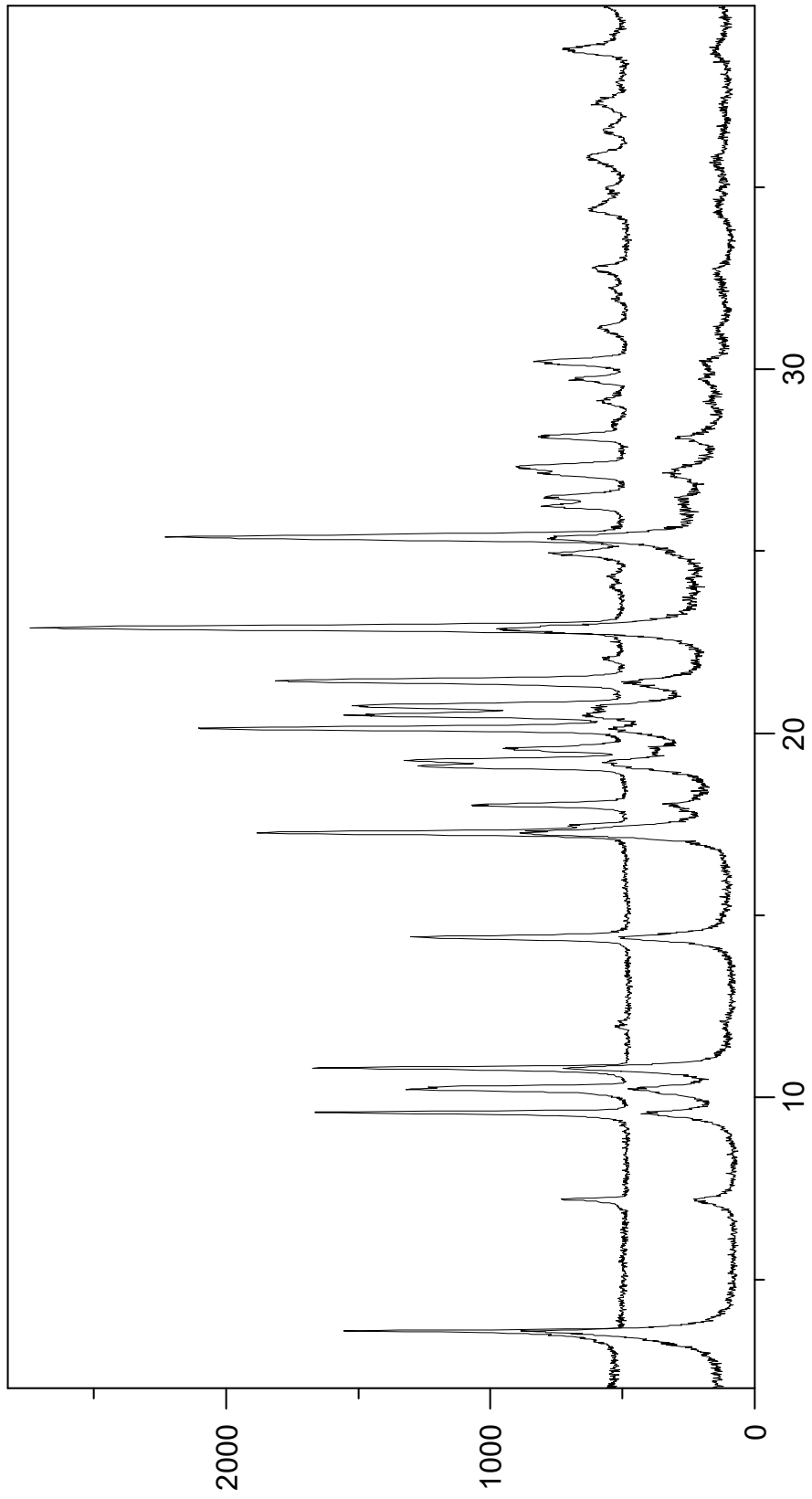


Figura 11

