

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 814 499**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2017 PCT/US2017/022072**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.09.2017 WO17160703**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2017 E 17712404 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 3430004**

54 Título: **Formas en estado sólido de sales de Nilotinib**

30 Prioridad:

14.03.2016 US 201662307841 P

07.11.2016 US 201662418745 P

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

29.03.2021

73 Titular/es:

**PLIVA HRVATSKA D.O.O. (100.0%)
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb, HR**

72 Inventor/es:

**CERIC, HELENA;
AVDEJEV, IGOR y
TOPIC, EDI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 814 499 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas en estado sólido de sales de Nilotinib

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. n.º 62/307.841, presentada el 14 de marzo de 2016 y 62/418.745, presentada el 17 de noviembre de 2016.

10 Campo técnico

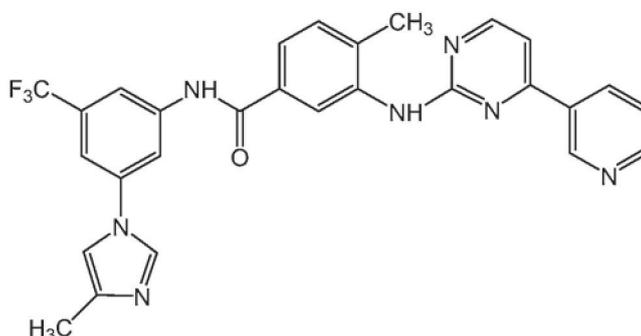
La presente invención se refiere a una forma cristalina de fumarato de Nilotinib denominada Forma III, a procesos de preparación que utilizan la misma, a composiciones farmacéuticas que comprenden la misma y dicho compuesto o composiciones para su uso como medicamento.

15

Antecedentes

El Nilotinib, 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-benzamida, que tiene la siguiente fórmula:

20



25

es un inhibidor de la tirosina quinasa utilizado para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (CML) farmacorresistente y, en particular, para el tratamiento de la CML con cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica y fase acelerada en pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado o que no pueden tolerar otras terapias que incluyan Imatinib. El Nilotinib se administra como una sal de clorhidrato en forma de cápsulas que se comercializan en los EE. UU. y la UE con el nombre Tasigna®.

30

Las publicaciones PCT WO 2007/015870 ("WO'870"), los documentos WO 2007/015871, WO2011/0163222 ("WO'222") y WO 2010/054056 ("WO'056") describen la base de Nilotinib y varias sales de Nilotinib, y formas cristalinas y amorfas de las mismas. Las formas cristalinas existen en formas de solvato, anhidras o hidratadas. El documento WO'222 describe las formas cristalinas I y II del fumarato de Nilotinib así como varias formas cristalinas del tartrato de Nilotinib.

35

El polimorfismo, la aparición de diferentes formas cristalinas, es una propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares. Un solo compuesto, como el Nilotinib o una sal del mismo, puede dar lugar a una variedad de polimorfos que tienen distintas estructuras cristalinas y propiedades físicas como el punto de fusión, comportamientos térmicos (por ejemplo, medidos por análisis termogravimétrico - "TGA", o calorimetría de barrido diferencial - "DSC"), patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD), huella dactilar de absorción infrarroja, huella digital de absorción Raman y espectro de (¹³C-) RMN en estado sólido. Pueden usarse una o más de estas técnicas para distinguir diferentes formas polimórficas de un compuesto.

40

45

Las diferentes sales y formas en estado sólido (incluidas las formas solvatadas) de un ingrediente farmacéutico activo pueden poseer diferentes propiedades. Tales variaciones en las propiedades de diferentes sales y formas en estado sólido y solvatos pueden proporcionar una base para mejorar la formulación, por ejemplo, facilitando mejores características de procesamiento o manipulación, mejorando el perfil de disolución o mejorando la estabilidad (polimorfo así como la estabilidad química) y la vida útil. Estas variaciones en las propiedades de diferentes sales y formas en estado sólido también pueden proporcionar mejoras a la forma de dosificación final, por ejemplo, si sirven para mejorar la biodisponibilidad. Diferentes sales y formas en estado sólido y solvatos de un ingrediente farmacéutico activo también pueden dar lugar a una variedad de polimorfos o formas cristalinas, lo que a su vez puede proporcionar oportunidades adicionales para usar variaciones en las propiedades y características de un ingrediente farmacéutico activo sólido para proporcionar un producto mejorado.

50

Descubriendo nuevas sales, las formas en estado sólido y los solvatos de un producto farmacéutico pueden

proporcionar materiales que tienen propiedades de procesamiento deseables, como la facilidad de manipulación, facilidad de procesamiento, estabilidad de almacenamiento y facilidad de purificación o como formas cristalinas intermedias deseables que faciliten la conversión a otras sales o formas polimórficas. Nuevas sales, formas polimórficas y solvatos de un compuesto farmacéuticamente útil también pueden brindar la oportunidad de mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico (perfil de disolución, biodisponibilidad, etc.). Amplía el repertorio de materiales que un científico de formulación tiene disponible para la optimización de la formulación, por ejemplo, proporcionando un producto con diferentes propiedades, por ejemplo, un hábito de cristal diferente, mayor cristalinidad o estabilidad polimórfica que puede ofrecer mejores características de procesamiento o manipulación, perfil de disolución mejorado o vida útil mejorada. Por al menos estas razones, existe la necesidad de formas en estado sólido adicionales (incluidas las formas solvatadas) de Nilotinib y sus sales, por ejemplo, de fumarato de Nilotinib.

Sumario

El alcance de la invención se define exclusivamente por las reivindicaciones adjuntas. La presente divulgación se refiere adicionalmente a otra materia objeto que, siempre que exceda el alcance de las reivindicaciones, no forma parte de la invención sino solo como referencia.

La presente descripción se refiere a formas en estado sólido de cocristales de fumarato de Nilotinib y de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico, a los procesos para su preparación y a las composiciones farmacéuticas que comprenden estas formas en estado sólido.

La presente divulgación también se refiere a usos de las formas en estado sólido de fumarato de Nilotinib y/o cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico de la presente divulgación, para preparar Nilotinib, sales de Nilotinib, tales como HCl de Nilotinib y sus formas en estado sólido, y otras formas en estado sólido de fumarato de Nilotinib y/o cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico.

En otro aspecto, la presente divulgación abarca formas en estado sólido de fumarato de Nilotinib y/o cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico para su uso en la preparación de composiciones farmacéuticas y/o formulaciones para su uso en medicina, preferiblemente para el tratamiento del cáncer, en particular, para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (CML).

La presente divulgación también abarca los usos de las formas en estado sólido de fumarato de Nilotinib y/o cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico para la preparación de composiciones y/o formulaciones farmacéuticas.

La presente divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden una cualquiera o una mezcla de las formas en estado sólido de fumarato de Nilotinib y/o cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico de acuerdo con la presente divulgación.

En otra realización más, la presente divulgación abarca formulaciones farmacéuticas que comprenden las formas en estado sólido de fumarato de Nilotinib y/o cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico, o de composiciones farmacéuticas que comprenden las formas en estado sólido de fumarato de Nilotinib y/o cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente divulgación abarca además procesos para preparar dichas formulaciones farmacéuticas de fumarato de Nilotinib y/o cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico que comprenden combinar las formas en estado de fumarato de Nilotinib y/o cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico, o composiciones farmacéuticas que los comprenden y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las formas en estado sólido como se definen en el presente documento así como las composiciones farmacéuticas o formulaciones de la forma en estado sólido de fumarato de Nilotinib y/o formas de cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico se pueden usar como medicamentos, particularmente para el tratamiento del cáncer, especialmente CML, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma en estado sólido de fumarato de Nilotinib y/o formas de cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico de la presente divulgación, o al menos una de las composiciones o formulaciones farmacéuticas anteriores, a un sujeto que padece cáncer o que necesita el tratamiento de otro modo.

La presente divulgación también proporciona las formas en estado sólido de fumarato de Nilotinib y/o cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico de la presente divulgación, o al menos una de las composiciones o formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente, para su uso en medicina, preferiblemente para tratar el cáncer, en particular para tratar la CML.

La presente divulgación también proporciona usos de las formas en estado sólido de fumarato de Nilotinib y/o cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico de la presente divulgación, o al menos una de las composiciones o formulaciones farmacéuticas anteriores para la fabricación de medicamentos para tratar el cáncer, en particular, para el tratamiento de la CML.

Breve descripción de los dibujos

- La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma III de fumarato de Nilotinib.
- 5 La Figura 2 muestra un patrón de XRPD de la Forma I de cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico.
- La Figura 3 muestra un patrón de XRPD de la Forma II de cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico.
- 10 La figura 4 muestra un espectro de ^{13}C -RMN en estado sólido de la Forma III de fumarato de Nilotinib.
- La Figura 5 muestra un espectro infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) de la Forma III de fumarato de Nilotinib.
- 15 La Figura 6 muestra un espectro Raman de la Forma III de fumarato de Nilotinib.
- La Figura 7 muestra un termograma de DSC de la Forma III de fumarato de Nilotinib.
- La Figura 8 muestra un termograma de TGA de la Forma III de fumarato de Nilotinib.
- 20 La Figura 9 muestra un espectro FTIR de la Forma I de cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico.
- La Figura 10 muestra un espectro Raman de la Forma I de cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico.
- 25 La figura 11 muestra un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido de la Forma I de cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico.

Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas

- 30 El alcance de la invención se define exclusivamente por las reivindicaciones adjuntas. La presente divulgación se refiere adicionalmente a otra materia objeto que, siempre que exceda el alcance de las reivindicaciones, no forma parte de la invención sino solo como referencia.

- 35 La presente divulgación se refiere a una forma en estado sólido de fumarato de Nilotinib y a formas en estado sólido de cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico, a procesos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de estas formas en estado sólido y/o combinaciones de las mismas. La divulgación también se refiere a la conversión de fumarato de Nilotinib y/o cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico de la presente divulgación en otras formas en estado sólido de fumarato de Nilotinib y/o cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico, El Nilotinib, otras sales de Nilotinib, tales como HCl de Nilotinib y formas en estado sólido del mismo.

- 40 Las formas en estado sólido de acuerdo con la presente divulgación pueden tener propiedades ventajosas seleccionadas de al menos una de: pureza química o polimórfica, fluidez, solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad, morfología o hábito cristalino, estabilidad, como la estabilidad química, así como la estabilidad térmica y mecánica con respecto a la conversión polimórfica, estabilidad a la deshidratación y/o estabilidad al almacenamiento, un menor grado de higroscopicidad, bajo contenido de disolventes residuales, tendencias adhesivas y características ventajosas de procesamiento y manipulación tales como compresibilidad y densidad aparente.

- 50 En este documento puede hacerse referencia a una forma cristalina caracterizada por datos gráficos "como se representa en" una figura. Dichos datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X de polvo y espectros de RMN en estado sólido. Como es bien sabido en la técnica, los datos gráficos proporcionan potencialmente información técnica adicional para definir adicionalmente la forma en estado sólido respectiva (una denominada "huella dactilar") que no se puede describir necesariamente por referencia a valores numéricos o posiciones pico solamente. En cualquier caso, la persona experta comprenderá que dicha representación gráfica de datos puede estar sujeta a pequeñas variaciones, por ejemplo, en intensidades relativas máximas y posiciones pico debido a factores como variaciones en la respuesta del instrumento y variaciones en la concentración y pureza de la muestra, que son bien conocidos por los expertos. Sin embargo, la persona experta podría comparar fácilmente los datos gráficos en las figuras de este documento con los datos gráficos generados para una forma de cristal desconocida, y confirmar si los dos conjuntos de datos gráficos caracterizan la misma forma de cristal o dos formas de cristal diferentes. Una forma cristalina de Nilotinib o una sal de Nilotinib, por ejemplo, de fumarato de Nilotinib o cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico a los que se hace referencia en el presente documento como caracterizados por los datos gráficos "como se muestra en" una figura, por lo tanto, se entenderá que incluye cualquier forma cristalina del fumarato de Nilotinib, caracterizada con los datos gráficos con variaciones tan pequeñas, que son bien conocidos por la persona experta, en comparación con la figura.

- 65 Una forma en estado sólido (o polimorfo) puede denominarse en la presente memoria polimórficamente pura o sustancialmente libre de cualquier otra forma en estado sólido (o polimórfica). Como se usa en el presente documento

5 en este contexto, se entenderá que la expresión "sustancialmente libre de cualquier otra forma" significa que la forma en estado sólido contiene aproximadamente el 20 % (p/p) o menos, aproximadamente el 10 % (p/p) o menos, aproximadamente el 5 % (p/p) o menos, aproximadamente el 2 % (p/p) o menos, aproximadamente el 1 % (p/p) o menos, o aproximadamente el 0 % (p/p) de cualquier otra forma del compuesto sujeto según se mida, por ejemplo, por XRPD. Por lo tanto, se entenderá que las formas en estado sólido de fumarato de Nilotinib descritas en el presente documento como sustancialmente libres de cualquier otra forma en estado sólido contienen más de aproximadamente el 80 % (p/p), más de aproximadamente el 90% (p/p), más de aproximadamente el 95 % (p/p), más de aproximadamente el 98 % (p/p), más de aproximadamente el 99 % (p/p), o aproximadamente el 100 % de la forma en estado sólido sujeto de fumarato de Nilotinib o cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico. En consecuencia, 10 en algunas realizaciones de la divulgación, las formas en estado sólido descritas de fumarato de Nilotinib o cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico pueden contener desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 20 % (p/p), desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 20 % (p/p), o desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 10 % (p/p) de una o más formas en estado sólido del mismo fumarato de Nilotinib o cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico.

15 Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, los picos de XRPD informados en el presente documento se miden usando radiación $\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$. Preferentemente, los picos de XRPD informados en el presente documento se miden usando radiación $\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$, a una temperatura de $25 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$. Alternativamente, si se utiliza un instrumento con una longitud de onda diferente, por ejemplo, cuando se utiliza el método XRD de alta resolución, como sincrotrón, los datos se pueden corregir a una longitud de onda de 1,54184 respectivamente.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "aislado" en referencia a las formas en estado sólido de fumarato de Nilotinib o cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico de la presente descripción corresponde a la forma en estado sólido de fumarato de Nilotinib o cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico que está físicamente separada de la mezcla de reacción en la que se forma.

25 Una cosa, por ejemplo, una mezcla de reacción, se puede caracterizar en el presente documento por estar o permitir que llegue a "temperatura ambiente", a menudo abreviada "TA". Esto significa que la temperatura de la cosa es cercana, o igual a, la del espacio, por ejemplo, la habitación o campana de gases, en la que se encuentra la cosa. Normalmente, la temperatura ambiente es de aproximadamente $20 \text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $30 \text{ }^\circ\text{C}$, o de aproximadamente $22 \text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $27 \text{ }^\circ\text{C}$, o aproximadamente $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

30 En el presente documento, se puede hacer referencia a un proceso o paso como que se lleva a cabo "durante la noche". Esto se refiere a un intervalo de tiempo, por ejemplo, para el proceso o paso, que abarca el tiempo durante la noche, cuando ese proceso o paso puede no ser observado activamente. Este intervalo de tiempo es de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 horas, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 18 horas, normalmente aproximadamente 16 horas.

35 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "forma cristalina húmeda" se refiere a un polimorfo que no se secó usando ninguna técnica convencional para eliminar el disolvente residual. Ejemplos de tales técnicas convencionales pueden ser, pero sin limitación, evaporación, secado al vacío, secado al horno, secado bajo flujo de nitrógeno y similares.

40 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "forma cristalina seca" se refiere a un polimorfo que se secó usando cualquier técnica convencional para eliminar el disolvente residual. Ejemplos de tales técnicas convencionales pueden ser, aunque no de forma limitativa, evaporación, secado al vacío, secado al horno, secado bajo flujo de nitrógeno y similares.

45 Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique de otro modo, el término "anhidro" en relación con los cocristales cristalinos de fumarato de Nilotinib o clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico se refiere a los cocristales cristalinos de fumarato de Nilotinib o clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico, que no incluye agua cristalina (u otros disolventes) en una cantidad estequiométrica definida dentro del cristal. Además, una forma "anhidra" no contiene más de aproximadamente 1 % (p/p) de agua o de disolventes orgánicos medidos, por ejemplo, por TGA.

50 El término "solvato", como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otro modo, se refiere a una forma cristalina que incorpora un disolvente en la estructura cristalina. Cuando el disolvente es agua, el solvato a menudo se denomina "hidrato". El disolvente en un solvato puede estar presente en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica.

55 La cantidad de disolvente empleada en un proceso químico, por ejemplo, una reacción o una cristalización se puede denominar en el presente documento como varios "volúmenes" o "vol" o "V". Por ejemplo, un material puede denominarse suspendido en 10 volúmenes (o 10 vol o 10 V) de un disolvente. En este contexto, esta expresión se entendería que significa mililitros de disolvente por gramo de material en suspensión, de manera que suspender 5 gramos de un material en 10 volúmenes de un disolvente significa que el disolvente se usa en una cantidad de 10 mililitros del disolvente por gramo del material que se está suspendiendo o, en este ejemplo, 50 ml de disolvente. En 60

otro contexto, el término "v/v" se puede utilizar para indicar el número de volúmenes de un disolvente que se añade a una mezcla líquida basado en el volumen de esa mezcla. Por ejemplo, la adición de MTBE (1,5 v/v) a una mezcla de reacción de 100 ml indicaría que se añadieron 150 ml de MTBE.

5 Como se usa en el presente documento, el término no higroscópico en relación con las formas cristalinas de la presente divulgación se refiere a menos de aproximadamente 1,0 % (p/p) de absorción de agua a aproximadamente 25 °C y aproximadamente 80 % de humedad relativa (HR), por las formas cristalinas de la presente divulgación determinadas, por ejemplo, por TGA. El agua puede ser, por ejemplo, agua atmosférica.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término "presión reducida" se refiere a una presión de aproximadamente 10 mbar a aproximadamente 50 mbar.

15 Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique de otro modo, el término "estabilidad termodinámica" en relación con las formas en estado sólido de la presente divulgación se refiere a la resistencia de la forma en estado sólido a la conversión polimórfica bajo ciertas condiciones, por ejemplo, calentamiento, derretimiento o disolución. En algunas realizaciones, el término se refiere a menos de aproximadamente el 20 % (p/p), aproximadamente el 10 % (p/p), aproximadamente el 5 % (p/p), aproximadamente el 1 % (p/p), aproximadamente el 0,5 % (p/p), o aproximadamente el 0 % (p/p) de conversión de las formas en estado sólido de la presente divulgación en cualquier otra forma en estado sólido de fumarato de Nilotinib o cocrystalos de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico, medido por XRPD. En algunas realizaciones, la conversión es de aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 20 % (p/p), aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 10 % (p/p) o aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 5 % (p/p).

25 Como se usa en el presente documento, la forma T17 de HCl de Nilotinib se refiere a la forma cristalina proporcionada en el documento WO'056, que puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos en 5,7, 9,8, 15,0, 15,8 y 17,3 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta. La Forma T17 de HCl de Nilotinib puede caracterizarse además por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos adicionales a aproximadamente 7,5, 11,4, 18,6, 19,6 y 20,7 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta o aproximadamente 7,6, 11,4, 18,7, 19,7 y 20,7 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta.

30 La presente divulgación comprende una forma cristalina de fumarato de Nilotinib designada como Forma III. La forma cristalina III del fumarato de Nilotinib puede estar caracterizada por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 5,5, 7,0, 11,0, 13,4 y 15,8 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 1; un espectro de ¹³C RMN en estado sólido que tiene picos característicos a 168,9, 159,1, 135,4 y 114,7 \pm 0,2 ppm; un espectro de ¹³C RMN en estado sólido sustancialmente como se muestra en la Figura 4; un espectro de ¹³C RMN en estado sólido que tiene las siguientes diferencias absolutas de desplazamiento químico desde un pico a 119,0 ppm \pm 1 ppm de +49,9, +40,1, +16,4 y -4,3 ppm \pm 0,1 ppm; un espectro de ¹³C RMN en estado sólido que tiene una diferencia de desplazamiento químico desde un pico a 119,0 ppm \pm 1 ppm de +40,1 ppm \pm 0,1 ppm; y combinaciones de estos datos.

40 La forma cristalina III del fumarato de Nilotinib puede caracterizarse adicionalmente por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 5,5, 7,0, 11,0, 13,4 y 15,8 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta, y que también tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete picos adicionales seleccionados entre 14,0, 14,9, 16,3, 20,4, 20,5, 20,9 y 25,3 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un espectro FTIR que tiene picos en 3348, 1676, 1560, 1404 y 1296 \pm 4 cm⁻¹; un espectro FTIR sustancialmente como se muestra en la Figura 5; un espectro Raman que tiene picos en 1668, 1614, 1407 y 1306 \pm 4 cm⁻¹; un espectro Raman sustancialmente como se muestra en la Figura 6; pico endotérmico de DSC de fusión a aproximadamente 228 °C (inicio); un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 7; un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 8; y combinaciones de estos datos.

50 La forma cristalina III del fumarato de Nilotinib puede caracterizarse además por un patrón de XRPD que comprende los siguientes picos \pm 0,2 grados dos theta):

Picos de XRPD (grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta)
5,5
7,0
7,6
10,2

(continuación)

Picos de XRPD (grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta)
11,0
13,4
14,0
14,9
15,1
15,8
16,3
16,6
17,1
17,4
18,5
19,3
19,6
19,9
20,4
20,5
20,9
21,2
21,8
22,6
23,0
23,5
24,0
24,6
24,8
25,3
26,3
26,5
27,1
27,6
27,9
29,2
29,4
34,8
37,8
38,1

La forma cristalina III del fumarato de Nilotinib puede caracterizarse además por un espectro de ^{13}C RMN en estado

sólido que tiene los siguientes picos en: 10,9, 19,3, 107,1, 108,5, 110,7, 111,6, 114,7, 119,0, 123,0, 125,2, 128,2, 128,8, 130,1, 132,9, 134,7, 135,4, 136,2, 137,4, 141,2, 145,1, 147,7, 159,1, 163,9, 168,0, 168,9 ppm \pm 0,2 ppm).

5 La forma cristalina III del fumarato de Nilotinib puede caracterizarse adicionalmente por un espectro FTIR que comprende los siguientes picos: 3348, 3151, 3056, 3071, 2924, 2463, 1698, 1676, 1621, 1588, 1560, 1527, 1489, 1446, 1404, 1320, 1296, 1231, 1188, 1167, 1119, 1085, 1040, 993, 922, 877, 846, 822, 800, 760, 746, 737, 708, 688, 649, 626, 609, 585 y 543 $\text{cm}^{-1} \pm 1 \text{ cm}^{-1}$.

10 La forma cristalina III del fumarato de Nilotinib puede caracterizarse además por un espectro Raman que comprende los siguientes picos: 3073, 2925, 1668, 1614, 1600, 1570, 1487, 1443, 1407, 1382, 1306, 1278, 1234, 1118, 1086, 1040, 1028, 999, 992, 973, 903, 795, 759, 709, 685, 636 y 610 $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

La forma III del fumarato de Nilotinib puede ser una forma anhidra.