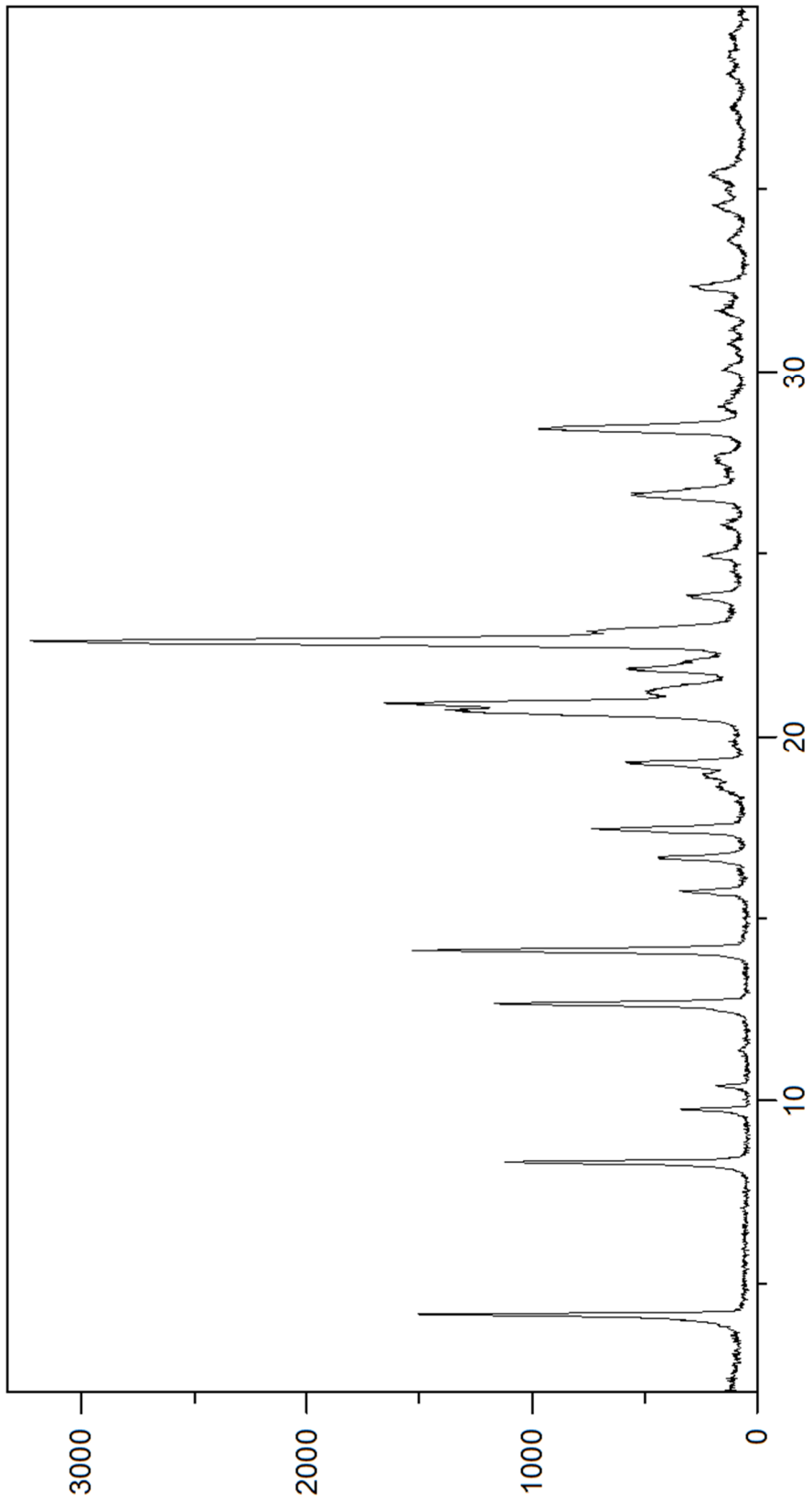


Figura 12