15 La Forma cristalina III del fumarato de Nilotinib puede caracterizarse por cada una de las características anteriores sola y/o por todas las combinaciones posibles. Por ejemplo, la forma cristalina III del fumarato de Nilotinib puede caracterizarse por un patrón de PXRD como se muestra en la Figura 1 y también por un espectro FTIR que tiene picos en 3348, 1676, 1560, 1404 y 1296 $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

20 La forma III del fumarato de Nilotinib puede tener propiedades ventajosas seleccionadas de al menos una de: pureza química o polimórfica, fluidez, solubilidad, humectabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad, morfología o hábito cristalino, estabilidad, como la estabilidad química, así como la estabilidad térmica y mecánica con respecto a la conversión polimórfica, estabilidad a la deshidratación y/o estabilidad al almacenamiento, un menor grado de higroscopicidad, bajo contenido de disolventes residuales, tendencias adhesivas y características ventajosas de procesamiento y manipulación tales como compresibilidad o densidad aparente. En particular, la forma cristalina III del fumarato de Nilotinib de la presente divulgación es química y polimórficamente estable, como se confirmó, por ejemplo, en condiciones de estabilidad a largo plazo a 5 °C y condiciones de estabilidad acelerada a 25 °C/60 % de HR con desecante. Además, en comparación con las formas I y II de fumarato de Nilotinib descritas en el documento WO'222, la forma III de fumarato de Nilotinib de la presente divulgación tiene mayor cristalinidad y es termodinámicamente más estable. Un polimorfo estable (que no se convierte a otras formas o una mezcla de formas), facilita la manipulación y la formulación del API y, por lo tanto, permite un procesamiento de fabricación de formulaciones confiable y reproducible. Como resultado, el proceso de formulación permite formulaciones fácilmente reproducibles en términos de solubilidad, biodisponibilidad, etc. Además, la Forma III se puede obtener a partir de varios disolventes farmacéuticamente aceptables, mientras que las formas I y II se obtienen a partir del 2,2,2-trifluoroetanol (TFE), que es un disolvente tóxico. Al ser capaz de producir la Forma III de fumarato de Nilotinib a partir de un sistema disolvente menos tóxico ofrece una clara ventaja sobre las Formas I y II del documento WO'222. Además, para las formas solvatadas de un compuesto cristalino (como las Formas I y II del documento WO'222) siempre existe la posibilidad de que parte del disolvente se pierda durante las etapas de secado y procesamiento, lo cual es generalmente desventajoso en vista de los problemas potenciales con el peso definido del material. En cambio, la forma III del fumarato de Nilotinib de la presente divulgación es una forma anhidra y, por lo tanto, no tiene riesgo de perder disolvente durante las etapas de producción y/o secado.

45 En otra realización, la presente divulgación comprende un cocrystal de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico designado como Forma I. La Forma I de cocrystal de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico puede caracterizarse por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 5,9, 8,1, 14,2, 14,6 y 19,7 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 2; un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido que tiene picos característicos a 174,5, 168,4, 157,3 y 130,8 \pm 0,2 ppm; un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido sustancialmente como se muestra en la Figura 11; un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido que tiene las siguientes diferencias absolutas de desplazamiento químico de un pico a 117,2 ppm \pm 1 ppm de 57,3, 51,2, 40,1 y 13,6 ppm \pm 0,1 ppm, respectivamente; un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido que tiene una diferencia de desplazamiento químico desde un pico a 117,2 ppm \pm 1 ppm de 40,1 ppm \pm 0,1 ppm; y combinaciones de estos datos.

55 La forma I de cocrystal del clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico se puede caracterizar además por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 5,9, 8,1, 14,2, 14,6 y 19,7 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; y también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados entre 11,1, 11,8, 17,1, 18,6 \pm 0,2 grados dos theta; un espectro FTIR que tiene picos en 3369, 1732, 1653, 1531 y 1447 \pm 4; un espectro FTIR sustancialmente como se muestra en la Figura 9; un espectro Raman que tiene picos en 1649, 1613, 1447 y 1306 \pm 4 cm^{-1} ; un espectro Raman sustancialmente como se muestra en la Figura 10; y combinaciones de estos datos.

60 La forma cristalina I del clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico puede caracterizarse además por un patrón de XRPD que comprende los siguientes picos \pm 0,2 grados dos theta):

ES 2 814 499 T3

Picos de XRPD (grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta)
5,9
8,1
8,6
8,8
10,4
11,1
11,8
12,9
13,6
14,2
14,6
16,3
17,1
17,5
17,7
17,9
18,2
18,6
19,7
20,5
21,0
21,2
22,0
22,3
22,6
23,1
23,4
23,6
24,0
24,4
24,8
25,3
25,8
26,2
26,9
27,2

(continuación)

Picos de XRPD (grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta)
27,5
27,9
28,9
29,3
29,8
30,6
31,5
31,9
32,6
33,2
33,5
34,4
35,4
36,0
36,4
37,0
37,6
38,3
39,4

5 La forma cristalina I del clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico puede caracterizarse además por un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido que tiene los siguientes picos en: 10,3, 17,1, 107,1, 109,7, 113,1, 117,2, 119,1, 120,6, 122,0, 125,0, 130,8, 132,8, 135,7, 138,0, 144,5, 148,6, 157,3, 168,4 y 174,5 ppm \pm 0,2 ppm.

10 La forma cristalina I del clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico puede caracterizarse además por un espectro FTIR que comprende los siguientes picos: 3369, 3231, 3104, 2933, 2556, 1732, 1653, 1614, 1590, 1568, 1531, 1483, 1447, 1417, 1377, 1351, 1305, 1258, 1226, 1208, 1175, 1132, 1095, 1047, 875, 809, 786, 698, 686 y 655 $\text{cm}^{-1} \pm 1 \text{ cm}^{-1}$.

15 La forma cristalina I del clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico puede caracterizarse además por un espectro Raman que comprende los siguientes picos: 3071, 2935, 1735, 1649, 1613, 1586, 1561, 1447, 1418, 1396, 1377, 1335, 1306, 1259, 1210, 1113, 1046, 1031, 1020, 997, 970, 933, 850, 803, 761, 704, 682, 638 y 613 $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

La relación entre el clorhidrato de Nilotinib y el ácido L-tartárico en la forma I de cocrisales es de aproximadamente 2:1, como se determinó por RMN (véase el Ejemplo 4).

20 La forma cristalina I del clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico puede ser un solvato tal como etanolato o metanolato o un hidrato. Preferentemente, la forma cristalina I del clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico es un hidrato.

25 La Forma I del clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico puede caracterizarse por cada una de las características anteriores sola y/o por todas las combinaciones posibles. Por ejemplo, la forma cristalina I del clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico puede caracterizarse por un patrón de PXRD como se muestra en la Figura 2 y también por un espectro FTIR que tiene picos en 3369, 1732, 1653, 1531 y 1447 $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

30 La Forma I del clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico puede caracterizarse por cada una de las características anteriores sola y/o por todas las combinaciones posibles. Por ejemplo, la forma cristalina I del clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico puede caracterizarse por un patrón de PXRD como se muestra en la Figura 2 y también por un espectro FTIR que tiene picos en 3369, 1732, 1653, 1531 y 1447 $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

La Forma I del clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico puede tener propiedades ventajosas seleccionadas de al menos una de: pureza química o polimórfica, fluidez, solubilidad, humectabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad,

morfología o hábito cristalino, estabilidad, como la estabilidad química, así como la estabilidad térmica y mecánica con respecto a la conversión polimórfica, estabilidad a la deshidratación y/o estabilidad al almacenamiento, un menor grado de higroscopicidad, bajo contenido de disolventes residuales, tendencias adhesivas y características ventajosas de procesamiento y manipulación tales como compresibilidad o densidad aparente. En particular, la forma cristalina I del clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico de la presente divulgación tiene una alta densidad aparente, según se midió por la Farmacopea Europea 2.9.34 / método USP <616> (GMP000582/5), comparado, por ejemplo, con la forma B de HCl de Nilotinib descrita en el documento WO'870. Un material que tiene una densidad aparente más alta típicamente exhibe mejor filtrabilidad y fluidez.

La Forma I del clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico puede tener propiedades ventajosas seleccionadas de al menos una de: pureza química o polimórfica, fluidez, solubilidad, humectabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad, morfología o hábito cristalino, estabilidad, como la estabilidad química, así como la estabilidad térmica y mecánica con respecto a la conversión polimórfica, estabilidad a la deshidratación y/o estabilidad al almacenamiento, un menor grado de higroscopicidad, bajo contenido de disolventes residuales, tendencias adhesivas y características ventajosas de procesamiento y manipulación tales como compresibilidad o densidad aparente. En particular, la forma cristalina I del clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico de la presente divulgación tiene una alta densidad aparente, según se midió por la Farmacopea Europea 2.9.34 / método USP <616> (GMP000582/5), comparado, por ejemplo, con la forma B de HCl de Nilotinib descrita en el documento WO'870. Un material que tiene una densidad aparente más alta típicamente exhibe mejor filtrabilidad y fluidez.

Una buena filtrabilidad es un requisito previo para permitir la producción de API a escala industrial. Una buena fluidez de un polvo es particularmente importante en la formulación de alto volumen del API en formas de dosificación sólidas, que necesita un llenado rápido, uniforme y consistente de cavidades como cápsulas o prensas para comprimidos. Las malas características de flujo provocan una alimentación de prensa lenta y no uniforme y dificultades para garantizar un relleno consistente y reproducible de las cavidades.

Por lo tanto, la Forma I del clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico de la presente divulgación tiene propiedades tecnológicas (físicas y mecánicas) favorables, que ofrece ventajas durante la manipulación y el procesamiento, por ejemplo, en procesos de formulación de comprimidos.

En otra realización más, la presente divulgación comprende un cocrystal de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico designado como Forma II. La forma II de cocrystal de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico puede estar caracterizada por datos seleccionados de uno o más de los siguientes: un patrón de XRPD que tiene picos en 4,2, 7,2, 8,4, 11,7 y 12,6 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 3; o combinaciones de estos datos.

La forma II de cocrystal de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico puede caracterizarse además por un patrón de XRPD que tiene picos en 4,2, 7,2, 8,4, 11,7 y 12,6 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta; y también tiene uno, dos, tres, cuatro o cinco picos adicionales seleccionados entre 14,3, 17,6, 23,4, 24,6 y 25,4 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta.

La presente divulgación también proporciona el uso de las formas en estado sólido de fumarato de Nilotinib y/o cocrystal de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico para preparar otras formas en estado sólido de fumarato de Nilotinib o cocrystal de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico, El Nilotinib, otras sales de Nilotinib, tales como HCl de Nilotinib y formas en estado sólido del mismo.

La presente divulgación abarca además procesos para preparar Nilotinib o formas en estado sólido del mismo. El proceso para preparar Nilotinib o formas en estado sólido del mismo comprende preparar la forma en estado sólido de fumarato de Nilotinib o cualquiera de los cocrystal de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico, de acuerdo con la presente divulgación, y convertirlo en Nilotinib o formas en estado sólido del mismo. La conversión se puede hacer, por ejemplo, haciendo reaccionar la forma en estado sólido de fumarato de Nilotinib o cocrystal de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico descritos en el presente documento con una base adecuada para obtener Nilotinib.

La presente divulgación abarca además procesos para preparar otras sales de Nilotinib, tales como HCl de Nilotinib, o formas en estado sólido del mismo. El proceso comprende preparar la forma en estado sólido de cocrystal de fumarato de Nilotinib o de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico de la presente divulgación y convertirlos en otra sal de Nilotinib. La conversión se puede hacer, por ejemplo, mediante un proceso que comprende convertir fumarato de Nilotinib o cocrystal de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico en Nilotinib de acuerdo con el procedimiento anterior y hacer reaccionar el Nilotinib obtenido con un ácido apropiado para obtener la sal de adición de ácido correspondiente. Como alternativa, la sal de Nilotinib se puede preparar cambiando la sal, es decir, reaccionando fumarato de Nilotinib, cocrystal de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico o cualquiera de sus formas en estado sólido, con un ácido, que tiene una pK_a que es menor que la pK_a de ácido fumárico o ácido clorhídrico, respectivamente.

En otra realización, la presente divulgación abarca el uso de la forma en estado sólido de fumarato de Nilotinib anteriormente descrita o formas de cocrystal de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico para la preparación de composiciones y/o formulaciones farmacéuticas.

La presente divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden la forma en estado sólido de fumarato de Nilotinib o formas de cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico según la presente divulgación.

5 En otra realización más, la presente divulgación abarca formulaciones farmacéuticas que comprenden la forma en estado sólido de fumarato de Nilotinib anteriormente descrita o formas de cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico y/o combinaciones de los mismos, o una composición farmacéutica como se describe anteriormente, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 La presente divulgación además abarca procesos para preparar dichas formulaciones que comprenden combinar la forma en estado sólido de fumarato de Nilotinib anteriormente descrita o formas de cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico y/o combinaciones de los mismos y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En otra realización, la presente divulgación abarca la forma en estado sólido de fumarato de Nilotinib anteriormente descrita o formas de cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico para su uso en medicina, preferiblemente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, el tratamiento de la CML.

20 La presente divulgación también proporciona el uso de la forma en estado sólido de fumarato de Nilotinib o formas de cocristales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico de la presente divulgación, o al menos una de las composiciones o formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en particular para tratar la CML.

25 Habiendo descrito la divulgación con referencia a determinadas realizaciones preferidas, otras realizaciones serán evidentes para un experto en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva. La divulgación se ilustra además con referencia a los siguientes ejemplos que describen en detalle la preparación de la composición y los métodos de uso de la divulgación. Resultará evidente para los expertos en la técnica que pueden realizarse muchas modificaciones, tanto a materiales como a métodos, sin apartarse del alcance de la divulgación. El alcance de la invención se define exclusivamente por las reivindicaciones adjuntas. La presente divulgación se refiere adicionalmente a otra materia objeto que, siempre que exceda el alcance de las reivindicaciones, no forma parte de la invención sino solo como referencia.

Métodos analíticos

35 Método de patrón de difracción de rayos X de polvo ("XRPD"):

La muestra, después de haber sido pulverizada en un mortero, se aplica directamente sobre un soporte de placa de silicona. El patrón de difracción de rayos X de polvo se midió con un difractómetro de rayos X de polvo Philips X'Pert PRO, equipado con una fuente de irradiación de Cu = 1,54184 Å (Angstrom) y un detector X'Celerator (2,022° 2θ).
40 Parámetros de exploración: intervalo de ángulo: 3-40°, tamaño de etapa 0,0167, tiempo por etapa 37 s, exploración continua. Las posiciones de los picos descritas se determinaron utilizando polvo de silicio como patrón interno en una mezcla con la muestra medida.

45 Método ¹H-RMN:

El espectro de RMN se registró en un espectrómetro Bruker Avance DRX 500 usando secuencias de pulsos Bruker estándar, a 25 °C en DMSO-*d*₆ como disolvente y TMS como patrón interno.

50 Calorimetría de barrido diferencial ("DSC")

El análisis de DSC se realizó en Q1000 MDSC (TA instruments) con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, bajo un flujo de nitrógeno de 50 ml/min. Se utilizó un recipiente de aluminio hermético cerrado con orificio y la masa de la muestra fue de aproximadamente 1-5 mg.

55 Análisis termogravimétrico (TGA)

El análisis de TGA se realizó en los instrumentos Mettler Toledo TG-DSC 1 y Mettler Toledo TGA/SDTA 851° con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min y bajo un flujo de nitrógeno de 30 ml/min. Se utilizó una bandeja abierta de aluminio estándar, la masa de la muestra fue de 1 a 10 mg.

60 Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier ("FTIR")

La muestra (1-2 mg) se trituró con 200-300 mg de bromuro de potasio seco y la mezcla se comprimió en un gránulo con una presión de 700 MPa. El espectro de la muestra se registró en el intervalo de 4000 a 400 cm⁻¹, con resolución de 2 cm⁻¹ y 16 exploraciones. Para el espectro de fondo, se utilizó aire (compartimento de muestra de vacío). El análisis se realizó en Nicolet 6700.

Espectroscopia de FT-Raman ("Raman")

5 Los espectros Raman se adquirieron en un interferómetro Nicolet 6700 equipado con un módulo NXR FT-Raman. Se utilizó láser Nd-YAG (1064 nm, 500 mW) para excitar la muestra. El espectrómetro utiliza un divisor de haz de CaF_2 y un detector de Ge refrigerado por nitrógeno líquido. Los espectros se registraron a una resolución de 4 cm^{-1} .

Resonancia magnética nuclear en estado sólido ("ssNMR")

10 Los espectros de ^{13}C RMN en estado sólido se registraron con polarización cruzada de amplitud variable, rotación de ángulo mágico y desacoplamiento de protones de alta potencia utilizando un espectrómetro BRUKER Avance II + funcionando a 125 MHz y temperatura ambiente (aproximadamente $25 \text{ }^\circ\text{C}$, no controlado). Se empleó una sonda que utiliza rotores de zirconia de 4 mm de diámetro exterior. Las condiciones de operación fueron: Tiempo de contacto: 2 ms; retardo de reciclaje: 2 s 1024 exploraciones; velocidad de rotación de 11 kHz. Se hizo referencia a los desplazamientos químicos mediante una muestra de sustitución de glicina (desplazamiento químico del carbono carboxilo asignado como 176,03 ppm en relación con la señal de tetrametilsilano).

Ejemplos

20 La base de Nilotinib se puede preparar de acuerdo con el proceso descrito en el documento WO'222.

El clorhidrato de Nilotinib se puede preparar de acuerdo con el proceso descrito en el documento WO'056.

25 Ejemplo 1: Preparación de la Forma III de fumarato de Nilotinib

Se suspendió la base de Nilotinib (1,0 g; 1,84 mmol) en etanol, 96 % (50 ml) y ácido acético (1 ml). Se añadió ácido fumárico (0,25 g; 2,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente $80 \text{ }^\circ\text{C}$ y la solución obtenida se filtró. El filtrado se enfrió a $20\text{-}25 \text{ }^\circ\text{C}$. El precipitado se filtró, se lavó con etanol, *abs.* para obtener 0,57 g (48,0 %) de la Forma III de fumarato de Nilotinib, como fue confirmado por XRPD.

30 Ejemplo 2. Preparación de la Forma III de fumarato de Nilotinib

Se suspendió la base de Nilotinib (1,0 g; 1,84 mmol) en 1-butanol (32 ml) y metanol (8 ml). Se añadió ácido fumárico (0,25 g; 2,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente $85 \text{ }^\circ\text{C}$ y la solución obtenida se filtró. El filtrado se enfrió a $0\text{-}5 \text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante aproximadamente 2 h. El precipitado se filtró, se lavó con 1-butanol/metanol 4:1 (5 ml) y se secó en un horno de vacío a $70 \text{ }^\circ\text{C}/20 \text{ mbar}/10 \text{ h}$ para obtener 1,02 g (85,8%) de la Forma III de fumarato de Nilotinib, como fue confirmado por XRPD.

40 Ejemplo 3. Preparación de la Forma III de fumarato de Nilotinib

Se suspendió la base de Nilotinib (10,0 g; 18,4 mmol) en 1-butanol (400 ml) y etanol, *abs.* (100 ml). Se añadió ácido fumárico (2,5 g; 21,3 mmol) a la suspensión. La mezcla de reacción se calentó a $90\text{-}95 \text{ }^\circ\text{C}$ y la solución obtenida se filtró. El filtrado se enfrió a $45 \text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante aproximadamente 2 h, luego se enfrió a $20 \text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante aproximadamente 18 h. El precipitado se filtró, se lavó con 1-butanol/etanol, *abs.* = 1:4 (50 ml) y etanol, *abs.* (10 ml). El sólido obtenido se secó en un horno de vacío a $70 \text{ }^\circ\text{C}/20 \text{ mbar}/10 \text{ h}$ para obtener 11,13 g (93,6%) de la Forma III de fumarato de Nilotinib, como se caracteriza por XRPD (Figura 1).

Ejemplo 4. Preparación de la Forma I de cocrystal de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico (solo como referencia)

50 Se disolvió una suspensión de clorhidrato de Nilotinib (1,0 g) y ácido L-tartárico (0,5 g) en metanol:isopropanol 1:1 (20 ml) a $70\text{-}75 \text{ }^\circ\text{C}$. La solución obtenida se enfrió a temperatura ambiente (TA) y se agitó durante aproximadamente 3 días. El precipitado obtenido se filtró y se lavó con metanol:isopropanol 1:1. El sólido se calentó (50 mg) a $130 \text{ }^\circ\text{C}$ ($10 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$) bajo un flujo de nitrógeno ($10 \text{ ml}/\text{min}$) para proporcionar la Forma I de cocrystal de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico, como se caracteriza por XRPD (Figura 1).

55 Ejemplo 5. Preparación de la Forma I de cocrystal de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico (solo como referencia)

Una suspensión de base de Nilotinib (5,0 g) en etanol *abs.* (150 ml) se calentó a reflujo. Se añadió gota a gota a la suspensión una solución etanólica de ácido clorhídrico (1,25 M; 9 ml) para proporcionar una solución. La solución obtenida se filtró y el filtrado se calentó a $70\text{-}75 \text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió una solución de ácido L-tartárico (1,55 g) en etanol *abs.* (15 ml) a la mezcla de reacción. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente (TA) y se agitó durante aproximadamente 24 h. La suspensión se filtró y el filtrado se agitó a TA durante 2 días. El precipitado obtenido se filtró y se secó en un horno de vacío a aproximadamente $50 \text{ }^\circ\text{C}/20 \text{ mbar}$ para proporcionar la Forma I de cocrystal de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico, como fue confirmado por XRPD.

60 Ejemplo 6. Preparación de la Forma I de cocrystal de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico (solo como referencia)

5 Se mezclaron la Forma T17 del clorhidrato de Nilotinib (500 mg) y ácido L-tartárico (172 mg) para obtener una mezcla homogénea. Se colocaron 300 mg de mezcla en un molino de bolas (ágata, 25 ml) y se añadió una gota de etanol abs. La mezcla se molió durante 2,5 h a 500 rpm con 3 bolas de ágata para proporcionar la Forma I de cocrisales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico, como fue confirmado por XRPD.

Ejemplo 7. Preparación de la Forma I de cocrisales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico (solo como referencia)

10 Una suspensión de la Forma T17 de clorhidrato de Nilotinib (56,6 mg) y ácido L-tartárico (15,0 mg) en etanol abs. (1 ml) se agitó durante 36 horas a 35 °C. La suspensión resultante se filtró y el sólido obtenido se secó al vacío a TA para proporcionar el cocrystal de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico Forma I, como fue confirmado por XRPD.

Ejemplo 8. Preparación de la Forma I de cocrisales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico (solo como referencia)

15 Una suspensión de clorhidrato de Nilotinib (1,0 g) y ácido L-tartárico (0,5 g) en etanol abs. (40 ml) se calentó a reflujo. La solución obtenida se enfrió a temperatura ambiente (TA) y se agitó durante aproximadamente 2 h. El precipitado obtenido se filtró para proporcionar la Forma I de cocrisales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico, como fue confirmado por XRPD.

20 Ejemplo 9. Preparación de la Forma I de cocrisales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico (solo como referencia)

25 Se disolvió una suspensión de clorhidrato de Nilotinib (300 mg) y ácido L-tartárico (160 mg) en metanol/agua 9:1 (10 ml) a 70 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 70 °C y luego se enfrió a TA. Los cristales obtenidos se filtraron, se lavaron con metanol/agua 9:1 y se secaron en un horno de vacío durante 2 h a 50 °C/10 mbar para proporcionar la Forma I de cocrisales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico, como fue confirmado por XRPD.

Ejemplo 10. Preparación de la Forma II de cocrisales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico (solo como referencia)

30 Se agitó una suspensión de la forma T17 de clorhidrato de Nilotinib (56,6 mg) y ácido L-tartárico (15,0 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) durante 36 horas a 35°C. El sólido se filtró y se secó al vacío a TA para obtener la forma II de cocrisales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico, como se caracteriza por XRPD (Figura 2).

Ejemplo 11. Preparación de la Forma III de fumarato de Nilotinib

35 Se suspendieron la base de Nilotinib (1,60 kg) y ácido fumárico (0,40 kg) en 1-butanol (60 l). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 95 °C y la solución obtenida se filtró. El filtrado se enfrió a 76-80 °C y se sembró con la forma III de fumarato de Nilotinib (64 g). La mezcla de reacción se agitó a at 76-80 °C durante 1 h, se enfrió a 48-52 °C, se agitó durante 1 h, se enfrió a 8-12 °C y se agitó durante 4 horas. El sólido obtenido se filtró, se lavó dos veces con 1-butanol (23 l) y se secó en un horno de vacío a 65-75 °C (LOD <1,0 %). Se obtuvo la Forma III de fumarato de Nilotinib como se confirmó por XRPD (1,61 kg).

Ejemplo 12. Preparación de la Forma I de cocrisales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico (solo como referencia)

45 Se disolvieron clorhidrato de Nilotinib (10,0 g) y ácido L-tartárico (5,3 g) en etanol, 96 % (386 ml) a reflujo. La solución se enfrió a TA en 1 hora y se agitó durante la noche. El sólido se filtró, se lavó con etanol, 96 % y se secó durante 2 horas a 50 °C/10 mbar. El material obtenido corresponde a la Forma I de cocrisales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico, como fue confirmado por XRPD.

Ejemplo 13. Preparación de la Forma I de cocrisales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico (solo como referencia)

50 Se disolvieron clorhidrato de Nilotinib (214,5 g) y ácido L-tartárico (114,3 g) en metanol/agua (9:1 v/v) a 65°C en un reactor con camisa de vidrio de 6 l. La solución se enfrió a 60 °C en 30 minutos, luego a 45 °C en 40 min, luego a 15 °C en 8 horas y finalmente a 5 °C en 16 horas. La suspensión se filtró y se lavó con metanol/agua (9:1 v/v). El producto se secó durante 4 horas a 50 °C/10 mbar. El material obtenido corresponde a la Forma I de cocrisales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico, como fue confirmado por XRPD.

Ejemplo 14. Preparación de la Forma I de cocrisales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico (solo como referencia)

60 La Forma I de cocrisales de Nilotinib (30 g) (obtenida en el Ejemplo 13 se secó en un horno de vacío durante aproximadamente 8 horas a 100 °C/100 mbar. El XRPD del material obtenido corresponde a la Forma I de cocrisales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de fumarato de Nilotinib designada como Forma III, caracterizada por datos seleccionados de uno o más de los siguientes:
- 5 a. un patrón de XRPD que tiene picos en 5,5, 7,0, 11,0, 13,4 y 15,8 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta;
 b. un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 1;
 c. y combinaciones de estos datos.
- 10 2. La forma cristalina III del fumarato de Nilotinib según la reivindicación 1, además caracterizada por datos seleccionados de uno o más de los siguientes:
- 15 un patrón de XRPD que tiene picos en 5,5, 7,0, 11,0, 13,4 y 15,8 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta, y que también tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete picos adicionales seleccionados entre 14,0, 14,9, 16,3, 20,4, 20,5, 20,9 y 25,3 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta;
 un espectro FTIR que tiene picos en 3348, 1676, 1560, 1404 y $1296 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$;
 un espectro FTIR sustancialmente como se muestra en la Figura 5;
 un espectro Raman que tiene picos en 1668, 1614, 1407 y $1306 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$;
 un espectro Raman sustancialmente como se muestra en la Figura 6;
 20 un pico endotérmico de DSC de fusión a aproximadamente 228 °C (inicio);
 un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 7;
 un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 8;
 un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido que tiene picos característicos a 168,9, 159,1, 135,4 y $114,7 \pm 0,2 \text{ ppm}$;
 un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido sustancialmente como se muestra en la Figura 4;
 25 un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido que tiene las siguientes diferencias absolutas de desplazamiento químico desde un pico a 119,0 ppm \pm 1 ppm de 49,9, 40,1, 16,4 y -4,3 ppm \pm 0,1 ppm;
 un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido que tiene una diferencia de desplazamiento químico desde un pico a 119,0 ppm \pm 1 ppm de 40,1 ppm \pm 0,1 ppm;
- 30 y combinaciones de estos datos.
3. La forma cristalina III del fumarato de Nilotinib según la reivindicación 2, caracterizada por un patrón de XRPD que tiene picos en 5,5, 7,0, 11,0, 13,4 y 15,8 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta y además caracterizada por tener también uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete picos adicionales seleccionados de 14,0, 14,9, 16,3, 20,4, 20,5, 20,9 y 25,3 grados dos theta \pm 0,2 grados dos theta.
- 35 4. La forma cristalina III del fumarato de Nilotinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la forma cristalina está en forma anhidra.
- 40 5. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
6. Uso de la forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la producción de composiciones y/o formulaciones farmacéuticas.
- 45 7. Una formulación farmacéutica que comprende una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la composición farmacéutica de la reivindicación 5, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 50 8. Un proceso para preparar la formulación farmacéutica según la reivindicación 7, que comprende combinar una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la composición farmacéutica de la reivindicación 5, con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 55 9. La forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o la formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso como un medicamento.
- 60 10. La forma cristalina, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, o la formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento del cáncer, preferiblemente CML.
11. Uso de la forma cristalina III de fumarato de Nilotinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la preparación de otra forma en estado sólido de fumarato de Nilotinib.
- 65 12. Uso de la forma cristalina III de fumarato de Nilotinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la preparación de la base de Nilotinib, o una forma en estado sólido de la misma, o una sal de Nilotinib, o una forma

en estado sólido de la misma.

13. El uso de la reivindicación 12, en donde la sal de Nilotinib, o su forma en estado sólido, es el clorhidrato de Nilotinib.

5 14. Un proceso para preparar la base de Nilotinib, o una forma en estado sólido de la misma, o una sal de Nilotinib, o una forma de estado sólido de la misma, que comprende preparar la Forma cristalina III del fumarato de Nilotinib de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y convertirla en una base de Nilotinib, o una forma en estado sólido de la misma, o una sal de Nilotinib, o una forma en estado sólido de la misma.

10 15. El proceso de la reivindicación 14, en donde la sal de Nilotinib, o su forma en estado sólido, es el clorhidrato de Nilotinib.

Figura 1: Un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma III de fumarato de Nilotinib

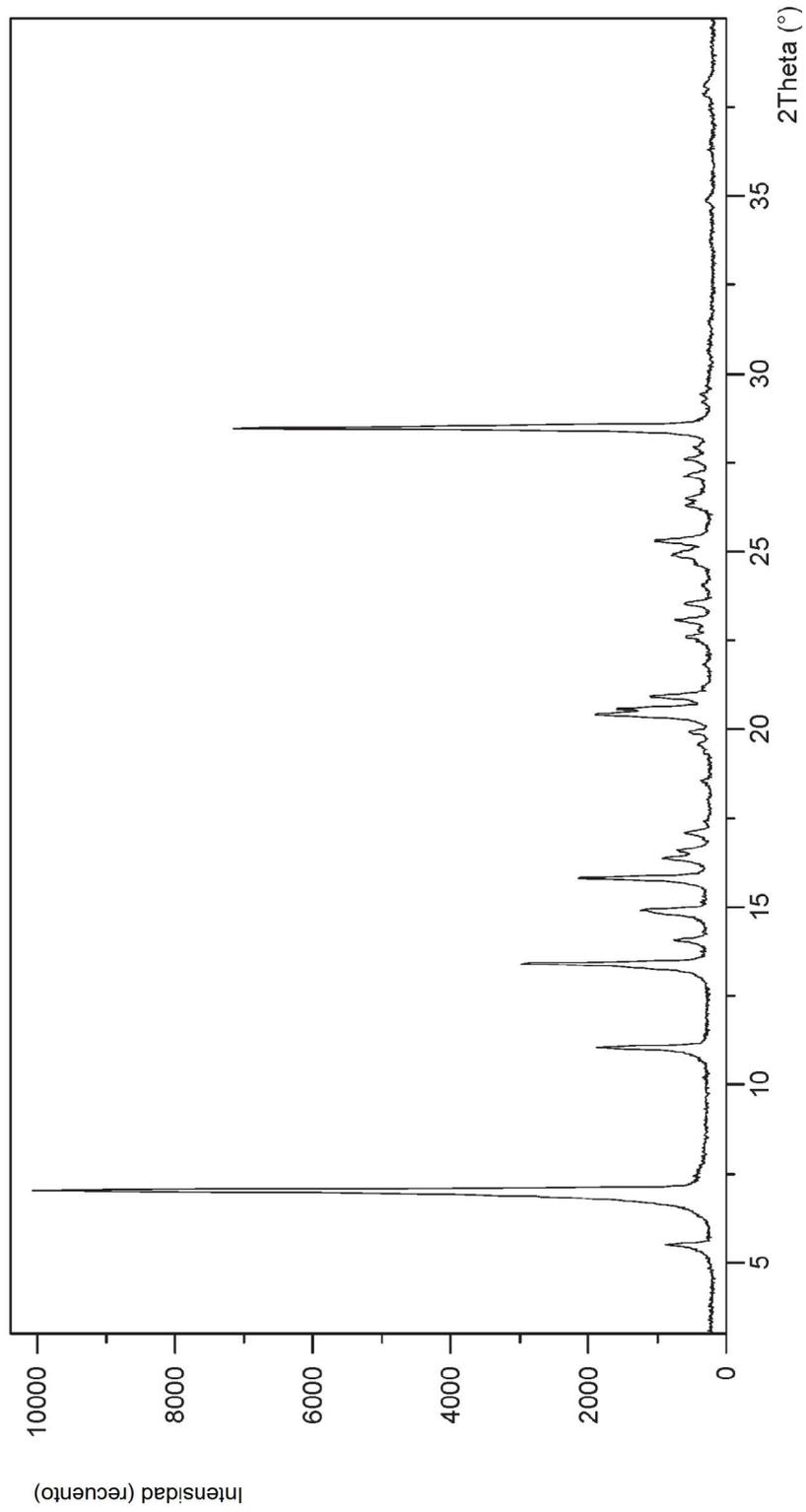
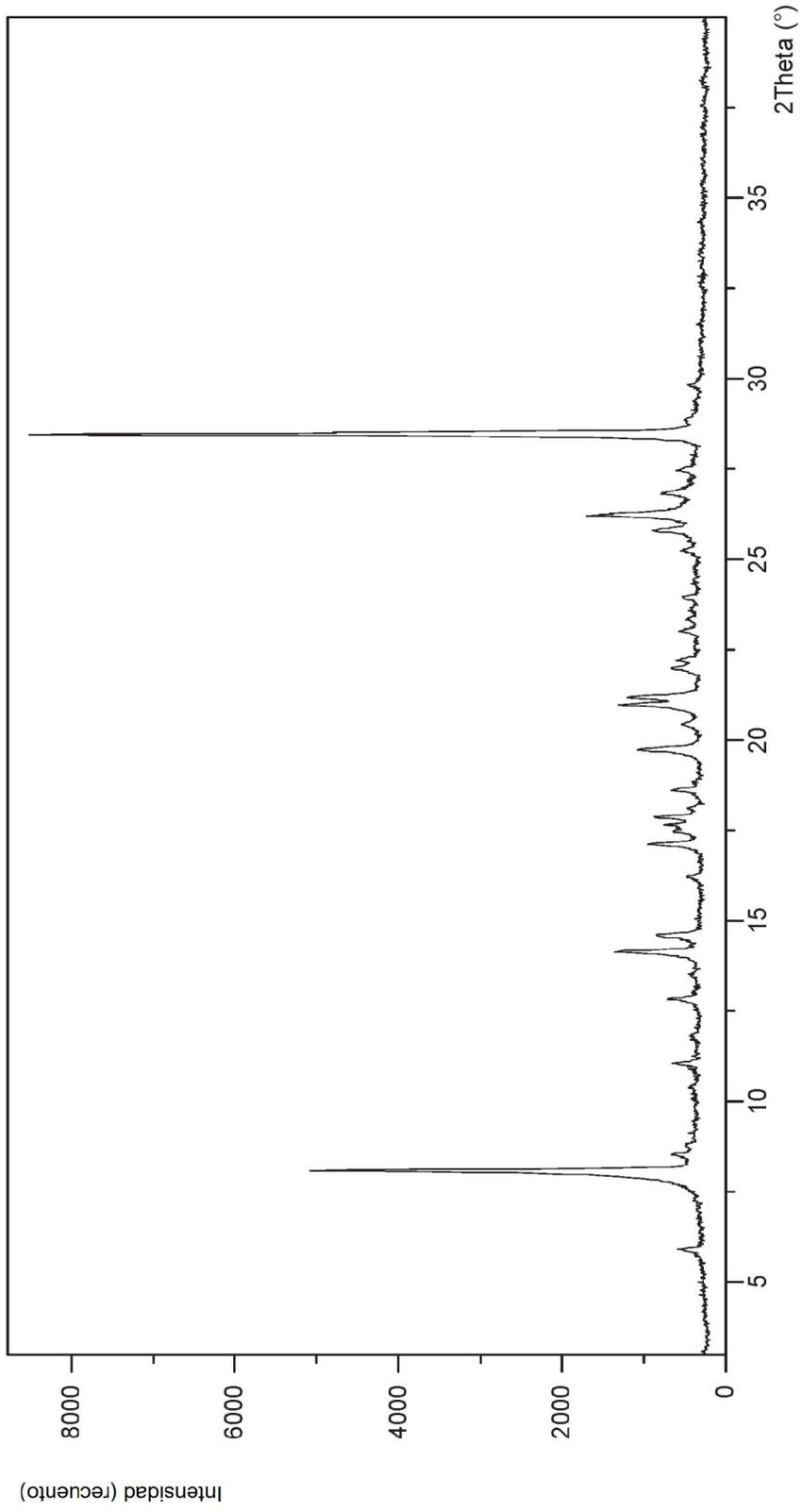


Figura 2: XRPD de la Forma I de cocrisales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico



* Pico a 28, 4°2θ corresponde a Si

Figura 3: XRPD de la Forma II de cocrisales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico

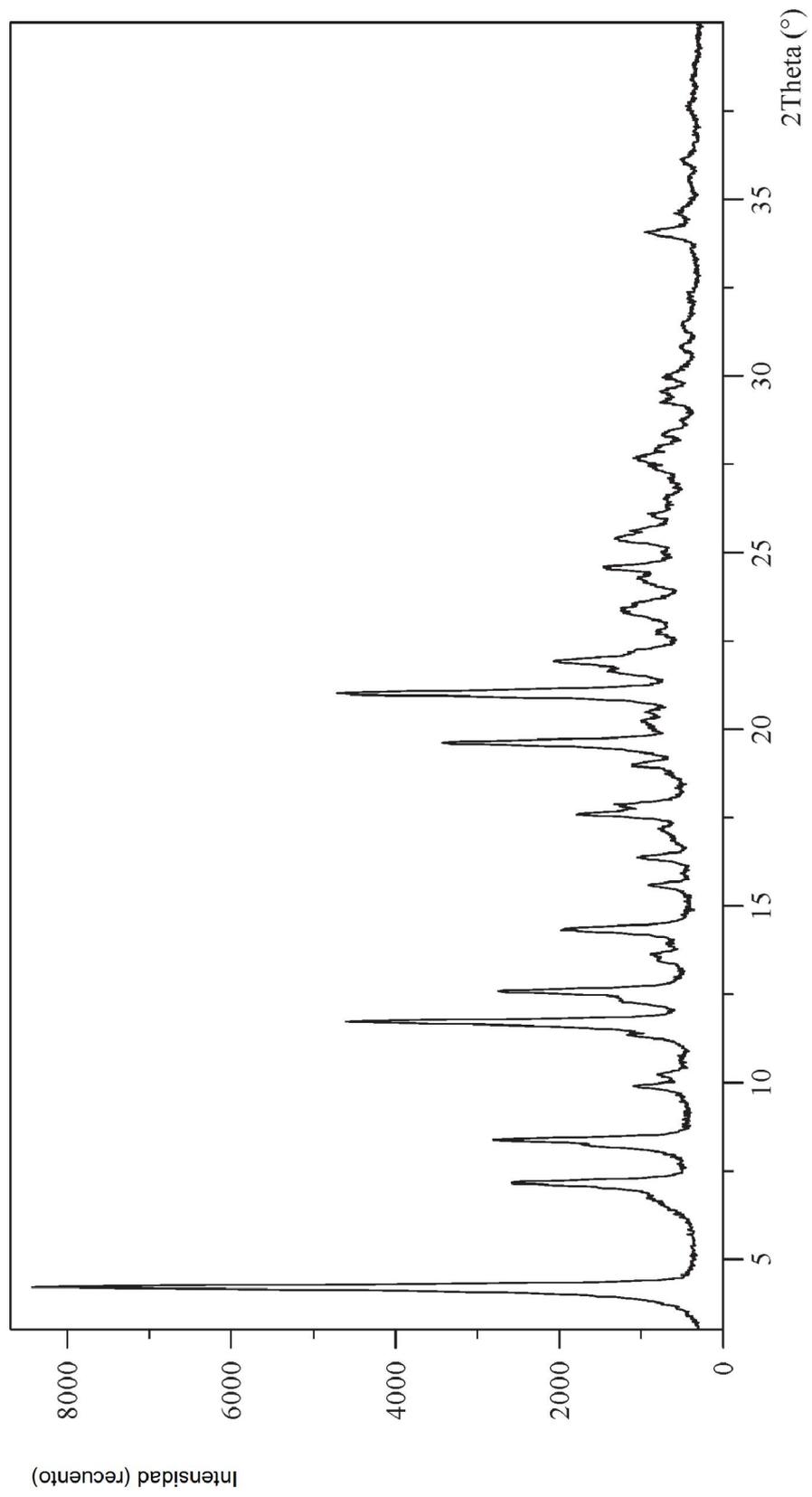


Figura 4. Un espectro de ¹³C RMN en estado sólido de la Forma III de fumarato de Nilotinib

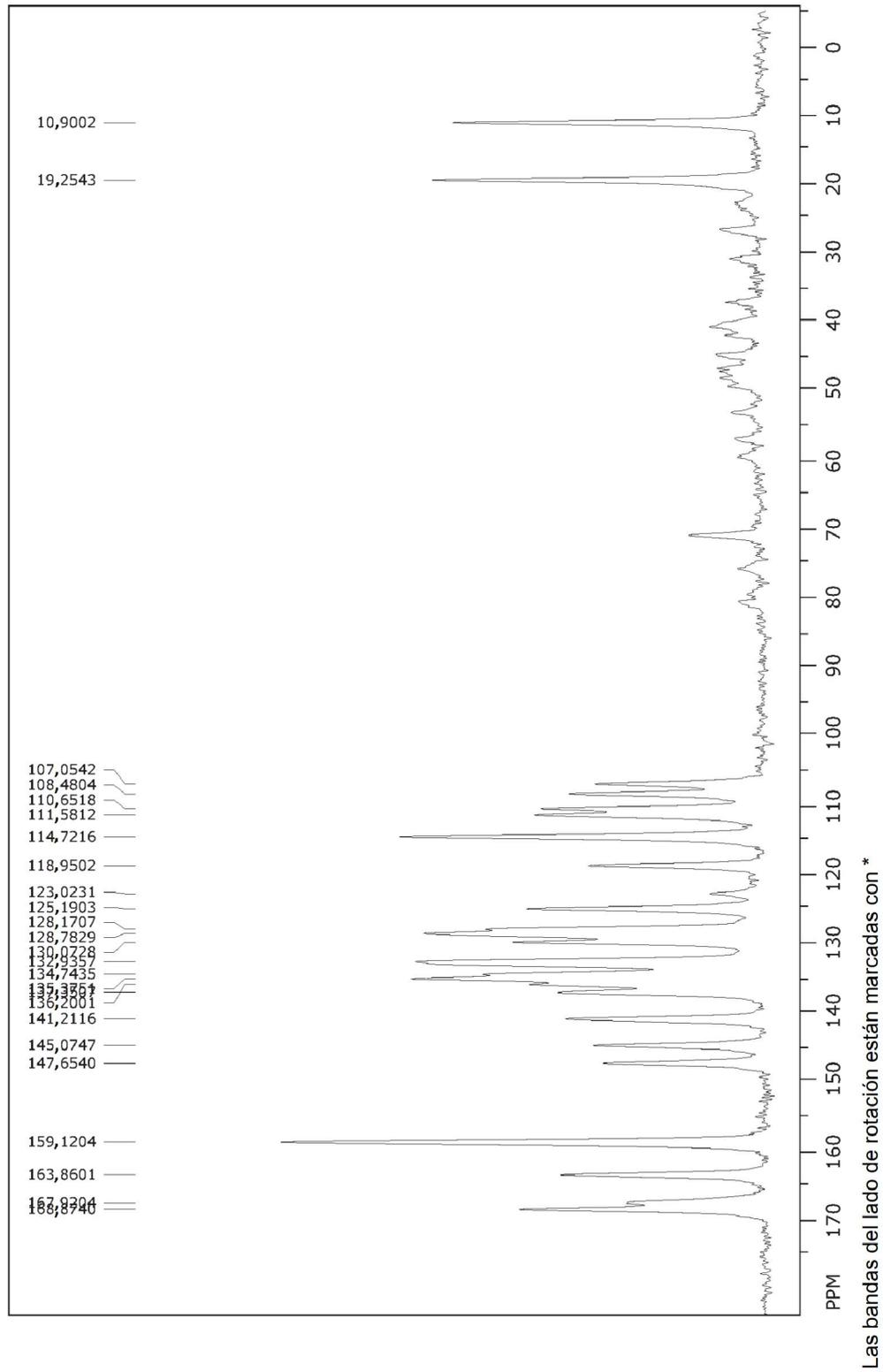


Figura 5. Un espectro FTIR de la Forma III de fumarato de Nilotinib

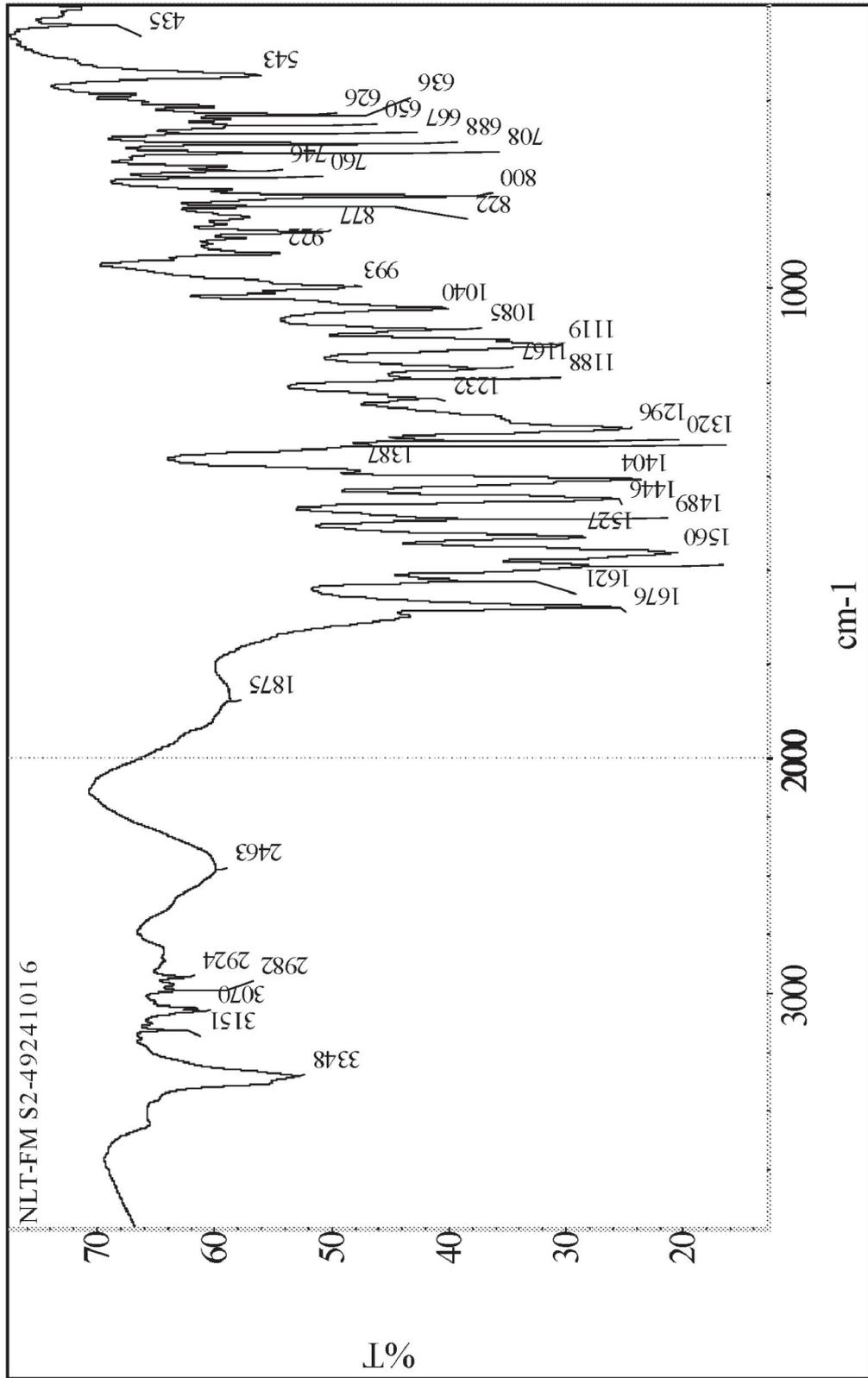


Figura 6. Un espectro Raman de la Forma III de fumarato de Nilotinib

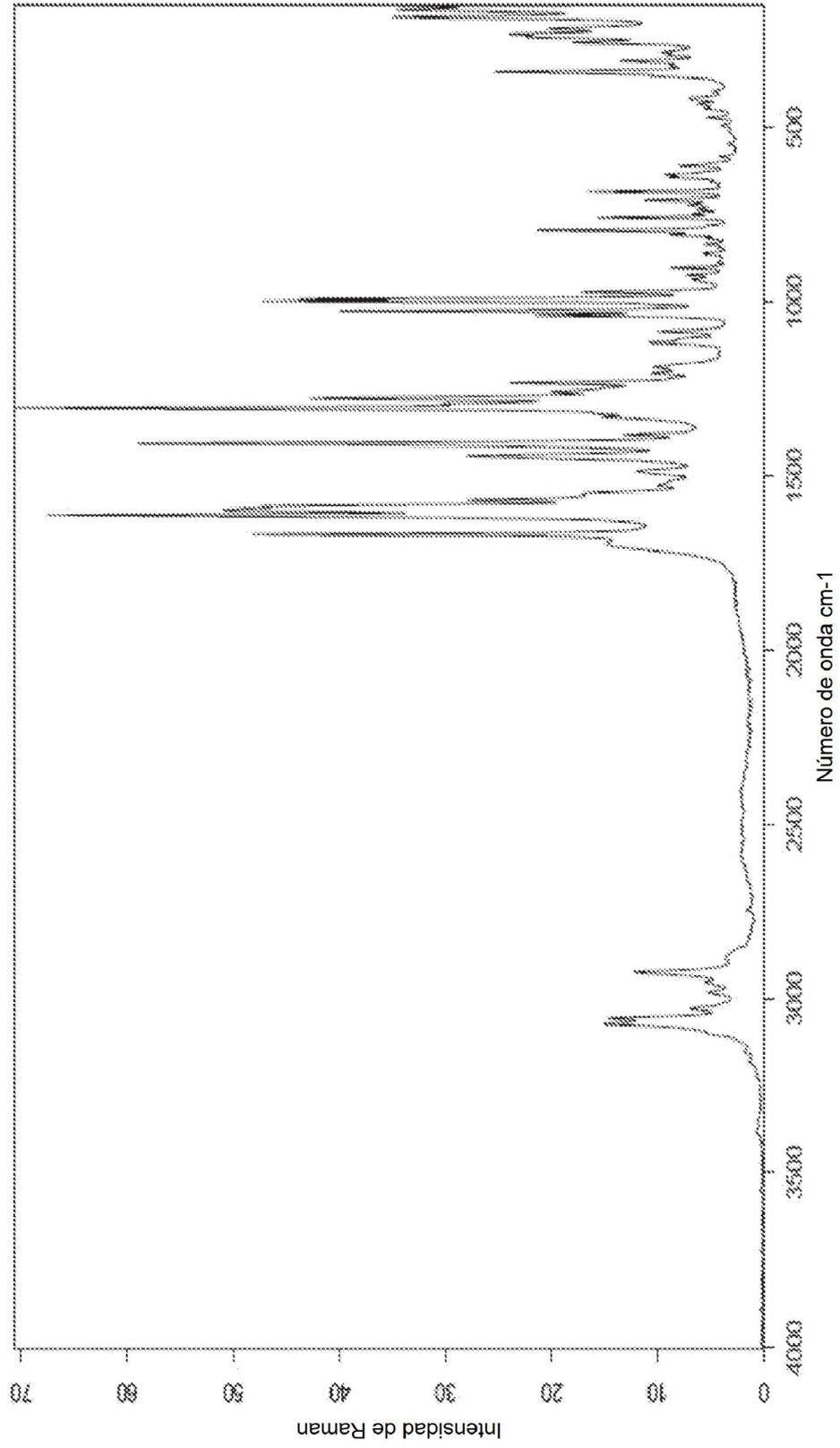


Figura 7. Un termograma de DSC de la Forma III de fumarato de Nilotinib

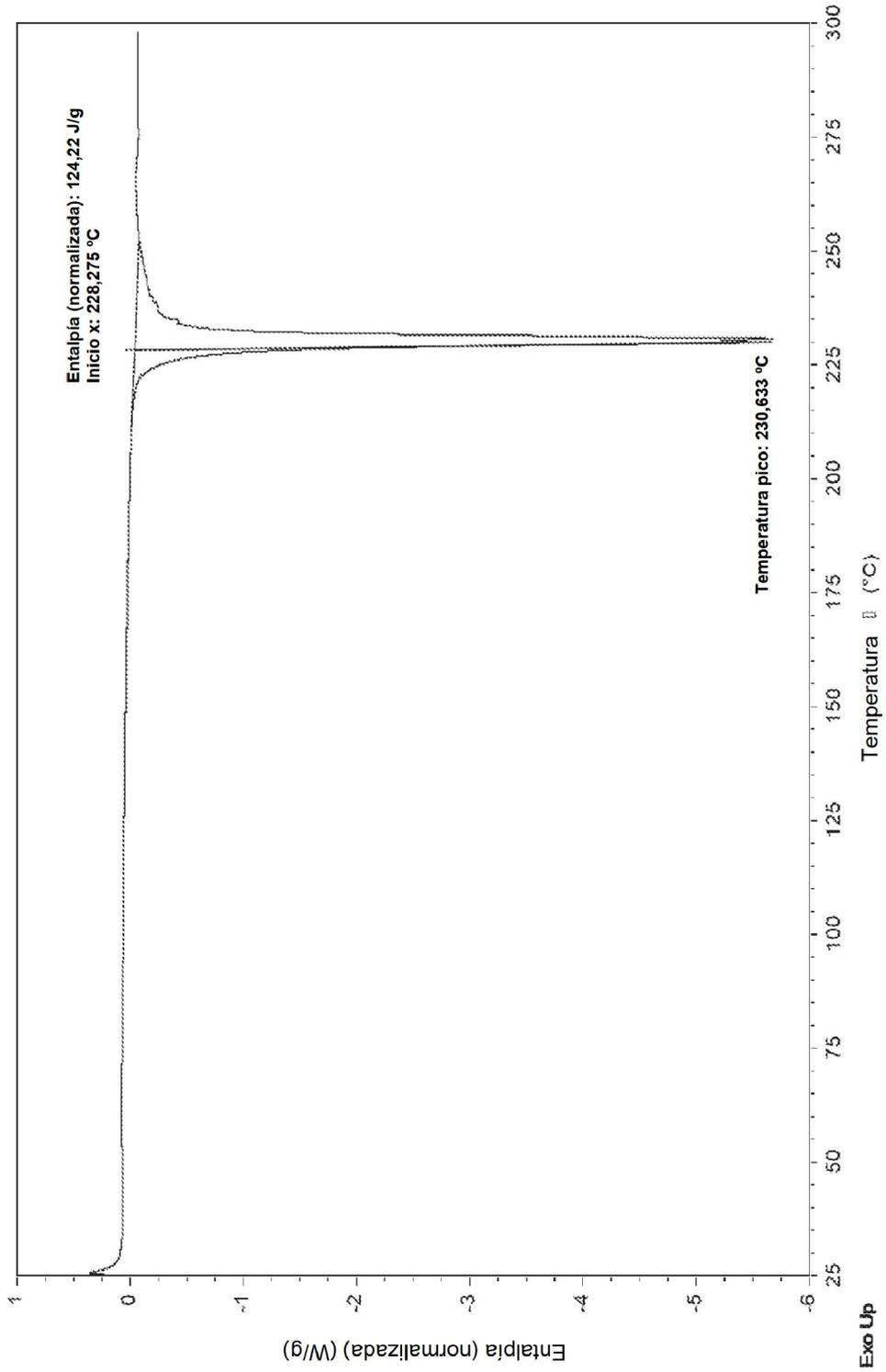


Figura 8. Un termograma de TGA de la Forma III de fumarato de Nilotinib

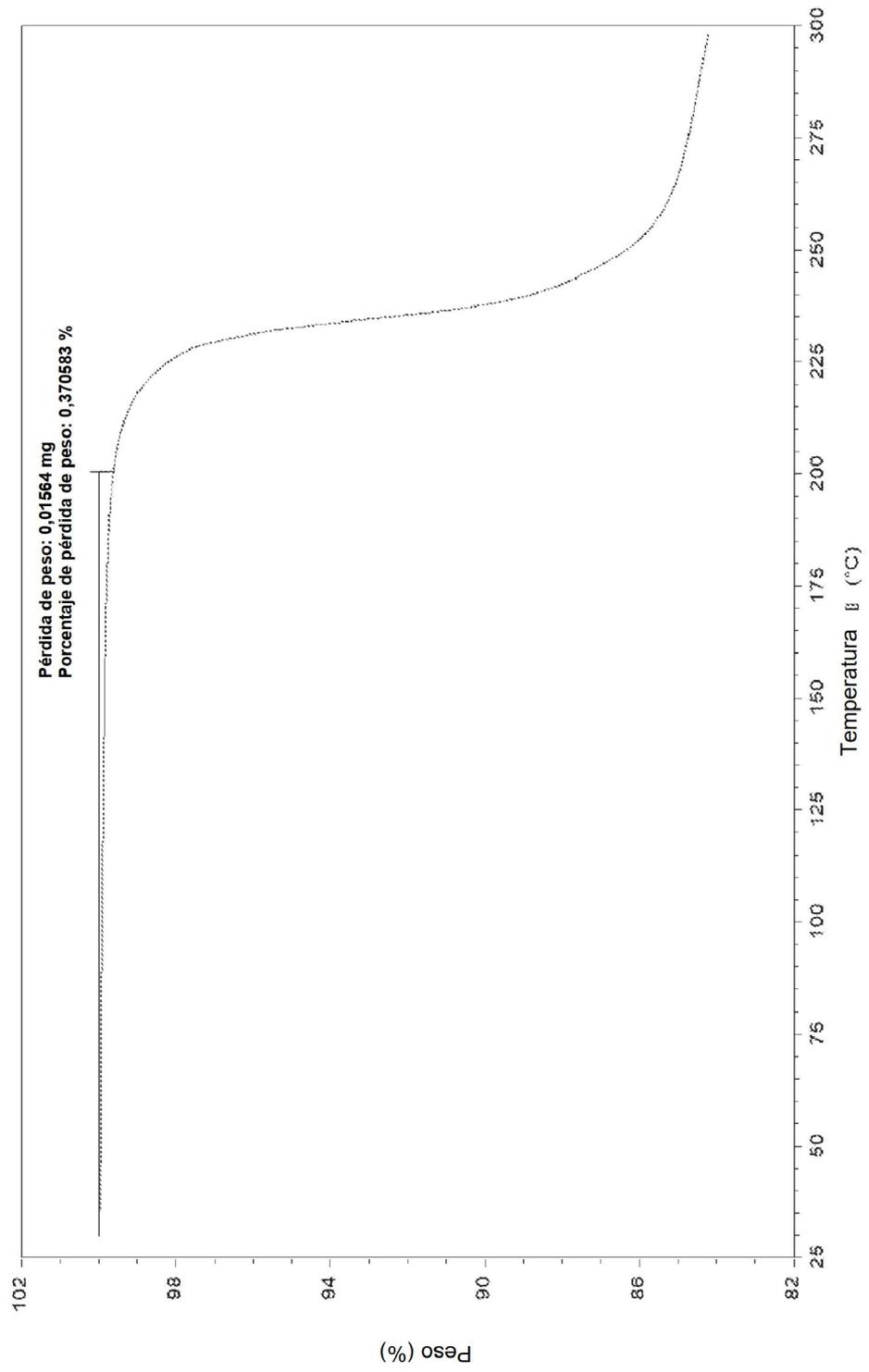


Figura 9. Un espectro FTIR de la Forma I de cocrystalos de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico

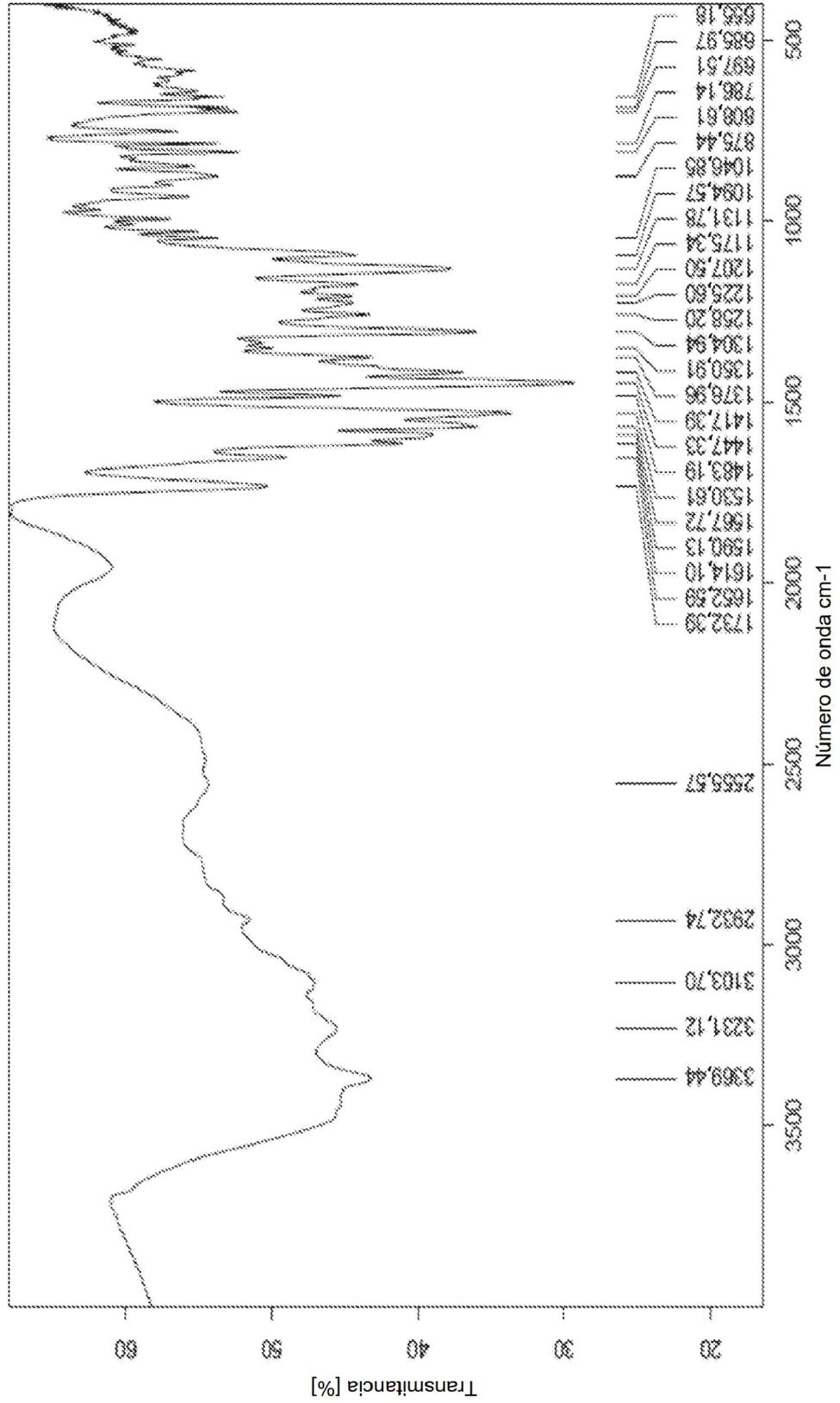


Figura 10. Un espectro Raman de la Forma I de co cristales de de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico

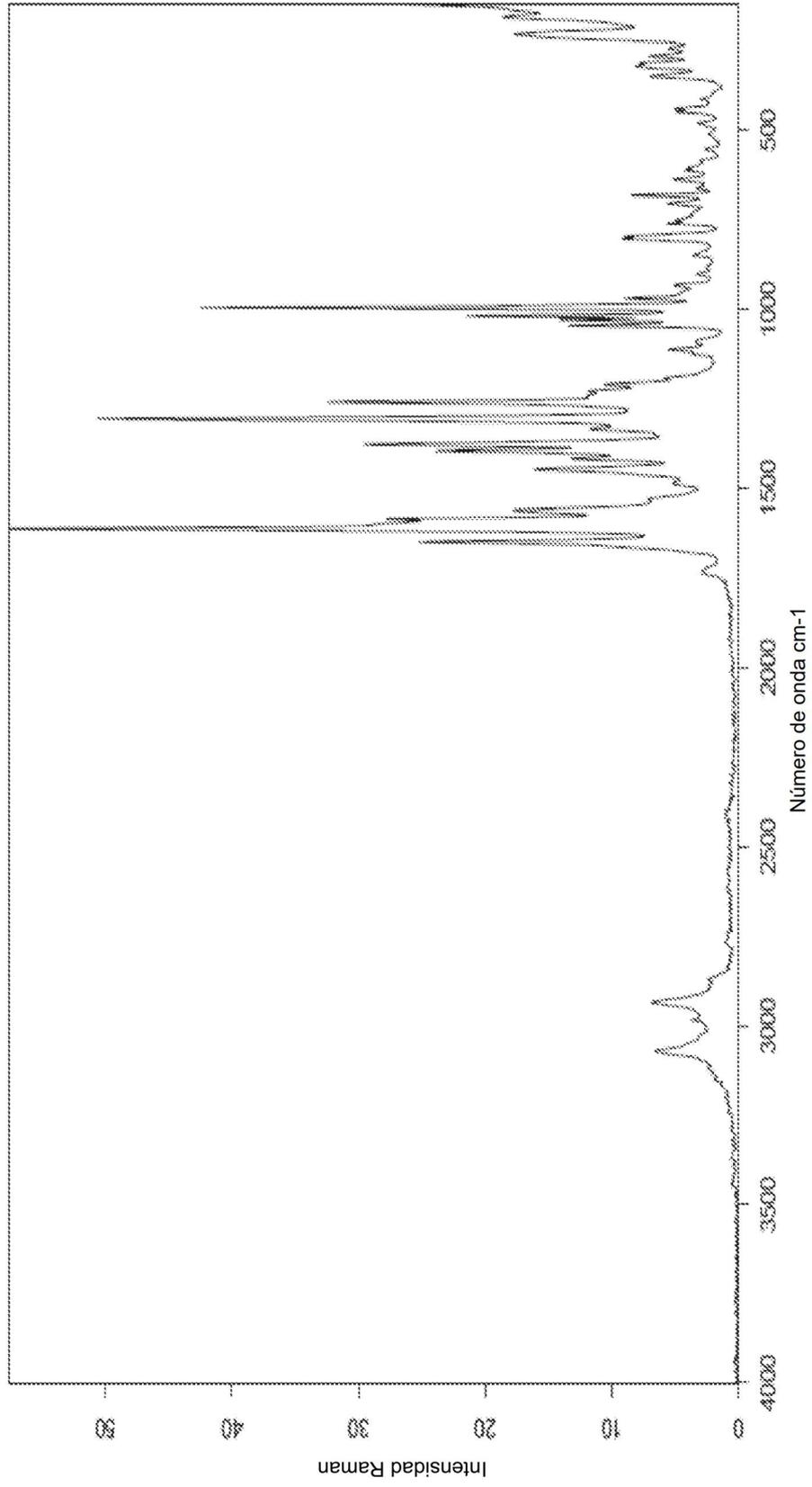


Figura 11. Un espectro de ^{13}C RMN de la Forma I de cocrisales de clorhidrato de Nilotinib ácido L-tartárico.

